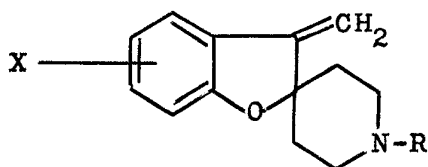


Memória descritiva referente à patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, com domicílio em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América, (inventor: Raymond Walter Kosley, Jr., residente nos E.U.A.) , para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 3-METILENOSPIRO/BENZOFURANPIPERIDINAS E SEUS INTERMEDIÁRIOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

MEMÓRIA DESCRITIVA

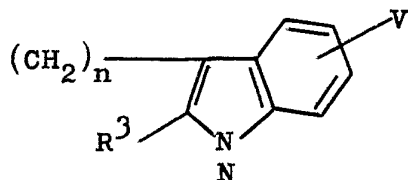
A presente invenção refere-se a 3-metilenospiro/benzofuran-2(3H),4'-piperidinas com a fórmula 1



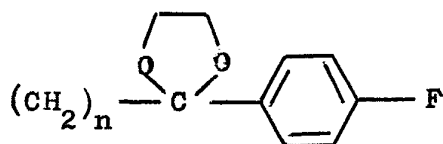
1

na qual R representa hidrogénio, um grupo alquilo inferior, aralquilo, alcoxi inferior-alquilo inferior, benziloxialquilo inferior, um grupo com a fórmula COR^1 em que R^1 representa um grupo arilo ou alquilo inferior; um grupo com a fórmula CR^2

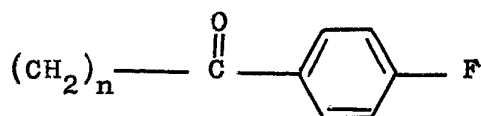
em que R^2 representa hidrogénio ou um grupo alquilo inferior; um grupo com a fórmula



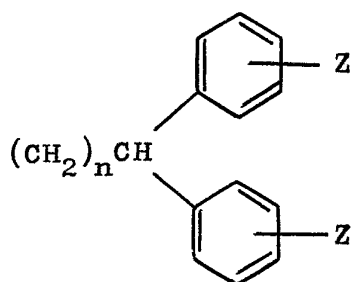
na qual R^3 representa hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, V representa hidrogénio ou halogéneo e n é 2, 3 ou 4, um grupo com a fórmula



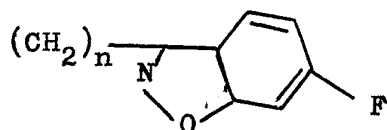
na qual n é 2 ou 3, um grupo com a fórmula



na qual n é 2 ou 3, um grupo com a fórmula



na qual Z representa hidrogénio, halogéneo, um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo ou hidroxi e n é 1, 2, 3 ou 4 ou um grupo com a fórmula

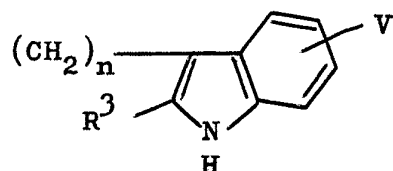


na qual n é 2, 3 ou 4; X representa hidrogénio, halogéneo, um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi ou trifluorometilo, os seus opostos ópticos ou os seus sais de adição de

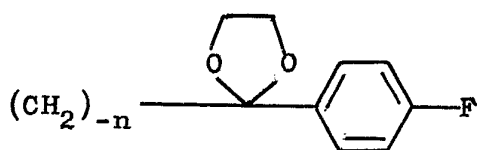
ácido farmacêuticamente aceitáveis, os quais são úteis como agentes anti-hipertensores, isolados ou em combinação com adjuvantes inertes de redução da pressão sanguínea, os seus intermediários e os seus processos para a preparação.

Os compostos preferidos 3-metilenospiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidinas de acordo com a presente invenção são compostos nos quais R representa hidrogénio, um grupo com

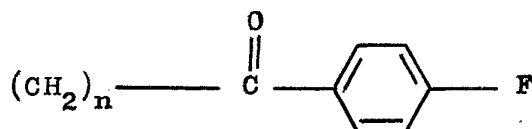
a fórmula COR^1 , um grupo com a fórmula CR^2 , um grupo com a fórmula



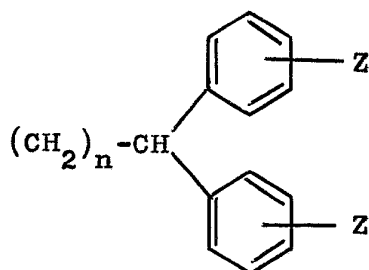
um grupo com a fórmula



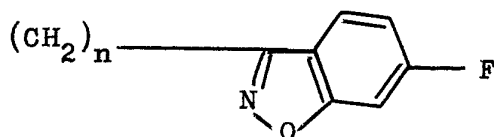
um grupo com a fórmula



um grupo com a fórmula

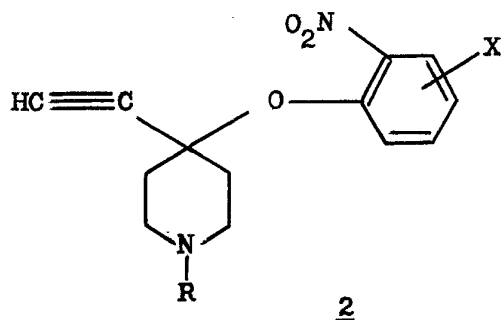


um grupo com a fórmula

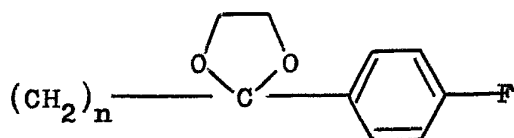


nas quais R^1 , R^2 , R^3 , V, Z e n têm as significações anteriores.

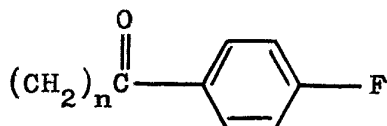
A presente invenção também se refere a 4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidinas com a fórmula 2



na qual R representa hidrogénio, um grupo alquilo inferior, um grupo com a fórmula

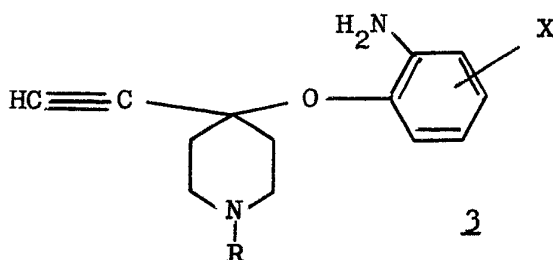


na qual n é 2 ou 3, um grupo com a fórmula



na qual n representa 2 ou 3, um grupo com a fórmula $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}^1$ em que R^1 representa um grupo alquilo inferior ou fenilo ou um

grupo com a fórmula $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}^2$ em que R^2 representa hidrogénio ou um grupo alquilo inferior; e X representa hidrogénio, halogéneo, um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil ou trifluorometil, um seu isómero óptico ou um seu sal, e 4-etinil-4-(2-aminofenoxi)piperidinas com a fórmula 3



na qual R representa um grupo alquilo inferior, um grupo com a fórmula $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}^1$ em que R^1 representa um grupo alquilo inferior ou fenilo ou um grupo com a fórmula $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}^2$ em que R^2 representa hidrogénio ou um grupo alquilo-baixo; X representa hidrogénio, halogéneo, um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil ou trifluorometilo, um seu oposto óptico ou um seu sal, úteis como intermediários para a preparação dos compostos 3-metilenospiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidinas] com a fórmula 1, anteriormente mencionados.

Utilizado no decorrer da presente memória e reivindicações anexas, o termo "alquilo" refere-se a um radical com cadeia hidrocarbonada linear ou ramificada não contendo insaturação e tendo de 1 a 10 átomos de carbono tal como o grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, n-pentilo, i-pentilo, heptilo, octilo, decilo e semelhantes. O termo "alcoxi" refere-se a um substituinte monovalente que consiste num grupo alquilo ligado através de um oxigénio de éter e tendo a sua ligação de valência livre a partir do oxigénio de éter tal como o grupo metoxi, etoxi, i-propoxi, n-butoxi, tert-butoxi, n-pentoxi, i-pentoxi, heptoxi, hexoxi, octoxi, decoxi e semelhantes. O termo "alcanol" refere-se a um composto formado pela combinação de um grupo alquilo e um radical hidroxil. Os exemplos de alcanóis são metanol, etanol, n- e i-propanol, 2,2-dimetiletanol, hexanol, octanol, decanol e semelhantes. O termo "ácido alcanóico" refere-se a um composto formado pela combinação de um grupo carboxilo com um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo. São exemplos de ácidos alcanóicos, o ácido fórmico, ácido acético, ácido propanóico, ácido 2,2-dimetilacético, ácido hexanóico, ácido octanóico, ácido decanóico e semelhantes.

O termo "alcanova" refere-se a um composto formado pela substituição da função hidroxilo de um ácido alcanóico por um grupo alquilo. O termo "halogéneo" refere-se a



um membro da família flúor, cloro, bromo ou iodo. O termo "alcanoilo" refere-se ao radical formado por eliminação da função hidroxilo de um ácido alcanóico. São exemplos de grupos alcanóilos o grupo formilo, acetilo, propionilo, 2,2-dimetilacetilo, hexanoilo, octanoilo, decanoilo e semelhantes. O termo "arilo" refere-se ao grupo fenilo ou fenilo substituído por um ou mais átomos de halogéneo, grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil ou trifluorometil. São exemplos de funções arilo o grupo clorofenilo, 1,2-dimetilfenilo, 1,3,5-trimetoxifenilo, 1,3-di-hidroxifenilo, trifluorofenilo e semelhantes. O termo "aralquilo" refere-se a um grupo formado pela combinação de um grupo arilo e um grupo alquilo. Os exemplos de grupos aralquilos compreendem o grupo benzilo, 4-clorofeniletilo, 3-(3,4-dimetilfenil)pentilo, 1-(2,4,6-trimetoxifenil)propilo, 2-(3,5-di-hidroxifenilbutilo), 2-trifluorometilfenil-etilo e semelhantes. O termo "inferior" aplicado a qualquer dos grupos supramencionados refere-se a um grupo com uma cadeia de carbono contendo até e incluindo 6 átomos de carbono.

