

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99 851

REQUERENTE: Kali-Chemie Pharma GMBH, alemã, com sede
em Hans-Bockler-Allee 20, Postfach 220,
3000 Hannover 1, República Federal Alemã

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
DE DIALQUILAMINA E DE COMPOSIÇÕES FARMA-
CEUTICAS QUE OS CONTEM"

INVENTORES: Hermann Krahling, Samuel David, Insa Hell
Ulf Preuschoff, Ivan Bán, residentes na
República Federal Alemã

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

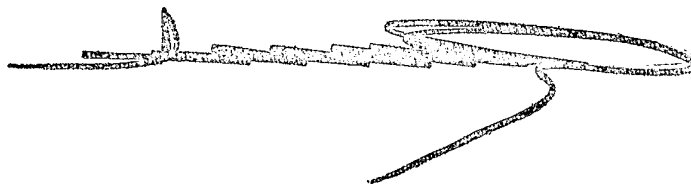
República Federal Alemã em 19 de Dezembro de 1990
e em 18 de Setembro de 1991, sob os nºs P 4040633.4
e P 4130947.2 respectivamente



Descrição referente à patente de invenção de Kali-Chemie Pharma GMBH, alemã, industrial e comercial, com sede em Hans-Bockler-Allee 20, Postfach 220, 3000 Hannover 1, República Federal Alemã, (inventores: Hermann Krahling, Samuel David, Insa Hell Ulf Preuschoff, Ivan Bán, residentes na França), para, "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE DIALQUILAMINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a novos derivados de dialquilamina os quais possuem um radical alquilo substituído com um grupo alcoxi ou alquil-tio que contém um radical hidrocarboneto monocíclico ou bicíclico, e um radical alquilo que suporta uma função de amina ou de éter, e também às composições farmacêuticas que incorporam esses compostos e ainda aos procedimentos e aos produtos intermediários para a preparação desses compostos.



A presente invenção tem como objectivo proporcionar novos compostos derivados de dialquil-amina com valiosas propriedades farmacológicas.

Descobriu-se agora que os novos compostos derivados de alquil-amino-alquil-amina e éter substituídos no radical alquilo com grupos alquil-oxi ou alquil-tio, que contêm radicais hidrocarboneto monocíclicos ou bicíclicos, derivados de terpenos, possuem valiosas propriedades farmacológicas e têm especialmente um efeito farmacológico favorável no tracto gastrointestinal. Estes compostos distinguem-se especialmente pelas suas propriedades espasmolíticas, eficazes gastrointestinalmente, em conjunto com uma boa compatibilidade e uma menor toxicidade. Além disso, possuem também propriedades gastroprotectoras e inibidoras de úlceras.

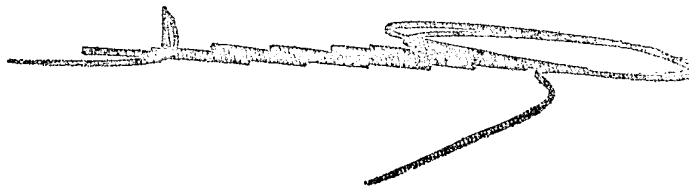
Em consequência a presente invenção refere-se a novos compostos derivados de dialquil-amina de fórmula geral I adiante representada na qual

o símbolo n representa um inteiro compreendido entre 2 e 5;

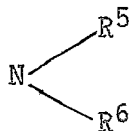
o símbolo m representa um inteiro compreendido entre 2 e 6;

o radical R^1 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior;

o radical R^2 representa um grupo de fórmula geral OR^4 em que o radical R^4 representa um grupo alquilo inferior ou um grupo fenilo ou fenil-alquilo inferior eventualmente substituído no anel do fenilo com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénico e (alquilenos inferior)-dioxo, ou



o radical R^2 representa um grupo de fórmula geral,



na qual

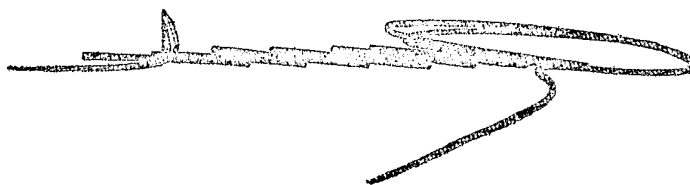
o radical R^5 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou um grupo fenilo ou fenil-alquilo inferior eventualmente substituído no anel do fenilo com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o grupo constituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénio, trifluoro-metilo e (alquileno inferior)-dioxi; e

o radical R^6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou um grupo fenilo ou fenil-alquilo inferior eventualmente substituído no anel do fenilo com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o grupo constituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénio, trifluoro-metilo e (alquileno inferior)-dioxi; ou os radicais R^5 e R^6 considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados representam um heterociclo saturado pentagonal ou hexagonal o qual pode conter eventualmente um segundo heteroátomo seleccionado entre o grupo constituído por oxigénio e $N-R^7$ em que o radical R^7 representa um grupo alquilo inferior ou benzilo;

o radical R^3 representa um grupo hidrocarbonato terpénico monocíclico saturado, possuindo 10 átomos de carbono, ou representa um grupo hidrocarboneto bicíclico com 11 átomos de carbono, de fórmula b adiante representada,

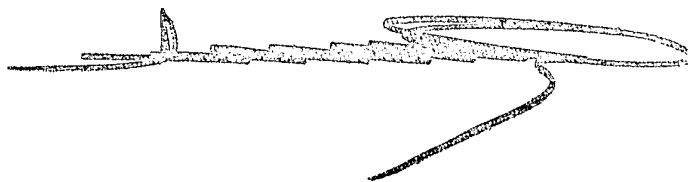
o símbolo Z representa o átomo de oxigénio ou, no caso do radical R^3 representar um grupo de fórmula b, representa também o átomo de enxofre,

e seus sais por adição de ácidos fisiologicamente compatíveis.



Nos compostos de fórmula geral I, o radical R^1 pode representar o átomo de hidrogénio ou preferencialmente representa um grupo alquilo inferior. O grupo alquilo inferior representado por R^1 pode ser de cadeia linear ou ramificada e possuir entre 1 e 4 átomos de carbono, preferindo-se especialmente o grupo metilo.

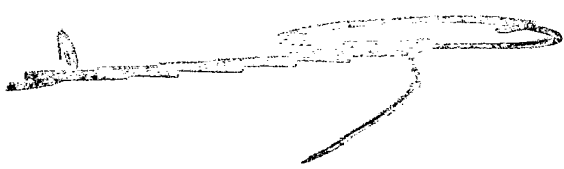
O radical R^2 dos compostos de fórmula geral I pode ser o radical oxi OR^4 ou um radical amino NR^5R^6 . No caso de os substituintes R^4 , R^5 e/ou R^6 representarem grupos alquilo inferior, estes podem ser de cadeia linear ou ramificada e possuir entre 1 e 4 átomos de carbono. No caso de o radical R^2 possuir um grupo fenilo, este pode estar unido ao átomo de oxigénio ou ao átomo de azoto do radical R^2 directamente ou através de uma cadeia alquilenos inferior a qual pode possuir entre 1 e 3 especialmente 1 ou 2, átomos de carbono. O grupo fenilo pode ser não substituído ou também pode ser substituído com 1 a 3 substituintes relacionados entre o grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, (alquilenos inferior)-dioxi, halogénio ou trifluoro-metilo. Os substituintes alquilo e alcoxi inferior do grupo fenilo podem ser de cadeia linear ou ramificada e possuir entre 1 e 4, especialmente 1 ou 2, átomos de carbono e representam preferencialmente o grupo metilo ou metoxi. Os grupos (alquilenos inferior)-dioxi possuem 1 ou 2 átomos de carbono e estão unidos a dois átomos de carbono contíguos do grupo fenilo. Para uma substituição múltipla do grupo fenilo considera-se especialmente os grupos metoxi e metileno-dioxi. Como substituintes do grupo halogénio para o grupo fenilo considera-se especialmente os átomos de cloro ou bromo. São particularmente favoráveis, por exemplo, os compostos em que o radical R^2 representa um grupo amino NR^5R^6 em que os substituintes R^5 e R^6 podem ser independentes um do outro ou, os substituintes R^5 e R^6 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um heterocíclo. Se esse heterocíclo possuir um segundo heteroátomo, ele será preferencialmente o átomo de oxigénio. No caso de o heteroátomo representar um grupo imino



NR⁷, o radical R⁷ representa preferencialmente um grupo alquilo inferior, por exemplo, um grupo alquilo possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono, especialmente o grupo metilo. No caso dos substituintes R⁵ e R⁶ representarem radicais independentes um do outro, considera-se favorável que pelo menos um desses substituintes represente um grupo fenil-alquilo possuindo 1 ou 2 átomos de carbono na cadeia do alquilenos, eventualmente substituído no anel do fenilo. O segundo substituinte pode ser convenientemente um grupo alquilo inferior ou também um grupo fenil-alquilo (C₁-C₂) eventualmente substituído no anel do fenilo.

A cadeia do alquilenos -(CH₂)_m- pode possuir entre 2 e 6, de preferência 2 ou 3 membros. A cadeia do alquilenos -(CH₂)_n- pode possuir entre 2 e 5, especialmente entre 2 ou 3 membros. O símbolo Z representa preferencialmente o átomo de oxigênio.

Os radicais hidrocarboneto R³ dos compostos de fórmula geral I são radicais derivados de terpenos com 10 ou 11 átomos de carbono que podem conter entre 17 e 19 átomos de hidrogênio. Nos radicais estão contidos, em cada caso, vários centros de quiralidade, podendo cada um deles assumir a configuração R ou S, pelo que os compostos podem apresentar-se sob várias formas diastereoisôméricas. Em conformidade com a presente invenção, os compostos de fórmula geral I abrangem as formas estereoisôméricas individuais dos compostos de fórmula geral I e as suas misturas. De preferência os compostos de fórmula geral I possuem radicais hidrocarboneto R³ provenientes de derivados terpênicos que ocorrem naturalmente, ou podem ser preparados a partir deles. Existem na natureza derivados terpênicos, por exemplo, álcoois terpênicos saturados, que são substâncias constitutivas de plantas, numa forma mais ou menos pura sob o ponto de vista da sua estereoconfiguração, ou existem sob a forma de misturas de estereoisômeros de composição variável. Correspon-

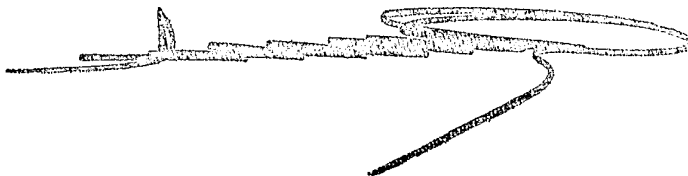


dentemente, os derivados terpénicos comercialmente disponíveis, preparados geralmente a partir de produtos de origem natural, apresentam-se sob a forma mais ou menos pura sob o ponto de vista da sua estereoconfiguração ou como misturas de estereoisómeros. No âmbito da presente invenção considera-se especialmente os compostos de fórmula geral I nos quais o radical hidrocarboneto R^2 provém de derivados de origem natural e/ou disponíveis comercialmente.

No caso da preparação de compostos de fórmula geral I efectuada em conformidade com a presente invenção, conserva-se a configuração do radical hidrocarboneto R^2 dos compostos de partida R^2-Z-H pelo que, consoante o produto inicial utilizado, assim se obtém como produtos finais de fórmula geral I misturas de estereoisómeros ou substâncias de fórmula geral I mais ou menos puras no que diz respeito aos estereoisómeros.

Como radicais hidrocarbonetos R^2 considera-se especialmente adequados os radicais hidrocarbonetos monocíclicos ou bicíclicos que possuem 10 ou 11 átomos de carbono, seleccionados entre o grupo constituído por 1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-ilo(=mentilo) de fórmula a, 2-(6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]-hept-2-il)-etilo(=hidronopilo) de fórmula b, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]hept-2-il-metilo(=mirtilo) de fórmula c, 1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo(=fenquilo) de fórmula d e 1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]-hept-2-ilo(=bornilo) de fórmula e estando estas fórmulas a,b,c,d e e adiante representadas.

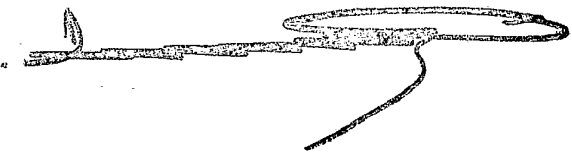
Entre os radicais R^2 anteriormente referidos considera-se especialmente adequado o radical 1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-ilo de fórmula a (=radical mentilo). Este radical derivado do mentol contém, nas posições 1, 3 e 4 da cadeia principal do ciclo-hexilo, centros de quiralidade que em cada caso podem assumir a configuração R ou S. Na natureza ocorrem com



maior frequência ambas as formas enantioméricas 1R, 3R, 4S-1-metil-4-isopropil-ciclo-hexan-3-ol (= L-mentol) e 1S, 3S, 4R-1-metil-4-isopropil-ciclo-hexan-3-ol (= D-mentol). Ainda no âmbito da presente invenção consideram-se preferenciais, entre os compostos de fórmula geral I substituídos com mentilo, estas duas formas de mentilo, especialmente a forma L-mentilo, ou as misturas de estereoisômeros nas quais predomina a forma L-mentilo.

Além disso, como radical hidrocarboneto R^3 considera-se bastante adequado o radical 2-(6,6-dimetil-biciclo [3.1.1]hept-2-il)-etilo de fórmula b (= radical di-hidronopilo). Este radical possui nas posições 1, 2 e 5 da cadeia principal do anel do biciclo-heptano, centros de quiralidade que em cada caso podem assumir as configurações R ou S. No âmbito da presente invenção os compostos de fórmula geral I de grupo di-hidronopilo possuem preferencialmente um agrupamento 2-(6,6-dimetil-biciclo [3.1.1]hept-2-il)-etilo derivado de um álcool terpénico que por sua vez deriva de (-)- β -pineno de origem natural (= (1S, 5S)-(-)-6,6-dimetil-2-metilenbiciclo[3.1.1]heptano), no qual os centros de quiralidade nas posições 1 e 5 possuem a configuração S. Correspondentemente, também nos derivados de 2-(6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]hept-2-il)-etilo de fórmula geral I os centros de quiralidade nas posições 1 e 5 da cadeia principal do anel do terpeno estão na configuração S ainda que o centro de quiralidade na posição 2 possa possuir uma configuração R ou S, pelo que as correspondentes substâncias de fórmula geral I podem assumir as duas formas diastereoisoméricas. De entre estas duas formas de di-hidronopilo utiliza-se especialmente a forma cis, na qual o centro de quiralidade na posição 2 da cadeia principal do anel do biciclo-heptano possui a configuração S, ou ainda misturas nas quais esta forma é predominante.

Como exemplos de radicais hidrocarboneto R^3 considera-se também adequados o radical 1,3,3-trimetil-biciclo



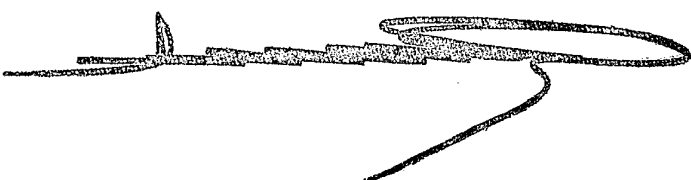
[2.1.1]hept-2-il de fórmula d (=radical fenquilo) e o radical 1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo de fórmula e (= radical bornilo).

No radical fenquilo R^3 estão contidos, nas posições 1, 2 e 4 da cadeia principal do anel de biciclo-heptano, centros de quiralidade que podem assumir em cada caso a configuração R ou S. No âmbito da presente invenção dá-se preferência aos radicais fenquilo que derivam do (+) fencol natural, o qual se apresenta com uma configuração 1S, 4R, ainda que o centro de quiralidade na posição 2 possa possuir preferencialmente uma configuração R, mas também uma configuração S.

O radical bornilo R^3 possui, nas posições 1, 2 e 4 da cadeia principal do anel biciclo-heptano, centros de quiralidade que em cada caso podem assumir a configuração R ou S. Nos derivados naturais de bornilo apresenta-se principalmente o radical endobornilo. Predomina a forma (-) (= forma 1S, 2R, 4S) em relação à forma (+) (= forma 1R, 2S, 4R). Ainda no âmbito da presente invenção dá-se preferência aos derivados de bornilo cujo radical bornilo deriva do borneol natural e que se apresenta com a configuração 1S, 2R, 4S, ou misturas nas quais esta forma seja predominante.

No caso do radical R^3 representar um grupo 6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il-metilo de fórmula c (=radical mirtanilo), assumirá preferencialmente a configuração que deriva do (-)- β -pineno de origem natural, na qual os centros de quiralidade nas posições 1 e 5 possuem a configuração S.

Os novos compostos de dialquil-amina de fórmula geral I distinguem-se pelas suas interessantes propriedades farmacológicas.



Esses compostos apresentam especialmente um efeito regulador sobre a motilidade do tracto gastrointestinal e possuem a capacidade de contrariar alterações da motilidade, especialmente do cólon. Deste modo, os espasmos induzidos experimentalmente com órgãos isolados procedentes do tracto gastrointestinal são eliminados sob a influência desses compostos e em experiências in vivo com animais são amortecidas as amplitudes espasmódicas do cólon.

A. Determinação do efeito espasmolítico in vitro.

Franjas de órgãos isolados numa solução salina fisiológica, procedentes do tracto gastrointestinal tal como o que existe no fundo estomacal, no antro estomacal, no duodeno, no íleo, no cólon próximo e no cólon distante, reagem contraindo-se ao adicionar-se-lhe um agente espasmogéneo, por exemplo, uma solução de cloreto de potássio. Ao adicionar-se os compostos da presente invenção diminui-se esta contracção das franjas de órgãos induzida pela adição de espasmogéneos. A medida da retroformação da contracção é um índice de actividade espasmolítica dos compostos da presente invenção.

Adiciona-se franjas de órgãos com aproximadamente 1 cm de comprimento, procedentes de íleo, a um banho de órgãos à base de uma solução de "Tirode"*) à temperatura de 37°C e procede-se à sua fixação no equipamento habitual para a medição isotónica de alterações do comprimento das franjas de órgãos. *) Solução de "Tirode" = solução aquosa que contém, por litro, 136,9 milimoles de NaCl, 2,68 milimoles de KCl, 2,31 milimoles de CaCl₂, 1,0 milimol de MgCl₂, 11,9 milimoles de NaHCO₃, 1,45 milimoles de NaH₂PO₄ e 5,55 milimoles de glicose. Depois de se deixar atingir a fase de equilíbrio durante 1 hora adiciona-se ao líquido do banho com o objectivo de comprovar a sensibilidade da franja de íleo, uma quantidade correspondente a 50 milimoles por litro (mmol/l) de cloreto de potássio. Depois lava-se



novamente com solução de "Tirode".. Seguidamente, para uma nova indução de uma contracção, condicionada por convulsões, da franja de íleo, adiciona-se ao líquido do banho uma quantidade correspondente a 50 mmol/l de cloreto de potássio. Logo que o encurtamento, condicionado pelas convulsões, da franja de íleo alcance um valor máximo constante, adiciona-se ao líquido do banho a substância de ensaio e regista-se a diminuição de encurtamento e calcula-se o valor percentual (%) do encurtamento máximo constante.

O quadro A seguinte reproduz os resultados obtidos em conformidade com o método de ensaio anteriormente descrito. O números de exemplos indicados para os compostos de fórmula geral I referem-se aos exemplos de preparação adiante descritos.

No quadro A o valor CE_{50} significa a concentração em moles por litro (mol/l) da substância de ensaio existente no líquido do banho, que proporciona uma diminuição de aproximadamente 50% do encurtamento máximo da franja de íleo, provocado por convulsões, induzido pelo cloreto de potássio.

Os números dos exemplos indicados para os compostos de fórmula geral I referem-se aos exemplos de preparação seguintes:

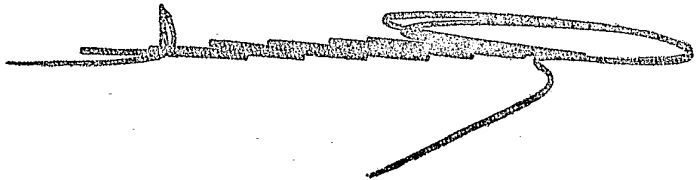
QUADRO A

Efeito espasmolítico in vitro relativamente à contracção induzida pelo potássio em íleo isolado de uma cobaia.

