



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 738262 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

C07D211/60 A C07D211/78 B
C07D401/06 B C07D409/06 B
A61K031/445 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1995.01.03

(30) Prioridade: 1994.01.04 DK 1994
1994.11.09 DK 129094

(43) Data de publicação do pedido:
1996.10.23

(45) Data e BPI da concessão:
2000.04.19

(73) Titular(es):

NOVO NORDISK A/S.
NOVO ALLÉ DK-2880 BAGSVAERD

DK

(72) Inventor(es):

HENRIK SUNE ANDERSEN
URSULA SONNEWALD
FREDERIK CHRISTIAN GRONVALD
HANS PETERSEN
TINE KROGH JORGENSEN

DK
DK
DK
DK
DK

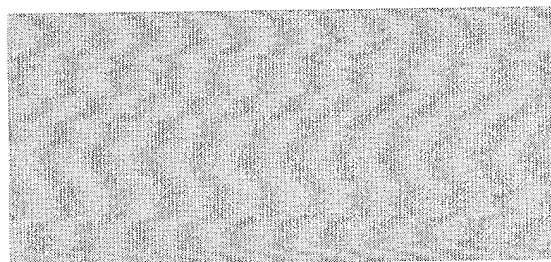
(74) Mandatário(s):

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
RUA D. JOÃO V, 9, 2º AND.-DTO. 1250 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: NOVOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

(57) Resumo:



MEMORIA DESCRITIVA

NOVOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a ácidos carboxílicos N-substituídos azaheterocíclicos novos e ésteres derivados nos que uma cadeia de alquila substituído forma parte do N-sustituyente ou sais derivados, a métodos para sua preparação, a composições que os contém, e a seu uso para o tratamento clínico de estados dolorosos, hiperalgésicos e/ou inflamatórios nos que as fibras C jogam um papel patofisiológico ao provocar a dor ou a inflamação neurogénicas.

Estado da técnica

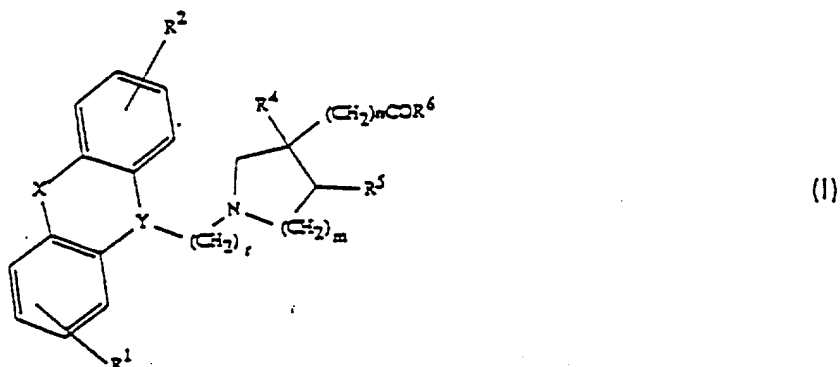
O sistema nervoso exerce um efeito profundo sobre a resposta inflamatória. A estimulação antidrómica dos nervos sensoriais produz uma vasodilatação localizada e uma permeabilidade vascular aumentada (Janecso et al. Br. J. Pharmacol. 1967, 31, 138-151) e observa-se uma resposta parecida depois da injeção de péptidos que se sabe, que estão presentes nos nervos sensoriais. A partir desta e de outras informações, postula-se que os péptidos libertados das terminações nervosas sensoriais mediam em muitas respostas inflamatórias em tecidos como, por exemplo, a pele, articulações, tracto urinário, olho, meninges, e os tractos gastrointestinal e respiratório. Por tanto, a inibição da liberação e/ou actividade dos péptidos dos nervos sensoriais pode ser útil no tratamento de, por exemplo, a artrite, dermatite, rinite, asma, cistite, gengivite, tromboflebite, glaucoma, doenças gastrointestinais ou a dor de cabeça.

Na patente de EUA Nº. 4,383,999 e Nº. 4,514,414 e na EP 236342 assim como na EP 231996 alguns derivados de ácidos carboxílicos azaeterocíclicos N-(4,4-disubstituído-3-butenilo) são reivindicados como inibidores da absorção do ácido gamma-aminobutírico (GABA). Na EP 342635 e na EP 374801, os ácidos carboxílicos azaheterocíclicos n-substituídos nos que um grupo éter de oxima e um grupo éter de vinilo formam parte do N-sustituyente respectivamente são reivindicados como inibidores da absorção do GABA. Além disso, em WO 9107389 e WO 9220658, os ácidos carboxílicos azacíclicos N-substituídos são reivindicados como inibidores da absorção do GABA. EP 221572 reivindica que os ácidos 1-ariloxialquil-piridina-3-carboxílicos são inibidores da absorção do GABA.

Além das referências anteriormente citadas, a patente de EUA Nº. 3,074,953 expõe o etiléster do ácido 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-1-propil)-4-fenil-4-piperidinocarboxílico como um remédio psicotrópico. Os derivados do éster do ácido 1-sustituído 4-fenil-4-piperidinocarboxílico análogos do composto anteriormente citado são descritos como analgésicos, antiespasmódicos e psicotrópicos (J. Med. Chem. 1967, 10, 627-635 e J. Org.Chem. 1962, 27, 230-240). Em JP 49032544, JP 48040357, FR 2121423, GB 1294550 e de 2101066, as carboxamidas 1-sustituídas 4-dialquilamino-4-piperidina são descritos como agentes psicotrópicos para o tratamento da esquizofrenia e como inibidores da inflamação. Além disso, a patente de EUA Nº. 3,177,211 expõe as 10-((aminocarbamil-1-piperidil)alquil)fenzotiazinas como úteis em forma de agentes hipotensivos, anti, antipiréticos e sedativos. No exemplo 7 especificamente descrevem-se os compostos 10-(3-(3-carbometoxi-1-piperidil)propil)fenotiazina e 10-(3-(3-carbohexoxi-1-piperidil)propil)fenotiazina.

Descrição da invenção

A presente invenção refere-se a ácidos carboxílicos azaheterocíclicos n-substituídos novos e ésteres derivados, da fórmula I



na que R¹ e R² são independentemente hidrogénio, halógeno, trifluorometilo C₁₋₆-alquila o C₁₋₆-alcoxi; e é $\text{>}\underline{\text{N}}\text{-CH}_2$, $\text{>}\underline{\text{CH}}\text{-CH}_2$ o $\text{>}\underline{\text{C}}\text{=CH}$ onde só o átomo sublinhado participa no sistema cíclico; X -O-, -S-, -CR⁷R⁸, -CH₂CH₂, -CH = CH-CH₂, -CH₂-CH = CH, -CH₂CH₂CH₂, -CH = CH, -NR⁹-(C=O), -O-CH₂, -(C=O) o -(S=O) onde R⁷, R⁸ e R⁹ são independentemente hidrogénio ou C₁₋₆-alquila; r é 1, 2, ó 3; m é 1 ó 2 e n é 1 quando m é 1 e n é 0 quando m é 2; R⁴ e R⁵ representam cada um hidrogénio ou podem - quando m é 2 - representar juntos um enlace; e R⁶ é OH ou C₁₋₈-alcoxi; ou um sal derivado farmacéuticamente aceitável, com a condição de que os compostos 10-(3-(3-carbometoxi-1-piperidil)propil)fenotiazina e 10-(3-(3-carbohexoxi-1-piperidil)propil)fenotiazina não estejam incluídos.

Os compostos da fórmula I podem existir como isómeros geométricos e ópticos, e todos os isómeros e misturas derivadas são incluídas aqui. Os isómeros podem ser separados mediante métodos standard tais como as técnicas cromatográficas ou a cristalização fracionada de sais adequadas.

Preferentemente, os compostos da fórmula I existem como os isómeros individuais geométricos ou ópticos.

Os compostos segundo a invenção podem opcionalmente existir como sais de adição ácidos farmacêuticamente aceitáveis ou - quando o grupo ácido carboxílico não é esterificado - como sais metálicos farmacêuticamente aceitáveis ou - opcionalmente alquilatadas sais de amônio.

Exemplos de tais sais incluem sais de adição ácidos orgânicos e inorgânicos tais como hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, citrato, lactato, tartrato, oxalato ou sais de adição ácidos orgânicos ou inorgânicos parecidos farmacêuticamente aceitáveis, e incluem os sais derivados farmacêuticamente aceitáveis catalogados no Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) que se incorporam aqui como referência.

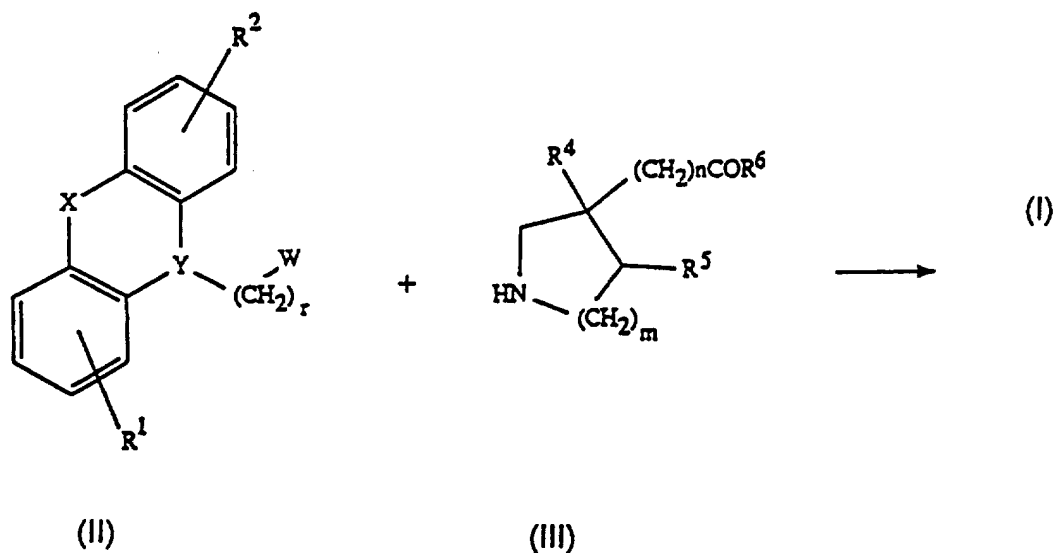
Tal e como se usa aqui, o termo “paciente” inclui qualquer mamífero que poderia beneficiar do tratamento para a inflamação neurogênica. O termo refere-se particularmente a um paciente humano, porém não se pretende que se limite a este.

Foi demonstrado que os compostos novos da fórmula I inibem a inflamação neurogênica que implica a libertação de neuropeptídeos das terminações periféricas e centrais das fibras-C sensoriais. Isso pode-se demonstrar experimentalmente em modelos animais de dor induzido por formalina ou edema nas extremidades (Wheeler e Cowan, Agents Actions 1991, 34, 264-269) nos que os compostos novos da fórmula I mostram um efeito inibitório potente. Os compostos da fórmula I podem usar-se para tratar todos os estados dolorosos, hiperalgésicos e/ou inflamatórios nos que as fibras-C jogam um papel patofisiológico provocando a dor ou inflamação neurogênicos, ou seja:

Estados agudamente dolorosos, exemplificados pela dor de cabeça, dor pós-operatória, queimaduras, machucados, dor pós-herpético (Zoster) e a dor como a que está geralmente associada à inflamação aguda; os estados crônicos, dolorosos e/ou inflamatórios exemplificados por vários tipos de neuropatia (diabética, postraumática, tóxica), nevralgia, artrite reumatoide, espondilose,

gota, doença inflamatória do intestino, pró-estadoses, dor por câncer, dor de cabeça crônica, tosse, asma, pancreatite crônica, doença inflamatória da pele incluindo a psoríase e a dermatite auto-imunitária, e a dor osteoporótica.

