

(11) Número de Publicação: **PT 1327630 E**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 239/46** (2007.10) **C07D 403/12** (2007.10)  
**C07D 405/12** (2007.10) **C07D 409/12** (2007.10)  
**A61K 31/505** (2007.10) **A61P 25/00** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2001.10.10**

(30) Prioridade(s): **2000.10.20 ES 200002532**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.07.16**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.12.12**  
**046/2008**

(73) Titular(es):

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**  
**AVENIDA MARE DE DEU DE MONTSERRAT, 221**  
**08041 BARCELONA ES**

(72) Inventor(es):

**JORDI FRIGOLA-CONSTANSA ES**  
**JORDI CORBERA-ARJONA ES**  
**DAVID VANO-DOMENECH ES**  
**MARIA NEUS MESQUIDA-ESTEVEZ ES**

(74) Mandatário:

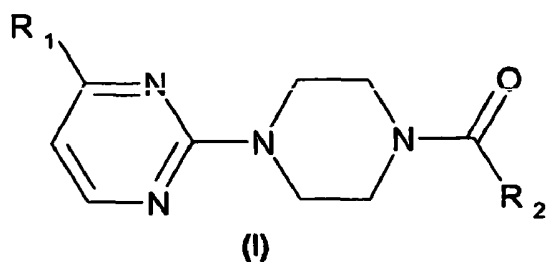
**MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA**  
**AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **NOVOS DERIVADOS DE CIANO-ARIL (OU CIANO-HETEROARIL)--CARBONIL-PIPERAZINIL-PIRIMIDINAS, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO COMO MEDICAMENTO**

(57) Resumo:

**RESUMO****"NOVOS DERIVADOS DE CIANO-ARIL (OU CIANO-HETEROARIL) -  
-CARBONIL-PIPERAZINIL-PIRIMIDINAS, SUA PREPARAÇÃO E SUA  
APLICAÇÃO COMO MEDICAMENTO"**

A invenção descreve novos derivados de cianoaril (ou ciano-heteroaril)-carbonil-piperazinil-pirimidinas (I), em que o símbolo  $R_1$  representa um radical  $OR_3$ , em que o símbolo  $R_3$  representa um radical derivado de um hidrocarboneto saturado, com uma cadeia linear ou ramificada e que possui entre 1 e 4 átomos de carbono e o símbolo  $R_2$  representa um radical fenilo substituído com pelo menos um radical ciano ( $-C\equiv N$ ) ou um radical de um anel heteroaromático com 5 a 6 membros substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ) e seus sais fisiologicamente aceitáveis, os quais são úteis para aplicação em terapia humana e/ou veterinária como sedativos, anticonvulsivos, hipnóticos e anestésicos gerais.

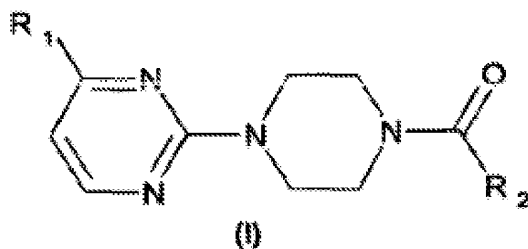


## DESCRIÇÃO

### "NOVOS DERIVADOS DE CIANO-ARIL (OU CIANO-HETEROARIL) - -CARBONIL-PIPERAZINIL-PIRIMIDINAS, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO COMO MEDICAMENTO"

#### **Campo da invenção**

A presente invenção diz respeito a novas cianoaril (ou ciano-heteroaril)-carbonil-piperazinil-pirimidinas de fórmula estrutural (I), bem como aos seus sais fisiologicamente aceitáveis, aos procedimentos para a sua preparação, à sua aplicação como medicamentos em terapia humana e/ou veterinária e às composições farmacêuticas que os contêm.



Os novos compostos que constituem o objecto da presente invenção podem ser utilizados na indústria farmacêutica como intermediários e para a preparação de medicamentos.

#### **Antecedentes da invenção**

No pedido de patente de invenção WO 99/05121, da requerente, encontram-se descritos diversos derivados de acil-piperazinil-pirimidina, entre os quais se encontram os compostos de fórmula estrutural (I), como produtos que possuem actividades sedativa, anticonvulsiva, hipnótica e anestésica geral. Na referida patente de invenção, encontram-se descritos os derivados de fórmula estrutural (I), em que o símbolo R<sub>2</sub>

representa, entre outros, um radical arilo e um radical heteroarilo. O termo "arilo" designa um radical fenilo, não substituído ou substituído com 1, 2 ou 3 substituintes iguais ou diferentes, tais como átomos de flúor, cloro, bromo ou grupos amina, acetamida, nitro, metilo, trifluorometilo ou metoxi. O termo "heteroarilo" designa um anel heteroaromático com 5 ou 6 membros, substituído ou não substituído, ou sistemas heteroaromáticos fundidos com 9 ou 10 membros, substituídos ou não substituídos, que possuem 1 ou 2 heteroátomos, tais como azoto, oxigénio ou enxofre, em que os substituintes são seleccionados entre átomos de flúor, cloro ou bromo ou grupos amina, acetamida, nitro, metilo, trifluorometilo ou metoxi.

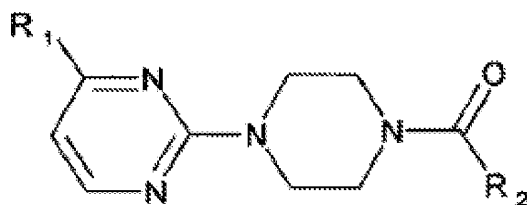
Concluiu-se agora que a introdução de um grupo ciano ( $-C\equiv N$ ) em radicais arilo ou heteroarilo proporciona novos compostos de fórmula estrutural (I), os quais são mais potentes do que os descritos antes e possuem propriedades biológicas interessantes que fazem com que sejam especialmente adequados para utilização em terapias humana e/ou veterinária. Os compostos que constituem o objecto da presente invenção são úteis enquanto agentes activos sobre o sistema nervoso central de mamíferos, incluindo o ser humano. Em particular, os novos compostos são úteis como sedativos, anticonvulsivos, hipnóticos e anestésicos gerais.

### **Descrição detalhada da invenção**

A presente invenção proporciona novos compostos que possuem as seguintes propriedades: sedativa, anticonvulsiva, analgésica, relaxante muscular, antitússica, ansiolítica, antipsicótica, antidepressiva, anti-isquemia cerebral, anti-enxaqueca, para distúrbios do sono, para doenças neuro-

degenerativas, para distúrbios cognitivos e doença de Alzheimer, hipnóticas ou anestésicas gerais em mamíferos, incluindo o ser humano. Em particular, os novos compostos da invenção são capazes de provocar sedação consciente e de actuar como agentes hipnóticos e como agentes capazes de induzir a anestesia geral ou de a manter, em função da dose e da via de administração.

Os compostos, objecto da presente invenção, satisfazem a fórmula estrutural (I)



(I)

em que o símbolo R<sub>1</sub> representa um radical alcoxi e o símbolo R<sub>2</sub> representa um radical cianoarilo ou ciano-heteroarilo.

De acordo com a presente invenção, o termo "alcoxi" designa um radical OR<sub>3</sub>, em que o símbolo R<sub>3</sub> representa um grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (isto é, um radical alquilo obtido a partir de um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono), tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi ou terc-butoxi.

O termo "cianoarilo" designa um radical fenilo substituído pelo menos com um radical ciano (-C≡N).

