

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93.277

NOME: FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMA
CEUTICOS S.A. (FAES), espanhola, com sede em
C. Máximo Aguirre, 14, Lejona, Lamiaco, Vizca-
ya, Espanha,

EPIGRAFE: "Processo para a preparação de novos deri-
vados da piperidina com actividade anti-
-histamínica"

INVENTORES: Aurelio Orjales Venero
Antonio Toledo Avello

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

Patente Europeia, 28.02.89, sob o Nº 89500022.2

4.

FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y
FARMACEUTICOS S.A. (FAES)

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DA PIPE
RIDINA COM ACTIVIDADE ANTI-HISTAMÍNICA"

INTRODUÇÃO

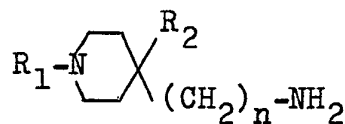
A pesquisa de novos fármacos anti-histamínicos centra-se na síntese de antagonistas H1 puros que tenham maior afinidade para os receptores da histamina periféricos do que para os centrais, sendo esta propriedade tanto maior quanto menor for a facilidade do fármaco para atravessar a barreira hematoencefálica e quanto menor for, se existir, o antagonismo para outros aminsais de relevância biológica.

Alguns derivados de 4-piperidinoalquilaminas foram descritos como possuindo uma elevada actividade anti-histamínica específica dos receptores H1. (Padido de patente de invenção europeia N^o 88500050.5).

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de novos derivados de 4-piperidinoalquilaminas, úteis como anti-histamínicos e no tratamento de manifestações alérgicas.

Consiste em se fazer reagir um derivado activo de um ácido carboxílico, ou o próprio ácido carboxílico, com uma piperidinoalquilamina para se obter uma carboxamida

de fórmula geral I, assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.



II

no qual:

R_1 representa um radical alifático inferior comportando até 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, 1-metil-etilo ou butilo, alquilarílico de fórmula geral $Ar-CH_2$ ou $Ar-CH_2-CH_2$, em que Ar tem os seguintes significados:

fenilo ou fenilo substituído por um dos radicais: F, Cl, Br, I, CH_3 , C_2H_5 , OH, OCH_3 , $OCOCH_3$, CF_3 , NH_2 , $NHCOCH_3$, $NHSO_2CH_3$, NO_2 e $COOH$;

n representa um número inteiro igual a 0, 1 ou 2;

m representa um número inteiro igual a 0, 1 ou 2;

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidroxil, e

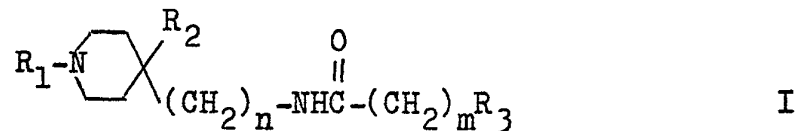
R_3 representa um dos seguintes radicais:

1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo, 1-(1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo)-etilo, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4,4a,7,7a-tetrahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4-nitro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4-amino, 1H-pirrolil-2,5-di-hidro-2,5-dioxo, 1-pirrolidinil-2,5-dioxo, 8-azaespiro/4,5/decan-8-il-7,9-dioxo, 1,2-benzisotiazol-2-il-6-carboxi-3(2H)oxo 1,1-dió-

4.

xido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-3(2H)oxo-1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-nitro-3(2H)oxo-1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-amino-3(2H)oxo-1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-acetilamino-3(2H)oxo-1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6(metilsulfonilamino)-3(2H)oxo-1,1-dióxido, fenoxi, 4-metilfenoxi, 4-clorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 4-cloro-2-metilfenoxi, 4-acetoxifenoxi, 3-acetoxifenoxi, 4-hidroxifenoxi, 3-hidroxifenoxi, 4-aminofenoxi, 3-aminofenoxi, 4-nitrofenoxi, 3-nitrofenoxi, 4-metoxifenoxi, 3-metoxifenoxi, amino, acetilamino, metilsulfonilamino, 1-amino-etilo, 1-acetilamino-etilo e 1-(metilsulfonilamino)-etilo.

