

**DESCRIÇÃO  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 97.734**

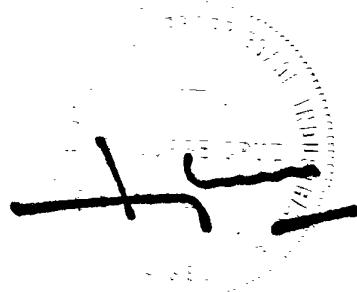
**REQUERENTE:** SANOFI, francesa, industrial, 40 Avenue  
George V, 75008 Paris, França

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TRIFLUOROMETIL-FENILTETRAHIDROPIRIDINAS N-SUBSTITUÍDAS, DE INTERMEDIÁRIOS PARA A EXECUÇÃO DO PROCESSO, E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÉM"

**INVENTORES:** UMBERTO GUZZI, CONSTANTINO PALMIERI e  
TIZIANO CROCI

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

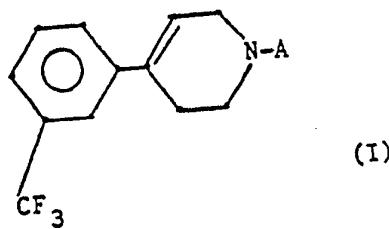
23 de Maio de 1990 N.º 90 06474, em França



## MEMORIA DESCRIPTIVA

### Resumo

O presente invento diz respeito a um processo de preparação de novas 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridinas N-substituídas usadas para o tratamento dos problemas da motricidade intestinal de fórmula (I):



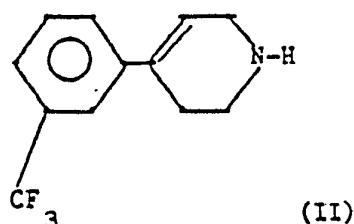
=====

SANOFI

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TRIFLUOROMETILFENILTETRAHIDROPIRIDINAS N-SUBSTITUIDAS, DE INTERMEDIARIOS PARA A EXECUÇÃO DO PROCESSO, E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE AS CONTÊM"

na qual A representa um grupo -E-G ou um grupo -L-M, em que -E- é um radical alquíleno de cadeia linear ou ramificada contendo de 2 a 4 átomos de carbono, -G representa um grupo escolhido entre naftilo substituído por um grupo hidroxilo ou (C1-C4)alcoxilo; naftilo substituído por dois grupos hidroxilo, (C1-C4) alcoxilo ou (C1-C4)alquilo; ou naftilo substituído por um grupo metilenodioxi; -L- é um grupo -Q-CH(OH)- no qual -Q- é um radical alquíleno de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 3 átomos de carbono, e -M- representa um grupo escolhido entre naftilo; naftilo substituído por um ou dois grupos hidroxilo, (C1-C4)alcoxilo ou (C1-C4)alquilo ou por um grupo metilenodioxi; piridilo; ou piridilo substituído por um grupo (C1-C4)alquilo; e de seus sais de ácidos minerais ou orgânicos, assim como dos intermediários para a execução deste processo.

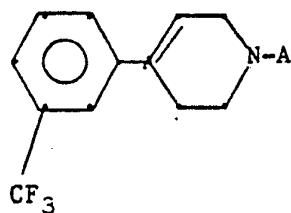
O referido processo consiste, por exemplo, em se fazer reagir um composto de fórmula (II):



com um composto de fórmula X-A,  
em que X representa, cloro, bromo, iodo ou um grupo electrófilo.

O presente invento diz respeito a novas 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridinas N-substituídas usadas no tratamento dos problemas da motricidade intestinal.

Mais particularmente, o presente invento diz respeito aos novos compostos com a seguinte fórmula geral



na qual A representa um grupo -E-G ou um grupo -L-M, em que -E- é um radical alquíleno de cadeia linear ou ramificada contendo de 2 a 4 átomos de carbono,

-G representa um grupo escolhido entre naftilo substituído por um grupo hidroxilo ou (C1-C4)alcoxilo; naftilo substituído por dois grupos hidroxilo, (C1-C4)alcoxilo ou (C1-C4)alquílo; ou naftilo substituído por um grupo metilenedioxi,

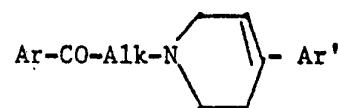
-L- é um grupo -Q-CH(OH)- no qual -Q- é um radical alquíleno de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 3 átomos de carbono,

e

-M representa um grupo escolhido entre naftilo; naftilo subs

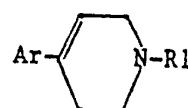
tituido por um ou dois grupos hidroxilo, (C1-C4)alcoxilo ou (C1-C4)alquilo ou por um grupo metilenodioxi;piridilo; ou piridilo substituído por um grupo (C1-C4)alquilo, e seus sais de ácidos minerais ou orgânicos.

A patente GB-A-881894 descreve as 1-aroil alquil-4-aryl-1,2,3,6-tetra-hidropiridinas de fórmula

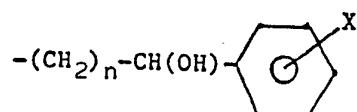


em que Ar e Ar' são cada um um radical halofenilo, alcoxifenilo, dimetoxifenilo, hidroxifenilo, tienilo, trifluorometilfenilo ou alquilfenilo e Alk é um radical alquíleno contendo de 3 a 6 átomos de carbono, tendo uma ação anticonvulsiva, depresso-  
ra do sistema nervoso central e tranquilizante.

A patente BE-837878 descreve, como pro-  
dutos intermediários, as tetra-hidropiridinas de fórmula

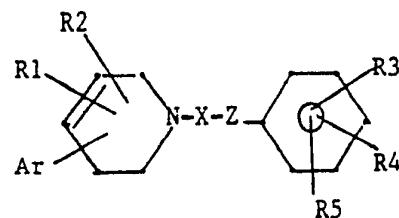


na qual Ar é um grupo arilo eventualmente substituído por um ou vários grupos escolhidos entre alquilo, alcoxi, halogéneo e  $-CF_3$  e R1 pode representar *inter alia* um grupo



em que n é 1, 2, 3 ou 4 e X pode representar um átomo de hidrogênio ou de halogênio.

A patente francesa 1421208 reivindica os derivados tetra-hidropiridina de fórmula:

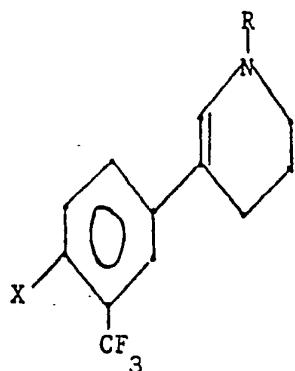


na qual, *inter alia*, Ar pode representar um radical fenilo, eventualmente substituído por trifluorometilo; R1 e R2 podem representar, em conjunto, uma ligação simples; X é um alquileno ou um alcenileno de 2 ou 3 átomos de carbono; Z representa uma ligação simples ou um grupo  $-CH_2-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-CO-$ , ou

$-\text{CH}(\text{alquilo})-$  e  $\text{R}_3$  é um substituinte em posição meta ou para enquanto que  $\text{R}_4$  e  $\text{R}_5$  podem representar o hidrogénio ou os grupos substituintes.

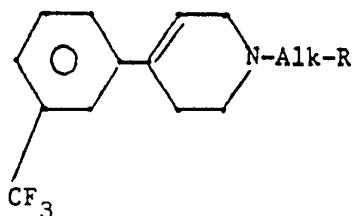
Estes compostos são descritos como agentes psicotropos, hipotérmicos, antieméticos e potencializadores dos anestésicos gerais.

O pedido da patente alemã DE-A-29048 826 descreve as tetra-hidropiridinas de fórmula



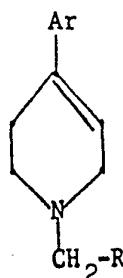
na qual  $\text{X}$  é um átomo de hidrogénio ou de cloro e  $\text{R}$  é o hidrogénio, um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo ou fenil-alquilo, que têm uma actividade anorexígena e podem também ser usadas no tratamento da depressão.

O pedido da patente europeia EP-A-00 60176 reivindica as 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas de fórmula



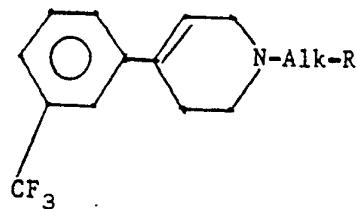
na qual R representa um grupo ciano, acetilo, ou cicloalquilo contendo de 3 a 7 átomos de carbono e Alq representa um alqueno de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono, assim como os seus sais, de acção anorexígena.