O termo "ciano-heteroarilo" designa um radical de um anel heteroaromático com 5 ou 6 membros ou um radical de sistemas heteroaromáticos fundidos com 9 ou 10 membros, substituído ou não substituído, que possui 1 ou 2 heteroátomos,

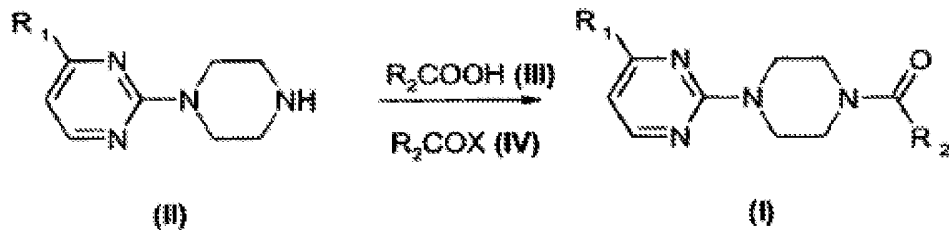
tais como azoto, oxigénio ou enxofre, os quais são substituídos pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ), tais como, por exemplo, 3-ciano-2-furilo, 3-ciano-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, 3-ciano-2-pirrolilo, 3-ciano-2-piridilo, 2-ciano-3-piridilo, 2-ciano-4-piridilo, 3-ciano-2-indolilo, 2-ciano-3-indolilo, 3-ciano-2-benzo[b]tienilo ou 2-ciano-3-benzo[b]tienilo.

A presente invenção também diz respeito aos sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula estrutural (I) e em particular aos sais de adição de ácidos minerais, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e de ácidos orgânicos, tais como ácido *p*-tolueno-sulfónico ou ácido metano-sulfónico.

Os novos derivados de fórmula estrutural (I) podem ser preparados de acordo com os métodos A a G a seguir apresentados.

#### MÉTODO A

Os compostos de fórmula estrutural (I) podem ser obtidos fazendo reagir a amina de fórmula estrutural (II), em que o símbolo  $R_1$  possui as significações definidas antes, com um ácido carboxílico de fórmula estrutural  $R_2COOH$  (III), em que o símbolo  $R_2$  possui as significações definidas antes, ou com um sal deste ácido ou um derivado de reacção de fórmula estrutural  $R_2COX$  (IV), (diagrama 1).



**Diagrama 1**

Como exemplos destes sais refere-se sais de metais alcalinos, tais como sais de sódio e de potássio, de metais alcalino-terrosos, tais como sais de cálcio e de magnésio, sal de amónia e sais de bases orgânicas, tais como trietilamina, trimetilamina, piridina e picolina.

Como exemplos de derivados de reacção de fórmula estrutural  $R_2COX$  (IV) refere-se aqueles em que o símbolo X representa um átomo de halogéneo, de preferência um átomo de cloro ou de bromo, um grupo azida ( $-N_3$ ), um grupo 1-imidazolilo, um grupo  $O-CO-R_4$ , em que o símbolo  $R_4$  pode representar um radical alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou um radical arilo, facultativamente substituído com um ou vários átomos de halogéneo, ou um grupo  $OR_5$ , em que o símbolo  $R_5$  representa um grupo aromático com um ou dois anéis, substituído com um ou vários átomos de halogéneo ou com radicais nitro, de preferência pelos grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, 1-benzotriazolilo ou N-succinimida. De igual modo, em vez de se utilizar os derivados de reacção supramencionados, é possível preparar os compostos de fórmula estrutural (I) directamente fazendo reagir a amina (II) com um ácido carboxílico de fórmula estrutural  $R_2COOH$  (III), sendo preferível, neste caso, que a reacção tenha lugar na presença de reagentes de activação do grupo carbonilo, tais como N,N'-díciclo-hexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida ou 3-(3-dimetilamino)-propil-1-etilcarbodiimida. Esta reacção também pode ter lugar utilizando as carbodiimidias referidas antes na presença de 1-benzotriazole ou de N-hidroxi-succinimida. Os ácidos de fórmula estrutural (III) e a amina de fórmula estrutural (II) também podem

reagir directamente na presença de N,N'-carbonildiimidazole ou do anidrido do ácido propanofosfónico.

A reacção tem lugar num solvente orgânico, por exemplo, um hidrocarboneto clorado orgânico, tal como diclorometano ou clorofórmio, um éter linear ou cíclico, tal como 1,2-dimetoxietano, tetra-hidrofurano ou dioxano, um solvente polar aprótico, tal como piridina, dimetilsulfóxido, acetonitrilo ou dimetilformamida, ou qualquer outro solvente adequado. A reacção pode ter lugar na presença de uma base mineral ou orgânica, tal como uma amina alifática, de preferência trietilamina ou N-metilmorfolina e é agitada a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente, durante um intervalo de tempo compreendido entre dez minutos e vinte e quatro horas, sendo as condições preferidas entre trinta minutos e cinco horas.

#### MÉTODO B

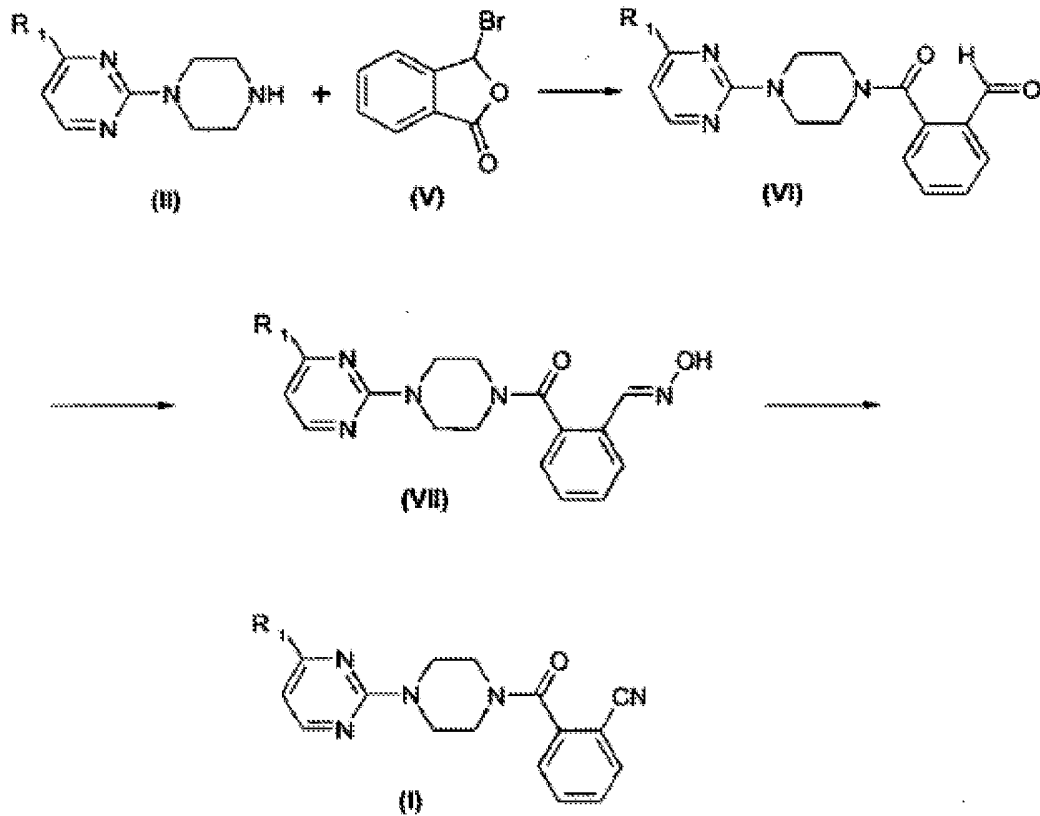
Os novos derivados de fórmula estrutural (I), em que o símbolo  $R_1$  possui as significações definidas antes e o símbolo  $R_2$  representa um radical cianoarilo, podem ser preparados de acordo com o método ilustrado no diagrama 2.

A reacção da amina de fórmula estrutural (II), em que o símbolo  $R_1$  possui as significações definidas antes, com 3-bromoftalida (V) proporciona o aldeído de fórmula estrutural (VI), em que o símbolo  $R_1$  possui as significações definidas antes (Alonso, R., Castedo, L., Domínguez, D., *J. Org. Chem.* 1989, 54 (2), 424).

