

P. N. nº 89.064

4.

MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.

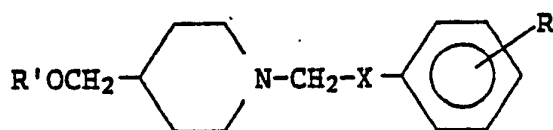
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS PIPERIDINIL-1,4-DISSUBSTITUÍDOS COM ACÇÃO ANALGÉSICA E MIORRELAXANTE"

A presente invenção refere-se a compostos piperidinil-1,4-dissubstituídos utilizáveis como analgésicos e relaxantes musculares. Um outro aspecto da presente invenção refere-se aos métodos para alívio da dor e ainda um outro refere-se a métodos para alívio dos espasmos musculares. Um grande número de compostos com actividade terapêutica analgésica são correntemente comercializados. Infelizmente, a maior parte dos analgésicos potentes são narcóticos. Os narcóticos são potencialmente viciantes e portanto propensos ao seu abuso por indivíduos susceptíveis.

Portanto, existe um grande número de compostos comercializados que são capazes de aliviar os espasmos musculares. A maior parte destes compostos possui o efeito secundário indesejável que é a sedação do doente e diminuição da sua actividade motora. Assim, será uma contribuição valiosa o desenvolvimento de analgésicos potentes que não tenham actividade narcótica e que, portanto, evitem o potencial abuso. Também poderá ser uma contribuição valiosa o desenvolvimento de relaxantes musculares que

não provoquem sedação no doente ou diminuam a sua capacidade motora. É um objectivo da presente invenção desenvolver compostos que possuem actividade terapêutica como analgésicos e como relaxantes musculares, que exibem as vantagens descritas antes. É ainda um objectivo da presente invenção desenvolver métodos para o alívio da dor que também evitem o abuso potencial destes. É ainda um objectivo da presente invenção desenvolver métodos para alívio do espasmo muscular sem causar sedação do doente nem diminuir a sua capacidade motora.

Outros aspectos e objectivos da presente invenção tornar-se-ão evidentes subsequentemente. De acordo com a presente invenção, a Requerente descobriu uma nova classe de compostos que são utilizáveis como analgésicos e como relaxantes musculares. Estes compostos podem ser representados pela fórmula geral



Fórmula I

na qual

R' representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanóilo inferior com 2 a 4 átomos de carbono ou um grupo benzilo eventualmente substituído nas posições 2-6 do núcleo

fenílico por pelo menos um átomo de halogéneo;

X representa um grupo hidroximetileno ou carbonilo;

R representa pelo menos um átomo ou grupo escolhido entre um átomo de halogéneo, grupos alquilo inferior, ou alcoxi inferior, com a condição de que o núcleo fenílico adjacente ao grupo substituinte representado por X seja sempre: a) substituído por pelo menos um átomo de flúor ou b) dissustituído nas posições 2 e 4 por um grupo alquilo inferior ou alcoxi inferior;

ou os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Tal como se utiliza nesta memória descritiva:

a) a designação "grupo hidroximetileno" refere-se à estrutura -CHOH-;

b) a designação "grupo carbonilo" refere-se à estrutura $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$;

c) a designação "halogéneo" refere-se a um átomo de flúor, cloro ou bromo;

d) a designação "grupo alquilo inferior" refere-se a um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo,

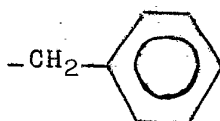
isopropilo, n-butilo e isobutilo;

e) a designação "grupo alcoxi inferior" refere-se a um grupo alcoxi de cadeia linear ou ramificada 1 a 4 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi e isobutoxi;

f) as designações "acilo" e "alcanoílo" referem-se à estrutura seguinte:

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3 \end{array}$$
 na qual n representa um número inteiro de zero a 2;

g) A designação "benzilo" refere-se à estrutura



A expressão "sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" aplica-se a qualquer sal de adição de ácido orgânico ou inorgânico não tóxico dos compostos básicos representados pela fórmula geral I. Ácidos inorgânicos representativos que podem formar sais apropriados incluem o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e sais de ácido e metal tais como o mono-hidrogeno ortofosfato de sódio e o hidrogeno-sulfato de potássio.

Ácidos orgânicos representativos que podem formar sais apropriados incluem os ácido mono-, di- e tricarboxílicos. São representativos os ácidos tais como o ácido acético, ácido gli-

cólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzóico, ácido hidroxibenzóico, ácido fenilacético, ácido cinâmico, ácido salicílico, ácido 2-fenoxibenzóico e ácidos sulfônicos tais como o ácido metano-sulfônico e o ácido 2-hidroxietano-sulfônico e o ácido p-tolueno-sulfônico.