Os compostos preparados pela presente invenção, carecendo de um elemento de simetria existem como opostos ópticos e nas suas formas racémicas. Os opostos ópticos podem ser preparados a partir das correspondentes formas racémicas pelas técnicas padrão de resolução óptica, envolvendo, por exemplo, a separação dos sais diastêromeros dos compostos preparados pela presente invenção caracterizados pela presença de um grupo amina básico e um ácido ópticamente activo, ou pela síntese a partir de precursores ópticamente activos.

A presente invenção compreende os processos de preparação de todos os isómeros ópticos e formas racémicas dos compostos descobertos e reivindicados e as fórmulas apresentadas dos compostos têm por objectivo conter todos os possíveis tautómeros e isómeros ópticos dos compostos assim descritos.

Os compostos 3-metilenospiro[benzofuran-2(3H),



4'-piperidinas 7 da presente invenção são preparados a partir dos compostos 4-etinil-4-hidroxipiperidinas 4 pelo processo ilustrado no Esquema da Reacção.

Para preparar o sistema em anel 1, i.e. o composto 3-metilenospiro/benzofuran-2(3H),4'-piperidina 7 1, em que R representa hidrogénio, um composto 4-etinil-4-hidroxipiperidina 4 em que R representa um grupo alquilo inferior ou

um grupo com a fórmula CR^2 em que R^2 representa hidrogénio ou um grupo alquilo inferior é condensado com 2-fluoronitrobenzeno 5 para dar o composto 4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina 2 o qual é reduzido a 4-(2-aminofenoxi)-4-etinilpiperidina 3 e ciclizado a spiro/benzofuranpiperidina 7 1, do qual é cindido o substituinte na posição -1 do anel de piperidina.

A condensação é realizada convenientemente sujeitando o composto etinilcarbinol 4 ao contacto com um hidreto de metal alcalino num solvente polar aprótico ou à sua combinação para formar o sal alcóxido de metal alcalino do composto 4 seguida pelo tratamento do alcóxido 4, assim formado, com 2-fluoronitrobenzeno 5 para se obter a fenoxipiperidina 2. Entre os hidretos de metais alcalinos devem ser mencionados o hidreto de lítio, o hidreto de sódio e o hidreto de potássio. Entre os solventes dipolares apróticos devem ser mencionados a dimetilacetamida, dimetilformamida, hexametilfosforamida e dimetilsulfóxido. O hidreto de sódio é o hidreto de metal alcalino preferido. Os sistemas de solventes preferidos são o dimetilsulfóxido e misturas de dimetilsulfóxidos e hexametilfosforamida. A temperatura de condensação não é rigorosamente crítica. É preferível, contudo, formar o sal alcóxido de metal alcalino do composto 4 à temperatura dentro dos limites de cerca de 60 a 110°, com mais preferência entre os limites de cerca de 80 a cerca de 95°, e conduzir a eterificação, i. e., a formação do composto 2 a partir do sal do composto 4 a temperatura reduzida dentro dos limites de cerca de -20 a -40°, com mais preferência dentro dos limites de cerca de 0 a 25°.

~~CONFIDENTIAL~~

A redução do composto 4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina 2 em que R representa um grupo alquilo inferior

ou um grupo com a fórmula COR^1 em que R^1 representa um grupo alquilo inferior ou fenilo, ao composto (2-aminofenoxi)-4-etinilpiperidina 3 em que R representa um grupo alquilo inferior

ou um grupo com a fórmula COR^1 em que R^1 representa um grupo alquilo inferior ou fenilo é rapidamente concluída pelo tratamento da nitrofenoxipiperidina 2 com ferro, designadamente, ferro reduzido electroliticamente, na presença de um ácido mineral tal como o ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido sulfúrico, com preferência pelo ácido clorídrico, num sistema solvente compreendendo um álcool inferior e água, designadamente metanol e água, à temperatura de redução, a qual embora não seja crucial, de cerca de 25 a 65°, com preferência a cerca de 45°.

A ciclização é realizada deixando em contacto o composto 4-(2-aminofenoxi)piperidina 3 com um nitrito de metal alcalino na presença de um ácido mineral em água ou de um sistema aquoso contendo um co-solvente a temperatura reduzida que não é crítica seguida pelo tratamento do sal de diazónio do composto 4-(2-aminofenoxi)piperidina 3, assim obtido, com ácido hipofosforoso, também a temperatura reduzida não é crítica. Os nitritos de metais alcalinos adequados compreendem o nitrito de lítio, nitrito de sódio e nitrito de potássio. Os ácidos minerais adequados compreendem o ácido clorídrico, ácido bromídrico e ácido sulfúrico. Os sistemas solventes aquosos compreendem alcoóis aquosos e alcanonas aquosas tais como metanol aquoso ou etanol aquoso e acetonas aquosas. A temperatura reduzida à qual ambos os passos do processo de ciclização são realizados situa-se com preferência dentro dos limites de cerca de -10 a 25°, com mais preferência a cerca de 10°.

A cisão de um composto alcanoilmetilenospiro-
/benzofuranpiperidina/ 1 em que R representa COR^2 em que R^2

representa um grupo alquilo ou hidrogênio é realizada pelas técnicas de hidrólise de rotina. Por exemplo, pelo tratamento do composto 1-alcanoilpiperidina em que R tem a fórmula $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CR}^2 \end{array}$ em que R^2 representa um grupo alquilo ou hidrogênio com um ácido mineral tal como o ácido sulfúrico diluído à temperatura ambiente obtém-se o composto metileno-spiro[benzofuranpiperidina] 1 não substituído na posição -1 no anel de piperidina, i. e., um composto com a fórmula 1 na qual R representa hidrogênio.

A cisão de um composto alquilmetileno-spiro[benzofuranpiperidina] 1 em que R representa um grupo alquilo pode também ser realizada pelos métodos de rotina usuais. Por exemplo, pelo tratamento de um composto 1-alkilpiperidina 1 em que R representa um grupo alquilo com um cloroformato, tal como cloroformato de fenilo, pode obter-se um composto fenoxi-carbonilpiperidina, i. e., um composto com a fórmula 1 em que

R tem a fórmula $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{COR}^1 \end{array}$ em que R^1 representa um grupo fenilo, o qual pode ser hidrolisado por um hidróxido de metal alcalino aquoso tal como o hidróxido de sódio aquoso, para se obter um composto não substituído metileno-spiro[benzofuranpiperidina] 1 em que R representa hidrogênio.

Alternativamente, para preparar um composto 3-metileno-spiro[benzofuran-4'-piperidina] 1 em que R representa hidrogênio, um composto 1-alkil-4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina 2 em que R representa um grupo alquilo é convertido no composto 1-alcóxi ou 1-feniloxycarbonil-4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina 2 em que R representa um grupo com

a fórmula $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{COR}^1 \end{array}$ em que R^1 representa um grupo alquilo ou fenilo o qual é reduzido a um composto 1-alcóxi- ou 1-feniloxycarbonil-4-etinil-4-(2-aminofenoxi)piperidina 3 pelos métodos descritos para a conversão do composto 2 no composto 3 e ciclizado no composto metileno-spiro[benzofuranpiperidina] 1 em

que R representa um grupo com a fórmula $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}^1$ em que R^1 representa um grupo alquilo ou fenilo e subsequentemente clivado no composto metilenospirobenzofuranpiperidina 1 em que R representa hidrogénio.

A conversão de um composto 1-alquilpiperidina 2 num composto 1-alcoxi- ou 1-feniloxycarbonilpiperidina 2 é realizada sob condições normais por tratamento de um composto 1-alquilpiperidina 2 com um alquil- ou fenilcloroformato, opcionalmente na presença de um aceitador de ácido tal como um carbonato de metal alcalino, por exemplo, carbonato de potássio, num solvente halocarbonado ou aromático tal como dicloro metano ou benzeno à temperatura de refluxo do meio reaccional.

A ciclização de um composto 1-alcoxicarbonil-
-4-(2-aminofenoxi)-4-etinilpiperidina 3 em que R representa um

grupo com a fórmula $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}^1$ em que R^1 representa um grupo alquilo num composto spirobenzofuranpiperidina 1 em que R repre-

senta um grupo com a fórmula $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}^1$ em que R^1 representa um grupo alquilo é realizada pelo método descrito anteriormente para a conversão de um composto 4-aminofenoxipiperidina 3 em que R representa o grupo alquilo num composto spirobenzofuranpiperidina 1 em que R representa o grupo alquilo. A ciclização de um composto 4-aminofenoxipiperidina 3 em que R representa

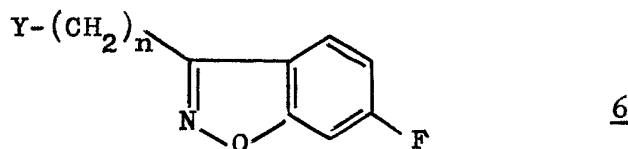
um grupo com a fórmula $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}^1$ em que R^1 representa o grupo fenilo no composto spirobenzofuranpiperidina 1 em que R repre-

senta o grupo com a fórmula $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}^1$ em que R representa o grupo fenilo pode ser realizada por métodos essencialmente semelhantes.

