

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 575

REQUERENTE: SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED,
britânica, com sede em Mundells, Welwyn Gar
den City, Hertfordshire AL7 1EY, Reinc Uni-
do

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados da pipe
ridina 3-substituída"

INVENTORES: Thomas Henry Brown e David Gwyn Cooper

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

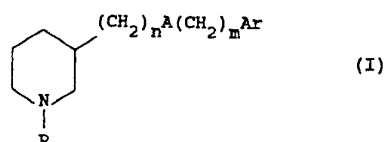
Reino Unido em 6 de Agosto de 1990 sob o nº. 9017225.5, 8
de Outubro de 1990 sob o nº. 9021852.0 e em 12 de Abril de
1991 sob o nº. 9107780.0

PATENTE Nº. 98 575

"Processo de preparação de derivados da piperidina 3-substituída"

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos de estrutura (I):



na qual

R é alquiloC₁₋₈(fenilo)_p, alceniloC₂₋₈(fenilo)_p, alciniloC₂₋₈(fenilo)_p, cicloalquiloC₃₋₈ ou alquiloC₁₋₈cicloalquiloC₃₋₈;

p é 0 a 2;

n é 0 a 6;

A é uma ligação, oxigénio, enxofre ou NR¹;

R¹ é hidrogénio, alquiloC₁₋₈ ou fenil(alquiloC₁₋₄);

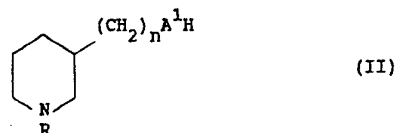
m é 0 a 3; e

Ar é arilo ou heteroarilo, cada um dos quais pode estar opcionalmente substituído;

e de seus sais.

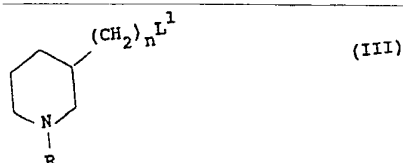
O processo compreende:

(a) a reacção de um composto de estrutura (II):



com um composto de estrutura $L(CH_2)_mAr$; ou

(b) a reacção de um composto de estrutura (III):

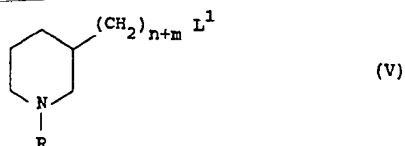


com um composto de estrutura $HA^1(CH_2)_mAr$; ou

(c) a redução de um composto de estrutura (IV):

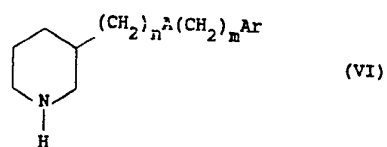


(d) a reacção de um composto de estrutura (V):



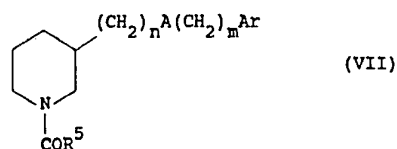
com um composto de estrutura X^1Ar ; ou

(e) a introdução do grupo R num composto de fórmula (VI):

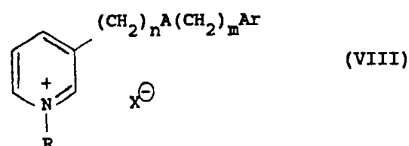


por reacção com um composto RL^2 ; ou

(f) a redução de um composto de fórmula (VII):



(g) redução de um composto de estrutura (VIII):



72 952

BB/JF/mrp/22039

-3-

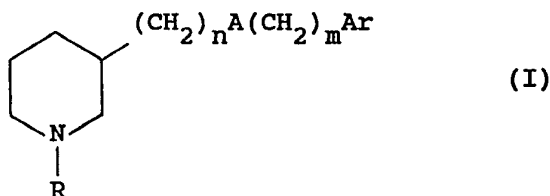
e, opcionalmente, em seguida, a formação de um sal.

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas que contêm os compostos preparados, os quais são úteis em terapia, em particular como agentes de bloqueio de cálcio.

MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se ao processo de preparação de derivados de piperidina 3-substituída e de composições farmacêuticas que os contêm e ao seu uso em terapia.

O presente invento proporciona portanto, num primeiro aspecto, compostos de estrutura (I):



na qual

R é alquilC₁₋₈(fenilo)_p, alcenilC₂₋₈(fenilo)_p, alcinilC₂₋₈(fenilo)_p, cicloalquilC₃₋₈ ou alquilC₁₋₈cicloalquilC₃₋₈;

p é 0 a 2;

n é 0 a 6;

A é uma ligação, oxigénio, enxofre ou NR¹;

R¹ é hidrogénio, alquilC₁₋₈ ou fenil(alquilC₁₋₄);

m é 0 a 3; e

Ar é arilo ou heteroarilo, cada um dos quais pode estar opcionalmente substituído;

e seus sais.

Adequadamente, R é alquilC₁₋₈(fenilo)_p, alcenilC₂₋₈(fenilo)_p, alcinilC₂₋₈(fenilo)_p, cicloalquilC₃₋₈ ou alquilC₁₋₈cicloalquilC₃₋₈.

Dever-se-à ter em conta que os grupos alquilcicloalquilo, alquilfenilo, alcenilfenilo e alcinilfenilo estão ligados ao átomo de azoto da piperidina por meio das porções alquilo, alcenilo e alcinilo, respectivamente.

Preferivelmente, R é alquilC₁₋₈(fenilo)_p, onde p é 0 ou 1, i.e. alquilC₁₋₈, tal como n-pentilo ou fenil(alquilC₁₋₈) tal

como fenilpropilo ou R é alcenilC₂₋₈(fenilo)_p onde p é 1, tal como cinamilo.

Adequadamente, n é 0 a 6; preferivelmente n é 0 a 3; mais preferivelmente n é 1.

Adequadamente, m é 0 a 3; preferivelmente m é 0 ou 1; mais preferivelmente m é 0.

Adequadamente, A é uma ligação, oxigénio, enxofre ou NR¹, preferivelmente A é oxigénio ou enxofre; mais preferivelmente A é oxigénio. Quando A é oxigénio, n é preferivelmente 1 e m é preferivelmente 0.

Adequadamente, Ar é arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído; preferivelmente Ar é arilo opcionalmente substituído.

Grupos arilo adequados incluem, por exemplo, sistemas em anel monocíclicos insaturados e biciclicos insaturados ou parcialmente saturados, com até 10 átomos de carbono, tal como, por exemplo, fenilo, naftilo e tetra-hidronaftilo. Preferem-se anéis fenilo opcionalmente substituídos.

Os anéis fenilo substituídos adequados incluem, por exemplo, anéis fenilo substituídos com um grupo alquilenoc₁₋₂dioxi tal como um grupo 3,4-metilenodioxi ou com 1 a 3 substituintes seleccionados de entre halogénio, alcoxic₁₋₄, nitro, Salquiloc₁₋₄, NR²R³ (onde cada um dos grupos R² pode ser H ou alquiloc₁₋₄), OCF₃, alquiloc₁₋₆, trifluorometilo, CN, fenilo opcionalmente substituído, fenil(alquiloc₁₋₄) opcionalmente substituído e fenil(alcoxic₁₋₄) opcionalmente substituído. Preferem-se anéis fenilo substituídos com um ou dois substituintes, em particular com um único halogénio, grupo trifluorometilo, fenilo não substituído ou fenil(alcoxic₁₋₄) não substituído; ou com dois átomos de cloro, em particular nas posições 3 e 4 do anel.