Alguns dos compostos da presente invenção apresentam actividade óptica. Considera-se que qualquer referência nesta memória descritiva aos compostos da presente invenção abrange quer um estereoisómero específico, quer uma mistura de estereoisómeros.

Para que os compostos da presente invenção exibam as propriedades terapêuticas úteis descritas antes é necessário que o núcleo fenílico adjacente ao substituinte representado por o símbolo X seja sempre: a) substituído por pelo menos um átomo de flúor, ou b) dissustituído nas posições 2 e 4 por um substituinte escolhido entre um grupo alquilo inferior ou alcoxi inferior.

Exemplos de analgésicos não narcóticos apropriados e de compostos relaxantes musculares não sedantes representados pela fórmula geral I são os compostos escolhidos entre:

- 1) α -(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidinoetanol;
- 2) α -(2,4-dimetilfenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidinoetanol;
- 3) 1-(4-fluorofenil)-2- $\angle$ 4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-etanona;
- 4) 1-(2,4-dimetilfenil)-2- $\angle$ 4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-etanona;
- 5) 1-(4-fluorofenil)-2- $\angle$ 4- $\angle$ (1-oxopropoxi)metil]-1-piperidinil]-etanona;
- 6) 1-(2,4-dimetilfenil)-2- $\angle$ 4- $\angle$ (1-oxopropoxi)metil]-1-piperidinil]-etanona;
- 7) 1-(4-fluorofenil)-2- $\angle$ 4-(benziloximetil)-1-piperidinil]-etanona;
- 8) α -(4-fluorofenil)-4-(benziloximetil)-1-piperidinoetanol;
- 9) 1-(4-fluorofenil)-2- $\angle$ 4-(4-fluorobenziloximetil)-1-piperidinil]-etanona, e;
- 10) α -(4-fluorofenil)-4-(4-fluorobenziloximetil)-1-piperidino-etanol.

Os compostos correntemente preferidos da presente invenção são aqueles em que o núcleo fenílico adjacente ao substituinte representado pelo símbolo X é monossustituído por

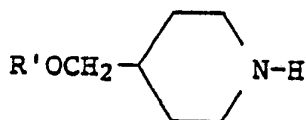
um átomo de flúor. Os compostos mais preferidos da presente invenção são aqueles em que o átomo de flúor está localizado na posição 4 do núcleo fenílico adjacente ao substituinte representado por X.

Exemplos representativos dos compostos mais preferidos de acordo com a presente invenção são os compostos escolhidos entre a-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidinoetanol, 1-(4-fluorofenil)-2- $\diagup$ 4-(hidroximetil)-1-piperidinil $\diagdown$ -etanona e 1-(4-fluorofenil)-2- $\diagup$ 4- $\diagup$ (1-oxopropoxi)-metil $\diagdown$ -1-piperidinil $\diagdown$ -etanona.

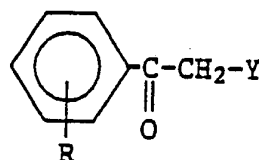
Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados por técnicas conhecidas dos especialistas na matéria. A seguir descreve-se uma nova forma de preparação, normalmente preferida, destes compostos.

Se o composto desejado for uma etanona 1,2-dissubstituída, (isto é, em que X representa um grupo carbonilo como se definiu para a fórmula geral I), então é preferida a síntese seguinte.

Os compostos iniciais são a piperidina 4-substituída, como se descreveu para a fórmula geral II na qual R' tem o significado definido para a fórmula geral I; e uma acetofenona 2-halogeno-substituída como se descreveu para a fórmula geral III na qual R tem o significado definido para a fórmula geral I e Y representa um átomo de halogéneo, de preferência cloro.



(II)



(III)

A piperidina 4-substituída deverá corresponder sob o ponto de vista estrutural aos seus correlativos na etanona 1,2-disubstituída desejada, uma vez que todos os seus substituintes serão mantidos no produto final. De um mesmo modo, a acetofenona 2-halogeno-substituída deve corresponder estruturalmente aos seus correlativos na etanona 1,2-dissubstituída desejada, uma vez que todos os seus substituintes, com exceção do átomo de halogéneo na posição representada pelo símbolo Y serão mantidos no produto final.

Por exemplo, se se pretende o composto 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-etanona, então o composto inicial preferido será a) 4-hidroximetilpiperidina e b) 2-cloro-4'-fluoroacetofenona.

Se o composto inicial preferido de fórmula geral II não existir, (isto é, uma piperidina 4-substituída na qual R' corresponde estruturalmente ao seu correlativo na etanona 1,2-dissubsti

tuída desejada) então R' pode ser adicionado à estrutura após a formação da etanona 1,2-dissubstituída. Isto pode ser realizado por técnicas convencionais.

Correntemente, prefere-se que as concentrações equimolares aproximadas de piperidina 4-substituída e acetofenona 2-halogeno-substituída sejam utilizadas na síntese. Um ligeiro excesso de qualquer dos reagentes não é prejudicial à síntese.