A reacção tem lugar num solvente orgânico, por exemplo, um hidrocarboneto clorado orgânico, tal como diclorometano ou clorofórmio, um éter linear ou cíclico,



tal como 1,2-dimetoxietano, tetra-hidrofurano ou dioxano, um solvente polar aprótico, tal como piridina, dimetilsulfóxido, acetonitrilo ou dimetilformamida, ou qualquer outro solvente adequado. A reacção pode ter lugar na presença de uma base mineral ou orgânica, tal como uma amina alifática, de preferência trietilamina ou N-metilmorfolina e é agitada a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente, durante um intervalo de tempo compreendido entre dez minutos e vinte e quatro horas, sendo as condições preferidas entre trinta minutos e cinco horas.



**Diagrama 2**

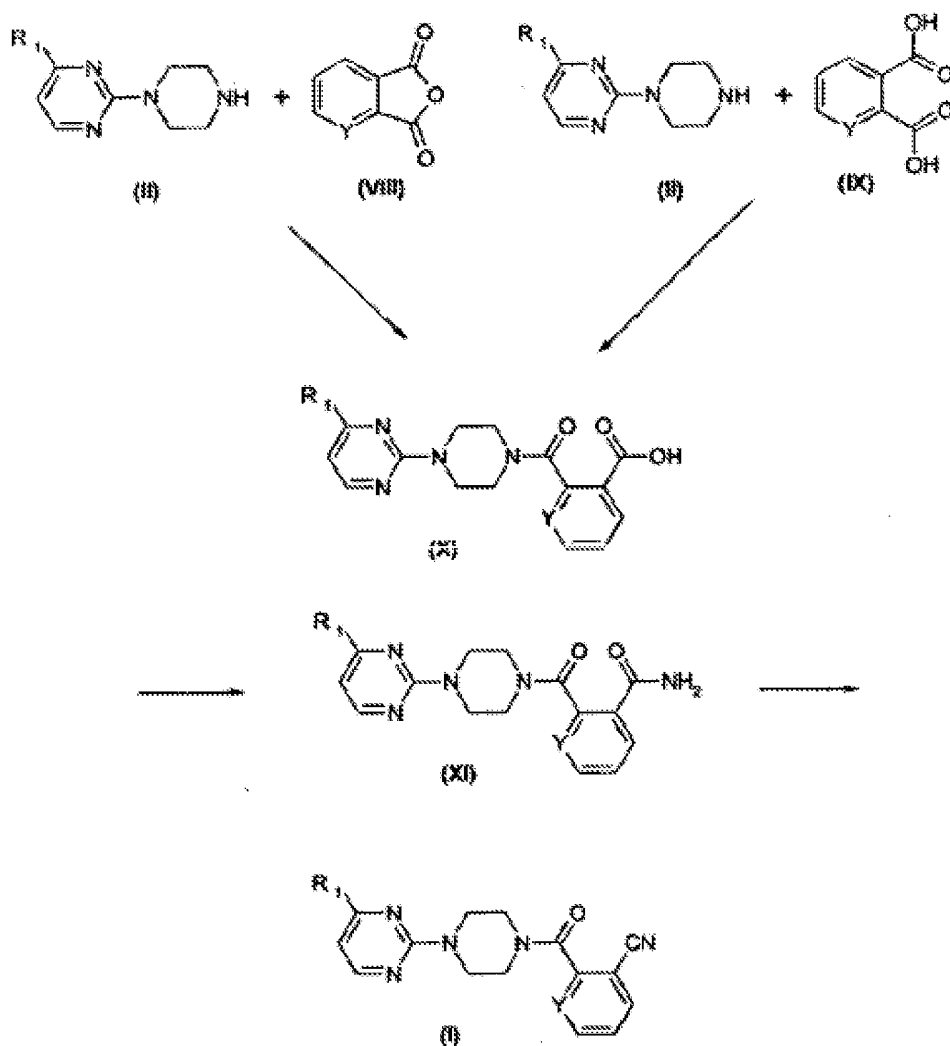
Obtém-se a oxima de fórmula estrutural (VII), em que o símbolo  $R_1$  possui as significações definidas antes, por reacção do aldeído de fórmula estrutural (VI) com hidroxilamina ou um sal de hidroxilamina. A reacção tem

lugar num solvente orgânico, tal como etanol ou uma mistura de etanol e água, ou qualquer outro solvente adequado. Efectua-se a reacção na presença de uma base, tal como hidróxido de sódio, carbonato de sódio ou acetato de sódio, ou de uma amina alifática, de preferência piridina, trietilamina ou N-metilmorfolina e agita-se a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente, durante um intervalo de tempo compreendido entre uma hora e vinte e quatro horas.

Obtém-se a transformação da oxima de fórmula estrutural (VII), em que o símbolo  $R_1$  possui as significações definidas antes, no derivado ciano de fórmula estrutural (I), em que o símbolo  $R_1$  possui as significações definidas antes, fazendo reagir a oxima (VII) com diversos reagentes de desidratação, tais como  $(PhO)_2PHO$ ,  $p-ClC_6H_4OC(=S)Cl$ , N,N'-carbonildiimidazole, bem como na presença de iões de Cu(II), tais como  $Cu(AcO)_2$ , ou por reacção de acilação da aldoxima com anidrido acético ou com anidrido trifluoroacético e formação posterior do radical ciano com bases, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, piridina ou trietilamina. A reacção tem lugar a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente, durante um período compreendido entre uma hora e 4 dias.

#### MÉTODO C

Os novos derivados de fórmula estrutural (I), em que o símbolo  $R_1$  possui as significações definidas antes e o símbolo  $R_2$  representa um radical cianoarilo ou cianopiridilo, podem ser preparados de acordo com o método ilustrado no diagrama 3:



**Diagrama 3**

A reacção da amina de fórmula estrutural (II), em que o símbolo  $R_1$  possui as significações definidas antes, com um anidrido de fórmula estrutural (VIII), em que o símbolo Y representa um átomo de azoto (N) ou um átomo de carbono aromático ligado a um átomo de hidrogénio (CH), ou a reacção da amina de fórmula estrutural (II), em que o símbolo  $R_1$  possui as significações definidas antes, com um ácido de fórmula estrutural (IX), em que o símbolo Y representa um átomo de azoto (N) ou um átomo de carbono aromático ligado a um átomo de hidrogénio (CH), proporciona

o ácido de fórmula estrutural (X), em que os símbolos  $R_1$  e Y possuem as significações definidas antes.

A reacção do anidrido (VIII) tem lugar num solvente orgânico, por exemplo, um hidrocarboneto clorado orgânico, tal como diclorometano ou clorofórmio, um éter linear ou cíclico, tal como 1,2-dimetoxietano, tetra-hidrofurano ou dioxano, um solvente polar aprótico, tal como piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida ou acetonitrilo ou qualquer outro solvente adequado. Efectua-se a reacção na presença de uma base mineral ou orgânica, tal como uma amina alifática, de preferência trietilamina ou N-metil-morfolina, e agita-se a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente, durante um intervalo de tempo compreendido entre trinta minutos e cinco horas.

A reacção do ácido de fórmula estrutural (IX) tem lugar na presença de reagentes de activação do grupo carbonilo, tais como N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida ou 3-(3-dimetilamino)-propil-1-etilcarbodiimida. Esta reacção também pode ser efectuada utilizando as referidas carbodiimidas na presença de 1-benzotriazole ou de N-hidroxi-succiminida ou por reacção do ácido (IX) com reagentes, tais como cloreto de tionilo, cloreto de oxalilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de pivaloílo ou cloreto de metano-sulfonilo. O ácido de fórmula estrutural (IX) e a amina de fórmula estrutural (II) também reagem directamente na presença de N,N'-carbonildiimidazole ou do anidrido do ácido propanofosfónico. Efectua-se a reacção num solvente orgânico, tal como cloreto de metileno, clorofórmio, piridina ou qualquer outro solvente adequado. Efectua-se a reacção na presença de uma base, tal como

hidróxido de sódio, carbonato de sódio ou acetato de sódio, ou de uma amina alifática, de preferência piridina, trietilamina ou N-metilmorfolina e agita-se a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente, durante um intervalo de tempo compreendido entre uma hora e vinte e quatro horas.