Os compostos da fórmula I podem ser preparados pelo seguinte método:



Um composto da fórmula II no que R^1 , R^2 , X, E, e r são tal como foi definido anteriormente e W é um grupo de partida adequado como, por exemplo, halógeno, p-tolueno sulfonato ou mesilato pode reagir com um composto azaheterocíclico da fórmula III na que R^4 , R^5 , R^6 , m e n são tal como foi definido anteriormente. Esta reação da alquila pode ser realizada em um solvente como acetona, dibutiléter, 2-butanona, etilmetilcetona, etilacetato, tetrahydrofurano (THF) ou tolueno em presença de uma base por exemplo, carbonato potássico e um catalisador, por exemplo, um ioduro de metal alcalino a uma temperatura superior à temperatura de refluxo para o solvente usado durante por exemplo, 1 a 120 h. Se os ésteres forão preparados nos que R^6 é alcoxi, os compostos da fórmula I nos que R^6 é OH podem ser preparados por hidrólise do grupo éster, preferentemente à temperatura ambiente numa mistura de uma solução de hidróxido de metal alcalino aquoso e um álcool como o metanol ou etano, por exemplo, durante mais ou menos 0.5 a 6 h.

Os compostos da fórmula II e III podem ser preparados rapidamente por métodos conhecidos pelos expertos na matéria.

Sobre certas circunstâncias pode ser necessário proteger os intermediários usados, nos métodos anteriores por exemplo. um composto da fórmula III com grupos de proteção adequados. O grupo ácido carboxílico pode, por exemplo, ser esterificado. A introdução e extracção de tais grupos são descritas em "Protective Groups in Organic Chemistry" J.F.W. McOrnie ed. (Nova York, 1973).

Métodos farmacológicos

Os valores para a inibição in vivo da dor ou edema induzidos pela formalina para os compostos da presente invenção foram comprovados em ratões essencialmente pelo método de Weeler-Aceto e Cowan (Agents Action 1991, 34, 265-269).

Ratões fêmeas NMRI de uns 20 g foram injectados com 20 μ l 1 % de formalina na pata posterior esquerda. Os animais foram então colocados sobre uma tábua quente (31°C), e a resposta à dor anotada. Depois de 1 h foram sacrificadas e sangradas. As patas traseiras direita e esquerda foram seccionadas e a diferença de peso entre as patas foi usada, como indicação da resposta do edema das patas injectadas com formalina.

Os valores para a inibição de resposta à dor induzida por formalina para alguns compostos representativos são registrados na tábua 1.

TABUA 1

Inibição da resposta à dor induzida por formalina a 0.1 mg/kg

Exemplo núm.	% Inibição de dor
4	50
5	13
7	35
10	35
11	29

Para as indicações anteriores, a dosificação variará dependendo do composto da fórmula I empregado, do modo de administração e da terapia desejada. Mas, em geral, obtém-se resultados satisfatórios com uma dosificação de mais ou menos 0.5 mg a mais ou menos 1000 mg, preferentemente de por volta de 1 mg a 500 mg dos compostos da fórmula I, convenientemente administrada em 1 a 5 doses diárias, opcionalmente em forma de "liberação prolongada". Normalmente, as formas de dosificação adequadas para a administração oral constam de mais ou menos 0.5 mg a 1000 mg, preferentemente de mais ou menos 1 mg a 500 mg dos compostos da fórmula I misturados com um suporte farmacêutico ou diluente.

Os compostos da fórmula I podem ser administrados numa forma de sal de adição ácida farmacêuticamente aceitável ou, quando seja possível, como um sal metálico ou um alquilamonio inferior. Tais formas de sal exibem aproximadamente a mesma ordem de actividade que as formas de base livre.

Está invenção também se refere a composições farmacêuticas que incluem um composto da fórmula I ou um sal derivado farmacêuticamente aceitável e,

normalmente, tais composições também contém um suporte ou diluente farmacêutico.

As composições que contém os compostos desta invenção podem ser preparadas por técnicas convencionais e aparecer em formas convencionais como, por exemplo, cápsulas, comprimidos, soluções ou suspensões.

O suporte farmacêutico empregado pode ser um suporte convencional sólido ou líquido. Exemplos de suportes sólidos são lactose, terra alba, sucrosa, talco, gelatina, agar, petina, acácia, estearato de magnésio e ácido esteárico. Exemplos de suportes líquidos são xarope, azeite de amendoim, azeite de azeitona e água.

Da mesma forma, o suporte ou diluente pode incluir qualquer material de retardamento temporal conhecido na técnica, como o monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo, só ou misturado com cera.

Se usamos um suporte sólido para a administração oral, a preparação pode ser encapsulada, colocada numa cápsula de gelatina dura, em pó ou em forma granulada ou pode estar em forma de tablete ou pastilha. A quantidade de suporte sólido variará amplamente, porém normalmente será à volta de 25 mg a 1 g. Se usamos um suporte líquido, a preparação pode ser em forma de um xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole ou líquido injectável estéril como uma suspensão ou solução de líquido aquoso ou não aquoso.

Geralmente, os compostos desta invenção são dispensados em forma de dosificação unitária incluído 50-200 mg de ingrediente activo em/ou junto a um suporte farmacêuticamente aceitável por dosificação unitária.

A dosificação dos compostos segundo esta invenção é de 1-500 mg/dia, por exemplo por volta de 100 mg por dose, ao ser administrada aos pacientes por exemplo seres humanos, como um medicamento.

Uma tablete normal que pode ser preparada por técnicas convencionais de meter na cápsula contém

Núcleo:

Composto activo (como composto livre ou sal derivada)	100 mg
Dióxido de sílica coloidal (Aerosil®)	1.5 mg
Celulosa, microcrist. (Avicel®)	70 mg
Goma de celulosa modificada (Ac-Di-Sol®)	7.5 mg
Estearato de magnésio	

Revestimento:

HPMC	aprox	9 mg
*Mywacett® 9-40 T	aprox	0.9 mg

*Monoglicérido acílico usado como plastificante para revestimento de filme.

A via de administração pode ser qualquer via que transporte eficazmente o composto activo ao lugar da acção apropriado ou desejado, como a oral ou parenteral por exemplo retal, transdérmica, subcutânea, intra-nasal, intramuscular, intravenosa, intra-retal, solução oftálmica ou uma pomada, sendo preferida a via oral.

EXEMPLOS

O processo para preparar os compostos da fórmula I e as preparações que as contém é ilustrado com maior detalhe nos seguintes exemplos, que não devem ser interpretados como limitadores.

A partir de agora, TLC é cromatografia de capa fina e THF é tetrahydrofurano, CDCl_3 é deutério clorofórmio e DMSO-d_6 é hexadeutério dimetilsulfóxido. As estruturas dos compostos são confirmadas bem por análise elementar ou por NMR (Ressonância Magnética Nuclear ou RMN) onde os picos destinados aos prótons característicos nos compostos do título são apresentados quando seja

apropriado. Os cambios $^1\text{H-NMR}$ (δ_{H}) são dados em partes por milhão (ppm). M.p. é ponto de fusão e dá-se em $^{\circ}\text{C}$ sem corrigir. A cromatografia de coluna foi efectuada usando a técnica de por W.C. Still et al, J. Org. Chem. (1978), 43, 2923-2925 sobre gel de sílica Merck 60 (Art. 9385). O análise sobre CLAR foi realizado usando uma coluna de $5\mu\text{m}$ C18 4 x 250 mm, eluição com um gradiente 20-80% de 0.1% ácido trifluoroacético/acetonitrilo e 0.1 % ácido trifluoroacético/água durante 30 minutos a 35°C . Os compostos usados, como materiais de partida são ou bem compostos conhecidos ou compostos que podem rapidamente ser preparados por métodos conhecidos em si.

EXEMPLO 1a

Hidrocloreto de ácido (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

Uma solução de bromuro de ciclopropilomagnésio em THF seco (obtido a partir de ciclopropilobromuro (12.1 g, 0.10 mol), aparas de magnésio (2.45 g, 0.10 mol) e THF seco (65 ml)) foi colocada sobre de uma atmosfera de nitrogénio. E agregou-se-lhe gota a gota de uma solução de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (10.4 g, 0.05 mol) em THF seco (25 ml) e quando a adição foi completada, a mistura foi aquecida a refluxo durante 30 minutos. A mistura de reacção foi arrefecida sobre um banho de gelo e agregou-se-lhe cuidadosamente cloruro de amónio saturado (50 ml). A mistura foi neutralizada com 2 N ácido hidrocloreídrico e extraída com éter dietílico (2 x 200 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4) e o solvente foi vaporizado ao vazio para dar 13.1 g de 5-ciclopropil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ol cru.

O álcool cru anterior (13.1 g) foi dissolvido em diclorometano (150 ml) e agregou-se-lhe gota a gota uma solução de bromuro de trimetilsililo (9.2 g, 0.06 mol) em diclorometano (50 ml). Quando a adição foi completada a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos e agregou-se-lhe água (50 ml). As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com bicarbonato sódico saturado (2 x 50 ml). A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4) e o solvente foi vaporizado ao vazio para dar 16.5g de 5-(3-bromo-1-propilideno)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno cru como um sólido.

Uma mistura do bromuro cru anterior (6.3 g, 20 mmol), etilo (R)-3-piperidinocarboxilato (4.7 g, 30 mmol), carbonato potásico (5.5 g, 40 mmol) e acetona (50 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 124 h. A mistura foi filtrada e o solvente foi vaporizado ao vazio. O resíduo oleoso foi purificado sobre gel de sílica (200 g, etilacetato/n-heptano = 1/1) para dar 4.4 g de éster etílico do ácido (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-ilideno)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico como um azeite. $R_f = 0.38$ (SiO_2 ; etilacetato/n-heptano = 1:1).

O éster anterior (4.4 g, 11 mmol) foi dissolvido em etano (40 ml) e agregou-se-lhe 4 N hidróxido sódico (8.3 ml). A mistura foi agitada enérgicamente à temperatura ambiente durante 7 h. Agregou-se-lhe diclorometano (700 ml) contínuo de 2.5 N ácido hidrocloreídrico até pH 1. As fases foram separadas, a fase orgânica secada (MgSO_4) e o solvente foi vaporizado ao vazio. O resíduo foi reevaporado duas vezes com acetona e depois triturado com uma mistura de acetona e éter dietílico. O sólido foi isolado por filtração e secado em ar para dar 2.2 g do composto do título como um sólido.

M.p. 206-208°C. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_2$, HCl:

C, 72.4%; H, 7.1%; N, 3.5%; Encontrado:

C, 72.1%; H, 7.3%; N, 3.3%.

Por um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1a foram preparados os compostos seguintes:

EXEMPLO 1b

Dihidrocloruro de ácido (S)-1-(3-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-ilideno)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

M.p. 216-218°C. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ_H 1.43 (bs, 1H), 1.78 (bs, 2H), 1.96 (bs, 1H), 2.5 (bd, 1H, CH-COOH), 2.84 (bm, 2H), 3.16 (bs, 2H), 3.26 (bs, 4H), 3.34 (s, 4H), 5.78 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H, C=CH-CH₂), 7.12-7.29 (m, 7H).

EXEMPLO 1c

Hidrocloruro de ácido 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-ilideno)-1-propil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinocarboxílico

M.p. 140-145°C. Calculado para C₂₄H₂₅NO₂, HCl, C₃H₆O:

C, 71.4%; H, 7.1%; N, 3.1%; Encontrado:

C, 71.5%; H, 6.9%; N, 3.1%.

EXEMPLO 1d

Hidrocloruro de ácido (R)-1-(3-(fluoren-9-ilideno)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

M.p. 217-219°C. Calculado para C₂₂H₂₃NO₂, HCl, 1/4H₂O

C, 70.6%; H, 6.5%; N, 3.7%; Cl, 9.5%; Encontrado:

C, 70.8%; H, 6.6%; N, 3.5%; Cl, 9.4%.

EXEMPLO 1e

Hidrocloreto de ácido (R)-1-(3-(3-metil-10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-ilideno)1-propil)-3-piperidinocarboxílico

M.p. 218-221°C. Calculado para $C_{24}H_{29}NO_2 \cdot HCl$:

C, 72.87 %; H, 7.35 %; N, 3.40 %; Encontrado:

C, 72.60%; H, 7.58%; N, 3.24%.