Também se prefere que a reacção se realize na presença de uma base orgânica ou inorgânica. Correntemente, é preferida a trietilamina. A base deverá de preferência estar presente num excesso molar relativamente à piperidina 4-substituída.

Também se prefere que a reacção se realize na presença de um iodeto de metal alcalino como catalisador. O iodeto de sódio é normalmente preferido. O catalisador de iodeto de metal alcalino está presente, de preferência em uma quantidade compreendida entre 0,1 e 1 mole por cento da quantidade de piperidina 4-substituída presente na zona reaccional.

A piperidina 4-substituída e a acetofenona 2-halogeno-substituída são agitadas conjuntamente, de preferência, durante um período compreendido entre 1 e 30 horas. Prefere-se que a reacção seja conduzida a uma temperatura compreendida entre 25° e 115°C. Também se prefere que a reacção se realize no seio de um dissolvente orgânico. Exemplos representativos de dissolventes

apropriados incluem o diclorometano, metanol, tetra-hidrofurano, tolueno, clorofórmio e similares.

A etanona 1,2-dissubstituída obtida antes pode ser recolhida do meio reaccional por técnicas conhecidas. Uma técnica apropriada é a extracção do meio reaccional com um dissolvente orgânico, após a adição de água a esse meio. A etanona 1,2-dissubstituída desejada será detectada na fase orgânica.

A etanona 1,2-dissubstituída pode em seguida ser purificada por técnicas conhecidas. Uma dessas técnicas apropriadas é a recristalização com o sistema de dissolventes adequado.

Exemplos representativos de sistemas de dissolventes adequados que correntemente são utilizados incluem um sistema metanol/2-butanona, metanol/acetato de etilo, clorofórmio/benzeno e acetato de etilo/hexanos se o composto pretendido está presente sob a forma de um sal de adição de ácido. Sistemas de clorofórmio, /benzeno, metanol/água e acetato de etilo/hexanos são sistemas representativos que servem como exemplo de sistemas de dissolventes apropriados frequentemente utilizados se o composto desejado está presente sob a forma de base livre. Outros sistemas de dissolventes apropriados são conhecidos pelos especialistas na matéria e também podem ser utilizados.

Se o composto pretendido for o etanol 1,2-dissubstituído (isto é, na fórmula geral I, X representa um grupo hidroximetileno

então é preferida a síntese seguinte.

Uma etanona 1,2-dissubstituída que corresponde estruturalmente ao etanol 1,2-dissubstituído desejado deve ser preparada pela forma previamente descrita. O grupo carbonilo localizado no carbono 1- da etanona-1,2-dissubstituída pode ser reduzida a álcool, que em seguida produz o etanol 1,2-dissubstituído desejado.

Por exemplo, a redução da etanona 1,2-dissubstituída, 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-etanona origina o α -(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperinoetanol.

A redução da etanona-1,2-dissubstituída pode ser realizada com uma variedade de agentes de redução conhecidos da técnica. São exemplos representativos o hidreto de alumínio e lítio e o boro-hidreto de sódio como agentes de redução apropriados. Normalmente, utiliza-se o hidreto de alumínio e lítio.

No meio reaccional é preferível uma presença do agente de redução em um excesso molar relativamente à quantidade de etanona 1,2-dissubstituída presente e ainda de maior preferência ele estará presente em uma proporção molar compreendida entre 2 e 4 moles de agente de redução para cada molécula de etanona 1,2-dissubstituída utilizada.

Correntemente, prefere-se que a reacção de redução se realize a uma temperatura compreendida entre 0° e 25°C durante um período compreendido entre 1 e 24 horas. Também é normalmente preferido que a reacção seja realizada no seio de um dissolvente orgânico. Exemplos representativos de dissolventes apropriados incluem o

tetra-hidrofurano ou o éter. O metanol é apropriado para se utilizar com o boro-hidreto de sódio.

Após a redução estar completa prefere-se que a reacção seja interrompida mediante adição de água.

O etanol 1,2-dissubstituído pode em seguida ser recolhido do meio reaccional mediante aplicação de numerosas técnicas conhecidas. O etanol 1,2-dissubstituído pode ser recuperado por extracção com um dissolvente orgânico após adição de água ao meio reaccional. De um modo alternativo, o etanol 1,2-dissubstituído pode ser recolhido por filtração.