Os derivados 4-aryl-1,2,3,6-tetra-hidropiridinas de fórmula



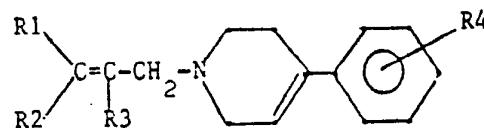
na qual Ar pode ser um grupo fenilo substituído inter alia por um grupo  $-CF_3$  e R pode representar um grupo naftilo, foram descritos no pedido de patente inglesa GB 2083476 como agentes psicótropos.

Os derivados trifluorometilfeniltetra-hidropiridinas de actividade anorexígena de fórmula



na qual R representa um grupo piridilo, um grupo piridil-3-oxido, ou um grupo naftilo, não substituído ou substituído por um grupo alquilo contendo de 1 a 4 átomos de carbono e Alq representa um grupo alquíleno de cadeia linear ou ramificada contendo 2 a 4 átomos de carbono, foram descritos no pedido da patente europeia EP-A-0101381.

Por fim, o pedido da patente internacional WO-A-8905779 descreve as N-alquenil ou N-alquinil-tetra-hidropiridinas de estruturas



na qual R1, R2, R3 podem ser átomos de hidrogénio ou grupos alquilo, ou R2 e R3, tomados em conjunto, podem representar uma ligação adicional, e R4 é um átomo de halogéneo, um grupo  $-CF_3$  ou um grupo alquilo, que possui uma actividade de protecção da mucosa gastro-intestinal e que são usadas para tratar ou prevenir as úlceras gástricas.

Descobriu-se agora que as trifluorometilfeniltetra-hidropiridinas N-substituídas de fórmula (I) segundo o presente invento aumentam a motricidade intestinal nos mamíferos exercendo então uma actividade anti-obstipação.

Alguns de entre eles, foram experimentados nos testes de acção antidepressiva e eles mostraram uma actividade muito boa.

No texto do presente pedido os termos "(C1-C4)alquilo" e "(C1-C4)alcoxilo" compreendem os radicais alquilo e alcôxilo, respectivamente, de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, sendo preferidos os radicais metilo e metoxilo, respectivamente.

O radical naftilo substituído pode ser um radical 1-naftilo ou 2-naftilo transportando um ou dois grupos substituintes em posição 5, 6, 7 e 8.

Os sais dos compostos de fórmula (I) segundo o presente invento compreendem também os sais de adição com ácidos minerais ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis tal como o cloridrato, o bromidrato, o sulfato, o hidrogeno-sulfato, o di-hidrogenofosfato, o citrato, o maleato, o tartrato, o fumarato, o gluconato, o metano-sulfonato, o 2-naftaleno-sulfonato, etc., que os sais de adição com os ácidos minerais ou orgânicos que permitem uma separação ou uma cristalização conveniente dos compostos de fórmula (I), tal como o picrato, o oxalato, etc.

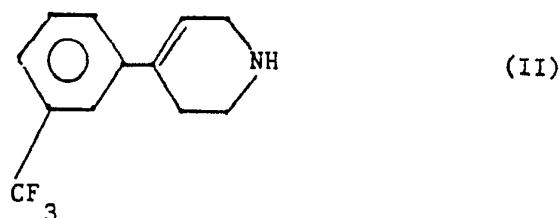
Os compostos preferidos do presente invento compreendem os compostos de fórmula (I) na qual A é um grupo -E-G em que -E- é um grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  em que um dos átomos de hidrogênio pode ser substituído por um grupo metilo e -G é tal como definido anteriormente.

Os compostos particularmente vantajosos do presente invento compreendem os compostos de fórmula (I) na qual A é um grupo -E-G em que -E- é um grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  em que um dos átomos de hidrogênio pode ser substituído por um grupo metilo e -G representa um grupo naftilo substituído por um grupo hidroxi ou metoxi ou por dois grupos hidroxi, metoxi ou metilo.

Outros compostos preferidos do presente invento compreendem os compostos de fórmula (I) na qual A é um grupo -L-M em que -L- é um grupo -Q-CH(OH)- em que Q é -CH<sub>2</sub>- ou -CH(CH<sub>3</sub>)- e M é tal como definido anteriormente.

Os compostos particularmente vantajosos entre os últimos são aqueles em que -M é um grupo naftilo, naftilo substituído por um ou dois grupos hidroxi, metoxi ou metilo ou um grupo piridilo.

Um método geral de preparação dos compostos de fórmula (I) e dos seus sais compreende a reacção, num solvente orgânico, da 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (II)



com um composto de fórmula (III)



na qual A tem o significado dado anteriormente e X representa um átomo de cloro, bromo, iodo, ou um grupo separável, tal como o grupo metano-sulfoniloxi ou p-tolueno-sulfoniloxi.

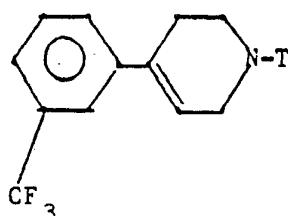
Como solvente orgânico preferencial, usa-

-se um alanol inferior tal como o metanol, o etanol, o n-butanol, ou o n-pentanol, mas outros solventes tal como o hexano, a dimetilformamida, o dimetilsulfôxido, o acetonitrilo, a piridina e similares podem ser utilizados.

A reacção é vantajosamente conduzida em presença de uma quantidade pelo menos equimolecular de um agente de condensação básico tal como um carbonato ou bicarbonato alcalino, como por exemplo, o carbonato de sódio ou de potássio, ou uma amina terciária, como por exemplo, a trietilamina.

A temperatura de reacção pode variar entre a temperatura ambiente e 200<sup>0</sup>C. Em geral, após 4 ou 5 horas de aquecimento a 80-150<sup>0</sup>C, a reacção está completa e o produto final assim obtido pode ser isolado segundo as técnicas convencionais e pode eventualmente ser transformado num dos seus sais de adição com um ácido orgânico ou inorgânico convenientemente escolhido. A conversão da base livre num sal de adição é simplesmente conseguida por tratamento com o ácido num solvente orgânico tal como um alanol inferior como o etanol, ou o isopropanol, um éter como o 1,2-dimetoxietano ou o éter isopropílico, um éster, como o acetato de etilo, ou um hidrocarboneto alifático ou aromático como o hexano, o benzeno ou o tolueno.

Logo que se queira preparar os compostos de fórmula (I) na qual a representa um grupo -E-G ou um grupo -L-M, em que G, L e M são tal como definidos em cima e -E- é um grupo -R-CH<sub>2</sub>- no qual -R- é um radical alquíleno de cadeia direita ou ramificada contendo de 1 a 3 átomos de carbono, utiliza-se de preferencia um método alternativo caracterizado por se reduzir convenientemente um composto de fórmula (IV)



(IV)

na qual T é um grupo  $-R-CO-G$  ou  $-Q-CO-M$  em que  $-R-$ ,  $-Q-$ ,  $-G$  e  $-M$  são tal como definidos anteriormente, e se se desejar, se converter os produtos assim obtidos nos seus sais de adição com os ácidos.

Se se desejar obter um composto de formula (I) na qual A representa um grupo  $-E-G$  em que  $-E-$  é um grupo  $-R-CH_2-$ , a redução do grupo carbonilo em grupo metileno pode ser efectuada segundo os métodos conhecidos na literatura química, tal como, por exemplo, a redução segundo Clemmensen, tratando a cetona (IV) com um excesso de zinco amalgamado numa solução aquosa de ácido clorídrico a 20-40%, eventualmente em presença de um solvente orgânico miscível ou não com a água, à temperatura de refluxo da mistura reaccional, ou tratando com um excesso de zinco amalgamado num solvente orgânico contendo ácido clorídrico gasoso; ou a redução segundo Wolff-Kishner ou Huang-Minlon, que prevêm a reacção da cetona (IV) com a hidrazina ou o hidrato de hidrazina e a decomposição da hidrazone assim obtida num solvente glicolico com ponto de ebulição elevado, aquecendo a  $150-200^{\circ}C$  em presença de NaOH ou KOH; ou ainda a conversão da cetona (IV) na correspondente tolueno-p-sulfônil-hidrazone por reacção com a tolueno-p-sulfônil-hidrazone correspondente por reacção com a tolueno-p-sulfônil-hidrazina, seguida pela redução do produto assim obtido com  $NaBH_4$  ou, melhor,  $NaBH_3CN$  segundo o método descrito por R.O. Hutchins e col. na J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, p.1793

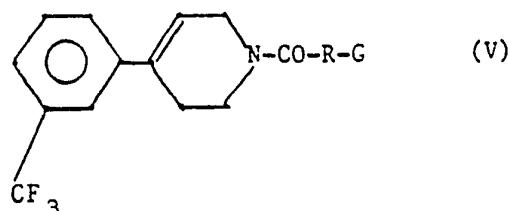
e seg.

