

**DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO**

N.º 96 235

REQUERENTE: NOVO NORDISK A/S, dinamarquesa, com sede em
Novo Alle, 2880 Bagsvaerd, Dinamarca

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados da piperidina e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Palle Jakobsen, Ursula Sonnewald

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

Dinamarca em 18 de Dezembro de 1989 sob o nº 6402/89

71 918
905pt10

[Handwritten signature]

PATENTE N° 96 235

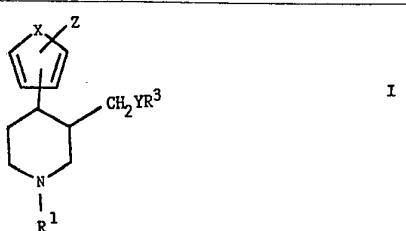
"Processo de preparação de derivados da piperidina e de composições farmacêuticas que os contêm"

para que

NOVO NORISK A/S, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos de piperidina possuindo a fórmula geral I



na qual

R^3 é 3,4-metilenodioxifenilo, fenilo, naftilo, os quais são opcionalmente substituídos com um ou dois átomos de halogéneo, grupos amino, amino mono ou dissustituído com alquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} , ciano, alquilo C_{1-6} mono, di ou tri-halogenado, alcenilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} , alquíleno C_{3-5} , grupos trifluorometoxi ou trifluorometilo,

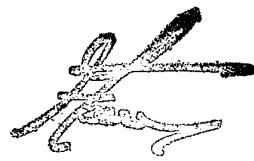
R^1 é hidrogénio, alquilo C_{1-8} linear ou ramificado, alcoxi- C_{1-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , alcenilo C_{2-6} , cicloalquilalquilo C_{4-8} , alcinilo C_{2-6}

Z é hidrogénio, alquilo C_{1-8} linear ou ramificado

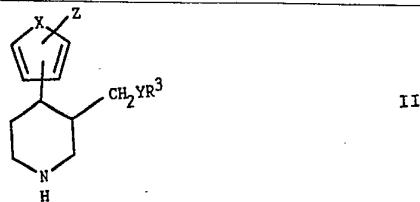
Y é O ou S

X é O, S, ou NR, no qual R é hidrogénio ou alquilo C_{1-4} ; ou de um seu sal com um ácido farmacêuticamente aceitável.

O processo compreende:

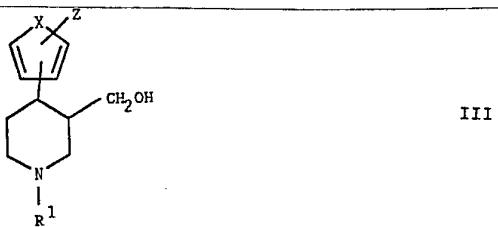


a) fazer reagir um composto de fórmula II

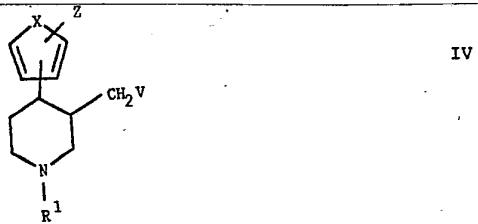


com um composto de fórmula R¹-V, ou

b) fazer reagir um composto de fórmula III



com um cloreto de ácido orgânico ou inorgânico, obtendo-se um composto de fórmula IV



e fazer reagir este composto com um composto de fórmula R³Y, ou

c) fazer reagir um composto de fórmula III com um composto de fórmula V



por meio de uma base forte.

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo os referidos composto que são úteis no tratamento de anôxia, lesão traumática, isquemia, enxaqueca e epilepsia.



MEMÓRIA DESCRIPTIVA

O presente invento refere-se a compostos de piperidina terapeuticamente activos, ao processo de preparação dos mesmos e a composições farmacêuticas compreendendo os compostos. Os novos compostos são úteis no tratamento de anóxia, lesão traumática, isquémia, enxaqueca e epilepsia.

É bem conhecido que a acumulação de cálcio nas células cerebrais (sobrecarga de cálcio) é observada após períodos de hiperactividade não controlada no cérebro, tais como convulsões, enxaqueca, anóxia e isquémia. Como a concentração de cálcio nas células é de importância vital para a regulação da função celular, uma concentração elevada não controlada do cálcio celular irá conduzir, ou causará indirectamente os sintomas e possivelmente também as mudanças degenerativas associadas às doenças acima.

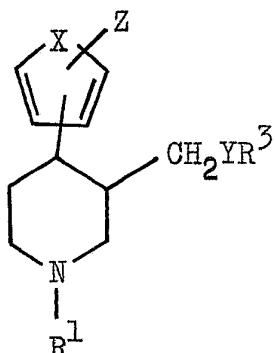
Por consequência, os bloqueadores da sobrecarga de cálcio, selectivos, para as células cerebrais serão úteis no tratamento de anóxia, lesão traumática, isquémia, enxaqueca e epilepsia.

Os antagonistas do cálcio bem conhecidos tais como a nifedipina, o verapanil e o diltiazem têm actividade contra a absorção de cálcio periférico, por exemplo nos vasos sanguíneos e no coração, contudo, eles só mostraram uma actividade muito baixa contra a sobrecarga de cálcio nas células cerebrais.

Por consequência, é um objectivo do invento proporcionar novos compostos possuindo uma actividade contra a sobrecarga de cálcio nas células cerebrais.