O etanol 1,2-dissubstituído pode ser purificado mediante aplicação de diversas técnicas conhecidas tais como a recristalização por meio de um sistema de dissolventes apropriado. Exemplos representativos de sistemas de dissolventes apropriados que são correntemente utilizados incluem os sistemas de metanol/2-butanona, metanol/acetato de etilo, clorofórmio/benzeno e acetato de etilo/hexanos, se o composto que se pretende estiver presente sob a forma de um sal de adição de ácido. Os sistemas de clorofórmio/benzeno, metanol/água e acetato de etilo/hexano são representativos de exemplos apropriados de sistemas de dissolventes correntemente utilizados se o composto que se deseja estiver presente sob a forma de base livre. Podem utilizar-se também outros sistemas de dissolventes apropriados conhecidos pelos especialistas na matéria.

Como se referiu antes, os compostos representados pela fórmula geral I podem ser utilizados como agentes analgésicos. Os compostos possuem um nível de potência suficiente para inibir a sensação de dor a níveis graves que está correntemente associada com condições tais como as metástases dos carcinomas, enfarte do miocárdio ou traumatismos.

Apesar do elevado nível de potência, os compostos não exibem actividade narcótica. Isto significa que estes são isentos de um abuso potencial que acompanha a maior parte dos analgésicos.

Uma maneira de demonstrar a utilidade analgésica destes compostos é realizar o seguinte protocolo de ensaio.

Deve administrar-se a entre 5 e 10 murganhos uma dose compreendida entre 0,1 e 200 mg/kg do composto por via subcutânea ou intragástrica. Trinta minutos após a administração do composto em ensaio, o murganho deve ser injectado por via intraperitoneal com 0,4 ml de uma solução a 0,25% v/v de ácido acético.

Cinco minutos após a administração do ácido acético, o murganho deve ser observado para se detectarem sinais de mau estar e contorções indicativas de dor.

Um composto é considerado como possuindo uma actividade analgésica significativa se o murganho a que se administrou o referido composto não exhibe sinais de dor durante o ensaio (isto é, mau estar e contorções).

Uma maneira de demonstrar as propriedades não narcóticas destes compostos é o protocolo de ensaio seguinte:

São administrados a 3 murganhos até 800 mg/kg do composto em ensaio por via subcutânea. Trinta minutos depois, o murganho deve ser colocado sobre uma placa quente que foi aquecida à temperatura de 55°C. O composto é considerado como isento de acção narcótica se o murganho salta nos primeiros 20 segundos após ser colocado inicialmente sobre a placa quente.

Uma maneira de demonstrar a utilidade dos presentes compostos como relaxantes musculares consiste na sua capacidade para antagonizar a contracção constante do músculo sacrococcígeo dorsal no murganho causada tipicamente pela administração da morfina (Ensaio da Cauda de Straub). Este facto pode ser demonstrado da forma seguinte:

Administraram-se entre 0,1 e 200 mg/kg do composto a grupos de 5 a 10 murganhos. Cinco minutos depois são administrados 60 mg/kg de morfina por via subcutânea. Os murganhos são observados 30 minutos após a administração da morfina para se determinar se o composto em ensaio bloqueou a capacidade da morfina para provocar a contracção constante do músculo dorsal sacrococcígeo do murganho. A contracção deste músculo provoca a elevação da cauda do murganho para um ângulo de pelo menos 90°. Assim, se um composto possui actividade de relaxante muscular a cauda do murganho não se eleva.

Uma forma de demonstrar que os compostos da presente invenção não diminuem a actividade motora ou provocam sedação é através do protocolo de ensaio seguinte:

Os murganhos são inicialmente escolhidos para serem utilizados no ensaio colocando-os sobre um veio horizontal que roda com uma velocidade de 15 rpm. Os animais que caem durante o intervalo de 120 segundos são excluídos do ensaio subsequente.

Os murganhos que satisfazem ao ensaio descrito antes são em seguida administrados por via subcutânea ou por via intragástrica com 800 mg/kg do composto em ensaio.

Após 30 minutos, os murganhos são colocados novamente na veio horizontal rotativo e observados durante 90 segundos.

A fim de se determinar se o composto não possui acção sedativa e não diminui a capacidade motora é necessário interpretar os resultados deste ensaio à luz da DE_{50} obtida através do ensaio da Cauda de Straub referido antes. Um composto é considerado como não possuindo acção sedativa nem diminuidora da capacidade motora se a proporção entre a dose com que aproximadamente metade dos murganhos caem do veio rotativo e a dose com que aproximadamente metade dos murganhos não apresenta a contracção dos músculos sacro-coccígeos dorsais induzida pela morfina é cerca de 2:1 ou superior.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados por diversas vias. São eficazes quando administrados por via oral.

Os compostos também podem ser administrados por via parentérica, isto é, subcutânea, endovenosa, intramuscular ou intraperitoneal.

É normalmente preferido que os compostos sejam administrados por via parentérica. A quantidade de compostos variará dependendo do doente, do modo de administração e da gravidade da condição a ser tratada. Administrações diárias reiteradas dos compostos podem ser desejadas e poderão variar com o estado do doente e a forma de administração.