Obtém-se a amida de fórmula estrutural (XI), em que os símbolos  $R_1$  e Y possuem as significações definidas antes, por reacção do ácido de fórmula estrutural (X) com os reagentes de activação do grupo carbonilo e subsequente tratamento com amónia. Efectua-se a activação do grupo carbonilo do ácido de fórmula estrutural (X) por reacção do composto (X) com reagentes, tais como cloreto de tionilo, cloreto de oxalilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de pivaloílo ou cloreto de metano-sulfonilo. A reacção do ácido (X) com amónia também pode ter lugar na presença de reagentes de activação do grupo carbonilo, tais como N,N'-díciclo-hexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida ou 3-(3-dimetilamino)-propil-1-etilcarbodiimida. Também é possível efectuar a reacção utilizando as carbodiimidas supramencionadas na presença de 1-benzotriazole ou N-hidroxi-succiminida. Também se pode fazer reagir directamente o ácido de fórmula estrutural (X) e a amónia na presença de N,N'-carbonildiimidazole. A reacção tem lugar num solvente orgânico, tal como cloreto de metileno, clorofórmio, piridina ou qualquer outro solvente adequado. Efectua-se a reacção na presença de uma base, tal como hidróxido de sódio, carbonato de sódio ou acetato de sódio, uma amina alifática, de preferência piridina, trietilamina ou N-metilmorfolina e agita-se a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do

solvente, durante um intervalo de tempo compreendido entre uma hora e vinte e quatro horas.

A reacção de transformação da amida de fórmula estrutural (XI), em que os símbolos  $R_1$  e Y possuem as significações definidas antes, no derivado ciano de fórmula estrutural (I), em que os símbolos  $R_1$  e Y possuem as significações definidas antes, é efectuada por desidratação da amida (XI) com diversos reagentes, tais como cloreto de tionilo, cloreto de oxalilo, anidrido trifluoroacético, quantidades catalíticas de  $Bu_2SnO$  ou de preferência cloreto de metano-sulfonilo (A.D. Dunn, M.J. Mills e W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982, Vol. 14(6), 396-399) ou outros reagentes de desidratação. A reacção tem lugar num solvente orgânico, tal como dimetilformamida, cloreto de metileno, tolueno, e na presença de uma base, tal como trietilamina ou piridina, a uma temperatura compreendida entre  $0^\circ C$  e o ponto de ebulição do solvente, durante intervalo de tempo compreendido entre uma hora e vinte e quatro horas.

#### MÉTODO D

Os novos derivados de fórmula estrutural (I), em que o símbolo  $R_1$  possui as significações definidas antes e o símbolo  $R_2$  representa um radical cianoarilo ou cianopiridilo, podem ser preparados de acordo com o método ilustrado no diagrama 4.

Efectua-se a reacção da amina de fórmula estrutural (II), em que o símbolo  $R_1$  possui as significações definidas antes, com um ácido carboxílico de fórmula estrutural (XII), em que o símbolo  $R_6$  representa um radical alquilo, tal como metilo ou etilo, e o símbolo Y representa um átomo

de azoto (N) ou um átomo de carbono aromático ligado a um átomo de hidrogénio (CH), para se obter a amida de fórmula estrutural (XIII), em que os símbolos  $R_1$ ,  $R_6$  e Y possuem as significações definidas antes.

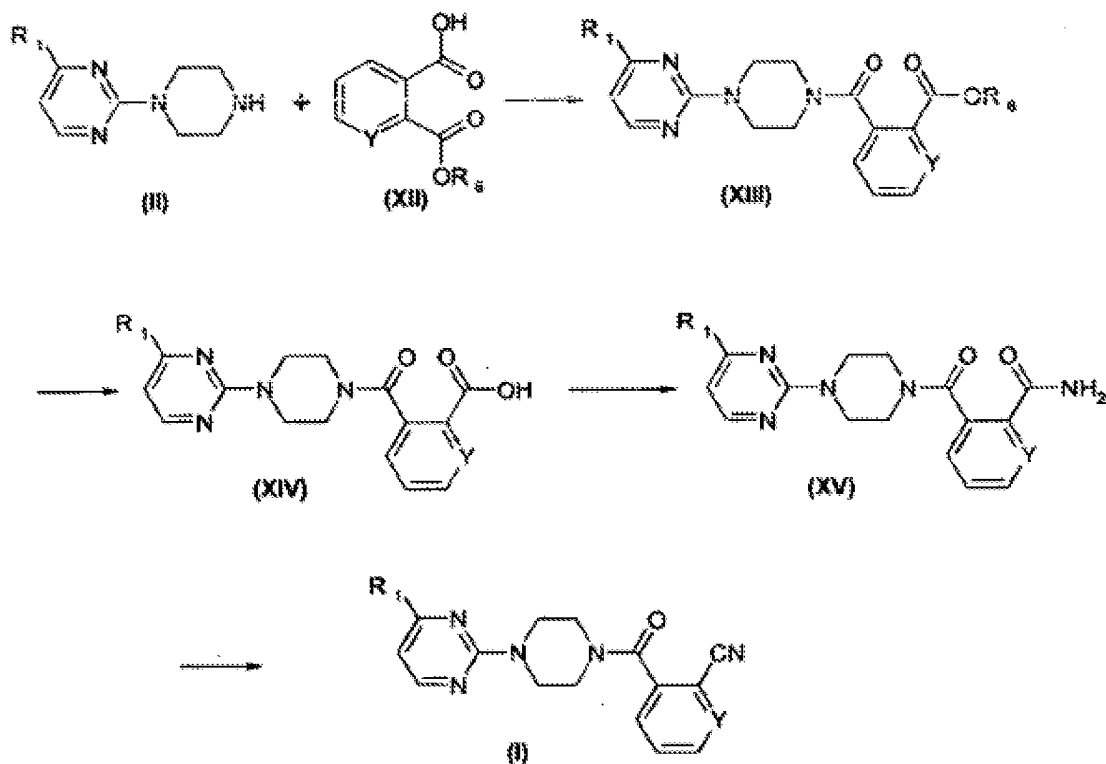
Efectua-se a reacção por tratamento do ácido de fórmula estrutural (XII) com reagentes de activação do grupo carbonilo e subsequente tratamento da amina de fórmula estrutural (II). Efectua-se a activação do grupo carbonilo do ácido de fórmula estrutural (XII) por tratamento com reagentes, tais como cloreto de tionilo, cloreto de oxalilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de pivaloílo ou cloreto de metano-sulfonilo. A reacção do ácido (XII) e da amina de fórmula estrutural (II) também pode ter lugar na presença de reagentes de activação do grupo carbonilo, tais como N,N'-díciclo-hexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida ou 3-(3-dimetilamino)-propil-1-etilcarbodiimida. Também é possível efectuar esta reacção com as carbodiimidas supramencionadas na presença de 1-benzotriazole ou N-hidroxi-succiminida. Também se faz reagir directamente o ácido de fórmula estrutural (XII) com a amina (II) na presença de N,N'-carbonildiimidazole ou do anidrido do ácido propanofosfónico. A reacção tem lugar num solvente orgânico, tal como cloreto de metileno, clorofórmio, pirimidina ou qualquer outro solvente adequado. Efectua-se a reacção na presença de uma base, tal como hidróxido de sódio, carbonato de sódio, acetato de sódio, ou uma amina alifática, de preferência pirimidina, trietilamina ou N-metilmorfolina, e agita-se a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente, durante um intervalo de tempo compreendido entre uma hora e vinte e quatro horas.