Os novos compostos do invento são compostos de piperidina tendo a fórmula geral I

~~CONFIDENTIAL~~



I

na qual

R³ é 3,4-metilenodioxifenilo, fenilo, naftilo, os quais são opcionalmente substituídos com um ou dois átomos de halogéneo, grupos amino, amino mono ou dissustituído com alquilo C₁₋₆, grupos alcoxi C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆ mono, di ou tri-halogenado, alcenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, alquileno C₃₋₅, grupos trifluorometoxi ou trifluorometilo,

R¹ é hidrogénio, alquilo C₁₋₈ linear ou ramificado, alcoxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alcenilo C₂₋₆, cicloalquilalquilo C₄₋₈, alcinilo C₂₋₆

Z é hidrogénio, alquilo C₁₋₈ linear ou ramificado

Y é O ou S

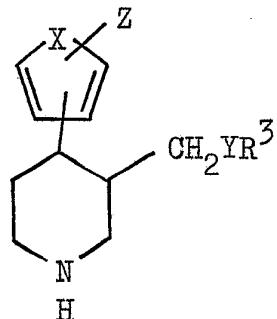
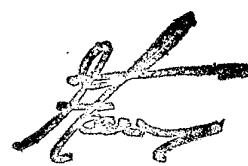
X é O, S ou NR, no qual R é hidrogénio ou alquilo C₁₋₄

e um seu sal com um ácido farmaceuticamente aceitável.

Os exemplos de tais sais incluem os sais de adição de ácido inorgânico e orgânico tais como o cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, citrato, lactato, tartarato, oxalato ou sais de adição de ácido inorgânico ou orgânico farmaceuticamente aceitáveis.

O invento refere-se também aos processos de preparação dos compostos acima mencionados. Estes processos compreendem:

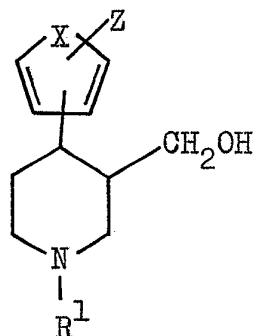
a) fazer reagir um composto possuindo a fórmula II



II

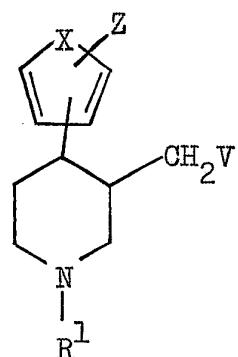
na qual X, Y, Z, R e R³ têm os significados definidos acima, com um composto possuindo a fórmula geral R¹-V, na qual V é um grupo que se despede tal como halogéneo ou sulfonatos e R¹ tem significado definido acima, ou

b) fazer reagir um composto possuindo a fórmula III



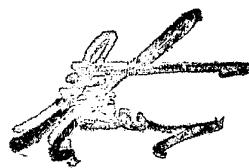
III

na qual X, Z e R¹ têm os significados definidos acima, com um cloreto de ácido orgânico ou inorgânico, dando um composto de fórmula IV

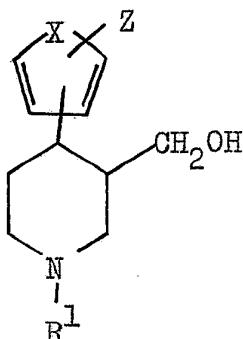


IV

na qual V é um grupo que se despede como definido acima, e fazer reagir um composto de fórmula IV com um composto possuindo a fórmula geral R³YH, na qual Y e R³ têm os significados definidos acima, para formar um composto de fórmula I, ou

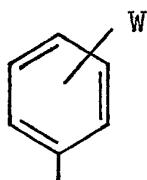


c) fazer reagir um composto possuindo a fórmula III



III

na qual X, Z e R¹ têm os significados definidos acima, com um composto possuindo a fórmula V



V

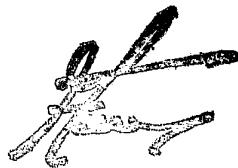
F

na qual W é trifluorometilo ou nitro, por meio de uma base forte (por exemplo NaH ou alcóxido), para formar um composto de fórmula I, no qual Y é O, e R³ é fenilo substituído com trifluorometilo ou nitro.

As propriedades farmacológicas dos compostos do invento podem ser ilustradas por determinação da sua capacidade para inibir a absorção de cálcio pelos sinaptossomas cerebrais.

Princípio

A despolarização das membranas neurais conduz a uma abertura dos, assim denominados, "canais de cálcio que operam por voltagem" (COV) nas membranas o que permite um influxo massivo de cálcio a partir do espaço extracelular. Uma preparação sinaptossomal em bruto (assim denominada fracção P₂) contém pequenas vesículas rodeadas por membrana neuronal e é possível, numa tal preparação, estudar uma abertura induzida por despolarização dos COV. No presente modelo, o influxo de ⁴⁵Ca é induzido nos sinaptossomas por despolarização com elevadas



concentrações de potássio, e é estudado o efeito das substâncias de teste nesta absorção estimulada (Nachshen, D.A. e Blaustein, M.P., Mol. Pharmacol., 16, 579 (1979)).

Ensaio

Uma ratazana Wistar macho é decapitada e o córtex cerebral removido e homogeneizado em 10 ml de sacarose a 0,32 M, gelada, utilizando um homogeneizador de vidro com um pilão de teflon. Todos os passos subsequentes para o isolamento dos sinaptossomas são feitos a 0-4°C. O homogeneizado é centrifugado a 1 000 x g durante 10 minutos e o sobrenadante resultante é recentrifugado a 18 000 x g durante 20 minutos. Esta pelota (P_2) é ressuspensa em sacarose a 0,32 M (5 ml por g do tecido original) com um pilão de teflon.

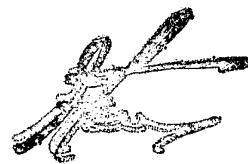
As alíquotas (0,050 ml) desta suspensão sinaptossomal em bruto são adicionadas a tubos de vidro contendo 0,625 ml de tampão de NaCl (NaCl 136 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 0,35 mM, MgCl₂ 1,2 mM; Tris HCl 20 mM, glucose 12 mM, pH 7,4) e 0,025 ml de várias soluções de droga em Etanol a 48%. Os tubos são pré-incubados durante 30 minutos em gelo e depois durante 6 minutos a 37°C num banho de água.