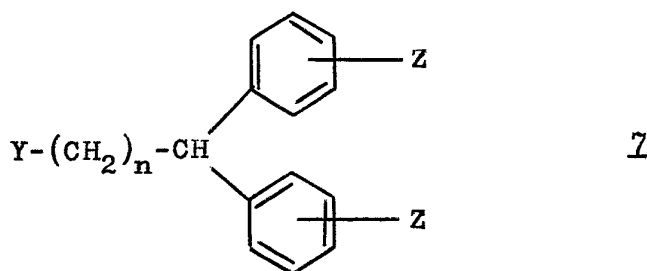
A cisão de um composto metilenospirobenzofuranpiperidina 1 substituído na posição-1 do anel de piperidina por um grupo alcoxicarbonil ou fenoxycarbonil pode ser rea-

lizada por métodos de rotina envolvendo, por exemplo, a hidrólise do grupo carbamato com um hidróxido de metal alcalino, tal como o hidróxido de sódio, num alcanol aquoso, tal como o metanol aquoso, no ambiente à temperatura de refluxo do sistema solvente.

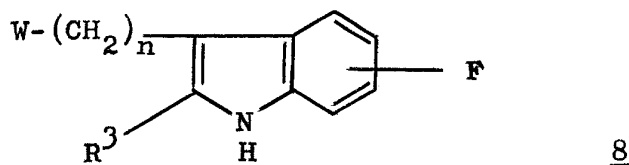
Para preparar um composto metilenospiro/benzofuranpiperidina tendo um grupo (6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)alquilo, um grupo 4,4-bis(4-fluorofenil)alquilo ou um grupo (3-alquilindol-3-il)alquilo ligado à posição-1 do anel de piperidina, é condensado um composto 1-não-substituído metilenospiro/benzofuranpiperidina 1 em que R representa hidrogénio, respectivamente, com um composto 3-(haloalquil)-6-fluoro-1,2-benzisoxazol com a fórmula 6



em que Y representa bromo ou cloro e n tem a significação anterior, um composto haleto de 4,4-bis-(4-fluorofenil)alquilo com a fórmula 7



em que Z tem as significações anteriormente descritas, Y representa cloro ou bromo e n tem as significações anteriores e um composto W-(fenilsulfonilalquil)indole com a fórmula 8



em que R³ representa hidrogénio ou um grupo alquilo, W representa o grupo benzenosulfonilo e n tem as significações anteriores, cujos processos de preparação estão descritos na Pa-



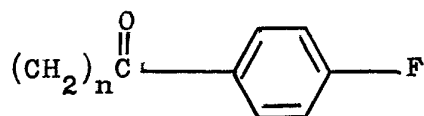
tente Norte-Americana 4.352.811, concedida em 1982, Outubro , 5, ou podem ser preparados pelos métodos de rotina.

A condensação do composto benzofuranpiperidina 1 em que R representa hidrogénio com o haleto 6 ou 7 é realizada rapidamente pelo tratamento da N-não substituída piperidina 1 com um haleto 6 ou 7 na presença de um aceitador de ácido, um promotor de substituição e um solvente adequado. De entre os aceitadores de ácido devem ser mencionados os carbonatos de metal alcalino e os bicarbonatos de metal alcalino tais como, por exemplo, os carbonatos de sódio e de potássio e os bicarbonatos de sódio e de potássio. São preferidos o bicarbonato de sódio e o carbonato de potássio. De entre os promotores de substituição, devem ser mencionados os haletos de metal alcalino tais como, por exemplo, os iodetos de sódio e de potássio e os brometos de sódio e de potássio. É preferido o iodeto de potássio. De entre os solventes adequados, devem ser mencionadas as substâncias polares apróticas tais como a dimetilformamida, n-butilacetato, dimetilacetamida e a hexametilfosforamida. É preferida a dimetilformamida. A temperatura à qual é conduzida a condensação não é rigorosamente crítica. É desejável, contudo, realizar a reacção à temperatura dentro dos limites de cerca de 50°C a 130°C para assegurar uma taxa razoável de conversão. É preferida a temperatura reaccional dentro dos limites de cerca de 80° a 90°C.

A reacção envolvendo a substituição do grupo fenilsulfonilo do composto 8 é realizado pelo tratamento de um composto N-não substituído piperidina 1 com um composto 8 de sulfonilo num solvente aprótico polar, tal como a dimetilformamida, n-butilacetato, dimetilacetamida e hexametilfosforamida, ou numa alcanona tal como a acetona, 2-butanona, 3-pentanona e semelhantes. Sendo preferidas a dimetilformamida e a 2-butanona, na presença de um arrastador de ácido tal como um carbonato de metal alcalino (carbonato de sódio ou de potássio) ou bicarbonato de metal alcalino (bicarbonato de sódio ou de potássio), sendo preferidos o carbonato de potássio e o bi

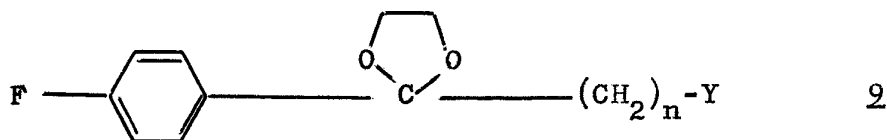
carbonato de sódio, à temperatura de cerca de 70° a 110°, preferencialmente à temperatura de 90°C quando é utilizado um solvente aprótico polar e a cerca da temperatura de refluxo do sistema reaccional quando é empregue um alcanol como solvente.

O composto metilenospiro/benzofuranpiperidina 1 em que R representa o grupo com a fórmula

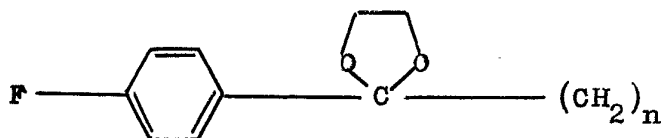


pode ser preparado ciclizando o composto 4-(2-aminofenoxi)-4-etinilpiperidina 3 em que R tem a significação anterior sob condições essencialmente semelhantes às descritas anteriormente para a conversão do composto 3 no composto 1. O composto aminofenoxi-etinilpiperidina 3 pode ser obtido por redução do composto 4-(2-nitrofenoxi)-4-etinilpiperidina 2 em que R tem a significação anterior de acordo com os processos descritos anteriormente para a conversão do composto 2 no composto 3.

O intermediário 4-(2-nitrofenoxi)-4-etinilpiperidina 2 em que R tem a significação imediatamente anterior é preparado por condensação do composto 4-(2-nitrofenoxi)-4-etinilpiperidina 2 em que R representa hidrogénio com um haleto de 4-fluorobenzoilalquil-etileno-glicol-cetal com a fórmula 2.



em que Y representa cloro ou bromo e n é 2 ou 3 na presença de um aceitador de ácido tal como, por exemplo, carbonato de potássio, um promotor da reacção tal como, por exemplo, iodeto de potássio num solvente aprótico polar tal como, por exemplo, dimetilformamida à temperatura de refluxo do meio reaccional para proporcionar o composto 4-(2-nitrofenoxi)-4-etinilpiperidina 2 em que R é um grupo com a fórmula



na qual n é 2 ou 3 seguido pela hidrólise da parte cetal com, por exemplo, um ácido mineral tal como o ácido clorídrico num alcanol tal como o metanol à temperatura ambiente ou a uma temperatura elevada tal como a temperatura de refluxo do sistema solvente.

Os compostos 4-fluorobenzoilalquilhaletos de etileno-glicol-cetais com a fórmula 2 são sintetizados pelos processos revelados na Patente Norte-Americana 4.352.811, concedida em 1982, Outubro, 5.

Os compostos 3-metilenospiro/benzofuranpiperidinas/ preparados pela presente invenção são úteis como anti-hipertensores devido à sua capacidade de reduzir a pressão sanguínea em mamíferos. A actividade anti-hipertensiva é medida em ratos hipertensivos espontâneos pelo método indirecto de bater na cauda descrito por A. Schwartz, Ed., "Methods in Pharmacology," Vol. 1, Appleton-Centry-Crofts, New York, N.Y., 1971, página 135. De acordo com este método, o composto a ensaiar é administrado oralmente a um grupo de 5 ratos durante 3 dias relacionando-o com um grupo controle do mesmo número. A diminuição da pressão sanguínea é medida no terceiro dia da administração. A actividade anti-hipertensiva de alguns compostos de acordo com a presente invenção, está indicada na Tabela, expressa neste método pela diminuição em média da pressão sanguínea arterial (mm de mercúrio).

TABELA

<u>Composto</u>	<u>Dose</u> <u>(mg/Kg de peso)</u>	<u>Diminuição da</u> <u>pressão sanguínea</u> <u>(mm/mercúrio)</u>
1'-N-/ <u>3</u> -(2-metilindol- -3-il)propil/ <u>7</u> -5-fluoro- -3-metilenospiro/ <u>benzo</u> - furan-2(3H)-4'-piperi- dina/ <u>7</u>	50	28
1'-N-/ <u>4</u> ,4-bis(4-fluoro- fenil)butil/ <u>7</u> -5-fluoro- -3-metilenospiro/ <u>benzo</u> - furan-2(3H)-4'-piperi- dina/ <u>7</u>	50	78

Os compostos de acordo com a presente invenção também compreendem:

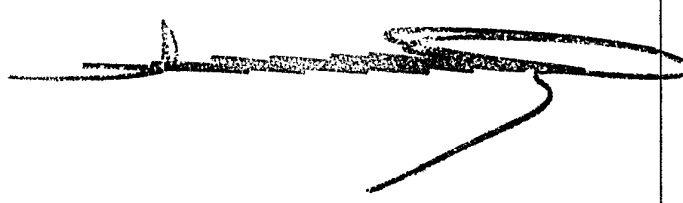
- a) 5-fluoro-1-N-metil-3-metilenospiro/benzofuran-2(3H),4'-pi-
peridina/7;
- b) 5-fluoro-1-N-(2-metoxi-etil)-3-metilenospiro/benzofuran-
-2(3H),4'-piperidina/7;
- c) 5-fluoro-1-N-(2-benziloxi-ztil)-3-metilenospiro/benzofu-
ran-2(3H),4'-piperidina/7;
- d) 5-metil-1-N-metil-3-metilenospiro/benzofuran-2(3H),4'-pi-
peridina/7;
- e) 3-metilenospiro-5-metoxi/benzofuran-2(3H),4'-piperidina/7;
- f) 5-hidroxi-3-metilenospiro/benzofuran-2(3H),4'-piperidina/7;
- g) 5-trifluorometil-3-metilenospiro/benzofuran-2(3H),4'-pipe-
ridina/7;
- h) 1-N-/4,4-bisfenilbutil/7-5-fluoro-3-metilenospiro/benzofu-
ran-2(3H),4'-piperidina/7;
- i) 1-N-/4,4-bis(2-etilfenil)propil/7-5-fluoro-3-metilenospi-
ro/benzofuran-2(3H),4'-piperidina/7;
- j) 1-N-/4,4-bis(3-etoxifenil)pentil/7-5-fluoro-3-metilenospi-
ro/benzofuran-2(3H),4'-piperidina/7;

- ~~CONFIDENTIAL~~
- k) 1-N- $\overline{4}$,4-bis(4-hidroxifenil)butil $\overline{7}$ -5-fluoro-3-metilenospiro $\overline{6}$ benzofuran-2(3H),4'-piperidina $\overline{7}$;
 - l) 1-N- $\overline{4}$,4-bis(4-trifluorometilfenil)butil $\overline{7}$ -5-fluoro-3-metilenospiro $\overline{6}$ benzofuran-2(3H),4'-piperidina $\overline{7}$;
 - m) 1-N- $\overline{3}$ -(5-fluoro-2-metilindol-3-il)propil $\overline{7}$ -5-fluoro-3-metilenospiro $\overline{6}$ benzofuran-2(3H),4'-piperidina $\overline{7}$;
 - n) N-formil-3-metilenospiro $\overline{6}$ benzofuran-2(3H),4'-piperidina $\overline{7}$;
 - o) 1-N- $\overline{3}$ -(5-fluoroindol-3-il)propil $\overline{7}$ -3-metilenospiro $\overline{6}$ benzofuran-2(3H),4'-piperidina $\overline{7}$;
 - p) 1-{N-3- $\overline{2}$ -(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il $\overline{7}$ propil}-5-fluoro-3-metilenospiro $\overline{6}$ benzofuran-2(3H),4'-piperidina $\overline{7}$; e
 - q) 1- $\overline{4}$ -(4-fluorofenil)-4-oxobutil $\overline{7}$ -5-fluoro-3-metilenospiro $\overline{6}$ benzofuran-2(3H),4'-piperidina $\overline{7}$.

São compostos adicionais de acordo com a invenção:

- a) 4-etinil-4-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)-1-formilpiperidina;
- b) 4-etinil-4-(4-metil-2-nitrofenoxi)piperidina;
- c) 4-etinil-1-metil-4-(4-metoxi-2-nitrofenoxi)piperidina;
- d) 1-acetil-4-etinil-4-(4-hidroxi-2-nitrofenoxi)piperidina;
- e) 1-etoxycarbonil-4-etinil-4-(2-nitro-4-trifluorometilfenoxi)piperidina;
- f) 4-(2-aminofenoxi)-4-etinil-1-formilpiperidina;
- g) 4-(2-amino-4-metilfenoxi)-4-etinil-1-metilpiperidina;
- h) 4-(2-amino-4-metoxifenoxi)-4-etinil-1-metilpiperidina;
- i) 4-(2-amino-4-hidroxifenoxi)-4-etinil-1-metilpiperidina; e
- j) 1-acetil-4-(2-amino-4-trifluorometilfenoxi)-4-etinilpiperidina.

A diminuição da pressão sanguínea é obtida quando são administrados a um indivíduo requerendo tal tratamento os compostos de acordo com a presente invenção 3-metilenospiro $\overline{6}$ benzofuranpiperidinas $\overline{7}$ na dose eficaz oral, parentérica ou intravenosa de cerca de 0,01 a 100 mg/Kg de peso por dia. A dose eficaz preferida entre estes limites é de cerca de 10 a 50 mg/Kg de peso por dia. A quantidade eficaz particularmente preferida é de cerca de 25 mg/Kg de peso por dia. Está sub

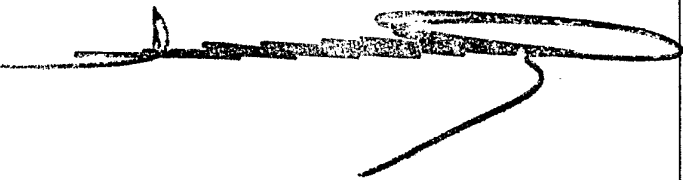


entendido, contudo, que para qualquer indivíduo particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados de acordo com as necessidades individuais e a opinião profissional da pessoa que administra ou superintende a administração dos compostos supracitados. Está subentendido ainda que as dosagens aqui expostas são apenas exemplificativas e não limitativas em qualquer ponto do âmbito ou prática da invenção.

As quantidades eficazes dos compostos de acordo com a invenção podem ser administradas a um indivíduo por qualquer um dos vários métodos por exemplo, oralmente em cápsulas ou comprimidos, parentericamente na forma de soluções ou suspensões estéreis e em alguns casos intravenosamente sob a forma de soluções estéreis. Os produtos finais de base livre, se bem que eficazes por si próprios, podem ser formulados e administrados sob a forma dos seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis para fins de estabilidade, comodidade ou cristalização, aumento de solubilidade e análogos.

Os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis preferidos compreendem os sais de ácidos minerais, por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido azótico e análogos, sais de ácidos carboxílicos monobásicos tais como, por exemplo, o ácido acético, ácido propiónico e análogos, sais de ácidos carboxílicos dibásicos tais como, por exemplo, o ácido maleico, ácido fumárico e análogos e sais de ácidos carboxílicos tribásicos tais como, por exemplo, o ácido carboxisuccínico, ácido cítrico e análogos.

Os compostos activos de acordo com a presente invenção podem ser administrados oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com um veículo alimentar. Podem ser incluídos em cápsulas de gelatina ou podem ser comprimidos em comprimidos. Para fins de administração terapêutica oral, os compostos supracitados podem ser incorporados com excipientes e utilizados sob a forma de comprimidos, hóstias, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, pastilhas, gomas de mascar e



análogos. Estas preparações devem conter pelo menos 0,5% do composto activo, mas pode ser variável dependendo da forma particular e adequadamente pode estar entre 4% e 75% de peso por unidade. A quantidade do presente composto em tais composições é tal que seja obtido uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de modo que uma unidade de administração oral contenha entre 1,0 a 300 mg do composto activo.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, hóstias e análogos podem também conter os seguintes ingredientes: um agregante tal como celulose microcristalina, goma adraganta ou gelatina; um diluente tal como amido ou lactose, um agente desagregante tal como o ácido algínico, Primogel, amido de milho e análogos; um lubrificante tal como estearato de magnésio ou Sterotes; um desligante tal como dióxido de silicone coloidal e pode ser adicionado um agente edulcorante tal como sacarose ou sacarina ou um agente aromatizante tal como essência de hortelã pimenta, salicilato de metilo ou essência de laranja. Quando a forma da unidade de dosagem é uma cápsula, pode conter adicionalmente ao grupo de substâncias referidas, um veículo líquido tal como um óleo gordo. Outras formas de unidade de dosagem podem conter várias outras substâncias que modifiquem a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, como revestimentos. Assim, comprimidos ou pílulas podem ser revestidos com açúcar, goma-laca, ou outros agentes de revestimento entéricos. Um xarope pode conter, adicionalmente aos compostos activos, sacarose como agente edulcorante e certos conservantes, corantes e aromatizantes. As substâncias utilizadas na preparação destas várias composições devem ser farmacêuticamente puras e não podem ser tóxicas nas quantidades utilizadas.

Para fins de administração terapêutica parentérica, os compostos activos de acordo com a invenção podem ser incorporados numa solução ou suspensão. Estas preparações devem conter pelo menos 0,1% do composto activo, mas pode ser



variável entre 0,5 e cerca de 50% do seu peso. A quantidade de composto activo em tais composições é tal que sejam obtidas dosagens adequadas. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de forma que a unidade de dosagem parentérica contenha entre 0,5 a 100 mg do composto activo.

As soluções ou suspensões podem também incluir os seguintes componentes: um diluente estéril tal como a água para injeções, solução salina, óleos fixos, polietileno-glicóis, glicerina, propileno-glicol, ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tal como o álcool benzílico ou metil-parabéns; antioxidantes tais como o ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes tal como o ácido etilenediaminatetracético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajustamento da tonicidade tais como o cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parentérica pode ser encerrada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos pequenos de dose múltipla feitos de vidro ou de plástico.

Os exemplos que se seguem são indicados apenas para fins de ilustração e não devem ser considerados como possuindo carácter limitativo da invenção. As temperaturas estão referidas em graus Centígrados ($^{\circ}\text{C}$).

EXEMPLO 1

Cloridrato de 1-metil-4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina

A suspensão de 0,58 g de hidreto de sódio (59% em óleo; lavado três vezes com hexano) em 15 ml de dimetilsulfóxido foi aquecida a $80-90^{\circ}$ durante 0,5 horas sob azoto. A solução resultante foi arrefecida num banho de gelo e foi adicionado 2,0 g de 1-metil-4-etinil-4-hidroxipiperidina. Após cinco minutos, a mistura foi arrefecida a 0° e foi adicionada gota a gota a solução de 2,4 g de 2-fluoronitrobenzeno. A mistura foi agitada 1 hora a 0° , 3 horas à temperatura ambiente,

deitada em água, extraída duas vezes com éter, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre carbonato de potássio anidro. A filtração seguida pela evaporação do solvente proporcionou um óleo que foi tratado com cloreto de hidrogênio etéreo para se obter 2,34 g (54,8%) do produto.

