

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100.855

REQUERENTE: SMITHKLINE BEECHAM p.l.c., britânica, industrial, com sede em New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, Inglaterra

EPÍGRAFE: "UTILIZAÇÃO DE UM COMPOSTO HETEROCÍCLICO BICÍCLICO, EM ESPECIAL UM DERIVADO DE BENZODIOXANO, PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO"

INVENTORES: FRANCIS DAVID KING, LARAMIE MARY GASTER, KEITH RAYMOND MULHOLLAND, SHIRLEY KATHERINE RAHMAN, PAUL ADRIAN WYMAN, GARETH JOHN SANGER, KAY ALISON WARDLE, GORDON BAXTER e GUY ANTHONY KENNETT e ALBERTO JULIO KAUMANN, residentes no Reino Unido

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. Reino Unido, em 12 e 14 de Setembro, 23 e 24 de Outubro de 1991 e 23 de Janeiro, 6 de Fevereiro e 7 de Julho de 1992, sob os Nos.GB91 19449.8, GB91 19692.3, GB91 22473.3, GB91 22474.1, GB91 22624.1, GB92 01413.3, GB92 01414.1, GB92 02510.5 e GB92 14399.9.

84.855

~~SECRET~~

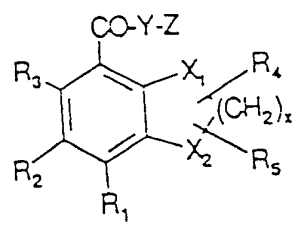
"UTILIZAÇÃO DE UM COMPOSTO HETEROCÍCLICO BICÍCLICO, EM ESPECIAL
UM DERIVADO DE BENZODIOXANO, PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito à utilização de um composto da fórmula (I):



(I)

ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que X₁-(CH₂)_x-X₂ forma um anel com 5 a 7 membros em que X₁ representa O ou S; X₂ representa O, S, NR ou NRCO, onde R representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; x representa 1, 2 ou 3; R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ representam, por exemplo, hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; Y representa O ou NH; e Z é, por exemplo, piperidilmetilo substituído; ou de um composto da

fórmula (I) em que a ligação CO-Y foi substituída por um bio-isó-
tero heterocíclico; na preparação de um medicamento para utiliza-
ção no tratamento de perturbações gastrointestinais, de perturba-
ções cardiovasculares e de perturbações do sistema nervoso
central.

O presente invento diz respeito ao uso de compostos como antagonistas de receptores 5-HT₄ no tratamento de perturbações gastrointestinais, perturbações do sistema nervoso central (SNC) e/ou perturbações cardiovasculares bem como a determinados novos compostos com actividade antagonista de receptores 5-HT₄.

Em European Journal of Pharmacology 1988, 146, 187-188 e em Arch. Pharmacol de Naumyn-Schmiedeberg 1989, 340, 403-410 descreve-se um receptor de 5-hidroxitriptamina não clássico, presentemente designado por receptor 5-HT₄, e como o ICS-205-930, que também é um receptor 5-HT₃, antagoniza este receptor.

Alguns antagonistas de receptores 5-HT₃ foram revelados como sendo potencialmente úteis no tratamento de determinados aspectos do síndrome dos intestinos irritáveis (IBS = "irritable bowel syndrome") (ver o pedido de patente europeia nº 189002 (Sandoz Limited) e o pedido de patente europeia nº 201165 (Beecham Group p.l.c.)

As interacções dos receptores 5-HT₃ de potencial utilidade no tratamento do IBS são as associadas quer a dor visceral e a uma percepção anormal dos aspectos sensoriais desta doença quer à capacidade de causar prisão de ventre em voluntários demonstrada por antagonistas de receptores 5-HT₃.

Alguns antagonistas de receptores 5-HT₃ foram revelados como sendo potencialmente úteis no tratamento de perturbações gastrointestinais associadas com a motilidade do intestino delgado (ver o pedido de patente europeia nº 189002 (Sandoz Limited) e o pedido de patente europeia nº 226266 (Glaxo Group Ltd.)). Os antagonistas dos receptores 5-HT₃ são igualmente bem conhecidos agentes antieméticos tais como ondansetron,

granisetron e tropisetron (ver o artigo de F.D. King e G.J. Sanger em *Drugs of the Future*, 1989, 14 (9), 875).

O pedido de patente PCT/GB91/00650 (Smith Kline e French Laboratories Limited) descreve a utilização de antagonistas do receptor 5-HT₄ cardíaco no tratamento de arritmias da aurícula e de trombooses.

O pedido de patente europeia nº36269 (Beecham Group p.l.c.) descreve um grupo de compostos potencialmente úteis no tratamento de perturbações da motilidade gastrointestinal.

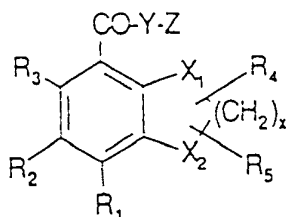
O pedido de patente WO 92/10494 (Beecham Group p.l.c.) descreve antagonistas de receptores 5-HT₃ derivados de um núcleo de ácido benzóico di-substituído nas posições 2 e 3 com alcileno-dioxi.

Foi agora descoberto que alguns dos compostos abrangidos pelas fórmulas gerais reveladas no presente invento e compostos análogos têm propriedades antagonistas de receptores 5-HT₄ sendo portanto potencialmente úteis no tratamento de IBS ou de arritmias da aurícula e de trombooses.

Os compostos de acordo com o presente invento são também potencialmente úteis no tratamento de perturbações do SNC, tais como ansiedade e/ou enxaqueca, no tratamento de perturbações da motilidade do intestino delgado e como agentes antieméticos.

No âmbito do presente invento, o termo "tratamento" abrange, se adequado, a profilaxia.

Em conformidade, o presente invento diz respeito ao uso de um composto da fórmula geral (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável,



(I)

em que

$X_1-(CH_2)_x-X_2$ forma um anel com 5 a 7 membros onde

X_1 representa O ou S,

X_2 representa O, S, NR ou NRCO em que

R representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono,

x tem o valor 1, 2 ou 3,

R_1 representa hidrogénio, amino, halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono,

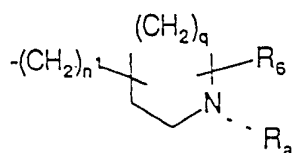
R_2 representa hidrogénio, halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, nitro, amino ou alquiltio com 1 a 6 átomos de carbono,

R_3 representa hidrogênio, halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono ou amino,

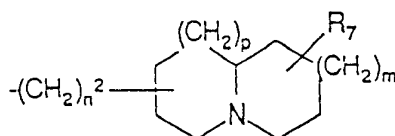
R_4 e R_5 representam, independentemente um do outro hidrogênio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono,

Y representa O ou NH,

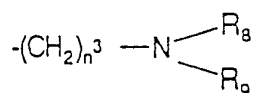
Z tem uma das subfórmulas (a), (b) ou (c),



(a)



(b)



(c)

em que

$-(CH_2)_{n^1}$, onde n^1 representa 1, 2, 3 ou 4, está ligado a um átomo de carbono ou de azoto

n^2 representa 1 ou 2,

n^3 representa 2, 3, 4 ou 5,

q representa 0, 1, 2 ou 3,

p representa 0, 1 ou 2,

m representa 0, 1 ou 2,

R_a representa hidrogénio ou um grupo lipofílico tal como alquilo com 1 a 12 átomos de carbono ou aralquilo,

R_6 , R_7 e R_8 representam, independentemente uns dos outros, hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono e

R_9 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 10 átomos de carbono,

ou de um composto da fórmula (I) em que a ligação CO-Y foi substituída por um bioisóestero heterocíclico, na preparação de um medicamento para utilização como antagonista do receptor 5-HT₄.

São exemplos de alquilo ou de grupos contendo, consoante for apropriado, alquilo os alquilos de cadeia linear ou ramificada ou cíclicos com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 átomos de carbono. Os grupos alquilo com 1 a 4 átomos de carbono incluem metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso-, s- e t-butilo. Alquilo cíclico inclui ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo e ciclooctilo.

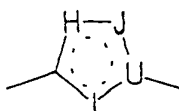
Arilo inclui fenilo e naftilo facultativamente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados entre halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono e alcoxi com 1 a 6 átomos de

~~_____~~

carbono, sendo benzilo um significado adequado de R_6 quando representa aralquilo.

Halo inclui fluoro, cloro, bromo e iodo, de preferência cloro.

Um bioisóestero adequado para a ligação amida ou éster contendo Y na fórmula (I) tem a fórmula (d)



(d)

em que

o círculo tracejado representa uma ou duas ligações duplas em qualquer posição no anel com 5 membros,

H, J e I representam, independentemente uns dos outros, oxigênio, enxofre, azoto ou carbono desde que pelo menos um de entre H, J e I não represente carbono,

u representa azoto ou carbono.

São exemplos adequados de (d) os apresentados para X, Y e Z no pedido de patente europeia nº 328200 (Merck Sharp & Dohme Ltd.), tal como uma fracção oxadiazole.

São exemplos adequados da fracção $X_1-(CH_2)_x-X_2$ O-
 $-(CH_2)_2-O$, O- $(CH_2)_3-O$, O- CH_2-O , O- $(CH_2)_2-NR_4$, O- $(CH_2)_2-S$ ou
O- CH_2-CONR_4 em que qualquer uma das ligações metileno está facultativamente mono- ou di-substituída com grupos alquilo com 1

a 6 átomos de carbono, tal como metilo. $X_1-(CH_2)_x-X_2$ representa de preferência $O-(CH_2)_2-O$.

R_1 representa de preferência hidrogénio ou amino.

R_2 representa de preferência hidrogénio ou halo.

R_3 representa de preferência hidrogénio ou halo.

R_4 e R_5 representam frequentemente hidrogénio. Quando R_4/R_5 representa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, R_4/R_5 representa frequentemente metilo. Em particular, R_4 e R_5 representam metilo de modo a que o di-substituinte contendo X_1 e X_2 seja $O-C(CH_3)_2-O$.

Y representa de preferência O .

Quando Z tem a subfórmula (a), n^1 tem de preferência um dos valores 2, 3 ou 4 quando o azaciclo está ligado ao átomo de azoto e n^1 tem de preferência o valor 1 quando o azaciclo está ligado a um átomo de carbono, tal como o da posição 4 quando q tem o valor 2.

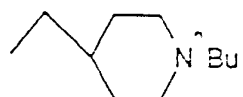
Quando Z tem a subfórmula (b), n^2 tem de preferência um valor tal que o número de átomos de carbono entre a ligação éster ou amida esteja compreendido entre 2 e 4.

São valores adequados para p e m : $p=m=1$, $p=0$, $m=1$, $p=1$, $m=2$.

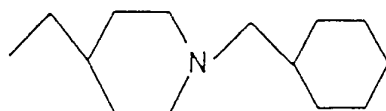
Quando Z tem a subfórmula (c), n^3 tem de preferência um dos valores 2, 3 ou 4.