A absorção é imediatamente iniciada por adição de 0,4 ml de ⁴⁵CaCl₂ (actividade específica = 29-39 Ci/g; 0,5 Ci/ensaio) em NaCl 145 mM para as amostras não despolarizadas e em KCl 145 mM para as amostras despolarizadas. A incubação continuou durante 15 segundos.

A absorção termina por filtração rápida através de filtros de fibra de vidro GF-C os quais são lavados três vezes com 5 ml de uma solução fria contendo KCl 145 mM, EGTA 7 mM e Tris HCl 20 mM, pH 7,4. A quantidade de radioactividade no disco de filtro é determinada por espectrometria de cintilação de líquido.

Procedimento de Teste

As substâncias de teste são dissolvidas em 10 ml de etanol a 48%, a uma concentração de 0,44 mg/ml. As diluições são feitas em etanol a 48% para dar concentrações finais de 0,1; 0,3; 1; 3 e



10 µg/ml. As experiências são realizadas em triplicado. Os controlos para as amostras despolarizadas e não despolarizadas são incluídos no ensaio e as substâncias de teste só são testadas nas amostras despolarizadas. A inibição de 25-75% da absorção estimulada deve ser obtida antes do cálculo do valor de IC₅₀.

Resultados

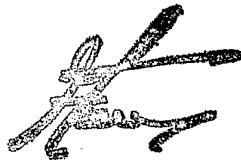
O valor de teste será dado como IC₅₀ (a concentração (µg/ml) da substância de teste que inibe 50% da absorção estimulada de ⁴⁵Ca (absorção nas amostras despolarizadas)). O valor de IC₅₀ é calculado a partir das curvas de resposta à dose.

Os resultados de teste obtidos por experimentação de alguns dos compostos do presente invento serão evidentes a partir da tabela seguinte

Tabela 1

Composto	IC ₅₀ (µg/ml)
Composto 3	5,3
Composto 12	18
Composto 15	7,2
Composto 25	9,1
Composto 27	13
Composto 28	30
Composto 31	4,7
Composto 30	4,9
Composto 37	3,6
Composto 39	2,7
Composto 43	10
Composto 47	5,8
Composto 48	12
Composto 44	2,8
*Nifedipina	26
*Verapamil	16
*Diltiazem	> 90
*Flunarizina	20

*antagonistas do cálcio bem conhecidos



O composto do invento, juntamente com um adjuvante, veículo ou diluente convencional, e se desejado na forma de um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, pode ser colocado na forma de composições farmacêuticas e suas dosagens unitárias e em tal forma podem ser empregues como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas cheias, ou líquidos, tais como soluções, suspensões, emulsões, elixíres ou cápsulas cheias com os mesmos, todos para uso oral, na forma de supositórios para administração rectal; ou na forma de soluções injectáveis estéreis para uso parentérico (incluindo administração subcutânea e infusão). Tais composições farmacêuticas e suas formas de dosagem unitária podem compreender ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios activos adicionais, e tais formas de dosagem unitária podem conter uma qualquer quantidade bloqueadora da sobrecarga de cálcio eficaz, adequada, do ingrediente activo relacionado com o intervalo de dosagem diária desejado, a ser empregue. Os comprimidos contendo dez (10) miligramas de ingrediente activo ou, mais amplamente, dez (10) a cem (100) miligramas, por comprimido, são, por consequência, formas de dosagem unitária representativas, adequadas.

Os compostos deste invento podem ser assim usados para a formulação de preparações farmacêuticas, por exemplo, para administração oral e parentérica a mamíferos incluindo humanos, de acordo com os processos convencionais de farmácia galénica.

Os excipientes convencionais são tais substâncias veículo orgânicas ou inorgânicas farmaceuticamente aceitáveis adequadas para aplicação parentérica ou entérica que não reagem perniciosamente com os compostos activos.

Os exemplos de tais veículos são a água, soluções salinas, alcoóis, polietileno-glicóis, óleo de rícino poli-hidroxietoxilado, gelatina, lactose, amilose, estearato de magnésio, talco, ácido silícico, monoglicéridos e diglicéridos de ácido gordo, ésteres de pentaeritritol de ácido gordo, hidroximetilcelulose e polivinilpirrolidona.

As preparações farmacêuticas podem ser esterilizadas e



misturadas, se necessário, com agentes auxiliares, emulsionantes, sal para influenciar a pressão osmótica, tampões e/ou substâncias corantes e semelhantes, que não reagem perniciosamente com os compostos activos.

Para aplicação parentérica, são, particularmente adequadas as soluções ou suspensões injectáveis, preferivelmente as soluções aquosas com o composto activo dissolvido em óleo de ricino poli-hidroxilado.

As ampolas são formas de dosagem unitária convenientes.

Os comprimidos, drageias ou cápsulas possuindo talco e/ou um veículo ou ligante de hidrato de carbono ou semelhante, sendo o veículo preferivelmente lactose e/ou amido de milho e/ou amido de batata, são particularmente adequados para aplicação oral. Pode ser usado um xarope, elixir ou semelhante nos casos onde pode ser empregue um veículo adoçante.

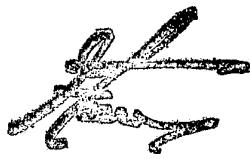
Geralmente, os compostos deste invento são dispensados em forma unitária compreendendo 0,05-100 mg num veículo farmaceuticamente aceitável por dosagem unitária.

A dosagem dos compostos de acordo com este invento é de 0,1-300 mg/dia, preferivelmente 10-100 mg/dia, quando administrados a pacientes, por exemplo humanos, como uma droga.

Um comprimido típico, que pode ser preparado pelas técnicas convencionais de preparação de comprimidos, contém:

Composto activo	5,0	mg
Lactose	67,8	mg Ph. Eur.
Avicel™	31,4	mg
Amberlite™ IRP 88	1,0	mg
Esteárate de magnésio	0,25	mg Ph. Eur.