Se pelo contrário, se deseja obter um composto, de fórmula (I) na qual A é um grupo -L-M, a redução do grupo carbonilo no grupo alcoólico secundário pode facilmente ser efectuada segundo as técnicas bem conhecidas, utilizando um hidreto de alumínio, tal como o hidreto de isobutilalumínio (DIBAL), um hidreto de alumínio e litio, tal como o  $\text{LiAlH}_4$ , ou o hidreto de litio e trialcoxialumínio, os hidretos de boro e sódio, e de boro e zinco, os hidretos de litio e trialquilborano, ou os hidretos similares que são apropriados para converter um grupo carbonilo num grupo hidroximetílico sem alterar os outros grupos funcionais da molécula.

A reacção de redução é conduzida num solvente orgânico inerte convenientemente escolhido segundo o agente reductor usado. Em especial, usando o DIBAL, os solventes preferenciais são o benzeno, o tolueno, ou o 1,2-dimetoxietano; utilizando os hidretos de alumínio e litio, prefer-se empregar os éteres, tal como o éter etílico, o dioxano, o tetra-hidrofurano ou o 1,2-dimetoxietano; utilizando  $\text{NaBH}_4$ , prefer-se operar no metanol ou no etanol. A redução do grupo carbonilo em grupo alcoólico secundário pode ser conduzida, segundo um método operacional preferido, usando uma quantidade quase equimolecular ou um pequeno excesso do redutor em relação ao composto (IV) do inicio, a uma temperatura entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente empregue, e de preferência à temperatura ambiente ou abaixo e sob atmosfera inerte.

Logo que a redução da cetona (IV) esteja completa isola-se o composto (I) em que A representa -E-G na qual -E- é um grupo  $-\text{R}-\text{CH}_2-$ , -G e -R- são tal como definidos anteriormente, ou um grupo -L-M no qual -L- e -M- são tal como definidos anteriormente, sob forma de base livre ou de um dos seus sais.

Os compostos de fórmula (I) na qual A representa um grupo -E-G em que -E- é um grupo  $-\text{CH}_2-\text{R}-$ , -R- e -G sendo tal como definidos anteriormente, podem também ser preparados por redução dos compostos de fórmula (V).



na qual R e G são tal como definidos anteriormente, eventualmente seguida da conversão do produto assim obtido em um dos seus sais de adição.

Neste caso a redução do grupo amida pode ser facilmente conduzida utilizando um hidreto de alumínio ou um hidreto complexo de lítio e de alumínio tal como o LiAlH(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ou o LiAlH<sub>4</sub>, em um solvente orgânico inerte como os éteres lineares ou cílicos tal como o éter dietílico, o dioxano, o tetra-hidrofurano e o 1,2-dimetoxietano, a uma temperatura entre 0°C e a temperatura de refluxo.

Segundo um método operacional preferencial, opera-se com uma quantidade equimolecular de hidreto de lítio e alumínio em relação ao composto (V) de partida, à temperatura ambiente, em tetra-hidrofurano ou do éter etílico e sob atmosfera inerte. Após cerca de 1 hora a redução está completa, e isola-se o produto de fórmula (I) na qual A representa um grupo -E-G em que -E- é um grupo  $-\text{CH}_2-\text{R}-$ , assim obtido sob forma de base livre ou de um dos seus sais.

~~15~~

Os compostos de fórmula (I) na qual A é um grupo -L-M em que -L- é um grupo -Q-CH(OH)- no qual -Q- é -CH<sub>2</sub>- são de preferência preparados por reacção do composto de fórmula (II) com o époxido (VI)

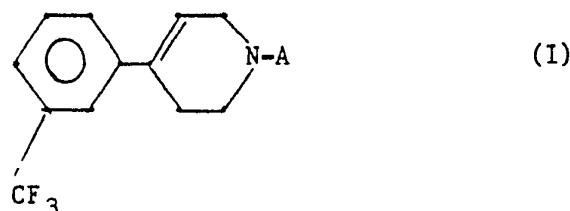


A condensação entre o composto (II) e o époxido (VI) é em geral atingida aquecendo uma mistura dos produtos de partida, em um alanol inferior tal como o etanol, o isopropanol e o butanol, eventualmente em presença de um agente de condensação básico tal como um carbonato alcalino.

Segundo um método operacional preferencial, a condensação é conduzida com uma quantidade pelo menos equimolecular de epóxido (VI) em relação ao composto (II) e aquecendo ao refluxo a mistura reaccional durante algumas horas. Logo que a reacção esteja completa, isola-se o produto segundo as técnicas convencionais e se se desejar converte-se em um dos seus sais de adição.

Por fim, logo que se obtém pelos processos descritos anteriormente um composto de fórmula (I) na qual A é um grupo -E-G ou -L-M em que G ou M representam um grupo naftilo substituído por um ou dois grupos metoxi pode-se convertê-lo no correspondente composto em que G ou M representam um grupo naftilo substituído por um ou dois grupos hidroxilo por de metilação, por exemplo por tratamento do composto metoxilado com uma solução concentrada de ácido bromidrico em água ou em ácido acético.

Um outro objectivo do presente invento é então um processo para a preparação de um composto de fórmula (I)



na qual A representa um grupo -E-G ou um grupo -L-M, em que -E- é um radical alquíleno de cadeia linear ou ramificada contendo de 2 a 4 átomos de carbono,

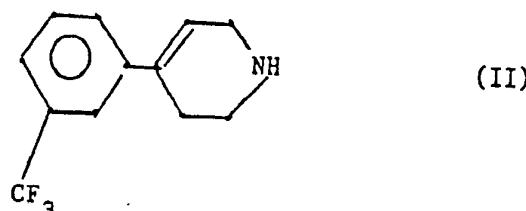
-G representa um grupo escolhido entre naftilo substituído por um grupo hidroxilo ou (C1-C4)alcoxilo; naftilo substituído por dois grupos hidroxilo, (C1-C4)alcoxilo ou (C1-C4)alquilo; ou naftilo substituído por um grupo metilenodioxi,

-L é um grupo -Q-CH(OH)- no qual -Q- é um radical alquíleno de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 3 átomos de carbono e

-M representa um grupo escolhido entre naftilo; naftilo substituído por um ou dois grupos hidroxilo, (C1-C4)alcoxilo ou (C1-C4)alquilo ou por um grupo metilenodioxi; piridilo ou piridilo substituído por um grupo (C1-C4)alquilo,

ou de um dos seus sais de adição com os ácidos minerais ou orgânicos, caracterizado por:

(a) se fazer reagir a 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-te-tra-hidropiridina de fórmula (II)

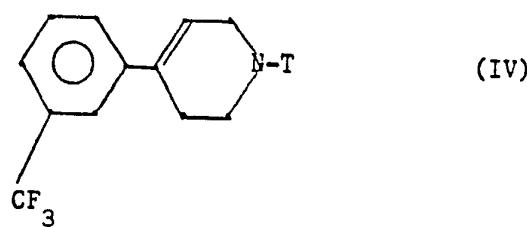


com um composto de fórmula (III)

X-A (III)

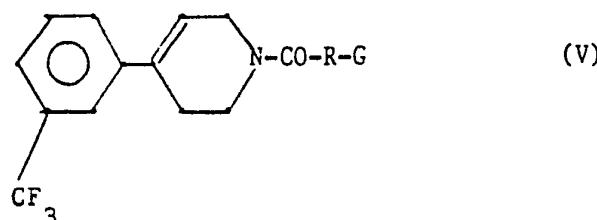
na qual A tem o significado dado anteriormente e X representa um átomo de cloro, bromo, iodo, ou um grupo separável tal como o grupo metano-sulfoniloxi ou p-tolueno-sulfoniloxi; ou

(b) quando se quiser obter um composto de fórmula (I) na qual A representa um grupo  $-E-G$  ou  $-L-M$  em que  $-E-$  é um grupo  $-R-CH_2-$ , no qual  $-R-$  é um radical alquíleno de cadeia direita ou ramificada contendo de 1 a 3 átomos de carbono, e G, L e M são tal como definidos anteriormente, se reduzir convenientemente um composto de fórmula (IV)



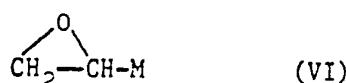
na qual T é um grupo  $-R-CO-G$  ou  $-Q-CO-M$  em que  $-R-$ ,  $-Q-$ , G e M são tal como definidos em cima; ou