Exemplo N°	CE ₅₀ em mol/l
1	12 x 10 ⁻⁶
2	2,0 x 10 ⁻⁶
7	16 x 10 ⁻⁶
10	30 x 10 ⁻⁶
16	4,9 x 10 ⁻⁶
19	0,54x 10 ⁻⁶
20	7,9 x 10 ⁻⁶
21	3,6 x 10 ⁻⁶
22	8,7 x 10 ⁻⁶
23	1,5 x 10 ⁻⁶
24	14 x 10 ⁻⁶
32	20 x 10 ⁻⁶
34	47 x 10 ⁻⁶
35	1,9 x 10 ⁻⁶
36	43 x 10 ⁻⁶
37	26 x 10 ⁻⁶
38	19 x 10 ⁻⁶
44	2,4 x 10 ⁻⁶
46	4,8 x 10 ⁻⁶
48	0,68x 10 ⁻⁶
50	1,3 x 10 ⁻⁶

B. Determinação do efeito das substâncias de ensaio sobre a motilidade espontânea no tracto gastrointestinal in vivo

Os efeitos das substâncias de ensaio sobre as amplitudes e frequências das contracções do estômago e dos



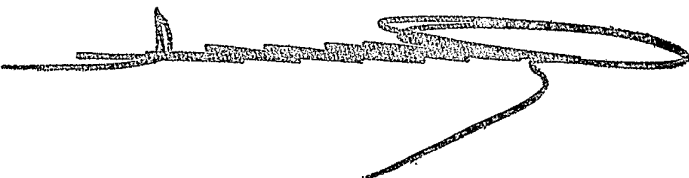
intestinos medem-se em conformidade com o seguinte método experimental:

Descrição da experiência para a determinação do efeito das substâncias de ensaio sobre a motilidade espontânea do cólon em ratazanas anestesiadas

Utilizou-se ratazanas em jejum da estirpe SIV 50 com uma massa corporal de 180-250 g que foram anestesiadas com uma mistura de cetamida e xilazina. Os animais foram traqueotomizados e laparotomizados. Depois de se aplicar uma ligadura ao piloro introduziu-se no estômago uma sonda gástrica e pela outra extremidade, através de uma válvula de três vias, fez-se a ligação a um registador de pressão calibrado (aparelho Statham P-23 ID). Introduziu-se no cólon uma sonda correspondente com uma profundidade de 8-9 cm por via rectal e ligou-se de modo idêntico a um registador de pressão calibrada do mesmo tipo. A seguir procedeu-se ao enchimento do estômago dos animais com 2-3 ml de água através da sonda. Procedeu-se ao registo das flutuações de pressão no cólon antes e depois da aplicação das substâncias de ensaio com o auxilio de um aparelho Multicorder de Watanabe (MC 641). Determinou-se as diferenças entre as amplitudes médias antes e depois do tratamento, e a variação das amplitudes médias produzida pelas substâncias de ensaio, e calculou-se o valor percentual tomando como referência os valores obtidos antes do tratamento.

C. Determinação da dose tóxica mínima

Utilizou-se murganhos macho com uma massa corporal de 20-25 g aos quais se administrou por via oral as substâncias de ensaio na dose máxima de 300 mg/kg. Os animais foram cuidadosamente observados durante 3 horas para verificação dos sintomas de toxicidade. Durante um período de tempo

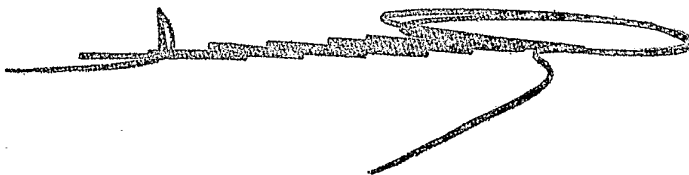


correspondente a 24 horas após a aplicação procedeu-se ao registo adicional de todos os sintomas e casos mortais. Os sintomas concomitantes foram também observados e registados. No caso de ocorrer a morte ou de terem sido observados sintomas tóxicos fortes procedeu-se à administração, a outros murganhos, de doses cada vez menores até desaparecerem os sintomas tóxicos. A dose mais baixa que provoca a morte ou sintomas tóxicos fortes é considerada a dose tóxica mínima.

O Quadro B seguinte reproduz os resultados obtidos em conformidade com os métodos de ensaio B e C anteriormente descritos.

QUADRO B

Exemplo Nº	Efeito sobre a motilidade espontânea no cólon de uma ratazana com uma dose correspondente a 100 μ mol/kg i.p.; diminuição da amplitude	Dose tóxica mínima num murganho, mg/kg p.o.
1	55	>300
2	55	>300
19	74	---
20	69	>300
21	62	>300
22	85	100
48	85	---

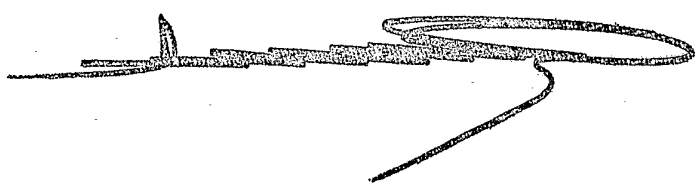


Juntamente com os seus efeitos espasmolíticos no tracto gastrointestinal, os compostos da presente invenção têm também um efeito protector sobre as propriedades, especialmente inibidoras de úlceras, que exercem também efeito protector sobre a mucosa gastrointestinal.

Devido aos seus efeitos no tracto gastrointestinal os compostos de fórmula geral I são adequados em gastroenterologia como medicamentos para mamíferos de grande porte, especialmente para os seres humanos, para a profilaxia e para o tratamento de estados convulsivos do tracto gastrointestinal. Deste modo, esses compostos são úteis, por exemplo, para o tratamento de alterações funcionais da motilidade do tracto gastrointestinal com sintomas tais como náuseas, transtornos abdominais, estados convulsivos do intestino ou também de outros órgãos intestinais e síndrome do intestino excitado (sensível).

As doses a utilizar podem ser diferentes para cada indivíduo e variam naturalmente, consoante o tipo de estado a tratar, com a substância utilizada e com a forma de aplicação. Por exemplo, as formulações parenterais conteram em geral menos quantidade de substâncias activas do que as preparações para a administração por via oral. Não obstante, consideram-se adequadas para aplicações a mamíferos superiores, especialmente aos seres humanos, formas medicamentosas contendo em geral o ingrediente activo numa quantidade variável entre 10 e 200 mg por cada dose individual.

Como medicamentos os compostos de fórmula geral I podem estar contidos em conjunto com substâncias auxiliares farmacêuticas habituais em preparações galénicas tais como, por exemplo, os comprimidos, as cápsulas, os supositórios ou as soluções. Estas preparações galénicas podem ser produzidas segundo métodos bem conhecidos, utilizando veículos sólidos tais

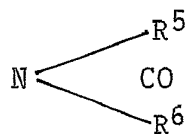


como, por exemplo, a lactose, o amido ou o talco, ou diluentes líquidos tais como, por exemplo, a água, os óleos gordos ou as parafinas líquidas, e utilizando substâncias auxiliares farmacêuticamente aceitáveis, especialmente agentes desintegradores dos comprimidos, auxiliares de dissolução ou agentes conservantes.

Em conformidade com a presente invenção os novos compostos de fórmula geral I e seus sais de adição de ácidos obtêm-se por um processo conhecido de per si:

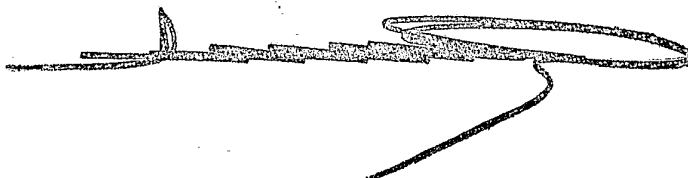
a) para a preparação de compostos de fórmula geral Ia adiante representada na qual os símbolos n , m , R^2 , R^3 e Z possuem as significações definidas antes e o símbolo $R^{1'}$ representa um grupo alquilo inferior, faz-se reagir um composto de fórmula geral II adiante representada na qual os símbolos n , m , R^2 , R^3 e Z possuem as significações definidas antes e o símbolo X representa um grupo lábil Y separável, ou para a preparação de compostos nos quais o radical R^2 representa um grupo OR^4 , podendo representar também o grupo hidroxil, com um composto de fórmula geral III adiante representada na qual o radical R^2 possui as significações definidas antes, ou no caso do símbolo X representar o grupo hidroxil, também com um composto de fórmula geral III' adiante representada na qual o radical R^4 possui as significações definidas antes e o símbolo Y representa um lábil separável; ou

b) para a preparação de compostos de fórmula geral I, faz-se a redução de um composto de fórmula geral IV adiante representada na qual os símbolos n , m , R^1 , R^3 e Z possuem as significações definidas antes e o símbolo D representa um radical $-CH_2-N_3$, um grupo R^2-CH_2 , no qual o radical R^2 possui as significações definidas antes, ou um grupo de fórmula

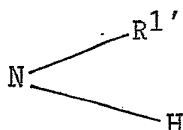


CO na qual o radical R^5 e R^6 possui as signifi-

cações definidas antes; ou

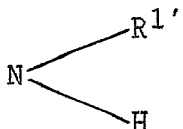


c) para a preparação de compostos de fórmula geral Ib adiante representada na qual os símbolos n , m , R^1 , R^3 e Z possuem as significações definidas antes e o radical $R^{2'}$ possui as significações definidas para o radical R^2 , com excepção de radicais que contêm uma função NH , faz-se reagir um composto de fórmula geral V adiante representada na qual os símbolos n , R^3 e Z possuem as significações definidas antes e o símbolo Q representa um radical de fórmula



na qual o radical $R^{1'}$ possui as significa-

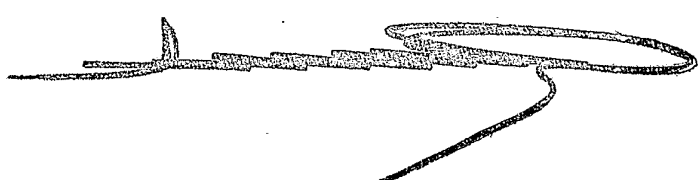
ções definidas antes, ou representa um grupo lábil separável Y , com um composto de fórmula geral VI adiante representada na qual os símbolos m e $R^{2'}$ possuem as significações definidas antes e o símbolo Q representa um grupo lábil separável Y , no caso de o símbolo Q representar o radical de fórmula



no caso de o símbolo Q representar um grupo lábil separável Y ; ou

d) para a preparação de compostos de fórmula geral Ic adiante representada na qual os símbolos $R^{1'}$, $R^{2'}$, R^3 e Z possuem as significações definidas antes e os símbolos n' e m' possuem as significações definidas para os símbolos n e m , admitindo-se não obstante que no caso de o radical $R^{2'}$ representar um radical de fórmula NR^5R^6 a soma de n' e m' não pode ser igual a 4, faz-se reagir um composto de fórmula geral VII adiante representada na qual os símbolos R^3 e Z possuem as significações definidas antes, com um composto de fórmula geral VIII adiante representada na qual os símbolos n' , m' , $R^{1'}$, $R^{2'}$ e Y possuem as significações definidas antes; ou

e) para a preparação de compostos de fórmula geral Id adiante representada na qual os símbolos n , m , $R^{1'}$, R^3 e Z possuem as significações definidas antes, actuando sobre compostos de fórmula geral IX adiante representada na qual os símbolos n , m ,



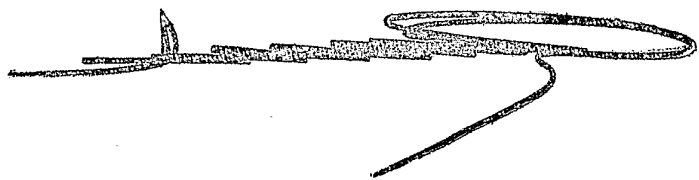
$R^{1'}$, R^3 e Z possuem as significações definidas antes e o símbolo A representa um radical de azida ou ftalimida, por transformação do radical A no grupo NH^2 ; ou

f) para a preparação de compostos de fórmula geral Ie adiante representada na qual os símbolos n, m, e R^3 possuem as significações definidas antes e o radical $R^{2'}$ possui as significações definidas para o radical R^2 , com excepção de radicais que contêm um grupo benzilo eventualmente substituído, fazendo a separação por hidrogenólise do grupo B a partir de compostos de fórmula geral X adiante representada na qual os n, m, $R^{2''}$, R^3 possuem as significações definidas antes e o símbolo B representa um grupo separável por hidrogenólise; e no caso de se desejar, introduz-se nos compostos de fórmula geral I em que o radical R^1 representa o átomo de hidrogénio, já obtidos, um radical alquilo inferior $R^{1'}$, ou introduz-se em compostos de fórmula geral I em que o radical R^1 representa um grupo alquilo inferior e o radical R^2 contém uma função NH livre, já obtidos, um radical alquilo inferior R^5 eventualmente substituído com um grupo fenilo eventualmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo, trifluoro-metilo e (alquilenos inferior)-dioxi, e no caso de se desejar transforma-se os compostos livres de fórmula geral I nos seus sais por adição de ácidos, ou procede-se à transformação dos sais por adição de ácidos em compostos livres de fórmula geral I.

A reacção de compostos de fórmula geral II com compostos de fórmula geral III em conformidade com a variante a) de procedimento pode efectuar-se por um processo conhecido de per si sob as condições habituais para a alquilação de amins ou álcoois. Como exemplos de grupo lábil Y nos compostos de fórmula geral II ou nos compostos de fórmula geral III' refere-se preferencialmente os átomos de halogéneo tais como o cloro, bromo ou iodo, ou também os radicais de ácidos sulfónicos orgânicos,



por exemplo, os radicais de ácidos (alcano inferior)-sulfónicos tais como, por exemplo, o ácido metano-sulfónico, ou de ácidos sulfónicos aromáticos tais como o ácido benzeno-sulfónico ou os ácidos benzeno-sulfónicos substituídos com grupos alquilo inferior ou com átomos de halogéneo, por exemplo, os ácidos tolueno-sulfónicos ou os ácidos bromo-benzeno-sulfónicos. A reacção efectua-se convenientemente numa solução sob condições alcalinas. Como solventes refere-se os solventes orgânicos inertes ou ainda um excesso de um composto de fórmula geral III. Como solventes orgânicos inertes consideram-se adequados os álcoois inferiores, a dimetil-formamida, o acetonitrilo ou os éteres, especialmente os éteres cíclicos tais como o tetra-hidrofurano, ou os hidrocarbonetos aromáticos tais como o benzeno ou o tolueno, ou misturas dos solventes anteriormente referidos. No caso de o composto de fórmula geral III representar um álcool inferior utilizam-se preferencialmente solventes apróticos ou também um excesso desse álcool, eventualmente em mistura com água convenientemente efectua-se a reacção em presença de uma quantidade pelo menos equivalente de uma base fixadora de ácidos. Como exemplos de bases adequadas para a amino-alquilação refere-se os carbonatos ou os hidróxidos de metais alcalinos, ou as bases orgânicas terciárias, especialmente as alquilaminas inferiores terciárias tais como a trietil-amina ou a N,N-dimetil-amino-piridina ou eventualmente também um excesso de uma amina de fórmula geral III. No caso de nos compostos de fórmula geral II o símbolo m representar o inteiro 2, sob as condições de reacção, por fecho do anel intra-molecular, forma-se intermediariamente um anel de aziridina o qual em presença de bases relativamente fracas e a temperaturas relativamente baixas reage com um composto de fórmula geral III. Se como composto de fórmula geral III se utilizar aminas primárias ou amoníaco é conveniente utilizar um excesso múltiplo destes compostos de fórmula geral III com o objectivo de evitar reacções secundárias. Para a formação de éteres é conveniente utilizar bases tais como os metais alcalinos, amidetos, hidretos, hidróxidos ou alcóxidos de metais alcalinos e transformar o álcool de fórmulas gerais II ou III, primeiramente por reacção com uma das bases fortes referidas

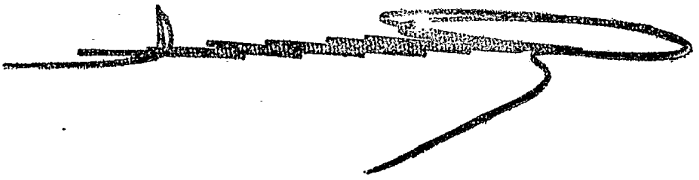


antes, no correspondente alcoolato fazendo reagir este posteriormente. A temperatura de reacção pode variar consoante o tipo dos reagentes utilizados e pode estar compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do solvente, situando-se especialmente entre 20°C e a temperatura de ebulição do solvente. A duração da reacção, dependente do tipo de condições de reacção seleccionadas, pode variar num período compreendido entre 2 e 12 horas.

A redução de amidas de fórmula geral IV em conformidade com a variante b) de procedimento pode ser efectuada por um processo conhecido de per si utilizando agentes redutores adequados para a redução de amidas. Como agentes redutores consideram-se adequados especialmente os hidretos metálicos complexos tais como o hidreto de alumínio-lítio, o diborano, o boro-hidreto de sódio em ácido acético glacial ou o hidreto de di-isobutil-alumínio. A reacção efectua-se num solvente inerte sob as condições de reacção, por exemplo, um éter preferencialmente cíclico tal como o tetra-hidrofurano. A temperatura de reacção pode estar situada entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do solvente. A duração da reacção, dependente do tipo de agente redutor utilizado e das condições de reacção seleccionadas, pode variar entre 3 e 10 horas.

A reacção de um composto de fórmula geral V com um composto de fórmula geral VI em conformidade com a variante c) de procedimento pode efectuar-se em conformidade com métodos habituais para as reacções de amino-alquilação. Deste modo, é possível efectuar a reacção, por exemplo, sob as condições indicadas para a reacção de um composto de fórmula geral II com um composto de fórmula geral III.

A reacção de um composto de fórmula geral VII com um composto de fórmula geral VIII em conformidade com a variante d) de procedimento pode efectuar-se de um modo conhecido



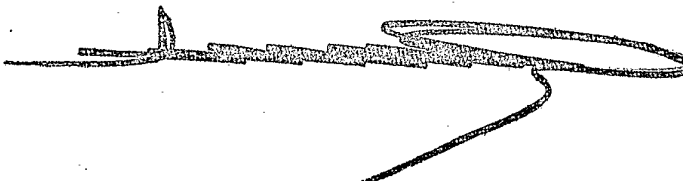
de per si em conformidade com métodos habituais para a formação de éteres ou de tioéteres. Deste modo, faz-se reagir um composto de fórmula geral VII com um composto de fórmula geral VIII, convenientemente num solvente orgânico inerte sob as condições de reacção e em presença de uma base forte que seja susceptível de reagir com os álcoois ou tioálcoois de fórmula geral VII para proporcionar os correspondentes alcoolatos ou tioalcoolatos. Como bases fortes consideram-se adequadas, por exemplo, os metais alcalinos, os hidretos de metais alcalinos, os amidetos de metais alcalinos ou os hidróxidos de metais alcalinos. Como solventes orgânicos inertes consideram-se adequados, por exemplo, os éteres, especialmente os éteres cíclicos tais como o tetra-hidro-furano ou o dioxano, ou os hidrocarbonetos aromáticos tais como o benzeno, o tolueno ou o xileno. No caso de se desejar, também é possível efectuar a reacção de um composto de fórmula geral VII com um composto de fórmula geral VIII sem a adição de um solvente. A temperatura de reacção pode estar compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição da mistura de reacção e a duração da reacção pode variar entre 2 e 10 horas, dependendo das condições de reacção.

A obtenção de compostos derivados de aminas de fórmula geral Id em conformidade com a variante e) de procedimento, a partir das correspondentes azidas ou ftalimidas de fórmula geral IX pode ser efectuada por um processo conhecido de per si utilizando métodos habituais para a libertação de aminas a partir das correspondentes azidas ou ftalimidas. Deste modo, por exemplo, é possível desdobrar uma ftalimida de fórmula geral IX por tratamento com hidrazina para proporcionar compostos de fórmula geral Id. As azidas de fórmula geral IX podem ser transformadas nos compostos derivados de aminas por um processo conhecido de per si por tratamento com um hidreto metálico complexo, por exemplo, o hidreto de alumínio-lítio ou, no caso do símbolo Z representar o átomo de oxigénio, também por hidrogenação catalítica, por exemplo, utilizando um catalisador de paládio-em-carvão.



É possível preparar compostos de fórmula geral Ie a partir de compostos de fórmula geral X em conformidade com a variante f) de procedimento utilizando um processo conhecido de per si por hidrogenólise catalítica. Como grupos B separáveis por hidrogenólise refere-se especialmente o radical benzilo ou um radical benzilo substituído no anel do fenilo. A hidrogenólise pode ser efectuada em presença de catalisadores adequados para a desbenzilação hidrogenolítica em atmosfera de hidrogénio e a uma pressão compreendida entre 1 e 10, especialmente entre 1 e 6 bars, e a uma temperatura variável entre 0°C e 60°C num solvente inerte sob as condições de reacção. Como catalisadores adequados refere-se, por exemplo, o paládio-em-carvão, o hidróxido de paládio-em-carvão ou o níquel de Raney. Como solventes adequados refere-se, por exemplo, os álcoois inferiores tais como o etanol, o acetato de etilo, o ácido acético ou os hidrocarbonetos aromáticos tais como o tolueno ou suas misturas, eventualmente também uma mistura com água. Convenientemente efectua-se a hidrogenólise em meio acidificado, por exemplo, num meio de reacção que contenha ácido clorídrico.