Análise:

Calculado para $C_{14}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl$: 56,66%C 5,77%H 9,44%N
Encontrado : 56,49%C 5,76%H 9,35%N

EXEMPLO 2

1-Fenoxicarbonil-4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina

A solução de 1-metil-4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina (liberta a partir de 10,0 g do cloridrato) em 45 ml de cloreto de metileno foi adicionada gota a gota a solução de 5,8 g de fenilcloroformato em 45 ml de cloreto de metileno. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e a refluxo, sob azoto, durante 16 horas. A solução foi deixada arrefecer à temperatura ambiente, deitada em água, extraída com cloreto de metileno, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre carbonato de potássio anidro. A filtração, seguida pela evaporação do solvente proporcionou um óleo (13,9 g). Uma amostra de 2,2 g do óleo foi sujeito a cromatografia em 150 g de alumina. A coluna foi eluída com três volumes de 150 ml de éter. A evaporação do solvente a partir da segunda fração proporcionou 1,36 g (65%) do produto. A recristalização em álcool isopropílico proporcionou a amostra analítica, p.f. 76-80°.

Análise:

Calculado para $C_{20}H_{18}N_2O_5$: 65,56%C 4,95%H 7,65%N
Encontrado: 65,40%C 4,98%H 7,66%N

EXEMPLO 3

Maleato de 4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina



A suspensão de 1,00 g de 1-fenoxicarbonil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina, 14 ml de metanol e 6 ml da solução de hidróxido de sódio 15% foi aquecida a refluxo durante 2,5 horas sob azoto e deixada arrefecer à temperatura ambiente. A mistura foi deitada em água, extraída duas vezes com clorofórmio, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre carbonato de potássio anidro. A evaporação do solvente proporcionou um óleo. O tratamento da solução do óleo com ácido maleico etéreo proporcionou 0,43 g (43%) do produto. p.f. 155-157°.

Análise:

Calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 56,35%C 5,01%H 7,73%N
Encontrado: 56,34%C 5,01%H 7,81%N

EXEMPLO 4

1-Acetil-4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina

A solução agitada de dimsil de sódio, preparada a partir de 16,5 g de hidreto de sódio (50% em óleo, lavada 3 vezes com hexano) e 400 ml de dimetilsulfóxido a 17-25° foi adicionada, em aliquotas, 57,7 g de 1-acetil-4-etinil-4-piperidinol. Completada a adição, foi adicionada gota a gota 55,3 g de 2-fluoronitrobenzeno a uma velocidade tal que a temperatura permaneceu inferior a 25°. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos, deitada em água fria, extraída três vezes com éter, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre carbonato de potássio anidro. A filtração seguida pela evaporação do solvente proporcionou um óleo que cristalizou. A recristalização em acetato de etilo/ciclohexano proporcionou 23,6 g (24%) do produto, p.f. 112-115°.

Análise:

Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O_4$: 62,49%C 5,59%H 9,72%N
Encontrado: 62,26%C 5,60%H 9,59%N

EXEMPLO 5

A suspensão de 1-metil-4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina (liberta a partir de 10,0 g do cloreto), 140 ml de metanol, 40 ml de água, 10 ml de ácido clorídrico concentrado e 20 g de ferro (reduzido electroliticamente) foi agitada durante 0,5 horas a 45° sob azoto. A mistura foi deixada arrefecer à temperatura ambiente, deitada em solução saturada de carbonato de sódio, extraída duas vezes com éter; seca sobre carbonato de potássio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado para proporcionar um óleo. O óleo foi dissolvido em éter. A precipitação com cloreto de hidrogénio etéreo proporcionou 8,59 g (83%) do produto. A recristalização em etanol proporcionou a amostra analítica.

Análise:

Calculado para $C_{14}H_{19}N_2O \cdot 2HCl$:	55,45%C	6,65%H	9,24%N
Encontrado	55,76%C	6,76%H	9,18%N

EXEMPLO 6

N-metil-4-etinil-4-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)piperidina

A solução agitada de dimsil de sódio preparada a partir de 43,0 g de hidreto de sódio (50% em óleo, lavada três vezes com hexano) e 1100 ml de dimetilsulfóxido foi adicionada 125 g de N-metil-4-etinil-4-piperidinol em alíquotas a uma velocidade tal que a temperatura permaneceu inferior a 23°. Quando se completou a adição, 167 g de 2,5-difluoronitrobenzeno foi adicionado lentamente gota a gota a uma velocidade tal que a temperatura permaneceu inferior a 21°. Quando foi completada a adição, a mistura foi deitada em gelo, extraída duas vezes com éter, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio anidro. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi filtrado através de 800 g de sílica gel (malha 70-250) e eluído com 3 l de metanol/diclorometano 10%. A evaporação do solvente proporcionou um óleo, que cristalizou para se obter 134 g (54%) do produto. A recristalização em ciclohexano propor-

cionou a amostra analítica. p.f. 70-73°.

Análise:

Calculado para $C_{14}H_{15}FN_2O_3$: 60,42%C 5,43%H 10,07%N
Encontrado: 60,27%C 5,43%H 10,04%N

EXEMPLO 7

1-N-Etoxicarbonil-4-etinil-4-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)piperidina

A suspensão de 223 g de N-metil-4-etinil-4-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)piperidina, 2 l de benzeno seco, 165 g de carbonato de potássio anidro e 130,3 g de cloroformato de etilo foi agitada a refluxo durante 18 h sob azoto. A mistura foi filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em éter, lavado com ácido clorídrico, solução saturada de bicarbonato de sódio, água e solução saturada de cloreto de sódio. A solução etérea foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. A evaporação do solvente proporcionou um óleo que foi seco a 50-55° (1 mm). O óleo cristalizado proporcionou 226 g (83,8%) do produto, p.f. 56-68°.

Análise:

Calculado para $C_{16}H_{17}FN_2O_5$: 57,14%C 5,10%H 8,33%N
Encontrado: 57,30%C 5,12%H 8,17%N

EXEMPLO 8

1-N-Fenoxicarbonil-4-etinil-4-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)piperidina

A suspensão agitada de 5,01 g de carbonato de potássio, 50 ml de diclorometano (seco sobre sulfato de magnésio anidro) e 10,1 g de 1-N-metil-4-etinil-4-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)piperidina foi adicionado gota a gota a solução de 5,66 g de fenilcloroformato em 50 ml de diclorometano (seco sobre sulfato de magnésio anidro). A mistura foi agitada 12 h à temperatura ambiente e 6 h a refluxo sob azoto. A suspensão foi deitada em gelo, extraída com diclorometano, lavada com


solução de hidróxido de sódio 15%, ácido clorídrico 1N e solução saturada de cloreto de sódio. A solução de diclorometano foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado para proporcionar um óleo. O óleo foi dissolvido em éter, lavado com água, ácido clorídrico 1N e solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado para proporcionar um óleo. O óleo foi seco durante a noite à temperatura ambiente (1 mm) o qual durante esse tempo cristalizou para proporcionar 10,3 g (73,8%) do produto. A recristalização em ciclohexano/acetato de etilo proporcionou a amostra analítica, p. f. 82-83°.

Análise:

Calculado para $C_{20}H_{17}FN_2O_5$: 62,49%C 4,46%H 7,29%N

Encontrado: 62,43%C 4,50%H 7,11%N

EXEMPLO 9

1-N-Etoxicarbonil-4-(2-amino-4-fluorofenoxi)-4-etinilpiperidina

A solução agitada de 22,3 g de 1-etoxicarbonil-4-etinil-4-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)piperidina em 535 ml de metanol foi adicionada 37 ml de ácido clorídrico concentrado em 150 ml de água. À mistura agitada foi adicionada 78,6 g de ferro (reduzido, electrolítico) em alíquotas. A temperatura reaccional elevou-se para 45°. A mistura reaccional arrefeceu à temperatura ambiente durante 1,5 h. A mistura foi deitada em água/gelo/solução de carbonato de sódio, extraída com diclorometano, lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre carbonato de potássio anidro. A filtração a que se seguiu a evaporação do solvente proporcionou 20,2 g de um óleo. Uma alíquota de 10,0 g do óleo foi dissolvida em éter e filtrada através de 200 g de alumina e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 10% metanol/diclorometano, filtrado através de 200 g de sílica gel e o filtrado foi evaporado para proporcionar 8,6 g (84,7%) do produto, como um

óleo.

Análise:

Calculado para $C_{16}H_{19}FN_2O_3$:	62,73%C	6,25%H	9,15%N
Encontrado:	62,92%C	6,23%H	9,17%N

EXEMPLO 10

1'-N-Etoxicarbonil-5-fluoro-3-metilenospiro/benzofuran-2(3H)-
-4'-piperidina

À solução agitada de 143 g de 1-N-etoxicarbonil-4-etinil-4-(2-amino-4-fluorofenoxi)piperidina em 375 ml de acetona foi adicionada a solução de 50 ml de ácido clorídrico concentrado em 375 ml de água. A mistura foi arrefecida abaixo de 10° e foi adicionado gota a gota 54 ml de ácido clorídrico concentrado a uma velocidade tal que a temperatura permaneceu inferior a 10° . À mistura foi depois adicionada gota a gota, a solução de 36,1 g de nitrito de sódio em 78 ml de água a um ritmo tal que a temperatura permaneceu inferior a 10° . A mistura foi subsequentemente agitada 1/2 hora a $0-10^{\circ}$ e filtrada para a solução agitada de 1025 ml de ácido hipofosforoso 30%, mantida abaixo de 15° . A mistura foi agitada 3 minutos e foi adicionado 1 litro de éter. A mistura foi agitada 8 horas num banho de gelo e deixada aquecer à temperatura ambiente durante a noite. A camada etérea foi separada e a camada aquosa extraída com éter. As soluções etéreas combinadas foram lavadas com água, solução saturada de cloreto de sódio e secas sobre carbonato de potássio anidro. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em éter e filtrado através de 650 g de alumina (eluente: 2 l de éter). A evaporação do solvente do filtrado proporcionou um óleo. O óleo foi purificado por cromatografia líquida de elevada pressão num aparelho "Waters Prep 500" utilizando duas colunas de 500 cm³ de sílica gel (eluente: 0,25% metanol/diclorometano). A evaporação do solvente das fracções adequadas proporcionou 22,0g (16%) do produto que cristalizou depois de seco durante a noite a 1 mm. A recristalização em hexano pro-

porcionou a amostra analítica, p.f. 80-85°.