Os grupos fenil(alquiloc₁₋₄) opcionalmente substituídos ade-

quados incluem, por exemplo, benzilo. Os grupos fenil(alcoxiC₁₋₄) opcionalmente substituídos adequados incluem, por exemplo, grupos benziloxi.

Substituintes adequados para os referidos grupos fenilo, fenil(alquiloC₁₋₄) e fenil(alcoxiC₁₋₄) opcionalmente substituídos incluem, por exemplo, grupos halogêneo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, nitro e trifluorometilo.

Os anéis heteroarilo adequados incluem, por exemplo, sistemas em anel monocíclicos insaturados e bicíclicos insaturados ou parcialmente saturados com até 10 átomos de carbono contendo pelo menos um heteroátomo, tal como anéis piridilo, tienilo, quinolinilo, tetra-hidroquinolinilo e imidazolilo. O anel heteroarilo pode ser ligado ao resto da estrutura (I) através de um átomo de carbono ou através de um heteroátomo, p.ex. um átomo de azoto.

Os substituintes adequados para os referidos anéis heteroarilo incluem, por exemplo, 1 a 3 substituintes seleccionados de entre halogêneo, alquiloC₁₋₄ e alcoxiC₁₋₄.

Os grupos alquilo presentes nos compostos de estrutura (I), sozinhos ou como parte de outro grupo, podem ser lineares ou ramificados.

Dever-se-à entender que, para uso em medicina, um sal de um composto (I) deve ser farmacologicamente aceitável. Os exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais de adição de ácidos inorgânicos e orgânicos tais como hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, citrato, lactato, tartarato, oxalato ou sais de adição de ácidos inorgânicos ou orgânicos farmacologicamente aceitáveis. Outros sais não farmacologicamente aceitáveis podem ser usados por exemplo como intermediários e estão incluídos no âmbito deste invento.

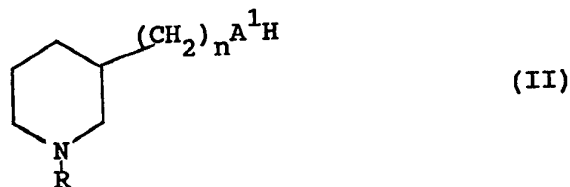
Os compostos particulares do invento incluem:
oxalato de 3-(4-fluorofenoximetil)-1-pentilpiperidina,
hidrocloreto de 3-(3,4-metilenodioxifenoximetil)-1-pentilpiperi-

dina,
 hidrocloreto de 3-(3-trifluorometilfenoximetil)-1-pentilpiperidina,
 oxalato de 3-(3-fenilfenoximetil)-1-pentilpiperidina,
 oxalato de 3-(2-fenilfenoximetil)-1-pentilpiperidina,
 oxalato de 3-(4-fenilfenoximetil)-1-pentilpiperidina,
 oxalato de 3-(2-benzilfenoximetil)-1-pentilpiperidina,
 hidrocloreto de 3-(4-benzilfenoximetil)-1-pentilpiperidina,
 hidrocloreto de 3-(4-benziloxifenoximetil)-1-pentilpiperidina,
 oxalato de 1-cinamil-3-(3,4-diclorofenoximetil)piperidina,
 hidrocloreto de 3-(4-iso-propilfenoximetil)-1-pentilpiperidina, e
 di-hidrocloreto de 3-(3,4-diclorofenilaminometil)-1-pentilpiperidina.

Dever-se-à entender que os compostos de estrutura (I) podem conter um ou mais centros assimétricos, em particular na posição 3 do anel piperidina. Estes compostos existirão como isômeros ópticos (enantiômeros). Tanto os enantiômeros puros, como as misturas racêmicas (50% de cada enantiômero) e as misturas desiguais dos dois estão incluídos no âmbito do invento. Além destes, todas as formas diastereoméricas possíveis (enantiômeros puros e suas misturas) estão no âmbito do invento.

O presente invento proporciona portanto um processo de preparação de um composto de estrutura (I), o qual compreende:

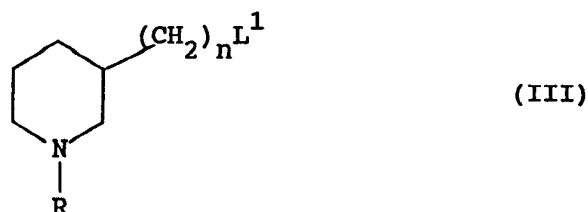
(a) para compostos de estrutura (I), na qual A é O, S ou NR^1 , a reacção de um composto de estrutura (II):



na qual R e n são descritos como para a estrutura (I) e A^1 é O, S ou NR^1 , com um composto de estrutura $\text{L}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ onde m e Ar são descritos como para a estrutura (I) e L é um grupo que se desprende;

(b) para compostos de estrutura (I), na qual A é O, S ou

NR¹, a reacção de um composto de estrutura (III):



na qual n e R são descritos como para a estrutura (I) e L¹ é um grupo deslocável por um nucleófilo, com um composto de estrutura HA¹(CH₂)_mAr onde m e Ar são descritos como para a estrutura (I) e A¹ é descrito como para a estrutura (II); ou

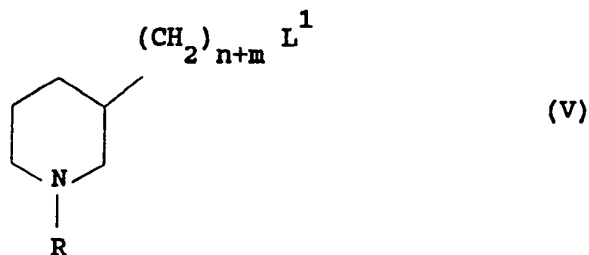
(c) para compostos de estrutura (I), na qual A é NR¹, a redução de um composto de estrutura (IV):



na qual R⁴ representa o grupo

$-(CH_2)_nN(R^1)\overset{O}{\parallel}C(CH_2)_{m-1}Ar$ ou $-(CH_2)_{n-1}\overset{O}{\parallel}CN(R^1)(CH_2)_mAr$, e n, m, R e Ar são descritos como para a estrutura (I);

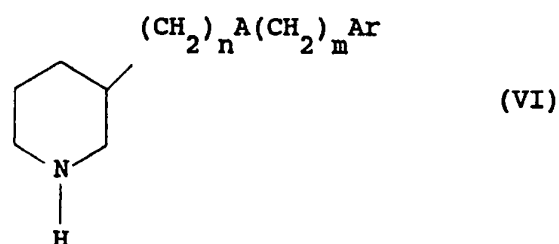
(d) para compostos de estrutura (I), na qual A é uma ligação, a reacção de um composto de estrutura (V):



(na qual R, L¹, n e m são definidos como anteriormente) com um composto de estrutura X¹Ar onde Ar é descrito como para a estrutura (I) e X¹ é um metal alcalino;

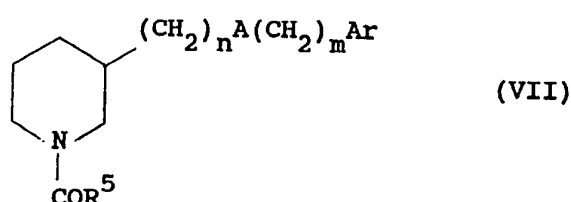
(e) a introdução do grupo R num composto de fórmula (VI):

(segue fórmula)



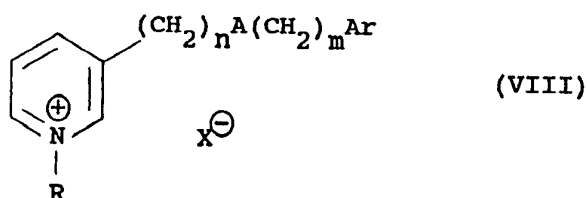
por reacção com um composto RL^2 , onde L^2 é um grupo que se desprende;

(f) a redução de um composto de fórmula (VII):



na qual R^5 é alquil C_{1-7} (fenilo) $_p$, alcenil C_{2-7} (fenilo) $_p$, alcinil- C_{2-7} (fenilo) $_p$ ou alquil C_{1-7} cicloalquilo C_{3-8} ;

(g) a redução de um composto de estrutura (VIII):



na qual R, A, Ar, m e n são definidos como anteriormente e X^- é um contra-íão;

e em seguida, opcionalmente, a formação de um sal.