A hidrólise do grupo éster da amida de fórmula estrutural (XIII), em que os símbolos  $R_1$ ,  $R_6$  e  $Y$  possuem as significações definidas antes, proporciona a formação do ácido de fórmula estrutural (XIV), em que os símbolos  $R_1$  e  $Y$  possuem as significações definidas antes. Efectua-se a hidrólise por métodos convencionais, tais como saponificação com hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio, ou por hidrólise em meio ácido, tal como ácido clorídrico. A reacção tem lugar num solvente, tal como metanol, etanol, água, tetra-hidrofurano ou numa sua mistura, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente, num intervalo de tempo compreendido entre uma hora e vinte e quatro horas.

Obtém-se a amida de fórmula estrutural (XV), em que os símbolos  $R_1$  e  $Y$  possuem as significações definidas antes, por reacção do ácido de fórmula estrutural (XIV) com reagentes de activação do grupo carbonilo e subsequente tratamento com amónia. A activação do grupo carbonilo do ácido de fórmula estrutural (XIV) é efectuada com reagentes, tais como cloreto de tionilo, cloreto de oxalilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de pivaloílo ou cloreto de metano-sulfonilo. A reacção do ácido (XIV) com amónia também pode ter lugar na presença de reagentes de activação do grupo carbonilo, tais como  $N,N'$ -diciclohexilcarbodiimida,  $N,N'$ -diisopropilcarbodiimida ou 3-(3-dimetilamino)-propil-1-etilcarbodiimida. Também se pode efectuar esta reacção com as carbodiimida supramencionadas na presença de 1-benzotriazole ou  $N$ -hidroxi-succinimida. O ácido de fórmula estrutural (XIV) e a amónia também podem reagir directamente na presença de  $N,N'$ -carbonil-



diimidazole. A reacção tem lugar num solvente orgânico, tal como cloreto de metileno, clorofórmio ou piridina, ou qualquer outro solvente adequado. Efectua-se a reacção na presença de uma base, tal como hidróxido de sódio, carbonato de sódio, acetato de sódio, ou uma amina alifática, de preferência piridina, trietilamina ou N-metilmorfolina, e agita-se a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente, durante um intervalo de tempo compreendido entre uma hora e vinte e quatro horas.



**Diagrama 4**

A reacção de transformação da amida de fórmula estrutural (XV), em que os símbolos R<sub>1</sub> e Y possuem as significações definidas antes, no derivado ciano de fórmula estrutural (I), em que os símbolos R<sub>1</sub> e Y possuem as significações definidas antes, tem lugar por desidratação da amida (XV) com diversos reagentes, tais como cloreto de

tionilo, cloreto de oxalilo, anidrido trifluoroacético, quantidades catalíticas de  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  ou de preferência cloreto de metano-sulfonilo (A.D. Dunn, M.J. Mills e W. Henry, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1982, Vol. 14(6), 396-399) ou outros reagentes de desidratação. A reacção tem lugar na presença de um solvente orgânico, tal como DMF, cloreto de metileno ou tolueno, e na presença de uma base, tal como trietilamina ou piridina, a uma temperatura compreendida entre  $0^\circ\text{C}$  e o ponto de ebulição do solvente, durante um intervalo de tempo compreendido entre uma hora e vinte e quatro horas.

#### MÉTODO E

Os novos derivados de fórmula estrutural (I), em que o símbolo  $\text{R}_1$  possui as significações definidas antes e o símbolo  $\text{R}_2$  representa um radical cianotienilo ou cianofurilo, podem ser preparados de acordo com o método ilustrado no diagrama 5.

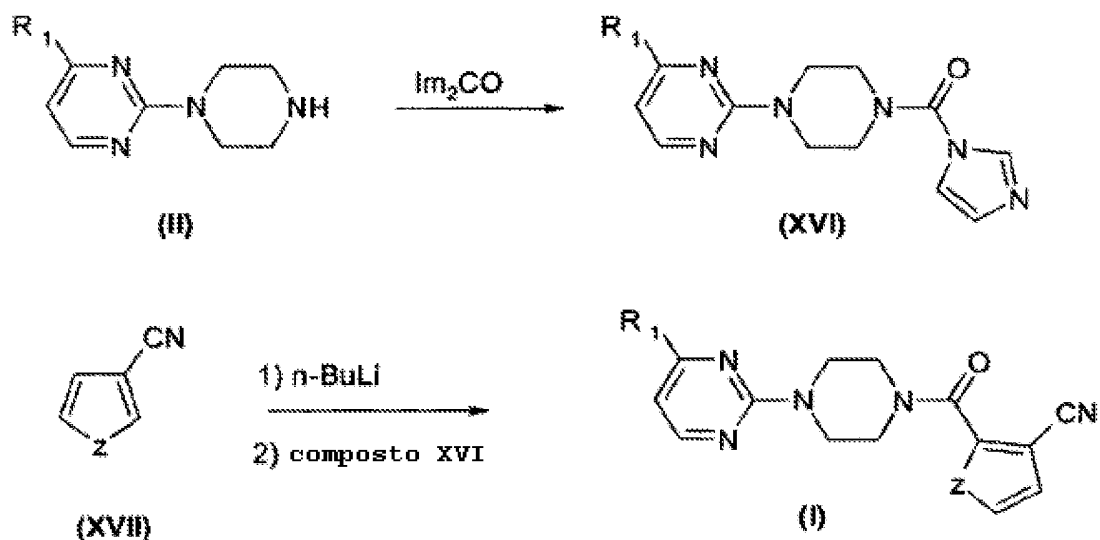


Diagrama 5

A reacção da amina de fórmula estrutural (II), em que o símbolo  $\text{R}_1$  possui as significações definidas antes, com

N,N'-carbonildiimidazole proporciona o composto de fórmula estrutural (XVI). A reacção tem lugar num solvente orgânico anidro, tal como tetra-hidrofurano ou dimetil-formamida, a uma temperatura compreendida entre 0°C e o ponto de ebulição do solvente, durante um intervalo de tempo compreendido entre uma hora e vinte e quatro horas.

A reacção de metalação de um composto de fórmula estrutural (XVII), em que o símbolo Z representa um átomo de enxofre (S) ou um átomo de oxigénio (O), com *n*-BuLi, *sec*-BuLi ou *terc*-BuLi num solvente anidro, tal como tetra-hidrofurano, a uma temperatura de -78°C e subsequente adição do composto (XVI) proporciona o derivado ciano de fórmula estrutural (I), em que os símbolos R<sub>1</sub> e Z possuem as significações definidas antes.

#### MÉTODO F

Os novos derivados de fórmula estrutural (I), em que os símbolos R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> possuem as significações definidas antes, podem ser obtidos por reacção do derivado cloropirimidina de fórmula estrutural (XVIII), em que o símbolo R<sub>1</sub> possui as significações definidas antes, com um derivado piperazina de fórmula estrutural (XIX), em que o símbolo R<sub>2</sub> possui as significações definidas antes, de acordo com o método ilustrado no diagrama 6.

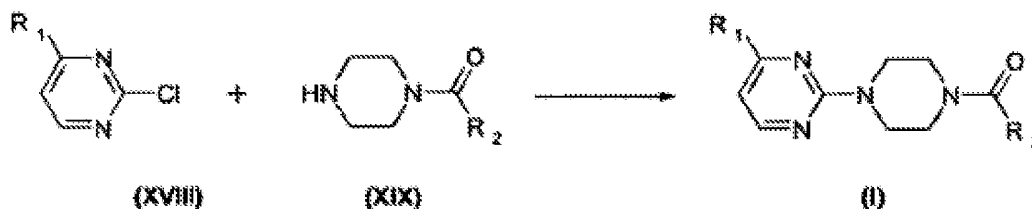


Diagrama 6

A reacção tem lugar num solvente orgânico, tal como um hidrocarboneto clorado orgânico, tal como diclorometano ou

clorofórmio, um éter linear ou cíclico, tal como 1,2-dimetoxietano, tetra-hidrofurano ou dioxano, um solvente polar aprótico, tal como piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida ou acetonitrilo, um solvente polar prótico, tal como metanol, etanol, isopropanol ou *n*-butanol, ou qualquer outro solvente adequado para se efectuar uma reacção de substituição nucleofílica aromática. Efectua-se a reacção na presença de uma base mineral, tal como carbonato de sódio ou carbonato de potássio, ou uma base orgânica, tal como uma amina alifática, de preferência trietilamina ou *N*-metilmorfolina, e agita-se a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente, durante um intervalo de tempo compreendido entre dez minutos e vinte e quatro horas e de preferência compreendido entre trinta minutos e cinco horas.