Análise:

Calculado para $C_{16}H_{18}FNO_3$:	65,97%C	6,23%H	4,81%N
Encontrado:	65,70%C	6,04%H	4,84%N

EXEMPLO 11

1-N-Fenoxicarbonil-4-(2-amino-4-fluorofenoxi)-4-etinilpiperidina

À suspensão agitada de 735 ml de metanol e 51,7 g de 1-N-fenoxicarbonil-4-etinil-4-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)piperidina foi adicionada a solução de 51 ml de ácido clorídrico concentrado em 206 ml de água. Foi adicionado à mistura agitada, em alíquotas, 80,2 g de ferro (reduzido, electrolítico). A mistura foi agitada 2 horas, aquecida a 45° durante 1 hora e deixada arrefecer à temperatura ambiente. A mistura foi deitada em gelo/água, extraída duas vezes com diclorometano, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre carbonato de potássio anidro. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia no Cromatógrafo Líquido de Elevada Pressão "Waters Prep 500" (1x500 cm³ sílica gel:eluyente:0,5 metanol/diclorometano). A concentração das fracções adequadas proporcionou um óleo, que cristalizou para proporcionar 15,7 g (33%) do produto. A recristalização em ciclohexano/acetato de etilo proporcionou a amostra analítica, p.f. 125-127°.

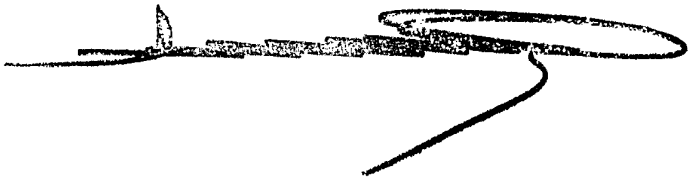
Análise:

Calculado para $C_{20}H_{19}FN_2O_3$:	67,78%C	5,40%H	7,91%N
Encontrado:	67,83%C	5,38%H	7,75%N

EXEMPLO 12

1-Acetil-4-etinil-4-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)piperidina

A solução de dimsilo de sódio foi preparada por agitação de 70 ml de dimetilsulfóxido e 2,57 g de hidreto



de sódio a 80-95° até que o hidreto de sódio se dissolveu e cessou a libertação de hidrogénio. A solução foi depois arrefecida num banho de gelo até 20° e foi adicionado 3,5 ml de hexametilfosforamida. A solução foi arrefecida abaixo de 15° e foi adicionado em alíquotas 10 g de 1-acetil-4-etinil-4-piperidinol a uma velocidade tal que a temperatura permaneceu a 15-20°. À mistura foi adicionado gota a gota 10,9 g de 2,5-difluoronitrobenzeno a uma razão tal que a temperatura permaneceu a 15-20°. Quando a adição se completou, a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente, agitada 1/2 hora e deitada em gelo. A mistura foi extraída duas vezes com éter, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio anidro. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 10% metanol/diclorometano, filtrado através de 200 g de sílica gel e eluído com 500 ml de 10% metanol/diclorometano. A evaporação do solvente proporcionou um óleo que cristalizou. A recristalização em acetato de etilo/ciclo-hexano proporcionou 6,42 g (40%) do produto, p.f. 111-113°.

Análise:

Calculado para $C_{15}H_{15}FN_2O_4$:	58,82%C	4,94%H	9,15%N
Encontrado:	59,14%C	4,94%H	9,05%N

EXEMPLO 13

Cloridrato de 1-acetil-4-(2-amino-4-fluorofenoxi)-4-etinilpiperidina

À solução agitada de 3,14 g de 1-acetil-4-etinil-4-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)piperidina e 42 ml de metanol foi adicionada a solução de 3 ml de ácido clorídrico concentrado em 12 ml de água. À solução agitada num banho de água foi adicionado 6,1 g de ferro (reduzido a pó, electrolítico). A mistura foi agitada durante 1 hora, deitada em gelo, tornada básica por adição da solução de carbonato de sódio, extraída duas vezes com cloreto de metileno e lavada com solução saturada de cloreto de sódio. A mistura foi seca sobre carbona-

to de potássio anidro, filtrada e o solvente evaporado para proporcionar um óleo. O óleo foi purificado no aparelho "Waters Prep 500" Cromatógrafo líquido de elevada pressão, utilizando uma coluna de sílica gel e eluindo com 2% de metanol/diclorometano. As frações adequadas foram evaporadas e o resíduo foi tratado com cloreto de hidrogênio etéreo para proporcionar 0,57 g (17,7%) do produto, p.f. 206-208°, depois da recristalização em etanol/metanol.

Análise:

Calculado para $C_{15}H_{17}FN_2O_2 \cdot HCl$: 57,60%C 5,80%H 8,96%N
Encontrado: 57,70%C 5,87%H 8,99%N

EXEMPLO 14

1'-N-Acetil-5-fluoro-3-metilenospiro/benzofuran-2(3H), 4'-piperidina

A suspensão agitada de 19,4 g de 1-N-acetil-4-(2-amino-4-fluorofenoxy)-4-etinilpiperidina, 91 ml de água e 6,9 ml de ácido clorídrico foi aquecida a refluxo até que o composto de partida se dissolveu. A mistura foi depois arrefecida abaixo de 10°. À mistura foi adicionada lentamente, gota a gota, 7,6 ml de ácido clorídrico concentrado a uma velocidade de tal que a temperatura não excedeu 10°. À mistura foi depois adicionada gota a gota a solução de 5,09 g de nitrito de sódio em 11 ml de água, mantendo a temperatura abaixo de 10°. A mistura foi agitada a 5-10° durante 25-30 minutos e subsequentemente filtrada para 145 ml de ácido hipofosforoso 30%. A mistura foi deixada ficar toda a noite num quarto frio e à temperatura ambiente durante 8 horas. A mistura foi diluída com água, extraída duas vezes com éter, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio anidro. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi filtrado através de 200 g de alumina e eluído com 600 ml de éter. A evaporação do solvente proporcionou um óleo, que cristalizou para se obter 4,72 g (25,7%) do produto, p.f. 114-116°.

Análise:

Calculado para $C_{15}H_{16}NO_2F$: 68,94%C 6,17%H 5,36%N
Encontrado: 68,94%C 6,09%H 5,27%N

EXEMPLO 15

5-Fluoro-3-metilenospiro/benzofuran-2(3H),4'-piperidina

A mistura de 5,0 g de 1'-acetil-5-fluorometilenospiro/benzofuran-2(3H),4'-piperidina e 52ml de ácido sulfúrico 10% foi agitada a refluxo durante 1,75 horas e deixada arrefecer à temperatura ambiente. A mistura foi lentamente deitada para gelo/solução de carbonato de sódio/éter. A mistura foi extraída duas vezes com éter, lavada com solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre carbonato de potássio anidro. A filtração a que se seguiu a evaporação do solvente proporcionou um óleo. O tratamento da solução do óleo em éter com ácido oxálico em éter seguida pela recristalização em metanol proporcionou 2,08 g (35,2%) do produto, p.f. 216-217°.

Análise:

Calculado para $C_{13}H_{14}FNO \cdot C_2H_2O_4$: 58,25%C 5,22%H 4,53%N
Encontrado: 58,07%C 5,11%H 4,50%N

EXEMPLO 16

Oxalato de 1-N-4,4-bis(p-fluorofenil)butil-5-fluoro-3-metilenospiro/benzofuran-2(3H)-4'-piperidina

A suspensão de 5,23 g de 5-fluoro-3-metilenospiro/benzofuran-2(3H)-4'-piperidina, 2,86 g de carbonato de potássio, 33 ml de dimetilformamida, 0,57 g de iodeto de potássio e 7,28 g de cloreto de bis(4-fluorofenil)butilo foi agitada a 80-85° sob azoto durante 2 horas. A mistura foi deitada em gelo/éter, extraída duas vezes com éter, lavada com água, solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre carbonato de potássio anidro. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em éter e filtrado

através de 200 g de alumina (eluente:éter). A solução etérea foi concentrada para proporcionar um óleo. O óleo foi dissolvido em 10% metanol/diclorometano e filtrado através de 200 g de sílica gel (eluente: 800 ml de 10% metanol/diclorometano). A solução de metanol/diclorometano foi concentrada num óleo. O tratamento do óleo em éter com ácido oxálico em éter, seguida pela recristalização em álcool isopropílico proporcionou 3,05 g (23%) do produto, p.f. 170-175°.

Análise:

Calculado para $C_{29}H_{28}NO \cdot C_2H_2O_4$: 67,26%C 5,46%H 2,53%N

Encontrado: 66,91%C 5,27%H 2,85%N

EXEMPLO 17

Oxalato de 1'-N- β '-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-propil-5-fluoro-3-metilenospiro/benzofuran-2(3H)-4'-piperidina

A suspensão de 3,28 g de 5-fluoro-3-metilenospiro/benzofuran-2(3H)-4'-piperidina, 1,80 g de bicarbonato de sódio, 21 ml de dimetilformamida, 0,4 g de iodeto de potássio e 4,01 g de 3-(3'-cloropropil)-1,2-benzisoxazole foi agitada sob azoto a 80-90° durante 2 horas. A mistura foi deixada arrefecer a temperatura ambiente, deitada em gelo/solução saturada de carbonato de sódio/éter, extraída duas vezes com éter e lavada com solução saturada de cloreto de sódio. A solução etérea foi seca sobre carbonato de potássio anidro e foi filtrada. O filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em éter e filtrado através de 150 g de alumina. A coluna foi eluída com 300 ml de éter. A evaporação do solvente proporcionou um óleo. O tratamento do óleo em éter com ácido oxálico em éter, seguida por recristalização em álcool isopropílico proporcionou 2,39 g (32,8%) do produto, p.f. 75-80°.