EXEMPLO 2

Sal de sodio de ácido 1-(3-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-ilideno)-1-propilo)-3-piperidinocarboxílico

Uma solução de bromuro de ciclopropilomagnésio em THF seco (obtido a partir de ciclopropilobromuro (8.0 g, 0.067 mol), aparas de magnésio (1.3 g, 0.053 mol) e THF seco (35 ml)) foi colocada sobre uma atmosfera de nitrogénio. Agregou-se-lhe gota a gota uma solução de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (6.0 g, 0.028 mol) em THF seco (15 ml) e quando a adição foi completa, a mistura foi aquecida a refluxo durante 30 minutos. A mistura de reacção foi arrefecida em um banho de gelo e agregou-se-lhe cuidadosamente cloruro de amónio saturado (35 ml). A mistura foi diluída com água (50 ml) e extraída com éter dietílico (2 x 50 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, secados (Na_2SO_4) e o solvente foi vaporizado ao vazio para dar 8.6 g de 5-ciclopropil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol cru.

Ao álcool cru anterior (8.6 g) agregou-se-lhe ácido acético glacial (60 ml). A mistura foi arrefecida em um banho de gelo e agregou-se-lhe uma mistura de ácido acético glacial (30 ml) e 47% ácido hidrobromico (15 ml). A mistura foi agitada durante 30 minutos, vertida em água (300 ml) e extraída com éter dietílico (2 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas (Na_2SO_4) e o solvente foi vaporizado ao vazio para dar um resíduo que

foi recristalizado a partir de éter dietílico. Isso deu 6.8 g de 5-(3-bromo-1-propilideno)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno como um sólido. M.p. 88-89°C.

Uma mistura do bromuro anterior (5.0 g, 16 mmol), etilo 3-piperidincarboxilato (3.2 g, 20 mmol), carbonato potásico (7.3 g, 53 mmol) e acetona (150 ml) foi aquecida a refluxo durante 15 h. A mistura foi filtrada e o solvente foi vaporizado ao vazio. O resíduo oleoso foi dissolvido em etilacetato (60 ml) e lavado com 2 N ácido hidrocloreídrico (2 x 30 ml). A fase orgânica foi secada e o solvente vaporizado ao vazio. O resíduo foi dissolvido em acetona (25 ml), tratado com gás de hidrogenocloruro e a mistura foi diluída com éter dietílico (120 ml). O solvente foi decantado e o resíduo oleoso foi secado ao vazio para dar 5.6 g de hidrocloreto de éster etílico do ácido 1-(3-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-ilideno)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico como um sólido amorfo.

O éster anterior (4.5 g, 11 mmol) foi dissolvido em etano (80 ml), agregou-se-lhe 32% hidróxido sódico (180 ml) e a mistura foi aquecida a refluxo durante 1h. A mistura de reacção arrefecida agregou-se-lhe uma mistura de diclorometano e etilacetato. As fases foram separadas e a fase aquosa foi tratada com carvão activo e filtrada através de um filtro millipore (0.22 µm). O solvente foi vaporizado do filtrado ao vazio e o resíduo foi dissolvido numa mistura de água e diclorometano (1:3). As fases foram separadas, a fase orgânica secada (MgSO₄) e o solvente vaporizado ao vazio. O resíduo foi dissolvido em água e liofilizado para dar 3.0 g do composto de título como um sólido amorfo.

¹H-NMR(DMSO- d₆) δ 5.47 (t, 1H); 6.94 (s, 2H).

EXEMPLO 3

Hidrocloreto de ácido 1-(3-(tiofanten-9-ilideno)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

Uma solução de brometo de ciclopropilomagnésio em THF seco (obtido a partir de ciclopropilobrometo (18.2 g, 0.15 mol), aparas de magnésio (2.9 g, 0.12 mol) e THF seco (80 ml)) foi colocada sobre uma atmosfera de nitrogénio. Agregou-se-lhe gota a gota uma solução de tiofanten-9-ona (12.7 g, 0.06 mol) em THF seco (70 ml) e quando a adição foi completada, a mistura foi aquecida a refluxo durante 20 minutos. A mistura de reacção foi arrefecida em banho de gelo e agregou-se cuidadosamente cloreto de amónio saturado (70 ml). A mistura foi diluída com água (100 ml) e extraída com éter dietílico (2 x 100 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, secados (Na_2SO_4) e o solvente foi vaporizado ao vazio para dar 25.2 g de 9-ciclopropil-9H-tiofanten-9-ol cru.

Ao álcool cru anterior (25.2 g) agregou-se-lhe ácido acético glacial (120 ml). A mistura foi arrefecida em banho de gelo e agregou-se-lhe uma mistura de ácido acético glacial (60 ml) e 47% ácido hidrobromico (30 ml). A mistura foi agitada durante 30 minutos, vertida em água (600 ml) e extraída com éter dietílico (3 x 200 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas (Na_2SO_4) e o solvente foi vaporizado ao vazio para dar 19.5 g de 9-(3-bromo-1-propilideno)-9H-tiofanten-9-ol. $R_f = 0.35$ (SiO_2 ; THF/heptano = 1:9) cru.

Uma mistura do brometo cru anterior (2.0 g, 6.3 mmol), etilo 3-piperidino-carboxilato (1.2 g, 7.5 mmol), carbonato potássico (2.9 g, 21 mmol) e acetona (60 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h e então aquecida a refluxo durante 16 h. A mistura foi filtrada e o solvente foi vaporizado ao vazio.

O resíduo oleoso foi purificado sobre gel de sílica (diclorometano/metanol = 98:2) para dar 1.3 g de éster etílico do ácido 1-(3-(tioxanten-9-ilideno)-1-propilo)-3-piperidinocarboxílico como um azeite. $R_f = 0.21$ (SiO_2 ; diclorometano/metanol = 98:2).

O éster anterior (0.74 g, 1.8 mmol) foi dissolvido em etano (25 ml) e agregou-se-lhe 40% hidróxido sódico (6 ml). A mistura foi aquecida a refluxo durante 1 h. Agregou-se-lhe 10% de ácido hidrocloreídrico (25 ml) contínuo de diclorometano (150 ml). As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água, secada (NaSO_4) e o solvente foi vaporizado ao vazio para dar 0.6 g do composto do título como um sólido. M.p. 150-160°C. Uma amostra foi dissolvida em acetona e precipitada, com éter dietílico. O sólido formado foi isolado por filtração e secado ao vazio.

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$, HCl , $1/2\text{H}_2\text{O}$:

C, 64.3%; H, 6.1%; N, 3.4%; Encontrado:

C, 64.0%; H, 6.2%; N, 3.5%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.74 (t, 1H).

EXEMPLO 4

Hidrocloruro de ácido (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5-dibenz[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

A uma solução de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (8.1 g, 0.040 mol) em dibutiléter seco (60 ml) mantida sobre uma atmosfera de nitrogénio agregou-se cuidadosamente hidruro de sódio (1.6 g, 0.040 mol, 60% dispersão de azeite). A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo durante 4 h e logo se deixou esfriar a 80°C. Agregou-se-lhe 3-bromo-1-propil tetrahidro-2-piraniéter (10.7 g, 0.048 mol) e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 16 h. À mistura de reacção arrefecida agregou-se-lhe água (20 ml) e as fases foram separadas. O solvente foi vaporizado da fase orgânica e o resíduo foi dissolvido

numa mistura de metanol (150 ml) e uma solução de 4 N HCl (50 ml). A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 15 minutos e logo agitada durante 1h à temperatura ambiente. Agregou-se-lhe água (250 ml) e a mistura foi extraída com etilacetato (2 x 200 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados e o solvente vaporizado ao vazio. Isso deu um resíduo que foi novamente purificado por cromatografia sobre gel de sílica (200 g) usando uma mistura de n-heptano e etilacetato (3:2) como eluente para dar 5.5 g de 3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-1-propanol como um azeite. R_f : 0.30 (SiO_2 ; n-heptano/etilacetato = 1:1).

O álcool anterior (3.0 g, 12 mmol) foi dissolvido em tolueno (100 ml) e agregou-se-lhe trietilamina (4.0 ml). Agregou-se-lhe gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1.5 g, 19 mmol) e quando a adição foi completada, a mistura de reacção foi agitada durante 2 h. Agregou-se-lhe água e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO_4) e o solvente foi vaporizado ao vazio para dar um resíduo que foi dissolvido em acetona (50 ml). A esta solução agregou-se-lhe tartrato de éster etílico do ácido (R)-3-piperidinocarboxílico (5.4 g, 18 mmol) e carbonato potásico (4.1 g, 30 mmol) e a mistura foi aquecida a refluxo durante três dias. Deixou-se esfriar a mistura, logo se filtrou e o solvente foi vaporizado ao vazio para dar um resíduo que foi dissolvido em éter dietílico. A mistura resultante foi extraída com uma solução de 5% de ácido de tartárico (2 x 100 ml). Os extratos aquosos combinados foram lavados com éter dietílico e o pH foi ajustado a 7-8 com solução de carbonato potásico. A mistura aquosa neutralizada foi extraída com etilacetato (2 x 200 ml). Os extratos de etilacetato combinados foram lavados com água, água salina e secados (MgSO_4). O solvente foi vaporizado ao vazio para dar um resíduo que foi dissolvido em éter dietílico (50 ml) e filtrado através de gel de sílica. Isso deu 2.8 g de éster etílico do ácido (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5-dibenz[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico como um azeite.

O éster anterior (2.8 g, 7.1 mmol) foi dissolvido em etano (10 ml) e agregou-se-lhe 4 N hidróxido sódico (5.3 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 h e agregou-se-lhe ácido hidrocloreídrico concentrado até à reacção ácida (pH 1). A mistura resultante foi extraída com diclorometano (300 ml) e o extracto orgânico foi secado (MgSO_4). O solvente foi vaporizado ao vazio para dar um resíduo espumoso que foi reevaporado com acetona. Isso deu 2.3 g do composto de título como um sólido amorfo.

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}$, H_2O :

C, 65.9%; H, 7.5%; N, 6.7%; encontrado:

C, 66.1%; H, 7.6%; N, 6.2%.

EXEMPLO 5

Hidrocloreuro de ácido (R)-1-(4-(10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-butil)-3-piperidinocarboxílico

A uma solução de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina (16.2 g, 0.083 mol) em dibutiléter seco (120 ml) mantida numa atmosfera de nitrogénio, agregou-se-lhe cuidadosamente hidruro de sódio (3.2 g, 0.08 mol, 60% dispersão em azeite). A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo durante 4 h e deixou-se esfriar a 80°C . Agregou-se-lhe 4-cloro-1-butil tetrahydro-2-piraniléter (18.5 g, 0.096 mol) e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 16 h. Depois do esfriamento à temperatura ambiente, agregou-se-lhe água (40 ml), e as fases foram separadas. A fase orgânica foi vaporizada até estar seca. O resíduo foi dissolvido numa mistura de metanol (300 ml) e 4 N HCl (100 ml). A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 15 minutos e depois agitada durante 1h à temperatura ambiente. Agregou-se-lhe água (500 ml) e a mistura foi extraída com etilacetato (6 x 200 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados e o solvente vaporizado.

Isso deu um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (400 g) usando uma mistura de n-heptano e etilacetato (3:2) como eluente. Conseguiu-se 13.1 g (59%) de 4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-butanol como um azeite, que se solidificou ao esfriar-se num refrigerador durante a noite. R_f 0.34 (SiO₂; n-heptano/etilacetato = 1:1).