Devido à elevada actividade bloqueadora da sobrecarga de cálcio, os compostos do invento são extremamente úteis no tratamento de sintomas relacionados com uma acumulação de cálcio nas células cerebrais de mamíferos, quando administrados numa quantidade eficaz para bloquear a actividade, os compostos do



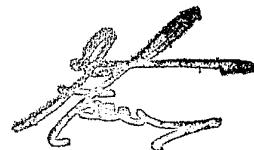
invento incluem uma actividade quer contra a anóxia, lesão traumática, isquémia, enxaqueca quer contra a epilepsia. Por consequência, os compostos do invento podem ser administrados a um sujeito, por exemplo, um corpo animal vivo, incluindo um humano, com necessidade de um bloqueador da sobrecarga de cálcio, e se desejado, na forma de um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável (tal como o bromidrato, cloridrato ou sulfato, em qualquer caso preparado da maneira usual ou convencional, por exemplo, evaporação até à secura da base livre, em solução, juntamente com o ácido), normalmente concorrente, simultânea ou conjuntamente com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável, especialmente e preferivelmente na forma de uma sua composição farmacêutica, quer por via oral, rectal ou parentérica (incluindo subcutânea), numa quantidade bloqueadora da sobrecarga de cálcio, eficaz, e em qualquer caso numa quantidade que é eficaz para o tratamento da anóxia, lesão traumática, isquémia, enxaqueca, epilepsia ou de doenças neurodegenerativas devido à sua actividade bloqueadora da sobrecarga de cálcio. As gamas de dosagem adequadas são de 1-200 miligramas diários, 10-100 miligramas diários e especialmente 30-70 miligramas diários, dependendo como habitualmente do modo exacto de administração, da forma na qual se administram, da indicação para a qual a administração está dirigida, do sujeito envolvido e do peso corporal do sujeito envolvido, e da preferência e experiência do médico ou veterinário encarregado.

O invento será agora descrito mais pormenorizadamente com referência aos exemplos seguintes.

Exemplo 1

trans 1-metil-4-(2-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina, HCl (1)

A 3-hidroximetil-1-metil-4-(2-tienil)piperidina (9,5 g) foi dissolvida em tolueno seco (300 ml), foram adicionados trietilamina (12,5 ml) e cloreto de benzenossulfônico (7 ml) e a mistura reacional agitada à temperatura ambiente durante 5 h. Foi adicionada água e a fase de tolueno separada, seca com $MgSO_4$



e evaporada até à secura. O óleo resultante foi purificado por extração com $\text{OH}^-/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ resultando num óleo (10,3 g) identificado como 3-benzenossulfoniloximetil-1-metil-4-(2-tienil)piperidina (2) por RMN do ^1H .

O composto (2) (4,6 g) foi dissolvido em MIBC (125 ml) e adicionado a uma solução de NaOH (0,5 g) e 3-trifluorometilfenol (1,8 ml) em MIBC (100 ml). Sofreu refluxo durante 2 h e foi extraído com H_2O . A camada de MIBC foi evaporada e extraída com $\text{OH}^-/\text{éter}$. As camadas etéreas combinadas foram evaporadas até à secura, e a massa resultante purificada sobre sílica-gel usando $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1/9), como eluente, deu (1) (1,1 g) que foi precipitado como o cloridrato a partir de acetona/éter. P.f. 158,4°C.

O trans 1-metil-3-(3,4-metilenodioxifenoxyimetyl)-4-(2-tienil)piperidina, HCl (4) foi preparado a partir de (2) e 3,4-metilenodioxifenoletol como descrito para o composto (1). Precipitou como cloridrato. P.f. 226,3°C.

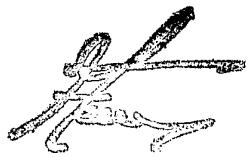
O trans 3-(3,4-metilenodioxifenoxyimetyl)-1-pentil-4-(2-tienil)piperidina, oxalato (5) foi preparado a partir da 3-hidroximetil-1-pentil-4-(2-tienil)piperidina e sesamol usando o procedimento descrito para a preparação de (1). Precipitou como oxalato a partir da acetona. P.f. 94°C.

Exemplo 2

4-(2-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina, oxalato (6)

O composto (1) (0,8 g como base seca) foi dissolvido em tolueno seco, foi adicionado, gota-a-gota, o cloroformato de 1-coloroetilo (0,43 ml) e a mistura sofreu refluxo durante 4 h. A mistura foi subsequentemente evaporada quase até à secura, foi adicionado CH_3OH e o refluxo continuou durante 2 h. A evaporação até à secura seguida por purificação numa coluna de sílica-gel usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (9/1), como eluente, deu (6) (0,4 g), precipitado a partir de éter/acetona, como o oxalato. P.f. 150°C.

O 3-(3,4-metilenodioxifenoxyimetyl)-4-(2-tienil)piperidina,



oxalato (7) foi preparado a partir de (4) usando o processo descrito para a preparação de (6); precipitou como o oxalato. P.f. 249,4°C.

Exemplo 3

trans 1-pentil-4-(2-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina, oxalato (8)

O (6) (0,3 g), o 1-bromopentano (1,3 ml) e K_2CO_3 (1 g) foram refluxados em etanol absoluto (25 ml) durante 4 h. Após a adição de acetona/éter a mistura foi filtrada e evaporada até à secura. O resíduo foi extraído com OH^- /éter e a camada etérea seca e evaporada. O óleo resultante foi dissolvido em acetona e precipitado com ácido oxálico anidro dando (8) (0,12 g). P.f. 120,8°C.

O (+-)trans 1-pentil-4-(2-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina, HCl (3) foi preparado a partir da forma básica de (8) por precipitação com HCl em solução de acetona-éter. P.f. 138,8-139,8°C.

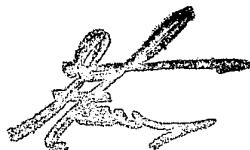
O trans 3-(3,4-metilenodioxifenoximetil)-1-pentil-4-(2-tienil)piperidina, oxalato (9) foi preparado a partir de (7) e brometo de pentilo como descrito para (8). Isolado a partir de acetona/éter como o oxalato. P.f. 128,7°C.