No processo (a), a reacção entre um composto de estrutura (II) e um composto $L(CH_2)_mAr$ pode ocorrer sob condições que dependem da natureza do grupo L. Por exemplo quando L é halogéneo ou um residuo ácido sulfónico tal como tosilato ou mesilato, a reacção é realizada sob condições padrão num solvente, opcionalmente na presença de uma base. Quando um composto arilo substituído com fluoro F-Ar é empregue num processo (a), a reacção é efectuada na presença de uma base forte tal como hidreto de sódio

e num solvente orgânico inerte tal como dimetilformamida. Preferivelmente, o grupo arilo é substituído com um grupo activante tal como CF_3 ou NO_2 .

A reacção entre um composto de estrutura (III) e um composto de estrutura $\text{HA}^1(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ pode ocorrer sob condições que dependem da natureza de L^1 e A . Por exemplo, quando L^1 é hidroxil, m é 0 e A^1 é oxigénio ou enxofre, a reacção é realizada na presença de azodicarboxilato de dietilo e trifenilfosfina. Esta reacção é conhecida como reacção de Mitsunobu (descrito em Synthesis 1981, 1). Alternativamente, o grupo que se despede de L^1 pode ser por exemplo um átomo de halogénio ou um grupo sulfonyloxi, p.ex. metano-sulfonyloxi ou p-tolueno-sulfonyloxi. Neste caso, a reacção pode ser efectuada na presença ou ausência de solvente e a uma temperatura na gama de 0 a 200°C .

A redução de um composto de estrutura (IV) pode ser efectuada por métodos conhecidos na arte, por exemplo, usando um agente redutor tal como hidreto-aluminato de lítio. Convenientemente, um composto de estrutura (IV) pode ser preparado (por exemplo como se descreve abaixo) e reduzido numa reacção "num vaso" ("one-pot"), sem isolamento do próprio composto (IV).

A reacção entre um composto de estrutura (V) e um composto de estrutura X^1Ar pode ocorrer sob condições padrão conhecidas do perito da arte para a formação de ligações carbono-carbono.

A reacção de um composto de estrutura (VI) com RL^2 de acordo com o processo (e) pode ser efectuada de maneira convencional, por exemplo num solvente orgânico tal como dimetilformamida. O grupo que se despede L^2 pode ser por exemplo um haleto tal como brometo ou cloreto, um grupo aciloxi tal como acetoxi ou cloroacetoxi ou um grupo sulfonyloxi tal como metano-sulfonyloxi ou p-tolueno-sulfonyloxi. Quando L^2 é um haleto, a reacção é preferivelmente realizada na presença de uma base fraca tal como carbonato de potássio e quando L^2 é sulfonyloxi pode ser empregue uma base forte tal como hidreto de sódio ou t-butoxido de potássio.

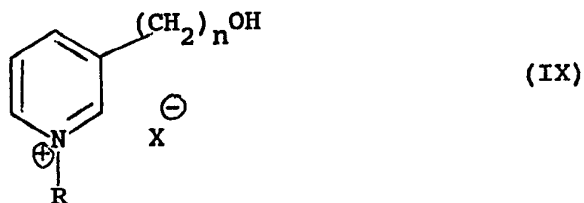
A redução de um composto de fórmula (VII) pode ser efectuada usando agentes de redução padrão tal como hidreto-aluminato de lítio.

A redução de um composto de fórmula (VIII) pode ser efectuada por exemplo por hidrogenação, usando um catalisador de metal nobre tal como platina, paládio ou óxido de platina, adequadamente num solvente tal como um álcool p.ex. etanol.

Os compostos de estrutura (II) podem ser preparados a partir dos correspondentes compostos em que R é hidrogénio, por alquilação sob condições padrão. Por exemplo, os compostos de estrutura (II) nos quais R é n-pentilo podem ser preparados a partir do precursor correspondente em que R é hidrogénio, por reacção com um haleto de n-pentilo tal como brometo de n-pentilo num solvente adequado, tal como metiletilcetona ou um álcool C_{1-4} tal como etanol, na presença de uma base, tal como carbonato de potássio ou dimetilformamida na presença de um iodoalcano.

Os correspondentes compostos de estrutura (II) nos quais R é hidrogénio estão disponíveis comercialmente, são conhecidos a partir da literatura ou podem ser preparados por técnicas padrão; por exemplo por redução da 3-hidroxiálquilpiridina correspondente.

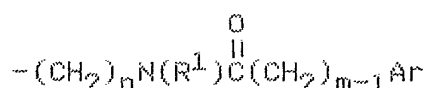
Alternativamente, os compostos de estrutura (II), nos quais R^1 é oxigénio podem ser preparados por redução de um composto de estrutura (IX):



na qual R e n são descritos como para a estrutura (I) e X^- é um contra-íão.

Os compostos de estrutura (III) onde L^1 e OH podem ser preparados como se descreveu para os compostos de estrutura (II) e os compostos de estrutura (III) onde L^1 é um átomo de halogéneo ou um grupo mesiloxi ou tosiloxi podem ser preparados a partir do álcool correspondente de maneira convencional.

Os compostos de estrutura (IV) onde R^4 é um grupo



podem ser preparados por reacção de um composto de estrutura (II) onde A^1 representa NR^1 com um agente de acilação correspondente ao grupo $-(CH_2)_m Ar$, por exemplo um cloreto de ácido $ClOC-(CH_2)_{m-1} Ar$.

Os compostos de estrutura (IV) onde R^4 é um grupo



podem ser preparados por exemplo por reacção de um composto correspondente onde R^4 representa $-(CH_2)_{n-1} CO_2H$ ou um seu derivado activado tal como um haleto, éster ou anidrido de ácido, com uma amina de fórmula $HN(R^1)(CH_2)_m Ar$. Dever-se-á ter em conta que quando se usa o próprio ácido, a reacção com a amina deve ser efectuada na presença de um agente de acoplamento. O ácido carboxílico pode ele próprio ser preparado, por exemplo, por oxidação do álcool correspondente, i.e. um composto de estrutura (II) onde A^1 é oxigénio.

Os compostos de estrutura (V) podem ser preparados de maneira análoga à dos compostos de estrutura (III); quando for necessário o comprimento da cadeia pode ser aumentado usando métodos bem conhecidos na arte.

Os compostos de estrutura (VI) podem ser preparados por exemplo de acordo com qualquer de (a) a (d) anteriores usando intermediários análogos às estruturas (II) a (IV) onde R é substituído por um grupo N-protector que é subsequentemente removido por métodos bem conhecidos na arte. Grupos protectores adequados incluem grupos aralquilo tais como benzilo, difenilmetilo ou tri-

-13-

fenilmetilo e grupos acilo tais como acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo ou benziloxycarbonilo. Um grupo aralquilo tal como benzilo pode ser clivado por hidrogenólise e um grupo acilo como benzoilo pode ser clivado por hidrólise. Dever-se-á ter em conta que quando o grupo N-protector é aralquilo, o composto tem a estrutura (I) e esta sequência reaccional proporciona assim um meio de conversão de um composto de fórmula (I) num composto de fórmula (I), diferente.