O álcool anterior (5.4 g, 0.02 mol) foi dissolvido em tolueno (160 ml) e agregou-se-lhe trietilamina (7 ml). Agregou-se-lhe gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2.5 ml, 0.032 mol) e quando a adição foi completada, a mistura de reacção foi agitada durante 2h. Agregou-se-lhe água e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO₄) e o solvente vaporizado ao vazio dando um resíduo que foi dissolvido em acetona (85 ml). A esta solução agregou-se-lhe tartrato de éster etílico do ácido (R)-3-piperidinocarboxílico (9.0 g, 0.03 mol) e carbonato potásico (7.0 g, 0.051 mol) e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 16h. Depois do esfriamento à temperatura ambiente e a filtração sobre adjunto de filtração (celita), o solvente foi extraído por evaporação. O resíduo foi dissolvido em éter dietílico (100 ml) e extraído com uma solução de 5 % de ácido tartárico (3 x 125 ml). Os extractos aquosos combinados foram lavados com éter dietílico e o pH foi ajustado a 7-8 com uma solução de carbonato potásico. A mistura aquosa neutralizada foi extraída com etilacetato (4 x 200 ml). Os extractos de etilacetato combinados foram lavados com água, água salina e secados (MgSO₄). O solvente foi vaporizado ao vazio dando 2.6 g (32%) de éster etílico do ácido 1-(4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-butil)-3-piperidinocarboxílico, obtido como um azeite. O resíduo foi novamente purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (65 g) usando uma mistura de diclorometano e metanol (99.2:0.8) como eluente. R_f 0.20 (SiO₂; n-heptano/etilacetato = 1:1).

O éster anterior (1.5 g, 0.0037 mol) foi dissolvido em etano (10 ml) e agregou-se-lhe uma solução de NaOH (0.52 g) em água (2 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2h. Agregou-se-lhe HCl (ácido hidrocloreídrico) concentrado até $\text{pH} < 1$ (2 ml). Agregou-se-lhe diclorometano (75 ml), contínuo de água (50 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO_4) e o solvente vaporizado ao vazio. Agregou-se-lhe acetona (15 ml) ao resíduo, que foi reevaporado. Agregou-se-lhe acetona (30 ml) ao produto branco seco, dando, depois da filtração e o secado, 1.3 g (84%) do composto de título como um sólido branco.

M.p. 222-224°C. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, HCl:

C, 69.47 %; H, 7.53 %; N, 6.75 %; Encontrado:

C, 69.26 %; H, 7.88 %; N, 6.50 %.

EXEMPLO 6

Hidrocloruro de ácido (R)-1-(2-(10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-il)etil)-3-piperidinocarboxílico

Num frasco de 500 ml de base redonda equipado com agitação magnética, termômetro, funil de adição e purificador, foi dissolvido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]-azepina (19.5 g, 0.10 mol) em tolueno seco (100 ml). Agregou-se lentamente cloruro de cloroacetilo (13.6 g, 0.12 mol). A mistura de reacção foi aquecida a 95°C durante 30 minutos e logo se deixou esfriar à temperatura ambiente. Sobre agitação, agregou-se-lhe 0.2 N NaOH (50 ml). Agregou-se-lhe mais tolueno (100 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com 0.2 N NaOH (3 x 50 ml) até $\text{pH} > 10$, e logo com água (3 x 50 ml) e água salina (50 ml). Depois do secado (MgSO_4) a fase orgânica foi vaporizada ao vazio dando um resíduo oleoso que cristalizou durante a noite. O produto conseguiu em rendimento quantitativo e foi usado para outras reacções sem purificação.

A amida crua anterior (20.0 g, 0.074 mol) foi dissolvida em THF seco (150 ml) sobre uma atmosfera de nitrogénio e arrefecida a 5°C. Agregou-se-lhe borohidruro de sódio (2.3 g, 0.06 mol) contínuo da adição lenta gota a gota de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (9.4 ml, 0.076 mol). Deixou-se a mistura de reacção agitar-se durante a noite. Colocando mais quantidades de NaBH_4 (2.0 g, 0.053 mol) e de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6 ml, 0.049 mol), e continuou-se a agitação durante a noite. Agregou-se-lhe metanol (20 ml) gota a gota e a agitação foi continuada durante 1h. Agregou-se-lhe água (80 ml) para dissolver o sal precipitado, em seguida de etilacetato (100 ml). As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com etilacetato (2 x 100 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (4 x 100 ml) e água salina (100 ml). O solvente foi vaporizado ao vazio e o resíduo foi purificado duas vezes com tolueno. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (400 g) usando diclorometano como eluente. Isso deu 15.0 g (79 %) de 5-(2-cloroetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina. R_f : 0.70 (SiO_2 ; diclorometano).

O cloruro anterior (10.0 g, 0.039 mol) foi dissolvido em acetona (175 ml) e agregou-se-lhe ioduro de potássio (3.3 g). A esta solução de tartrato de éster etílico do ácido (R)-3-piperidinocarboxílico agregou-se (18.0 g, 0.06 mol) e carbonato potásico (14.0 g, 0.12 mol) e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 72 h. Depois do esfriamento à temperatura ambiente e a filtração sobre adjunto de filtração (celita) o solvente foi extraído por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (300 g) usando uma mistura de heptano e etilacetato (1:1) como eluente. Isso deu 1.6 g (11 %) de éster etílico do ácido (R)-1-(2-(10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-il)etil)-3-piperidinocarboxílico como um azeite. R_f : 0.34 (SiO_2 ; n-heptano/etilacetato = 1:1).

O éster anterior (1.28 g, 0.0034 mol) foi dissolvido em etano (10 ml) e agregou-se-lhe uma solução de NaOH (0.52 g) em água (2 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Agregou-se-lhe HCl concentrado até pH < 1 (2 ml). Agregou-se-lhe diclorometano (75 ml), contínuo de água (50 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO₄) e o solvente vaporizado ao vazio. Agregou-se-lhe acetona (15 ml) ao resíduo que foi reevaporado. Agregou-se-lhe acetona (30 ml) ao produto branco seco, dando, depois da filtração e o secado, 1.1 g (80%) do composto do título como um sólido branco.

M.p. 246-248°C. Calculado para C₂₂H₂₆N₂O₂·HCl, $\frac{1}{4}$ H₂O:

C, 67.44 %; H, 7.02 %; N, 7.15 %; Encontrado:

C, 67.72 %; H, 7.23 %; N, 7.01 %.

EXEMPLO 7

Hidrocloreto de ácido (R)-1-(3-(3-cloro-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

Num frasco de 100 ml de base redonda equipado com agitação magnética, termômetro, entrada de nitrogênio e funil de adição, foi dissolvido 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina (1.3 g, 0.0056 mol) em tolueno seco (30 ml). Sobre nitrogênio, agregou-se-lhe lentamente cloruro de etilmalonilo (1.01 g, 0.0067 mol). A mistura de reação foi aquecida à temperatura de refluxo durante 2h e depois deixou-se esfriar à temperatura ambiente. Sobre agitação, agregou-se-lhe 0.2 N NaOH (2.5 ml) e água (30 ml). Agregou-se-lhe mais tolueno (100 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com água (3 x 50 ml) e água salina (50 ml). Depois do secado (MgSO₄) a fase orgânica foi vaporizada ao vazio dando um resíduo oleoso. O produto obtido em rendimento quantitativo foi usado para mais reações sem purificação.

Colocou-se LiAlH_4 (920 mg, 0.024 mol) num frasco seco de 250 ml de base redonda e de três pescoços, equipado com termômetro, agitação magnética e funil de adição. Sobre nitrogénio, agregou-se-lhe tolueno seco (40 ml) contínuo da lenta adição de THF (4 ml). Assegurando uma temperatura de 15-25°C pelo uso de um banho de água/gelo. A amida anterior (2.1 g, 0.0061 mol) foi dissolvida em THF seco (12 ml) e lentamente agregada à mistura de LiAlH_4 . A temperatura foi mantida a 20-25°C. Deixou-se a mistura sobre agitação durante a noite à temperatura ambiente. Agregou-se-lhe água (1 ml) gota a gota, em seguida de 4 N NaOH (1 ml) e finalmente água (3 ml). O precipitado resultante foi filtrado sobre adjunto de filtração (celita) e a solução de tolueno foi secada (MgSO_4). O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (75 g) usando uma mistura de heptano e etilacetato (1:1) como eluente. Isso deu 0.9 g (50 %) de 3-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propanol como um azeite. R_f : 0.36 (SiO_2 ; n-heptano/etilacetato = 1:1).

O álcool anterior (870 mg, 0.003 mol) foi dissolvido em tolueno (25 ml) e agregou-se-lhe trietilamina (1 ml). Agregou-se-lhe gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.5 ml, 0.006 mol) e a mistura de reacção foi agitada durante 2h. Agregou-se-lhe água (100 ml), em seguida de mais quantidades de tolueno (100 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO_4) e o solvente vaporizado ao vazio dando um resíduo que foi dissolvido em acetona de etilmetilo (50 ml). A esta solução agregou-se-lhe tartrato de éster etílico do ácido (R)-3-piperidinocarboxílico (1.4 g, 0.0047 mol) e carbonato potásico (1.0 g, 0.0072 mol) e a mistura foi aquecida a refluxo durante 24h, e foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. Depois da filtração sobre adjunto de filtração (celita), o solvente foi extraído por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (100 g) usando uma mistura de heptano e etilacetato (1:1) como eluente. Isso deu 1.0 g (79 %) de éster etílico do ácido (R)-1-(3-(3-cloro-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-

il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico como um azeite. R_f : 0.34 (SiO_2 ; n-heptano/etilacetato = 1:1)

O éster anterior (500 mg, 0.0012 mol) foi dissolvido em etano (4 ml) e agregou-se-lhe uma solução de NaOH (0.2 g) em água (1 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2h. Agregou-se-lhe HCl concentrado até pH <1 (0.75 ml). Agregou-se-lhe diclorometano (75 ml) contínuo de água (50 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO_4) e o solvente vaporizado ao vazio. O resíduo cristalizou ao agregar etilacetato, dando, depois da filtração e o secado, 0.4 g (68 %) do composto de título como um sólido branco.

M.p. 135-138°C. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$, HCl, $\frac{3}{4} \text{H}_2\text{O}$:

C, 61.48 %; H, 6.57 %; N, 6.23 %; Encontrado:

C, 61.35 %; H, 6.67%; N, 5.70 %.

EXEMPLO 8a

Hidrocloreto de ácido (R)-1-(3-(10-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

A uma solução de fenotiazina (4.0 g, 0.02 mol) em dimetilformamida seca (100 ml) mantida sobre uma atmosfera de nitrogénio, agregou-se-lhe cuidadosamente hidruro de sódio (1.0 g, 0.025 mol, 60% dispersão em azeite). Agitou-se a mistura de reacção 15 minutos. Agregou-se-lhe 1-bromo-3-cloropropano (8.0 g, 0.05 mol) e agitou-se a mistura durante a noite. Agregou-se-lhe cloruro de amónio (2.0 g, 0.04 mol), e depois de uma agitação continuada durante 30 minutos a solução foi vertida em água (300 ml). A mistura foi extraída com diclorometano (2 x 200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados (MgSO_4), filtrados e o solvente vaporizado. Isso deu um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (250 g) usando uma mistura de n-heptano e etilacetato (9:1) como eluente. 4.4 g (80 %) de 10-(3-

cloropropil)-10H-fenotiazina obteve-se como um azeite. R_f 0.55 (SiO₂; n-heptano/etilacetato = 1:1).

Dissolveu-se ioduro de potássio (10.0 g, 0.06 mol) em acetona de etilmetilo (100 ml) e aqueceu-se à temperatura de refluxo durante 1 h. O cloruro anterior (2.64 g, 0.09 mol) foi dissolvido em acetona de etilmetilo (10 ml) e agregado. A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 3h. Depois do esfriamento a perto do extremo do tubo de 60°C, agregou-se tartrato de éster etílico do ácido (R)-3-piperidinocarboxílico (2.64 g, 0.009 mol) e carbonato potásico (2.0 g, 0.014 mol). A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 24h e agitada à temperatura ambiente durante 24h. Depois da filtração sobre adjunto de filtração (celita) o solvente foi extraído por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (150 g) usando uma mistura de heptano e etilacetato (6:4) como eluente. Isso deu 2.5 g (87 %) de éster etílico do ácido (R)-1-(3-(10-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico como um azeite. R_f 0.20 (SiO₂; n-heptano/etilacetato = 1:1).