Análise:

Calculado para $C_{23}H_{22}F_2N_2O_2$: 61,72%C 4,97%H 5,76%N

Encontrado: 61,39%C 5,00%H 5,62%N

EXEMPLO 18

Oxalato de 1-N- $\bar{3}$ -(2-metilindol-3-il)propil $\bar{7}$ -5-fluoro-3-metileno- $\bar{5}$ spiro/benzofuran-2(3H)-4'-piperidina $\bar{7}$

A suspensão de 4,2 g de 5-fluoro-3-metileno- $\bar{5}$ spiro/benzofuran-2(3H)-4'-piperidina $\bar{7}$, 2,30 g de bicarbonato de sódio, 27 ml de dimetilformamida e 7,59 g de 3-(benzosulfoniloxi)propil-2-metilindole foi agitada a 80-90° durante 2 horas sob azoto. A mistura foi deixada arrefecer à temperatura ambiente, deitada em gelo/água/éter, extraída duas vezes com éter, lavada com água, solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre carbonato de potássio anidro. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi filtrado através de 90 g de sílica gel (eluente: 10% metanol/diclorometano). A evaporação do solvente proporcionou um óleo, que foi filtrado através de alumina (eluente:éter). A evaporação do solvente seguida pelo tratamento do resíduo com ácido oxálico em éter e recristalização em álcool isopropílico proporcionou 1,02 g (11%) do produto, p.f. 93-98°.

Análise:

Calculado para $C_{25}H_{27}FN_2O \cdot C_2H_2O_4$:	67,48%C	6,08%H	5,83%N
Encontrado:	67,53%C	6,10%H	6,02%N

EXEMPLO 19

Oxalato de 1-{N-3- $\bar{2}$ -(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il}propil}-4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina

A suspensão de 4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina liberta (cloreto de metileno/carbonato de sódio saturado) de 10 g do sal maleato, 9,5 g de carbonato de potássio, 25 ml de dimetilformamida, 0,4 g de iodeto de potássio e 7,38 g de 2- $\bar{3}$ -(cloropropil)-2-(4-fluorofenil) $\bar{7}$ dioxolano foi aquecida a refluxo durante 2,75 horas e deixada toda a noite. A mistura foi diluída com água, extraída duas vezes com éter, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre carbonato de potássio anidro. A filtração a que se seguiu a evaporação do solvente proporcionou um óleo, que foi dissolvi

do em éter e tratado com ácido axálico etéreo para proporcionar 9,27 g (62%) do produto. A recristalização em etanol-metanol proporcionou a amostra analítica, p.f. 183-185°.

Análise:

Calculado para $C_{25}H_{27}FN_2O_5 \cdot C_2H_2O_4$: 59,55%C 5,37%H 5,15%N
Encontrado: 59,82%C 5,24%H 5,21%N

EXEMPLO 20

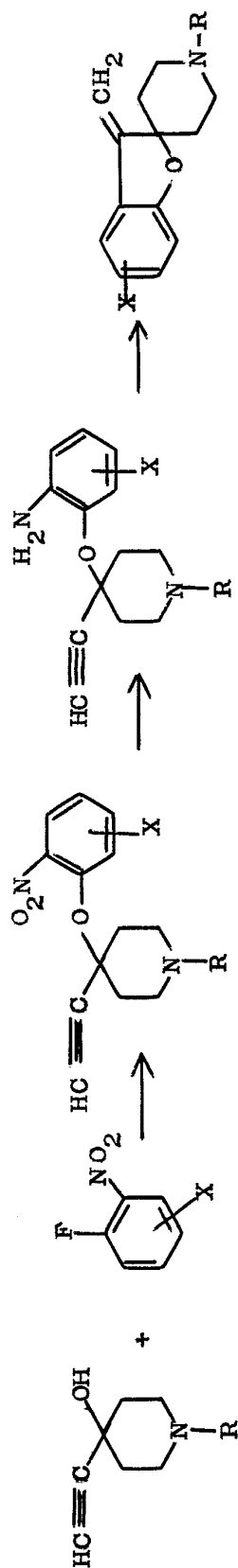
Cloridrato de 1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutyl]-4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina

A solução de 1-[N-3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl]-4-etinil-4-(2-nitrofenoxi)piperidina (liberta de 9,94 g do sal oxalato), 60 ml de ácido clorídrico 3N e 150 ml de metanol foi agitada a refluxo durante 2,5 horas sob azoto e subsequentemente deixada arrefecer à temperatura ambiente. A mistura foi deitada em solução saturada de carbonato de sódio glacial, extraída duas vezes com éter, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio anidro. A filtração a que se seguiu a evaporação do solvente proporcionou um óleo, que foi dissolvido em éter. O tratamento com cloreto de hidrogênio etéreo resultou a precipitação do sal. A recristalização do sal proporcionou 4,53 g (58,6%) do produto, p.f. 168-172°.

Análise:

Calculado para $C_{23}H_{23}FN_2O_4 \cdot HCl$: 61,82%C 5,41%H 6,27%N
Encontrado: 61,94%C 5,35%H 6,22%N

ESQUEMA DA REACÇÃO



1

3

2

5

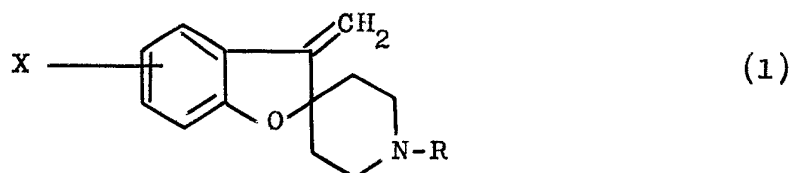
4

na qual R e X têm as significações anteriores.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula 1



na qual

R representa hidrogênio, um grupo alquilo C_1-C_6 , arilalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , benziloxialquilo- C_1-C_6 , um grupo com a fórmula



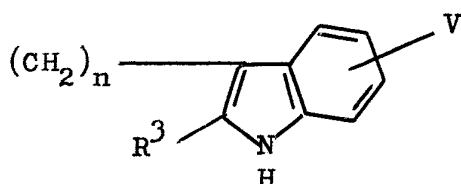
na qual

R^1 representa um grupo arilo ou alquilo C_1-C_6 , um grupo com a fórmula



na qual

R^2 representa hidrogênio ou um grupo alquilo C_1-C_6 , um grupo com a fórmula

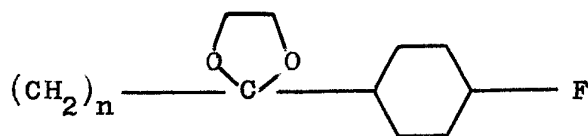


na qual

R^3 representa hidrogênio ou um grupo alquilo C_1-C_6 ,

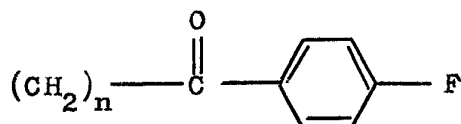
V representa hidrogênio ou halogênio e

n é 2, 3 ou 4, um grupo com a fórmula



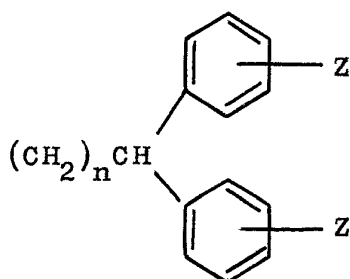
na qual

n é 2 ou 3, um grupo com a fórmula



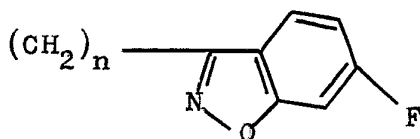
na qual

n é 2 ou 3, um grupo com fórmula



na qual

Z representa hidrogénio, halogéneo, um grupo alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 , trifluorometilo ou hidroxi e n é 1, 2, 3 ou 4 ou um grupo com a fórmula

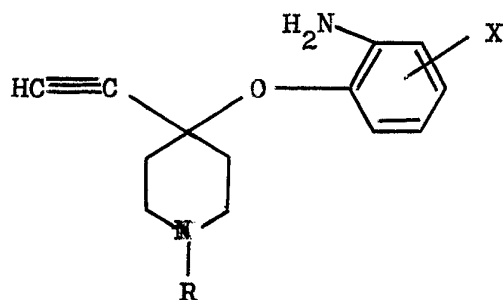


na qual

n é 2, 3 ou 4;

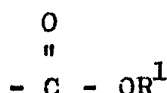
X representa hidrogénio, halogéneo, um grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi ou trifluorometilo, de um seu anti-poda óptico ou de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, caracterizado por

a) ciclizar-se um composto com a fórmula 3



na qual

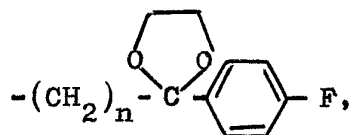
R representa um grupo alquilo C_1-C_6 , arilalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , benziloxialquilo C_1-C_6 , um grupo com a fórmula



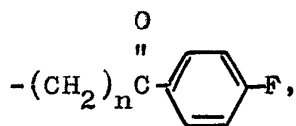
na qual

R^1 representa um grupo alquilo C_1-C_6 ou fenilo, um grupo com

a fórmula $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}^2 \end{array}$, na qual R^2 representa hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_6 , um grupo com a fórmula