Ainda que a dose requerida varie de doente para doente, geralmente prefere-se que os compostos da presente invenção sejam administrados com uma dose compreendida entre 0,1 e 200 mg/kg de peso corporal por dia, quando administrados por via oral ou parentérica. Esta escala de doses é aplicável se os compostos forem utilizados como agentes analgésicos ou relaxantes musculares.

Tal como se utiliza neste pedido de patente de invenção, o termo "doente" refere-se a um animal de sangue quente. Assim, os compostos são eficazes para alívio da dor e do espasmo muscular nas aves tais como galinhas e perús; ou em animais mamíferos tais como os seres humanos, primatas, carneiros, cavalos, gado, porcos, cães, gatos, ratos e murganhos, etc.

Para administração por via oral, os compostos podem ser formulados sob a forma de composições líquidas ou sólidas, tais como cápsulas, pílulas, comprimidos, pastilhas, produtos fundíveis,

pós, suspensões ou emulsões. As formas de dosagem unitária sólidas podem ser cápsulas, usualmente cápsulas de gelatina que contêm, por exemplo, agentes tensioactivos, agentes lubrificantes e cargas inertes tais como lactose, sacarose e amido de milho ou podem ser composições de libertação prolongada.

Num outro aspecto, os compostos de fórmula geral I podem ser apresentados em comprimidos com bases convencionais tais como lactose, sacarose e amido de milho em associação com agentes ligantes tais como acácia, amido de milho ou gelatina, agentes de desagregação tais como amido de batata ou o ácido alginico e um agente lubrificante tal como ácido esteárico ou estearato de magnésio. As composições líquidas são preparadas mediante dissolução do ingrediente activo em um dissolvente aceitável em farmácia aquosa ou não aquoso, que pode também conter agentes de suspensão, agentes edulcorantes, agentes apaladantes e agentes conservantes como é conhecido da técnica.

Para administração parentérica, os compostos podem ser dissolvidos em um veículo farmacêutico aceitável sob o ponto de vista fisiológico e administrados quer em solução quer em suspensão. Veículos farmacêuticos apropriados exemplificativos são a água, a solução de cloreto de sódio, soluções de dextrose, soluções de frutose, etanol ou óleos de origem animal, vegetal ou sintética. Os veículos farmacêuticos também podem conter agentes conservantes, agentes tampão, etc., tal como são conhecidos na técnica.

Os exemplos que se seguem são apresentados a fim de se ilustrar de um modo mais conveniente a presente invenção. Contudo, não foram concebidos para limitar de qualquer forma o âmbito da presente invenção.

EXEMPLO 1

A finalidade deste exemplo é demonstrar uma forma de preparação do composto cloridrato de 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-etanona.

A uma solução de 4,0 g (34,8 mmoles) de 4-hidroximetil-piperidina em 150 ml de tetra-hidrofurano, adicionaram-se 9,6 ml (69,6 mmoles) de trietilamina, 6,5 g (38,3 mmoles) de 2-cloro-4'-fluoroacetofenona, e uma quantidade catalítica de iodeto de sódio. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Após agitação, a mistura reaccional foi vertida sobre uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e em seguida extraída com acetato de etilo, de que resultou uma fase orgânica que se separou.

A fase orgânica foi em seguida seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada num evaporador rotativo. O óleo vermelho espesso resultante foi em seguida diluído com cloreto de metileno, fazendo-se depois borbulhar de ácido clorídrico gasoso na solução. Esta mistura foi depois concentrada num evaporador rotativo. O cloridrato de 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(hidroximetil)-1-

-piperidinil]-etanona foi purificado por recristalização com um sistema de solventes composto por metanol e 2-butanona. Obti-
veram-se 7,18 g (25 mmoles) do produto desejado com o p.f. 250°C.

EXEMPLO 2

A finalidade deste exemplo é demonstrar a forma de prepara-
ção de um composto da presente invenção em que o substituinte dese-
jado no núcleo 4-piridinil-substituído, (isto é, R'), não é facil-
mente obtido como composto inicial. Nesta situação, o substituinte
pode ser adicionado após a formação da etanona 1,2-dissubstituída.

O composto desejado nesta situação é 1-(4-fluorofenil)-2-
-4-[(1-oxipropoxi)-metil]-1-piperidinil]-etanona. Contudo, a
4-(1-oxopropoxi)-metilpiperidina não é comercializada como compos-
to inicial. Portanto a etanona 1,2-dissubstituída foi preparada de
modo a seguir descrito.

Prepararam-se 2,3 g (8,0 mmoles) de 1-(4-fluorofenil)-2-
-4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-etanona do modo descrito no exem-
plo 1.