Um composto de fórmula (VII) pode ser preparado por reacção de um composto de fórmula (VI) com um derivado de ácido apropriado por exemplo um cloreto ou anidrido de ácido.

Um composto de estrutura (VIII) pode ser preparado usando os métodos gerais descritos anteriormente em (a) e (e).

Quando os compostos de estrutura (I) são obtidos como misturas de enantiómeros, estes podem ser separados por métodos convencionais tais como cristalização na presença de um agente de resolução ou cromatografia, por exemplo usando uma coluna de HPLC quiral.

Verificou-se que os compostos do invento exibem elevada actividade bloqueadora da entrada de cálcio e como tal espera-se que sejam uteis em terapia, no tratamento de condições e doenças relacionadas com uma acumulação de cálcio nas células do cerebro de mamiferos em particular de seres humanos. Por exemplo, espera-se que os compostos sejam uteis no tratamento de anoxia, isquemia incluindo, por exemplo ataque, enxaqueca, epilepsia, lesão traumática da cabeça, demência relacionada com a SIDA, doenças neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer e distúrbios da memória relacionadas com a idade e abstinência na toxicod dependência, tal como abstinência na dependência de etanol.

Num outro aspecto do invento proporciona-se um método de tratamento de condições ou doenças causadas ou exacerbadas pela acumulação de cálcio nas células do cerebro de mamiferos, o qual compreende administrar, a um sujeito necessitado, uma quantidade

eficaz de um composto de estrutura (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável. Em adição, o presente invento também proporciona um método de tratamento de anoxia, isquemia incluindo por exemplo ataque, enxaqueca, epilepsia, lesão traumática da cabeça, demência relacionada com a SIDA, doenças neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer e distúrbios da memória relacionadas com a idade e abstinência na toxicodependência, tal como abstinência na dependência de etanol, o qual compreende administrar, a um sujeito necessitado, uma quantidade eficaz de um composto de estrutura (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Em uso terapêutico, os compostos do presente invento são usualmente administrados numa composição farmacêutica padrão. O presente invento proporciona portanto num outro aspecto o processo de preparação de composições farmacêuticas compreendendo um composto de estrutura (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um portador ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Os compostos de estrutura (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis que são activos quando administrados oralmente podem ser formulados como líquidos, por exemplo xaropes, suspensões ou emulsões, comprimidos, cápsulas e pastilhas.

Uma formulação líquida consistirá geralmente numa suspensão ou solução do composto ou sal farmacêuticamente aceitável em portador(es) líquido(s) adequado(s) por exemplo, etanol, glicerina, solvente não aquoso, por exemplo polietileno glicol, óleos ou água com um agente de suspensão, conservante, aromatizante ou agente corante.

Uma composição na forma de um comprimido pode ser preparada usando qualquer(qualquer) portador(es) farmacêutico(s) adequado(s) usado(s) rotineiramente na preparação de formulações sólidas. Exemplos de tais portadores incluem estearato de magnésio, amido, lactose, sacarose e celulose.

Pode preparar-se uma composição na forma de uma cápsula usando procedimentos de encapsulação de rotina. Por exemplo, po-

dem preparar-se pelotas contendo o ingrediente activo usando portadores padrão e, em seguida pode-se encher com elas uma cápsula de gelatina dura; alternativamente, pode preparar-se uma dispersão ou suspensão usando qualquer(qualsquer) portador(es) farmacêutico(s) adequado(s), por exemplo gomas aquosas, celulosas, sílicatos ou óleos e encher-se uma cápsula de gelatina mole com a dispersão ou suspensão.

Os compostos do invento podem também ser administrados parentericamente, por injeção bôlus ou por infusão contínua. As composições parentéricas típicas consistem numa solução ou suspensão do composto ou sal farmacêuticamente aceitável num portador aquoso estéril ou óleo parentericamente aceitável, por exemplo polietilenoglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, óleo de amendoim ou óleo de sésamo. Alternativamente, a solução pode ser liofilizada e depois reconstituída com um solvente adequado imediatamente antes da administração.

Preferivelmente a composição está na forma de dose unitária tal como um comprimido ou cápsula.

Cada unidade de dosagem para administração oral contém preferivelmente 1 a 250 mg (e para administração parentérica contém preferivelmente 0,1 a 60 mg) de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável calculado como base livre.

O regime de dosagem diário para um paciente adulto pode ser, por exemplo, uma dose oral entre 1 mg e 500 mg, preferivelmente entre 1 mg e 250 mg, p.e. 5 a 200 mg ou uma dose intravenosa, subcutânea ou intramuscular de 0,1 mg a 100 mg, preferivelmente entre 0,1 mg e 60 mg. p. exp. 1 a 40 mg do composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável calculado como base livre, sendo o composto administrado 1 a 4 vezes ao dia. Alternativamente, os compostos do invento podem ser administrados por infusão intravenosa contínua, preferivelmente a uma dose de até 100 mg por dia. Adequadamente, os compostos do invento podem ser administrados durante um período de terapia contínuo, por exemplo durante uma semana ou mais.

DADOS

Medição da corrente de Ca^{2+}

Preparações celulares

Dissociaram-se neurónios sensoriais de gânglios da raiz dorsal de crias de ratazana com 1 dia de idade (Forda et al, Developmental Brain Research, 22 (1985), 55-65). As células foram revestidas sobre lamelas de vidro e usaram-se no prazo de 3 dias para permitir uma fixação eficaz de voltagem das correntes de Ca^{2+} .

Soluções

A pipeta (solução interna) continha em mM: CsCl, 130; HEPES, 10; EGTA, 10; MgCl_2 , 4; ATP, 2; tamponada a pH 7,2 com CsOH.

As células foram banhadas numa solução de Tyrodes normal antes do estabelecimento do registo da célula inteira quando a solução de banho foi mudada para outra que permitia o isolamento das correntes de Ca^{2+} .

A solução externa para registo das correntes dos canais de Ca^{2+} continha em mM: BaCl_2 , 10; TEA-Cl, 130; glucose, 10; HEPES, 10; MgCl_2 , 1; tamponada a pH 7,3 com TEA-OH. O bário foi usado como portador de carga visto que isto auxilia o isolamento da corrente e é evitada a inactivação da corrente, dependente de cálcio.

Os compostos foram dissolvidos em DMSO para fazer uma solução "concentrada" ("stock") 20 mM. A concentração de droga usada, o veículo (0,1%) não tinha efeito significativo sobre as correntes de Ca^{2+} .

Todas as experiências foram realizadas a uma temperatura entre 21 e 24°C. As correntes da célula foram registadas usando amplificadores List EPC-7 e armazenadas, digitalizadas para análise posterior usando programas para PC e compatíveis similares aos já descritos (Benham & Tsien, Journal of Physiology (1988), 404, 767-784).

Resultados

Corrente de Ca^{2+}

As correntes dos canais de Ca^{2+} providas de porta de voltagem de pico de até 10 nA de neurónios dos gânglios da raiz dorsal foram registadas usando Ba^{2+} 10 mM como portador de carga. As correntes foram evocadas a partir de um potencial de conservação de -80 mV a um potencial de teste de 0 ou +10 mV de 15 em 15 segundos. Este potencial de teste situava-se num pico da relação da voltagem da corrente e a avaliação do bloqueio neste ponto reduz quaisquer erros devido ao desvio do potencial de conservação. Algumas células mostraram um enfraquecimento lento da corrente tal como é comumente observado quando se registam correntes de Ca^{2+} . A taxa de enfraquecimento foi medida em condições de controlo e extrapolada ao longo do tempo de aplicação da droga, para se derivar um valor de controlo, para relacionar a corrente afectada pela droga com ele. O bloqueio por droga 20 μM foi avaliado 3 minutos após a aplicação da droga.