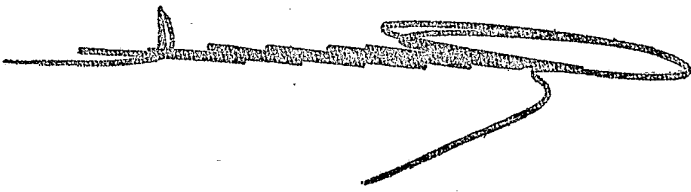
Os compostos obtidos de fórmula geral I em que o radical R^1 representa um átomo de hidrogénio ou em que o radical R^1 representa um grupo alquilo inferior e em que o radical R^2 contém uma função NH livre podem ser alquilados posteriormente no caso de se desejar, por um processo conhecido de per si, para proporcionar os correspondentes compostos substituídos em N. Como agentes de alquilação refere-se os compostos $R^{1'} - Y$ ou $R^{5'} - Y$, em que os radicais $R^{1'}$, $R^{5'}$ e Y possuem as significações definidas antes, especialmente halogenetos, particularmente os iodetos correspondentes a $R^{1'}$ e $R^{5'}$, e os sulfatos e éteres de ácidos sulfónicos obtidos a partir desses radicais. Convenientemente efectua-se a alquilação num solvente orgânico inerte sob as condições de reacção em presença de uma base tal como, por exemplo, um carbonato de um metal alcalino ou uma amina orgânica terciária, especialmente uma (alquil inferior) amina terciária. Dependendo da base utilizada consideram-se



adequados como solventes a dimetil-formamida, o acetonitrilo, os éteres cíclicos tais como o tetra-hidrofurano ou o dioxano, os hidrocarbonetos aromáticos tais como o tolueno ou também os álcoois inferiores. A reacção pode ser efectuada a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do solvente. A alquilação posterior pode ser efectuada também como alquilação redutiva por um processo conhecido de per si, por reacção com um aldeído correspondente, especialmente o formaldeído, sob condições redutoras. Por exemplo, é possível fazer reagir os compostos com o aldeído em presença de um agente redutor, por exemplo, o ácido fórmico. Se nos compostos de fórmula geral I o símbolo Z representar o átomo de oxigénio e esses compostos não contiverem radicais separáveis por hidrogenólise, é possível efectuar a alquilação redutiva também por reacção do composto com o aldeído e hidrogenação catalítica da mistura de reacção. Como catalisador de hidrogenação considera-se adequado, por exemplo, o paládio em carvão ou o níquel de Raney. No caso da introdução de um radical alquilo R^1 efectua-se também conjuntamente a alquilação de um eventual função NH livre no radical R^2 .

É possível isolar os compostos de fórmula geral I a partir da mistura de reacção e purificá-los por um processo conhecido. Os sais por adição de ácidos podem ser transformados por um processo habitual, em bases livres e estas, no caso de se desejar, podem ser transformadas por um processo conhecido em sais por adição de ácidos farmacologicamente compatíveis.

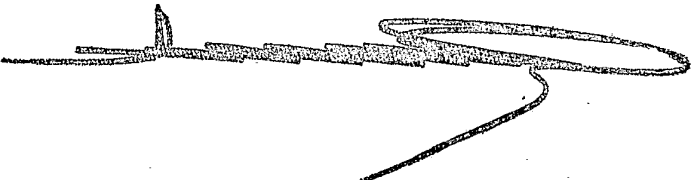
A partir das misturas de estereoisómeros dos compostos de fórmula geral I é possível enriquecer ou isolar as formas estereoisoméricas individuais, no caso de se desejar, recorrendo a procedimentos habituais de separação, por exemplo, a cristalização fraccionada de sais adequados ou recorrendo a procedimentos cromatográficos.



Como sais por adição de ácidos farmacológicamente aceitáveis dos compostos de fórmula geral I refere-se, por exemplo, os seus sais com ácidos inorgânicos, por exemplo, os ácidos halogenídricos, especialmente o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico ou os ácidos fosfóricos, ou com ácidos orgânicos, por exemplo, os ácidos monocarboxílicos ou dicarboxílicos alifáticos inferiores tais como, o ácido fumárico, o ácido oxálico, o ácido láctico, o ácido tartárico ou o ácido acético, ou ainda os ácidos sulfónicos, por exemplo, os ácidos alquil-sulfónicos inferiores tais como ácido metano-sulfano ou os ácidos benzeno-sulfónicos eventualmente substituídos no anel do benzeno com um átomo de halogéneo ou com um grupo alquilo inferior tais como o ácido p-tolueno-sulfónico ou o ácido ciclo-hexil-amino-sulfónico.

Os compostos de partida da fórmula geral II podem ser obtidos por um processo conhecido de per si.

Os compostos de fórmula geral IIa adiante representada na qual os símbolos $R^{1'}$, R^3 , Z, n e m possuem as significações definidas antes podem ser obtidos reduzindo por um processo conhecido de per si as amidas de fórmula geral XIa adiante representada na qual os símbolos $R^{1'}$, R^3 , Z, n e m possuem as significações definidas antes. A redução pode ser efectuada, por exemplo, nas condições anteriormente indicadas para a redução dos compostos de fórmula geral IV. A partir dos compostos de fórmula geral IIa é possível obter compostos de fórmula geral IIb adiante representada na qual os símbolos $R^{1'}$, R^3 , Z, n, m e Y possuem as significações definidas antes transformando o grupo hidróxi dos compostos de fórmula geral IIa, por um processo conhecido de per si num grupo lábil Y. Deste modo, é possível fazer reagir os compostos de fórmula geral IIa por um processo conhecido, por exemplo, para se fazer a introdução de um radical halogéneo Y far-se-á a reacção com cloreto de tionilo ou com halogenetos de fósforo. É possível introduzir os radicais de ácidos sulfónicos Y por um processo conhecido,

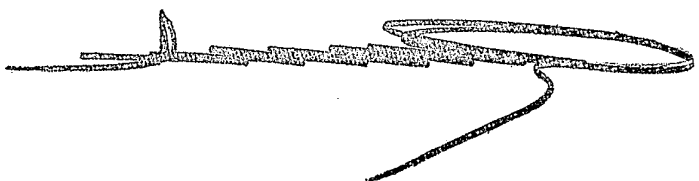


fazendo a acilação de compostos de fórmula geral IIa com um correspondente halogeneto de ácido sulfónico.

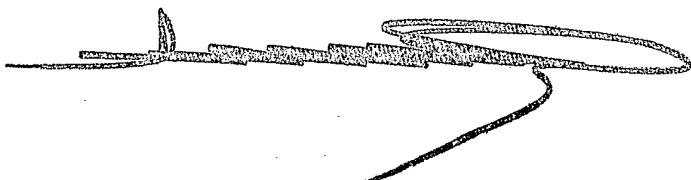
Também é possível obter compostos de fórmula geral II fazendo reagir compostos de fórmula geral Va adiante representada na qual os símbolos $R^{1'}$, R^3 , Z e n possuem as significações definidas antes, com compostos de fórmula geral XII adiante representada na qual os símbolos Y, m e X possuem as significações definidas antes. A reacção pode ser efectuada em conformidade com os métodos habituais para a amino-alquilação, por exemplo, nas condições referidas anteriormente para a reacção de compostos de fórmula geral II com compostos de fórmula geral III. Para se evitar reacções secundárias é conveniente utilizar um excesso de compostos de fórmula geral XII. No caso de nos compostos de fórmula geral XII o radical X representar um grupo lábil Y, é vantajoso que ambos os grupos lábeis contidos no composto de fórmula geral XII possuam uma reactividade diferente a fim de se evitar uma reacção simultânea de ambos os grupos lábeis com compostos de fórmula geral Va.

É possível obter os compostos de fórmula geral IIa fazendo reagir também uma amina de fórmula geral XIIIa adiante representada na qual os símbolos $R^{1'}$ e m possuem as significações definidas antes, com compostos de fórmula geral Vb adiante representada na qual os símbolos R^3 , Z, n e Y possuem as significações definidas antes. A reacção pode ser efectuada em conformidade com métodos habituais para a amino-alquilação, por exemplo, por analogia com a reacção de compostos de fórmula geral V com compostos de fórmula geral VI.

É possível obter amidas de fórmula geral XIa fazendo reagir por um processo conhecido um ácido de fórmula geral XIV adiante representada na qual os símbolos possuem as significações definidas, com aminas de fórmula geral XIIIa. Deste



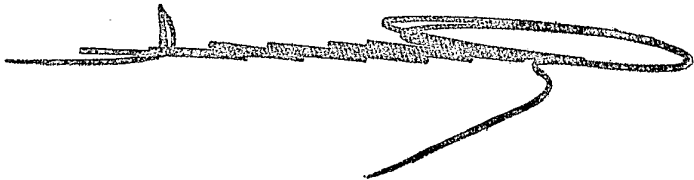
modo, é possível fazer reagir derivados dos ácidos de fórmula geral XIV susceptíveis de participarem numa reacção, especialmente os seus halogenetos, de preferência os cloretos de ácidos, éteres e anidridos mistos, de acordo com métodos habituais para a formação de agrupamentos de amidas mediante amino-acilação, com aminas de fórmula geral XIIIa. A reacção de amino-acilação pode ser efectuada num solvente inerte sob as condições de reacção a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do solvente. Como solventes adequados refere-se os hidrocarbonetos halogenados tais como o diclorometano ou o clorofórmio, os hidrocarbonetos aromáticos tais como o benzeno, o tolueno, o xileno ou o cloro-benzeno, os éteres cíclicos tais como o tetra-hidrofurano ou o dioxano, a dimetilformamida ou misturas desses solventes. A reacção de amino-acilação pode ser efectuada eventualmente em presença de um reagente fixador de ácidos, em especial quando se utiliza um halogeneto de ácido ou um anidrido misto de ácido. Como exemplos adequados de agentes fixadores de ácidos refere-se especialmente as bases orgânicas, por exemplo, as (alquil inferior)-aminas terciárias e as piridinas. No caso de se utilizar halogenetos de ácidos a reacção pode ser efectuada também em meio aquoso e em presença de uma base inorgânica, por um processo conhecido, em conformidade com o método de Schotten-Baumann. No caso de se utilizar o próprio ácido efectuar-se-á a reacção convenientemente em presença de um reagente de acoplamento conhecido como adequado a partir da química dos peptidos. Como exemplos de reagentes de acoplamento que favorecem a formação de amidas com o ácido livre reagindo in vitro com o ácido com formação de um derivado de ácido susceptível de reagir, refere-se especialmente as alquil-carbo-di-imidas, de preferência as ciclo-alquil-carbo-di-imidas, tais como a diciclo-hexil-carbo-di-imida, ou os sais de N-(alquil inferior)-2-halogeno-piridínio, especialmente os halogenetos ou os tosilatos, com preferência o iodeto de N-metil-2-cloro-piridínio (veja-se, por exemplo, Mukayma em Angew. Chemie 91, 789 até 912).



A reacção em presença de um reagente do acoplamento pode ser efectuada, por exemplo, a uma temperatura compreendida entre -30°C e $+100^{\circ}\text{C}$ utilizando solventes tais como os hidrocarbonetos halogenados e/ou utilizando solventes aromáticos em presença de uma amina fixadora de ácidos.

É possível obter ácidos de fórmula geral XIV fazendo reagir compostos de fórmula geral VII com ácidos halogeno-carboxílicos de fórmula geral XV adiante representada na qual o símbolo n possui as significações definidas antes e o símbolo T representa um átomo de halogéneo. A reacção dos compostos de fórmula geral VII com os ácidos de fórmula geral XV pode ser efectuada por um processo conhecido, nas condições de reacção habituais para a formação de éteres ou para a formação de tio-éteres. Deste modo, é possível fazer reagir sais dos ácidos de fórmula geral XV com sais de metais alcalinos dos compostos de fórmula geral VII, sob condições alcalinas. A reacção pode ser efectuada, por exemplo, nas mesmas condições indicadas para a reacção de compostos de fórmula geral VII com compostos de fórmula geral VIII.

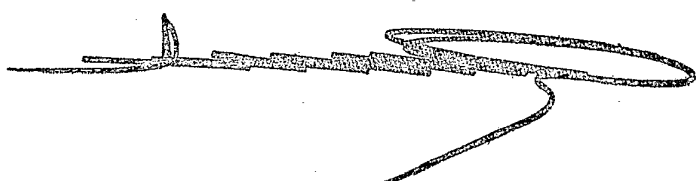
É possível obter compostos de fórmula geral IV a partir de ácidos de fórmula geral XIV. Deste modo, é possível fazer reagir ácidos de fórmula geral XIV com compostos de fórmula geral VI' adiante representada na qual os símbolos R^1 , $R^{2'}$ e m possuem as significações definidas antes, para proporcionar compostos de fórmula geral IV na qual o símbolo D representa um grupo de fórmula $R^{2'} - \text{CH}_2$, ou é possível fazer reagir os ácidos de fórmula geral XIV com compostos de fórmula geral XVI adiante representada na qual os símbolos R^1 , R^5 , R^6 e m possuem as significações definidas antes, para proporcionar compostos de fórmula geral IV na qual o símbolo D representa um grupo de fórmula $\text{NR}^5\text{R}^6\text{-CO}$. Essas reacções podem ser efectuadas de acordo com métodos habituais para a amino-acilação, por exemplo, nas condições de reacção anteriormente indicadas para



a reacção de ácidos de fórmula geral XIV com aminas de fórmula geral XIIIa. Partindo de amidas de fórmula geral XI adiante representada na qual os símbolos R^1 , R^3 , Z, n e m possuem as significações definidas antes, é possível obter compostos de fórmula geral IV na qual o radical D representa um grupo de fórmula N_3-CH_2 ou um grupo de fórmula NH_2-CH_2 . Para tanto, é possível transformar em primeiro lugar o grupo hidróxi dos compostos de fórmula geral XI, por um processo conhecido, num grupo funcional Y. Por um processo conhecido, faz-se reagir o produto de reacção posteriormente com um azideto de um metal alcalino ou faz-se reagir em primeiro lugar com um ftalimideto de um metal alcalino e depois desdobra-se a ftalimida para proporcionar o grupo NH_2 .

As amidas de fórmula geral XI podem ser obtidas fazendo reagir os ácidos de fórmula geral XIV com aminas de fórmula geral XIII adiante representada na qual os símbolos R^1 e m possuem as significações definidas antes, nas mesmas condições habituais para a reacção de amino-acilação.

É possível obter compostos de fórmula geral XVI fazendo reagir um derivado de um ácido halogeno-carboxílico de fórmula geral XVII adiante representada na qual os símbolos T e m possuem as significações definidas antes, com uma amina de fórmula geral XIIIa adiante representada na qual os radicais R^5 e R^6 possuem as significações definidas antes, em conformidade com métodos habituais para a formação de um agrupamento amida, de modo a proporcionar uma amida de fórmula geral XVIII adiante representada, na qual os símbolos R^5 , R^6 , m e T possuem as significações definidas antes e depois faz-se reagir esta amida adicionalmente com uma amina de fórmula geral XIX adiante representada na qual o radical R^1 possui as significações definidas antes. No caso do símbolo T representar o átomo de cloro, este transforma-se convenientemente, e em primeiro lugar em iodo, por um processo conhecido. Com o objectivo de se evitar



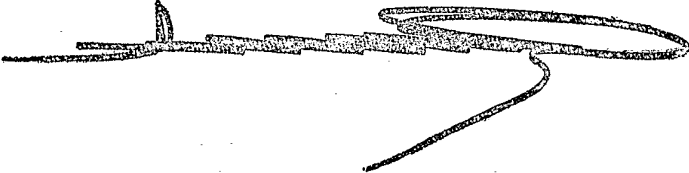
reações secundárias é conveniente utilizar um excesso múltiplo de amina.

Os compostos de fórmula geral Va podem ser obtidos por redução de amidas de fórmula geral XX adiante representada na qual os símbolos $R^{1'}$, R^3 , Z, n e m possuem as significações definidas antes. A redução pode ser efectuada por um processo conhecido, por exemplo, utilizando as mesmas condições utilizadas para a produção dos compostos de fórmula geral IV.

É possível obter amidas de fórmula geral XX fazendo reagir derivados reactivos de ácidos de fórmula geral XIV com aminas de fórmula geral XIXa adiante representada na qual o radical $R^{1'}$ possui as significações definidas antes, nas mesmas condições habituais para a formação de amidas.

Os compostos de fórmula geral Va' adiante representada na qual os símbolos $R^{1'}$, R^3 e n possuem as significações definidas antes podem ser obtidos também por hidrogenólise de compostos de fórmula geral XXI adiante representada na qual os símbolos $R^{1'}$, R^3 , n e B possuem as significações definidas antes, especialmente por desbenzilação hidrogenolítica dos compostos de fórmula geral XXI na qual o símbolo B representa o grupo benzilo. A hidrogenólise pode ser efectuada nas condições indicadas para a hidrogenólise dos compostos de fórmula geral X.

É possível obter compostos de fórmula geral Vb fazendo reagir um sal de um metal alcalino de um composto de fórmula geral VII, por um processo conhecido, com um composto de fórmula geral XXII adiante representada na qual os símbolos T, n e X possuem as significações definidas antes e, no caso de o símbolo X nos compostos de fórmula geral XXII representar o grupo



hidróxi, procede-se depois à sua transformação, por um processo conhecido, num grupo lábil Y. No caso de o radical X representar nos compostos de fórmula geral XXII um grupo lábil Y, para evitar reacções secundárias é conveniente que esse grupo lábil seja menos capaz de reagir do que o substituinte halogéneo T. Se for necessário preparar compostos de fórmula geral Vb em que o símbolo Z representa o átomo de oxigénio e está ligado a um grupo de fórmula $-CH_2-$ no radical R^3 , em vez de um halogéneo-álcool de fórmula geral XXII pode utilizar-se também o correspondente diol.

Também é possível obter compostos de fórmula geral Vb fazendo a redução de ácidos de fórmula geral XIV para proporcionar o correspondente álcool e depois transforma-se esse composto substituindo o grupo hidróxi por um grupo lábil Y.

Os compostos de fórmula geral VIa adiante representada na qual os símbolos $R^{2'}$, m e Y possuem as significações definidas antes, são conhecidos ou podem ser preparados em conformidade com métodos conhecidos. Deste modo, por exemplo, é possível obter compostos de aminas de fórmula geral VIa fazendo reagir ácidos de fórmula geral XVII com aminas de fórmula geral IIIb adiante representada na qual o símbolo $R^{2'}$ possui as significações definidas antes e reduzindo depois as amidas obtidas. Os compostos de aminas de fórmula geral VIa podem ser obtidos fazendo reagir também compostos de fórmula geral XII na qual o símbolo X representa o grupo hidróxi, com aminas de fórmula geral IIIb e actuando sobre o produto de reacção obtido de modo a transformar o grupo hidróxi num grupo lábil Y. É possível obter compostos de fórmula geral VIa na qual o radical $R^{2'}$ representa um grupo de fórmula OR^4 , por exemplo, fazendo reagir ácidos halogéno-carboxílicos de fórmula geral XVII com um álcool de fórmula geral XXV adiante representada na qual o radical R^4 possui as significações definidas antes e reduzindo o produto de reacção que constitui um derivado do ácido de fórmula geral XXVI adiante representada na qual os símbolos R^4 e m possuem as

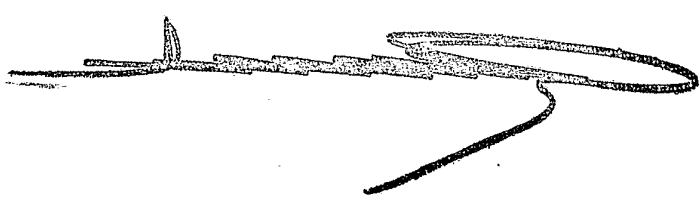


significações definidas antes, para proporcionar o álcool correspondente e actuando depois neste composto transformando o grupo hidróxi num grupo lábil Y.

É possível obter compostos de fórmula geral VIb adiante representada na qual os símbolos R^1 , R^2 e n possuem as significações definidas antes fazendo reagir compostos de fórmula geral VIa com uma amina de fórmula geral XIXa, por um processo bem conhecido. Os compostos de fórmula geral VIb na qual o radical R^2 não contém nenhum grupo benzilo eventualmente substituído, podem ser obtidos também por hidrogenólise dos compostos de fórmula geral XXIII adiante representada na qual os símbolos R^1 , m e B possuem as significações definidas antes e o radical $R^{2'}$ possui as significações definidas para o radical R^2 , com excepção dos radicais que contêm grupos benzilo eventualmente substituídos, especialmente por desbenzilação hidrogenolítica dos compostos de fórmula geral XXIII na qual o símbolo B representa o grupo benzilo. Por sua vez, os compostos de fórmula geral XXIII podem ser obtidos fazendo reagir aminas de fórmula geral IIIc adiante representada na qual o símbolo $R^{2''}$ possui as significações definidas antes, com compostos de fórmula geral XIII' adiante representada na qual os símbolos R^1 , m, X e B possuem as significações definidas antes.