Este composto foi em seguida dissolvido em 200 ml de tetra-
-hidrofurano. A esta solução adicionaram-se 1,6 g (12,0 mmoles) de
anidrido propiônico, 5 g (59 mmoles) de carbonato de hidrogênio e

sódio e uma quantidade catalítica de 4-dimetilaminopiridina. Esta mistura foi em seguida agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reaccional foi em seguida misturada com água destilada. A solução resultante foi extraída com acetato de etilo.

A fase orgânica obtida antes foi separada e em seguida lavada com uma solução a 10% de ácido clorídrico aquoso. A fase aquosa resultante foi separada e neutralizada com carbonato de hidrogénio e sódio sob a forma sólida. Esta solução foi extraída com acetato de etilo e a fase orgânica resultante preservada.

Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e fez-se borbulhar no filtrado resultante ácido clorídrico gasoso.

O cloridrato de 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(1-oxipropoxi)-metil]-1-piperidinil-etanona foi recuperado por recristalização a partir do sistema de dissolventes composto por clorofórmio e benzeno.

Obteve-se 1,1 g (3,2 mmoles) de cloridrato de 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(1-oxipropoxi)-metil]-1-piperidinil-etanona que apresentou um p.f. de 170°-174°C.

EXEMPLO 3

A finalidade deste exemplo é demonstrar a forma de preparação dos compostos etanol 1,2-dissubstituídos de acordo com a pre-

sente invenção. Isto realizou-se do seguinte modo:

Primeiramente, preparou-se a etanona 1,2-dissubstituída, cloridrato de 1-(4-fluorofenil)-2- $\sqrt{4}$ -(carbometoxi)-1-piperidinil/-etanona da seguinte forma:

A uma suspensão de 20g (112 mmoles) de cloridrato de 4-carbometoxipiperidina em 300 ml de cloreto de metileno, adicionaram-se 30 g (357 mmoles) de carbonato de hidrogénio e sódio e em seguida 21,1 g (123 mmoles) de 2-cloro-4'-fluoroacetofenona.

Esta mistura foi submetida a refluxo durante 24 horas, à temperatura de 40°C. Após o refluxo, a mistura reaccional foi vertida sobre água destilada e extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica separada foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada num evaporador rotativo.

O concentrado resultante foi adicionado a uma solução de ácido clorídrico metanólica.

Purificou-se a etanona 1,2-dissubstituída, cloridrato de 1-(4-fluorofenil)-2- $\sqrt{4}$ -(carbometoxi)-1-piperidinil/-etanona por recristalização com um sistema de dissolventes constituído por metanol/2-butanona. Obtiveram-se 23,2 g (73,6 mmoles) do produto desejado.

P.f. 170°C.

Em seguida, reduziram-se 10 g deste composto a fim de se obter o etanol 1,2-dissubstituído desejado, α -(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidenoetanol. Esta redução realizou-se da seguinte forma:

Misturaram-se 10,0 g (31,7 mmoles) da etanona 1,2-dissubstituída, cloridrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(4-(carbometoxi)-1-piperidinil)-etanona com 500 ml de tetra-hidrofurano. A suspensão foi arrefecida à temperatura de 0°C e adicionada com 4,8 g (127 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio durante aproximadamente 15 minutos. A solução foi agitada durante 15 horas à temperatura ambiente e em seguida arrefeceu-se a mistura reaccional à temperatura de 0°C e tratou-se com 30 ml de água. Esta mistura foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente e a seguir filtrada. Após filtração, foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada num evaporador rotativo. O produto concentrado obtido deste modo foi a seguir colocado num sistema de dissolventes composto por metanol e água e submetido a recristalização.

Obtiveram-se 7,0 g (27,7 mmoles) de α -(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidenoetanol.

P.f. 113°C.

EXEMPLO 4

A finalidade deste exemplo é demonstrar um método para a preparação de um composto de fórmula geral I, de acordo com a pre

sente invenção, na qual R' representa um grupo benzilo substituído.

A uma solução de 20,0 g (150 mmoles) de ácido isonipecótico em 200 ml de água, adicionaram-se 20 g (190 mmoles) de carbonato de sódio e 37,2 g (170 mmoles) de dicarbonato de di-t-butilo. A suspensão foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente e extraída com éter. Acidificou-se a camada aquosa para um pH de cerca de 4 com solução aquosa a 10% de ácido clorídrico e extraiu-se com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada para fornecer 31,4 g do éster t-butílico do ácido 4-carboxi-piperidina-1-carboxílico sob a forma de um produto sólido branco.

P.f. 146°-150°C.

A uma solução, à temperatura de 0°C, de 15,0 g (65,5 mmoles) do éster t-butílico do ácido 4-carboxi-piperidina-1-carboxílico obtido antes, em 200 ml de tetra-hidrofurano anidro, sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 98,2 ml (98,2 mmoles) de borano 1,0 M em tetra-hidrofurano durante 10 minutos. A mistura reaccional foi agitada durante mais 4 horas à temperatura ambiente e diluída com 500 ml de solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada para fornecer 14,1 g do éster t-butílico do ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico sob a forma de um sólido branco.