R_8 e R_9 representam de preferência ambos alquilo, em especial um de R_8 e R_9 representa C_4 ou um alquilo superior.

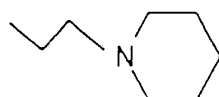
Significados específicos de particular interesse de Z são os seguintes:



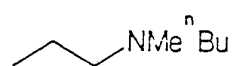
(i)



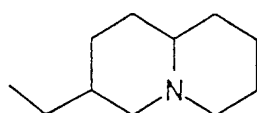
(ii)



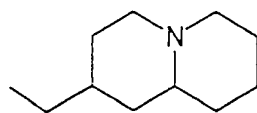
(iii)



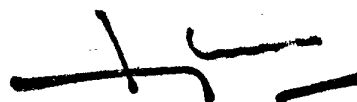
(iv)



(v)



(vi)



O presente invento também diz respeito a novos compostos da fórmula (I) ou de subfórmulas suas, em particular, com cadeias laterais (i), (ii), (iii), (iv), (v) ou (vi).

Outros valores de interesse de Z são descritos no contexto dos Exemplos, em particular, em que a cadeia lateral da fórmula (i) ou da fórmula (ii) está substituída com uma correspondente cadeia lateral contendo um alquilo ou N-substituinte de benzilo facultativamente substituído e/ou em que o grupo 4-piperidinilo está substituído com 3-pirrolidinilo ou 3-azetidínilo.

O presente invento diz ainda respeito a novos compostos abrangidos pela fórmula (I) em que $X_1-(CH_2)_x-X_2$ representa $O-(CH_2)_2-O$, em particular aqueles em que a cadeia lateral Z tem a subfórmula (a) ou (c).

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I) incluem sais de adição de ácido com ácidos convencionais tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, bórico, fosfórico e sulfúrico e sais farmacêuticamente aceitáveis de ácidos orgânicos aceitáveis tais como os ácidos acético, ascórbico, metanosulfônico, α -ceto glutárico, α -glicerofosfórico e glucose-1-fosfórico.

São exemplos de sais farmacêuticamente aceitáveis os derivados quaternários de compostos da fórmula (I) tais como os compostos quaternizados pelos compostos R_x-T em que R_x representa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, fenil(alquilo com 1 a 6 átomos de carbono) ou cicloalquilo com 5 a 7 átomos de carbono e T representa um radical correspondente a um anião de um ácido. São exemplos adequados de R_x metilo, etilo e n- e iso-propilo, e benzilo e fenetilo. Os exemplos adequados de T incluem haleto, tal como cloreto, brometo e iodeto.

São também exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis os sais internos tais como N-óxidos.

Os compostos da fórmula geral (I) e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis (incluindo os derivados quaternários e os N-óxidos) também podem formar solvatos farmaceuticamente aceitáveis, tais como hidratos, que são incluídos sempre que no presente texto se faça referência a um composto da fórmula (I) ou um seu sal.

Deve também salientar-se que a fracção $(CH_2)_n^2$ em compostos da fórmula (I) em que Z tem a fórmula (b) pode adoptar a configuração α ou β relativamente à fracção azabíciclica condensada.

Os compostos da fórmula (I) em que CO-Y representa uma ligação éster ou amida são preparados mediante o acoplamento convencional da fracção Z com o ácido apropriado. Descrevem-se métodos adequados nos pedidos de patente britânica nº 2125398A (Sandoz Limited) e nº 1593146A, no pedido de patente europeia nº 36269, no pedido de patente europeia nº 289170 e no pedido de patente WO 92/05174 (Beecham Group p.l.c.). Para os casos em que CO-Y está substituído com um bioisóster heterocíclico são descritos métodos adequados no pedido de patente europeia nº 328200 (Merck, Sharp & Dohme Limited).

O presente invento diz também respeito a um processo para a preparação de novos compostos da fórmula (I) caracterizado por se fazer reagir um derivado de ácido benzóico apropriado com um álcool ou amina apropriados. O processo caracteriza-se por se fazer reagir um derivado de ácido benzóico, em que os substituintes aromáticos são os requeridos no composto final da fórmula (I) ou substituintes neles convertíveis, com um álcool ou uma amina

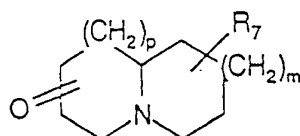
contendo Z ou um grupo nele convertível e, em seguida e se necessário, converter-se os substituintes do ácido benzóico e/ou Z e, facultativamente, preparar-se um sal farmaceuticamente aceitável.

São exemplos adequados de conversões dos substituintes aromáticos a cloração de hidrogénio para cloro, a redução de nitro para amino, a desidrohalogenação tal como a desbrominação e/ou o processamento de um ácido benzóico di-substituído nas posições 2 e 3 com etileno glicol de modo a obter-se o benzodioxano.

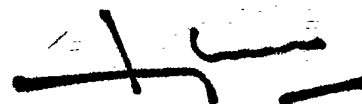
São exemplos adequados de conversões da fracção contendo Z as modificações convencionais de N-substituinte mediante substituição e/ou desprotecção ou, no caso de um desejado composto final substituído nas posições 2, 3 ou 4, a redução de um apropriado derivado de piridilo.

Qualquer processamento de X e/ou Z é, contudo, efectuado geralmente antes do acoplamento éster ou amida.

Os intermediários $(CH_2)_n^{2-OH}$ com cadeia lateral azabíclica em que Z tem a fórmula (b) na fórmula (I) são compostos conhecidos ou podem ser preparados a partir das cetonas de fórmula (II)



(II)



de acordo com métodos convencionais.

Os compostos de acordo com o presente invento são antagonistas de receptores $5-HT_4$ e, nesta presumida qualidade, geralmente utilizáveis no tratamento ou profilaxia de perturbações gastrointestinais, perturbações cardiovasculares e perturbações do SNC.

Os compostos de acordo com o presente invento são potencialmente úteis no tratamento do síndrome dos intestinos irritáveis (IBS = "irritable bowel syndrome"), em particular dos aspectos diarreicos do IBS, isto é, estes compostos bloqueiam a capacidade da 5-HT estimular a motilidade intestinal por intermédio da activação dos neurónios entéricos, o que, nos modelos animais do IBS, pode ser convenientemente medido sob a forma de uma redução da velocidade de defecação. São também úteis no tratamento da incontinência urinária frequentemente associada com o IBS.

Os compostos de acordo com o presente invento podem também ser potencialmente úteis no tratamento de outras perturbações gastrointestinais, tais como as associadas à motilidade do intestino delgado, e como agentes antieméticos. Em particular, são potencialmente úteis no tratamento da náusea e dos sintomas gástricos do refluxo gastro-esofagal e da dispepsia.

A actividade antiemética é determinada em modelos animais conhecidos de emesis induzida por (agentes citotóxicos)/radiação.

Os antagonistas dos receptores $5-HT_4$ cardíacos específicos que evitam a fibrilação da aurícula e outras arritmias da aurícula associadas à 5-HT deverão, presumivelmente, reduzir

também a ocorrência de trombozes (ver A.J. Kaufmann 1990 e Arch. of Pharmacol. de Naumyn-Schmiedeberg 342, 619-622 quanto ao método apropriado de teste animal).

A actividade ansiolítica é provavelmente efectuada por intermédio do hipocampo (Dumuis e outros, Mol. Pharmacol. 34, 880-887). A actividade pode ser demonstrada em modelos animais convencionais, o teste de interacção social e o teste do labirinto X.

As pessoas que sofrem de enxaqueca estão frequentemente submetidas a situações de ansiedade e tensão emocional que precedem o aparecimento das dores de cabeça (Sachs 1985, "Migraine" (Enxaqueca), Pan Books, Londres). Foi também observado que durante e nas 48 horas subsequentes a um ataque de enxaqueca, os níveis de AMP cíclica (AMP = "adenosine monophosphate", monofosfato de adenosina) no fluido cerebrospinal aumentaram consideravelmente (Welch e outros 1976, Headache 16, 160-167). Pensa-se que a enxaqueca, incluindo a fase prodromal e os níveis acrescidos de AMP cíclica, estão relacionados com a estimulação dos receptores 5-HT₄ sendo portanto a administração de um antagonista de 5-HT₄ potencialmente benéfica no que se refere ao alívio de um ataque de enxaqueca.

O presente invento também diz respeito a uma composição farmacêutica contendo um composto da fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um suporte farmaceuticamente aceitável.

Estas composições são preparadas mediante misturação, estando geralmente adaptadas auma administração por via entérica, tal como oral, nasal ou rectal, ou parentérica, e, como tal, podem tomar a forma de comprimidos, cápsulas, preparações

líquidas oralmente administráveis, pós, grânulos, drageias, pós reconstituíveis, preparações vaporizáveis nasalmente administráveis, supositórios, soluções ou suspensões injectáveis ou infundíveis. Preferem-se as composições administráveis por via oral por serem de utilização geral mais conveniente.

Os comprimidos e cápsulas destinados à administração por via oral são geralmente apresentados em unidades de dosagem e contêm excipientes convencionais tais como agentes de ligação, agentes de enchimento, agentes auxiliares da preparação de comprimidos, lubrificantes, desintegrantes, corantes, aromatizantes e agentes molhantes. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos em farmacologia, por exemplo com um revestimento entérico.

Os agentes de enchimento adequados incluem celulose, manitol, lactose e outros agentes semelhantes. Os desintegrantes adequados incluem amido, polivinilpirrolidona e derivados de amido tais como glicolato de amido de sódio. Os lubrificantes adequados incluem, por exemplo, estearato de magnésio.

Os agentes molhantes farmacêuticamente aceitáveis incluem lauril sulfato de sódio. As preparações líquidas administráveis por via oral podem tomar a forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas sob a forma de um produto sólido destinado a ser reconstituído com água ou com outro veículo adequado antes da utilização. Estas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, xarope de açúcar, metilcelulose, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio ou gorduras alimentares hidrogenadas; emulsionantes, por exemplo lecitina, monooleato de sorbitano ou goma arábica; veículos não

aguosos (que podem incluir óleos alimentares), por exemplo óleo de amêndoa, óleo de coco fraccionado, ésteres oleosos tais como ésteres de glicerina, propileno glicol ou álcool etílico; conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de metilo ou de propilo ou ácido sórbico, e, se desejado, aromatizantes ou corantes convencionais.

As preparações líquidas administráveis por via oral tomam geralmente a forma de suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires ou são apresentadas sob a forma de um produto sólido destinado a ser reconstituído com água ou com outro veículo adequado antes da utilização. Estas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, emulsionantes, veículos não aquosos (que podem incluir óleos alimentares), conservantes e corantes ou aromatizantes.

As composições administráveis por via oral podem ser preparadas por métodos convencionais de misturação, enchimento e fabricação de comprimidos. Pode usar-se repetidas operações de misturação a fim de distribuir o agente activo no seio destas composições usando grandes quantidades de agentes de enchimento. Estas operações são, como é evidente, operações convencionais em farmacologia.