(c) quando se quiser obter um composto de fórmula (I) na qual A representa um grupo  $-E-G$  em que  $-E-$  é um grupo  $-CH_2-R-$ ,  $-R-$  e  $-G$  sendo definidos como anteriormente, se reduzir um composto de fórmula (V)



na qual R e G são tal como definidos anteriormente; ou

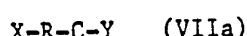
(d) quando se quiser obter um composto de fórmula (I) na qual A representa um grupo  $-L-M$  em que  $-L-$  é um grupo  $-Q-CH(OH)-$  na qual  $-Q-$  é  $-CH_2-$ , e M é tal como definido em cima, faz-se reagir a 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (I) com um epóxido de fórmula (VI)



em que M é tal como definido anteriormente;  
sendo este processo ulteriormente caracterizado, por,  
- quando se obtém um composto (I) sob forma de base livre, pode-se convertê-lo em um dos seus sais de adição,

- quando se obtém um composto (I) sob forma de sal de adição, pode-se convertê-lo na base livre ou em um outro dos seus sais de adição,
- quando se obtém um composto de fórmula (I) na qual A representa um grupo -E-G ou -L-M no qual G ou M representam um grupo naftilo substituído por um ou dois grupos metoxilo, pode-se convertê-lo num composto correspondente em que G ou M representam um grupo naftilo substituído por um ou dois grupos hidroxilo, por desmetilação.

Os compostos de arranque de fórmula (III), desde que não sejam produtos comercialmente disponíveis podem de qualquer maneira ser preparados pelos métodos conhecidos. Em particular os compostos de fórmula (III) na qual A representa um grupo -E-G ou -L-M em que -E- é um grupo  $-R-CH_2-$  e  $-R-$ , G, L e M são tal como definidos em cima podem ser obtidos por acilação de Friedel-Crafts dos compostos H-G e H-M respectivamente nos quais G e M são tal como definidos anteriormente, com um halogeneto de ácido de fórmula respectivamente (VIIa) ou (VIIb)



em que X, -R e -Q- são tal como definidos anteriormente e Y é um átomo de halogeno, tal como um átomo de cloro ou bromo, em presença de um ácido de Lewis nas condições convencionalmente previstas para este tipo de reacção (ver G.A. Olah, Friedel-Crafts e reacções relacionadas, volumes 1-5, Interscience Publisher, New York, 1963-1967), seguida pela redução do grupo carbonilo em grupo metíleno ou hidroximetíleno.

Mais particularmente, pode-se conduzir a reacção de Friedel-Crafts num solvente orgânico inerte tal como o sulfureto de carbono, o tetracloreto de carbono, o cloreto de metileno, o cloreto de etileno, o nitrobenzeno e o nitrometano, utilizando como ácido de Lewis o  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SbCl}_5$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{TiCl}_3$ , etc., de preferencia em quantidades equimolecular ou em pequeno excesso em relação ao agente acilante. Em geral, prefere-se adicionar o catalizador à mistura de dois reagentes ou adicionar o substrato HG ou HM à mistura do catalizador e do halogeneto de ácido (VII). A reacção pode ser bem conduzida à temperatura ambiente mas, segundo os substratos e os reagentes especiais que se utiliza, assim como os solventes e os catalizadores que acabam de ser empregues, pode-se efectuar melhor a uma temperatura quer mais baixa quer mais elevada que a temperatura ambiente, especificamente a uma temperatura compreendida entre  $-15^{\circ}\text{C}$  e a temperatura de refluxo da mistura reacional, de preferencia entre  $-10^{\circ}\text{C}$  e  $40^{\circ}\text{C}$ .

Desde que se queira obter um composto de fórmula (III) na qual A é um grupo -E-G ou -L-M em que -G ou -M contêm um ou dois substituintes hidroxilo, quer se utilize um catalizador de Friedel-Crafts que não reage com os grupos hidroxilo tal como o  $\text{ZnCl}_2$  ou o  $\text{BF}_3$ , quer fazendo reagir o halogeneto de ácido (VII) com os compostos HG' ou HM' que correspondem aos compostos HG e HM respectivamente nos quais os grupos hidroxilo foram protegidos sob forma de éter metílico e, no fim da reacção se remover os grupos metilo simplesmente por tratamento do produto acilado com uma quantidade adicional de  $\text{AlCl}_3$  a quente.

Consoante existem ou não os substituintes sobre os grupos naftaleno, ou piridina, e a sua eventual posição, a reacção de Friedel-Crafts pode dar lugar a um ou vários isómeros de posição do composto X-R-CO-G ou X-Q-CO-M. Se se obtém uma mistura de isómeros pode-se separá-los, por exem-

plo, por cromatografia sobre coluna, antes ou após a reacção de redução do grupo carbonilo.

Para a passagem de redução do grupo carbonilo, pode-se utilizar as técnicas conhecidas tal como por exemplo aquelas que se descreveram atrás.

Os compostos de fórmula (III) na qual A representa um grupo -E-G em que -E- representa um grupo  $-\text{CH}_2-$  -R- e -R- e -G são tal como definidos anteriormente podem ser preparados por conversão do correspondente ácido (VIII)



num éster alquilico inferior, tipicamente o éster etílico, redução do grupo éster em grupo alcoólico primário por um hidreto misto tal como  $\text{LiAlH}_4$ , e deslocamento do grupo hidroxilo da parte de um grupo X por uma reacção de substituição nucleofila com um ácido X-H na qual o reagente X- ataca o átomo de carbono polarizado positivamente do álcool.

Por seu lado, os ácidos de fórmula (VIII) podem ser preparados, segundo o significado do grupo -R-, por métodos diferentes que são evidentes para o especialista nesta técnica. Em especial por exemplo podem-se obter os ácidos de fórmula (VIII) na qual -R- é um grupo  $-\text{CH}_2-$  aquecendo uma mistura do composto G-H e do ácido cloro- ou bromo-acético em presença de quantidades catalíticas de  $\text{KBr}$ , durante algumas horas e isolando o produto desejado por cromatografia.

Em alternativa e segundo um método operacional preferido, podem-se preparar os ácidos (VIII), em que  $-R-$  é um grupo  $-\text{CH}_2-$ , por um processo de três etapas que prevê na primeira etapa a acilação de Friedel-Crafts do composto G-H com o cloreto ou brometo do ácido acético em presença de quantidades catalíticas de um catalizador de Friedel-Crafts tal como por exemplo  $\text{AlCl}_3$  ou um outro ácido de Lewis, seguido, na segunda etapa, pela conversão do grupo acetilo em morfoliniltioacetilo, obtido aquecendo ao refluxo durante algumas horas uma mistura do composto acetilado e de um pequeno excesso molecular de enxofre em morfolina e, na terceira etapa, pelo tratamento do composto assim obtido com o hidróxido de sódio em etanol à temperatura de refluxo e a hidrólise ácida do sal sódico do ácido (VIII) assim obtido.

Pode-se converter os produtos assim obtidos em derivados alfa-metilo-, alfa-etilo- ou alfa, alfa-dimetilo correspondentes (respectivamente  $R = -\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ , ou  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ) pela alquilação do carbono em posição alfa- do carboxilo, efectuada com o hidreto de sódio e uma quantidade estequiométrica de iodeto de metilo ou de etilo em dimetilformamida.

Igualmente, pode-se converter os compostos de fórmula (VIII) na qual  $-R-$  é um grupo  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  nos correspondentes compostos em que  $-R-$  representa um grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  respectivamente, pela reacção de Arndt-Eistert que prevê a conversão do grupo carboxilo no cloreto de ácido pelo tratamento com o cloreto de tionilo, a reacção do cloreto de ácido com diazometano e a conversão do composto assim obtido no produto desejado pelo tratamento com o óxido de prata (ver F. Arndt e B. Eistert, Berichte, 68, 200 (1935)).

Os compostos de fórmula (III) na qual A representa um grupo -E-G em que -E- é um grupo -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)- podem ser preparados tratando o composto G-H com uma quantidade equimolecular de um halogeneto de alquilo de fórmula Y-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-Y em que Y é tal como definido anteriormente em presença de quantidades catalíticas de um ácido de Lewis segundo a reacção de alquilação de Friedel-Crafts e, se se desejar obter um composto de fórmula (III) na qual X não é mais do que um átomo de cloro ou de bromo, deslocando o grupo Y por um grupo separável.

Nestes casos particulares pode-se utilizar processos alternativos para a preparação dos compostos (III), segundo os produtos de partida que estão comercialmente disponíveis. Estes processos alternativos podem facilmente ser executados por um técnico de laboratório com base nos seus conhecimentos químicos.