Os compostos do invento apresentaram uma percentagem de inibição de corrente de Ca^{2+} do patamar na gama de 30 a 100%.

Exemplos

Preparações Intermediárias

(i) 3-(hidroximetil)-1-pentilpiperidina

Aqueceu-se ao refluxo durante 4 dias uma mistura de 3-(hidroximetil)piperidina (20 g), 1-bromopentano (26,28 g), carbonato de potássio (24 g) e etanol (400 ml). A solução foi filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com acetona, filtrado, o solvente foi removido e o óleo resultante foi destilado sob pressão reduzida originando o composto do título sob a forma de um óleo (24,63 g), p.e. 103-104°C @ 0,3 mmHg)

(ii) 3-(Hidroximetil)-1-propilpiperidina

Aqueceu-se ao refluxo durante 1 dia, uma mistura de 3-(hidroximetil)piperidina (20 g), 1-bromopropano (21,4 g), carbonato de potássio (24 g) e etanol (400 ml). A solução foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com

acetona, filtrado, o solvente foi removido e o óleo resultante foi destilado sob pressão reduzida originando o composto do título sob a forma de um óleo (18,21 g, p.e. 101-103°C e 0,2 mmHg).

(iii) 1-Cinamil-3-(hidroximetil)piperidina

Aqueceu-se ao refluxo, durante 2 dias, uma mistura de 3-(hidroximetil)piperidina (28 g), brometo de cinamilo (47,91 g), carbonato de potássio (33,6 g) e etanol (300 ml). A solução foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi destilado sob pressão reduzida originando o composto do título sob a forma de um óleo (24,63 g, p.e. 164-168°C 0,3 mmHg).

Encontrado: C, 77,59; H, 9,18; N, 5,94%

(C₁₅H₂₁N) requerido: C, 77,88; H, 9,15; N, 6,05%

(iv) Hidrocloreto de 3-metanossulfoniloximetil-1-pentilpiperidina

Adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (5,8 ml) em diclorometano (20 ml) a uma solução de 3-hidroximetil-1-pentilpiperidina (10 g) em diclorometano (20 ml). A mistura foi agitada durante 18 horas, tratada com cloreto de hidrogênio em éter e recristalizada em acetato de etilo originando o composto do título (13,2 g) p.f. 99-101°C.

(v) Brometo de 3-(3-hidroxipropil)-1-pentilpiridínio

Refluxou-se durante 72 horas uma solução de 3-(3-hidroxipropil)piridina (20 g), 1-bromopentano (22,05 g) e acetona (250 ml), arrefeceu-se e deitou-se em éter dietílico (200 ml). O óleo que precipitou foi recolhido por decantação, em seguida lavado por decantação com éter dietílico (5x100 ml) e seco a 50°C (0,1 mmHg) originando o composto do título (42 g) que foi usado sem purificação adicional.

(vi) 3-(3-Hidroxipropil)-1-pentilpiperidina

Agitou-se uma mistura de brometo de 3-(3-hidroxipropil)-1-pentilpiridínio (42 g), óxido de platina (1,5 g) e etanol (350 ml), sob uma atmosfera de hidrogênio a 345 kPa (50 psi) durante 1 hora. A mistura foi filtrada e o solvente removido. O resíduo foi

dissolvido em hidróxido de sódio diluído (70 ml) e extractado com diclorometano (3x75 ml). Os extractos foram combinados, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente foi removido originando o composto do título sob a forma de um óleo (18,0 g).

Exemplo 1

Oxalato de 3-(4-fluorofenoximetil)-1-pentilpiperidina

Uma solução de 3-(hidroximetil)-1-pentilpiperidina (2,0 g), 4-fluorofenol (1,21 g) e trifenilfosfina (2,62 g) em tetra-hidrofurano (40 ml) foi tratada com azodicarboxilato de dietilo (1,74 g) em tetra-hidrofurano (10 ml). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, o solvente foi removido e o resíduo foi cromatografado em sílica gel e eluído com metanol/diclorometano. O óleo resultante foi dissolvido em acetato de etilo (50 ml) e tratado com ácido oxálico (0,62 g). O precipitado foi recolhido por filtração e recristalizado (metanol/acetato de etilo), originando o composto do título (1,21 g), p.f. 126-128°C.

Encontrado: C, 61,17; H, 7,79; N, 3,78; F 4,71%.

(C₁₇H₂₆FN₂O₄.3H₂O) requerido: C, 60,80; H, 7,60; N, 3,70; F, 5,06%.

Exemplo 2

Hidrocloreto de 3-(3,4-metilenodioxifenoximetil)-1-pentilpiperidina

Uma solução de 3-(hidroximetil)-1-pentilpiperidina (2,0 g), sesamol (1,49 g) e trifenilfosfina (2,62 g) em tetra-hidrofurano (50 ml) foi tratada com azodicarboxilato de dietilo (1,74 g) em tetra-hidrofurano (10 ml). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas, o solvente foi removido e o resíduo foi cromatografado em sílica gel e eluído com metanol/diclorometano. O óleo resultante foi dissolvido em acetato de etilo (50 ml) e tratado com cloreto de hidrogénio etéreo. O precipitado foi recolhido por filtração e recristalizado (metanol/acetato de etilo), originando o composto do título (1,01 g), p.f. 183-184°C.

Encontrado: C, 63,27; H, 8,22; N, 4,17; Cl, 10,37%.

($C_{18}H_{27}NO_3 \cdot HCl$) requerido: C, 63,25; H, 8,20; N, 4,10; Cl, 10,40%

Exemplo 3

Oxalato de 3-(3-fenilfenoximetil)-1-pentilpiperidina

Uma solução de 3-(hidroximetil)-1-pentilpiperidina (2,0 g), 3-fenilfenol (1,70 g) e trifenilfosfina (2,62 g) em tetra-hidrofurano (40 ml) foi tratada com azodicarboxilato de dietilo (1,66 g) em tetra-hidrofurano (50 ml). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, o solvente foi removido e o resíduo foi cromatografado em sílica gel e eluído com metanol/diclorometano. O óleo resultante (1,1 g) foi dissolvido em acetato de etilo (50 ml) e tratado com ácido oxálico (1,1 equivalentes). O precipitado foi recolhido por filtração e recristalizado (metanol/acetato de etilo), originando o composto do título (0,8 g), p.f. 148-149°C.

Encontrado: C, 70,46; H, 7,80; N, 3,24%.

($C_{23}H_{31}NO \cdot C_2H_2O_4$) requerido: C, 70,23; H, 7,78; N, 3,28%

Exemplo 4

Oxalato de 3-(2-fenilfenoximetil)-1-pentilpiperidina

Uma solução de 3-(hidroximetil)-1-pentilpiperidina (2,0 g), 2-fenilfenol (1,70 g) e trifenilfosfina (2,62 g) em tetra-hidrofurano (50 ml) foi tratada com azodicarboxilato de dietilo (1,74 g) em tetra-hidrofurano (10 ml). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, o solvente foi removido e o resíduo foi cromatografado em sílica gel e eluído com metanol/diclorometano. O óleo resultante foi dissolvido em acetato de etilo (50 ml) e tratado com ácido oxálico (0,9 g). O precipitado foi recolhido por filtração e recristalizado (metanol/acetato de etilo), originando o composto do título (1,10 g), p.f. 99-101°C.

Encontrado: C, 70,00; H, 7,97; N, 3,28%.