Quando a administração se pretende por via parentérica formulam-se unidades de dosagem fluidas contendo um composto de acordo com o presente invento e um veículo estéril. O composto pode ser quer suspenso quer dissolvido, consoante o veículo e a concentração. As soluções parentericamente administráveis são normalmente preparadas mediante a dissolução do composto num veículo e a sua esterilização por filtração antes de serem introduzidas num frasco ou ampola adequados e de estes serem

selados. É vantajoso dissolver também no veículo adjuvantes tais como um anestésico local, conservantes e agentes tampão. A fim de aumentar a sua estabilidade, pode congelar-se a composição depois de introduzida no frasco e de se ter removido a água no vácuo.

As suspensões parentericamente administráveis são preparadas de um modo substancialmente semelhante se exceptuarmos o facto de o composto ser suspenso no veículo em vez de dissolvido e esterilizado por exposição a óxido de etileno antes de suspenso no veículo estéril. É vantajosa a inclusão de um agente tensio-activo ou de um agente molhante na composição a fim de facilitar a distribuição uniforme do composto de acordo com o presente invento.

O presente invento diz ainda respeito a um método para o tratamento ou profilaxia do síndrome dos intestinos irritáveis, da dispepsia, de arritmias da aurícula e de trombozes, de ansiedade e/ou enxaqueca em mamíferos tais como os humanos, caracterizado por se administrar uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável.

Uma quantidade eficaz para o tratamento das perturbações anteriormente referidas dependerá das eficácias relativas dos compostos de acordo com o presente invento, da natureza e da severidade da doença a ser tratada e do peso corporal do mamífero. Contudo, uma unidade de dosagem para um adulto que pese 70 kg conterá normalmente uma quantidade de um composto de acordo com o presente invento compreendida entre 0,5 mg e 500 mg. As unidades de dosagem podem ser administradas uma vez ou mais do que uma vez por dia, por exemplo 2, 3 ou 4 vezes por dia, mais geralmente 1 a 3 vezes por dia, ou seja, num total compreendido entre aproximadamente 0,0001 mg/kg/dia e aproximadamente 50 mg/kg/dia, mais geralmente entre 0,0002 mg/kg/dia e 25 mg/kg/dia.

Não são conhecidos efeitos tóxicos adversos no âmbito indicado de dosagens.

O presente invento diz também respeito à utilização de um composto da fórmula geral (I) ou de um seu sal farmacêticamente aceitável como substância terapêutica activa, em particular no tratamento do síndrome dos intestinos irritáveis, no refluxo gastro-intestinal, na dispepsia, nas arritmias da aurícula e nas trombozes, na ansiedade e/ou na enxaqueca.

Os seguintes Exemplos ilustram a preparação de compostos da fórmula (I); as Descrições subsequentes dizem respeito a intermediários (as Descrições 1 a 3 e 11 referem-se a intermediários que incorporam núcleos contendo $X_1-(CH_2)_x-X_2$, as Descrições 4 a 9 e 10 referem-se a intermediários contendo a cadeia lateral Z e as Descrições 12 e seguintes referem-se a intermediários de piperidilo preparados a partir do correspondente composto em que Z tem a subfórmula (a)), preparados a partir do correspondente derivado de piridilo.

Exemplos

	R_1	R_2	R_3	X_1/X_2	Y	Z
<u>E1</u>	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
<u>E2</u>	NH ₂	H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
<u>E3</u>	H	Br	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
<u>E4</u>	H	H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
<u>E5</u>	H	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
<u>E5</u>	H	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
<u>E6</u>	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
<u>E7</u>	NH ₂	I	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(ii)
<u>E8</u>	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(v) ax
<u>E9</u>	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(v) eq
<u>E10</u>	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(ii)
<u>E11</u>	H	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(vi) eq
<u>E12</u>	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(vi) eq

Exemplos (continuação)

	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>X₁/X₂</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
<u>E13</u>	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	NH	epm
<u>E14</u>	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	NH	(i)
<u>E15</u>	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	NH	(ii)
<u>E16</u>	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	pm
<u>E17</u>	H	H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	ox	pp
<u>E18</u>	H	H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
<u>E19</u>	H	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ CONH	O	(i)
<u>E20</u>	H	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ CONCH ₃	O	(i)
<u>E21</u>	H	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ NH	O	(i)

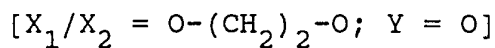
epm = 1-etil-4-piperidilo

pm = 4-piperidilmetilo

ox = em que CO-Y foi substituído com 1,2,4-oxadiazole

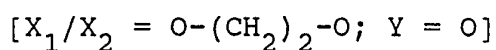
pp = 3-(piperidino)propilo

Exemplos (continuação)

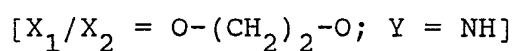


	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Z</u>
<u>E22</u>	NH ₂	Cl	H	1-metil-4-piperidilmetilo
<u>E23</u>	NH ₂	Cl	H	1-etil-4-piperidilmetilo
<u>E24</u>	NH ₂	Cl	H	1-propil-4-piperidilmetilo
<u>E25</u>	NH ₂	Cl	H	1- ⁱ butil-4-piperidilmetilo
<u>E26</u>	NH ₂	Cl	H	1-ciclopropilmetil-4-piperidilmetilo
<u>E27</u>	NH ₂	Cl	H	1-pentil-4-piperidilmetilo
<u>E28</u>	NH ₂	Cl	H	1-metilbutil-4-piperidilmetilo
<u>E29</u>	NH ₂	Cl	H	1-metoxietil-4-piperidilmetilo
<u>E30</u>	NH ₂	Cl	H	1-benzil-4-piperidilmetilo
<u>E31</u>	NH ₂	Cl	H	1-ciclohexiletal-4-piperidilmetilo
<u>E32</u>	NH ₂	Cl	H	1-hexil-4-piperidilmetilo
<u>E33</u>	NH ₂	Cl	H	1-heptil-4-piperidilmetilo
<u>E34</u>	NH ₂	Cl	H	1-octil-4-piperidilmetilo
<u>E35</u>	NH ₂	Cl	H	1-nonil-4-piperidilmetilo

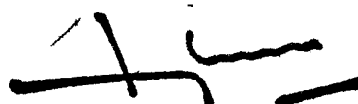
Exemplos (continuação)



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Z</u>
<u>E36</u>	NH ₂	Cl	H	1-decil-4-piperidilmetilo
<u>E37</u>	NH ₂	Cl	H	1-undecil-4-piperidilmetilo
<u>E38</u>	NH ₂	Cl	H	1-dodecil-4-piperidilmetilo
<u>E39</u>	NH ₂	Cl	H	1-(4-fluorobenzil)-4-piperidilmetilo
<u>E40</u>	NH ₂	Cl	H	1-(4-metoxibenzil)-4-piperidilmetilo
<u>E41</u>	NH ₂	Cl	H	1-(4-metilbenzil)-4-piperidilmetilo
<u>E42</u>	NH ₂	Cl	H	1-feniletil-4-piperidilmetilo



<u>E43</u>	NH ₂	Cl	H	1-pentil-4-piperidilmetilo
<u>E44</u>	NH ₂	Cl	H	1-ciclohexiletil-4-piperidilmetilo
<u>E45</u>	NH ₂	Cl	H	1-isobutil-4-piperidilmetilo
<u>E46</u>	NH ₂	Cl	H	1-(2-metilbutil)-4-piperidilmetilo



<u>E47</u>	NH ₂	Cl	H	1-4-piperidilmetilo
<u>E48</u>	NH ₂	Cl	H	1-metil-4-piperidilmetilo
<u>E49</u>	NH ₂	Cl	H	1-propil-4-piperidilmetilo
<u>E50</u>	NH ₂	Cl	H	1-benzil-4-piperidilmetilo
<u>E51</u>	NH ₂	Cl	H	iodeto de 1-butil-1-metil-4-piperidil- metilo
<u>E52</u>	NH ₂	I	H	1-butil-4-piperidilmetilo
<u>E53</u>	Cl	H	H	1-butil-4-piperidilmetilo
<u>E54</u>	H	Br	Br	1-butil-4-piperidilmetilo

Exemplo 1

8-Amino-7-cloro-(1-butil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (E1)

Uma suspensão de ácido 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxano-5-carboxílico (preparado a partir do correspondente 7-H ácido¹ mediante cloração da forma protegida) (720 mg) foi dissolvida em acetonitrilo (10 ml). Foi-lhe adicionado bis-carbonildiimidazole (500 mg) e a mistura de reacção foi agitada durante 2 horas. O solvente foi removido no vácuo e o resíduo foi secado. Uma solução de 1-butil-4-piperidinometanol (510 mg) em THF seco (20 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução de ⁿbutillítio (1,88 ml de uma solução 1,6M em hexano) a 0°C e a solução foi agitada durante 15 minutos. O imidazole anterior foi novamente dissolvido em THF seco (25 ml) e a solução foi adicionada gota a gota à solução de alcóxido de lítio em THF seco. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. Após a remoção do solvente o resíduo foi partilhado entre EtOAc e H₂O e a fracção em EtOAc foi separada. Esta solução foi lavada por diversas vezes com água e secada (MgSO₄). A evaporação do solvente deu origem a uma goma amarela que foi purificada por cromatografia em coluna de SiO₂ usando CHCl₃/MeOH 95:5 como eluente. O produto foi isolado sob a forma do sal hidrocloreto.

p.f. 243-244°C

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, base livre)

δ: 7,49 (s, 1H), 4,48 (s largo, 2H), 4,26-4,38 (m, 4H), 4,08 (d, 2H), 2,93-3,05 (d largo, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,20-2,05 (m, 11H), 0,90 (t, 3H).

Exemplos 2 a 12

Preparou-se de modo análogo os seguintes compostos:

8-Amino-(1-butil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan-5-carboxilato
(E2)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,39 (d, 1H), 4,3-4,42 (m, 4H), 4,05-4,16 (4H), 2,9-3,1 (d largo, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 1,2-2,05 (m, 11H), 0,90 (t, 3H).

7-Bromo-5-(1-butil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (E3)

p.f. 205-206°C (sal hidrocloreto)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,5 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,3-4,42 (m, 4H), 4,12 (d, 2H), 2,9-3,05 (d largo, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 1,22-2,05 (m, 11H), 0,92 (t, 3H).

(1-Butil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (E4)

p.f. 144-146°C (sal hidrocloreto)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,38 (dd, 1H), 7,0 (dd, 1H), 6,82 (t, 1H), 4,28-4,4 (m, 4H), 4,12 (d, 2H), 2,9-3,05 (d largo, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 1,22-2,05 (m, 11H), 0,92 t, 3H).