Os compostos de partida de fórmula (IV) podem ser preparados pela reacção da 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (II) com um composto de fórmula X-R-CO-G (IXa) ou X-Q-CO-M (IXb) nas condições já indicadas para a reacção entre os compostos (II) e (III).

Pelo seu lado os compostos de fórmula (IXa) e (IXb) podem ser preparados por reacção do composto H-G ou H-M respectivamente com um cloreto de ácido *w*-haloalcanoico de fórmula Y-R-CO-Y ou Y-Q-CO-Y segundo a metodologia da reacção de Friedel-Crafts, de preferência à temperatura ambiente em cloreto de metíleno ou de etíleno utilizando AlCl<sub>3</sub> como catalizador.

No fim da reacção isola-se o produto desejado, por exemplo, por cromatografia, e faz-se reagir com o composto de fórmula (II) para obter o composto (IV).

Os compostos de fórmula (IXa) ou (IXb) nos quais R ou Q são um grupo  $-\text{CH}_2-$  e X é um átomo de cloro ou de bromo podem também ser obtidos a partir dos derivados acetilados correspondentes de fórmula  $\text{CH}_3\text{-CO-G}$  ou  $\text{CH}_3\text{-CO-M}$  por tratamento com uma quantidade quase equimolecular de bromo ou de cloro num solvente orgânico inerte tal como o clorofórmio ou o cloreto de metileno.

Os compostos de fórmula (V) podem ser obtidos por reacção da 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (II) com um derivado funcional do ácido de fórmula (VIII)  $\text{G-R-CO-OH}$  em que  $-\text{R-}$  e  $-\text{G}$  são tal como definidos em cima, num solvente orgânico a uma temperatura compreendida entre  $-10^{\circ}\text{C}$  e a temperatura de ebulição do solvente empregue.

Como derivado funcional apropriado, pode-se utilizar o ácido livre activado, o anidrido, um anidrido misto, um éster activo ou um halogeneto de ácido, o cloreto de preferencia. De entre os ésteres activos, o éster p-nitrofenilo é especialmente preferido, mas os ésteres de metoxifenilo, de tritilo, de benzidrilo e similares são igualmente convenientes.

A temperatura de reacção pode variar entre  $-10^{\circ}\text{C}$  e a temperatura de ebulição do solvente empregue, mas em geral opera-se à temperatura ambiente ou a  $30-50^{\circ}\text{C}$ . É preferivel conduzir a reacção a frio pois ela é exotérmica, como no caso em que se utiliza o cloreto como derivado funcional do ácido de fórmula (VIII).

Como solvente da reacção, utiliza-se de preferencia um álcool tal como o metanol ou o etanol, ou um solvente halogenado tal como o cloreto de metileno, o dicloroetano, o cloroformio e similares, mas outros solventes or-

gânicos compatíveis com os reagentes empregues, por exemplo o dioxano, o tetra-hidrofurano ou um hidrocarboneto tal como o hexano podem igualmente ser empregues.

A reacção pode ser conduzida em presença de um aceitador de protões, por exemplo de um carbonato alcalino ou de uma amina terciária, no caso em que o ácido clorídrico ou um outro ácido se libertasse durante a reacção.

De preferencia conduz-se a reacção partindo do ácido livre em presença de hexafluorofosfato de benzotriazolilo-N-oxitrisdimetilaminofosfônico (BOP) e de uma amina alifática terciária.

Por fim, os compostos de fórmula (VI) podem ser obtidos pela ciclização da cloridrina ou bromidrina correspondente efectuada aquecendo levemente uma solução da clor- ou bromidrina num solvente orgânico polar tal como um alanol. A clor- ou bromidrina por seu lado pode ser convenientemente obtida in situ por redução da cetona correspondente por exemplo com o  $\text{NaBH}_4$  num solvente alcoólico tal como o metanol ou o etanol, e ser directamente ciclizado.

Os compostos de partida G-H e H-M são em geral produtos conhecidos. De qualquer modo estes compostos de arranque podem ser preparados pelos métodos descritos na literatura pela sua preparação ou mesmo pela preparação dos seus homólogos levando aí modificações evidentes.

Os novos compostos de arranque de fórmula (IV) e (V) nos quais T, R, G e M são tal como definidos anteriormente assim como os sais de adição dos compostos de fórmula (IV) com os ácidos orgânicos ou inorgânicos, representam um outro objectivo específico do presente invento.

Descobriu-se que os compostos de fórmula (I), assim como os seus sais de adição aceitáveis farmaceuticamente, possuem uma actividade procinética sobre o intestino e que eles são usados para o tratamento dos problemas da motricidade intestinal, e, em especial, na prisão de ventre.

Para a determinação desta actividade anti-obstipação, os principios activos representativos do presente invento são submetidos a um teste que toma em consideração a eliminação fecal no rato.

As ratazanas macho Crl: CD(SD)BR (Charles River Italia) pesando entre 220 e 250 g são colocadas às oito horas da manhã, sem alimentos mas com livre acesso à água, em gaiolas individuais tendo o fundo em rede e uma planura situada por baixo.

As onze horas e meia, os produtos sob exame são administrados por via oral ou subcutânea num volume de água de 2 ml/kg.

O esquema do tratamento é planificado usando tabelas "chave" e 8 animais por grupo.

Logo após o tratamento, a ampola rectal é esvaziada manualmente das fezes eventualmente presentes e os ratos são repostos nas suas respectivas caixas. As bolinhas são reunidas, contadas e pesadas para a determinação do peso fresco 90 minutos após a administração do produto por via subcutânea ou então 210 minutos após a administração por via oral. As fezes são colocadas numa estufa e secas durante 10 horas a 40°C para a determinação do peso seco; após 5-6 horas, o peso não varia mais e as fezes contêm aproximadamente a mesma percentagem de humidade residual.

O parametro usado para o cálculo da actividade é o peso seco em gramas de fezes reunidas cumulativa mente durante os 90 minutos (via sub-cutânea) ou os 210 minutos (via oral) que se seguem à administração do produto. A análise estatistica dos dados é efectuada segundo o "Duncan's new multiple test".

A actividade relativa dos compostos é calculada sobre a base de um indice de actividade (IA-1g) que representa a dose activa que estimula a eliminação de 1 g de fezes (peso seco); este indice é calculado em mg/kg sobre a reacta de regressão log-dose efeito.

Nas testemunhas que só recebem o veiculo não se observa quase nenhuma eliminação fecal no mesmo periodo. Nos animais tratados com doses elevadas, pode-se observar uma eliminação máxima variável de 12-16 bolinhas de fezes tendo um peso seco de cerca 1,4-1,8 gramas no total. Para cima destes valores de eliminação total observou-se o aparecimento de uma evidente diarreia que impede uma quantificação exacta.

Os compostos de fórmula (I) representati vos da classe dos compostos usados para a preparação dos medicamentos segundo o presente invento mostraram um indice de actividade IA-1g em geral mais fraco do que 15 mg/kg por via oral que 5 mg/kg por via sub-cutânea.

Os compostos especialmente vantajosos são os compostos dos exemplos 2, 6 e 7 que mostraram, sobre forma dos correspondentes cloridratos, um indice de activida de IA-1g inferior a 3 mg/kg por via oral.

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados para a preparação de medicamentos destinados a aumentar a motricidade intestinal caracterizados por eles conterem, co-

mo princípio activo, um ou vários compostos de fórmula geral (I) ou os seus sais com um suporte farmaceutico eventualmente os habituais produtos auxiliares.

A administração dos compostos de fórmula (I) segundo o invento pode ser efectuada por via oral, rectal, sublingual, transdérmica ou por via parenteral. A via oral é contudo preferida e com efeito não é necessário recorrer a outros meios de administração. A quantidade de princípio activo a administrar para tratar os problemas da motricidade intestinal depende, como é costume, do composto usado, da natureza e da severidade da obstipação a tratar, assim como do peso dos doentes e da via de administração.

Em geral, as doses são inferiores em cerca de 70 mg por dia e são de preferencia inferiores em cerca de 40 mg por dia, desde que o produto seja administrado por via oral. Desde que o produto seja formulado numa composição farmaceutica conveniente para a administração parenteral a dose será compreendida entre 0,1 e 25 mg/dia.

Pelo facto que a administração deve ser adaptada ao estado do doente, uma prática correcta é começar com uma dose minima de (0,1 a 5 mg, de preferencia de 0,5 a 2,5 mg, estando as doses inferiores reservadas às crianças) administrada duas ou três vezes por dia e de aumentar em seguida a dose ou o número de administrações por dia, até à observação do efeito desejado ou ao aparecimento dos efeitos secundários.