($C_{23}H_{31}NO \cdot C_2H_2O_4$) requerido: C, 70,23; H, 7,78; N, 3,28%

Exemplo 5

Hidrocloreto de 3-(4-benziloxifenoximetil)-1-pentilpiperidina

Uma solução de 3-(hidroximetil)-1-pentilpiperidina (2,0 g),

4-benziloxifenol (2,0 g) e trifenilfosfina (2,62 g) em tetra-hidrofurano (50 ml) foi tratada com azodicarboxilato de dietilo (1,74 g) em tetra-hidrofurano (10 ml). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas, o solvente foi removido e o resíduo foi cromatografado em sílica gel e eluído com metanol/diclorometano. O óleo resultante foi dissolvido em acetato de etilo e tratado com cloreto de hidrogênio em éter dietílico. O precipitado foi recolhido por filtração e recristalizado (metanol/acetato de etilo), originando o composto do título (0,5 g), p.f. 149-150°C.

Encontrado: C, 71,56; H, 8,71; N, 3,43; Cl, 8,57%
(C₂₄H₃₃NO₂.HCl) requerido: C, 71,35; H, 8,48; N, 3,47; Cl, 8,78%

Exemplo 6

Hidrocloreto de 3-(4-benzilfenoximetil)-1-pentilpiperidina

Preparou-se o composto do título de maneira semelhante a do Exemplo 5, a partir de 3-(hidroximetil)-1-pentilpiperidina (2,0 g), 4-hidroxidifenilmetano (1,84 g), trifenilfosfina (2,62 g) e azodicarboxilato de dietilo (1,74 g). O tratamento do produto com cloreto de hidrogênio originou um sólido branco que foi recristalizado em metanol/acetato de etilo (0,51 g), p.f. 169-171°C.

Encontrado: C, 74,38; H, 8,96; N, 3,68; Cl, 8,22%
(C₂₄H₃₃NO.HCl) requerido: C, 74,30; H, 8,83; N, 3,61; Cl, 9,16%

Exemplo 7

Hidrocloreto de 3-(3-trifluorometilfenoximetil)-1-pentilpiperidina

Preparou-se o composto do título de maneira semelhante a do Exemplo 5, a partir de 3-(hidroximetil)-1-pentilpiperidina (1,85 g), 3-trifluorometilfenol (1,62 g), trifenilfosfina (2,62 g) e azodicarboxilato de dietilo (1,74 g). O tratamento do produto com cloreto de hidrogênio originou um sólido branco que foi recristalizado em metanol/acetato de etilo (0,41 g), p.f. 165°C.

Encontrado: C, 59,04; H, 7,40; N, 3,91; Cl, 9,67%
(C₁₈H₂₆F₃NO.HCl) requerido: C, 59,0; H, 7,4; N, 3,8; Cl, 9,7%

Exemplo 8Hidrocloreto de 3-(4-nitrofenoximetil)-1-pentilpiperidina

Preparou-se o composto do título de maneira semelhante a do Exemplo 5, p.f. 220°C.

Encontrado: C, 59,22; H, 7,96; N, 8,08; Cl, 10,31%
(C₁₇H₂₆N₂O₃.HCl) requerido: C, 59,55; H, 7,94; N, 8,17; Cl, 10,35%

Exemplo 9Oxalato de 3-(4-fenilfenoximetil)-1-pentilpiperidina

Preparou-se o composto do título de maneira semelhante à do Exemplo 5, a partir de 3-(hidroximetil)-1-pentilpiperidina (2,0 g), 4-fenilfenol (1,70 g), trifenilfosfina (2,62 g) e azodicarboxilato de dietilo (1,74 g). O tratamento do produto com ácido oxálico originou um sólido branco que foi recristalizado em metanol/acetato de etilo (0,60 g), p.f. 173,5-174°C.

Encontrado: C, 70,17; H, 7,74; N, 3,50%
(C₂₃H₃₁NO.C₂H₂O₄) requerido: C, 70,23; H, 7,78; N, 3,28%

Exemplo 10Oxalato de 3-(2-benzilfenoximetil)-1-pentilpiperidina

Preparou-se o composto do título de maneira semelhante à do Exemplo 5, a partir de 3-hidroximetil-1-pentilpiperidina (2,0 g), 2-hidroxidifenilmetano (1,84 g), trifenilfosfina (2,62 g) e azodicarboxilato de dietilo (1,74 g). O tratamento do produto com ácido oxálico originou um sólido branco que foi recristalizado em metanol/acetato de etilo (0,260 g), p.f. 120°C.

Encontrado: C, 70,21; H, 7,99; N, 3,20%
(C₂₄H₃₃NO.C₂H₂O₄.0,25H₂O) requerido: C, 69,94; H, 7,96; N, 3,14%

Os compostos que se seguem foram preparados de modo semelhante ao do Exemplo 1:

72 952

BB/JF/mrp/22039

-23-

Exemplo 11

Oxalato de 3-(4-clorofenoximetil)-1-pentilpiperidina

p.f. 140°C.

Encontrado: C, 59,27; H, 7,26; N, 3,80; Cl, 8,93%
($C_{17}H_{26}ClNO \cdot C_2H_2O_4$) requerido: C, 59,14; H, 7,31; N, 3,63; Cl, 9,19%

Exemplo 12

Oxalato de 3-(4-cianofenoximetil)-1-pentilpiperidina

p.f. 104°C.

Encontrado: C, 63,83; H, 7,59; N, 7,47%
($C_{18}H_{26}N_2O \cdot C_2H_2O_4$) requerido: C, 63,81; H, 7,50; N, 7,44%

Exemplo 13

Oxalato de 3-fenoximetil-1-pentilpiperidina

p.f. 144,5°C.

Encontrado: C, 65,15; H, 8,43; N, 4,02%
($C_{17}H_{27}NO \cdot C_2H_2O_4$) requerido: C, 64,93; H, 8,32; N, 3,99%

Exemplo 14

Oxalato de 3-(4-fluorobenziloximetil)-1-pentilpiperidina

Tratou-se uma solução de 3-hidroximetil-1-pentilpiperidina (3,0 g) em dimetilformamida (30 ml), com hidreto de sódio (0,0162 moles) e em seguida agitou-se durante 0,5 hora enquanto se adicionava cloreto de 4-fluorobenzilo (2,35 g). A mistura foi agitada durante 2 dias e o solvente foi removido. Adicionaram-se água (100 ml) e diclorometano (100 ml) e a camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio saturado (150 ml) e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido e o resíduo cromatografado em sílica gel usando metanol/diclorometano como eluente. O óleo resultante foi dissolvido em acetato de etilo e tratado com ácido oxálico (1,1 equivalentes molares). O precipitado foi recolhido por filtração e recristalizado (metanol/acetato de etilo) originando o composto do título (1,2 g), p.f. 126-127°C.

72 952

BB/JF/mrp/22039

-24-

Encontrado: C, 62,64; H, 7,97; N, 3,66%.
($C_{18}H_{28}FNO \cdot C_2H_2O_4$) requerido: C, 62,64; H, 7,89; N, 3,65%

Exemplo 15

Hidrocloreto de 3-(3,4-metilenodioxifenoximetil)-1-propilpiperidina

Preparou-se o composto do título de maneira semelhante à do Exemplo 5, p.f. 154°C.