O éster anterior (1.7 g, 0.0043 mol) foi dissolvido em etano (15 ml) e agregou-se-lhe uma solução de NaOH (0.63 g) em água (2.5 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Agregou-se-lhe HCl concentrado até pH < 1 (2.5 ml). Agregou-se-lhe diclorometano (100 ml), contínuo de água (50 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO₄) e o solvente vaporizado ao vazio. O resíduo cristalizou ao agregar éter dietílico, contínuo de uma quantidade pequena de diclorometano. Isso deu, depois da filtração e o secado, 0.3 g (18 %) do composto do título como um sólido branco. A reevaporação subsequente do filtrado deu 1.08 g (62 %) do produto.

M.p. 123-128°C. Calculado para C₂₁H₂₅N₂O₂S, HCl, ⁵/₄ H₂O:

C, 58.95 %; H, 6.43 %; N, 6.55 %; Encontrado:

C, 59.19 %; H, 6.52 %; N, 6.17 %.

Por um procedimento similar ao descrito no Exemplo 8a, preparou-se os compostos seguintes:

EXEMPLO 8b

Hidrocloreto de ácido (R)-1-(3-(2-trifluorometil-10-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

M.p. 198-200°C. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d₆) δ_H 1.45 (bs, 1H), 1.79-2.13 (bm, 4H), 2.76-3.44 (bm, 8H), 4.06 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.12-7.42 (m, 6H).

EXEMPLO 8c

Hidrocloreto de ácido (R)-1 Oxo-10-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

Dissolveu-se 10-(3-Cloropropil)-10H-fenotiazina (2 g, 0.007 mol) em ácido acético glacial (40 ml), agregou-se-lhe 30 % de peróxido de hidrogénio aquoso (2.25 ml, 0.022 mol) e a mistura foi agitada durante 48 h sobre uma atmosfera de nitrogénio. A mistura de reacção foi agitada durante a noite. Os cristais precipitados, foram filtrados e lavados com água (2 x 20 ml), éter dietílico (2 x 50 ml) e secados ao vazio. Rendimento 1.38 g (64 %) de 10-(3-cloropropil)-10H-fenotiazina 5-óxido como cristais marrones chiari. M.p. 171-173°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_H 2.35 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.43 (t, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.61 (dt, 2H), 8.09 (dd, 2H).

O composto do titulo foi preparado usando 10-(3-cloropropil)-10H-fenotiazina 5-óxido em lugar de 10-(3-cloropropil)-10H-fenotiazina por um método similar ao descrito no Exemplo 8a.

M.p. > 280°C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ_H 1.46 (bd, 1H), 1.84 (bs, 2H), 2.01 (bd, 1H), 2.28 (bs, 2H), 2.89 (bd, 2H), 3.39 (bm, 2H), 3.54 (bd, 1H), 4.39 (t, 2H, N-CH₂-CH₂), 7.41 (m, 2H), 7.79 (d, 4H), 8.03 (d, 2H), 10.95 (bs, 1H), 12.85 (bs, 1H).

EXEMPLO 9

Hidrocloruro de ácido (R)-1-(3-(10-fenoxazin-10-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

A uma solução de fenoxazina (3.7 g, 0.02 mol) em dimetilformamida seca (100 ml) mantida sobre uma atmosfera de nitrogénio, agregou-se-lhe cuidadosamente hidruro de sódio (1.2 g, 0.03 mol, 60% dispersão em azeite). A mistura de reacção foi agitada durante 15 minutos. Agregou-se-lhe 1-bromo-3-cloropropano (8.0 g, 0.05 mol) e a mistura foi agitada durante a noite. Agregou-se-lhe cloruro de amónio (2.0 g, 0.04 mol), e depois de uma agitação contínua durante 30 minutos a solução foi vertida em água (300 ml). A mistura foi extraída com diclorometano (2 x 200 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secados (MgSO_4), filtrados e o solvente vaporizado ao vazio. Obteve-se 10-(3-cloropropil)-10H-fenoxazina em rendimento quantitativo como um azeite e usou-se sem mais purificação. R_f: 0.68 (SiO_2 ; n-heptano/etilacetato = 1:1).

Dissolveu-se ioduro de potássio (10.0 g, 0.06 mol) em acetona de etilmetilo (100 ml) e aqueceu-se à temperatura de refluxo durante 1h. O cloruro anterior (5.2 g, 0.02 mol) foi dissolvido em acetona de etilmetilo (10 ml) e agregado. A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 3h. Depois do esfriamento a perto do extremo do tubo de 60°C, agregou-se tartrato de éster etílico do ácido (R)-3-piperidinocarboxílico (5.3 g, 0.0018 mol) e carbonato potásico (4.0 g, 0.028 mol). A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 24h, e agitada à temperatura ambiente durante 24h. Depois da filtração sobre adjunto de filtração (celita) o solvente foi extraído por evaporação ao vazio. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (250 g) usando uma mistura de heptano e etilacetato (1:1) como eluente. Isso deu 5.2 g (67 %) de éster etílico do ácido (R)-1-(3-(10-fenoxazin-10-il)-1-

propil)-3-piperidinocarboxílico como um azeite. R_f : 0.25 (SiO_2 ; n-heptano/etilacetato = 1:1).

O éster anterior (2.34 g, 0.006 mol) foi dissolvido em etano (25 ml) e agregou-se-lhe uma solução de NaOH (0.9 g) em água (3.5 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Agregou-se-lhe HCl concentrado até $\text{pH} < 1$ (3.5 ml). Agregou-se-lhe diclorometano (150 ml), contínuo de água (70 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO_4) e o solvente vaporizado ao vazio, dando 1.8 g (77 %) de produto. Para purificar mais o produto, foi lavado com éter dietílico, etilacetato e posteriormente acetona, dando 1.2 g (50 %) do composto do título.

M.p. 217-220°C. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, HCl:

C, 64.86 %; H, 6.48 %; N, 7.20 %; Encontrado:

C, 64.56 %; H, 6.70 %; N, 6.89 %.

EXEMPLO 10

Hidrocloruro de ácido (S)-1-(3-(10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

A uma solução de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina (8.1 g, 0.040 mol) em dibutiléter seco (60 ml) mantida sobre uma atmosfera de nitrogénio, agregou-se-lhe cuidadosamente hidruro de sódio (1.6 g, 0.04 mol, 60% dispersão em azeite). A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo durante 4 h e logo deixou-se esfriar a 80°C. Agregou-se-lhe 3-bromo-1-propil tetrahydro-2-piraniléter (10.7 g, 0.048 mol) e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 16h. Depois do esfriamento à temperatura ambiente, agregou-se-lhe água (20 ml), e as fases foram separadas. A fase orgânica foi vaporizada até secar. O resíduo foi dissolvido numa mistura de metanol (150 ml) e 4 N HCl (50 ml). A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 15 minutos e logo agitada durante 1 h à temperatura ambiente. Agregou-se-lhe água (250 ml)

9

e a mistura foi extraída com etilacetato (2 x 200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados e o solvente vaporizado ao vazio. Isso deu um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (200 g) usando uma mistura de n-heptano e etilacetato (3:2) como eluente. Isso deu 5.5 g (54%) de 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo-[b,f]azepin-5-il)-1-propanol como um azeite, que se solidificou ao esfriar num refrigerador durante a noite. R_f : 0.30 (SiO_2 ; n-heptano/etilacetato = 1:1).

O álcool anterior (2.5 g, 0.0099 mol) foi dissolvido em THF seco (20 ml) e agregou-se-lhe trietilamina (2.0 ml) sobre uma atmosfera de nitrogênio. Agregou-se-lhe gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.77 ml, 0.0099 mol) e quando a adição foi completa, a mistura da reacção foi agitada durante 45 minutos e logo filtrada. Agregou-se-lhe trietilamina (3.4 ml) ao filtrado, contínuo de tartrato de éster etílico do ácido (S)-3-piperidinocarboxílico (4.55 g, 0.015 mol). A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 48h, e agitada à temperatura ambiente durante 7 dias. Depois da filtração sobre adjunto de filtração (celita) o solvente foi extraído por evaporação ao vazio. O resíduo foi novamente purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (200 g) usando uma mistura de diclorometano e metanol (9:1) como eluente, dando 0.4 g (9%) de éster etílico do ácido (S)-1-(3-(10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico como um azeite. R_f : 0.30 (SiO_2 ; diclorometano/metanol = 9:1).

O éster anterior (0.35 g, 0.89 mmol) foi dissolvido em etano (3 ml) e agregou-se-lhe 12 N NaOH (0.26 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1.5h e agregou-se-lhe 4N HCl até pH < 1 (1 ml). Agregou-se-lhe diclorometano (50 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO_4) e o solvente vaporizado ao vazio. O resíduo foi reevaporado duas vezes com acetona, dando depois do secado 0.2 g (62 %) do composto do título como um produto amorfo branco.

CLARC tempo de retenção = 21.36 minutos.

Calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_2$, HCl, $\frac{3}{4} H_2O$:

C, 66.65 %; H, 7.42 %; N, 6.76 %; Encontrado:

C, 66.99 %; H, 7.48 %; N, 6.36 %.

EXEMPLO 11

Hidrocloruro de ácido 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-pirrolidinacético

3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propanol (2.0 g, 0.0079 mol, preparado como se descreve no exemplo 10), foi dissolvido em THF seco (25 ml) sobre uma atmosfera de nitrogénio, e agregou-se-lhe trietilamina (2.75 ml). Agregou-se-lhe cloruro de metanosulfonilo (0.61 ml, 0.0079 mol) gota a gota e quando a adição foi completada, a mistura de reacção foi agitada durante 45 minutos. A mistura foi filtrada e agregou-se-lhe éster metílico do ácido 3-pirrolidinacético (2.4 g, 0.012 mol) ao filtrado. A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 4h e depois agitada à temperatura ambiente durante 48h.

Agregou-se-lhe trietilamina (2.2 ml) e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 24h. Depois do esfriamento à temperatura ambiente, o solvente foi extraído por evaporação ao vazio. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (125 g) usando uma mistura de diclorometano e metanol (9:1) como eluente, dando 0.9 g (27%) de éster metílico do ácido 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-pirrolidinacético como um azeite. R_f: 0.15 (SiO₂; diclorometano/metanol/ácido acético = 20:2:1).

O éster anterior (0.85 g, 0.0022 mol) foi dissolvido em etano (6 ml) e agregou-se-lhe 0.5 N NaOH. Mediante a adição continuada de 0.25 N NaOH, o pH foi mantido a aproximadamente 12 durante 3 dias. Agregou-se-lhe HCl diluindo (aprox. 1 N) até pH = 7, e o solvente foi vaporizado ao vazio. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (50 g) usando uma mistura de diclorometano, metanol e ácido acético (20:2:1) como eluente. As fracções do produto foram purificadas com diclorometano, dando 0.04 g (3.8 %) de ácido 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-pirrolidinacético como um produto amorfo.

CLARC tempo de retenção = 21.66 minutos.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 1.68 (1H, m), 2.01 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.63 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.95 (2H, m), 3.13 (6H, m), 3.80 (2H, t), 6.92 (2H, t), 7.01 (2H, m), 7.06-7.18 (4H, m).

EXEMPLO 12

Hidrocloreto de ácido (R)-1-(3-(11-10-oxa-5-aza-5-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

Num frasco de 500 ml de base redonda equipado com agitação magnética, termómetro e funil de adição, dissolveu-se 5,11-dihidro-10-oxa-5-azadibenzo[a,d]ciclohepteno (4.0 g, 0.02 mol, preparado de forma similar à descrita em J.Med.Chem., 7, (1964), 609), em tolueno seco (50 ml) e agregou-se lentamente cloruro de 3-bromopropionilo (4.2 g, 0.024 mol). A mistura de reacção foi aquecida a 95°C durante 30 minutos e logo se deixou esfriar à temperatura ambiente. Sobre agitação, agregou-se-lhe 0.2 N NaOH (10 ml). Agregou-se-lhe mais tolueno (50 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com 0.2 N NaOH (3 x 20 ml) até pH > 10, e depois com água (3 x 20 ml) e água salina (20 ml). Depois do secado (MgSO₄), a fase

orgânica foi vaporizada ao vazio dando um azeite. O produto foi obtido em rendimento quantitativo e foi usado para mais reacções sem purificação.