Exemplo 4

trans 1-butil-4-(5-metil-2-furil)-3-(3,4-metilenodioxifenoximetil)piperidina, HCl (10)

A 1-butil-3-hidroximetil-4-(5-metil-2-furil)piperidina (6,7 g) foi dissolvida em tolueno (100 ml). Foi adicionada trietilamina (7 ml) e cloreto de benzenossulfônico (3,8 ml) e a mistura agitada durante a noite à Temperatura Ambiente e subsequentemente 1 h à temperatura de refluxo. A lavagem como descrita no exemplo 1 deu 9,9 g de 3-benzenossulfônioximetil-1-butil-4-(5-metil-2-furil)piperidina (11) identificada por RMN do 1H

O composto (11) (4,9 g) foi dissolvido em MIBC (75 ml) e



adicionado a uma solução de sesamol (1,75 g) e NaOH (0,55 g) em MIBC (50 ml). Refluxo 5 h. A lavagem como descrita no exemplo 1 deu (10) (0,5 g). P.f. 146-147°C.

O trans 1-butil-4-(5-metil-2-furil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina, HCl (12) foi preparado a partir de (11) como descrito para o composto (10) usando o 3-trifluorometilfenol. P.f. 152,5-153,5°C.

Exemplo 5

trans 1-butil-4-(1-metil-2-pirrolil)-3-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina, oxalato (13)

A 1-butil-3-hidroximetil-4-(1-metil-2-pirrolil)piperidina (2,2 g) foi dissolvida em DMF seca. Foi adicionado NaH (1 eq) e a mistura sofreu refluxo durante 1,5 h. Subsequentemente foi adicionado o 4-fluorotrifluorometilbenzeno (1,75 g) e a mistura sofreu refluxo durante a noite. A evaporação até à secura seguida por extração com H₂O/éter, isolamento da camada etérea, evaporação até à secura e purificação numa coluna de sílica gel, com acetato de etilo como eluente, deu (13) precipitado como o oxalato. P.f. 123-125°C.

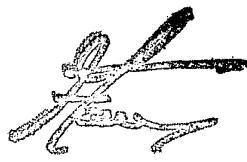
Exemplo 6

A 3-benzenossulfoniloximetil-1-pentil-4-(2-tienil)piperidina (14) foi preparada a partir da 3-hidroximetil-1-pentil-4-(2-tienil)piperidina (13 g), cloreto de benzenossulfônio (13 ml) e trietilamina (12,5 ml) em tolueno seco (100 ml) como descrito para (2). Rendimento: 20,4 g, espectro de massa (M⁺ 407) de acordo com a estrutura proposta.

Os compostos seguintes foram preparados a partir de (14) e do fenol substituído apropriado usando o mesmo processo que o descrito para a preparação de (1).

(++) trans 3-(2-cianofenoximetil)-1-pentil-4-(2-tienil)piperidina, HCl (15). A partir de 2-cianofenol (0,85 g) e (14) (2,5 g). Rendimento: 0,5 g de (15). P.f. 216-219°C.

(++) trans 3-(3-cianofenoximetil)-1-pentil-4-(2-tienil)piperidi-



na, HCl (16). A partir de 3-cianofenol (0,85 g) e (14) (2,5 g). Rendimento: 0,6 g de (16). P.f. 74,3°C.

(++) trans 3-(4-cianofenoxyimeto)-1-pentil-4-(2-tienil)piperidina, HCl (17). A partir de 4-cianofenol (0,85 g) e (14) (2,5 g). Rendimento: 0,4 g de (17). P.f. 73,2°C.

(++) trans 3-(3-metoxifenoxyimeto)-1-pentil-4-(2-tienil)piperidina, HCl (26). A partir de 3-metoxifenol (0,6 g) e (14) (1,5 g). Foi usado NaH em vez de NaOH, como base, e DMF como solvente. Aquecimento a 100°C durante 1 h. Rendimento de (26): 0,75 g. P.f. 78-80°C.

Exemplo 7

(++) trans 1-pentil-4-(2-tienil)-3-(4-trifluorometilfenoximetil)-piperidina, oxalato (18)

A 3-hidroximetil-1-pentil-4-(2-tienil)piperidina (2 g) foi dissolvida em dimetilacetamida (15 ml). Foi adicionado NaH (0,5 g) e a mistura aquecida a 70°C durante 0,5 h. Foi adicionado p-fluorobenzotrifluoreto (1 ml) e a mistura sofreu refluxo durante 10 h. Subsequentemente a mistura foi deitada em água e extraída com éter. A camada etérea foi seca, evaporada até à secura e o produto resultante precipitado como o oxalato. Rendimento de (18): 1,4 g. P.f. 87-88°C.

O (++) trans 1-(2-metilbutil)-4-(3-tienil)-3-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina, HCl (19) foi preparado como descrito para (18) a partir da 3-hidroximetil-1-(2-metilbutil)-4-(3-tienil)piperidina (2 g). Tempo de refluxo 3 h. Rendimento: 1,4 g de (19) precipitado como o cloridrato. P.f. 160°C.

(++) trans 1-pentil-4-(3-tienil)-3-(4-trifluorometilfenoximetil)-piperidina, HCl (20). Preparação a partir de 3-hidroximetil-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina (0,7 g) e p-fluorobenzotrifluoreto (0,38 ml) como descrito para (18); refluxo 3 h. Rendimento: 0,22 g. P.f. 131-133°C.

(++) trans 1-butil-4-(2-tienil)-3-(2-trifluorometilfenoximetil)-piperidina, HCl (21). Preparação a partir de 1-butil-3-hidroxi-

~~SECRET~~

metil-4-(2-tienil)piperidina (1 g) e α -fluorobenzotrifluoreto (0,5 ml) como descrito para (18). Refluxo durante 20 h. Rendimento: 0,85 g, de um vidro duro.