Os compostos de fórmula geral VIIa adiante representada na qual o radical R^3 possui as significações definidas antes, são conhecidos.

Os compostos de fórmula geral VIIb adiante representada na qual o radical R^3 possui as significações definidas antes podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula geral VIIa. Para tanto, transforma-se primeiro o grupo hidróxi dos compostos de fórmula geral VIIa em halogéneo e depois faz-se reagir o produto obtido com tio-acetato de potássio para

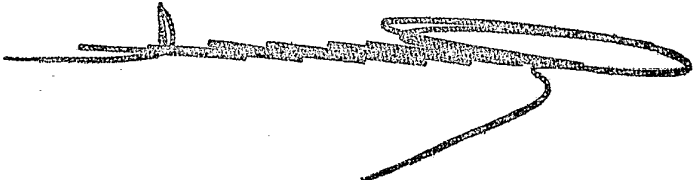


proporcionar compostos de fórmula geral XXIV adiante representada na qual o radical R^3 possui as significações definidas antes. Depois efectua-se o tratamento destes últimos compostos com um alcóxido de um metal alcalino para proporcionar um sal de um metal alcalino do composto de fórmula VIIb o qual pode ser utilizado directamente nas reacções posteriores.

É possível obter compostos de fórmula geral VIII fazendo-se reagir compostos de fórmula geral VIb com halogeno-álcoóis de fórmula geral XXIIa adiante representada na qual os simbolos T e n possuem as significações definidas antes e procedendo no produto de reacção obtido à transformação do grupo hidróxi num grupo lábil Y.

É possível obter compostos de fórmula geral IX fazendo reagir compostos de fórmula geral IIb, por um processo conhecido, com um azideto de um metal alcalino ou com um ftalimido de um metal alcalino.

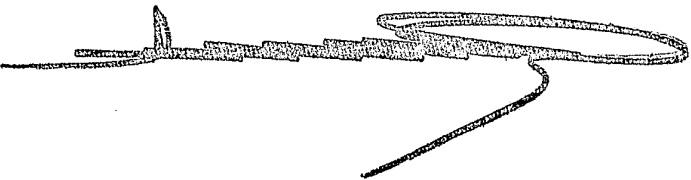
É possível obter compostos de fórmula geral X fazendo reagir compostos de fórmula geral II' adiante representada na qual os simbolos R^3 , n, m, Y e B possuem as significações definidas antes, com aminas de fórmula geral IIIId adiante representada na qual o radical $R^{2''}$ possui as significações definidas antes. Por sua vez é possível obter os compostos de fórmula geral II' fazendo a redução de amidas de fórmula geral XI' adiante representada na qual os simbolos R^3 , n, m, e B possuem as significações definidas antes e actuando depois no produto de reacção de modo a transformar o grupo hidróxi num grupo lábil Y. Por sua vez é possível obter os compostos de fórmula geral XI' fazendo reagir ácidos de fórmula geral XIVA adiante representada na qual os simbolos R^3 e n possuem as significações definidas antes, com aminas de fórmula geral XIII'' adiante representada na qual os simbolos m e B possuem as significações definidas antes.



É possível obter compostos de fórmula geral X também fazendo reagir compostos de fórmula geral VI'' adiante representada na qual os símbolos R^2 , Y e m possuem as significações definidas antes, com compostos de fórmula geral XXI' adiante representada na qual os símbolos R^3 , n e B possuem as significações definidas antes.

Os compostos de fórmula geral VI'' são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, fazendo reagir aminas de fórmula geral III com ácidos de fórmula geral XVII e efectuando a posterior redução do produto de reacção, ou fazendo reagir aminas de fórmula geral III com compostos de fórmula geral XII na qual o símbolo X representa o grupo hidróxi e transformando posteriormente o grupo hidróxi num grupo lábil Y.

É possível obter compostos de fórmula geral XXI fazendo reagir ácidos de fórmula geral XIVa com uma amina de fórmula geral XIX' adiante representada na qual os símbolos R^1 e B possuem as significações definidas antes e efectuando depois a redução das amidas obtidas como produto de reacção. Também é possível obter compostos de fórmula geral XXI fazendo reagir compostos de fórmula geral Vb' adiante representada na qual os símbolos R^3 , n e Y possuem as significações definidas antes, com compostos de fórmula geral XIX'. Também é possível obter compostos de fórmula geral XXI fazendo reagir um sal de um metal alcalino de um composto de fórmula geral VIIa com um composto de fórmula geral XXVII adiante representada na qual os símbolos R^1 , n, Y e B possuem as significações definidas antes. Por sua vez é possível obter compostos de fórmula geral XXVII fazendo reagir um halogeno-álcool de fórmula geral XXIIa com uma amina de fórmula geral XIX' e transformando posteriormente o grupo hidróxi em grupo lábil Y. Os compostos de fórmula geral XXI' podem ser obtidos fazendo reagir compostos de fórmula geral Vb' primeiramente com um azideto de um metal alcalino para proporcionar a



azida correspondente e reduzindo esta azida para proporcionar a correspondente amina de fórmula geral V' adiante representada na qual os símbolos R^3 e n possuem as significações definidas antes, fazendo reagir depois esta amina com benzaldeído e reduzindo a base de Schiff obtida como produto de reacção. Também é possível obter aminas de fórmula geral V' na qual o símbolo n representa o inteiro 3 fazendo reagir compostos de fórmula geral VIIa com acrilonitrilo e reduzindo o produto de reacção.

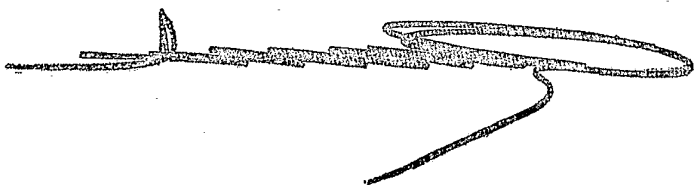
Os exemplos que se seguem têm como objectivo explicar melhor a presente invenção mas sem lhe impôr qualquer limitação.

As formas estereoisoméricas indicadas nos exemplos, correspondentes aos compostos que contêm um radical 2-(6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etilo, podem conter até 5% de outras formas estereoisoméricas desses compostos.

EXEMPLO 1

N-[2-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina

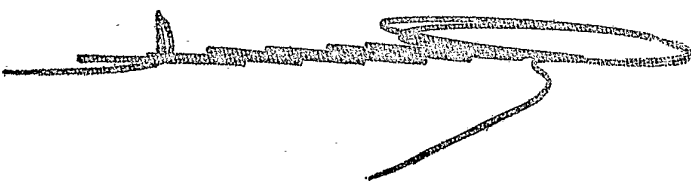
A) Dissolveu-se uma quantidade de 2,1 g de ácido L-mentil-oxi-acético (=ácido (1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-acético) em 50 ml de dicloro-metano. Adicionou-se à solução uma quantidade de 3,1 g de iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio, 0,8 g de N-(2-hidróxi-etil)-N-metil-amina e 2,6 g de N,N-di-isopropil-N-etil-amina e manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo. Depois de terminada a reacção adicionou-se-lhe para completar o tratamento uma quantidade de 20 ml de ácido clorídrico diluído e extraiu-se a mistura três vezes com dicloro-metano os extractos de dicloro-metano e procedeu-se à sua secagem sobre sulfato de sódio e depois filtrou-se



e concentrou-se por evaporação sob pressão reduzida. Obteve-se 2,6 g de N-(2-hidroxi-etil)-N-(metil)-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-acetamida impura que foi utilizada no passo seguinte da reacção sem purificação adicional. A substância purificada por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de n-hexano e de etanol possui um ponto de fusão de 65-66°C.

B) Dissolveu-se 1,45 g do produto anteriormente obtido numa quantidade de 10 ml de tetra-hidrofurano. A solução obtida, sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se uma quantidade de 0,95 g de boro-hidreto de sódio à temperatura de 0°C e logo de seguida adicionou-se gota a gota 1,5 g de ácido acético glacial. Depois manteve-se a solução em ebulição ao refluxo durante 4 horas. Para o tratamento subsequente concentrou-se a solução por evaporação sob pressão reduzida, misturou-se o resíduo remanescente com 20 ml de água e extraiu-se três vezes com 20 ml de dicloro-metano de cada vez. Reuniu-se as fases orgânicas e procedeu-se à sua secagem sobre sulfato de sódio e depois filtrou-se e concentrou-se por evaporação sob pressão reduzida. Obteve-se uma quantidade de 0,7 g de N-[2-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N- (2-hidroxi-etil)-N-metil-amina.

C) Dissolveu-se 0,7 g do produto anteriormente obtido em 25 ml de dicloro-metano. Adicionou-se à solução, à temperatura de 0°C, uma quantidade de 0,43 g de piridina e 0,3 g de cloreto do ácido metano-sulfónico e depois manteve-se a mistura de reacção sob agitação à temperatura ambiente durante 6 horas. Depois concentrou-se a solução por evaporação sob pressão reduzida e à N-[2-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-sulfonil-oxi-etil)-N-metil-amina remanescente adicionou-se imediatamente 2 ml de morfolina. Seguidamente aqueceu-se a mistura de reacção à temperatura de 40°C durante 2 horas e depois concentrou-se por evaporação sob



pressão reduzida. Misturou-se o resíduo remanescente com 10ml de água e extraiu-se três vezes com 10 ml de acetato de etilo de cada vez. Reuniu-se as fases orgânicas e procedeu-se à sua secagem sobre sulfato de sódio e depois filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. A seguir purificou-se o composto impuro em epígrafe remanescente, por cromatografia em gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de n-hexano, éter e etanol. Obteve-se uma quantidade de 0,77 g de N-[2-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina.

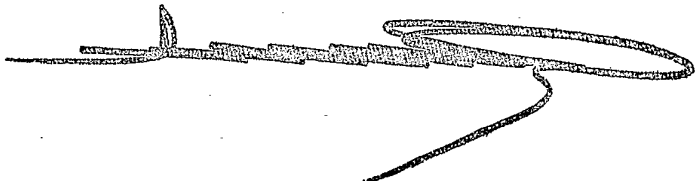
D) Dissolveu-se a base de N-[2-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina em 2 ml de éter e misturou-se a solução com uma outra solução metanólica saturada de ácido clorídrico. Separou-se por filtração o precipitado depositado e depois lavou-se com um pouco de éter e secou-se à temperatura de 40°C. Obteve-se uma quantidade de 0,7 g de cloridrato de N-[2-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina cujo ponto de fusão é de 218-228°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -51,1^\circ \quad (c = 1; \text{ em metanol})$$

EXEMPLO 2

N-[2-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-metil-amina

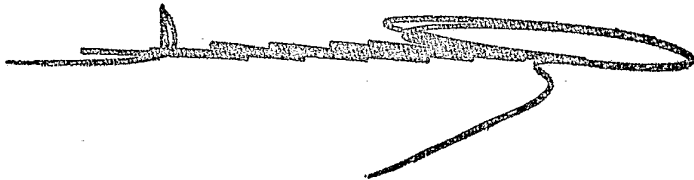
A) Dissolveu-se uma quantidade de 19 g de N-[2-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-amina em 200 ml de dicloro-metano. Adicionou-se à solução uma quantidade de 17,6 g de cloreto de tionilo sob arrefecimento com gelo. De seguida adicionou-se 2 gotas de dimetil-formamida como catalisador e aqueceu-se a solução ao refluxo durante três horas. Como tratamento subsequente



concentrou-se a mistura de reacção por evaporação com adição de tolueno e misturou-se o resíduo duas vezes com tolueno recente e concentrou-se novamente por evaporação. Dissolveu-se o resíduo remanescente em dicloro-metano e adicionou-se a solução gota a gota para a precipitação do produto de reacção. Separou-se por filtração o precipitado formado e secou-se. Obteve-se 22,5 g de N-[2-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-cloro-etil)-N-metil-amina cujo ponto de fusão é de 184-194°C.

B) Preparou-se uma suspensão de 2,66 g do produto anteriormente obtido em 20 ml de isobutanol. A esta suspensão adicionou-se, a uma temperatura de 0°C, uma outra suspensão de 0,7 g de hidróxido de sódio sólido, finalmente triturado num moinho em 50 ml de isobutanol. Depois agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura de 40°C. O processamento subsequente consistiu em submeter a mistura de reacção a concentração por evaporação sob pressão reduzida e depois misturou-se o resíduo com água e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto impuro remanescente por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de N-hexano, acetato de etilo e etanol. Obteve-se deste modo 2,5 g de N-[2-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)etil]-N-metil-amina.

C) Dissolveu-se 1,7 g da base de N-[2(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(2,2-dimetil etoxi)-etil]-N-metil-amina em 30 ml de acetona. Adicionou-se a essa solução uma outra solução de 0,68 g de ácido oxálico em 10 ml de acetona. Após a adição de 10 ml de n-hexano concentrou-se a mistura por evaporação sob pressão reduzida. Removeu-se o resíduo com 10 ml de 2-butanona e misturou-se gota a gota com n-hexano até ocorrer a turvação. Obteve-se deste modo 1,96 g de



oxalato de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-metil-amina cujo ponto de fusão é de 113-115°C.

EXEMPLO 3

N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(isopropil-amino)-etil]-N-metil-amina

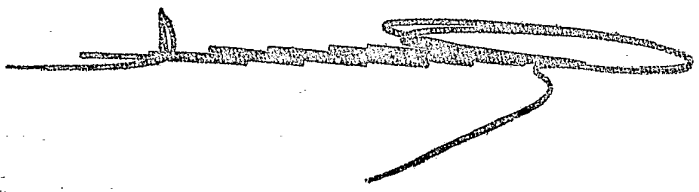
A) Adicionou-se 5 g de cloridrato de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-cloro-etil)-N-metil-amina a uma mistura de 50 ml de isopropanol e de 50 ml de água. Seguidamente adicionou-se 1,9 g de isopropil-amina e 7,7 g de carbonato de potássio e manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 5 horas. O processamento subsequente consistiu em diluir a mistura de reacção com 100 ml de água e depois procedeu-se à extracção da solução com acetato de etilo. Tratou-se depois da fase orgânica conforme descrito no Exemplo 1.

C) Obteve-se deste modo 4,78 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(isopropil-amino)-etil]-N-metil-amina. A seguir transformou-se a base livre no seu sal cloridrato por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1D). Obteve-se deste modo 5,1 g de cloridrato de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(isopropil-amino)-etil]-N-metil-amina cujo ponto de fusão é de 156-158°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -51,1^\circ \quad (c = 1; \text{ em metanol})$$

EXEMPLO 4

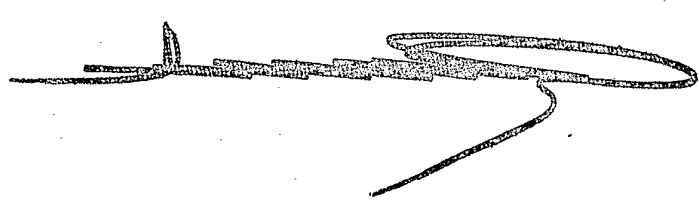
N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[3-(morfolin-1-il)-propil]-N-metil-amina



A) Dissolveu-se 4,2 g de ácido L-mentil-oxi-acético em 50 ml de tetra-hidrofurano. A essa solução adicionou-se uma quantidade de 2,02 g de trietil-amina e depois, a uma temperatura de -10°C e gota a gota, adicionou-se ainda 2,2 g do ester etílico do ácido clorofórmio. Adicionou-se depois 1,2 g de metil-amina sob a forma de uma solução etanólica a 33% e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2 horas. No processamento subsequente adicionou-se à mistura de reacção uma quantidade de 100 ml de água e extraiu-se a solução com dicloro-metano. Secou-se o extracto de dicloro-metano sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se por evaporação. Obteve-se deste modo 3,64 g de (1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-acetil-N-metil-amida.

B) A uma quantidade de 4 g de boro-hidreto de sódio em 100 ml de tetra-hidrofurano adicionou-se gota a gota à temperatura de 0°C e sob uma atmosfera de azoto, uma solução de 5,3 g do produto anteriormente obtido em 100 ml de tetra-hidrofurano. Depois adicionou-se gota a gota 6 g de ácido acético glacial e manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 4 horas. O processamento subsequente consistiu em concentrar a solução por evaporação sob pressão reduzida. Removeu-se o resíduo com 50 ml de metanol e misturou-se com 3 ml de HCl concentrado. Imediatamente a seguir manteve-se a mistura de reacção ao refluxo durante 1 hora e a seguir concentrou-se por evaporação até à secagem (com destruição do complexo de boro). Removeu-se o resíduo com 50 ml de água e ajustou-se para o valor pH 11 por adição de uma solução de hidróxido de sódio e depois extraiu-se com dicloro-metano. Obteve-se deste modo uma quantidade de 2,9 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-metil-amina impura a qual foi utilizada depois directamente.

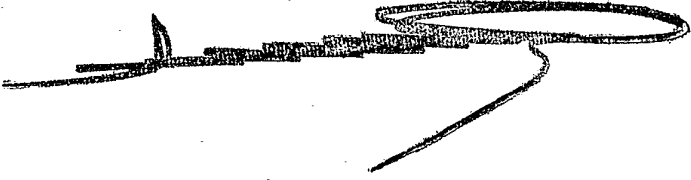
C) Verteu-se uma quantidade de 6 g do produto anteriormente obtido numa mistura de 50 ml de isopropanol e de



25 ml de água. Adicionou-se à mistura 6 g de carbonato de potássio e 3,9 g de 3-bromo-1-propanol e manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 3 horas. O processamento subsequente consistiu em separar o solvente por destilação sob pressão reduzida e depois misturou-se o resíduo com 50 ml de água e extraiu-se com éter t-butil-metílico. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. O produto impuro remanescente como resíduo foi submetido a purificação por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de tetra-hidrofurano e etanol. Obteve-se deste modo uma quantidade de 5,30 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(3-hidroxi-propil)-N-metil-amina.

D) Dissolveu-se uma quantidade de 5,3 g do produto anteriormente obtido em 50 ml de dicloro-metano. Misturou-se a solução com 2 ml de cloreto de tionilo e adicionou-se-lhe 2 gotas de dimetil-formamida e depois manteve-se em ebulição ao refluxo durante 3 horas. Depois submeteu-se a mistura de reacção a um tratamento análogo ao descrito no Exemplo 2 A). Obteve-se deste modo 5,12 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(3-cloro-propil)-N-metil-amina.

E) Verteu-se uma quantidade de 5,0 g do produto anteriormente obtido em 24 ml de morfolina e agitou-se a mistura de reacção durante 8 horas à temperatura de 50°C. Depois separou-se o excesso de morfolina por destilação. Removeu-se o resíduo com água e ajustou-se a mistura para o valor de pH 5 por adição de ácido cítrico. Extraíu-se a fase aquosa com dicloro-metano e ajustou-se imediatamente para o valor de pH 8 por adição de hidrogéno-carbonato de potássio e extraíu-se novamente com dicloro-metano. Reuniu-se os extractos de dicloro-metano e procedeu-se à sua secagem sobre sulfato de sódio e depois filtrou-se e separou-se o solvente por destilação. Obteve-se deste modo 5,19 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-


hex-3-il-oxi)-etil]-N-[3-(morfolin-1-il)propil]-N-metil-amina.

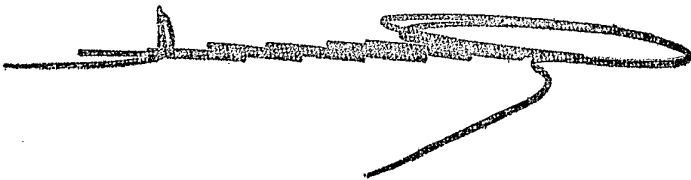
F) Dissolveu-se uma quantidade de 5,19 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[3-(morfolin-1-il)propil]-N-metil-amina em 50 ml de dicloro-metano e a esta solução adicionou-se uma outra solução etérea de ácido clorídrico até se obter uma reacção ácida. Separou-se por filtração o produto cristalino precipitado, lavou-se com éter e secou-se à temperatura de 60°C. Obteve-se deste modo uma quantidade de 5,03 g de dicloridrato de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[3-(morfolin-1-il)propil]-N-metil-amina

$$[\alpha]_D^{20} = -48,5^\circ \text{ (c = 1; em CH}_3\text{OH)}$$

EXEMPLO 5

N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(3,4-dimetoxi-benzil-oxi)etil]-N-metil-amina

A) Dissolveu-se uma quantidade de 4,7 g de álcool 3,4-dimetoxi-benzílico em 50 ml de tolueno. Adicionou-se à solução uma quantidade de 1,1 g de uma dispersão de hidreto de sódio a 60% e manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante uma hora. Depois adicionou-se 4,4 g de cloridrato de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)etil]-N-(2-cloro-etil)-N-metil-amina e manteve-se a mistura de reacção em ebulição durante mais 4 horas. O processamento subsequente consistiu em remover o solvente por destilação e depois misturou-se o resíduo com água e extraiu-se com dicloro-metano. Secou-se a fase de dicloro-metano sobre sulfato de sódio, filtrou-se e separou-se o solvente por destilação obtendo-se como resíduo uma quantidade de 8,56 g do composto impuro em epigrafe. Purificou-se este composto por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de n-hexano e de tetra-hidro-furano e depois purificou-se com nova cromatografia sobre óxido



de alumínio utilizando também como agente de eluição uma mistura de n-hexano e de tetra-hidrofurano. Obteve-se deste modo uma quantidade de 4,27 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(3,4-dimetoxi-benzil-oxi)etil]-N-metil-amina pura.