A amida anterior (3.5 g, 0.01 mol) foi dissolvida em THF seco (20 ml) sobre uma atmosfera de nitrogênio e esfriada a 5°C. Agregou-se-lhe borohidruro sódico (0.31 g, 0.008 mol) contínuo da adição lenta gota a gota de eterato de trifluoruro de boro (2.0 ml, 0.016 mol). A mistura de reacção foi agitada durante a noite. Foi subministrado mais quantidade de borohidruro sódico (1.2 g, 0.032 mol) e eterato de trifluoruro de boro (5 ml, 0.040 mol), e continuou a agitação durante a noite. Agregou-se-lhe água para dissolver o sal precipitado, em seguida de etilacetato (100 ml). As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com etilacetato (2 x 100 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (4 x 100 ml) e água salina (100 ml). Depois do secado (MgSO_4) o solvente foi extraído por evaporação ao vazio e o produto cru foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (200 g) com diclorometano como eluente. Isso deu 0.8 g (13 %) do produto, 3-bromo-1-(11H-10-oxa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il) propano. R_f : 0.62 (SiO_2 ; diclorometano).

Dissolveu-se ioduro potásico (3.0 g, 0.018 mol) em acetona de etilmetilo (50 ml) e aqueceu-se à temperatura de refluxo durante 30 minutos. O bromuro anterior (0.8 g, 0.0025 mol) foi dissolvido em etilmetilcetona (20 ml), e agregado. A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 90 minutos. Depois do esfriamento a 60°C, agregou-se tartrato de éster etílico do ácido (R)-3-piperidinocarboxílico (0.8 g, 0.0027 mol) e carbonato potássico (0.62 g, 0.0053 mol). A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 24h, e à temperatura ambiente durante 48h. Depois da filtração por celita o solvente foi extraído por evaporação ao vazio. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (100 g, usando uma mistura de heptano e etilacetato (1:1) como eluente. Isso deu 0.4 g (37 %) de éster etílico do ácido (R)-1-(3-(11-

10-oxa-5-aza-5-dibenzo[a,d]ciclohept carboxílico como um azeite. R_f : 0.17 (SiO_2 ; n-heptano/etilacetato = 1:1).

O éster anterior (0.37 g, 0.00094 mol) foi dissolvido em etano (5 ml) e agregou-se-lhe uma solução de NaOH (0.13 g) em água (0.5 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2h. Agregou-se-lhe HCl concentrado até $\text{pH} < 1$ (0.5 ml). Agregou-se-lhe diclorometano (50 ml), contínuo de água (10 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO_4) e o solvente vaporizado ao vazio. O resíduo foi reevaporado duas vezes com acetona e uma vez com etilacetato, dando, depois do secado, 0.3 g (77 %) do composto de título como um composto amorfo.

CLARC tempo de retenção = 22.57 minutos

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$, HCl, $\frac{1}{2} \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$:

C, 64.49 %; H, 6.99 %; N, 6.27 %; Encontrado:

C, 64.32 %; H, 7.05 %; N, 5.99 %.

EXEMPLO 13

Hidrocloreto de ácido 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinocarboxílico

3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propanol (1.75 g, 0.0069 mol, preparado como se descreve no Exemplo 4) foi dissolvido em THF (20 ml) e mantido sobre uma atmosfera de nitrogénio. Agregou-se-lhe trietilamina (1.44 ml), em seguida da adição gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0.54 ml, 0.0069 mol). Quando a adição foi completada, a mistura de reacção foi agitada durante 45 minutos. A mistura de reacção foi filtrada e agregou-se hidrocloreto de éster etílico do ácido 1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinocarboxílico (1.99 g, 0.01 mol) e trietilamina (2.4 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 9 dias. Agregou-se-lhe mais THF, a mistura de reacção foi filtrada e o solvente foi extraído por evaporação ao vazio. O resíduo foi purificado por

cromatografia de coluna sobre gel de sílica (100 g) usando uma mistura de heptano e etilacetato (1:1) como eluente. Isso deu 2.1 g (78 %) de éster etílico do ácido 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinocarboxílico como um azeite. R_f : 0.25 (SiO_2 ; n-heptano/etilacetato = 1:1).

O éster anterior (1.7 g, 0.0044 mol) foi dissolvido em etano (10 ml) e agregou-se-lhe 4 N NaOH (2.7 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3h. Agregou-se-lhe 4 N HCl (3.8 ml) contínuo de diclorometano (100 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO_4) e o solvente vaporizado ao vazio dando 1.3 g (76 %) do composto de título como um produto amorfo branco.

CLARC tempo de retenção = 21.16 minutos

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, HCl, H_2O :

C, 66.26 %; H, 7.01 %; N, 6.72 %; Encontrado:

C, 66.57 %; H, 7.21 %; N, 6.33 %.

EXEMPLO 14

Hidrocloruro de ácido (R)-1-(3-(6,7-Dihidro-5-dibenzo[b,g]azocin-12-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

Num frasco de 100 ml de base redonda equipado com agitação magnética, termómetro e funil de adição, dissolveu-se 5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[b,g]azocina (2.1 g, 0.01 mol, preparado de forma similar à que foi descrita em Chem. Pharm. Bull., 26 (1978), 942) em tolueno seco (60 ml) e agregou-se lentamente cloruro de etilmalonilo (2.0 g, 0.013 mol). A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo durante 2h e depois deixou-se esfriar à temperatura ambiente. Sobre agitação, foi agregado 0.2 N NaOH (5 ml) e água (60 ml). Agregou-se-lhe mais tolueno (100 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com água (3 x 75 ml) e água salina

(75 ml). Depois do secado (MgSO_4), a fase orgânica foi vaporizada ao vazio dando 3.1 g (95 %) de éster etílico do ácido 3-(6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-il)-3-oxopropiônico como um azeite.

LiAlH_4 (1.4 g, 0.037 mol) foi colocado num frasco seco de 250 ml de base redonda e de três pescoços, equipado com termómetro, agitação magnética e funil de adição. Sobre nitrogénio, agregou-se-lhe tolueno seco (60 ml) contínuo da adição lenta de THF (6 ml). Assegurou-se uma temperatura de 15 - 25°C mediante o uso de um banho de água/gelo. Depois de agitar durante 30 minutos, a amida anterior (3.0 g, 0.0093 mol) foi dissolvida em tolueno seco (18 ml) e lentamente agregada à mistura de LiAlH_4 a 20-25°C. A mistura de reacção foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Agregou-se água (1.5 ml) lentamente gota a gota, em seguida de 4 N NaOH (1.5 ml) e finalmente água (4.5 ml). O precipitado resultante foi filtrado por celita. A solução de tolueno foi secada (MgSO_4) e vaporizada ao vazio. O resíduo cru foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (75 g), usando uma mistura de heptano e etilacetato (1:1) como eluente. Isso deu 0.4 g (48 %) de 3-(6,7-dihidro-5H-dibenzo-[b,g]azocin-12-il)-1-propanol, como um azeite. R_f : 0.37 (SiO_2 ; n-heptano/etilacetato = 1:1).

O álcool anterior (1.2 g, 0.0045 mol) foi dissolvido em tolueno (25 ml) e agregou-se-lhe trietilamina (1.5 ml). Agregou-se-lhe gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.75 ml, 0.009 mol) e a mistura de reacção foi agitada durante 2h. Agregou-se-lhe água (100 ml), seguida de mais quantidades de tolueno (100 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO_4) e o solvente vaporizado ao vazio dando um resíduo que foi dissolvido em acetona de etilmetilo (75 ml). A esta solução agregou-se-lhe tartrato de éster etílico do ácido (R)-3-piperidinocarboxílico (2.1 g, 0.007 mol) e carbonato potásico (1.5 g, 0.011 mol) e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 24h, e

agitada à temperatura ambiente durante 8 dias. Depois da filtração por celita ou solvente foi extraído por evaporação ao vazio. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (75 g) usando uma mistura de heptano e etilacetato (1:1) como eluente. Isso deu 1.1 g (61 %) de éster etílico do ácido (R)-1-(3-(6,7-dihidro-5-dibenzo[b,g]azocin-12-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico como um azeite. R_f 0.29 (SiO₂; n-heptano/etilacetato = 1:1).

O éster anterior (500 mg, 0.0012 mol) foi dissolvido em etano (7 ml) e agregou-se-lhe uma solução de NaOH (0.2 g) em água (1.5 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2h, e agregou-se-lhe HCl concentrado até pH < 1 (0.75 ml). Agregou-se-lhe diclorometano (100 ml), contínuo de água (50 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO₄) e o solvente vaporizado ao vazio. O resíduo foi reevaporado com acetona, agregou-se-lhe etilacetato e o produto foi filtrado e lavado com éter dietílico. Isso deu, depois do secado, 0.4 g (71 %) do composto do título como um composto amorfo.

CLARC tempo de retenção = 22.70 minutos.

Calculado para C₂₄H₃₀N₂O₂, HCl, $\frac{1}{4}$ C₄H₈O₂:

C, 68.72 %; H, 7.56 %; N, 6.41 %; Encontrado:

C, 69.12 %; H, 7.94 %; N, 6.12 %.

EXEMPLO 15

Hidrocloreto de ácido (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

Num frasco de 50 ml de base redonda equipado com agitação magnética, termómetro e funil de adição, fez-se a suspensão hidruro de sódio (0.8 g, 0.02 mol, 60 % dispersão em azeite) em tolueno seco sobre uma atmosfera de nitrogénio. Agregou-se-lhe uma solução de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-carbonitrilo (3.0 g, 0.014 mol, preparado de

maneira similar à que foi descrita em J. Med. Chem.. 6 (1963), 251) em tolueno seco (15 ml). A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo em 30 minutos e logo aquecida à temperatura de refluxo durante 150 minutos. Depois do esfriamento a 50°C, agregou-se-lhe gota a gota uma solução de 3-bromopropil tetrahidropiraniléter (4.5 g, 0.02 mol) em tolueno seco (6 ml). A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo durante 5h e logo agitada à temperatura ambiente durante a noite. Depois da filtração de sais precipitados, a solução foi lavada com 1 N HCl (100 ml), diluída com mais tolueno (100 ml) e lavada finalmente com água. Depois do secado (MgSO₄), a fase orgânica foi vaporizada ao vazio dando 7.2 g (99 %) de 5-(3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo-[a,d]ciclohepteno-5-carbonitrilo.

Sobre nitrogénio, agregou-se-lhe amida de sódio (3.5 g, 0.045 mol, 50 % suspensão em tolueno) a um frasco de 100 ml de base plana de três pescoços. O nitrilo anterior (4.0 g, 0.011 mol) foi dissolvido em tolueno seco (50 ml) e agregado. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo durante 16h. Depois do esfriamento à temperatura ambiente, agregou-se-lhe água com cuidado (100 ml). Agregou-se-lhe mais tolueno e a fase orgânica foi lavada com HCl diluído. Depois do secado (MgSO₄), a fase orgânica foi vaporizada ao vazio dando 3.0 g (81 %) de 2-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-1-propiloxi)tetrahidropirano cru como um azeite.

O tetrahidropirano anterior (3.0 g, 0.009 mol) foi dissolvido em metanol (30 ml) e agregou-se-lhe 4 N HCl (10 ml). A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo durante 15 minutos e agitada à temperatura ambiente durante 1h. Agregou-se-lhe água (50 ml) e a fase aquosa foi extraída com etilacetato (3 x 75 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secados (MgSO₄), filtrados e o solvente vaporizado ao vazio. Isso deu um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (100 g) usando

uma mistura de n-heptano e etilacetato (2:1) como eluente. Isso deu 0.6 g (24 %) de 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-1-propanol como um azeite. R_f: 0.37 (SiO₂; n-heptano/etilacetato = 1:1).