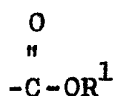
ou com a fórmula



na qual

n tem as significações anteriores, para se obter um composto com a fórmula 1, na qual R tem as significações anteriores,

b) opcionalmente hidrolisar-se um composto com a fórmula 1 na qual R tem a fórmula



ou



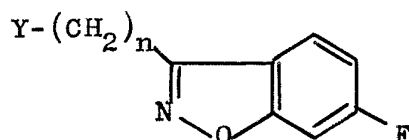
na qual R^1 representa um grupo alquilo C_1-C_6 ou fenilo e R^2 representa um grupo alquilo C_1-C_6 ou hidrogénio, para se obter um composto com a fórmula 1 na qual R representa hidrogénio,

c) opcionalmente tratar-se um composto com a fórmula 1 na qual R representa um grupo alquilo C_1-C_6 , com cloroformato de alquilo C_1-C_6 ou de fenilo para se obter um composto com a fórmula 1, na qual R representa



em que R^1 representa um grupo alquilo C_1-C_6 ou fenilo,

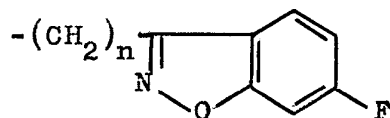
d) opcionalmente fazer-se reagir um composto com a fórmula 1, na qual R representa hidrogênio, com um composto com a fórmula 6



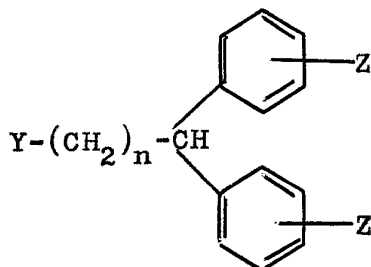
na qual

Y representa bromo ou cloro e

n tem as significações anteriores, para se obter um composto com a fórmula 1, na qual R representa o radical



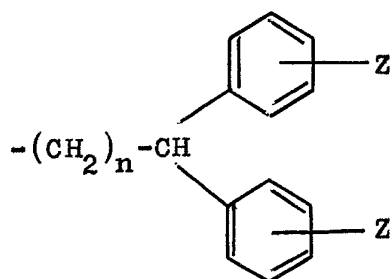
e) opcionalmente fazer-se reagir um composto com a fórmula 1, na qual R representa hidrogênio, com um composto com a fórmula 7



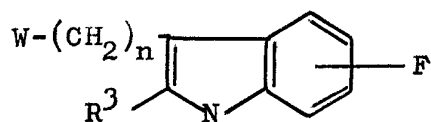
na qual

Y representa cloro ou bromo e

Z tem as significações anteriores, para se obter um composto com a fórmula 1, na qual R representa um radical com a fórmula



f) opcionalmente fazer-se reagir um composto com a fórmula 1, na qual R representa hidrogênio, com um composto com a fórmula 8

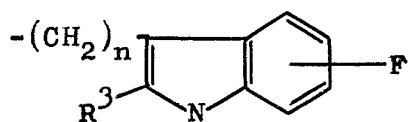


na qual

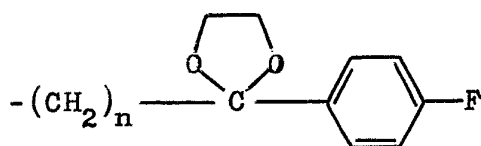
R³ representa hidrogênio ou um grupo alquilo C₁-C₆,

W representa um grupo benzenosulfonilo e

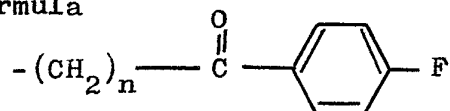
n tem as significações anteriores, para se obter um composto com a fórmula 1, na qual R representa um radical com a fórmula



g) opcionalmente hidrolisar-se um composto com a fórmula 1, na qual R representa um radical com a fórmula



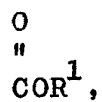
para se obter um composto com a fórmula 1 em que R representa um radical com a fórmula



na qual

n tem as significações anteriores.

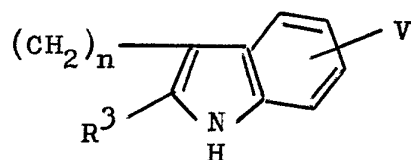
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R representar hidrogênio, um grupo com a fórmula



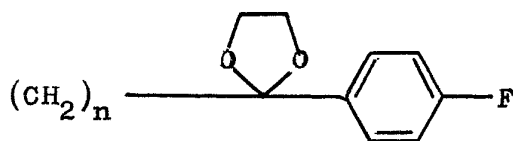
um grupo com a fórmula



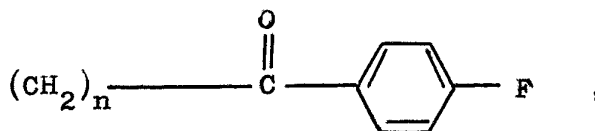
um grupo com a fórmula



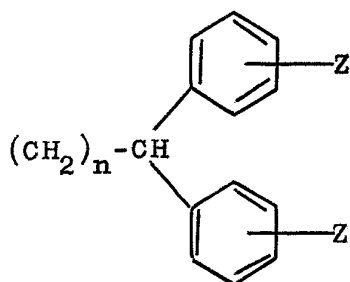
um grupo com a fórmula



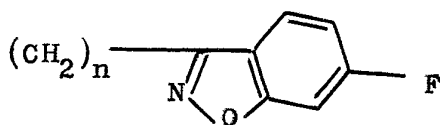
um grupo com a fórmula



um grupo com a fórmula



ou um grupo com a fórmula



nas quais

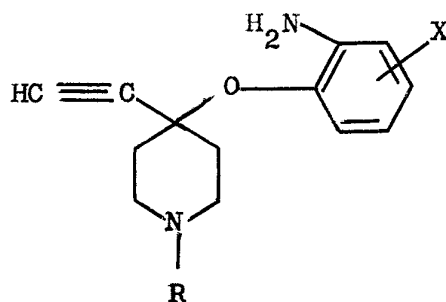
R^1 , R^2 , R^3 , V, Z e n têm as significações anteriores.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por n ser 3.

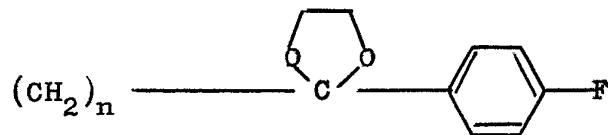
- 4ª -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula 3



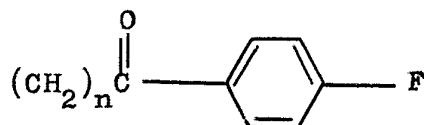
na qual

R representa hidrogénio, um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo com a fórmula



na qual

n representa 2 ou 3, um grupo com a fórmula



na qual

n representa 2 ou 3, um grupo com a fórmula

- 40 -



na qual

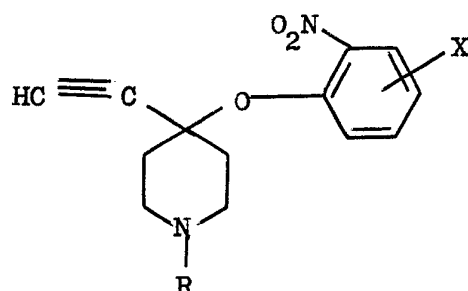
R^1 representa um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono ou fenilo, ou um grupo com a fórmula



na qual

R^2 representa hidrogénio ou um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono; e

X representa hidrogénio, halogénio, um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alcoxi inferior com 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí ou trifluorometilo, de um seu isómero óptico ou um seu sal, caracterizado por se reduzir um composto com a fórmula



na qual

R tem as significações anteriores.

- 5^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o composto 1'-N- β -(2-metil-indol-3-il)propil-5-fluoro-3-metilenospirobenzofuran-2(3H)-4'-piperidina.

- 6^a -

- 41 -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o composto 1'-N-[4,4-bis-(4-fluorofenil)butil]-5-fluoro-3-metilenospiro[benzofuran-2(3H)-4'-piperidina].

- 7ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado nos Estados Unidos da América em 22 de Janeiro de 1987, sob o número de série 006,035.

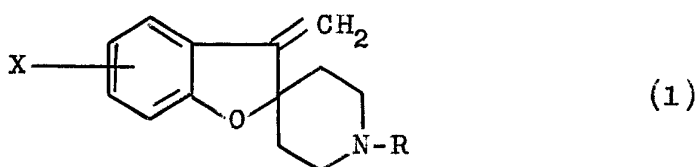
Lisboa, 21 de Janeiro de 1988



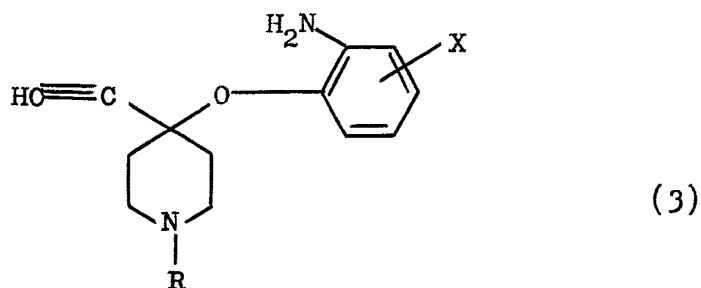
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 3-METILENOSPIRO/BENZOFURANPIPERIDINAS E SEUS INTERMEDIÁRIOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula 1

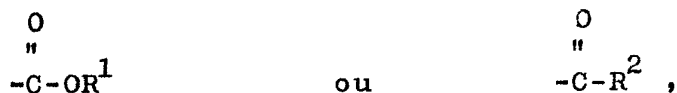


de um seu antípoda óptico ou de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, que compreende nomeadamente ciclizar-se um composto com a fórmula 3



ou

opcionalmente hidrolisar-se um composto com a fórmula 1 na qual R tem a fórmula



na qual

R^1 representa um grupo alquilo C_1-C_6 ou fenilo e

R^2 representa um grupo alquilo- C_1-C_6 ou hidrogénio, para se obter um composto com a fórmula 1 na qual R representa hidrogénio.