7-Cloro-(1-butil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan-5-carboxilato
(E5)

p.f. 185-186°C (sal hidrocloreto)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,37 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,25-4,4 (m, 4H), 4,14 (d, 2H), 2,98 (d largo, 2H), 2,28-2,38 (m, 2H), 1,24-2,00 (m, 11H), 0,92 (t, 3H).

8-Amino-6,7-dicloro-(1-butil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (E6)

p.f. 168-169°C (sal hidrocloreto)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 4,39 (s, 2H), 4,15 (d, 2H), 2,9-3,05 (d largo, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 1,22-1,98 (m, 11H), 0,92 (t, 3H).

8-Amino-7-iodo-(1-ciclohexilmetil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (E7)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,79 (s, 1H), 4,50-4,59 (d, 2H), 4,15 (d, 2H), 2,9-3,06 (d largo, 2H), 0,80-2,30 (m, 20H).

8-Amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(ax-3-quinolizidinil)metilcarboxilato (E8)

p.f. 139-140°C

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,42 (s, 1H), 4,19-4,5 (m, 8H), 2,72 (dd, 1H), 2,60 (d largo, 1H), 1,10-2,11 (m, 14H).

8-Amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(eq-3-quinolizidinil)metilcarboxilato (E9)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,49 (s, 1H), 4,48 (s largo, 2H), 4,28-4,38 (m, 4H), 3,95-4,15 (m, 2H), 3,0 (d largo, 1H), 2,83 (d largo, 1H), 1,01-2,20 (m, 14H).

8-Amino-7-cloro-(1-ciclohexilmetil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (E10)

p.f. 185-186°C

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,49 (s, 1H), 4,48 (s largo, 2H), 4,30-4,38 (m, 4H), 4,08 (d, 2H), 2,82-2,91 (d largo, 2H), 2,10 (d, 2H), 0,80-1,95 (m, 18H).

eq-Quinolizidin-2-ilmetil-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (E11)

p.f. 191-192°C (sal hidrocloreto)

^1H RMN (d^6 DMSO, sal de HCl)

δ : 7,24 (d, 1H), 4,28-4,36 (m, 4H), 4,11 (d, 2H), 3,25-3,36 (m, 2H), 2,76-3,11 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 1H), 1,36-1,92 (m, 10H).

eq-Quinolizidin-2-ilmetil-8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (E12)

p.f. 173-175°C (sal hidrocloreto)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,48 (s, 1H), 4,45 (s largo, 2H), 4,28-4,40 (m, 4H), 4,07 (d, 2H), 2,76-2,94 (m, 2H), 1,00-2,15 (m, 14H).

Exemplo 13

8-Amino-7-cloro-(1-etil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan-5-carboxamida (E13)

Uma solução do ácido 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-carboxílico (ver Exemplo 1) (500 mg, 0,0022 mol) em acetonitrilo (30 ml) foi tratada com biscarbonil diimidazole (356 mg, 0,0022 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas.

Foi-lhe adicionada uma solução de 1-etil-4-aminometil-piperidina (312 g, 0,0022 mol) em acetonitrilo (25 ml) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi partilhado entre EtOAc e H₂O. A fracção em EtOAc foi removida, lavada por diversas vezes com H₂O, secada (MgSO₄) e concentrada, dando origem a uma goma cor-de-laranja que foi purificada mediante cromatografia em coluna de gel de sílica usando clorofórmio com proporções crescentes de metanol como eluente. O produto foi isolado sob a forma de uma goma pálida.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, base livre)

δ : 7,69 (s, 1H), 7,50 (t largo, 1H), 4,29-4,39 (m, 6H), 3,25 (t, 2H), 2,94 (d largo, 2H), 2,38 (dd, 2H), 1,20-1,95 (m, 7H), 1,01 (t, 3H).

Exemplos 14 e 15

Os exemplos seguintes foram preparados pelo método descrito no Exemplo 13.

8-Amino-7-cloro-(1-butil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan-5-carboxamida (E14)

p.f. 75-76°C

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, base livre)

δ: 7,73 (s, 1H), 7,58 (t largo, 1H), 4,30-4,45 (m, 6H), 3,30 (t, 2H), 3,03-3,1 (d largo, 2H), 2,39-2,48 (m, 2H), 2,0-2,14 (t largo, 2H), 1,20-1,82 (m, 9H), 0,92 (t, 3H).

8-Amino-7-cloro-(1-ciclohexilmetil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan-5-carboxamida (E15)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, base livre)

δ: 7,72 (s, 1H), 7,55 (t largo, 1H), 4,30-4,41 (m, 6H), 3,3 (t, 2H), 2,82-2,95 (d largo, 2H), 2,10 (d, 2H), 0,78-1,9 (m, 18H).

Exemplo 16

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-(4-piperidilmetil)-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (E16)

a) A uma solução agitada de ácido 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-carboxílico¹ (1,10 g) em acetonitrilo foi adicionado bis-carbonildiimidazole (0,77 g). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas. O solvente foi

removido sob pressão reduzida, dando origem à 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-imidazolida em bruto.

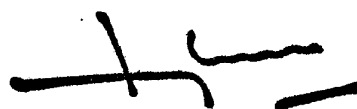
b) A uma solução de N-t-butoxicarbonil-4-hidroxi-metil piperidina (0,25 g) em THF seco (10 ml) foi adicionado metil-lítio (1,5M em éter dietílico, 0,78 ml) a 0°C numa atmosfera de azoto. Prosseguiu-se a agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos. Adicionou-se à mistura de reacção a 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-imidazolida (0,33 g) em THF (10 ml) e prosseguiu-se a agitação durante mais 2 horas. A mistura de reacção foi arrefecida até 0°C e foi-lhe adicionada água. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi partilhado entre clorofórmio e água. A fase orgânica foi lavada com água (3 vezes), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada no vácuo. A cromatografia flash em gel de sílica usando clorofórmio como eluente deu origem ao composto em epígrafe (0,26 g).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)
 δ : 7,47 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,08-4,22 (m, 4H), 2,64-2,80 (m, 2H), 1,84-2,01 (m, 1H), 1,70-1,83 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,18-1,38 (m, 2H).

c) Fez-se borbulhar HCl (g) para dentro de uma solução arrefecida de 8-amino-7-cloro-(N-t-butoxicarbonil-4-piperidil-metil)-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (0,26 g) em dioxano (50 ml) durante 25 minutos. O solvente foi concentrado no vácuo e o resíduo foi triturado com EtO_2 , dando origem ao composto em epígrafe puro (0,12 g).

p.f. 249-251°C

^1H RMN (250 MHz, DMSO)



δ : 8,99-9,10 (m, 1H), 8,59-8,78 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,25-4,34 (s, 4H), 4,03 (d, 2H), 3,20-3,42 (m, 2H), 2,75-2,97 (m, 2H), 1,76-2,06 (m, 3H), 1,48-1,57 (m, 2H).

Exemplo 17

5-[3-(Piperidino)propil]-3-[benzo-1,4-dioxan-5-il]-1,2,4-oxadiazole (E17)

Dissolveu-se 1,4-benzodioxan-5-carboxamida oxima (D3) (0,300 g, 1,55 mmol) em THF seco (10 ml) sob agitação e tratou-se a solução resultante com crivos moleculares de 4 Å moídos (1 g), sob azoto. Após 30 minutos adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 80% em óleo mineral) (0,051 g, 1,71 mmol). A mistura foi então aquecida até à temperatura de refluxo. passados 30 minutos deixou-se arrefecer a mistura durante um curto período e adicionou-se-lhe etil-4-(piperidino)butirato (0,340 g, 1,71 mmol). A mistura de reacção foi de novo aquecida até à temperatura de refluxo e mantida a essa temperatura durante 2,5 horas antes de ser deixada a arrefecer. A mistura de reacção foi então filtrada. O filtro foi lavado com THF (2 vezes). O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado mediante cromatografia em gel de sílica usando pentano/EtOAc 1:1 a >2:3 como eluente, obtendo-se o composto em epígrafe sob a forma de um óleo amarelo pálido que foi convertido no sal hidrocloreto.

p.f. 175-176°C

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

δ : 12,20-12,5 (s largo, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,90-7,08 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 2,97-3,20 (m, 2H), 2,47-2,80 (m, 4H), 2,15-2,45 (m, 2H), 1,74-2,00 (m, 3H), 1,30-1,54 (m, 1H).

Exemplo 18

Hidrocloreto de (1-butil-4-piperidil)metil-1,3-benzodioxole-4-carboxilato (E18)

Seguindo o procedimento delineado no Exemplo 1 converteu-se o ácido 1,3-benzodioxole-carboxílico (D11) (705 mg) no composto em epígrafe (393 mg, 29%).

p.f. 168-169°C.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃)

δ: 7,4 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,20 (d, 2H), 3,04 (s largo, 2H), 2,45-2,3 (m, 2H), 2,1-1,2 (m, 11H), 0,94 (t, 3H).

Exemplos 19 a 21

Os ácidos de partida para os Exemplos 19 a 21 encontram-se descritos nos pedidos de patente europeia nº 407137 e nº 313393 (Yoshitomi).

(1-Butil-4-piperidil)metil-6-cloro-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazina-8-carboxilato (E19)

p.f. 245-247°C.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃)

δ: 11,17 (s, 1H), 10,34-10,10 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,20-2,85 (m, 4H), 2,12-1,95 (m, 3H), 1,90-1,60 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

(1-Butil-4-piperidil)metil-6-cloro-4-metil-3,4-dihidro-3-oxo-2H--1,4-benzoxazina-8-carboxilato (E19)

p.f. 87-88°C

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃)

δ: 7,49 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,00 (d, 2H), 2,33 (t, 2H), 1,97 (t, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,54-1,25 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

(1-Butil-4-piperidil)metil-6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-benz-oxazina-8-carboxilato (E19)

p.f. 177-178°C.

¹H RMN (250 MHz, CD₃SOCD₃, sal de HCl)

δ: 10,28 (s, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,23 (t, 2H), 4,15 (d, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,45 (m, 3H), 3,10-2,90 (m, 3H), 2,15-1,92 (m, 3H), 2,15-1,92 (m, 3H), 1,88-1,60 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

Exemplo 22

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-(1-metil-4-piperidinilmetil)-1,4-benzodioxan carboxilato (E22)

A uma solução de 8-amino-7-cloro-5-(1H-4-piperidilmetil)-1,4-benzodioxan carboxilato (E15) (100 mg) e de trietilamina (70 µl) em acetona (15 ml) foi adicionado iodometano (20 µl). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 64 horas. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi partilhado entre clorofórmio e água. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada no vácuo. A

cromatografia em gel de sílica usando clorofórmio e etanol como eluentes deu origem ao produto puro. O tratamento com HCl etéreo deu origem ao composto em epígrafe (40 mg).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

δ : 7,49 (s, 1H), 4,53 (s largo, 2H), 4,31-4,44 (m, 4H), 4,19 (d, 2H), 3,49 (d, 2H), 2,69-2,85 (m, 5H), 1,97-2,15 (m, 5H).