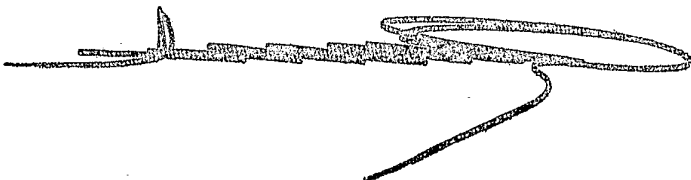
B) Dissolveu-se uma quantidade de 4,27 g de base de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(3,4-dimetoxi-benzil-oxi)etil]-N-metil-amina em 50 ml de tetra-hidrofurano. A essa solução adicionou-se uma outra solução de 1,22 g de ácido fumárico em 15 ml de isopropanol. Seguidamente concentrou-se a solução sob pressão reduzida até ao volume aproximado de 20 ml e adicionou-se-lhe uma mistura de éter dietílico e de n-hexano até se observar a turvação e depois arrefeceu-se para a temperatura de 0°C. Separou-se por filtração os cristais precipitados e efectuou-se a sua secagem à temperatura de 50°C. Obteve-se deste modo uma quantidade de 4,28 g de fumarato de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N - [2-(3,4-dimetoxi-benzil-oxi)etil]-N-metil-amina cujo ponto de fusão é de 72-73°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -37,0^\circ \text{ (c = 1; em metanol)}$$

EXEMPLO 6

N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-etoxi-etil)-N-metil-amina

A) Dissolveu-se uma quantidade de 2,57 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-amina em 100 ml de tetra-hidrofurano. A solução obtida adicionou-se, à temperatura ambiente, uma quantidade de 0,48 g de uma dispersão de hidreto de sódio a 50% e depois manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 3 horas. Adicionou-se imediatamente à solução de reacção,



à temperatura de ebulição e gota a gota, uma solução de 1,1 g de brometo de etilo em 20 ml de tetra-hidrofurano e manteve-se a solução de reacção em ebulição ao refluxo durante mais de 6 horas. O processamento subsequente consistiu em adicionar à solução de reacção 2 ml de água e depois concentrou-se a mistura sob a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo remanescente por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de n-hexano, dicloro-metano e metanol. Obteve-se deste modo uma quantidade de 0,55 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-etoxi-etil)-N-metil-amina oleosa.

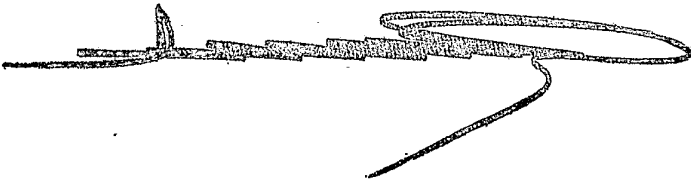
$$[\alpha]_D^{20} = -51,20^\circ \text{ (c = 1; em metanol)}$$

EXEMPLO 7

N-(2-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etil-tio]-etil)-N-[2-(morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina

A) Dissolveu-se uma quantidade de 15,6 g de trifenil-fosfina em 300 ml de acetonitrilo e a essa solução adicionou-se gota a gota uma quantidade de 3,02 ml de bromo com intensa agitação, à temperatura de 0°C. Imediatamente a seguir adicionou-se uma solução de 10 g de cis-di-hidronopol (= 2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etanol) em 100 ml de acetonitrilo e aqueceu-se a mistura de reacção durante 5 horas à temperatura de 100°C (temperatura do banho de aquecimento). O processamento posterior consistiu em separar o solvente por destilação sob pressão reduzida e depois purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando dicloro-metano como agente de eluição. Obteve-se deste modo uma quantidade de 12,0 de brometo de 2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etilo.

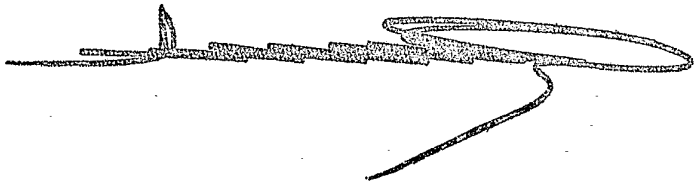
B) Dissolveu-se uma quantidade de 4 g de produto



anteriormente obtido em 20 ml de dimetil-formamida, adicionou-se à solução uma quantidade de 2,0 g de tio-acetato de potássio e depois agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 14 horas. Depois separou-se por filtração o brometo de potássio precipitado e separou-se o solvente por destilação sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo remanescente por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de tolueno e de ciclo-hexano. Obteve-se deste modo uma quantidade de 3,8 g de tio-acetato de 2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etilo.

C) A uma solução de 7,5 g de produto anteriormente obtido em 30 ml de metanol adicionou-se 2,2 g de metilato de sódio e agitou-se a solução durante 2 horas à temperatura ambiente. Depois concentrou-se a mistura de reacção por evaporação sob pressão reduzida. Dissolveu-se em dimetil-formamida o resíduo que continha o sal sódico de 2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-tio-etanol, adicionou-se à solução 4,75 g de 2-bromo-etanol e 9,2 g de carbonato de potássio e manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 4 horas. O processamento posterior consistiu em separar o solvente por destilação sob pressão reduzida e depois removeu-se o resíduo com água e extraiu-se com dicloro-metano. Secou-se sobre sulfato de sódio o extracto de dicloro-metano, filtrou-se e concentrou-se por evaporação. Purificou-se o resíduo remanescente por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de n-hexano e de acetato de etilo (7:1). Obteve-se deste modo uma quantidade de 2,8 g de 2-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etil-tio]-etanol.

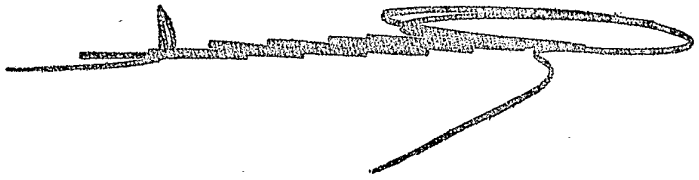
D) Dissolveu-se uma quantidade de 2,8 g do produto anteriormente obtido em 30 ml de dicloro-metano. Adicionou-se à solução consecutivamente, à temperatura de 0°C, uma quantidade de 1,54 g de piridina, 2,22 g de cloreto de metano-sulfonilo e 2 ml de trietil-amina. Agitou-se à mistura de



reacção durante 4 horas à temperatura ambiente. O processamento posterior consistiu em efectuar a extracção uma vez com 20 ml de água sob agitação e depois submeteu-se a fase orgânica, que continha o metano-sulfonato de 2-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etil-tio]-etilo formado, a secagem sobre sulfato de sódio e depois filtrou-se.

E) A solução de metano-sulfonato de 2-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etil-tio] etilo em dicloro-metano anteriormente obtida adicionou-se 10 ml de N-(2-hidróxi-etil)-N-metil-amina. Depois separou-se o dicloro-metano por destilação sob pressão reduzida e agitou-se a mistura de reacção remanescente durante 4 horas à temperatura de 60°C. O processamento posterior consistiu em adicionar imediatamente 30 ml de água à mistura de reacção e depois extraiu-se com acetato de etilo. Separou-se a fase orgânica e concentrou-se. Purificou-se o resíduo remanescente por cromatografia em gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de n-hexano, dicloro-metano e metanol. Obteve-se deste modo uma quantidade de 2,6 g de N-(2-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etil-tio]-etil)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-amina.

F) Dissolveu-se uma quantidade de 2,6 g do produto anteriormente obtido em 100 ml de dicloro-metano e adicionou-se à solução uma quantidade de 1,52 g de piridina e depois, à temperatura de 0°C, adicionou-se 1,6 g de cloreto do ácido metano-sulfónico. Agitou-se imediatamente a solução à temperatura ambiente durante 15 horas. Seguidamente concentrou-se a mistura de reacção até à secagem sob pressão reduzida. Obteve-se como resíduo o composto N-(2-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etil-tio] etil)-N-(2-sulfonil oxi-etil)-N-metil-amina impuro o qual foi utilizado posteriormente sem purificação adicional.



G) Ao produto anteriormente obtido adicionou-se 10 ml de morfolina e agitou-se a mistura de reacção à temperatura de 60°C durante 6 horas. Seguidamente concentrou-se a solução sob pressão reduzida, removeu-se o resíduo com água e extraiu-se com acetato de etilo. Purificou-se o extracto por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo e de dicloro-metano. Obteve-se deste modo uma quantidade de 2,8 g de N-(2-[2-(1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo [3.1.1]hept-2-il) etil-tio]-N-[2-morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina.

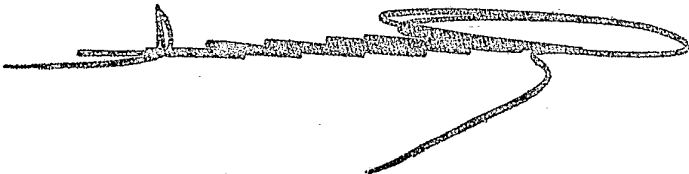
H) Seguidamente dissolveu-se 2,8 g da base livre em 20 ml de metanol. Misturou-se esta solução com uma outra solução metanólica de ácido clorídrico até se obter uma reacção ácida. Depois concentrou-se a solução por evaporação sob pressão reduzida e deixou-se o resíduo recristalizar numa mistura de metanol e de éter dietílico. Obteve-se deste modo uma quantidade de 2,7 g de dicloridrato de N-(2-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etil-tio]-N-[2-morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina cujo ponto de fusão é de 189-209°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -15,1^\circ \quad (c = 1; \text{ em metanol})$$

EXEMPLO 8

N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-dietil-amino-etil)-N-etil-amina

A) Dissolveu-se uma quantidade de 5,0 g de ácido ((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-acético em 100 ml de tetra-hidrofurano. Adicionou-se à solução uma quantidade de 3,4 g (= 4,2 ml) de N,N,N'-tri-etil-etileno-diamina e 5,3 g de diciclo-hexil-carbo-di-imida, e agitou-se a mistura de reacção durante 24 horas à temperatura ambiente. Depois efectuou-se a concentração sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo



remanescente por cromatografia sobre gel de silica utilizando como agente de eluição uma mistura de dicloro-metano e de metanol. Obteve-se deste modo uma quantidade de 4,8 g de N-(2-dietil-amino-etil)-N-(etil)-amida de ácido ((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-acético.

B) Dissolveu-se uma quantidade de 1,4 g do produto anteriormente obtido em 20 ml de tetra-hidrofurano e depois verteu-se a solução gota a gota, sob uma atmosfera de azoto, numa suspensão de 0,3 g de hidreto de alumínio-lítio em 20 ml de tetra-hidrofurano e depois manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 6 horas. Seguidamente arrefeceu-se a mistura de reacção para a temperatura de 0°C e misturou-se gota a gota com 1 ml de água e com 4 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N. Separou-se por filtração o precipitado formado e concentrou-se sob pressão reduzida o produto filtrado. Misturou-se o resíduo com 20 ml de água e extraiu-se com dicloro-metano. Após a concentração do extracto em dicloro-metano obteve-se uma quantidade de 0,82 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-dietil-amino-etil)-N-etil-amina.

C) Dissolveu-se uma quantidade de 0,82 g da base anteriormente obtida em 10 ml de acetona e efectuou-se a mistura com uma solução de 0,62 g de di-hidrato de ácido oxálico em 5 ml de acetona. Arrefeceu-se a mistura num frigorifico durante 24 horas e separou-se por filtração o precipitado formado. Obteve-se deste modo uma quantidade de 0,45 g de dioxalato de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-dietil-amino-etil)-N-etil-amina cujo ponto de fusão é de 103-108°C.

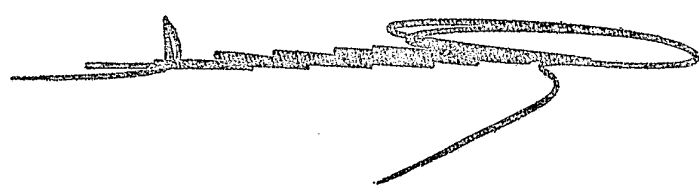
$$[\alpha]_D^{20} = -39,1^\circ \text{ (c = 1; em metanol)}$$

EXEMPLO 9

N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-
N-[2-(morfolin-1-il)-etil]-N-etil-amina

A) Dissolveu-se uma quantidade de 33 g de N-benzil-N-metil-amino-etanol em 300 ml de dicloro-metano. A temperatura de 0°C adicionou-se à solução uma quantidade de 48 g de cloreto de tionilo e duas gotas de dimetil-formamida depois manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 6 horas. Seguidamente concentrou-se a mistura de reacção por evaporação até à secagem e removeu-se o resíduo três vezes com 300 ml de tolueno de cada vez e a seguir concentrou-se novamente por evaporação até à secagem. Dissolveu-se o resíduo remanescente em dicloro-metano e ao adicionar éter dietílico à solução separou-se por cristalização o cloridrato de N-benzil-N-(2-cloro-etil)-N-metil-amina. Separou-se por filtração o material cristalino (p.f. = 142-145°C) e dissolveu-se em gelo/água. Alcalinizou-se a solução até ao valor de pH 9 por adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio e depois extraiu-se com tolueno. Separou-se a fase orgânica, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Como resíduo obteve-se uma quantidade de 29 g de N-benzil-N-(2-cloro-etil)-N-metil-amina.

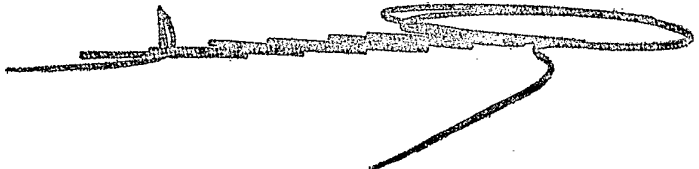
B) Dissolveu-se uma quantidade de 23 g de L-mentol em 200 ml de tolueno. A temperatura de 0°C e sob uma atmosfera de azoto adicionou-se à solução uma suspensão de 9 g de hidreto de sódio em 200 ml de tolueno. Depois manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 3 horas. Seguidamente adicionou-se-lhe uma solução de 29 g do produto anteriormente obtido na alínea A) em 100 ml de tolueno e manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante mais 4 horas. Seguidamente arrefece-se para a temperatura de 0°C e adicionou-se-lhe gota a gota uma quantidade de 20 ml de metanol. Depois adicionou-se 300 ml de gelo/



agua e 200 ml de uma solução aquosa diluída de ácido clorídrico e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica e alcalinizou-se a fase aquosa (para o valor de pH 10) por adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio. Seguidamente adicionou-se cloreto de sódio e extraiu-se novamente com acetato de etilo. Secou-se a fase de acetato de etilo sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Obteve-se deste modo uma quantidade de 44 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-benzil-N-metil-amina impura a qual foi utilizada depois sem purificação adicional.

C) Dissolveu-se uma quantidade de 44 g de produto anteriormente obtido em 200 ml de etanol e adicionou-se à solução uma outra solução aquosa concentrada de ácido clorídrico até se obter uma reacção ácida. Adicionou-se à solução 20 g de catalisador de hidrogenação (paládio a 10% sob carvão) e hidrogenou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogénio à pressão de 5 bares. Depois de terminada a hidrogenação separou-se o catalisador por filtração e concentrou-se a solução sob pressão reduzida. Obteve-se deste modo uma quantidade de 29,2 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-metil-amina impura.

D) Dissolveu-se uma quantidade de 29,2 g do produto anteriormente obtido numa mistura de 300 ml de isopropanol e de 200 ml de água. A essa mistura adicionou-se imediatamente 36,5 g de cloridrato de N-(2-cloro-etil)-morfolina e 50 g de carbonato de potássio e depois manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 6 horas. Seguidamente concentrou-se a solução de reacção até metade do seu volume inicial sob pressão reduzida e depois extraiu-se com acetato de etilo. Tratou-se o extracto de acetato de etilo conforme descrito no Exemplo 1 C). Obteve-se deste modo uma quantidade de 20,8 g de dicloridrato de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-



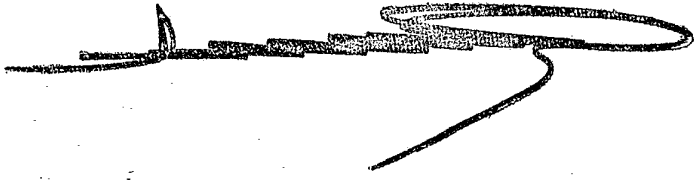
3-il-oxi)-etil]-N-[2-(morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina cujo ponto de fusão é de 218-228°C.

EXEMPLO 10

N-(2-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)etoxi]pentil)-N-[2-morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina

A) Dissolveu-se uma quantidade de 200 g de cis-di-hidronopol em 340 ml de tolueno. Gota a gota adicionou-se à solução uma quantidade de 200 ml de cloreto de tionilo. Depois adicionou-se 5 ml de dimetil-formamida e manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 4 horas. Seguidamente separou-se o solvente por destilação sob pressão reduzida, removeu-se o resíduo com 300 ml de tolueno, concentrou-se novamente até à secagem e removeu-se mais uma vez com 300 ml de tolueno e voltou a efectuar-se a concentração até à secagem. Obteve-se deste modo 206 g de cloreto de 2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etilo impuro o qual foi utilizado depois no passo seguinte sem purificação adicional.

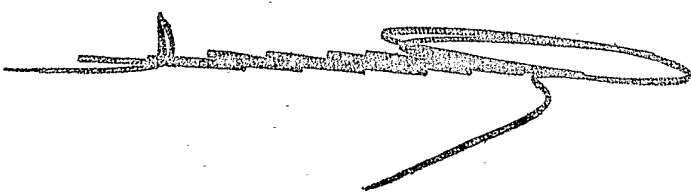
B) Dissolveu-se uma quantidade de 12,2 g de sódio elementar, distribuídos em porções durante 12 horas, a uma temperatura de 90°C em 357 ml de 1,5-pentanodiol. A esta solução adicionou-se imediatamente, gota a gota, uma quantidade de 80 g de cloreto de 2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etilo e aqueceu-se a mistura de reacção à temperatura de 130°C durante 15 horas. Seguidamente arrefeceu-se a mistura de reacção para a temperatura ambiente e adicionou-se-lhe imediatamente 300 ml de uma solução aquosa de ácido clorídrico a 5% e extraiu-se com éter. Após concentração do extracto em éter obteve-se uma quantidade de 99,6 g de 5-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etoxi]-pentanol impuro.



C) Dissolveu-se uma quantidade de 99,6 g do produto anteriormente obtido em 120 ml de tolueno. Adicionou-se à solução 1 ml de dimetil-formamida e depois, à temperatura ambiente, adicionou-se-lhe gota a gota 65 ml de cloreto de tionilo e a seguir manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 3 horas. Submeteu-se a mistura de reacção a tratamento conforme descrito no Exemplo 10 A). Obtendo-se deste modo 102,1 g de cloreto de 5-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo [3.1.1]hept-2-il)-etoxi]-pentilo impuro, o qual foi utilizado posteriormente e de imediato no passo seguinte de reacção.

D) A uma solução de 7,2 g do produto anteriormente obtido em 80 ml de isopropanol e 20 ml de água adicionou-se 10 g de carbonato de potássio e 3,33 g de N-benzil-N-metil-amina. Manteve-se a solução em ebulição ao refluxo durante 30 horas. Separou-se o solvente por destilação sob pressão reduzida. Ao resíduo remanescente adicionou-se 30 ml de água e extraiu-se imediatamente com dicloro-metano. Concentrou-se o extracto de dicloro-metano e purificou-se por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição o dicloro-metano. Obteve-se deste modo uma quantidade de 5,7 g de N-5-[2-(1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo [3.1.1]hept-2-il)-etoxi]-pentil) N-benzil-N-metil-amina.

E) Dissolveu-se uma quantidade de 5,7 g do produto anteriormente obtido numa mistura de 80 ml de etanol e de 20 ml de água. Adicionou-se à solução uma quantidade de 20 ml de ácido clorídrico concentrado e 10 g de catalisador (paládio a 10% sobre carvão) e depois hidrogenizou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogénio e à pressão de 3 bares. Uma vez terminada a hidrogenação separou-se o catalisador por filtração e concentrou-se a solução sob pressão reduzida. Misturou-se o resíduo com 30 ml de água, acidificou-se a mistura com ácido clorídrico e extraiu-se com dicloro-metano. Depois de se concentrar por evaporação o extracto de



dicloro-metano obteve-se uma quantidade de 2,03 g de cloridrato de N-5-[2- (1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo [3.1.1]hept-2-il)-etoxi]-pentil)-N-metil-amina.