As 4-piperidinoalquilaminas utilizadas no processo de acordo com a presente invenção estão representadas pela fórmula geral



A maior parte destas piperidinaminas são compostos suficientemente conhecidos, descritos na literatura. Alguns não foram descritos, mas podem ser preparados mediante processos bem estabelecidos com bons rendimentos. Assim, as N-piperidinoalquilaminas N-substituídas com radicais diferentes de N-fenilmetilo e N-2-feniletilo preparam-se a partir das aminas primárias correspondentes e acrilato de dietilo tornando-se 4-piperidinonas-N-substituídos [Elpern, B. e colab., "J. Am. Chem. Soc." 80, 4916 (1958)].

4

Estes últimos compostos transformam-se em aminas de fórmula geral II pretendidas mediante métodos reductivos [$R_2 = H, n = 0$; Harper, N. H. e colab., "J. Med. Chem." 7, 729 (1964)] ou mediante condensação com nitrometano e posterior redução a amina [$R_2 = OH; n = 1$: Regnier. G., "Chim. Ther." 3, 185, (1969)].

A redução de 4-piperidinonas com $NaBH_4$ e tratamento posterior dos 4-piperidinois resultantes com KCN transforma-se em 4-cianopiperidinas que se reduzem com $LiAlH_4$ para se obter compostos de fórmula geral (na qual o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio e o símbolo n representa o número 1).

A reacção de Wittig-Horner das 4-piperidinonas leva à obtenção das 4-piperidinoetanaminas de fórmula geral II (na qual o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio e o símbolo n representa o número 2).

No que diz respeito aos ácidos carboxílicos, utilizados e aos seus derivados activos, trata-se de compostos que se obtêm com facilidade de acordo com os dados bibliográficos.

A realização prática do processo de acordo com a presente invenção efectua-se mediante reacção de ácidos carboxílicos de fórmula geral $R_3-(CH_2)_m-COOH$, com uma piperidinamina de fórmula geral II, para se obter os compostos de fórmula geral I.

Com vantagem, utiliza-se um derivado activo do ácido carboxílico, tal como o cloreto de ácido de fórmula geral $R_3-(CH_2)_m-COCl$, ou ésteres alifáticos inferiores de fórmula geral $R_3-(CH_2)_m-COOR_4$ (na qual R_4 representa um

radical metilo, etilo ou 2-metoxietilo), mantendo-se essencialmente o processo descrito antes.

Os exemplos que se seguem servem exclusivamente para ilustrar o processo de acordo com a presente invenção para a preparação de compostos de fórmula geral I e, como tal, não podem ser considerados como limitativos da presente invenção.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

CLORIDRATO DE 1,3-(2H)-DIOXO-N-1-(2-FENIL-ETIL)-4-PIPERIDINIL-1H-2-ISOINDOLACETAMIDA:

Adiciona-se uma solução de 83 g de cloreto do ácido 1,3(2H)-dioxo-1H-2-isoindolacético em 500 ml de tetrahidrofurano anidro, gota a gota, com agitação e arrefecimento externo, a uma solução de 65 g de 1-(2-fenil-etil)-4-piperidinamina em 1500 ml de THF anidro. Filtra-se o composto sólido branco que se obtém ao fim de 2 horas a 20°C e lava-se com THF, para se obterem 120 g (86%) do composto pretendido.

(P.F.: 225 - 228°C) (C₂₃H₂₅N₃O₃.HCl).

EXEMPLO 2

CLORIDRATO DE N-1-(2-FENIL-ETIL)-4-PIPERIDINIL-3-(2H)-OXO-1,2-BENZOISOTIAZOL-2-ACETAMIDA-1,1-DIÓXIDO

Adiciona-se uma solução de 7,7 g de 1-(2-fenil-etil)-4-piperidinamina em 150 ml de THF anidro a uma

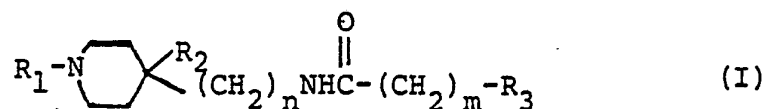
4.

suspensão, fortemente agitada, de 10 g de ácido 3(2H)-oxo-
-1,2-benzoisotiazol-2-acético-1,1-dióxido e 8,5 g de DCC
em 150 ml de THF anidro. Agita-se a mistura reaccional hete-
rogênea resultante durante 24 horas à temperatura ambiente,
filtra-se e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida
até à secura. Cristaliza-se o resíduo em etanol saturado
com HCl, para se obter o composto pretendido com um rendi-
mento de 70-75% (12 - 13 g).