Exemplos 23 a 43

Seguindo o procedimento delineado no Exemplo 22 obtiveram-se os seguintes compostos, a partir do composto do Exemplo 16:

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-etil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E23)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,47 (s, 1H), 4,53 (s largo, 2H), 4,29-4,46 (m, 4H), 4,17 (d, 2H), 3,44 (d, 2H), 2,95 (q, 2H), 2,51-2,69 (m, 2H), 1,90-2,12 (m, 5H), 1,40 (t, 3H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-propil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E24)

^1H RMN (250 MHz, CD_3OD)

δ : 7,44 (s, 1H), 4,27-4,38 (m, 4H), 4,16 (d, 2H), 3,64 (d, 2H), 2,94-3,13 (m, 4H), 1,59-1,88 (m, 4H), 1,03 (t, 3H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-isobutil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E25)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,50 (s, 1H), 4,48 (s largo, 2H), 4,31-4,39 (m, 4H), 4,09 (d, 2H), 2,89 (d, 2H), 2,08 (d, 2H), 1,69-1,95 (m, 6H), 1,31-1,49 (m, 2H), 0,91 (d, 6H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-ciclopropilmetil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E26)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,49 (s, 1H), 4,52 (s largo, 2H), 4,29-4,45 (m, 4H), 4,14 (d, 2H), 3,39 (d, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,29-2,48 (m, 2H), 1,69-2,00 (m, 2H), 1,04-1,18 (m, 1H), 0,54 (d, 2H), 0,27 (d, 2H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-pentil-4-piperidinil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E27)

^1H RMN (250 MHz, CD_3OD)

δ : 7,43 (s, 1H), 4,31-4,41 (m, 4H), 4,17 (d, 2H), 3,65 (d, 2H), 2,95-3,17 (m, 4H), 2,01-2,18 (m, 3H), 1,61-1,86 (m, 4H), 1,29-1,49 (m, 1H), 0,95 (t, 3H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(2-metilbutil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E28)

^1H RMN (250 MHz, CD_3OD)

δ : 7,43 (s, 1H), 4,28-4,43 (m, 4H), 4,18 (d, 2H), 3,65 (d, 2H), 2,95-3,19 (m, 4H), 2,02-2,19 (m, 3H), 1,59-1,78 (m, 5H), 0,97 (d, 6H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(2-metoxietil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E29)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,49 (s, 1H), 4,49 (s largo, 2H), 4,30-4,42 (m, 4H), 4,11 (d, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,01 (d, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,03 (t, 2H), 1,73-1,84 (m, 3H), 1,38-1,57 (m, 2H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-benzil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E30)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,49 (s, 1H), 7,22-7,40 (m, 5H), 4,49 (s largo, 2H), 4,28-4,52 (m, 4H), 4,10 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,94 (d, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,00 (t, 2H), 1,70-1,85 (m, 3H), 1,33-1,51 (m, 2H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(2-ciclohexiletil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E31)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,49 (s, 1H), 4,47 (s largo, 2H), 4,29-4,41 (m, 4H), 4,10 (d, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,33-2,44 (m, 2H), 1,99 (t, 2H), 1,35-1,87 (m, 12H), 1,10-1,31 (m, 12H), 1,10-1,31 (m, 4H), 0,83-1,01 (m, 2H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-hexil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E32)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,47 (s, 1H), 4,48 (s largo, 2H), 4,32-4,42 (m, 4H), 4,15 (d, 2H), 3,09-3,24 (m, 2H), 2,46-2,59 (m, 2H), 2,09-2,28 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 4H), 1,25-1,37 (m, 6H), 0,84-0,92 (m, 2H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-heptil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E33)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,47 (s, 1H), 4,46 (s largo, 2H), 4,30-4,39 (m, 4H), 4,12 (d, 2H), 3,11 (d, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,04 (t, 2H), 1,79-1,90 (m, 3H), 1,52-1,69 (m, 4H), 1,29-1,45 (m, 8H), 0,83-0,91 (m, 3H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-octil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E34)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,50 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,31-4,39 (m, 4H), 4,12 (d, 2H), 3,04-3,13 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,01-2,16 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 3H), 1,51-1,65 (m, 4H), 1,24-1,32 (m, 10H), 0,85-0,91 (m, 3H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-nonil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E35)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,47 (s, 1H), 4,51 (s largo, 2H), 4,31-4,40 (m, 4H), 4,14 (d, 2H), 3,22 (d, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,31 (t, 2H), 1,21-1,35 (m, 12H), 0,85-0,93 (m, 3H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-decil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E36)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,41 (s, 1H), 4,44 (s largo, 2H), 4,24-4,32 (m, 4H), 4,08 (d, 2H), 3,15 (d, 2H), 2,48-2,57 (m, 2H), 2,24 (d, 2H), 1,57-1,88 (m, 7H), 1,13-1,28 (m, 14H), 0,79-0,84 (m, 3H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-undecil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E37)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,49 (s, 1H), 4,50 (s largo, 2H), 4,32-4,41 (m, 4H), 4,15 (d, 2H), 3,19 (d, 2H), 2,50-2,58 (m, 2H), 2,17-2,29 (m, 2H), 1,80-1,92 (m, 3H), 1,60-1,78 (m, 4H), 1,21-1,35 (m, 16H), 0,88-0,92 (m, 3H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-dodecil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E38)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,49 (s, 1H), 4,49 (s largo, 2H), 4,33-4,41 (m, 4H), 4,14 (d, 2H), 3,18 (d, 2H), 2,49-2,57 (m, 3H), 2,22 (t, 2H), 1,80-1,94 (m, 3H), 1,57-1,76 (m, 4H), 1,22-1,33 (m, 18H), 0,85-0,91 (m, 3H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-(4-fluorobenzil)-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E39)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,48 (s, 1H), 7,27-7,38 (m, 2H), 7,01 (t, 2H), 4,49 (s largo, 2H), 4,30-4,39 (m, 4H), 4,11 (d, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,94 (d, 2H), 2,04 (t, 2H), 1,72-1,84 (m, 3H), 1,39-1,52 (m, 2H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-(4-metoxibenzil)-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E40)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,48 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,49 (s largo, 2H), 4,29-4,36 (m, 4H), 4,09 (d, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,91 (d, 2H), 1,96 (t, 2H), 1,70-1,80 (m, 3H), 1,29-1,47 (m, 2H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-(4-metilbenzil)-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E41)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,48 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,45 (s largo, 2H), 4,30-4,38 (m, 4H), 4,10 (d, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,00 (t, 2H), 1,70-1,81 (m, 3H), 1,32-1,50 (m, 2H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-5-(1-(4-fenetilbenzil)-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan carboxilato (E42)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,50 (s, 1H), 7,15-7,34 (m, 5H), 4,49 (s largo, 2H), 4,28-4,41 (m, 4H), 4,13 (d, 2H), 3,40 (d, 2H), 2,79-2,89 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,07 (t, 2H), 1,71-1,90 (m, 3H), 1,38-1,54 (m, 2H).

Exemplo 43

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(1-pentil-4-piperidil)metil carboxilato (E43)

Uma solução de 8-acetamido-7-clorobenzodioxan-5-(1-pentil-4-piperidil)metilcarboxamida (D13) (60 mg) em etanol (10 ml) foi tratada com solução aquosa a 10% de NaOH (110 μl). A mistura resultante foi aquecida até à temperatura de refluxo e mantida a essa temperatura durante 5 horas. O solvente foi removido no vácuo e o resíduo foi partilhado entre água e clorofórmio. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada no vácuo, obtendo-se um óleo. O tratamento com HCl etéreo deu origem ao composto em epígrafe puro (39 mg).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)

δ : 7,70 (s, 1H), 7,42-7,53 (m, 1H), 4,24-4,49 (m, 6H), 3,27 (t, 2H), 2,88 (d, 2H), 2,18-2,28 (m, 2H), 1,84 (t, 2H), 1,13-1,71 (m, 11H), 0,83 (t, 3H).

Exemplos 44 a 46

Seguindo o procedimento delineado no Exemplo 43 obteve-se os seguintes compostos:

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(1-ciclohexil-etil-4-piperidinil)metil carboxilato (E44)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)
 δ : 7,69 (s, 1H), 7,42-7,53 (m, 1H), 4,22-4,38 (m, 6H), 3,24 (d, 2H), 2,18-2,31 (m, 2H), 1,81 (t, 2H), 0,95-1,72 (m, 16H), 0,70-0,93 (m, 2H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(1-isobutil-4-piperidil)metil carboxilato (E45)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)
 δ : 7,78 (s, 1H), 7,49-7,59 (m, 1H), 4,32-4,45 (m, 6H), 3,34 (t, 2H), 2,88 (d, 2H), 2,07 (d, 2H), 1,52-1,91 (m, 6H), 1,23-1,40 (m, 2H), 0,89 (d, 6H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(1-(2-metilbutil)-4-piperidil)metil carboxilato (E46)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , base livre)
 δ : 7,70 (s, 1H), 7,44-7,53 (m, 1H), 4,24-4,37 (, 6H), 3,28 (t, 2H), 2,87 (d, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,42-1,71 (m, 4H), 1,15-1,37 (m, 4H), 0,83 (d, 6H).

Exemplo 47

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(4-piperidil)-metil carboxamida (E47)

Uma solução de 8-acetamido-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(4-piperidil)metil carboxamida (D12) (1,65 g) em etanol (50 ml) foi tratada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% (4,5 ml) e a mistura resultante foi aquecida até à temperatura de refluxo e mantida a essa temperatura até ao dia seguinte. O solvente foi removido no vácuo e o resíduo foi saturado com K_2CO_3 e extraído com clorofórmio. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida, obtendo-se a 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(4-piperidil)metilcarboxamida (0,89 g). O tratamento com HCl etéreo deu origem ao composto em epígrafe.

1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$, base livre)

δ : 7,74 (s, 1H), 6,48-7,54 (m, 1H), 4,26-4,48 (m, 6H), 3,32 (t, 2H), 3,09 (d, 2H), 2,5 (dt, 2H), 2,03 (s largo, 1H), 1,62-1,81 (m, 3H), 1,08-1,28 (m, 2H).

Exemplos 48-50

Seguindo o procedimento delineado na descrição 13 preparou-se os seguintes compostos:

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(1-metil-4-piperidil)metil carboxamida (E48)

1H RMN (250 MHz, CD_3OD , base livre)

δ : 8,15-8,25 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,31-4,48 (m, 4H), 3,51 (d, 2H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,88-2,09 (m, 3H), 1,42-1,63 (m, 2H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(1-ⁿpropil-4-piperidil)metil carboxamida (E49)

¹H RMN (250 MHz, CD₃OD, base livre)

δ : 7,53 (s, 1H), 4,38-4,54 (m, 4H), 3,57 (d, 2H), 3,27-3,41 (m, 2H), 2,83-3,15 (m, 4H), 1,54-2,12 (m, 7H), 1,03 (t, 3H).