#### MÉTODO G

Os sais de compostos de fórmula estrutural (I) são preparados por reacção com um ácido mineral, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ou com um ácido orgânico, tal como ácido *p*-tolueno-sulfónico ou ácido metano-sulfónico, num solvente adequado, tal como metanol, etanol, éter etílico, acetato de etilo ou acetona, sendo os sais correspondentes obtidos por precipitação convencional ou recorrendo a técnicas de cristalização.

Os ácidos carboxílicos utilizados na preparação dos derivados ciano de fórmula estrutural (I), em que os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  possuem as significações definidas antes, de acordo com os métodos descritos na presente invenção, estão comercialmente disponíveis ou foram já preparados por

diversos procedimentos descritos na literatura científica (Kenneth A. Hold e Phillip Shadbolt, *Br. Polym. J.*, 1983, 15 (4), 201-207; Carol K. Sauers e Robert J. Cotter, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 6-10; Louis A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 2196-2201; A.D. Dunn, M.J. Mills e W. Henry, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1982, 14(6), 396-399; Pierre Dubus, Bernard Decroix, Jean Morel e Paul Pastour, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1976. (3-4. Pt. 2), 628-634; William M. Murray e J. Edward Semple, *Synthesis*, 1996, 1180-1182; Luc I.M. Spiessens e Marc J. OR. Anteunis, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1980, 89 (3), 205-231; I. Thunus e M. Dejardin-Duchêne, *J. Pharm. Belg.*, 1969, 51, 3-21; S. Fallab e H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta*, 1951, 34, 488-496).

Os exemplos seguintes descrevem a preparação de novos compostos de acordo com a invenção. Também são descritas algumas utilizações habituais nos vários campos de aplicação, bem como formulações galénicas aplicáveis aos compostos que constituem o objecto da invenção.

Os métodos adiante descritos são apresentados a título meramente ilustrativo e não devem ser considerados como limitativos do âmbito da invenção.

#### MÉTODO A

Exemplo 1 - Preparação de 2-[4-(2-cianobenzóil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

A uma suspensão de 2,0 g (14 mmol) de ácido 2-cianobenzóico em 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  adiciona-se 1,5 mL (17,5 mmol) de cloreto de oxalilo e uma quantidade catalítica de piridina. Mantém-se a suspensão sob agitação à temperatura

ambiente durante 3 horas. Evapora-se o solvente sob pressão reduzida, para se obter um material impuro que se coloca em suspensão em 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e se adiciona a uma solução de 2,45 g (12,6 mmol) de 4-metoxi-2-(1-piperazinil)-pirimidina e 4 mL (28 mmol) de trietilamina em 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , arrefecida até  $0^\circ\text{C}$  em banho de gelo. Mantém-se a solução a  $0^\circ\text{C}$  durante uma hora e deixa-se aquecer até à temperatura ambiente. Lava-se a mistura de reacção com  $\text{H}_2\text{O}$ , seca-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e remove-se o solvente sob pressão reduzida. Purifica-se o material impuro resultante por cromatografia através de gel de sílica, utilizando acetato de etilo como eluente, para se obter 2,06 g (6,4 mmol) de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina com p.f. =  $166^\circ\text{C}$ - $168^\circ\text{C}$ .

#### MÉTODO B

Exemplo 3 - Preparação de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina.

A uma solução de 2,08 g (10 mmol) de 4-etoxi-2-(1-piperazinil)-pirimidina e 5 mL de trietilamina em 60 mL de THF anidro adiciona-se 2,15 g (10 mmol) de 3-bromoftalida e mantém-se sob agitação à temperatura ambiente durante 4 horas. Filtra-se o bromidrato de trietilamina, lava-se com THF e remove-se o solvente sob pressão para se obter um material impuro, o qual é purificado por cromatografia através de gel de sílica, utilizando acetato de etilo como eluente, para se obter 2,45 g (7,20 mmol) de 4-etoxi-2-[4-(2-formilbenzoil)-1-piperazinil]-pirimidina, com p.f. =  $134^\circ\text{C}$ - $136^\circ\text{C}$ .

A uma solução de 2,45 g (7,2 mmol) de 4-etoxi-2-[4-(2-formilbenzoil)-1-piperazinil]-pirimidina em etanol-H<sub>2</sub>O (80:20) adiciona-se 2,5 g (18,4 mmol) de AcONa x 3H<sub>2</sub>O e 0,75 g (8,6 mmol) de cloridrato de hidroxilamina. Leva-se a mistura de reacção ao refluxo e monitoriza-se a sua evolução por TLC. Remove-se o solvente sob pressão reduzida, dilui-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lava-se com H<sub>2</sub>O. Evapora-se o solvente orgânico sob pressão reduzida, para se obter um óleo que se deixa cristalizar em éter etílico, proporcionando 0,5 g (1,40 mmol) de 4-etoxi-2-[4-[2-(hidroxi-iminometil)-benzoil]-1-piperazinil]-pirimidina, com p.f. = 136°C-140°C.

A uma solução de 0,5 g (1,40 mmol) de 4-etoxi-2-[4-[2-(hidroxiiminometil)-benzoil]-1-piperazinil]-pirimidina em 30 mL de acetato de etilo adiciona-se 0,15 mL de anidrido acético e leva-se ao refluxo durante 2 horas. Evapora-se o solvente sob pressão reduzida para se obter a oxima acetilada.

Dissolve-se a oxima acetilada em 20 mL de acetonitrilo, adiciona-se um excesso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e mantém-se sob agitação à temperatura ambiente durante 78 horas. Filtra-se o sólido, remove-se o solvente sob pressão reduzida, dilui-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lava-se com H<sub>2</sub>O. Evapora-se o solvente sob pressão reduzida para se obter um material impuro que se deixa cristalizar em éter etílico, proporcionando 0,2 g (0,60 mmol) de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina, com p.f. = 151°C-154°C.

#### MÉTODO C

Exemplo 15 - Preparação de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina.

A uma suspensão de 0,75 g (5,04 mmol) de anidrido quinolínico em 25 mL de acetonitrilo adiciona-se 1,05 g (5,04 mmol) de 4-etoxi-2-(1-piperazinil)-pirimidina e 0,8 mL (5,07 mmol) de trietilamina e leva-se ao refluxo durante 18 horas. Evapora-se o solvente sob pressão reduzida e purifica-se o material impuro resultante por cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluentes  $\text{CHCl}_3$ :MeOH a 3:2, para se obter 0,6 g (1,68 mmol) de 2-[4-(3-carboxi-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina, com p.f. = 186°C-189°C.

A uma suspensão de 0,3 g (0,8 mmol) de 2-[4-(3-carboxi-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina em 20 mL de cloreto de metileno adiciona-se 0,5 mL (3,6 mmol) de trietilamina, arrefece-se até 0°C e adiciona-se 0,1 g (0,92 mmol) de cloroformiato de etilo, mantendo a solução a esta temperatura durante 30 minutos. Faz-se borbulhar através da mistura resultante  $\text{NH}_3$  (gasoso) durante 1 minuto e mantém-se a temperatura a °C durante 2 horas. Deixa-se aquecer a solução até à temperatura ambiente, lava-se com  $\text{H}_2\text{O}$ , remove-se o cloreto de metileno sob pressão reduzida para se obter uma massa que solidifica proporcionando 184 mg (0,51 mmol) de 2-[4-(3-carbamoíl-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina, com p.f. = 161°C-163°C.