Encontrado: C, 59,14; H, 7,63; N, 4,62; Cl, 10,77%
($C_{16}H_{23}NO_3 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$) requerido: C, 59,47; H, 7,74; N, 4,34; Cl, 10,84%

Exemplo 16

Oxalato de 1-cinamil-3-(3,4-diclorofenoximetil)piperidina

Preparou-se o composto do título de maneira semelhante à do Exemplo 1, a partir de 1-cinamil-3-hidroximetil)piperidina (2,00 g), 3,4-diclorofenol (1,41 g), trifenilfosfina (2,27 g) e azodicarboxilato de dietilo (1,51 g). O tratamento do produto com ácido oxálico em acetato de etilo originou um sólido branco que foi recristalizado em acetato de etilo/metanol, originando o composto do título sob a forma de um sólido branco cristalino (1,27 g), p.f. 206°C.

Encontrado: C, 59,37; H, 5,46; N, 3,16; Cl, 15,16%
($C_{21}H_{23}Cl_2NO \cdot C_2H_2O_4$) requerido: C, 59,24; H, 5,40; N, 3,00; Cl, 15,16%

Exemplo 17

Oxalato de 1-cinamil-3-(4-fluorofenoximetil)piperidina

Preparou-se o composto do título de maneira semelhante à do Exemplo 1. p.f. 123°C.

Encontrado: C, 66,51; H, 6,31; N, 3,44%
($C_{21}H_{24}FNO \cdot C_2H_2O_4$) requerido: C, 66,49; H, 6,31; N, 3,37%

Exemplo 18Hidrocloreto de 3-(3,4-diclorofenoximetil)-1-pentilpiperidina

Preparado como no Exemplo 1.

p.f. 188-190°C.

Encontrado: C, 55,92; H, 7,18; N, 3,86; Cl⁻, 9,64%
(C₁₇H₂₅Cl₂NO.HCl) requerido: C, 55,67; H, 7,15; N, 3,82; Cl⁻, 9,68%

Exemplo 19Hidrocloreto de 3-(4-iso-propilfenoximetil)-1-pentilpiperidina

Preparou-se o composto do título de maneira semelhante à do Exemplo 1, a partir de 3-hidroximetil-1-pentilpiperidina (2,00 g), 4-iso-propilfenol (1,36 g), trifenilfosfina (2,62 g) e azodicarboxilato de dietilo (1,74 g). O tratamento do produto com cloreto de hidrogênio em éter originou um sólido branco que foi recristalizado em acetato de etilo/metanol originando o composto do título sob a forma de um sólido cristalino branco (0,18 g). p.f. 172-174°C.

Encontrado: C, 70,41; H, 9,95; N, 4,34%
(C₂₀H₃₃NO.HCl) requerido: C, 70,66; H, 10,08; N, 4,12%

Os compostos que se seguem foram preparados de maneira semelhante à do Exemplo 1:

Exemplo 20Hidrocloreto de 3-(3-isopropilfenoximetil)-1-pentilpiperidina

p.f. 138-140°C.

Encontrado: C, 69,89; H, 9,91; N, 4,10; Cl⁻, 10,33%
(C₂₀H₃₃NO.HCl.0,25 H₂O) requerido: C, 69,74; H, 9,95; N, 4,07; Cl⁻, 10,29%

Exemplo 21Hidrocloreto de 3-(3-terc-butilfenoximetil)-1-pentilpiperidina

p.f. 185-187°C

Encontrado: C, 71,39; H, 10,33; N, 4,09; Cl, 9,92%

72 952

BB/JF/mrp/22039

-26-

(C₂₁H₃₅NO.HCl) requerido: C, 71,26; H, 10,25; N, 3,96; Cl, 10,02%

Exemplo 22

Hidrocloreto de 3-(4-fluorobenzilaminometil)-1-pentilpiperidina

Aqueceu-se a 150°C durante 2,5 horas uma mistura de 4-fluorobenzilamina (2,49 g) e hidrocloreto de 3-metanossulfonilometil-1-pentilpiperidina (2 g). A mistura foi dissolvida em diclorometano e a solução de diclorometano foi lavada com solução diluída de hidróxido de sódio, seca sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel com diclorometano-metanol como eluente e tratado com cloreto de hidrogênio em éter originando um sólido. A recristalização em acetato de etilo originou o composto do título (0,92 g), p.f. 207-209°C.

Encontrado: C, 58,12; H, 8,55; N, 7,67; Cl, 19,41%

(C₁₈H₂₉FN₂.2HCl.0,3H₂O) requerido: C, 58,26; H, 8,57; N, 7,54; Cl, 19,09%

Exemplo 23

Di-hidrocloreto de 3-(4-fluorofenilaminometil)-1-pentilpiperidina

A substituição de 4-fluorobenzilamina por 4-fluorofenilamina (9,12 g) no Exemplo 22 originou o composto do título (0,593 g) sob a forma de um sólido branco microcristalino. p.f. 196-198°C.

Encontrado: C, 56,77; H, 8,12; N, 7,83; Cl, 19,63%

(C₁₇H₂₇FN₂.2HCl.0,5H₂O) requerido: C, 56,66; H, 8,39; N, 7,77; Cl, 19,68%

Exemplo 24

Di-hidrocloreto de 3-(3,4-diclorofenilaminometil)-1-pentilpiperidina

A substituição de 4-fluorobenzilamina por 3,4-dicloroanilina (4,04 g) no Exemplo 22 originou o composto do título (0,38 g) sob a forma de um sólido branco microcristalino. p.f. 185-187°C.

Encontrado: C, 50,99; H, 7,02; N, 6,99%

(C₁₇H₂₆Cl₂N₂.2HCl) requerido: C, 50,76; H, 7,02; N, 6,96%

Os compostos que se seguem foram preparados de maneira semelhante à do Exemplo 1:

Exemplo 25

Hidrocloreto de 3-(4-terc-butilfenoximetil)-1-pentilpiperidina
p.f. 197-199°C.

Encontrado: C, 70,98; H, 10,21; N, 4,00; Cl, 9,82%
(C₂₁H₃₅NO.HCl) requerido: C, 71,26; H, 10,25; N, 3,96; Cl, 10,02%

Exemplo 26

Oxalato de 3-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-1-pentilpiperidina
p.f. 115-118°C.

Encontrado: C, 63,53; H, 8,11; N, 3,80%
(C₁₉H₃₀FN.O₂C₂H₂O₄) requerido: C, 63,48; H, 8,06; N, 3,53%

Exemplo 27

Oxalato de 3-[3-(3,4-diclorofenoxi)propil]-1-pentilpiperidina
p.f. 127-130°C.

Encontrado: C, 56,35; H, 6,90; N, 3,25%
(C₁₉H₂₉Cl₂NO.C₂H₂O₄) requerido: C, 56,25; H, 6,97; N, 3,12%

Exemplo 28

a) (-)-3-(4-Benziloxifenoximetil)-1-pentilpiperidina

b) (+)-3-(4-Benziloxifenoximetil)-1-pentilpiperidina

Submeteu-se a partição entre éter dietílico e solução diluída de bicarbonato de sódio o produto do Exemplo 5 (55 mg). A fase de éter foi separada, seca e o solvente foi removido. O resíduo foi cromatografado numa coluna de cromatografia Chiralcel OJ h.p.l.c. usando etanol/hexano como eluente. Os dois enantiômeros foram recolhidos. O enantiômero (-) foi eluído em primeiro lugar. Rendimento (8,0 mg), rotação (-1,38° @ 22°C em metanol). O segundo pico deu o enantiômero (+), rendimento (7,2 mg), rotação (+1,24° @ 22°C em metanol).