Hidrocloreto de 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(1-benzil-4-piperidil)metil carboxamida (E50)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃)

δ : 7,75 (s, 1H), 7,48-7,60 (m, 1H), 7,17-7,38 (m, 5H), 4,28-4,46 (m, 6H), 3,49 (s, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,91 (d, 2H), 1,98 (t, 2H), 1,52-1,78 (m, 3H), 1,23-1,42 (m, 2H).

M⁺ (EI) 359

Exemplo 51

Iodeto de 8-amino-7-cloro-(1-butil-metil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (E51)

Uma solução de 8-amino-7-cloro-(1-butil-4-piperidil)metil-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (E1) (75 mg) foi convertida na base livre e depois dissolvida em acetona (10 ml). Adicionou-se-lhe iodometano e a mistura foi aquecida até à temperatura de refluxo e mantida a essa temperatura durante 3 horas. O solvente foi removido no vácuo e o resíduo foi secado, obtendo-se um

sólido amarelo pálido (70 mg). O produto existe sob duas formas isoméricas.

¹H RMN (250 MHz, DMSO)

δ: 7,28 (s, 1H), 5,72 (s largo, 2H), 4,28 (s largo, 4H), 4,08 (d, 2H), 3,38-3,5 (m, 2H), 3,2-3,37 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 1,20-2,05 (m, 9H), 0,92 (t, 3H).

Exemplo 52

Hidrocloreto de 8-amino-7-iodo-1,4-benzodioxan-5-(1-butil-4-piperidil)metil carboxilato (E52)

O composto em epígrafe foi preparado a partir de ácido 8-amino-7-iodo-1,4-benzodioxan-5-carboxílico (D1) pelo método descrito no Exemplo 1.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃)

δ: 7,81 (s, 1H), 4,53 (s largo, 2H), 4,29-4,40 (m, 4H), 4,09 (d, 2H), 2,91-3,08 (m, 2H), 2,28-2,44 (m, 2H), 1,89-2,08 (m, 2H), 1,69-1,88 (m, 3H), 1,23-1,60 (, 6H), 0,93 (t, 3H).

Exemplo 53

1-(Butil-4-piperidil)metil-8-cloro-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (E53)

O composto em epígrafe foi preparado a partir de ácido 8-cloro-1,4-benzodioxan-5-carboxílico¹ pelo método descrito no Exemplo 1.

p.f. 153-154°C (sal hidrocloreto)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, base livre)

δ: 7,38 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,41 (s, 4H), 4,13 (d, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,32 (t, 2H), 1,93 (t, 2H), 1,84-1,65 (m, 3H), 1,54-1,20 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

Exemplo 54

1-(Butil-4-piperidil)metil-6,7-dibromo-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (E54)

O composto em epígrafe foi preparado a partir de ácido 6,7-dibromo-1,4-benzodioxan-5-carboxílico¹ pelo método descrito no Exemplo 1.

p.f. 175-177°C (sal hidrocloreto)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, base livre)

δ: 7,20 (s, 1H), 4,30 (s, 4H), 4,20 (d, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,38 (t, 2H), 2,00 (t, 2H), 1,87-1,65 (m, 3H), 1,55-1,28 (m, 6H), 0,94 (t, 3H).

Descrições

(preparação de intermediários)

Descrição 1 (intermediário para o Exemplo 7)

Ácido 8-amino-7-iodo-1,4-benzodioxan-5-carboxílico

Uma solução de ácido 8-amino-1,4-benzodioxan-5-carboxílico¹ (500 mg, 0,0025m) em AcOH (50 ml) foi tratada com uma solução de monocloreto de iodo (0,43 g, 0,0026) em AcOH (10 ml).

A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante dois dias. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi tratado com H_2O . Obteve-se um sólido vermelho que foi recolhido por filtração e lavado com água. Rendimento = 0,6 g.

1H RMN (250 MHz, DMSO)

δ : 7,69 (s, 1H), 5-5,5 (largo, 1H), 4,3 (s, 6H).

Descrição 2 (intermediário para o Exemplo 6)

Ácido 8-amino-6,7-dicloro-1,4-benzodioxan-5-carboxílico

Suspendeu-se ácido 8-acetamido-1,4-benzodioxan-5-carboxílico¹ (6,14 g, 0,029m) em AcOH (20 ml) e adicionou-se-lhe uma solução de Cl_2 em AcOH (52 ml de uma solução de 9,6 g em 100 ml). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. O solvente foi removido no vácuo e o resíduo foi triturado com água. O sólido precipitado foi recolhido por filtração, lavado com água e secado, obtendo-se 6,20 g de produto.

1H RMN (250 MHz, DMSO)

δ : 12,4-12,5 (largo, 1H), 9,3 (s largo, 1H), 4,35 (s, 4H), 2,07 (s, 3H).

Descrição 3 (intermediário para o Exemplo 17)

Oxima de 1,4-benzodioxan-5-carboxamida

Dissolveu-se sódio (0,720 g, 0,031 mol), sob agitação, em metanol (8 ml). Adicionou-se à solução resultante hidrocloreto de hidroxilamina (2,18 g, 0,031 mol) em metanol (40 ml). Amistura foi então agitada à temperatura ambiente durante 1/2 hora. A

mistura de reacção foi então filtrada, e o filtro foi lavado com MeOH. O filtrado foi então tratado com 1,4-benzodioxan-5-nitrilo² (2,52 g, 0,016). A mistura de reacção foi depois agitada e aquecida até à temperatura de refluxo. Passadas 12 horas a mistura de reacção foi deixada a arrefecer e em seguida foi evaporada sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido oleoso castanho. A recristalização desteresíduo a partir de metanol deu origem ao composto em epígrafe sob a forma de cristais esbranquiçados (2,57 g).

p.f. 146-148°C

¹H RMN (250 MHz, DMSO)

δ: 9,42 (s, 1H), 6,75-6,96 (m, 3H), 5,62 (s, 2H), 4,25 (s, 4H).

Descrição 4 (Z tem a subfórmula (i), Y=O)

1-Butil-4-piperidinometanol

Uma mistura de isonipecotato de etilo (31,4 g, 0,2 mol), de K₂CO₃ (54 g, 0,4 mol) e de ⁿBuBr (27,4 g, 0,2 mol) em EtOH (400 ml) foi agitada à temperatura de refluxo durante 3 horas. A mistura de reacção foi deixada a arrefecer e foi depois filtrada através de kieselguhr e o filtrado foi concentrado, obtendo-se um óleo amarelo pálido. Este produto foi dissolvido em EtO₂ seco (200 ml) e adicionado gota a gota a uma suspensão de LiAlH₄ (20 g, 0,26 mol) em EtO₂O. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte e depois foi arrefecida num banho de gelo. Foi-lhe adicionada água (20 ml), cuidadosamente, seguida de NaOH aquoso a 20% (20 ml) seguido de água (60 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois filtrada através de kieselguhr. O

filtrado foi concentrado no vácuo, obtendo-se um óleo incolor (25,0 g).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

δ : 3,48 (d, 2H), 2,93-2,99 (d largo, 3H), 1,18-2,4 (m, 14H), 0,9 (t, 3H).

Descrição 5 (Z tem a subfórmula (ii), $\text{Y}=\text{O}$)

1-Ciclohexilmetil-4-piperidinometanol

Este composto foi preparado pelo método da Descrição 4 a partir de isonopecotato de etilo e de brometo de ciclohexilmetilo.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

δ : 3,48 (d, 2H), 2,84-2,94 (d largo, 3H), 0,78-2,4 (m, 21H inc. d, 2H).

Descrição 6 (Z tem a subfórmula (ii), $\text{Y}=\text{NH}_2$)

4-Aminometil-1-ciclohexilmetilpiperidina

Uma solução de isonopecotamida (7 g, 0,55 mol) em EtOH (150 ml) foi tratada com K_2CO_3 (13,8 g, 0,1 mol) e brometo de ciclohexilmetilo (12,4 g, 0,07 mol) e a mistura de reação foi aquecida até à temperatura de refluxo e mantida a essa temperatura até ao dia seguinte. A mistura foi deixada a arrefecer, o resíduo sólido foi removido por filtração através de kieselguhr e o filtrado foi concentrado no vácuo, obtendo-se um sólido cor-de-rosa. Esta amida foi suspendida em THF seco (30 ml) e a suspensão foi aquecida até à temperatura de refluxo. Adicionou-se-lhe gota a gota $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (4,8 ml) no decurso de 15 minutos e a

mistura foi de novo aquecida até à temperatura de refluxo e mantida a essa temperatura durante uma hora. Removeu-se o Me_2S da mistura usando uma cabeça de razão de refluxo. Prosseguiu-se o aquecimento durante a noite e depois arrefeceu-se a mistura de reacção. Adicionou-se HCl 5N (6 ml) e a mistura foi aquecida até à temperatura de refluxo e mantida a essa temperatura durante a noite. A solução foi arrefecida, tornada básica com NaOH aquoso a 40% e extraída com CHCl_3 . A secagem e a evaporação do solvente deram origem a um óleo incolor.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

δ : 2,8-2,91 (d largo, 3H), 2,55 (d, 2H), 2,09 (d, 2H), 0,75-1,9 (m, 20H).

Descrição 7 (Z tem a subfórmula (i), $\text{Y}=\text{NH}$)

4-Aminometil-1-butilpiperidina

O composto em epígrafe foi preparado pelo método da Descrição 6 a partir de isonopecotamida e de brometo de butilo.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

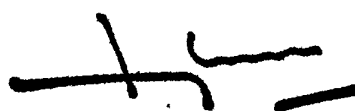
δ : 2,88-3,0 (d largo, 3H), 2,56 (d, 2H), 1,18-1,95 (m, 15H), 0,92 (t, 3H).

Descrição 8 (Z representa epm, $\text{Y}=\text{NH}$)

4-Aminometil-1-piperidina

O composto em epígrafe foi preparado pelo método da Descrição 6 a partir de isonopecotamida e de iodeto de etilo.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



δ : 2,9-3,0 (d largo, 2H), 2,56 (d, 2H), 2,48 (bd, 2H), 1,1-1,95 (m, 9H), 1,05 (t, 3H).