A uma solução de 84 mg (0,23 mmol) de 2-[4-(3-carbamoíl-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina em 15 mL de cloreto de metileno adiciona-se 0,2 mL de trietilamina e 0,1 mL de cloreto de metano-sulfonilo. Mantém-se a mistura resultante sob agitação durante 18 horas à temperatura ambiente. Lava-se a solução orgânica com uma solução de  $\text{CO}_3\text{Na}_2$ , remove-se o solvente sob pressão reduzida para se



obter um material impuro que se purifica por cromatografia através de gel de sílica, utilizando acetato de etilo como eluente, proporcionando 42 mg (0,12 mmol) de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina, com p.f. = 137°C-140°C.

#### MÉTODO D

Exemplo 19 - Preparação de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina.

A uma solução de 1,33 g (7,45 mmol) de ácido 2-metoxicarbonilnicotínico em 15 mL de DMF, arrefecida em banho de gelo, adiciona-se 1,20 g (7,45 mmol) de N,N'-carbonildiimidazole e agita-se durante 40 minutos. Adiciona-se à mistura de reacção 1,53 g (7,45 mmol) de 4-etoxi-2-(1-piperazinil)-pirimidina e mantém-se à temperatura ambiente durante duas horas. Dilui-se então a mistura de reacção com acetato de etilo, lava-se com H<sub>2</sub>O, seca-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e remove-se o solvente sob pressão reduzida para se obter um óleo que se deixa cristalizar em éter etílico, proporcionando 1,5 g (4,04 mmol) de 4-etoxi-2-[4-(2-metoxicarbonil-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-pirimidina, com p.f. = 126°C-128°C.

A uma solução de 1,4 g (3,77 mmol) de 4-etoxi-2-[4-(2-metoxicarbonil-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-pirimidina em 25 mL de THF e 10 mL de MeOH adiciona-se 0,158 g (3,77 mmol) de LiOH x H<sub>2</sub>O e mantém-se sob agitação à temperatura ambiente durante duas horas. Faz-se borbulhar SO<sub>2</sub> através da solução e remove-se o solvente sob pressão reduzida. Coloca-se em suspensão a mistura impura resultante em 30 mL

de cloreto de metileno, adiciona-se 0,45 mL (3,3 mmol) de trietilamina, arrefece-se até 0°C e adiciona-se 0,3 g (2,76 mmol) de cloroformiato de etilo, mantendo a solução a esta temperatura durante 30 minutos. Faz-se borbulhar NH<sub>3</sub> (gasoso) através da mistura resultante durante 1 minuto e mantém-se a temperatura a 0°C durante 2 horas. Deixa-se aquecer a solução até à temperatura ambiente e lava-se com H<sub>2</sub>O. Remove-se o cloreto de metileno sob pressão reduzida para se obter uma massa que solidifica sob a forma de um material impuro, o qual se deixa cristalizar em acetato de etilo, proporcionando 0,12 g (0,34 mmol) de 2-[4-(2-carbamoíl-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina, com p.f. = 152°C-156°C.

A uma solução de 100 mg (0,28 mmol) de 2-[4-(2-carbamoíl-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina em 5 mL de piridina adiciona-se 1,0 mL de cloreto de metano-sulfonilo. Durante 24 horas, agita-se a mistura resultante à temperatura ambiente. Evapora-se o solvente até à secura, reparte-se entre cloreto de metileno e água, lava-se com NaHCO<sub>3</sub> e remove-se o solvente sob pressão reduzida para se obter um material impuro que se purifica por cromatografia através de gel de sílica, utilizando acetato de etilo como eluente, proporcionando 60 mg (0,18 mmol) de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina, com p.f. = 177°C-178°C.

#### MÉTODO E

Exemplo 9 - Preparação de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

A uma solução de 1,5 g (7,7 mmol) de 4-metoxi-2-(1-piperazinil)-pirimidina em 20 mL de THF, arrefecida até 0°C, adiciona-se 1,25 g (7,7 mmol) de N,N'-carbonil-diimidazole. Mantém-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Remove-se o solvente sob pressão reduzida, adiciona-se H<sub>2</sub>O, formando um precipitado, o qual é filtrado para se obter 1,8 g (6,24 mmol) de 2-[4-(1-imidazolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina, com p.f. = 125°C-126°C.

A uma solução de 0,62 mL (6,8 mmol) de 3-cianotiofeno em 25 mL de THF anidro, arrefecida até -78°C e sob uma atmosfera de árgon, adiciona-se lentamente 4,26 mL (6,8 mmol) de *n*-BuLi a 1,6M em hexano. Mantém-se a mistura a -78° C durante 30 minutos e depois adiciona-se uma solução de 1,8 g (6,2 mmol) de 2-[4-(1-imidazolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina em 25 mL de THF anidro. Lentamente, deixa-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e mantém-se a esta temperatura durante 2 horas. Verte-se a solução sobre água e extrai-se com acetato de etilo para se obter um material impuro que é purificado por cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura a 7:3 de acetato de etilo:hexano, proporcionando 1,0 g (3,0 mmol) de 2-[4-(3-ciano-2-tienil-carbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina, com p.f. = 140°C-142°C.

#### MÉTODO F

Exemplo 1 - Preparação de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

A uma solução de 1,0 g (6,8 mmol) de ácido 2-cianobenzóico em 20 mL de DMF anidro, arrefecida até 0°C, adiciona-se 1,1 g (6,8 mmol) de N,N'-carbonildiimidazole e mantém-se sob agitação durante 40 minutos. Depois adiciona-se 1,26 g (6,8 mmol) de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperazina e mantém-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Verte-se sobre água e extrai-se com éter etílico. Seca-se a fase orgânica e evapora-se sob pressão reduzida para se obter um material impuro, o qual solidifica em éter de petróleo para se obter 1,24 g (3,94 mmol) de 4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(2-cianobenzoil)-piperazina, com p.f. = 126°C-128°C.

A uma solução de 1,2 g (3,81 mmol) de 4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(2-cianobenzoil)-piperazina em 10 mL de cloreto de metileno, arrefecida até 0°C, adiciona-se 10 mL de ácido trifluoroacético e mantém-se sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Evapora-se a mistura de reacção até à secura e deixa-se cristalizar o material impuro resultante em cloreto de metileno:éter etílico, para se obter 1,04 g (3,16 mmol) de trifluoroacetato de 1-(2-cianobenzoil)-piperazina, com p.f. = 136°C-141°C.

Durante 1 hora, aquece-se a 100°C uma mistura de 1,0 g (3,04 mmol) de trifluoroacetato de 1-(2-cianobenzoil)-piperazina, 0,5 g (3,35 mmol) de 2-cloro-4-metoxipirimidina e 1,0 g (6,68 mmol) de carbonato de potássio em 20 mL de DMF. Remove-se o solvente sob pressão reduzida e adiciona-se água. Filtra-se o sólido resultante, lava-se com água e purifica-se por cromatografia através de gel de sílica, utilizando acetato de etilo como eluente, para se obter 0,51 g (1,58 mmol) de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

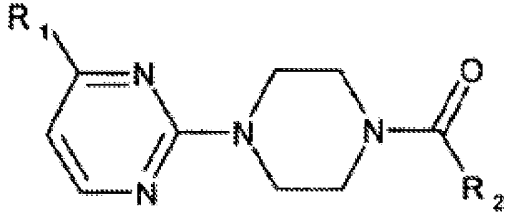
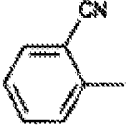
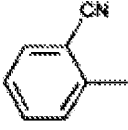
## MÉTODO G

Exemplo 4 - Preparação de cloridrato de 2-[4-(2-ciano-benzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina.