72 952

BB/JF/mrp/22039

-28-

Exemplo 29

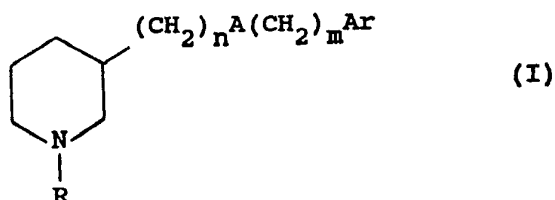
Di-hidrocloreto de 3-(3,4-diclorobenzilaminometil)-1-pentilpipe-
ridina

A substituição de 4-fluorobenzilamina por 3,4-diclorobenzilamina (0,587 g) no Exemplo 22 originou o composto do título (0,46 g) sob a forma de um sólido microcristalino branco, p.f. 254-256°C.

Encontrado: C, 51,55; H, 7,09; N, 6,73; Cl, 16,85%
(C₁₈H₂₈Cl₂N₂.2HCl) requerido: C, 51,94; H, 7,26; N, 6,73; Cl, 17,04%

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de um composto de estrutura (I):



na qual

R é alquilC₁₋₈(fenilo)_p, alcenilC₂₋₈(fenilo)_p, alcinilC₂₋₈(fenilo)_p, cicloalquilC₃₋₈ ou alquilC₁₋₈cicloalquilC₃₋₈;

p é 0 a 2;

n é 0 a 6;

A é uma ligação, oxigénio, enxofre ou NR¹;

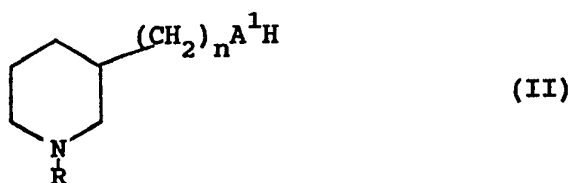
R¹ é hidrogénio, alquilC₁₋₈ ou fenil(alquilC₁₋₄);

m é 0 a 3; e

Ar é arilo ou heteroarilo, cada um dos quais pode estar opcionalmente substituído;

ou de um seu sal, caracterizado por compreender:

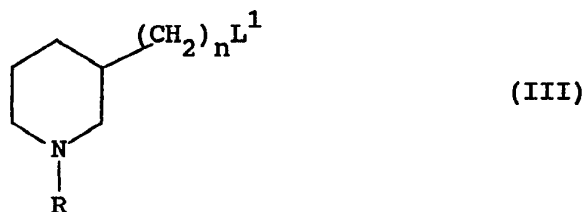
(a) para compostos de estrutura (I) onde A é O, S ou NR¹, a reacção de um composto de estrutura (II):



na qual R e n são descritos como para a estrutura (I) e A¹ é O, S ou NR¹, com um composto de estrutura L(CH₂)_mAr onde m e Ar são descritos como para a estrutura (I) e L é um grupo que se despede; ou

(b) para compostos de estrutura (I) onde A é O, S ou NR¹, a reacção de um composto de estrutura (III):

(segue fórmula)



na qual n e R são descritos como para a estrutura (I) e L^1 é um grupo deslocável por um nucleófilo, com um composto de estrutura $HA^1(CH_2)_mAr$ onde m e Ar são descritos como para a estrutura (I) e A^1 é definido como para a estrutura (II); ou

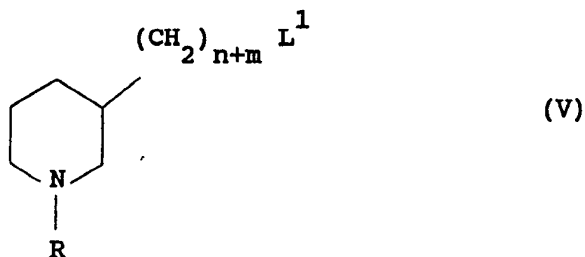
(c) para compostos de estrutura (I) onde A é NR^1 , a redução de um composto de estrutura (IV):



na qual R^4 representa o grupo

$-(CH_2)_nN(R^1)\overset{O}{\parallel}C(CH_2)_{m-1}Ar$ ou $-(CH_2)_{n-1}\overset{O}{\parallel}CN(R^1)(CH_2)_mAr$, e n , m , R e Ar são descritos como para a estrutura (I);

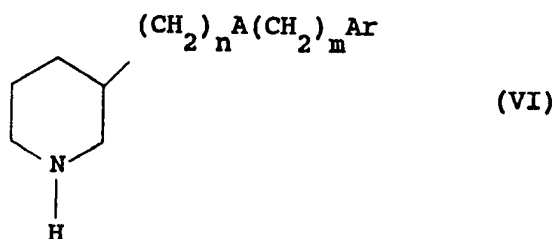
(d) para compostos de estrutura (I) onde A é uma ligação, a reacção de um composto de estrutura (V):



(na qual R , L^1 , m e n são definidos como anteriormente) com um composto de estrutura X^1Ar onde Ar é descrito como para a estrutura (I) e X^1 é um metal alcalino;

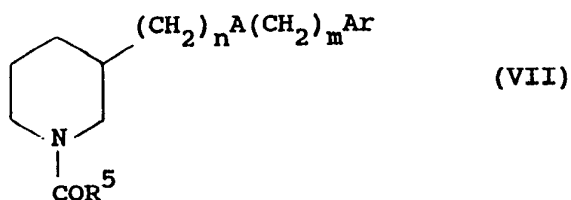
(e) a introdução do grupo R num composto de fórmula (VI):

(segue fórmula)



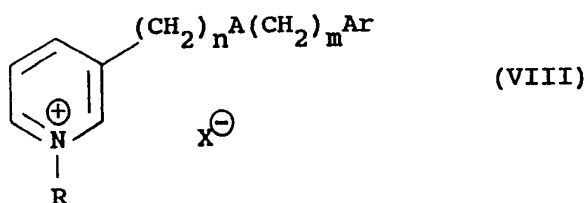
por reacção com um composto RL^2 , onde L^2 é um grupo que se desprende;

(f) a redução de um composto de fórmula (VII):



na qual R^5 é alquil C_{1-7} (fenilo) $_p$, alcenil C_{2-7} (fenilo) $_p$, alcinil C_{2-7} (fenilo) $_p$ ou alquil C_{1-7} cicloalquilo C_{3-8} ;

(g) redução de um composto de estrutura (VIII):



na qual R, A, Ar, m e n são definidos como anteriormente e X^- é um contra-íão;

e, opcionalmente, em seguida, a formação de um sal.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos de estrutura (I) onde R é alquilo- C_{1-8} , fenil(alquilo C_{1-8}) ou fenil (alcenilo C_{2-8}).

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, caracterizado por A ser oxigénio.

4 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por n ser 0 a 3.

5 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por m ser 0 a 3.

6 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado por A ser fenilo opcionalmente substituído.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto

3-(4-fluorofenoximetil)-1-pentilpiperidina,
3-(3,4-metilenodioxifenoximetil)-1-pentilpiperidina,
3-(3-trifluorometilfenoximetil)-1-pentilpiperidina,
3-(3-fenilfenoximetil)-1-pentilpiperidina,
3-(2-fenilfenoximetil)-1-pentilpiperidina,
3-(4-fenilfenoximetil)-1-pentilpiperidina,
3-(2-benzilfenoximetil)-1-pentilpiperidina,
3-(4-benzilfenoximetil)-1-pentilpiperidina,
3-(4-benziloxifenoximetil)-1-pentilpiperidina,
1-cinamil-3-(3,4-diclorofenoximetil)piperidina,
3-(4-iso-propilfenoximetil)-1-pentilpiperidina; ou
3-(3,4-diclorofenilaminometil)-1-pentilpiperidina; ou
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

8 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se associar um composto de estrutura (I), definido em qualquer das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, com um portador farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, -5 ago. 1991

Por SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED

=O AGENTE OFICIAL=