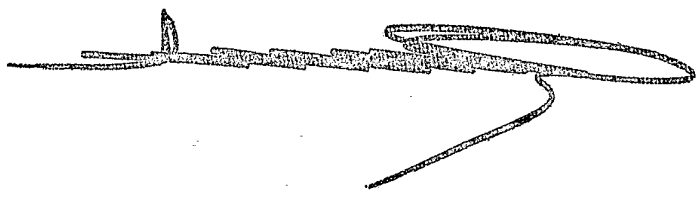
F) Dissolveu-se uma quantidade de 2,03 g do produto anteriormente obtido numa mistura de 80 ml de isopropanol e de 20 ml de água. Adicionou-se à solução sucessivamente 8 g de carbonato de potássio e 1,5 g de cloridrato de N-(2-cloro-etil)-morfolina e depois agitou-se a mistura de reacção à temperatura de 80°C durante 3 horas. Seguidamente concentrou-se o solvente por evaporação sob pressão reduzida. Misturou-se o resíduo com 20 ml de água e extraiu-se com dicloro-metano. Após concentração do extracto de dicloro-metano purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de tolueno, etanol e amoníaco (80:20:1). Obteve-se deste modo uma quantidade de 1,57 g de N-(5-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etoxi]-pentil)-N-[2-morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina.

G) Dissolveu-se em 30 ml de dicloro-metano a amina anteriormente obtida e adicionou-se à solução uma quantidade de ácido clorídrico etéreo até se obter uma reacção ácida. Concentrou-se a solução no vácuo e deixou-se o resíduo recristalizar em isopropanol.

Obteve-se deste modo uma quantidade de 0,7 g de dicloridrato de N-(5-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo [3.1.1]hept-2-il)-etoxi]-pentil)-N-[2-morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina cujo ponto de fusão é de 228-240°C.

EXEMPLO 11

N-(5-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-il)-etoxi]pentil)-N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-metil-amina



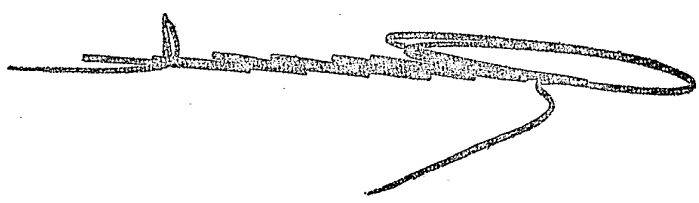
Dissolveu-se uma quantidade de 15 g de cloreto de 5-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo [3.1.1]hept-2-il)-etoxi]-pentilo em 100 ml de dimetil-formamida. A essa solução adicionou-se 5,13 g de N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-metil-amina (para a sua preparação veja-se o Exemplo 12 B)), 12 g de carbonato de potássio e 1 g de iodeto de potássio. Agitou-se a mistura de reacção durante 12 horas à temperatura de 80°C. Seguidamente concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida. Misturou-se o resíduo com 100 ml de água e extraiu-se três vezes com 80 ml de dicloro-metano de cada vez. Secou-se sobre sulfato de sódio os extractos de dicloro-metano reunidos, filtrou-se e concentrou-se. O produto bruto obtido como resíduo remanescente foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de dicloro-metano e de metanol. Obteve-se deste modo uma quantidade de 4,1 g de N-(5-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo [3.1.1]hept-2-il)-etoxi]-pentil)-N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-metil-amina oleosa.

$$[\alpha]_D^{20} = -9,1^\circ \quad (c = 1; \text{ em água})$$

EXEMPLO 12

N-(2-[2-(1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo [3.1.1]hept-2-il)-etoxi]etil)-N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-metil-amina

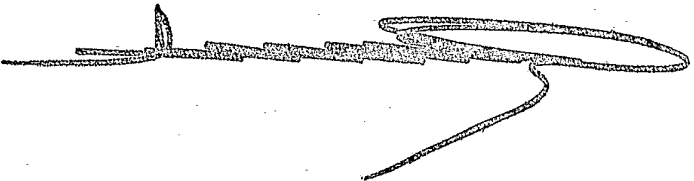
A) A uma solução de 3,25 g de hidreto de sódio em 100 ml de tolueno adicionou-se, à temperatura de 0°C, uma solução de 5,0 g de isobutanol em 50 ml de tolueno e depois manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 3 horas. Adicionou-se imediatamente à mistura de reacção uma quantidade de 12,4 g de N-benzil-N-metil-2-cloro-etil-amina e depois manteve-se a solução em ebulição ao refluxo durante mais 8 horas. Seguidamente adicionou-se à solução de reacção cuidadosamente uma quantidade de 5 ml de metanol e logo de seguida 100 ml de água e depois ajustou-se para o valor de pH 2 por adição de uma solução aquosa diluída de ácido clorídrico. Depois de se



ter agitado separou-se a fase orgânica e secou-se. Ajustou-se a fase aquosa para um valor de pH 13 por adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se sobre sulfato de sódio o extracto de acetato de etilo, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo remanescente por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de n-hexano e de acetato de etilo. Obteve-se deste modo 10,7 g de N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-benzil-N-metil-amina.

B) Dissolveu-se uma quantidade de 8,9 g do produto anteriormente obtido em 200 ml de etanol. Adicionou-se à solução 6 g de catalisador de hidrogenação (paládio a 5% sobre carvão) e 5,2 ml de uma solução aquosa concentrada de ácido clorídrico. Depois hidrogenou-se a mistura à temperatura ambiente em atmosfera de hidrogénio e à pressão de 3,5 bares. Depois de se terminar a hidrogenação separou-se o catalisador por filtração, filtrou-se o material e concentrou-se sob pressão reduzida e depois purificou-se o resíduo remanescente por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de dicloro-metano e de metanol. Obteve-se deste modo 5,13 g de N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-metil-amina.

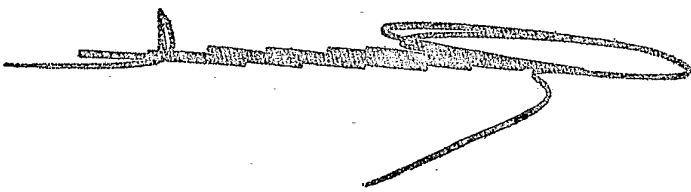
C) Dissolveu-se uma quantidade de 5,13 g do produto anteriormente obtido em 30 ml de dimetil-formamida. Adicionou-se à solução uma quantidade de 12 g de carbonato de potássio e 10,7 g de 2-bromo-etanol e depois agitou-se a mistura de reacção durante 12 horas à temperatura de 60°C. Depois adicionou-se à mistura de reacção 200 ml de água e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se o extracto de acetato de etilo sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Após a purificação por cromatografia do resíduo remanescente obteve-se uma quantidade de 3,9 g de N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-(2-hidroxietil)-N-metil-amina.



D) Dissolveu-se uma quantidade de 3,9 g do produto anteriormente obtido em 50 ml de dicloro-metano. Adicionou-se à solução uma quantidade de 5,3 g de cloreto de tionilo e imediatamente se adicionou também 2 gotas de dimetil-formamida. Manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 5 horas. Depois efectuou-se a concentração até à secagem, removeu-se o resíduo duas vezes com 100 ml de tolueno de cada vez e concentrou-se novamente por evaporação até à secagem. Dissolveu-se o resíduo remanescente numa pequena quantidade de dicloro-metano e misturou-se a solução gota a gota com n-hexano até se observar uma turvação. Manteve-se a mistura durante 12 horas no frigorifico e procedeu-se à separação dos cristais precipitados por filtração e secagem. Obteve-se deste modo 3,77 g de cloridrato de N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-(2-cloro-etil)-N-metil-amina.

E) Dissolveu-se uma quantidade de 3,3 g do produto anteriormente obtido em 20 ml de cis-di-hidronopol. Adicionou-se à solução, à temperatura de 0°C, uma quantidade de 1,6 g de hidróxido de sódio sólido finamente triturado no moinho. Agitou-se a mistura de reacção durante 7 horas à temperatura de 40°C. Depois concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida. Misturou-se o resíduo com 50 ml de água e extraiu-se com acetato de etilo. Após a concentração do extracto purificou-se o resíduo remanescente por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de dicloro-metano e de metanol. Obteve-se deste modo 1,6 g de N-(2-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo [3.1.1]hept-2-il)-etoxi]-etil)-N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-metil-amina.

F) Dissolveu-se uma quantidade de 1,6 g do produto obtido anteriormente em 20 ml de dicloro-metano e misturou-se a solução com ácido clorídrico metanólico até se obter uma reacção ácida. Seguidamente concentrou-se a solução por evaporação sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 50 ml



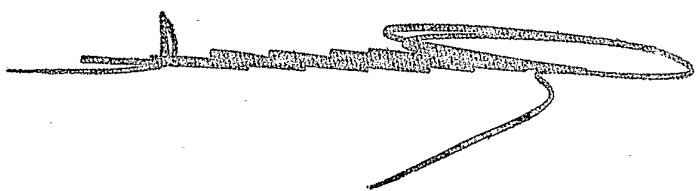
de tolueno e concentrou-se a solução novamente sob pressão reduzida e a seguir dissolveu-se o resíduo em 5 ml de diclorometano. Adicionou-se à solução uma quantidade de n-hexano até se observar a turvação. Seguidamente deixou-se a mistura em repouso durante uma noite no frigorífico. Procedeu-se à separação dos cristais precipitados por filtração e efectuou-se a secagem. Obteve-se deste modo 1,2 g de cloridrato de N-(2-[2-((1S,2S,5S)-6,6-dimetil-biciclo [3.1.1]hept-2-il)-etoxi]-etil)-N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-metil-amina cujo ponto de fusão é de 86-88°C.

EXEMPLO 13

N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-amino-etil)-N-metil-amina

A) Ver-teu-se uma quantidade de 4,5 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-cloro-etil)-N-metil-amina numa mistura de 40 ml de água e de 20 ml de tetra-hidrofurano. Adicionou-se à mistura 2 g de carbonato de potássio e 1 g de azideto de sódio. Agitou-se a solução de reacção durante 8 horas à temperatura ambiente. Seguidamente concentrou-se a solução de reacção até ao volume aproximado de 30 ml. Depois extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Após a concentração do extracto de acetato de etilo obteve-se uma quantidade de 4,5 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-azido-etil)-N-metil-amina impura que se utilizou no passo seguinte sem purificação adicional.

B) Dissolveu-se 4,5 g do produto bruto anteriormente obtido em 200 ml de etanol. Adicionou-se à solução 3 g de catalisador de hidrogenação (paládio a 10% sobre carvão) e hidrogenou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente em atmosfera de hidrogénio e à pressão de 5 bares. Depois separou-se o catalisador por filtração e concentrou-se a solução filtrada



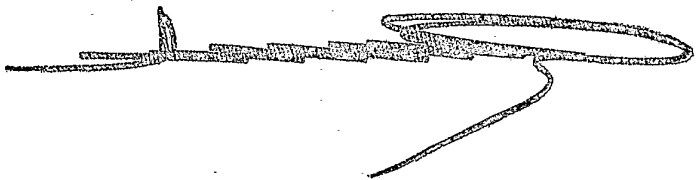
até à secagem sob pressão reduzida. O composto impuro referido em epígrafe remanescente foi dissolvido em tetra-hidrofurano e purificado sobre silicato de magnésio. Obteve-se deste modo 3,95 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-amino-etil)-N-metil-amina.

C) Dissolveu-se 1,42 g da base anteriormente obtida em 40 ml de tetra-hidrofurano conjuntamente com 5 ml de etanol. Adicionou-se à solução 1,29 g de ácido fumárico e agitou-se a mistura de reacção durante 8 horas à temperatura ambiente. Separou-se por filtração o produto cristalizado precipitado constituído pelo fumarato do composto em epígrafe e secou-se sobre pressão reduzida. Obteve-se deste modo 1,50 g de difumarato de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-amino-etil)-N-metil-amina cujo ponto de fusão é de 152-154°C.

EXEMPLO 14

N-[3-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-propil]
N-[2-(morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina

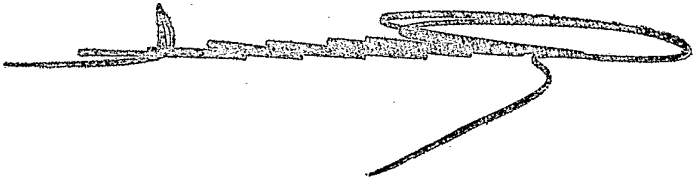
A) A uma solução de 30 g de L-mentol em 300 ml de dicloro-metano adicionou-se 1 g de uma suspensão de hidreto de sódio (a 50%) em óleo de parafina a uma temperatura de 0°C. Depois adicionou-se-lhe lentamente, gota a gota, uma solução de 12,5 g de acrilonitrilo em 50 ml de dicloro-metano e agitou-se a mistura de reacção durante mais 5 horas à temperatura ambiente. Seguidamente removeu-se a mistura de reacção cuidadosamente com ml de ácido acético glacial. Depois adicionou-se 200 ml de água e extraiu-se com dicloro-metano. Secou-se o extracto de dicloro-metano sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Após a purificação do resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de n-hexano e de dicloro-metano obteve-se uma quantidade de 25,03 g de 2-



(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-propionitrilo impuro o qual foi utilizado no passo seguinte da reacção sem purificação adicional.

B) Dissolveu-se uma quantidade de 25 g do produto anteriormente obtido em 100 ml de metanol. Adicionou-se à solução uma quantidade de 50 ml de uma outra solução aquosa concentrada de amoníaco. Depois adicionou-se-lhe 20 g de níquel de Raney e hidrogenou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogénio à pressão de 4 bares. Depois de ter cessado a absorção de hidrogénio separou-se o catalisador por filtração e concentrou-se o material filtrado por evaporação sob pressão reduzida. Misturou-se o resíduo com 200 ml de água e extraiu-se com éter t-butil-metílico. Concentrou-se a fase orgânica e submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de cloro-metano, metanol e amoníaco. Obteve-se deste modo 22,33 g de 3-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-propil-amina.

C) Dissolveu-se uma quantidade de 19,98 g do produto anteriormente obtido em 20 ml de etanol. Adicionou-se à solução uma quantidade de 10,5 ml de benzaldeído e aqueceu-se a mistura de reacção à temperatura de 50°C durante 1 hora. Depois arrefeceu-se para a temperatura de 0°C e em diversas porções adicionou-se 3,6 g de boro-hidreto de sódio e deixou-se a mistura de reacção reagir durante mais 1 hora. Seguidamente adicionou-se cuidadosamente 10 ml de água e ajustou-se a mistura para o valor de pH 10 por adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico 2N. Separou-se o etanol por destilação e extraiu-se com éter dietílico a fase aquosa remanescente. Após a concentração por evaporação do extracto étereo obteve-se 28,3 g de N-[3-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-propil-N-benzil-amina impura.



D) Dissolveu-se uma quantidade de 9,65 g do produto anteriormente obtido numa mistura de 50 ml de isopropanol e de 30 ml de água. Adicionou-se à solução 10,0 g de cloridrato de N-(2-cloro-etil)-morfolina e 9,0 g de carbonato de potássio e manteve-se a mistura de reacção em ebulição ao refluxo durante 10 horas. Seguidamente separou-se o isopropanol por destilação a partir da mistura de reacção sob pressão reduzida e extraiu-se a fase aquosa com dicloro-metano. Secou-se a fase de dicloro-metano sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Após a purificação por cromatografia do resíduo remanescente sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de n-hexano e de tetra-hidrofurano obteve-se uma quantidade de 9,89 g de N-[3-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-propil-N-2-(morfolin-1-il)-etil]-N-benzil-amina.

E) Dissolveu-se uma quantidade de 5,5 g do produto anteriormente obtido numa mistura de 100 ml de etanol e de 20 ml de água. Adicionou-se à solução 12 ml de uma outra solução aquosa de ácido clorídrico 2N e 10 g de catalisador de hidrogenação (paládio a 10% sobre carvão) e hidrogenou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogénio à pressão de 4,5 bares. Depois de ter cessado a absorção de hidrogénio separou-se o catalisador por filtração e concentrou-se a solução filtrada por evaporação no vácuo. Misturou-se o resíduo com uma solução aquosa diluída de hidróxido de sódio (pH 11) e extraiu-se com éter t-butil-metílico. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se deste modo uma quantidade de 4,03 g de N-[3-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-propil-N-2-(morfolin-1-il)-etil]-amina. Transformou-se a base livre, por um processo análogo ao descrito no Exemplo 10, em dicloridrato de N-[3-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-propil-N-2-(morfolin-1-il)-etil]-amina cujo ponto de fusão é de 222-226°C.

EXEMPLO 15

N-[3-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-propil-N-2-(morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina

A) Dissolveu-se uma quantidade de 4 g de N-[3-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-propil-N-2-(morfolin-1-il)-etil]-amina em 100 ml de etanol. Adicionou-se à solução 1,4 ml de uma outra solução a 37% de formaldeído e aproximadamente 5 g de catalisador de hidrogenação (paládio a 10% sobre carvão) e hidrogenou-se a mistura de reacção em atmosfera de hidrogénio à pressão de 4,5 bares e à temperatura ambiente. Depois de ter cessado a absorção de hidrogénio separou-se o catalisador por filtração e concentrou-se o material filtrado por evaporação sob pressão reduzida. Removeu-se o resíduo com 20 ml de água e extraiu-se com éter. Após a concentração por evaporação do extracto de éter obteve-se uma quantidade de 3,85 g de N-[3-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-propil-N-2-(morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina.

B) Dissolveu-se uma quantidade de 3,85 g da base livre anteriormente obtida em 60 ml de dicloro-metano. Adicionou-se à solução uma outra solução éterea de ácido clorídrico até se obter uma reacção ácida. Filtrou-se os cristais precipitados e procedeu-se à sua lavagem com 50 ml de uma mistura de éter dietílico e de n-hexano (1:1) e depois deixou-se recrystalizar numa mistura de 2-butanona e de etanol (até 10%). Obteve-se deste modo uma quantidade de 3,90 g de dicloridrato de N-[3-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-propil-N-2-(morfolin-1-il)-etil]-N-metil-amina cujo ponto de fusão é de 193-196°C.

EXEMPLO 16

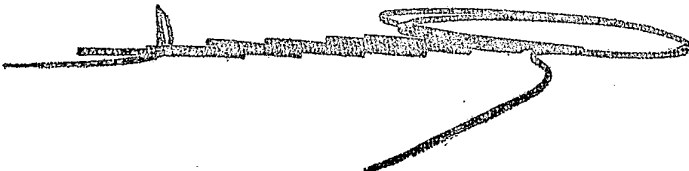
N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-metil-amina



A) A uma solução de 34,3 g de ácido (1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-acético em 350 ml de dicloro-metano adicionou-se uma quantidade de 49,4 g de iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio e agitou-se a mistura de reacção durante 1 hora à temperatura ambiente. Depois adicionou-se gota a gota, à temperatura de 0°C, uma quantidade de 24,2 g de 2-(benzil-amino)-etanol e 41,4 g de N,N-di-isopropil-N-etil-amina. A seguir manteve-se a solução em ebulição ao refluxo durante 6 horas. Posteriormente extraiu-se a mistura de reacção, sob agitação, uma vez com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N e outra vez com uma solução aquosa de hidróxido de sódio. Depois secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sobre pressão reduzida. Obteve-se deste modo uma quantidade de 57,6 g de N-(2-hidroxi-etil)-N-(benzil)-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-acetamida impura.

B) A uma quantidade de 11,4 g de boro-hidreto de sódio misturada com 200 ml de tetra-hidrofurano adicionou-se, à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de azoto, uma solução de 20 g do produto anteriormente obtido em 200 ml de tetra-hidrofurano. Depois adicionou-se-lhe gota a gota 18 ml de ácido acético ao longo de um período de tempo correspondente a 30 minutos e manteve-se a mistura em ebulição ao refluxo durante 6 horas. Seguidamente concentrou-se a solução sob pressão reduzida e misturou-se o residuo remanescente cuidadosamente com 200 ml de água. Depois adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2N, ajustou-se para um valor de pH 10 e extraiu-se com dicloro-metano. Após a concentração do extracto de dicloro-metano obteve-se uma quantidade de 18,4 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-benzil-N-metil-amina impura que foi utilizada no passo seguinte de reacção sem purificação adicional.

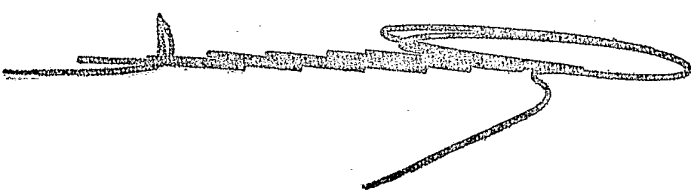
C) A uma solução de 8 g de cloreto de tionilo em 100 ml de dicloro-metano adicionou-se gota a gota, à



temperatura de 0°C, uma solução de 8 g do produto anteriormente obtido em 70 ml de dicloro-metano. Depois adicionou-se 2 gotas de dimetil-formamida como catalisador e manteve-se a solução em ebulição ao refluxo durante 4 horas. Seguidamente concentrou-se a solução por evaporação e removeu-se o resíduo três vezes com 100 ml de tolueno de cada vez e concentrou-se novamente por evaporação até à secagem. Dissolveu-se o resíduo remanescente em 50 ml de dicloro-metano e adicionou-se à solução, gota a gota, uma quantidade de éter dietílico até se observar uma turvação. Deixou-se a mistura em repouso durante 12 horas num frigorífico. Depois separou-se por filtração os cristais precipitados e procedeu-se à sua secagem sob pressão reduzida. Obteve-se deste modo uma quantidade de 6,7 g de cloridrato de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-cloro-etil)-N-benzil-amina.