Descrição 9 (Z representa pm, Y=O)

N-t-Nutoxicarbonil-4-hidroximetilpiperidina

A uma solução agitada de LiAlH_4 (14,48 g) em Et_2O (200 ml) foi adicionada, gota a gota, uma solução de isonipecotato de etilo (19,3 ml) em EtO_2 (100 ml) a 0°C sob uma atmosfera de azoto. Prosseguiu-se a agitação à temperatura ambiente até ao dia seguinte. A mistura foi arrefecida e adicionou-se-lhe, sequencialmente, H_2O (14,5 ml), NaOH aquoso a 10% (21,8 ml) e H_2O (36,2 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O precipitado foi removido mediante filtração através de kieselguhr e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se a 4-hidroximetilpiperidina bruta (4,71 g). Adicionou-se dicarbonato de di-t-butilo (9,83 g) a uma solução de 4-hidroximetilpiperidina (4,71 g) em THF aquoso a 50%. Adicionou-se K_2CO_3 sólido à mistura de reacção a fim de manter o pH em 9 e manteve-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente até ao dia seguinte. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi partilhado entre Et_2O e H_2O . A fase aquosa foi extraída com EtO_2 e as fases orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4) e concentradas no vácuo, obtendo-se o composto em epígrafe sob a forma de um sólido amarelo pálido (6,12 g).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

δ : 4,08-4,2 (d largo, 2H), 3,45-3,52 (t largo, 2H), 2,6-2,78 (m, 2H), 1,58-1,9 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,03-1,22 (m, 2H).

Descrição 10

eg-2-Hidroximetilquinolizidina

O composto em epígrafe foi preparado pelo método descrito por N.J. Leonard e outros em J. Org. Chem. 1957, 22, 1445.

eg-2-Hidroximetilquinolizidina

O composto em epígrafe foi preparado pelo método descrito por H. Lewis e C. Shoppee e outros em J. Chem. Soc. 1956, 313.

Descrição 11 (intermediário para o Exemplo 18)

a) Etil-1,3-benzodioxole-4-carboxilato

Seguindo o procedimento delineado por J.H. Clark e outros em Tetrahedron Letters 1976, 38, 3361, converteu-se o etil-2,3-dihidroxibenzoato (4,5 g) no composto em epígrafe (2,21 g, 46%).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

δ : 7,42 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,40 (q, 2H), 1,40 (t, 3H).

b) Ácido 1,3-benzodioxole-4-carboxílico

Uma solução de etil-1,3-benzodioxole-4-carboxilato (D13) (1 g) em água (5 ml) e etanol (8 ml) foi tratada com solução de hidróxido de sódio a 10% (3,1 ml) e aquecida até à temperatura de refluxo e mantida a essa temperatura durante 30

minutos. Depois de arrefecida, a mistura de reacção foi acidificada com ácido clorídrico diluído e o precipitado foi filtrado e lavado com água, obtendo-se o composto em epígrafe (D13) (0,71 g, 84%).

^1H RMN (250 MHz, d_6 -DMSO)

δ : 13,01 (s largo, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,13 (s, 2H).

Descrição 12 (intermediário para o Exemplo 47)

a) 8-Acetamido-1,4-benzodioxan-5-(4-piridil)metilo carboxamida

O ácido 8-acetamido-1,4-benzodioxan-5-carboxílico (2,5 g) foi suspenso em acetonitrilo (100 ml) e adicionou-se à suspensão resultante N,N'-carbonil diimidazole (1,7 g). A mistura de reacção foi agitada sob aquecimento suave e numa atmosfera de azoto durante 1 hora. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e o solvente foi concentrado no vácuo. O óleo foi filtrado através de um leito de sílica usando clorofórmio e etanol como eluentes. O óleo foi dissolvido em diclorometano (100 ml) e tratado com 4-(aminometil)piridina (1,17 ml). A mistura resultante foi aquecida até à temperatura de refluxo e mantida a essa temperatura até ao dia seguinte. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e o solvente foi removido no vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica usando etanol/clorofórmio como eluente, obtendo-se o composto em epígrafe puro sob a forma de um sólido (1,47 g).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

δ : 8,58 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,92-8,00 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (s largo, 1H), 7,28 (d, 2H), 4,68 (d, 2H), 4,39-4,47 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

b) 8-Acetamido-1,4-benzodioxan-5-(4-piperidil)metil carboxamida

Uma solução de 8-acetamido-1,4-benzodioxan-5-(4-piridil)metil carboxamida (3,0 g) em ácido acético (200 ml) foi hidrogenada a 50 psi sobre óxido de platina (IV). Após 4 horas o catalisador foi removido por filtração através de kieselguhr e o filtrado foi concentrado no vácuo. O resíduo foi retomado em água, tornado básico com K_2CO_3 e extraído para dentro de clorofórmio. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada no vácuo, obtendo-se o composto em epígrafe (2,85 g).

1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$)

δ : 8,03 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,55-7,63 (m, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,24 (t, 2H), 3,10 (d, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s largo, 1H), 1,68-1,80 (m, 3H), 1,11-1,29 (m, 2H).

c) 8-Acetamido-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(4-piperidil)metil carboxamida

Uma solução de 8-acetamido-1,4-benzodioxan-5-(4-piridil)metil carboxamida (2,56 g) em ácido acético (100 ml) foi tratada com uma solução de cloro (0,55 g) em ácido acético (18 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. O solvente foi removido no vácuo, obtendo-se o composto em epígrafe sob a forma de uma goma (D12).

1H RMN (250 MHz, CD_3OD)

δ : 7,47 (s, 2H), 4,29-4,46 (m, 4H), 3,29-3,49 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,12-2,21 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,43-1,62 (m, 2H).

Descrição 13 (intermediário para o Exemplo 43)

8-Acetamido-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(4-pentil-4-piperidil)metil carboxamida

Uma solução de 8-acetamido-1,4-benzodioxan-5-(4-piridil)metil carboxamida (D12) (150 mg) em acetona (15 ml) foi adicionado carbonato de potássio (100 mg) e 1-bromopentano (60 μ l). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. O solvente foi removido no vácuo e o resíduo foi cromatografado em gel de sílica usando clorofórmio e etanol como eluentes, obtendo-se o produto puro (D13) (60 mg).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

δ : 7,72-7,79 (s, 1H), 7,55-7,65 (m, 1H), 7,21-7,34 (m, 1H), 4,32-4,50 (m, 4H), 3,45 (t, 2H), 3,03 (d, 2H), 2,43-2,55 (t, 2H), 2,15-2,29 (m, 3H), 2,01 (t, 2H), 1,21-1,82 (m, 11H), 0,91 (t, 3H).

Descrições 14 a 16 (intermediários para os Exemplos 44 a 46)

Seguindo o procedimento delineado na Descrição D13 preparou-se os seguintes compostos:

8-Acetamido-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(1-ciclohexiletil-4-piperidil)metil carboxamida (D14)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

δ : 7,70 (s, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 4,30-4,47 (m, 4H), 3,46 (t, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,21 (s largo, 3H), 1,99 (t, 2H), 1,57-1,82 (m, 8H), 1,09-1,49 (m, 3H), 0,83-1,00 (m, 2H).

8-Acetamido-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(1-isobutil-4-piperi-
dil)metil carboxamida (D15)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃)

δ: 7,73 (s, 1H), 7,52-7,61 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 4,32-4,49 (m, 4H), 3,34 (t, 2H), 2,91 (d, 2H), 2,18 (s largo, 3H), 2,10 (d, 2H), 1,52-1,97 (m, 6H), 1,25-1,45 (m, 2H), 0,89 (d, 6H).

8-Acetamido-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-(1-(2-metilbutil)-4-piperi-
dil)metil-1,4-benzodioxan carboxamida (D16)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃)

δ: 7,75 (s, 1H), 7,55-7,65 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 1H), 4,33-4,51 (m, 4H), 3,33 (t, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,33-2,44 (m, 2H), 2,19 (s largo, 3H), 2,01 (t, 2H), 1,37-1,81 (m, 8H), 0,90 (d, 6H).

Referências:

¹ Patente britânica nº 1571278.

² R.C. Fuson, R. Gärtner, A.D.H. Chadwick, J. Org. Chem. 1948, 13, 489.

ACTIVIDADE ANTAGONISTA DO RECEPTOR 5-HT₄

1) Cólon de porquinho da Índia

Foram usados porquinhos da Índia machos pesando entre 250 e 400 g. Obtiveram-se preparações de plexo mientérico muscular longitudinal, com aproximadamente 3 cm de comprimento, a partir da região distal do cólon. Estas preparações foram suspensas sob uma carga de 0,5 g em banhos de tecido isolado contendo solução Krebs através de que se fez borbulhar CO₂ a 5% em O₂ e mantidos a 37°C. Em todas as experiências a solução Krebs continha igualmente metiotepina 10⁻⁷M e granisetron 10⁻⁶M a fim de bloquear a actividade dos receptores 5-HT₁, 5-HT₂ e 5-HT₃.

Após construção de uma curva simples de concentração de 5-HT vs. reacção, usando tempos de contacto de 30 segundos e um ciclo de dosagem de 15 minutos, foi seleccionada uma concentração de 5-HT tal que a contração do músculo estivesse compreendida entre aproximadamente 40% e 70% do valor máximo (aproximadamente 10⁻⁹M). Ao tecido foi então alternadamente administrada, todos os 15 minutos, esta concentração de 5-HT e, uma concentração aproximadamente equi-eficaz do estimulante do receptor de nicotina, dimetilfenilpiperazínio (DMPP). Após obter reacções consistentes tanto a 5-HT como a DMPP adicionou-se concentrações crescentes de um antagonista do receptor 5-HT₄ putativo à solução do banho. Os efeitos deste composto foram depois determinados sob a forma de redução percentual das concentrações suscitadas pela 5-HT ou pelo DMPP. A partir destes dados determinaram-se os valores pIC₅₀, sendo definidos como a concentração -logarítmica do antagonista que reduz a concentração em 50%. Um composto que reduz a reacção à 5-HT mas não ao DMPP será considerado um antagonista do receptor 5-HT₄.

Os compostos de acordo com o presente invento revelaram ser em geral activos em concentrações da ordem de $pIC_{50}=7$ ou superiores, tendo os compostos dos Exemplos 1, 2, 3, 5, 6, 9, 11, 12, 21, 22, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 39, 40, 41, 42, 44, 49 e 53 demonstrado uma actividade particularmente intensa.

2) Aurícula de leitão

Os compostos foram testados através do teste do batimento espontâneo da aurícula do leitão (Arch. Pharmacol. de Naunyn-Schmiedeberg 342, 619-622). Os valores pK_B ($-\log_{10} K_B$) para os compostos dos Exemplos 1, 2, 5, 10, 13, 14, 52, 53 e 55 estavam compreendidos entre 7 e 10.

3) Esófago de rato

A mucosa da túnica muscular do esófago de rato foi montada de acordo com Baxter e outros, Arch. Pharmacol. de Naunyn-Schmiedeberg 1991, 343, 439-446. O tubo interior do músculo liso da mucosa muscular foi isolado e montado para registo da tensão isométrica numa solução oxigenada de Tyrodes (O_2/CO_2 95:5) a 37°C. Todas as experiências foram efectuadas em preparações pré-tratadas com pargilina (100 μM durante 15 minutos seguido de lavagem) e na presença de cocaína (30 μM). As reacções de relaxação à 5-HT foram obtidas após pré-contrair o tecido do esófago com carbachol (3 μM).

O composto E1 actuou como um antagonista inultrapassável da 5-HT no esófago do rato provocando redução na reacção máxima, sem que se verificasse um deslocamento para a direita significativo nas curvas de concentração vs. efeito.