O álcool anterior (0.55 g, 0.002 mol) foi dissolvido em tolueno (25 ml) e agregou-se-lhe trietilamina (1 ml). Agregou-se-lhe gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.5 ml, 0.006 mol) e a mistura de reacção foi agitada durante 2h. Agregou-se-lhe água (75 ml), em seguida de outra quantidade de tolueno (100 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO₄) e o solvente vaporizado ao vazio dando um resíduo que foi dissolvido em acetona de etilmetilo (50 ml). A esta solução agregou-se-lhe tartrato de éster etílico do ácido (R)-3-piperidinocarboxílico (1.0 g, 0.0033 mol) e carbonato potássico (0.75 g, 0.0055 mol) e a mistura foi aquecida a refluxo durante 24h, e logo agitada à temperatura ambiente durante 72h. Depois da filtração por hyflo ou solvente foi extraído por evaporação ao vazio. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (50 g) usando uma mistura de heptano e etilacetato (1:1) como eluente. Isso deu 0.25 g (29 %) de éster etílico do ácido (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico como um azeite. R_f: 0.21 (SiO₂; n-heptano/etilacetato = 1:1)

O éster anterior (240 mg, 0.00061 mol) foi dissolvido em etano (4 ml) e agregou-se-lhe uma solução de NaOH (0.1 g) em água (1 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2h e agregou-se-lhe HCl concentrado até pH < 1 (0.4 ml). Agregou-se-lhe diclorometano (100 ml), contínuo de água (50 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO₄) e o solvente vaporizado ao vazio. O resíduo foi reevaporado com acetona, agregou-se-lhe etilacetato e o produto foi filtrado e lavado com éter dietílico. Isso deu, depois do secado, 0.2 g (73 %) do composto de título como um produto amorfo.

MS(EI) 363.2 (M^+ - HCl, 15 %).

Calculado para $C_{24}H_{29}NO_2$, HCl, $3/ H_2O$:

C, 67.52 %; H, 7.74 %; N, 3.28 %; Encontrado:

C, 67.70 %; H, 7.77 %; N, 3.44 %.

EJEMPLO 16

Hidrocloreto de ácido (R)-1-(3-Metoxi-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

Num frasco de 100 ml de base redonda equipado com agitação magnética, termómetro, entrada de N_2 e funil de adição, 3-metoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina (1.2 g, 0.0053 mol) foi dissolvido em tolueno seco (30 ml). Sobre nitrogénio, agregou-se lentamente cloruro de etilmalonilo (1.01 g, 0.0067 mol). A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo durante 2h e depois deixou-se esfriar à temperatura ambiente. Sobre agitação, agregou-se-lhe uma solução de 0.2 N NaOH (2.5 ml) em água (30 ml). Agregou-se-lhe mais tolueno (100 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com água (3 x 50 ml), e água salina (50 ml). Depois do secado ($MgSO_4$), a fase orgânica foi vaporizada ao vazio dando um resíduo oleoso. O produto foi obtido em rendimento quantitativo e foi usado para mais reacções sem purificação.

$LiAlH_4$ (800 mg, 0.021 mol) foi colocado num frasco seco de 250 ml de base plana e com três pescoços, equipado com termómetro, agitação mecânica e funil de adição. Sobre nitrogénio, agregou-se-lhe tolueno seco (40 ml) contínuo da lenta adição de THF (4 ml). Assegurou-se uma temperatura de 15-25°C pelo uso de um banho de água/gelo. Depois de agitar durante 30 minutos, a amida anterior (1.96 g, 0.0053 mol) foi dissolvida em tolueno seco (10 ml) e lentamente agregada a mistura de $LiAlH_4$, mantendo a temperatura a 20-25°C. A mistura de reacção foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Agregou-se-lhe água (1 ml) gota a gota, em seguida de 4 N NaOH (1 ml) e finalmente

água (3 ml). O precipitado resultante foi filtrado por celita. A solução de tolueno foi secada (MgSO_4) e o solvente foi extraído por evaporação ao vazio. O resíduo cru foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (75 g), usando uma mistura de heptano e etilacetato (1:1) como eluente. Isso deu 0.9 g (61 %) do produto, 3-(3-metoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propanol, como um azeite. R_f : 0.25 (SiO_2 ; n-heptano/ etilacetato = 1:1).

O álcool anterior (900 mg, 0.0032 mol) foi dissolvido em tolueno (25 ml) e agregou-se-lhe trietilamina (1.1 ml). Agregou-se-lhe gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1.0 ml, 0.013 mol) e a mistura de reacção foi agitada durante 2h. Agregou-se-lhe água (100 ml), em seguida de outra quantidade de tolueno (100 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO_4) e o solvente vaporizado ao vazio dando um resíduo que foi dissolvido em acetona de etilmetilo (50 ml). A esta solução agregou-se-lhe tartrato de éster etílico do ácido (R)-3-piperidinocarboxílico (1.44 g, 0.0048 mol) e carbonato potássico (1.1 g, 0.008 mol) e a mistura foi aquecida a refluxo durante 24h, e agitada à temperatura ambiente durante 72h. Depois da filtração por hyflo ou solvente foi extraído por evaporação ao vazio. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (50 g) usando uma mistura de heptano e etilacetato (1:1) como eluente. Isso deu 0.2 g (14 %) de éster etílico do ácido 1-(3-(3-metoxi-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico como um azeite. R_f : 0.15 (SiO_2 ; n-heptano/etilacetato = 1:1)

O éster anterior (190 mg, 0.00045 mol) foi dissolvido em etano (4 ml) e agregou-se-lhe uma solução de NaOH (0.1 g) em água (1 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2h. Agregou-se-lhe HCl concentrado até $\text{pH} < 1$ (0.4 ml). Agregou-se-lhe diclorometano (100 ml), contínuo de água (50 ml) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO_4) e o solvente vaporizado ao vazio. O resíduo foi reevaporado com acetona, agregou-

se-lhe etilacetato e o produto foi filtrado e lavado com éter dietílico. Isso deu, depois do secado, 0.13 g (67 %) do composto do título como um produto amorfo.

CLARC tempo de retenção = 22.25 minutos.

Calculado para $C_{24}H_{30}N_2O_3, HCl, 2H_2O$:

C, 61.74 %; H, 7.50 %; N, 6.00 %; Encontrado:

C, 61.83 %; H, 7.51 %; N, 5.98%.

EXEMPLO 17

Hidrocloreto de ácido (R)-1-(3-(10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

A uma solução de 11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina (10 g, 0.048 mol, Síntese. (1985), 550) em dimetilformamida seca (100 ml) mantida sobre uma atmosfera de nitrogénio, agregou-se-lhe hidruro de sódio (2.1 g, 0.052 mol, 60 % dispersão em azeite), e a mistura de reacção foi agitada durante 1.5h. Agregou-se lentamente yodometano (3.27 ml, 0.052 mol) mantendo a temperatura acima de 30°C e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura de reacção foi esfriada com cloruro de amónio saturado (20 ml) e vertida sobre água gelada (300 ml). O sólido foi filtrado e lavado com muita água e secado. Isso deu 10.4 g de 10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina crua que foi recrystalizada a partir de metanol (200 ml), para dar 6.7 g (63 %) de 10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina. M.p. 210 - 211°C.

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ_H 3.37 (s, 3H, N- CH_3), 6.90 (t, 1 H) 6.97-7.14 (m, 4H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.91 (bs, 1H, NH).

10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina (5 g, 0.022 mol) foi dissolvida em THF seco (50 ml) sobre uma atmosfera de nitrogénio. Agregou-se lentamente n-butilo de lítio (9.1 ml, 0.025 mol, 23 % solução em

hexano) esfriado num banho de gelo e agitado durante 30 minutos. Uma solução de 2-(3-bromo-1-propiloxi)tetrahydro-2H-pirano (6.28 g, 0.027 mol) se agregou em THF seco (10 ml) à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi aquecida a 60°C durante 1h e agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reacção foi esfriada com cloruro de amónio saturado (20 ml) e vertida sobre água de gelo (200 ml). A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 150 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 80 ml), secados (MgSO₄) filtrados e o solvente vaporizado ao vazio. Isso deu um resíduo (9.8 g) que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (900 ml) usando uma mistura de diclorometano e etilacetato (6:1) como eluente. Isso deu 5.7 g (69%) 10-metil-5-(3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-1-propil)-5,10-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-11-ona como um azeite. R_f: 0.57 (SiO₂; Diclorometano/etilacetato = 8:2).

Dissolveu-se 10-metil-5-(3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-1-propil)-5,10-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona (5.6 g, 0.015 mol) numa mistura de ácido acético glacial (40 ml), THF (20 ml) e água (10 ml), e a mistura foi aquecida a 45°C durante 6h. Agregou-se-lhe água (200 ml) e a mistura foi extraída com etilacetato (4 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (4 x 100 ml), secados (MgSO₄), filtrados e o solvente vaporizado ao vazio. Isso deu um resíduo (5.3 g) que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (500 ml) usando uma mistura de etilacetato e n-heptano (3:1) como eluente. Isso deu 2.3 g (53 %) de 10-metil-5-(3-hidroxi-1-propil)-5,10-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona como cristais brancos. R_f: 0.34 (SiO₂; etilacetato/n-heptano = 3:1).

M.p. 177-178°C.

Dissolveu-se 10-metil-5-(3-hidroxi-1-propil)-5,10-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona (2 g, 0.007 mol) numa mistura de THF seca (50 ml) e trietilamina (3 ml), sobre uma atmosfera de nitrogénio. Agregou-se-

9

lhe gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.69 ml, 0.009 mol) em THF (10 ml) e a mistura de reacção foi agitada durante 1h. O solvente foi extraído por evaporação ao vazio e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (200 ml). A solução orgânica foi lavada com água (3 x 50 ml), secada (MgSO_4), filtrada e o solvente vaporizado ao vazio. Isso deu 3.0 g 3-(11-oxo-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-5-il)-1-propilmetanosulfonato como um xarope.

Uma mistura do metanosulfonato anterior (2.5 g, 0.007 mmol), tartrato de éster etílico do ácido carboxílico (R)-3-piperidina (2.56 g, 0.0083 mol) e carbonato potásico seco (5.81 g, 0.042 mol) em acetona de etilometilo (50 ml) foi aquecida à temperatura de refluxo durante 60h sobre uma atmosfera de nitrogénio. A mistura de reacção foi filtrada e o concentrado resultante do filtrado foi lavado com muito etilacetato. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com cloruro de amónio saturado (1 x 100 ml), água (2 x 100 ml), água salina (1 x 50 ml), secadas (MgSO_4), filtradas e o solvente vaporizado ao vazio. O produto cru, 3.13 g de éster etílico do ácido (R)-1-(3-(10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico foi usado sem mais purificação.

O éster anterior (2.5 g, 0.006 mol) foi dissolvido numa mistura de etano (20 ml) e água (10 ml). Agregou-se-lhe hidróxido sódico (0.3 g, 0.007 mol) e a mistura de reacção foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Agregou-se-lhe água (300 ml) e a mistura foi lavada com éter dietílico (2 x 100 ml) e etilacetato (1 x 100 ml). A fase aquosa foi azedificada com HCl concentrado (2.2 ml) e lavada com diclorometano (3 x 100 ml). A evaporação da água produziu uma espuma que foi triturada com uma mistura de acetona e 2-propanol (1:1) (3 x 50 ml) e vaporizada ao vazio. O resíduo foi dissolvido numa mistura de acetona (100 ml) e 2-propanol (30 ml). Agregou-se-lhe éter dietílico (100 ml) e a mistura foi agitada durante a noite. O precipitado foi filtrado e lavado com éter

dietílico e secado ao vazio para dar 1.14 g (45 %) do composto do título como cristais brancos.