Exemplo 8

A 3-benzenossulfoniloximetil-1-butil-4-(2-tienil)piperidina foi preparada como descrito para (14) a partir da 1-butil-3-hidroximetil-4-(2-tienil)piperidina (10 g). Rendimento: 10 g de (22), o espectro de massa mostrou um padrão de degradação de acordo com a estrutura proposta (M^+ 393).

Os compostos seguintes foram preparados a partir de (22) e do fenol substituído apropriado, usando o processo descrito para a preparação de (1).

(\pm) trans 1-butil-4-(2-tienil)-3-(3-trifluorometoxifenoximetil)-piperidina, HCl (23). A partir de 2-trifluorometoxifenol (1,3 g) e (22) (2,5 g), refluxo 8 h. Rendimento: 0,45 g de (23). P.f. 130-132°C.

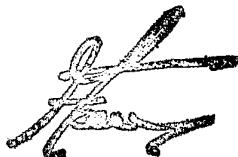
(\pm) trans 1-butil-4-(2-tienil)-3-(4-trifluorometoxifenoximetil)-piperidina, HCl (24). A partir de (22) (2,5 g) e 4-trifluorometoxifenol (1,3 g); aquecimento durante 10 h. Rendimento de (24): 0,55 g. P.f. 155-156°C.

(\pm) trans 1-butil-4-(2-tienil)-3-(3-metoxifenoximetil)piperidina, HCl (25). A partir de (22) (2,1 g) e 3-metoxifenol (1,0 g); aquecimento a 100°C durante 8 h. Rendimento de (25): 0,6 g. P.f. 148-149°C.

(\pm) trans 1-butil-3-(2-isopropoxifenoximetil)-4-(2-tienil)piperidina, oxalato (27). A partir de (22) (2,1 g) e 2-isopropiloxifenol (1,2 g); aquecimento a 110°C durante 6 h. Rendimento: 1,0 g. P.F. 89-90°C.

Exemplo 9

(\pm) trans 3-(3-aminometilfenoximetil)-1-pentil-4-(2-tienil)piperidina, HCl (28). O (16) (0,42 g) foi dissolvido em THF seco (25 ml) e reduzido por meio de LiAlH₄ (0,18 g em 25 ml de THF) e a 50°C durante 5 h. A lavagem por extração com OH-/éter,



seguida por precipitação com HCl deu (28) (0,15 g). P.f. 127-128°C.

Exemplo 10

3-Benzenossulfoniloximetil-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina (29). Preparada a partir de 3-hidroximetil-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina (4 g) e cloreto de benzenossulfônio (2 ml) em tolueno seco (50 ml) como descrito para (2). Rendimento: 4,7 g, identificada a partir do seu espectro de RMN do ^1H .

Os compostos seguintes foram preparados a partir de (29) e do fenol apropriadamente substituído, usando o processo descrito para a preparação de (1) usando NaH como a base e DMF como solvente:

(\pm) trans 3-(3,4-metilenodioxifenoxyimetil)-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina, HCl (30). A partir de sesamol (0,55 g) e (29) (1,5 g); aquecimento a 80°C durante 2 h. Rendimento: 0,9 g. P.f. 112-115°C.

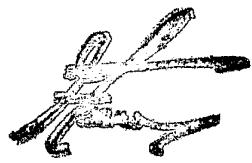
(\pm) trans 1-pentil-4-(3-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)-piperidina, oxalato (31). A partir de 5 g de (29) e 1,5 ml de 3-trifluorometilfenol; aquecimento a 85°C durante 3 h. Rendimento: 3,2 g. P.f. 117-118°C.

(\pm) trans 3-(4-metoxifenoxyimetil)-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina, HCl (32). A partir de p-metoxifenol (0,5 g) e (29) (1,5 g); aquecimento a 80°C durante 2 h. Rendimento: 0,77 g. P.f. 100-102°C.

(\pm) trans 3-(4-fluorofenoxyimetil)-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina, HCl (33). A partir de 0,56 g de 4-fluorofenol e 2 g de (29), aquecimento a 85°C durante 10 h. Rendimento: 0,7 g. P.f. 141°C.

(\pm) trans 3-(3,4-diclorofenoxyimetil)-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina, HCl (34). A partir de 3,4-diclorofenol (0,9 g) e (29) (2 g), aquecimento a 80°C durante 4 h. Rendimento: 0,7 g. P.f. 133,5°C.

(\pm) trans 1-pentil-3-(5,6,7,8-tetra-hidro-2-naftoximetil)-4-(3-tienil)piperidina, HCl (35). A partir de 5,6,7,8-tetra-hidro-2-



-naftol (0,8 g) e (29) (2 g), aquecimento a 80°C durante 4 h. Rendimento: 1,1 g. P.f. 175-176°C.

(++) trans 3-(3-metilfenoximetil)-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina, HCl (36). A partir de m-cresol (0,7 g) e (29) (2 g), aquecimento a 80°C durante 4 h. Rendimento: 0,87 g. P.f. 117-118°C.

(++) trans 3-(4-clorofenoxyimetil)-1-pentil-4-(3-tienil)-piperidina, HCl (37). A partir de p-clorofenol (0,6 g) e (29) (2 g), aquecimento a 80°C durante 8 h. Rendimento: 0,9 g. P.f. 117°C.

(++) trans 3-(3-cianofenoxyimetil)-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina, HCl (38). A partir de 2,3 g de (29) e 3-cianofenol (0,75 g), aquecimento a 100°C durante 3 h. Rendimento: 2 g de um vidro duro, identificado por RMN do ¹H.

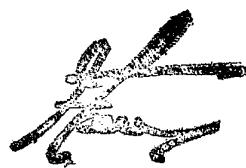
(++) trans 3-(4-cianofenoxyimetil)-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina, HCl (39). A partir de 4-cianofenol (0,75 g) e (29) (2,3 g) por aquecimento a 100°C durante 3 h. Rendimento: 1,2 g. P.f. 110°C.