As composições farmaceuticas contendo os compostos (I) são preparados segundo os métodos conhecidos na ciência farmaceutica. Em especial, para a administração por via oral, estes medicamentos podem-se apresentar por exemplo sob forma de comprimidos, de gélulas, de cápsulas, de elixir, ou de xaropes.

Desde que se prepare uma composição sólida sob forma de comprimidos, mistura-se o principio activo com um veiculo farmaceutico tal como a gelatina, o amido, a lactose, o estearato de magnésio, o talco, a goma arábica ou análogos. Pode-se envolver os comprimidos com sacarose ou outras matérias apropriadas ou ainda pode-se tratá-los de modo que eles tenham uma actividade prolongada ou retardada e que eles libertem de um modo continuo uma quantidade pré-determinada de principio activo.

Obtém-se uma preparação em gélulas misturando o ingrediente activo com um diluente e deitando a mistura obtida nas gélulas moles ou duras.

Uma preparação líquida sob forma de xarope ou de elixir ou para a administração em gotas pode conter o ingrediente activo conjuntamente com o edulcorante, acalórico de preferencia, o metilparabeno ou o propilparabeno como anti-sépticos, assim como um agente que dê gosto e um corante apropriado, num veiculo líquido.

Os pês ou os grânulos dispersíveis em água podem conter o ingrediente activo em mistura com os agentes de dispersão ou os agentes molhantes, ou os agentes para porem em suspensão, tal como a polivinilpirrolidona e similares, o mesmo do que com os edulcorantes ou os correctores de gosto.

O principio activo pode igualmente ser formulado sob forma de microcápsulas ou de microemulsões, eventualmente com um ou vários suportes ou aditivos.

Para administração oral, cada dose unitária pode vantajosamente conter de 0,1 a 50 mg de principio activo, de preferencia de 0,5 a 10 mg. Em alguns casos, con-

tudo, as unidades de dosagem contendo uma quantidade maior de princípio activo podem igualmente ser encaradas.

Para a administração parentérica as composições farmaceuticas segundo o presente invento contêm, para além do princípio activo, um ou uma mistura de vectores, aquoso ou não, estereis, aceitáveis sob o ponto de vista farmaceutico.

Estas composições farmaceuticas podem também conter os adjuvantes tal como os agentes estabilizantes, molhantes, emulsionantes, ou os dispersantes convenientes.

Estas composições para a administração parentérica podem ser esterilizadas, por exemplo por filtração através de um filtro que retém as bactérias (por exemplo, os filtros Millipore R) ou por incorporação de agentes esterilizantes nas composições.

Também se pode preparar estas composições sob forma de uma formulação sólida para dissolver ou suspender em água estéril ou em um outro solvente estéril injetável.

Para a administração parentérica, cada dose unitária pode vantajosamente conter de 0,05 a 25mg de princípio activo, de preferencia de 0,1 a 5 mg.

Os seguintes exemplos ilustram o invento sem contudo o limitar.

PREPARAÇÃO I

Ácido 6,7-dimetoxi-2-naftilacético

- (a) Aquece-se ao refluxo durante 4 horas uma mistura de 6 g (0,026 moles) de 6,7-dimetoxi-2-acetilnaftaleno, 1 g (0,03 moles) de enxofre, 5,5 ml de morfolino e uma pequena quantidade de ácido p-tolueno-sulfônico. Arrefe-se a 70°C e adiciona-se 20 ml de etanol. Deixa-se em repouso durante uma noite, filtra-se e cristaliza-se o produto assim isolado em 100 ml de benzeno obtendo 4,8 g de 4-/(6,7-dimetoxi-2-naftil)-tioacetil/morfolino. P.F. 158-116°C.
- (b) Aquece-se ao refluxo durante 4 horas uma mistura de 4,7 g (0,014 moles) do produto obtido em cima, 2,3 g (0,057 moles) de NaOH; 50 ml de etanol e 23 ml de água, concentra-se a seco e dissolve-se o resíduo em água. lava-se a solução aquosa com éter etílico, e adiciona-se o ácido clorídrico concentrado até um pH de cerca de 1 e deixa-se cristalizar. Obtém-se 2,3 g do produto indicado no título P.F. 134-136°C.

PREPARAÇÃO II

(6,7-dimetoxi-naft-2-il)oxirano

- (a) Adiciona-se gota a gota uma solução de 4,5 g (0,029 moles) de bromo em 30 ml de clorofórmio numa solução de 6,7 g (0,029 moles) de 6,7-dimetoxi-2-acetilnaftaleno em 70 ml de clorofórmio e 15 ml de metanol. Logo que a mistura reaccional esteja descolorada, concentra-se até à secura e solidifica-se o resíduo tratando-o com uma mistura de éter etílico/éter isopropílico. O produto assim obtido é triturado em metanol e dá 6 g de 6,7-dimetoxi-2-(2-bromoacetil)naftaleno. P.F. 120-122°C.

(b) Adiciona-se em porções 1,6 g de NaBH<sub>4</sub> a uma suspensão de 6 g (0,019 moles) do produto obtido em cima em 80 ml de metanol. A temperatura da mistura reaccional eleva-se a 40°C e obtém-se uma solução. Agita-se durante 1 hora, concentra-se a seco e dissolve-se o residuo assim obtido em acetato de etilo. Lava-se a solução orgânica com água, seca-se e concentra-se a seco. Obtém-se um residuo que é triturado em éter isopropílico e dá 2,6 g do produto indicado no titulo. P.F. 115-117°C.

Exemplo 1

Cloridrato de 1-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropirid-1-il]-2-(6-metoxi-naft-2-il)propano

(a) Agitase à temperatura ambiente durante 4 horas uma solução de 3,5 g (0,015 moles) de ácido 6-metoxi-alfa-metil-2-naftilacético, 4,3 ml (0,03 moles) de trietilamina, 3,9 g (0,015 moles) de cloridrato de 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina, 6 g (0,015 moles) de hexafluorofosfato de benzotriazolil-N-oxitris-(dimetilamino)fosfônio (BOP) (0,015 moles) em 40 ml de cloreto de metíleno. Adiciona-se 150 ml de acetato de etilo e depois lava-se sucessivamente com água, com uma solução a 10% de NaHCO<sub>3</sub>, com água, com uma solução 1N de ácido clorídrico e por fim com água. Filtra-se sobre silica e concentra-se a seco. Obtém-se 4 g de 1-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropirid-1-il]-1-oxo-2-(6-metoxi-naft-2-il)propano sob forma de um óleo espesso.

(b) Adiciona-se gota a gota uma solução do produto assim obtido em 40 ml de tetra-hidrofurano numa suspensão de 0,7g de LiAlH<sub>4</sub>(0,018 moles) em 10 ml de tetra-hidrofurano e agita-se a mistura reaccional durante 3 horas. Adiciona-se

muito lentamente 1,5 g de água e deixa-se sob agitação durante 2 horas suplementares. Filtra-se, concentra-se a seco, e dissolve-se o resíduo assim obtido em 80 ml de acetato de etilo. Filtra-se sobre silício e concentra-se a seco o filtrado. Dissolve-se o resíduo em acetona e adiciona-se ácido clorídrico gasoso. O cloridrato que precipita é separado por filtração e cristalizado em 40 ml de acetona dando 1,5 g de cloridrato de 1-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropirid-1-il]-2-(6-metoxi-naft-2-il)propano. P.F. 182-184°C.

#### Exemplo 2

#### Cloridrato de 2-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il]-1-(naft-2-il)etanol

Aquece-se ao refluxo durante 2 horas uma mistura de 2,7 g (0,01 mol) de 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina, 2,7 g (0,02 moles) de carbonato de potássio e 2,7 g (0,015 moles) de 2-naftil-oxirano em 50 ml de butanol. Concentra-se a seco, dissolve-se o resíduo em acetato de etilo, lava-se a solução com água, seca-se e concentra-se a seco. Tritura-se o resíduo em éter etílico, filtra-se e dissolve-se o produto assim isolado em isopropanol quente, e adiciona-se o ácido clorídrico concentrado e deixa-se cristalizar. Obtém-se assim, 1,9 g do produto do título. P.f. 245-247°C.

Exemplo 3

Cloridrato de 1-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropirid-1-il]-2-(6-metoxi-naft-2-il)etano

(a) Agita-se a temperatura ambiente durante 5 horas uma solução de 1,8 g (0,009 moles) de ácido 6-metoxi-2-naftil)-acético, 2,4 g (0,009 moles) de cloridrato de 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina, 2,4 ml (0,018 moles) de trietilamina, 3,7 g (0,009 moles) de BOP e 40 ml de cloreto de metileno, e após concentra-se a seco. Dissolve-se o resíduo numa mistura éter etílico/água, separa-se a fase orgânica, lava-se sucessivamente com uma solução de HCl 1N, com água, com uma solução 5% de NaOH, e em seguida com água. Filtra-se sobre silício e concentra-se o filtrado a seco. Obtém-se 3,1 g de 1-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropirid-1-il]-1-oxo-2-(6-metoxi-naft-2-il)etano.