D) Dissolveu-se uma quantidade de 6,7 g do produto anteriormente obtido em 150 ml de isobutanol. Adicionou-se à solução, à temperatura de 0°C, uma quantidade de 1,6 g de hidróxido de sódio sólido finamente triturado no moinho e depois agitou-se a mistura durante 16 horas à temperatura de 40°C. Seguidamente concentrou-se a solução por evaporação sob pressão reduzida, removeu-se o resíduo remanescente com 100 ml de água e extraiu-se com acetato de etilo. Após a separação por destilação do extracto de acetato de etilo obteve-se uma quantidade de 6,55 g do produto impuro como resíduo. Purificou-se este produto por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de n-hexano e de dicloro-metano. Obteve-se deste modo 6,03 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-N-benzil-amina.

E) Dissolveu-se uma quantidade de 3 g do produto anteriormente obtido numa mistura de 100 ml de etanol e de 30 ml de água. Adicionou-se à solução consecutivamente 1,5 g de uma



solução concentrada de ácido clorídrico e 2,5 g de catalisador de hidrogenação (paládio a 5% sobre carvão) e hidrogenou-se a mistura à temperatura ambiente em atmosfera de hidrogénio à pressão de 4 bares. Decorridas aproximadamente 3 horas verificou-se que tinha cessado a absorção de hidrogénio. Separou-se o catalisador por filtração e concentrou-se o material filtrado por evaporação sob pressão reduzida. Removeu-se o resíduo remanescente com 100 ml de água e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Obteve-se o composto em epígrafe impuro o qual foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de n-hexano e de dicloro-metano. Obteve-se deste modo uma quantidade de 1,8 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(2,2-dimetil-etoxi)-etil]-amina oleosa.

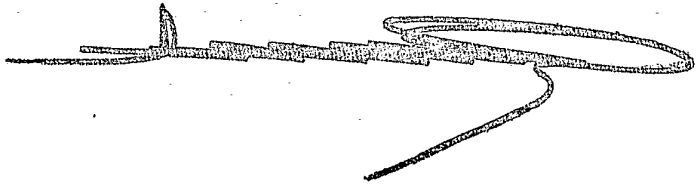
$$[\alpha]_D^{20} = -58,2^\circ \text{ (c = 1; em metanol)}$$

EXEMPLO 17

N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(4-fenil-butil-amino)-etil]-N-metil-amina

Misturou-se uma quantidade de 3,07 g de cloridrato de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-cloro-etil)-N-metil-amina com 8,8 g de 4-fenil-butil-amina. Agitou-se a mistura de reacção durante 8 horas à temperatura de 45°C. Depois purificou-se a mistura de reacção por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição éter t-butil-metílico, libertando-se também a 4-fenil-butil-amina em excesso. Obteve-se deste modo 3,52 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(4-fenil-butil-amino)-etil]-N-metil-amina oleosa.

Dissolveu-se uma quantidade de 3,5 g da base



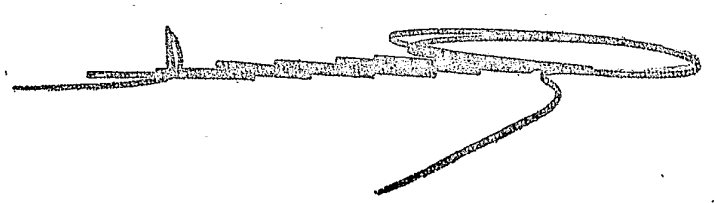
oleosa em epígrafe anteriormente obtida em 20 ml de tetra-hidrofurano. Adicionou-se à solução uma outra solução de 2,1 g de ácido fumárico em 50 ml de tetra-hidrofurano. Depois adicionou-se à mistura de reacção éter dietílico até surgir uma turvação e conservou-se a mistura durante 12 horas no frigorífico. Separou-se por filtração os cristais precipitados e procedeu-se à sua secagem. Obteve-se deste modo uma quantidade de 4,4 g de difumarato do composto em epígrafe cujo ponto de fusão é de 156-158°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -30,7^\circ \quad (c = 1; \text{ em } \text{CH}_3\text{OH})$$

EXEMPLO 18

N-[2- (1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]
N-[2-(3,4,5-trimetoxi-benzil-amino)-etil]-N-metil-amina

Verteu-se uma quantidade de 6,5 g de cloridrato de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-(2-cloro-etil)-N-metil-amina em 15 ml de isopropanol. Adicionou-se imediatamente 25 ml de 3,4,5-trimetóxi-benzil-amina e agitou-se a mistura de reacção durante 8 horas à temperatura de 40°C. Depois separou-se o solvente por destilação e dissolveu-se o resíduo em 150 ml de éter t-butil-metílico. Para se efectuar a eliminação da 3,4,5-trimetóxi-benzil-amina em excesso adicionou-se à solução ácido clorídrico aquoso diluído (valor do pH da fase aquosa = 7). Separou-se a fase orgânica, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. O produto impuro obtido como resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica como agente de eluição n-hexano e depois adicionou-se quantidades crescentes variando entre 30 e 100% de tetra-hidrofurano. Obteve-se deste modo uma quantidade de 8,2 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(3,4,5-trimetoxi-benzil-amino)-etil]-N-metil-amina oleosa.



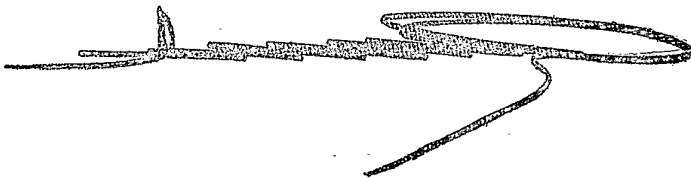
Dissolveu-se uma quantidade de 1,7 g da base oleosa em epígrafe anteriormente obtida em 10 ml de tetra-hidrofurano. Adicionou-se à solução uma outra solução de 0,95 g de ácido fumárico em 10 ml de tetra-hidrofurano. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e adicionou-se-lhe imediatamente 20 ml de isopropanol e depois agitou-se a mistura durante 5 horas à temperatura de 50°C. Depois deixou-se arrefecer para a temperatura ambiente e os cristais precipitados foram separados por filtração. Obteve-se deste modo 1,50 do difumarato do composto em epígrafe cujo ponto de fusão é de 127 a 134°C.

EXEMPLO 19

N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-2[N'-(3,4,5-trimetoxi-benzil)N'-metil-amino]-etil)N-metil-amina

Dissolveu-se uma quantidade de 4,1 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(3,4,5-trimetoxi-benzil-amino)-etil]-N-metil-amina em 100 ml de metanol. Adicionou-se à solução 2,5 ml de uma outra solução a 37% de formaldeído e aproximadamente 3 g de níquel de Raney. Depois hidrogenou-se a mistura de reacção durante 8 horas em atmosfera de hidrogénio e à pressão de 4,5 bares. Seguidamente separou-se o catalisador por filtração e o material filtrado foi submetido a concentração sob pressão reduzida. Removeu-se o resíduo em dicloro-metano e extraiu-se duas vezes com água. Extraíu-se a fase aquosa duas vezes mais com dicloro-metano. As fases orgânicas reunidas foram submetidas a secagem sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Obteve-se deste modo 3,65 g de N-[2-(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-(2 [N'-(3,4,5-trimetoxi-benzil)N'-metil-amino]-etil)-N-metil-amina.

Dissolveu-se a base referida em epígrafe em 20 ml de tetra-hidrofurano. Adicionou-se à solução uma outra



solução de 1,8 g de ácido fumárico em 20 ml de tetra-hidrofurano. A esta solução adicionou-se éter dietílico até surgir uma turvação e depois deixou-se a mistura de reacção repousar durante 12 horas no frigorífico. Seguidamente separou-se por filtração os cristais precipitados, procedeu-se à sua lavagem com um pouco de éter dietílico e a seguir efectuou-se a secagem. Obteve-se deste modo uma quantidade de 3,45 g do difumarato do composto em epígrafe cujo ponto de fusão é de 170-171°C.

Por um processo análogo aos métodos descritos nos Exemplos anteriores obteve-se também os compostos de fórmula geral I indicados no Quadro I.

QUADRO I

Ex Nº	R ¹	n	m	Z	R ²	R ³	Forma de sal constante p.f. em °C (c=1, em CH ₃ OH)
20	(CH ₃) ₂ CH-	2	2	0	morph-	dihydronop.	2HCl, Fp=170-180
21	CH ₃	2	2	0	3,4-di-CH ₃ O-phen-(CH ₂) ₂ -N- CH ₃	dihydronop.	2.Fum, Fp=155-156
22	CH ₃	2	2	0	CH ₃ -CH ₂ -O-	dihydronop.	HCl, Fp= 72-76
23	CH ₃	2	2	0	3,4-di-CH ₃ O-phen-CH ₂ -N- CH(CH ₃) ₂	L-menth.	2.HCl, Fp=160-165
24	CH ₃	2	2	0	morph-	D-menth.	2.HCl, Fp=200-202
25	CH ₃	2	2	0	CH ₃ -CH ₂ -O-	D-menth.	Mal, Fp= 37-39
26	CH ₃	2	2	0	phen-O-	L-menth.	HCl, Fp= 90-92
27	CH ₃	2	2	0	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -O-	D-menth.	HCl, (α) _D ²⁰ =+56,4
28	CH ₃	2	2	0	(CH ₂ H ₅) ₂ N-	L-menth.	2.HCl, Fp=168-169
29	CH ₃	2	2	0	4-(phen-CH ₂)-pip-	L-menth.	3.HCl, Fp=215-218
30	CH ₃	2	2	0	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -O-	L-menth.	Ox, Fp=113-115
31	CH ₃	2	2	0	phen-CH ₂ -N- CH ₃	L-menth.	2.HCl, Fp=170-188
32	CH ₃	2	2	0	pyrro-	L-menth.	2.HCl, Fp=225-230
33	CH ₃	2	2	0	(CH ₃) ₂ CH-O-	L-menth.	Ox, Fp= 98-100
34	CH ₃	2	2	0	4-CH ₃ -pip-	L-menth.	3.HCl, Fp=235-239
35	CH ₃	2	2	0	phen-CH ₂ -O-	D-menth.	Ox, Fp=107-108
36	CH ₃	2	6	0	morph-	L-menth.	2.Ox, Fp=113-115
37	CH ₃	2	2	0	morph-	fen.	2.HCl, Fp=206-207
38	CH ₃	2	2	0	morph-	born.	2.HCl, Fp=233-236
39	CH ₃	2	2	0	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -O-	L-menth.	D-tart, Fp= 68-74
40	CH ₃	2	2	0	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -O-	L-menth.	HCl, (α) _D ²⁰ =+53,0
41	H	2	2	0	morph-	L-menth.	2.HCl, Fp=193-199
42	CH ₃	3	2	0	morph-	L-menth.	2.HCl, Fp=193-196
43	CH ₃	2	2	0	2-Cl-phen-(CH ₂) ₂ -NH-	L-menth.	2.Mal, Fp=160-161
44	CH ₃	2	2	0	3,4-di-Cl-phen-CH ₂ -NH-	L-menth.	2Fum, Fp=144-146
45	CH ₃	2	2	0	4-CH ₃ -phen-CH ₂ -NH-	L-menth.	2Fum, Fp=127-134
46	CH ₃	2	2	0	2-Cl-phen-(CH ₂) ₂ -N- CH ₃	L-menth.	2Mal, Fp=144-145
47	CH ₃	2	2	0	3,4-O-CH ₂ O-phen-CH ₂ -NH-	L-menth.	2Mal, Fp=147-149
48	CH ₃	2	2	0	phen-CH ₂ -N- phen-CH ₂	L-menth.	2HCl, Fp=145-152
49	CH ₃	2	2	2	3-CH ₃ O-phen-(CH ₂) ₂ -NH-	dihydronop.	2Fum, Fp=128-130
50	CH ₃	2	2	0	phen-(CH ₂) ₄ -N- CH ₃	L-menth.	2Fum, Fp=175-177
51	CH ₃	2	2	0	phen-(CH ₂) ₂ -NH-	dihydronop.	1Fum, Fp=151-153
52	CH ₃	2	2	0	3-CF ₃ -phen-CH ₂ -NH-	L-menth.	Ba, (α) _D ²⁰ =-48,1

Ex Nº	R ¹	n	m	Z	R ²	R ³	Forma de sal constante p.f. em °C (c=1, em CH ₃ OH)
53	CH ₃	2	2	0	3,4,5-tri-CH ₃ O-phen-CH ₂ -N-	L-menth.	
54	CH ₃	2	2	0	3,4-O-CH ₂ O-phen-CH ₂ -N- 3,4-di-CH ₃ O-phen-CH ₂	L-menth.	
55	CH ₃	2	2	0	3,4-di-CH ₃ O-phen-CH ₂ 3,4-di-CH ₃ O-phen-CH ₃ -	L-menth.	

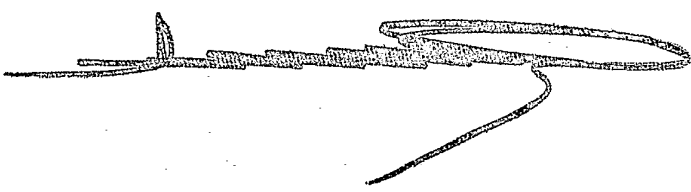
morph.=morfolin-1-ilo, phen=fenilo; pip=piperazin-1-ilo; pyrro=pirrolidin-1-ilo,
dihydonop=cis-di-hidronopol= (1S,2S,5S)-1-2-(6,6-dimetilbíciclo[3.1.1]hept-2-il)-etilo,
L-menth.=L-mentilo=(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropilbíciclo-hex-3-ilo,
D-menth.=D-mentilo=(1S,3S,4R)-1-metil-4-isopropilbíciclohex-3-ilo,
fen.=fenquilo=(1S,2R,4R)-1,3,3-trimetilbíciclo[2.1.1]hept-2-ilo,
born.=bornilo=(1S,2S,4S)-1,7,7-trimetilbíciclo[2.1.1]hept-2-ilo,
HCl=cloridrato, Fum=fumarato, Mal=maleato, Ox=oxalato, D-tart=D-tartarato, Ba=base,
Fp=p.f.=ponto de fusão.

No Quadro II seguinte apresenta-se compostos de fórmula X

QUADRO II

Ex Nº	B	n	m	R ²	R ³	Forma de sal constante p.f. em °C (c=1, em CH ₃ OH)
101	bz	3	2	morph-	L-menth.	2.Mal, Fp=116-118
102	bz	2	2	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -O-	L-menth.	HCl, (α) _D ²⁰ =-43,2
103	bz	2	2	(CH ₃) ₂ CH-O-	L-menth.	HCl, (α) _D ²⁰ =-45,4
104	bz	2	2	phen-CH ₂ -N-CH ₃ -	L-menth.	2.HCl, Fp=152-156
105	bz	3	2	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -O-	L-menth.	Mal, Fp= 96-97

morph.=morfolin-1-ilo, phen=fenilo; pip=piperazin-1-ilo; pyrro=pirrolidin-1-ilo,
dihydonop=cis-di-hidronopol= (1S,2S,5S)-1-2-(6,6-dimetilbíciclo[3.1.1]hept-2-il)-etilo,
L-menth.=L-mentilo=(1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropilbíciclo-hex-3-ilo,
D-menth.=D-mentilo=(1S,3S,4R)-1-metil-4-isopropilbíciclohex-3-ilo,
fen.=fenquilo=(1S,2R,4R)-1,3,3-trimetilbíciclo[2.1.1]hept-2-ilo,
born.=bornilo=(1S,2S,4S)-1,7,7-trimetilbíciclo[2.1.1]hept-2-ilo,
HCl=cloridrato, Fum=fumarato, Mal=maleato, Ox=oxalato, D-tart=D-tartarato, Ba=base,
Fp=p.f.=ponto de fusão.



EXEMPLO I

Procedeu-se à preparação de comprimidos com a seguinte composição por comprimido:

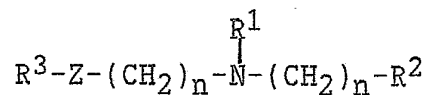
dicloridrato de N-[2-((1R,3R,4S)-1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il-oxi)-etil]-N-[2-(morfolin-1-il)etil]-N-metil-amina

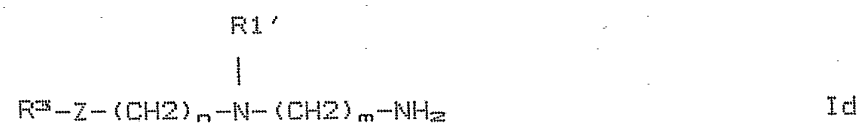
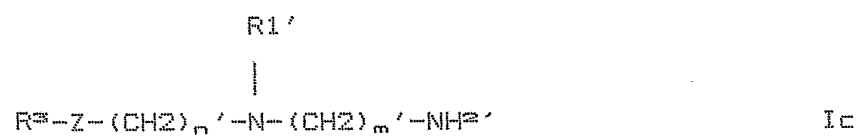
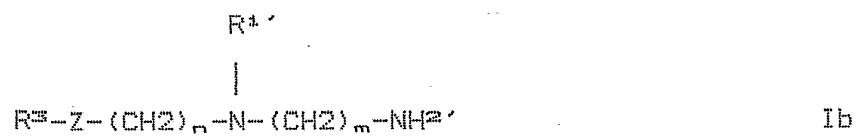
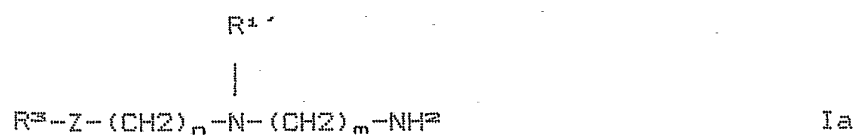
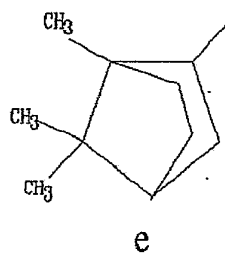
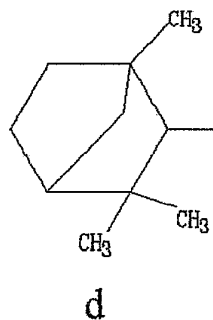
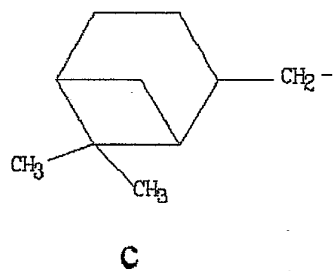
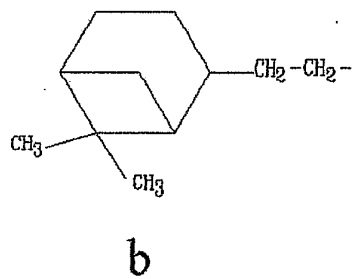
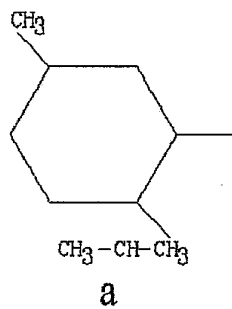
N-metil-amina	20 mg
amido de milho	60 mg
lactose	135 mg
gelatina (como solução a 10%)	6 mg

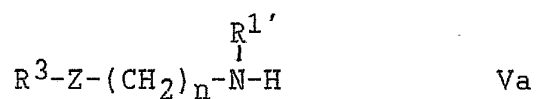
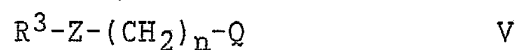
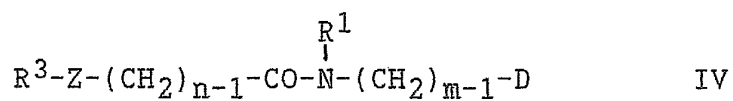
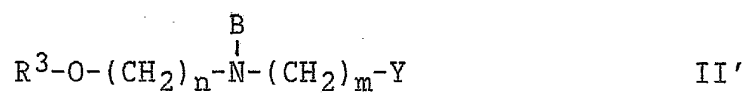
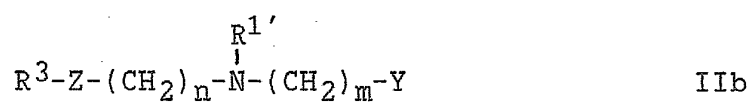
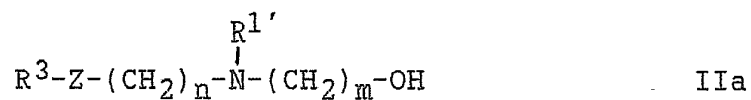
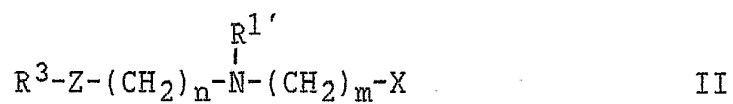
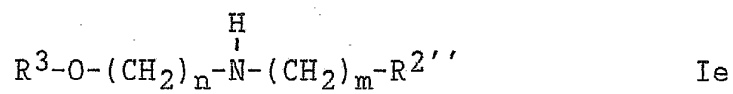
Misturou-se a substância activa, o amido de milho e a lactose com a solução de gelatina a 10%. Triturou-se a pasta e colocou-se o granulado resultante sobre uma chapa adequada para se efectuar a secagem à temperatura de 45°C. Fez-se passar o granulado seco através de uma máquina trituradora e depois misturou-se numa com as seguintes substâncias adjuvantes:

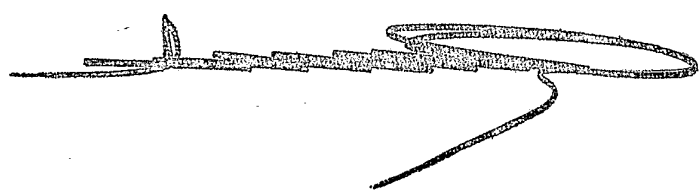
talco	5 mg
estearato de magnésio	5 mg
amido de milho	9 mg

e depois procedeu-se à prensagem de modo a proporcionar comprimidos de 240 mg.