[P.F.: 250°C (d)] (C₂₂H₂₅N₃O₄S.HCl).

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

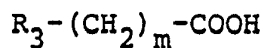
R_1 representa:

um radical alifático inferior comportando até 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, 1-metil-etilo ou butilo, um radical alquilarílico de fórmula geral ArCH_2 ou $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2$, em que Ar representa um radical fenilo ou fenilo substituído por um dos radicais: F , Cl , Br , I , CH_3 , C_2H_5 , OH , OCH_3 , OCOCH_3 , CF_3 , NH_2 , NHCOCH_3 , NHSO_2CH_3 , NO_2 e COOH , n representa um número inteiro igual a 0, 1 ou 2,

m representa um número inteiro igual a 0, 1 ou 2,
R₂ representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxil
e R₃ representa os seguintes radicais:

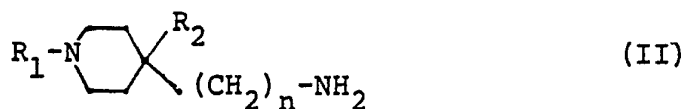
1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo, 1-(1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
dioxo)-etilo, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4,4a,5,6,7,7a-
-hexahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4,4a,7,7a-
-tetrahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4-nitro, 1H-2-
-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4-amino, 1H-pirrolil-2,5-dihidro-
-2,5-dioxo, 1-pirrolidinil-2,5-dioxo, 8-azaespiro[4,5]-
decan-8-il-7,9-dioxo, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-carboxi-
-3(2H)oxo-1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-3(2H)oxo-
-1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-nitro-3(2H)oxo-
-1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-amino-3(2H)oxo -
-1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-acetilamino-
-3(2H)oxo-1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-(metil-
sulfonilamino)-3(2H)oxo -1,1-dióxido, fenoxi, 4-metil-
fenoxi, 4-clorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 4-cloro-2-metil-
fenoxi, 4-acetoxifenoxi, 3-acetoxifenoxi, 4-hidroxi-
fenoxi, 3-hidroxifenoxi, 4-aminofenoxi, 3-aminofenoxi,
4-nitrofenoxi, 3-nitrofenoxi, 4-metoxifenoxi, 3-metoxi-
fenoxi, amino, acetilamino, metilsulfonilamino, 1-amino-
-etilo, 1-acetilamino-etilo e 1-(metilsulfonilamino)-
-etilo,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir um ácido carboxílico
de fórmula geral



na qual os símbolos R_3 e m têm os significados definidos antes,

com uma piperidina de fórmula geral



na qual R_1 , R_2 e n têm os significados definidos antes, no seio de um dissolvente inerte tal como éter dietílico, dioxano, dimetilformamida ou tetrahydrofurano, na presença de um agente tal como DCC.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um cloreto de ácido carboxílico de fórmula geral $R_3-(CH_2)_m-COCl$ com uma piperidina de fórmula geral II, em que os símbolos R_1 , R_2 , n , m e R_3 têm os significados definidos antes, no seio de um dissolvente inerte tal como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, diclorometano ou dimetilformamida, na presença ou não de uma amina alifática terciária tal como a trietilamina.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um éster alifático inferior de um ácido carboxílico de fórmula geral $R_3-(CH_2)_m-COOR_4$ (na qual R_4 representa um radical metilo, etilo ou 2-metoxi-etilo) com uma

piperidina de fórmula geral II, em que os símbolos R_1 , R_2 , n , m e R_3 têm os significados definidos antes, no seio de um dissolvente inerte de ponto de ebulição elevado, tal como o tolueno, o xileno ou a dimetilformamida, na presença de peneiros moleculares de 4Å ou de ácido p-tolueno-sulfônico.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I

na qual R_1 representa um radical metilo, etilo, 1-metil-etilo, fenilmetilo ou 2-feniletilo,

n representa o número 0, m representa o número 0,

R_2 representa um átomo de hidrogênio ou um radical

hidroxi e R_3 representa um radical 1[1H-2-isoin-
dolil-1,3(2H)-dioxo]-etilo, 1-amino-etilo, 1-acetil-
amino-etilo e 1-(metilsulfonilamino)-etilo,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I

na qual R_1 representa um radical metilo, etilo, 1-metil-etilo, fenilmetilo ou 2-feniletilo, n representa o

número 0, m representa o número 1, R_2 representa um

átomo de hidrogênio ou um radical hidroxi e R_3 repre-

senta um dos seguintes radicais:

1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
 -dioxo-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
 -dioxo-4,4a,7,7a-tetrahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
 -dioxo-4-nitro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4-amino,
 1H-pirrolil-2,5-dihidro-2,5-dioxo, 1-pirrolidinil-2,5-
 -dioxo, 8-azaespiro[4,5]decan-8-il-7,9-dioxo, 1,2-
 -benzoisotiazol-2-il-6-carboxi-3(2H)oxo - 1,1-dióxido,
 1,2-benzoisotiazol-2-il-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, 1,2-
 -benzoisotiazol-2-il-6-nitro-3(2H)oxo - 1,1-dióxido,
 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-amino-3(2H)oxo-1,1-dióxido
 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-acetilamino-3(2H)oxo-1,1-
 -dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-acetilamino-3(2H)-
 oxo - 1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-(metil-
 sulfonilamino)-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, fenoxi, 4-
 -metilfenoxi, 4-clorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 4-cloro-
 -2-metilfenoxi, 4-acetoxifenoxi, 3-acetoxifenoxi,
 4-hidroxifenoxi, 3-hidroxifenoxi, 4-aminofenoxi, 3-
 -aminofenoxi, 4-nitrofenoxi, 3-nitrofenoxi, 4-metoxi-
 fenoxi, 3-metoxifenoxi, amino, acetilamino e metil-
 sulfonilamino,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais cor-
 respondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a prepa-
 ração de compostos de fórmula geral I

na qual R_1 representa um grupo metilo, etilo, 1-metil-
-etilo, fenilmetilo ou 2-feniletilo,

n representa o número 0,

m representa o número 2,

R_2 representa um átomo de hidrogênio ou um radical

hidroxi e R_3 representa um dos seguintes radicais:

1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
-dioxo-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
-dioxo-4,4a,7,7a-tetrahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-
-4-nitro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4-amino, 1H-
-pirrolil-2,5-dihidro-2,5-dioxo, 1-pirrolidinil-2,5-
-dioxo, 8-azaespiro[4,5]decan-8-il-7,9-dioxo, 1,2-
-benzoisotiazol-2-il-6-carboxi-3(2H)oxo - 1,1-dióxido,
1,2-benzoisotiazol-2-il-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, 1,2-
-benzoisotiazol-2-il-6-nitro-3(2H)oxo - 1,1-dióxido,
1,2-benzoisotiazol-2-il-6-amino-3(2H)oxo-1,1-dióxido,
1,2-benzoisotiazol-2-il-6-acetilamino-3(2H)oxo - 1,1-
-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-(metilsulfonilamino)-
-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, fenoxi, 4-metilfenoxi, 4-
-clorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 4-cloro-2-metilfenoxi,
4-acetoxifenoxi, 3-acetoxifenoxi, 4-hidroxifenoxi, 3-
-hidroxifenoxi, 4-aminofenoxi, 3-aminofenoxi, 4-
-nitrofenoxi, 3-nitrofenoxi, 4-metoxifenoxi, 3-metoxi-
fenoxi, amino, acetilamino e metilsulfonilamino,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais cor-

respondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I

na qual R_1 representa um radical metilo, etilo, 1-metil-etilo, fenilmetilo ou 2-feniletilo,

n representa o número 1,

m representa o número 0,

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidroxí

e R_3 representa um dos seguintes radicais:

1-[1H-2-isoindolil-1,3-(2H)-dioxo]-etilo, 1-amino-etilo, 1-acetilamino-etilo e 1-(metilsulfonilamino)-etilo,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I

na qual R_1 representa um radical metilo, etilo, 1-metil-etilo, fenilmetilo ou 2-feniletilo,

n representa o número 1,

m representa o número 1,

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidroxí

e R_3 representa um dos seguintes radicais:

1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-

dioxo-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
 -dioxo-4,4a,7,7a-tetrahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-
 -4-nitro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4-amino, 1H-
 -pirrolil-2,5-dihidro-2,5-dioxo, 1-pirrolidinil-2,5-dioxo,
 8-azaespiro[4,5]decan-8-il-7,9-dioxo, 1,2-benzoisotiazol-
 -2-il-6-carboxi-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-
 -2-il-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-
 -nitro-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-
 -amino-3(2H)oxo-1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-
 -acetilamino-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-
 -2-il-6-(metilsulfonilamino)-3(2H)oxo - 1,1-dióxido,
 fenoxi, 4-metilfenoxi, 4-clorofenoxi, 4-fluorofenoxi,
 4-cloro-2-metilfenoxi, 4-acetoxifenoxi, 3-acetoxifenoxi,
 4-hidroxifenoxi, 3-hidroxifenoxi, 4-aminofenoxi, 3-
 -aminofenoxi, 4-nitrofenoxi, 3-nitrofenoxi, 4-metoxi-
 fenoxi, 3-metoxifenoxi, amino, acetilamino e metil-
 sulfonilamino,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais cor-
 respondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a prepa-
 ração de compostos de fórmula geral I

na qual R₁ representa um radical metilo, etilo, 1-metil-
 -etilo, fenilmetilo ou 2-feniletilo,
 n representa o número 1,

m representa o número 2,

R₂ representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidroxil

e R₃ representa um dos seguintes radicais:

1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
-dioxo-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
-dioxo-4,4a,7,7a-tetrahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
-dioxo-4-nitro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4-amino,
1H-pirrolil-2,5-dihidro-2,5-dioxo, 1-pirrolidinil-2,5-
-dioxo, 8-azaespiro[4,5]decan-8-il-7,9-dioxo, 1,2-
-benzoisotiazol-2-il-6-carboxi-3(2H)oxo - 1,1-dióxido,
1,2-benzoisotiazol-2-il-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, 1,2-
-benzoisotiazol-2-il-6-nitro-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, 1,2-
-benzoisotiazol-2-il-6-amino-3(2H)oxo-1,1-
-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-acetilamino-3(2H)oxo -
- 1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-(metilsulfonil-
amino)-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, fenoxi, 4-metilfenoxi,
4-clorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 4-cloro-2-metilfenoxi,
4-acetoxifenoxi, 3-acetoxifenoxi, 4-hidroxifenoxi,
3-hidroxifenoxi, 4-aminofenoxi, 3-aminofenoxi, 4-
-nitrofenoxi, 3-nitrofenoxi, 4-metoxifenoxi, 3-metoxi-
fenoxi, amino, acetilamino e metilsulfonilamino,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais cor-
respondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a prepa-

4.

ração de compostos de fórmula geral I

na qual R_1 representa um radical metilo, etilo, 1-metil-
-etilo, fenilmetilo ou 2-feniletilo,

n representa o número 2,

m representa o número 0,

R_2 representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxí

e R_3 representa um dos seguintes radicais:

1- \int 1H-2-isoindolil-1,3(2H)dioxo \int -etilo, 1-amino-
-etilo, 1-acetilamino-etilo e 1-(metilsulfonilamino)-
-etilo,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais cor-
respondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a prepa-
ração de compostos de fórmula geral I

na qual R_1 representa um radical metilo, etilo, 1-metil-
-etilo, fenilmetilo ou 2-feniletilo,

n representa o número 2,

m representa o número 1,

R_2 representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxí

e R_3 representa um dos seguintes radicais:

1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
-dioxo-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
-dioxo-4,4a,7,7a-tetrahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
-dioxo-4-nitro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4-amino,

1H-pirrolil-2,5-dihidro-2,5-dioxo, 1-pirrolidinil-2,5-
 -dioxo, 8-azaespiro[4,5]decan-8-il-7,9-dioxo, 1,2-
 -benzoisotiazol-2-il-6-carboxi-3(2H)oxo - 1,1-dióxido,
 1,2-benzoisotiazol-2-il-3(2H)oxo -1,1-dióxido, 1,2-
 -benzoisotiazol-2-il-6-nitro-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, 1,2-
 -benzoisotiazol-2-il-6-amino-3(2H)oxo-1,1-dióxido, 1,2-
 -benzoisotiazol-2-il-6-acetilamino-3(2H)oxo - 1,1-dióxido,
 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-(metilsulfonilamino)-3(2H)oxo -
 - 1,1-dióxido, fenoxi, 4-metilfenoxi, 4-clorofenoxi,
 4-fluorofenoxi, 4-cloro-2-metilfenoxi, 4-acetoxifenoxi,
 3-acetoxifenoxi, 4-hidroxifenoxi, 3-hidroxifenoxi, 4-
 -aminofenoxi, 3-aminofenoxi, 4-nitrofenoxi, 3-nitro-
 fenoxi, 4-metoxifenoxi, 3-metoxifenoxi, amino, acetyl-
 amino e metilsulfonilamino,
 caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais cor-
 respondentemente substituídos.