P.f. 75°-76°C.

A uma solução constituída por 5,0 g (23,2 mmoles) de éster t-butílico do ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico obtido antes em 100 ml de dimetilformamida, adicionaram-se 1,2 g (25,6 mmoles) de hidreto de sódio a 50% disperso em óleo. Após agitação durante 30 minutos, adicionaram-se 5,0 g (34,9 mmoles) de cloreto de 4-fluorobenzilo, seguido da adição de uma quantidade catalítica de iodeto de tetrabutylamónio. A suspensão foi agitada durante mais 24 horas e diluída com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e extraída com éter. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada. O óleo resultante foi tratado com ácido clorídrico metanólico durante 4 horas. Obteve-se um sólido branco, que após concentração foi filtrado e lavado com hexano. Obtiveram-se 5,1 g de cloridrato de 4-(4-flúor-benziloximetil)-piperidina com p.f. 142°-145°C.

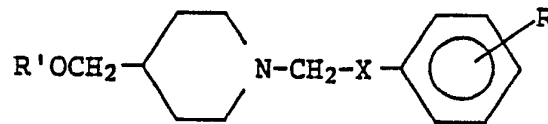
A uma solução de 1,4 g (6,3 mmoles) de 4-(4-fluorobenziloximetil)-piperidina, obtida deste modo, em 125 ml de metanol, adicionaram-se 1,3 g (12,6 mmoles) de trietilamina e 1,4 g (9,4 mmoles) de 2-cloro-4-fluoroacetofenona. Após 24 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi diluída com solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e extraída com clorofórmio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica, utilizando-se como eluente acetato de etilo em hexano a 30%. O óleo resultante foi isolado sob a forma de cloridrato, que se recristalizou com acetato de etil

lo para se obter 0,90 g de cloridrato de 1-(4-fluorofenil)-2-
-/[4-(4-fluorobenziloximetil)-1-piperidinil]/-etanona sob a forma
de um sólido branco.

P.f. 155°-158°C.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



Fórmula I

na qual

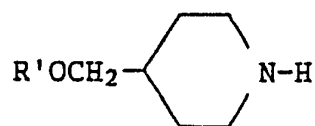
R' representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanoílo inferior comportando 2 a 4 átomos de carbono ou um grupo benzilo eventualmente substituído por pelo menos um átomo de halogéneo nas posições 2-6 do núcleo fenilo;

X representa um grupo hidroximetileno ou carbonilo;

R representa pelo menos um radical escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo inferior ou alcoxi inferior com a condição de o núcleo fenílico adjacente ao substituinte representado pelo símbolo X comportar sempre: a) como substituinte pelo menos um átomo de flúor ou b) dois substituintes nas posições 2 e 4 escolhidos entre grupos alquilo inferior ou alcoxi inferior;

e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico caracterizado pelo facto:

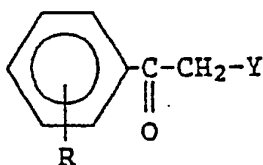
a) de se fazer reagir uma piperidina-4-substituída de fórmula geral



II

na qual R' tem o significado definido antes;

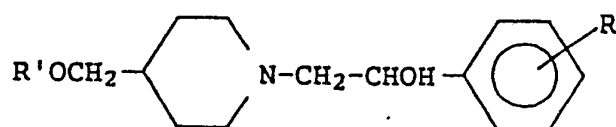
b) com uma acetofenona 2-halogeno-substituída de fórmula geral



III

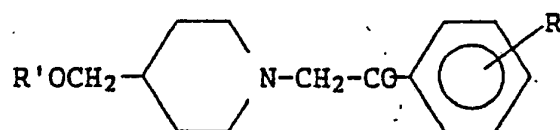
na qual Y representa um átomo de halogéneo, de preferência cloro, e R tem o significado como definido antes;

c) de se reduzir um composto de fórmula geral I obtido antes



na qual R e R' têm os significados definidos antes sob condições de redução com um agente de redução apropriado.

2. Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

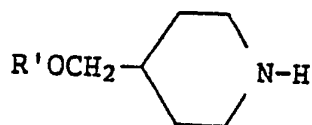
R' representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanoílo inferior com 2 a 4 átomos de carbono ou um

grupo benzilo comportando eventualmente, como substituinte, pelo menos um átomo de halogéneo nas posições de 2-6 do núcleo fenílico;

R representa pelo menos um radical escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo inferior ou alcoxi inferior, com a condição de o núcleo fenílico adjacente ao grupo carbonilo comportar sempre: a) pelo menos como substituinte um átomo de flúor ou b) dois substituintes nas posições 2 e 4 escolhidos entre grupos alquilo inferior ou alcoxi inferior;

caracterizado pelo facto:

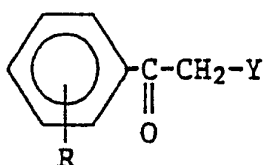
a) de se fazer reagir uma piperidina-4-substituída de fórmula geral



II

na qual R' tem o significado definido antes;

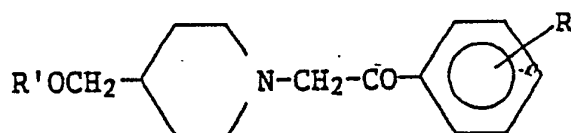
b) com uma acetofenona 2-halogeno-substituída de fórmula geral



III

na qual Y representa um átomo de halogéneo, de preferência cloro, e R tem o significado como definido antes.

3. Processo para preparação de compostos de fórmula geral

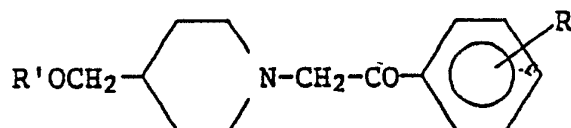


na qual

R' representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior comportando 2 a 4 átomos de carbono ou um grupo benzilo comportando eventualmente, como substituinte, pelo menos um átomo de halogéneo nas posições de 2-6 do núcleo fenílico;

R representa pelo menos um radical escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo inferior ou alcoxí inferior, com a condição de o núcleo fenílico adjacente ao grupo carbinol comportar sempre: a) pelo menos como substituinte um átomo de flúor, ou b) dois substituintes nas posições 2 e 4 escolhidos entre grupos alquilo inferior ou alcoxí inferior;

e dos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se reduzir um composto de fórmula geral



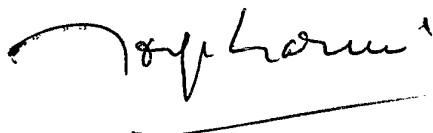
na qual R e R' têm os significados definidos antes, sob condições de redução com um agente de redução apropriado.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R representa pelo menos um átomo de flúor, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de α -(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidinoetanol, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.
6. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de α -(2,4-dimetilfenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidinoetanol, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.
7. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 1-(4-fluorofenil)-2- $\sqrt[4]{(1\text{-oxopropoxi})\text{-metil}}$ -1-piperidinil/-etanona, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.
8. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 1-(2,4-dimetilfenil)-2- $\sqrt[4]{(1\text{-oxopropoxi})\text{-metil}}$ -1-piperidinil/-etanona, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.
9. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 1-(4-fluorofenil)-2- $\sqrt[4]{(1\text{-oxopropoxi})\text{-metil}}$ -1-piperidinil/-etanona, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

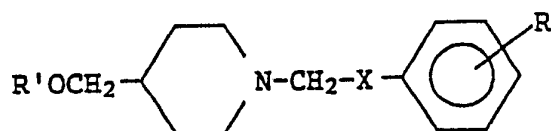
10. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 1-(2,4-dimetilfenil)-2-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-etanona, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.
11. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(benziloximetil)-1-piperidinil]-etanona, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.
12. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de α -(4-fluorofenil)-4-(benziloximetil)-1-piperidinoetanol, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.
13. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(4-fluorobenziloxi-metil)-1-piperidinil]-etanona, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.
14. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de α -(4-fluorofenil)-4-(4-fluorobenziloximetil)-1-piperidinoetanol, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

Lisboa, 23 de Novembro de 1988
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



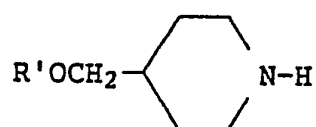
RESUMO

Descreve-se um processo para a preparação de compostos derivados de 1,4-dissubstituído-piperidinil de fórmula geral



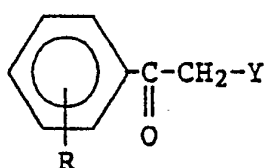
I

que consiste em se fazer reagir uma piperidina 4-substituída de fórmula geral



II

com uma acetofenona 2-halogeno-substituída de fórmula geral

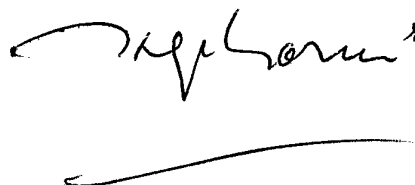


III

e, eventualmente, em reduzir o composto assim obtido sob condições de redução mediante um agente de redução apropriado.

Os compostos obtidos têm acção analgésica e miorelaxante

Lisboa, 23 de Novembro de 1988
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. J. L. L.', followed by a long horizontal flourish line.