(++) trans 3-(3-nitrofenoxyimetil)-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina, HCl (40). A partir de 3-nitrofenol (0,85 g) e (29) (2,0 g), aquecimento a 100°C durante 3 h. Rendimento: 1 g. P.f. 121°C.

(++) trans 3-(4-nitrofenoxyimetil)-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina, HCl (41). A partir de 4-nitrofenol (0,85 g) e (29) (2,0 g), aquecimento a 100°C durante 2 h. Rendimento: 1,0 g. P.f. 177-178°C.

(++) trans 3-(3-metoxifenoxyimetil)-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina, HCl (42). A partir de 3-metoxifenol (0,7 g) e (29) (2 g), aquecimento a 90°C durante 2 h. Rendimento: 1,3 g. P.f. 148°C.

(++) trans 3-(4-trifluorometoxifenoxyimetil)-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina, HCl (43). A partir de 4-trifluorometoxifenol (1,0 g) e (29) (2 g) por aquecimento a 90°C durante 2 h. Rendimento: 1,0 g. P.f. 132°C.



Exemplo 11

O (+-) trans 4-(3-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina, HCl (44) foi preparado a partir de (31) na sua forma básica (3,2 g) e cloroformato de 1-cloroetilo (1 ml) em 1,2-dicloroetano (50 ml).

O cloroformato foi adicionado, gota-a-gota, à solução de (31) a 0°C e a mistura foi subsequentemente aquecida a 70°C durante 2 h. Após permanecer à temperatura ambiente durante a noite o solvente foi evaporado e o resíduo sofreu refluxo em 50 ml de MeOH durante 2 h. Lavagem numa coluna de silíca-gel com CH₂Cl₂/CH₃OH a 9/1 como eluente. Rendimento: 1,25 g. P.f. 140-141°C.

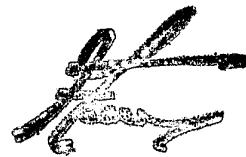
Exemplo 12

3-Benzenossulfoniloximetil-1-(2-metilbutil)-4-(3-tienil)piperidina (45). Preparação a partir de 3-hidroximetil-1-(2-metilbutil)-4-(3-tienil)piperidina (14 g) e cloreto de benzenossulfônio (6,7 ml) em tolueno seco (100 ml) como descrita para (2). Rendimento: 17 g, identificada pelo seu espectro de RMN do ¹H.

O (+-) trans 1-(2-metilbutil)-3-(3,4-metilenodioxifenoximetil)-4-(3-tienil)piperidina, HCl (46) foi preparado a partir de sesamol (0,55 g) dissolvido em DMF seca. Foi adicionado NaH (0,5 g) e a mistura aquecida a 70°C durante 0,5 h. Subsequentemente, foi adicionado (45) (1,5 g) e a mistura resultante foi aquecida a 80°C durante 2 h. A mistura foi deitada em água e extraída com éter. A camada etérea foi evaporada e o produto resultante purificado sobre silíca-gel usando acetato de etilo como eluente. Rendimento: 1,0 g. P.f. 186-188°C.

O (+-) trans (2-metilbutil)-4-(3-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina, HCl (47) foi preparado como descrito para (46) a partir de 3-trifluorometilfenol (0,65 g) e (45) (1,5 g) por aquecimento a 80°C durante 2,5 h. Rendimento: 1,1 g. P.f. 149-151°C.

(+/-) trans 3-(4-metoxifenoximetil)-1-(2-metilbutil)-4-(3-tienil)piperidina, HCl (48). A partir de 0,5 g de p-metoxifenol



é 1,5 g de (45) por aquecimento a 80°C como descrito para (46). Rendimento: 1,2 g. P.f. 129-135°C.

(+/-) trans 3-(3-metoxifenoxyimetyl)-1-(2-metilbutil)-4-(3-tienil)piperidina, HCl (49). A partir de 3-metoxifenol (0,5 g) e (45) (1,5 g) por aquecimento a 80°C durante 10 h como descrito para (46). Rendimento: 0,4 g. P.f. 150-152°C.

(+/-) trans (2-metilbutil)-4-(3-tienil)-3-(4-trifluorometoxifenoximetyl)piperidina, HCl (50). A partir de 4-trifluorometoxifenol (0,71 g) e (45) (1,5 g) por aquecimento a 80°C durante 6 h seguindo o procedimento descrito para (46). Rendimento: 0,4 g. P.f. 167-168°C.

Exemplo 13

(+/-) trans 1-ciclopropilmetyl-4-(3-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetyl)piperidina, HCl (51). Preparado a partir de (44) (0,7 g) e bromometilciclopropano (0,29 ml) em etanol usando o processo descrito para (8). Rendimento: 56,5%. P.f. 140-142°C.

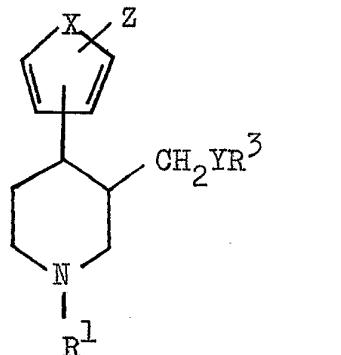
(+/-) trans 1-ciclopentil-4-(3-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetyl)piperidina, HCl (52). A partir de (44) (0,7 g) e brometo de ciclopentilo (0,45 g) como descrito para a preparação de (8). Rendimento: 27,3%. P.f. 221,8°C.

(+/-) trans 1-(3-metilbutil)-4-(3-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetyl)piperidina, HCl (52). A partir de (44) (0,7 g) e 1-bromo-3-metilbutano (0,45 g) como descrito para a preparação de (8). Rendimento: 41,4%. P.f. 141,7°C.