12.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a prepa-
 ração de compostos de fórmula geral I

na qual R_1 representa um grupo metilo, 1-metil-etilo,
 fenilmetilo ou 2-feniletilo,

n representa o número 2,

m representa o número 2,

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidroxil
 e R_3 representa um dos seguintes radicais:

1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
 -dioxo-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-
 -dioxo-4,4a,7,7a-tetrahidro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-
 -4-nitro, 1H-2-isoindolil-1,3(2H)-dioxo-4-amino, 1H-
 -pirrolil-2,5-dihidro-2,5-dioxo, 1-pirrolidinil-2,5-dioxo,
 8-azaespiro[4,5]decan-8-il-7,9-dioxo, 1,2-benzoisotiazol-
 -2-il-6-carboxi-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-
 -2-il-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-
 -nitro-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-
 -amino-3(2H)oxo-1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-2-il-6-
 -acetilamino-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, 1,2-benzoisotiazol-
 -2-il-6-(metilsulfonilamino)-3(2H)oxo - 1,1-dióxido, fenoxi,
 4-metilfenoxi, 4-clorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 4-cloro-
 -2-metilfenoxi, 4-acetoxifenoxi, 3-acetoxifenoxi, 4-
 -hidrofenoxi, 3-hidroxifenoxi, 4-aminofenoxi, 3-amino-
 fenoxi, 4-nitrofenoxi, 3-nitrofenoxi, 4-metoxifenoxi,
 3-metoxifenoxi, amino, acetilamino e metilsulfonilamino,
 caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais cor-
 respondentemente substituídos.

13.- Processo de acordo com uma das reivindicações 4 a 12,
 caracterizado pelo facto de compreender uma fase adicional que
 consiste em converter os compostos de fórmula geral I resultantes
 nos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, espe-
 cialmente o cloridrato, o bromidrato, o maleato, o tartarato,

o citrato e o etanodioato.

14.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de os ácidos carboxílicos que se fazem reagir com as piperidinas N-substituídas serem os ácidos:

1,3(2H)-dioxo-1H-2-isoindolacético, 1,3(2H)-dioxo-1H-2-isoindolpropanoico, 1,3(2H)-dioxo-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-isoindolacético, 1,3(2H)-dioxo-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-isoindolpropanoico, 1,3(2H)-dioxo-4,4a,7,7a-tetrahidro-1H-2-isoindolacético, 1,3(2H)-dioxo-4,4a,7,7a-tetrahidro-1H-2-isoindolpropanoico, 1,3(2H)-dioxo-4-nitro-1H-2-isoindolacético, 1,3(2H)-dioxo-4-nitro-1H-2-isoindolpropanoico, 1,3(2H)-dioxo-4-amino-1H-2-isoindolacético, 1,3(2H)-dioxo-4-amino-1H-2-isoindolpropanoico, 2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrolacético, 2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrolpropanoico, 2,5-dioxo-pirrolidinoacético, 2,5-dioxo-pirrolidinopropanoico, 7,9-dioxo-8-azaespiro[4,5]decan-8-acético, 7,9-dioxo-8-azaespiro[4,5]decan-8-propanoico, 3(2H)oxo-6-carboxi-1,2-benzisotiazol-2-acético - 1,1-dióxido, 3(2H)oxo-6-carboxi-1,2-benzisotiazol-2-propanoico-1,1-dióxido, 3(2H)oxo-1,2-benzisotiazol-2-acético - 1,1-dióxido, 3(2H)oxo-1,2-benzisotiazol-2-propanoico-1,1-dióxido, 3(2H)-oxo-6-nitro-1,2-benzisotiazol-2-acético-1,1-dióxido, 3(2H)oxo-6-nitro-1,2-benzisotiazol-2-propanoico - 1,1-dióxido,