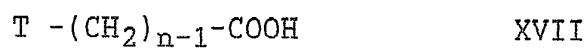
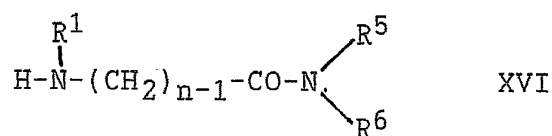
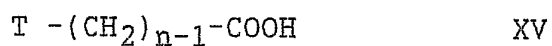
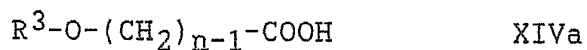
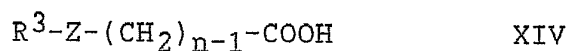
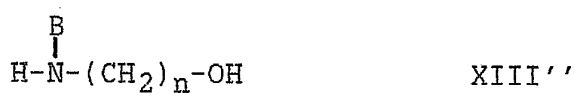
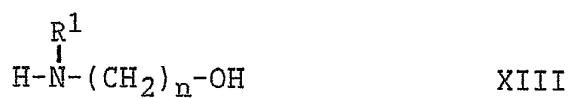
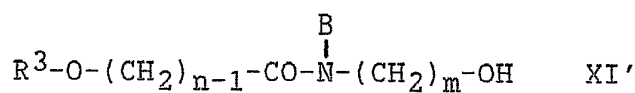
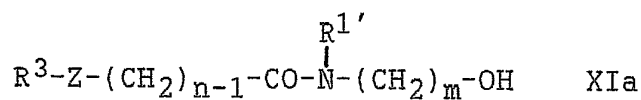
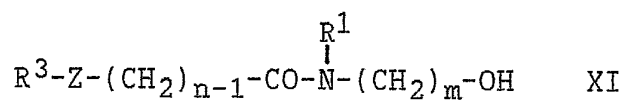


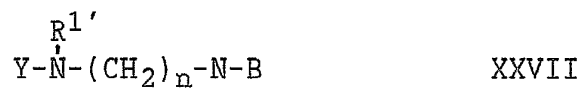
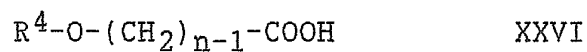
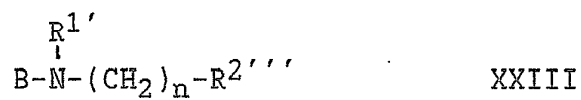
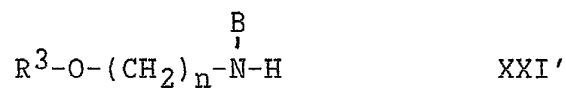
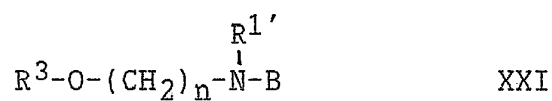
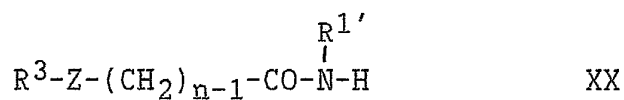
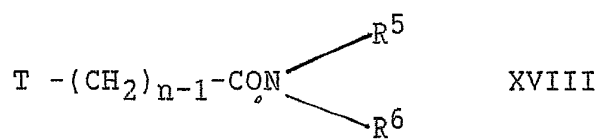
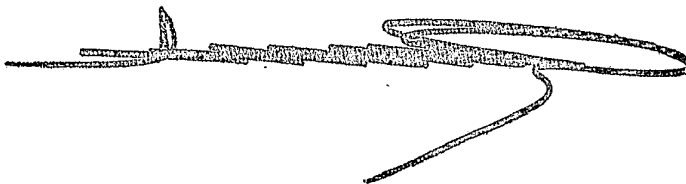






$\text{R}^3\text{-O-(CH}_2)_n\text{-}\overset{\text{R}^{1'}}{\underset{ }{\text{N}}}\text{-H}$	Va'
$\text{R}^3\text{-Z-(CH}_2)_n\text{-Y}$	Vb
$\text{R}^3\text{-O-(CH}_2)_n\text{-Y}$	Vb'
$\text{R}^3\text{-O-(CH}_2)_n\text{-NH}_2$	V'
$\text{Q}'\text{-(CH}_2)_n\text{-R}^{2'}$	VI
$\text{Y-(CH}_2)_n\text{-R}^{2'}$	VIa
$\text{H-}\overset{\text{R}^{1'}}{\underset{ }{\text{N}}}\text{-(CH}_2)_n\text{-R}^{2'}$	VIb
$\text{H-}\overset{\text{R}^1}{\underset{ }{\text{N}}}\text{-(CH}_2)_n\text{-R}^{2'}$	VI'
$\text{Y-(CH}_2)_n\text{-R}^2$	VI''
$\text{R}^3\text{-Z-H}$	VII
$\text{R}^3\text{-O-H}$	VIIa
$\text{R}^3\text{-S-H}$	VIIb
$\text{Y-(CH}_2)_n\text{-}\overset{\text{R}^{1'}}{\underset{ }{\text{N}}}\text{-(CH}_2)_m\text{'-R}^{2'}$	VIII
$\text{R}^3\text{-Z-(CH}_2)_n\text{-}\overset{\text{R}^{1'}}{\underset{ }{\text{N}}}\text{-(CH}_2)_m\text{-A}$	IX
$\text{R}^3\text{-O-(CH}_2)_n\text{-}\overset{\text{B}}{\underset{ }{\text{N}}}\text{-(CH}_2)_m\text{-R}^{2''}$	X

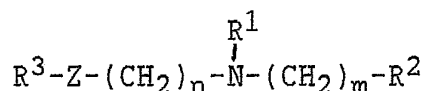




REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de compostos com a fórmula geral I,

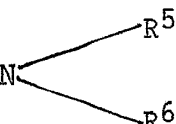


na qual o simbolo n representa um inteiro compreendido entre 2 e 5;

o simbolo m representa um inteiro compreendido entre 2 e 5;

o radical R^1 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior;

o radical R^2 representa um grupo $-OR^4$ em que o radical R^4 representa um grupo alquilo inferior ou um grupo fenilo ou fenil-alquilo inferior eventualmente substituído no anel do fenilo com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo e (alquilenio inferior)-dióxi; ou

o radical R^2 representa um grupo N 

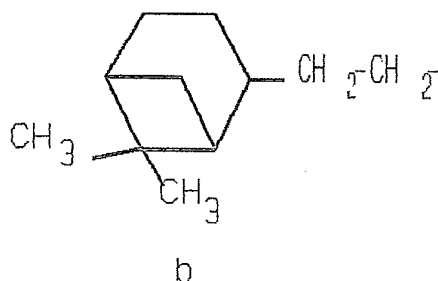
na qual o radical R^5 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, ou um grupo fenil-alquilo inferior eventualmente substituído no anel fenilo com 1 a 3 substituintes seleccionados no grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo, trifluorometilo ou (alquilenio inferior)-dióxi; e

o radical R^6 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, ou um grupo fenil-alquilo inferior eventualmente substituído no anel fenilo com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo, fluoro-metilo e (alquilenio inferior)-dióxi; ou

os radicais R^5 e R^6 , tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, representam um heterociclo saturado

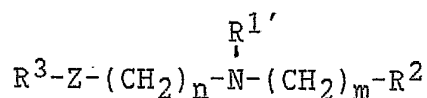
pentagonal ou hexagonal, o qual pode suportar eventualmente um segundo heteroátomo seleccionado entre o grupo formado por oxigénio e N-R⁷ em que o radical R⁷ representa um grupo alquilo inferior ou benzilo;

o radical R³ representa um grupo hidrocarbonato terpénico monocíclico ou bicíclico saturado com 10 átomos de carbono, ou representa um grupo hidrocarbonato bicíclico com 11 átomos de carbono que possui a fórmula b

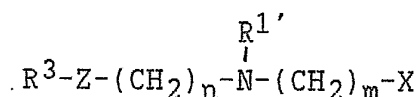


o simbolo Z representa o átomo de oxigénio ou no caso do radical R³ representar um grupo de fórmula b, representa também o átomo de enxofre, e dos seus sais por adição de ácido fisiológicamente compatíveis, caracterizado pelo facto de

a) para a preparação de compostos de fórmula geral Ia



na qual os simbolos n, m, R², R³ e Z possuem as significações anteriormente definidas e o radical R^{1'} representa um grupo alquilo inferior, se fazer reagir um composto de fórmula geral II



na qual os simbolos n, m, R^{1'}, R³ e Z possuem as significações anteriormente definidas e o simbolo X representa um grupo lábil separável Y ou, para a preparação de compostos nos quais o

radical R^2 representa um grupo OR^4 , podendo representar também o grupo hidróxi, com um composto de fórmula geral III

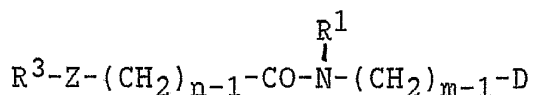


na qual o radical R^2 possui as significações definidas antes, ou no caso X representar hidróxi, também com um composto de fórmula geral III'

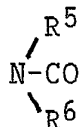


na qual o radical R^4 possui as significações definidas antes e o símbolo Y representa um grupo lábil separável; ou

b) para a preparação de um composto de fórmula geral I, se efectuar a redução de um composto de fórmula geral IV

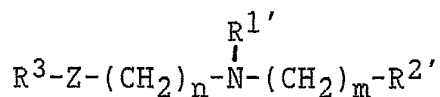


na qual os símbolos n, m, R^1 , R^3 e Z possuem as significações anteriormente definidas e o símbolo X representa um grupo CH_2N_3 , o grupo R^2-CH_2 no qual o radical R^2 possui as significações definidas antes ou um grupo

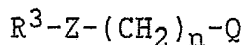


, em que os radicais R^5 e R^6 possuem as significações definidas antes; ou

c) para a preparação de um composto de fórmula geral Ib



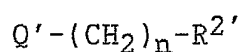
na qual os símbolos n, m, $R^{1'}$, R^3 e Z possuem as significações definidas antes e o radical $R^{2'}$ possui as significações apresentadas para o radical R^2 , com a excepção dos radicais que contêm uma função NH, se fazer reagir um composto de fórmula geral V



na qual os símbolos n , R^3 e Z possuem as significações definidas

antes e o símbolo Q representa um radical $N \begin{matrix} R^1 \\ H \end{matrix}$ em que o

radical $R^{1'}$ possui as significações definidas antes, ou representa um grupo lábil separável Y , com um composto de fórmula geral VI



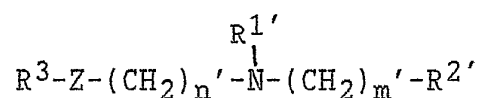
na qual os símbolos m e $R^{2'}$ possuem as significações definidas antes e o símbolo Q' representa um grupo lábil separável Y , no

caso de o símbolo Q representar o radical $-N \begin{matrix} R^{1'} \\ H \end{matrix}$, ou o

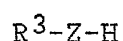
símbolo Q' representa o radical $-N \begin{matrix} R^{1'} \\ H \end{matrix}$, no caso de o símbolo

Q representar um grupo lábil separável Y ; ou

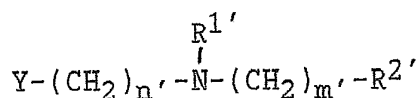
d) para a preparação de um composto de fórmula geral Ic



na qual os símbolos $R^{1'}$, $R^{2'}$, R^3 e Z possuem as significações definidas antes e os símbolos n' e m' possuem as significações apresentadas para os símbolos n e m , com a condição de no caso de o radical $R^{2'}$ representar um grupo NR^5R^6 , a soma de n' e m' não poder ser 4, faz-se reagir um composto de fórmula geral VII

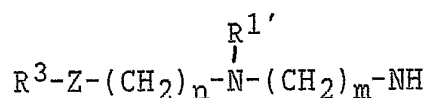


na qual os símbolos R^3 e Z possuem as significações definidas antes, com um composto de fórmula geral VIII

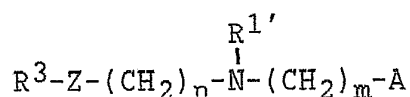


na qual os símbolos n , m , $R^{1'}$, $R^{2'}$ e Y possuem as significações definidas antes; ou

e) para a preparação de um composto de fórmula geral Id

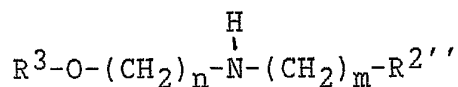


na qual os símbolos n , m , $R^{1'}$, R^3 e Y possuem as significações definidas antes, se proceder em compostos de fórmula geral IX

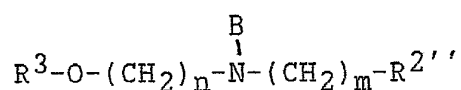


na qual os símbolos n , m , $R^{1'}$, R^3 e Y possuem as significações definidas antes e o símbolo A representa um radical azida ou ftalimida, a uma transformação do radical A no grupo NH_2 ; ou

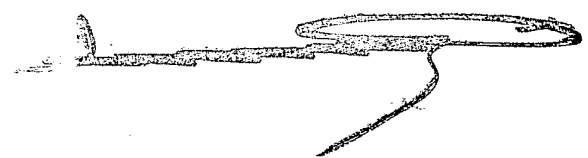
f) para a preparação de compostos de fórmula geral Ie



na qual os símbolos n , m e R^3 possuem as significações definidas antes e o radical $R^{2''}$ possui as significações indicadas para o radical R^2 , com a excepção de radicais que contêm um grupo benzilo eventualmente substituído se separar por hidrogenólise o grupo B a partir de compostos de fórmula geral X



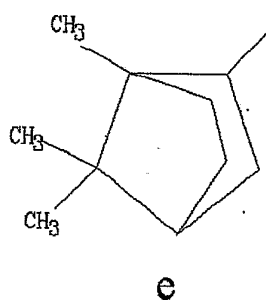
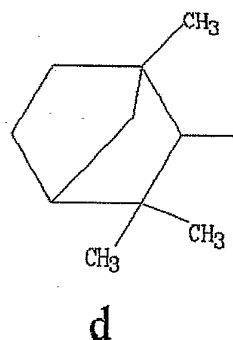
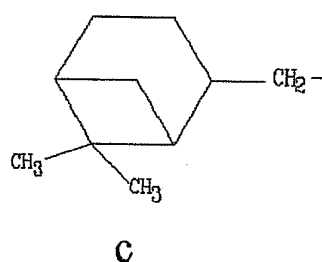
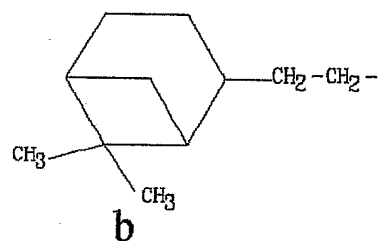
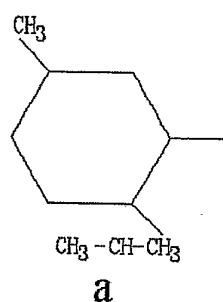
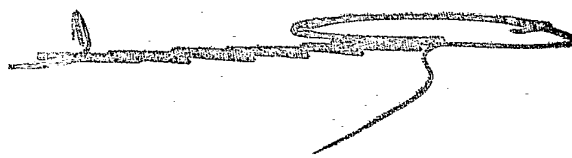
na qual os símbolos n , m , $R^{2''}$ e R^3 possuem as significações



definidas antes e o símbolo B representa um grupo separável por hidrogenólise; e se for, desejável, em compostos de fórmula geral I na qual o radical R^1 representa o átomo de hidrogénio, anteriormente obtidos, se introduzir um radical alquilo inferior $R^{1'}$ ou em compostos de fórmula geral I na qual o radical R^1 representa um grupo alquilo inferior e o radical R^2 contém uma função NH livre, anteriormente obtidos, se introduzir um radical alquilo inferior $R^{2'}$ eventualmente substituído com um grupo fenilo eventualmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénio, trifluor-metilo e (alquilenos inferiores)-dioxi, e no caso de se desejar, se transformar compostos livres de fórmula geral I nos seus sais por adição de ácidos ou se transformar os sais por adição de ácidos em compostos livres de fórmula geral I.

- 2a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o radical R^3 representar um grupo hidrocarboneto monocíclico ou bicíclico com 10 ou 11 átomos de carbono, seleccionado entre o grupo formado por 1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-ilo (= mentilo) de fórmula a, 2-(6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]hept-2-il)-etilo (= di-hidronopilo) de fórmula b, 6,6-dimetil-biciclo [3.1.1]hept-2-il-metilo (= mirtanilo) de fórmula c, 1,3,3-trimetil-biciclo [2.2.1] hept-2-ilo (= fenquilo) de fórmula d, e 1,7,7-trimetil-biciclo [2.2.1] hept-2-ilo (= bornilo) de fórmula e.



- 3a -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de o radical R^3 representar um grupo 1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-il ou um grupo 2-(6,6-dimetil-biciclo [3.3.1]hept-2-il)-etilo.

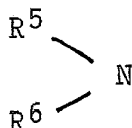
- 4a -



Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de o radical R^3 representar um grupo 1-metil-4-isopropil-ciclo-hex-3-ilo, o qual se apresenta predominantemente na configuração 1S,3S,4R.

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de o radical R^2 representar um grupo de fórmula



- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de o radical R^5 representar um grupo alquilo inferior ou um grupo fenil-alquilo (C_1-C_2) eventualmente substituído no anel do fenilo com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénio, trifluoro-metilo e alquileno (C_1-C_2)-dioxi, e por o radical R^6 representar um grupo fenil-alquilo (C_1-C_2) eventualmente substituído no anel do fenilo com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o grupo constituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénio, trifluoro-metilo e alquileno (C_1-C_2)-dioxi, ou por os radicais R^5 e R^6 em conjunto comum átomo de azoto ao qual estão ligados representarem um heterociclo saturado pentagonal ou hexagonal contendo eventualmente oxigénio como segundo heteroátomo.

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizada pelo facto de se incorporar uma quantidade eficaz de um composto quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores e um veículo farmacêuticamente aceitável eventualmente com outros adjuvantes.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos alemães apresentados em 19 de Dezembro de 1990 e em 18 de Setembro de 1991, sob os n.ºs P 4040633.4 e P 4130947.2 respectivamente.

Lisboa, 18 de Dezembro de 1991
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

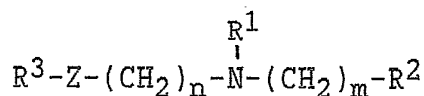
A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.



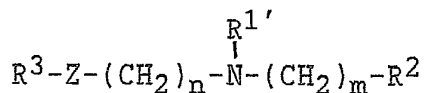
RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE DIALQUILIMINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

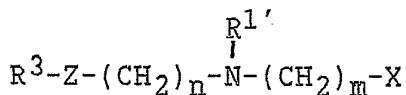
A invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I



e dos seus sais de adição de ácido fisioplógicamente compatíveis, que compreende nomeadamente para a preparação de compostos de fórmula geral Ia



na qual o radical $\text{R}^{1'}$ representa um grupo alquilo inferior, fazer-se reagir um composto de fórmula geral II



ou para a preparação de compostos nos quais o radical R^2 representa um grupo OR^4 , podendo representar também o grupo hidroxí, com um composto de fórmula geral III



ou no caso de X representar hidroxí, também com um composto de fórmula geral III'