4) Motilidade induzida pela 5-HT na bolsa gástrica de cão

Os compostos foram testado pelo método in vivo descrito no artigo de Bermudez e outros "Stimulation of canine motility by BRL 24924, a new gastric prokinetic agent" (Estimulação da motilidade canina por BRL 24924, um novo agente procinético gástrico), J. Gastrointestinal Motility, 1990, 2(4), 281-286. Os compostos demonstraram ser inibidores a $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ e o composto E1 demonstrou ser inibidor a $1 \mu\text{g kg}^{-1}$.

TESTE IN VIVO DO IBS

O método usado foi na sua generalidade o descrito em J. Physiology, 1958, 141, 14P-15P.

Ratinhos machos (estirpe CD1, pesos compreendidos entre 25 g e 35 g) foram alojados individualmente em caixas de perspex com um topo e um fundo em rede durante os 20 minutos que precederam a dosagem. Os animais foram depois submetidos a desafio quer com veículo quer com 5-HTP (10 mg/kg) pela via subcutânea. Os antagonistas foram administrados (subcutaneamente) 5 minutos após a administração de solução salina ou de 5-HTP. O número de dejectos foi contado a intervalos de 10 minutos durante 1 hora e, finalmente, após mais 15 minutos (tempo total = 75 minutos). Os animais foram sacrificados. Calculou-se a média e o desvio padrão da média do número cumulativo de dejectos.

O composto E1 a $10 \mu\text{g/kg}$ não teve efeito sobre a produção de dejectos fecais quando comparado com a solução salina, isto é o composto não causou prisão de ventre. 5-HTP potenciou significativamente a taxa de produção de dejectos mas nesta dose de $10 \mu\text{g/kg}$, apesar de originar dejectos mais moles, não produziu diarreia.

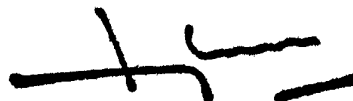
A dose do composto E1 inibiu dependentemente o efeito de 5-HTP entre 0,1 $\mu\text{g/kg}$ e 1 $\mu\text{g/kg}$ a 1 $\mu\text{g/kg}$ - 1 $\mu\text{g/kg}$ E1, a taxa de defecação voltou aos níveis normais tal como se verificou, com a solução salina.

TESTE IN VIVO DA ACTIVIDADE ANSIOLÍTICA

1) Interacção social

Alojaram-se ratos (machos, Sprague Dawley, Charles River, 250-300 g) em grupos de oito num compartimento de espera durante 5 dias. Em seguida foram alojados individualmente num compartimento adjacente ao compartimento experimental durante os 4 dias que precederam o dia experimental. No dia experimental foi administrado aos ratos veículo, E1 ou um ansiolítico de benzodiazepina, clordiazepóxido, subcutaneamente em pares ($n=8-16$) a intervalos de 15 minutos a começar as 10 horas da manhã. Após 30 minutos foram colocados juntamente com um companheiro de peso compatível (pela primeira vez em presença um do outro) na caixa de interacção social num compartimento separado. A caixa era em perspex branco, tinha 54 cm x 37 cm x 26 cm, um lado frontal em perspex transparente e não tinha tampa. O fundo estava dividido em 24 quadrados e a caixa estava fortemente iluminada (115 lux). Os comportamentos interactivos sociais activos (cortejar, cheirar, trepar por cima ou por baixo, seguir, morder, montar e lutar) foram contados de modo não selectivo durante os 15 minutos subsequentes mediante monitorização à distância através vídeo a fim de obter-se contagens totais de interacções. O número de quadrados atravessado por cada rato foi também contado e somado. Após cada teste limpou-se cuidadosamente a caixa.

O composto E1 aumentou a contagem total de interacções em doses administradas subcutaneamente compreendidas entre 0,001



e 10 mg/kg. As contagens das locomoções não foram alteradas significativamente apesar de ser observada uma tendência para uma redução da locomoção para uma dose subcutânea de 10,0 mg/kg. Este perfil é consistente em relação à ansiólise.

2) Labirinto em X

O labirinto em X foi construído a 50 cm do chão e consistia em dois braços fechados com 45 cm (comprimento) x 10 cm (largura) x 10 cm (altura) e dois braços abertos com 45 cm x 10 cm x 1 cm, dispostos de modo a que os dois braços de cada tipo estivessem em oposição um em relação ao outro. Ambos os tipos de braços estavam divididos em duas secções iguais. Os ratos foram colocados no centro do labirinto em X e observados durante 5 minutos sendo registados nesse período os seguintes parâmetros: 1) o número de entradas e o tempo dispendido em (a) braços abertos, (b) braços fechados, (c) extremidade final dos braços abertos e (d) extremidade final dos braços fechados; 2) o número de secções atravessadas. A pulsão de medo suscitada pela presença em braços abertos excede a suscitada pela presença em braços fechados e os ratos revelam tipicamente uma nítida preferência pelos braços fechados. Os medicamentos ansiolíticos aumentam o número de entradas e o tempo dispendido na metade exterior dos braços abertos e também a percentagem de entradas e o tempo dispendido na totalidade dos braços abertos. Estas quatro medições da ansiedade e também o número de secções atravessadas foram calculada para cada animal.

Em doses subcutâneas compreendidas entre 0,01 e 1,0 mg/kg o composto E1 aumentou as medições da ansiólise (tempo dispendido em braços abertos, entradas em extremidades finais de braços abertos, tempo percentual em braços abertos e entradas percentuais em braços abertos) sem afectar a locomoção no decurso

de um período de 5 minutos. A medição mais consistentemente afectada foi o tempo percentual em braços abertos. O perfil de acção é consistente em relação à ansiólise e foi espelhado pelo controlo positivo, clordiazepóxido (5 mg/kg subcutaneamente).

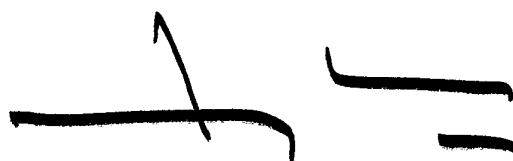
TESTE IN VIVO DA ACTIVIDADE ANTIEMÉTICA

Administrou-se por via oral doses de $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ a furões 15 minutos antes da irradiação total do corpo (Bermudez e outros, Br J. Cancer 1988, 58, 644).

	MÉDIA DOS VÓMITOS	MÉDIA DOS ARRANCOS
Controlo n=8	$1,4 \pm 1,6$	$120,3 \pm 16,1$
E1	$6,3 \pm 1,6$	$81,5 \pm 11,6$

Dados: Média $\pm$ desvio padrão da média

Lisboa, 10 de Setembro de 1992



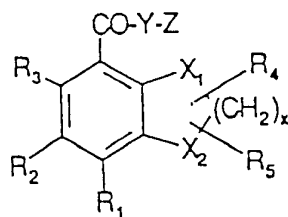
J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA

4275

~~_____~~

REIVINDICAÇÕES

1ª - Utilização de um composto da fórmula (I):



(I)

ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que $X_1-(\text{CH}_2)_x-X_2$ forma um anel com 5 a 7 membros em que:

X_1 representa O ou S;

X_2 representa O, S, NR ou NRCO, onde R representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono;

x representa 1, 2 ou 3;

R_1 representa hidrogénio, amino, halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono;

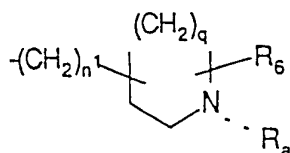
R_2 representa hidrogénio, halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, nitro, amino ou alquiltio com 1 a 6 átomos de carbono;

R_3 representa hidrogénio, halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono ou amino;

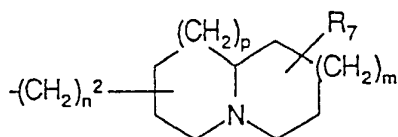
R_4 e R_5 representam, independentemente um do outro hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono;

Y representa O ou NH;

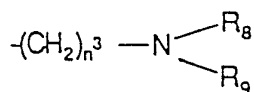
Z tem uma das subfórmulas (a), (b) ou (c):



(a)



(b)



(c)

em que

$-(CH_2)_{n^1}$, onde n^1 representa 1, 2, 3 ou 4, está ligado a um átomo de carbono ou de azoto;

n^2 representa 1 ou 2;

n^3 representa 2, 3, 4 ou 5;

q representa 0, 1, 2 ou 3;

p representa 0, 1 ou 2;

m representa 0, 1 ou 2;

R_a representa hidrogénio ou um grupo lipofílico tal como alquilo com 1 a 12 átomos de carbono ou aralquilo;

R₆, R₇ e R₈ representam, independentemente uns dos outros, hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; e

R₉ representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 10 átomos de carbono;

ou de um composto da fórmula (I) em que a ligação CO-Y foi substituída por um bio-isóstero heterocíclico;

caracterizada por o referido composto ser empregado na preparação de um medicamento para utilização como antagonista do receptor 5-HT₄.

2ª - Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por R₁ representar hidrogénio ou amino.

3ª - Utilização de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por R₂ representar hidrogénio ou halo.

4ª - Utilização de acordo com uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado por R₃ representar hidrogénio ou halo.

5ª - Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por o di-substituinte contendo X₁ e

X_2 ser $X_1-(CH_2)_x-X_2$, incluindo $O-(CH_2)_2-O$, $O-(CH_2)_3-O$, $O-CH_2-O$, $O-(CH_2)_2-NR_4$, $O-(CH_2)_2-S$ ou $O-CH_2-CONR_4$, ou o de-substituente ser $O-C(CH_3)_2-O$.

6ª - Utilização de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o di-substituente ser $O-(CH_2)_2-O$.

7ª - Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por Y representar O.

8ª - Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por Z ter a subfórmula (a) e $(CH_2)_n$ está ligado a um átomo de carbono do azaciclo.

9ª - Utilização de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por Z representar 4-piperidilmetilo N-substituído.

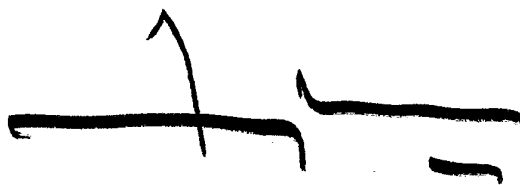
10ª - Utilização de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o N-substituente ser alquilo C_3 ou superior, ou benzilo substituído facultativamente.

11ª - Processo para a preparação dos novos compostos éster ou amida da fórmula (I) e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, tal como foram definidos nas reivindicações 1 a 10, caracterizado por se fazer reagir um ácido benzóico apropriado com um álcool ou amina apropriados.

12ª - Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por se preparar um composto seleccionado entre E1 a

E54, inclusive, sob a forma de uma base livre ou sob a forma de um sal farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 10 de Setembro de 1992

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and strokes, positioned above the typed name.

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10 - A 3.º
1200 LISBOA