P.F. 102-105°C.

(b) Adiciona-se gota a gota uma solução de 3 g (0,007 moles) do produto obtido em cima em 30 ml de tetra-hidrofurano a uma suspensão de 0,5 g (0,013 moles) de LiAlH<sub>4</sub> em 30 ml de éter etílico e agita-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante 3 horas. Adiciona-se 1,2 g de água, agita-se, sempre à temperatura ambiente, durante 2 horas. Filtra-se e concentra-se o filtrado a seco. Dissolve-se o resíduo em acetato de etila, lava-se com água, seca-se e adiciona-se isopropanol saturado de ácido clorídrico gasoso. Separa-se o precipitado por filtração e cristaliza-se em 150 ml de etanol 95% obtendo 2 g do produto indicado no título.

P.F. 260-263°C.

Exemplo 4

Bromidrato de 1-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropirid-1-il]-2-(6-hidroxi-naft-2-il)etano

Aquece-se ao refluxo durante 4 horas uma mistura de 0,6 g (0,0013 moles) de cloridrato de 1-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropirid-1-il]-2-(6-metoxi-naft-2-il)etano (obtido como descrito no Exemplo 3) e 20ml de uma solução a 33% de ácido bromídrico em ácido acético. Isola-se por filtração o precipitado e cristaliza-se em etanol 95% obtendo 0,3 g do produto indicado no título. P.F. 210-212°C.

Exemplo 5

Cloridrato de 1-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropirid-1-il]-2-(6,7-dimetil-naft-2-il)etano

(a) Agita-se à temperatura ambiente durante 4 horas uma solução de 1 g (0,0046 moles) de ácido 6,7-dimetil-2-naftil-acético, 1,2 g (0,0046 moles) de cloridrato de 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina, 1,3 ml (0,009 moles) de trietilamina, 1,8 g (0,046 moles) de BOP e 30 ml de cloreto de metileno: Concentra-se a seco, dissolve-se o resíduo em éter etílico e lava-se a solução orgânica, sucessivamente, com água, com uma solução de NaOH 1N, com água, com uma solução de HCl 1N e por fim água. Filtra-se sobre silício e concentra-se o filtrado a seco. Obtem-se 0,6 g de 1-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropirid-1-il]-1-oxo-2-(6,7-dimetil-2-naftil)etano.

(b) Agita-se à temperatura ambiente durante 3 horas uma suspensão de 0,6 g (0,0014 moles) do produto obtido em cima, 0,25 g (0,006 moles) de LiAlH<sub>4</sub> em 10 ml de éter etílico e 10 ml de tetra-hidrofurano. Adiciona-se 0,7 g de água, agita-se à temperatura ambiente durante 2 horas, filtra-se e concentra-se o filtrado a seco. Dissolve-se o resíduo assim obtido em isopropanol quente, acidifica-se a solução por meio de ácido clorídrico em etanol e deixa-se cristalizar. Obtém-se 0,2 g do produto indicado no título. P.F. 245-247°C.

Exemplo 6

Cloridrato de 1-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropirid-1-il]-2-(6,7-dimetoxi-naft-2-il)etano

(a) Agita-se à temperatura ambiente durante 4 horas uma mistura de 2,3 g (0,0093 moles) de ácido 6,7-dimetoxi-2-naftilacético, 2,4 g (0,009 moles) de cloridrato de 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina, 2,5 ml (0,018 moles) de trietilamina e 3,8 g (0,009 moles) de BOP e 50 ml de cloreto de metíleno. Concentra-se a seco, dissolve-se o resíduo numa mistura éter etílico/água e separa-se a fase orgânica. lava-se, sucessivamente com uma solução 1N de ácido clorídrico, com água, com uma solução 1N de hidróxido de sódio e água. Seca-se e concentra-se até à secura. Purifica-se o resíduo assim obtido por cromatografia eluindo com uma mistura éter etílico/acetato de etilo 1/1. Obtém-se assim 2,6 g de 1-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropirid-1-il]-1-oxo-2-(6,7-dimetoxi-2-naftil)etano.

(b) Adiciona-se gota a gota uma solução de 2,6 g (0,0057 moles) do produto obtido em cima em 40 ml de éter etílico a uma suspensão de 0,5 g (0,013 moles) de LiAlH<sub>4</sub> em 20 ml de éter etílico e agita-se a mistura reaccional assim obtida à temperatura ambiente durante 4 horas. Destroi-se o excesso de LiAlH<sub>4</sub> adicionando com precaução 1,2 ml de água. Deixa-se em repouso durante a noite, filtra-se e lava-se a fase orgânica com uma solução 1N de hidróxido de sódio e depois com água. Seca-se, concentra-se até à secura dissolve-se o resíduo em isopropanol, torna-se a solução ácida com adição de ácido clorídrico e deixa-se cristalizar obtendo 1,5 g do produto indicado no título que é cristalizado de novo em etanol. P.F. 215-217°C.

Exemplo 7

Cloridrato de 1-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropirid-1-il]-2-hidroxi-2-(6,7-dimetoxi-naft-2-il)etano

Aquece-se ao refluxo durante 4 horas uma solução de 2,5 g (0,014 moles) de 1-(6,7-dimetoxinaft-2-il)-1,2-epoxietano, 3,1 g (0,013 moles) de 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina e 50 ml de etanol. Deixa-se em repouso durante uma noite e filtra-se. Dissolve-se o produto assim isolado numa solução fervente de 20 ml de etanol e 2 ml de ácido clorídrico a 37% e deixa-se cristalizar obtendo 1,5 g do produto indicado no título P.F. 232-234°C.

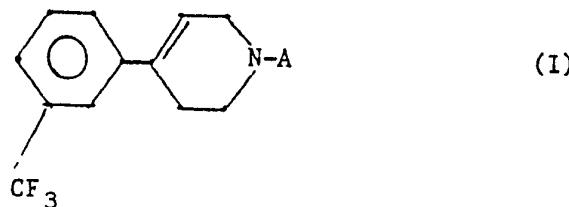
Exemplo 8

Cloridrato de 1-[4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hi-dropirid-1-il]-2-hidroxi-2-(pirid-2-il)etano

Aquece-se ao refluxo durante 4 horas 2,4 g (0,01 moles) de 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hi-dropiridina e 1,21 g (0,01 moles) de 2-piridiloxirano (JACS), 1976, 98 (7), 1952) em 45 ml de etanol absoluto. Evapora-se a seco e purifica-se o residuo por cromatografia sobre coluna de gel de silica eluindo por uma mistura acetato de etilo/me-tanol 9/1. Reune-se as fracções que contêm o produto, evapora-se até à secura e retoma-se o residuo em acetona .Adiciona-se uma solução de isopropanol saturado de ácido clorídrico gasoso, separa-se o precipitado e cristaliza-se em 140 ml de isopropa-nol. Obtém-se, 1,5 g do produto indicado no titulo .P.F. 192-196°C.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1º. - Processo para a preparação de um composto de fórmula (I):

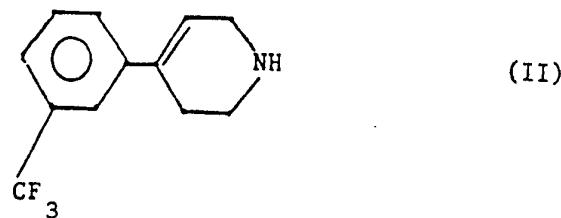


na qual A representa um grupo  $-E-G$  ou um grupo  $-L-M$ , em que  $-E-$  é um radical alquíleno de cadeia linear ou ramificada contendo de 2 a 4 átomos de carbono,

$-G$  representa um grupo escolhido entre naftilo substituído por um grupo hidroxilo ou (C1-C4)alcoxilo; naftilo substituído por dois grupos hidroxilo, (C1-C4)alcoxilo ou (C-C4)alquilo; ou naftilo substituído por um grupo metilenodioxi;  $-L-$  é um grupo  $-Q-CH(OH)-$  no qual  $-Q-$  é um radical alquíleno de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 3 átomos de carbono, e  $-M$  representa um grupo escolhido entre naftilo; naftilo substituído por um ou dois grupos hidroxilo, (C1-C4)-alcoxilo ou (C1-C4)alquilo ou por um grupo metilenodioxi; piridilo; ou piridilo substituído por um grupo (C1-C4)alquilo; ou de um dos seus sais de adição com ácidos minerais ou orgânicos, caracterizado por:

(a) se fazer reagir a

4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (II)

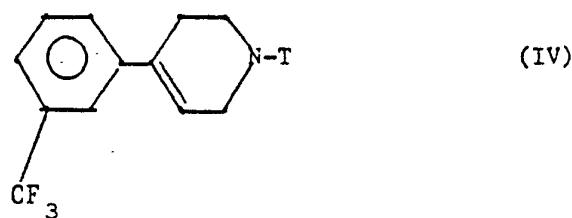


com um composto de fórmula (III)

X-A (III)

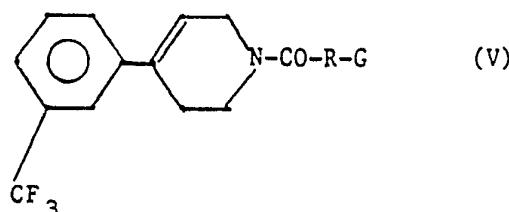
na qual A tem o mesmo significado dado atrás e X representa um átomo de cloro, bromo, iodo, ou um grupo electrófilo; ou

(b) quando se quer obter um composto de fórmula (IV) na qual A representa um grupo  $-E-G$  ou  $-L-M$  em que  $-E-$  é um grupo  $-R-CH_2-$ , no qual  $-R-$  é um radical alquíleno de cadeia linear ou ramificada de 1 a 3 átomos de carbono e G, L e M são tal como definidos atrás, se reduzir convenientemente um composto de fórmula (IV)



na qual T é um grupo  $-R-CO-G$  ou  $-Q-CO-M$  em que  $-R-$ ,  $-Q-$ , G e M são tal como definidos atrás; ou

- (c) quando se quer obter um composto de fórmula (I) na qual A representa um grupo  $-E-G$  em que  $-E-$  é um grupo  $-CH_2-R-$ ,  $-R-$  e  $-G$  sendo definidos como atrás, se reduzir um composto de fórmula (V)



na qual R e G são tal como definidos atrás, ou

- (d) quando se quer obter um composto de fórmula (I) na qual A representa um grupo  $-L-M$  em que  $-L-$  é um grupo  $-Q-CH(OH)-$  no qual  $-Q-$  é  $-CH_2-$ , e M é tal como definido atrás se fazer reagir a 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (II) com um epóxido de fórmula (VI)



em que M é tal como definido atrás;

sendo este processo ulteriormente caracterizado, por,

- quando se obtém um composto (I) sob forma de base livre, se poder convertê-lo em um dos seus sais de adição,

- quando se obtém um composto (I) sob a forma de sal de adição, se poder convertê-lo na base livre ou em outro dos seus sais de adição,

- quando se obtém um composto de fórmula (I) na qual A representa um grupo -E-G- ou -L-M no qual G ou M representam um grupo naftilo substituído por um ou dois grupos metoxilo, se poder convertê-lo no correspondente composto em que -G ou M representam um grupo naftilo substituído por um ou dois grupos hidroxilo, por desmetilação,

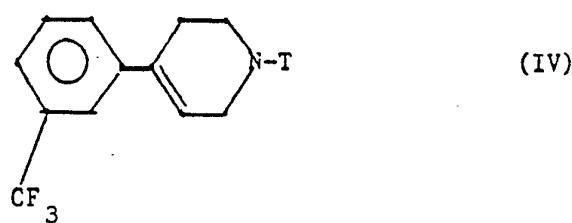
2º. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar uma 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina de fórmula (I) na qual A é um grupo -E-G em que -E- é um grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  em que um dos átomos de hidrogénio pode ser substituído por um grupo metilo e -G é tal como definido na reivindicação 1.

3º. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar uma 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina de fórmula (I) na qual A é um grupo -E-G em que -E- é um grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  em que um dos átomos de hidrogénio pode ser substituído por um grupo metilo e -G representa um grupo naftilo substituído por um grupo hidroxí ou metoxi ou por dois grupos hidroxí, metoxi ou metilo.

4º. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar uma 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina de fórmula (I) na qual A representa um grupo -L-M em -L- representa um grupo -Q-CH(OH) no qual -Q- é -CH<sub>2</sub>- ou -CH(CH<sub>3</sub>)- e -M é tal como definido na reivindicação 1.

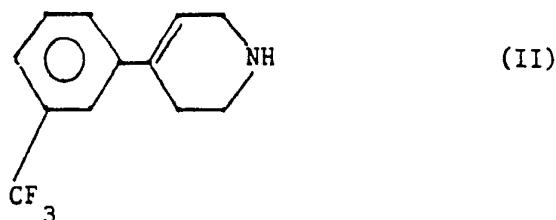
5º. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar uma 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina de fórmula (I) na qual A representa um grupo -L-M em -L- representa um grupo -Q-CH(OH) no qual -Q- é -CH<sub>2</sub>- ou -CH(CH<sub>3</sub>)- e -M representa um grupo naftilo; naftilo substituído por um grupo ou dois grupos hidroxi, metoxi, metilo; ou um grupo piridilo.

6º. - Processo para a preparação de um composto de fórmula (IV):

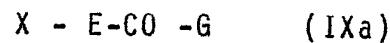


na qual T é um grupo -R-CO-G ou -Q-CO-M em que -R- e -Q-, são um radical alquíleno de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 3 átomos de carbono, -G representa um grupo escolhido entre naftilo substituído por um grupo hidroxilo ou (C1-C4)alcoxilo; naftilo substituído por dois grupos hidroxilo, (C1-C4)alcoxilo

ou (Cl-C4)alquilo; ou naftilo substituído por um grupo metilenodioxi e -M representa um grupo escolhido entre naftilo;naftilo substituído por um ou dois grupos hidroxilo, (Cl-C4)alcoxilo ou (Cl-C4)-alquilo ou por um grupo metilenodioxi;piridilo; ou piridilo substituído por um grupo (Cl-C4)alquilo e dos seus sais de adição com ácidos minerais ou orgânicos,caracterizado por se fazer reagir a 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina de fórmula (II)



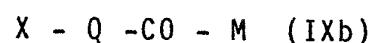
- quer com um composto de fórmula (IXa)



na qual

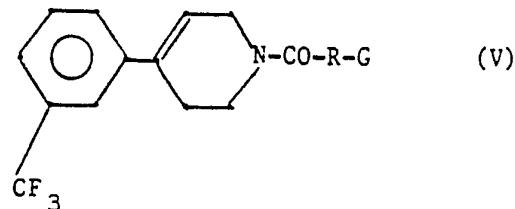
X é um átomo de cloro, bromo, iodo ou um grupo separável, e G é tal como definido atrás,

- quer com um composto de fórmula (IXb)

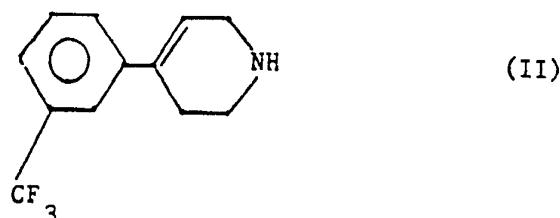


no qual X e M são tal como definidos atrás,  
e por, eventualmente, se transformar o produto obtido num dos  
seus sais de adição.

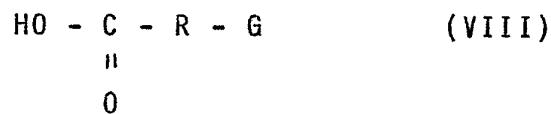
7º. - Processo para a preparação  
de um composto de fórmula V



na qual  $-\text{R-}$  é um radical alquíleno de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 3 átomos de carbono, e  $-\text{G}$  representa um grupo escolhido entre naftilo substituído por um grupo hidroxilo ou (C1-C4)alcoxilo, naftilo substituído por dois grupos hidroxilo, (C1-C4)alcoxilo ou (C1-C4)alquilo; ou naftilo substituído por um grupo metilenodioxi, e dos seus sais de adição caracterizado por se fazer reagir a 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina de fórmula (II):



com um derivado funcional do ácido de fórmula (VIII):



na qual R e G são tal como definidos atrás,  
e se transformar, eventualmente, o produto obtido num dos  
seus sais de adição.

8º. - Processo para a preparação  
de uma composição farmaceutica, caracterizado por se misturar,  
como principio activo, um composto preparado segundo qualquer  
das reivindicações 1 a 5, com um veiculo farmaceuticamente  
aceitável.

Lisboa, 22 de Maio de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.<sup>o</sup>  
1200 LISBOA