~~SECRET~~

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo de preparação de compostos de piperidina possuindo a fórmula geral I



na qual

R^3 é 3,4-metilenodioxifenilo, fenilo, naftilo, os quais são opcionalmente substituídos com um ou dois átomos de halogéneo, grupos amino, amino mono ou dissustituído com alquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} , ciano, alquilo C_{1-6} mono, di ou tri-halogenado, alcenilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} , alquíleno C_{3-5} , grupos trifluorometoxi ou trifluorometilo,

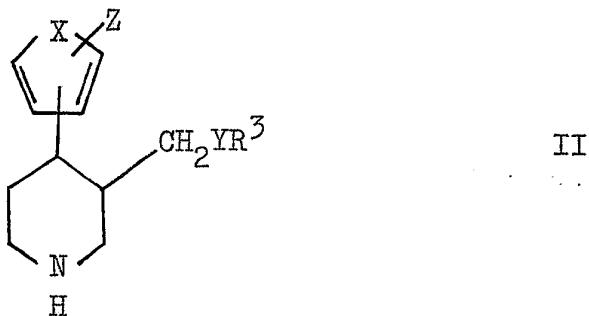
R^1 é hidrogénio, alquilo C_{1-8} linear ou ramificado, alcoxi C_{1-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , alcenilo C_{2-6} , cicloalquinalquilo C_{4-8} , alcinilo C_{2-6}

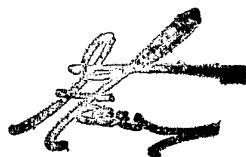
Z é hidrogénio, alquilo C_{1-8} linear ou ramificado

Y é O ou S

X é O, S, ou NR, no qual R é hidrogénio ou alquilo C_{1-4} ; ou de um seu sal com um ácido farmaceuticamente aceitável, caracterizado por

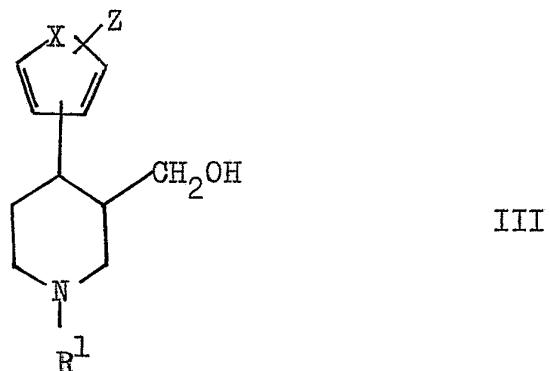
a) se fazer reagir um composto possuindo a fórmula II



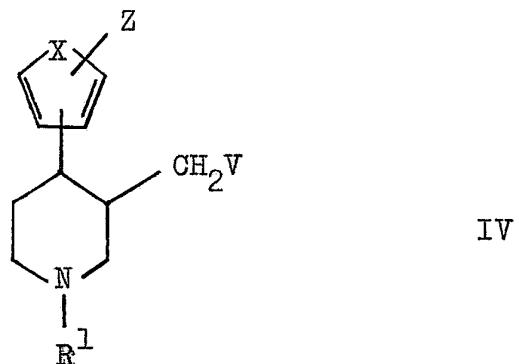


na qual X, Y, Z, R e R³ têm os significados definidos acima, com um composto possuindo a fórmula geral R¹-V, na qual V é um grupo que se despede tal como halogéneo ou sulfonatos e R¹ tem o significado definido como acima ou

b) se fazer reagir um composto possuindo a fórmula III



na qual X, Z e R¹ têm os significados definidos acima, com um cloreto de ácido orgânico ou inorgânico, dando um composto de fórmula IV

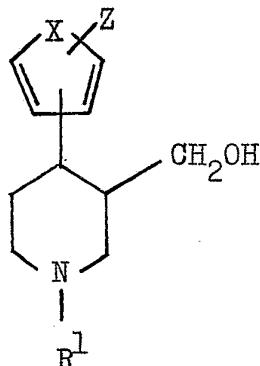


na qual V é um grupo que se despede definido como acima, e fazer reagir um composto de fórmula IV com um composto possuindo a fórmula geral R³YH, na qual Y e R³ têm os significados definidos acima, para formar um composto de fórmula I, ou

c) se fazer reagir um composto possuindo a fórmula III

(segue fórmula)

[Handwritten signature]



III

na qual X, Z e R¹ têm os significados definidos acima, com um composto possuindo a fórmula V



V

na qual W é trifluorometilo ou nitro, por meio de uma base forte (e.g. NaH ou alcóxido) para formar um composto de fórmula I, no qual Y é O, e R³ é fenilo substituído com trifluorometilo ou nitro.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser selecionado de entre:

trans 1-metil-4-(2-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina,

trans 1-pentil-4-(3-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina,

4-(2-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina,

1-pentil-4-(2-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina,

trans 3-(3,4-metilenodioxifenoxyimetoil)-1-pentil-4-(2-tienil)piperidina,

trans 1-butil-4-(1-metil-2-pirrolil)-3-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina,

trans 1-butil-4-(5-metil-2-furil)-3-(3,4-metilenodioxifenoxyimetoil)piperidina,

trans 1-butil-4-(5-metil-2-furiil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina,

(+-) trans (2-metilbutil)-4-(3-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina,

(+-) trans 1-pentil-4-(3-tienil)-3-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina,

(+-) trans 3-(4-clorofenoximetil)-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina,

(+-) trans 3-(4-cianofenoximetil)-1-pentil-4-(3-tienil)piperidina,

(+-) trans 4-(3-tienil)-3-(3-trifluorometilfenoximetil)piperidina,

ou de um seu sal com um ácido farmacêuticamente aceitável.

3 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, adequada para uso na prevenção da sobrecarga em cálcio nas células cerebrais de mamíferos, incluindo humanos, caracterizado por compreender associar uma quantidade de um composto de acordo com a reivindicação 1, que é eficaz para a inibição da absorção de cálcio pelas células cerebrais, com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a composição ser apresentada na forma de uma unidade de dosagem oral contendo 1-100 mg do composto activo.

Lisboa, 18 DEZ 1990

Por NOVO NORDISK A/S

- O AGENTE OFICIAL -