3(2H)oxo-6-amino-1,2-benzoisotiazol-2-acético-1,1-dióxido,
 3(2H)oxo-6-amino-1,2-benzoisotiazol-2-propanoico-1,1-dióxido,
 3(2H)oxo-6-acetilamino-1,2-benzoisotiazol-2-acético - 1,1-
 -dióxido, 3(2H)oxo-6-acetilamino-1,2-benzoisotiazol-2-
 -propanoico-1,1-dióxido, 3(2H)oxo-6-(metilsulfonilamino)-
 -1,2-benzoisotiazol-2-acético-1,1-dióxido, 3(2H)oxo-6-
 -(metilsulfonilamino)-1,2-benzoisotiazol-2-propanoico - 1,1-
 -dióxido, fenoxiacético, fenoxipropanoico, 4-metil-
 fenoxiacético, 4-metilfenoxipropanoico, 4-clorofenoxi-
 acético, 4-clorofenoxipropanoico, 4-fluorofenoxiacético,
 4-fluorofenoxipropanoico, 4-cloro-2-metil-fenoxiacético,
 4-cloro-2-metil-fenoxipropanoico, 4-acetoxifenoxiacético,
 4-acetoxifenoxipropanoico, 3-acetoxifenoxiacético, 3-
 -acetoxifenoxipropanoico, 4-hidroxifenoxiacético, 4-
 -hidroxifenoxipropanoico, 3-hidroxifenoxiacético, 3-
 -hidroxifenoxipropanoico, 4-aminofenoxiacético, 4-
 -aminofenoxipropanoico, 3-aminofenoxiacético, 3-amino-
 fenoxipropanoico, 4-nitrofenoxiacético, 4-nitrofenoxi-
 propanoico, 3-nitrofenoxiacético, 3-nitrofenoxi-
 propanoico, 4-metoxifenoxiacético, 4-metoxifenoxi-
 propanoico, 3-metoxifenoxiacético, 3-metoxifenoxi-
 propanoico, 2-aminoacético, 2-aminopropanoico, 3-
 -aminopropanoico, 2-acetilamino-acético, 2-acetilamino-
 propanoico, 3-acetilamino-propanoico, 2-(metilsulfonil-
 amino)-acético, 2-(metilsulfonilamino)-propanoico, 3-

4.

-(metilsulfonilamino)-propanoico e 1,3(2H)-dioxo-~~2~~-
-metil-1H-2-isoindolacético.

15.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de os cloretos de ácidos carboxílicos que se fazem reagir com piperidinas N-substituídas serem os dos ácidos carboxílicos compreendidos na reivindicação 14.

16.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de os ésteres alifáticos inferiores de ácidos carboxílicos que se fazem reagir com as N-piperidinas N-substituídas serem os ésteres metílico, etílico e 2-metoxi-etílico dos ácidos carboxílicos compreendidos na reivindicação 14.

17.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de as piperidinas N-substituídas que se fazem reagir com ácidos carboxílicos ou os seus derivados reactivos serem:

1-metil-4-piperidinoamina, 1-etil-4-piperidinoamina,
1-(1-metiletil)-4-piperidinoamina, 1-fenilmetil-4-
-piperidinoamina, 1-(2-feniletil)-4-piperidinoamina,
1-metil-4-piperidinometanamina, 1-etil-4-piperidinometanamina,
1-(1-metiletil)-4-piperidinometanamina, 1-fenilmetil-4-
-piperidinometanamina, 1-(2-feniletil)-4-piperidino-
metanamina, 1-metil-4-piperidinoetanamina, 1-etil-4-

-piperidinoetanamina, 1-(1-metiletil)-4-piperidinoetanamina,
1-fenilmetil-4-piperidinoetanamina, 1-(2-feniletil)-4-
-piperidinoetanamina, 4-aminometil-1-fenilmetil-4-
-piperidinol, 4-aminometil-1-(2-feniletil)-4-piperidinol,
4-aminoetil-1-fenilmetil-4-piperidinol, 4-aminoetil-1-
-(2-feniletil)-4-piperidinol, 4-aminometil-1-metil-4-
-piperidinol, 4-aminometil-1-(1-metiletil)-4-piperidinol,
4-aminoetil-1-metil-4-piperidinol e 4-aminoetil-1-
-(1-metiletil)-4-piperidinol,

Lisboa, 28 de Fevereiro de 1990
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