M.p. 204 - 206°C. Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O_3$, HCl, $\frac{7}{4} H_2O$

C, 59.86 %; H, 6.88 %; N, 9.11 %; Encontrado

C, 59.93 %; H, 6.97 %; N, 8.97 %;

EJEMPLO 18

Hidrocloreto de ácido (R)-1-(3-(9(H)-oxo-10-acridin-10-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico

A uma solução de acridona (15 g, 0.077 mol) em dimetilformamida seca (200 ml), agregou-se-lhe hidruro de sódio (3.7 g, 0.092 mol, 60 % dispersão em azeite mineral) em 4 porções sobre uma atmosfera de nitrogénio. A mistura de reacção foi agitada até que cessou a evolução de gás. Agregou-se-lhe gota a gota uma solução de 2-(3-bromo-1-propiloxi)tetrahydro-2H-pirano (21.7 g, 0.092 mol) em dimetilformamida seca (100 ml). A mistura de reacção foi aquecida a 80°C durante 4h e agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi vertida sobre água gelada (800 ml) e extraída com etilacetato (4 x 200 ml). Os extractos de etilacetato combinados foram lavados com água (3 x 300 ml), secados ($MgSO_4$), filtrados e o solvente vaporizado ao vazio. O resíduo foi dissolvido em éter dietílico (150 ml) e se filtrou o material de partida não variado. O solvente foi vaporizado ao vazio e o resíduo foi cristalizado a partir de 96 % etano (150 ml), filtrado e lavado com etano (96 %, 30 ml) e éter dietílico (50 ml). Este procedimento foi repetido duas vezes, dando 8.5 g (33 %) de 10-(3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-1-propil)acridin-9-ona como cristais amarelados. M.p. 140.5 - 141.5°C.

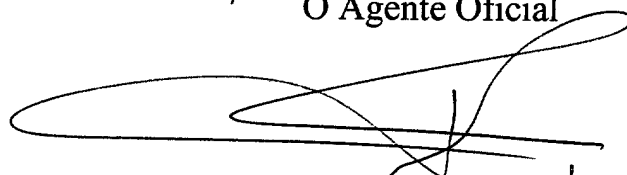
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.50 - 2.00 (m, 6 H), 2.22 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.53 (dt, 2H), 4.63 (t, 1H), 7.24 - 7.32 (dd, 2H), 7.61 - 7.76 (m, 4H), 8.58 (dd, 2H).

10-(3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acridin-9-ona foi transformada no composto do título usando o mesmo procedimento que se descreveu no Exemplo 17.

M.p. > 280°C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 1.48 (bs, 1H), 1.89 (bm, 2H), 2.02 (bd, 1H), 2.30 (bs, 2H), 2.98 (bd, 2H), 3.42 (bm, 4H), 3.62 (bs, 1H), 4.57 (t, 2H, N-CH₂-CH₂), 7.37 (t, 2H), 7.86 (dt, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.38 (dd, 2H), 11.00 (bs, 1H), 12.85 (bs, 1H).

Lisboa, 12 de Julho de 2000.

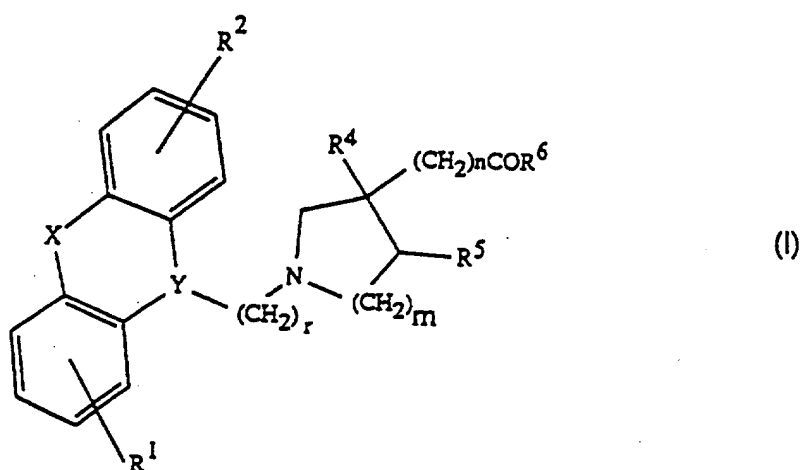
Pela Requerente
O Agente Oficial



Gonçalo da Cunha Ferreira
Adjunto do Agente Oficial da
Propriedade Industrial
R. D. João V, 9-2.º dt.º - 1250 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



na que R^1 e R^2 independentemente são hidrogénio, halógeno, trifluorometilo, C_{1-6} -alquila ou C_{1-6} -alcoxi; $E > \underline{N}-CH_2$, $>CH-CH_2$ o $>\underline{C}=CH$ onde só o átomo sublinhado participa no sistema cíclico; X é $-O$, $-S$, $-CR^7R^8$, $-CH_2CH_2$, $-CH=CH-CH_2$, $-CH_2-CH=CH$, $-CH_2CH_2CH_2$, $-CH=CH$, $NR^9(C=O)$, $-O-CH_2$, $-(C=O)$ o $-(S=O)$ onde R^7 , R^8 y R^9 são independentemente hidrogénio ou C_{1-6} -alquila; r é 1, 2, ó 3; m é 1 ó 2 e n é 1 quando m é 1 e n é 0 quando m é 2; R^4 e R^5 representam cada um hidrogénio ou podem representar um enlace - quando m é 2 - e R^6 é OH ou C_{1-8} -alcoxi; ou um sal derivado farmacêuticamente aceitável, com a condição de que os compostos 10-(3-(3-carbometoxi-1-piperidil)propil)fenotiazina e 10-(3-(3-carbohexoxi-1-piperidil)propil)fenotiazina não sejam incluídos.

2. Composto segundo a reivindicação 1 selecionado do seguinte:

ácido (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido (S)-1-(3-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-1-propil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinocarboxílico;

ácido (R)-1-(3-(fluoren-9-ilideno)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido 1-(3-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido 1-(3-(tiofentan-9-ilideno)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5-dibenz[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido (R)-1-(4-(10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-butil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido (R)-1-(2-(10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-il)etil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido (R)-1-(3-(3-cloro-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido (R)-1-(3-(10-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido (R)-1-(3-(10-fenoxazin-10-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido (S)-1-(3-(10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-pirrolidinocético;

ácido (R)-1-(3-(3-metil-10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido (R)-1-(3-(2-trifluorometil-10-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido (R)-1-(3-(5-oxo-10-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido (R)-1-(3-(11-10-oxa-5-aza-5-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinocarboxílico;

ácido (R)-1-(3-(6,7-dihidro-5-dibenzo[b,g]azocin-12-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

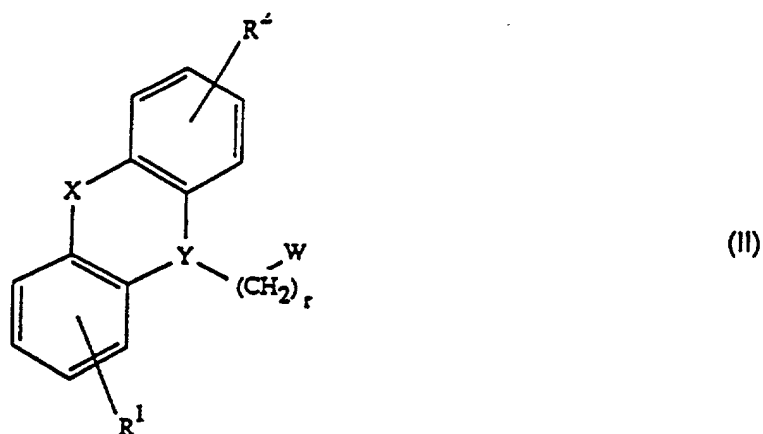
ácido (R)-1-(3-metoxi-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

ácido (R)-1-(3-(10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-5-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico;

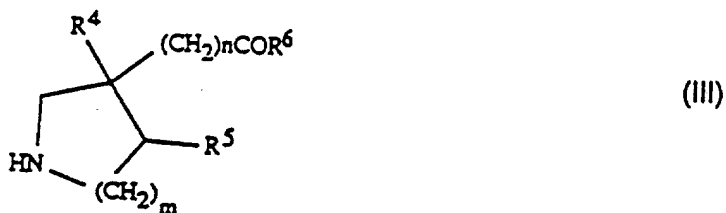
ácido (R)-1-(3-(9-oxo-10-acridin-10-il)-1-propil)-3-piperidinocarboxílico; ou sal derivado farmacêuticamente aceitável.

3. Método de preparação de um composto segundo a reivindicação 1, caracterizado por

a) reagir um composto da fórmula II




na que R^1 , R^2 , X, E r são tal como foram definidos anteriormente e W é um grupo de partida adequado como o halógeno, p-tolueno sulfonato ou mesilato, com um composto da fórmula III



na que R^4 , R^5 , R^6 , m e n são tal como foram definidos anteriormente para formar um composto da fórmula I; ou

b) hidrolizar um composto da fórmula I, na que R_6 é C_{1-8} -alcoxi, para formar um composto da fórmula I onde R^6 é OH.

- 
4. Composição farmacêutica que inclui como componente activo um composto segundo a reivindicação 1 junto a um suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável.
 5. A composição farmacêutica segundo a reivindicação 4 incluído entre 0.5 mg e 1000 mg do composto segundo a reivindicação 1 por dose unitária.
 6. Composto segundo a reivindicação 1 para uso terapêutico.
 7. Composição farmacêutica adequada para tratar a inflamação neurogénica incluindo uma quantidade eficaz de um composto segundo a reivindicação 1 incluído os compostos 10-(3-(3-carbometoxi-1-piperidil)propil)-fenotiazina e 10-(3-(3-carbohexoxi-1-piperidil)propil)fenotiazina junto a um suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável.
 8. Composição farmacêutica adequada para tratar a neuropatia incluindo uma quantidade eficaz de um composto segundo a reivindicação 1 incluindo os compostos 10-(3-(3-carbometoxi-1-piperidil)propil)-fenotiazina e 10-(3-(3-carbohexoxi-1-piperidil)propil)fenotiazina junto a um suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável.
 9. Composição farmacêutica adequada para tratar a artrite reumatoide que inclui uma quantidade eficaz de um composto segundo a reivindicação 1 incluindo os compostos 10-(3-(3-carbometoxi-1-piperidil)propil)-fenotiazina e 10-(3-(3-carbohexoxi-1-piperidil)propil)fenotiazina junto a um suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável.

10. Composição farmacêutica segundo a reivindicação 7, 8 ou 9 incluída entre 0.5 mg e 1000 mg do composto segundo a reivindicação 1 incluindo os compostos 10-(3-(3-carbometoxi-1-piperidil)propil)-fenotiazina e 10-(3-(3-carbohexoxi-1-piperidil)propil)fenotiazina por dose unitária.

11. O uso de um composto segundo a reivindicação 1 incluído os compostos 10-(3-(3-carbometoxi-1-piperidil)propil)-fenotiazina e 10-(3-(3-carbohexoxi-1-piperidil)-propil)fenotiazina para preparar um medicamento para o tratamento da inflamação neurogénica.

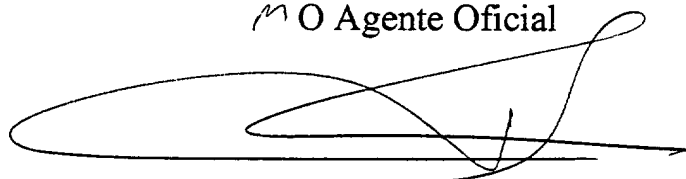
12. O uso de um composto segundo a reivindicação 1 incluindo os compostos 10-(3-(3-carbometoxi-1-piperidil)propil)-fenotiazina e 10-(3-(3-carbohexoxi-1-piperidil)-propil)fenotiazina para preparar um medicamento para o tratamento da neuropatia.

13. O uso de um composto segundo a reivindicação 1 incluído os compostos 10-(3-(3-carbometoxi-1-piperidil)propil)-fenotiazina e 10-(3-(3-carbohexoxi-1-piperidil)-propil)fenotiazina para preparar um medicamento para o tratamento da artrite reumatoide.

Lisboa, 12 de Julho de 2000.

Pela Requerente

m O Agente Oficial



Gonçalo da Cunha Ferreira

Adjunto do Agente Oficial do
Propriedade Industrial

R. D. João V, 9-2.º dt.º - 1250 LISBOA