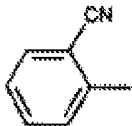
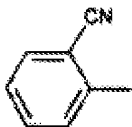
Dissolve-se 4,76 g (14,12 mmol) de 2-[4-(2-ciano-benzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina em acetona e adiciona-se algumas gotas de éter etílico/HCl e de éter etílico, formando um precipitado, o qual é filtrado e seco para se obter 3,85 g (10,31 mmol) de cloridrato de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina, com p.f. = 147°C-151°C.

No quadro 1, encontram-se descritos alguns compostos ilustrativos da invenção e aí são indicados o método para a sua preparação, o ponto de fusão e as características espectroscópicas.

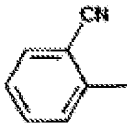
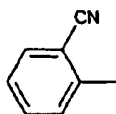
QUADRO 1

							
Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
1	CH <sub>3</sub> O-		Base	A, B ou F	166-168	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,35 (m, 2H), 3,78-4,02 (a.c., 9H, (δ=3,85,s)), 6,01 (d, J=5,7Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,5Hz, 1H), 8,03 (d, J=5,7 Hz, 1H)	(KBr) 2226, 1632, 1598, 1565, 1431 1259, 987.
2	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	154-156	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,52 (banda larga, 2H), 3,85-4,38 (a.c., 9H, (δ=4,05,s)), 6,28 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,70 (d, J=6,8Hz, 1H)	(KBr) 3700-2300 (banda larga), 2228, 1644, 1609, 1485, 1257.

(continuação)

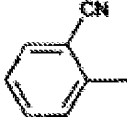

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		Base	A, B ou F	151-154	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,34 (t, J=7,1Hz, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,77- 3,99 (a.c., 6H), 4,29 (q, J=7,1Hz, 2H), 5,99 (d, J=5,8Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (t, J=7,7Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,03 (d, J=5,8Hz, 1H)	(KBr) 2220, 1632, 1560, 1491, 1432, 1256, 1002.
4	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		HCl	G	147-151	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,43 (t, J=7,3Hz, 3H), 3,52 (banda larga, 2H), 3,85- 4,35 (a.c., 6H), 4,48 (q, J=7,3Hz, 2H), 6,25 (d, J=6,7Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,56 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,06 (d, J=6,7Hz, 1H)	(KBr) 3700- 2300 (banda larga), 2228, 1638, 1605, 1481, 1433, 1254.

(continuação)




Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
5	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		Base	A, B ou F	118-121	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (t, J=7,4Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 3,34 (banda larga, 2H), 3,77- 3,98 (a.c., 6H), 4,18 (t, J=6,7Hz, 2H), 6,00 (d, J=5,7Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,0Hz, 1H), 8,02 (d, J=6,7Hz, 1H)	(KBr) 2220, 1629, 1586, 1559, 1428 1240, 1005.
6	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		HCl	G	147-149	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,02 (t, J=7,0Hz, 3H), 1,82 (m, 2H), 3,52 (banda larga, 2H), 3,84- 4,17 (a.c., 4H), 4,36 (m, 4H), 6,27 (d, J=6,6Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,4Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,5Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,05 (d, J=6,6Hz, 1H)	(KBr) 3300- 2300 (banda larga), 2235, 1647, 1601, 1485, 1452, 1283, 1261.



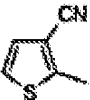
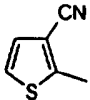
(continuação)

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
7	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		Base	A, B ou F	71-73	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,93 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 3,35 (singlete largo, 2H), 3,75-4,00 (a.c., 6H), 4,23 (t, J=6,5Hz, 2H), 5,99 (d, J=5,7Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (dt, J=7,7Hz, J'=1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,7Hz, 1H), 8,02 (d, J=5,7Hz, 1H)	(KBr) 2966, 2225, 1632, 1561, 1500, 1454, 1240, 1006.
8	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		HCl	G	137-138	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (t, J=7,6Hz, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,52 (banda larga, 2H), 3,83- 4,50 (a.c., 8H), 6,26 (d, J=7,1Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,05 (d, J=7,1Hz, 1H)	(KBr) 3200- 2300 (banda larga), 1648, 1609, 1483, 1259, 1005.

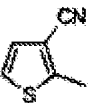
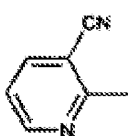
(continuação)

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
9	CH <sub>3</sub> O-		Base	A ou E	140-142	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,58-4,70 (banda larga, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,93 (m, 4H), 6,02 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,25 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J=5,1Hz, 1H), 8,04 (d, J=5,6Hz, 1H)	(KBr) 2220, 1626, 1587, 1563, 1511, 1434, 1340, 1259, 988.
10	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	136-138	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,84 (singleto largo, 4H), 4,00-4,45 (a.c., 7H, (δ=4,07, s)), 6,30 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,28 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J=5,1Hz, 1H), 8,10 (J=6,8Hz, 1H)	(KBr) 3200- 2300 (banda larga), 2231, 1634, 1612, 1481, 1355, 1259, 1003.
11	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		Base	A ou E	152-155	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,35 (t, J=7,1Hz, 3H), 3,71 (banda larga, 4H), 3,92 (banda larga, 4H), 4,31 (q, J=7,1Hz, 2H), 6,00 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,25 (d, J=5,1Hz, 1H), 7,50 (d, J=5,1Hz, 1H), 8,04 (d, J=5,6Hz, 1H)	(KBr) 2230, 1626, 1436, 1338, 1253, 1002.

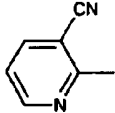
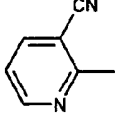
(continuação)

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
12	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		HCl	G	171-174	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,44 (t, J=7,1Hz, 3H), 3,83 (banda larga, 4H), 4,05 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,49 (q, J=7,1Hz, 2H), 6,27 (d, J=6,7Hz, 1H), 7,28 (d, J=5,1Hz, 1H), 7,55 (d, J=5,1Hz, 1H), 8,07 (d, J=6,7 Hz, 1H)	(KBr) 3200- 2300 (banda larga), 2228, 1637, 1610, 1462, 1439, 1257.
13	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		Base	A ou E	106-107	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,96 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,75 (m, 2H), 3,71 (banda larga, 4H), 3,91 (banda larga, 4H), 4,20 (t, J=6,6Hz, 2H), 6,01 (d, J=5,8Hz, 1H), 7,25 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J=5,1Hz, 1H), 8,05 (d, J=5,8Hz, 1H)	(KBr) 2230, 1628, 1582, 1560, 1436, 1255, 1003.

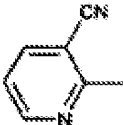
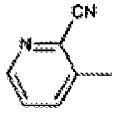
(continuação)

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
14	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		HCl	G	147-149	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,02 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,83 (m, 2H), 3,83 (banda larga, 4H), 4,06 (banda larga, 2H), 4,37 (triplete largo, J=6,6Hz, 4H), 6,28 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,28 (d, J=5,1Hz, 1H), 7,54 (d, J=5,1Hz, 1H), 8,07 (d, J=6,8Hz, 1H)	(KBr) 2230, 1637, 1607, 1558, 1444, 1341, 1316, 1258, 1002.
15	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		Base	A ou C	137-139	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,34 (t, J=7,1Hz, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,78- 4,00 (a.c., 6H), 4,30 (q, J=7,1Hz, 2H), 5,99 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,48 (dd, J=7,8Hz, J'=4,9Hz, 1H), 8,03 (d, J=5,6Hz, 1H), 8,07 (d, J=7,8Hz, 1H), 8,78 (d, J=4,9Hz, 1H)	(KBr) 2230, 1637, 1607, 1558, 1444, 1341, 1316, 1258, 1002.

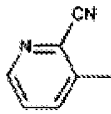
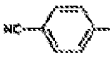
(continuação)

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
16	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CD <sub>3</sub> OD) 1,43 (t, J=7,2Hz, 3H), 3,67 (banda larga, 2H), 3,93 (banda larga, 2H), 4,03 (singleto largo, 4H), 4,55 (q, J=7,2Hz, 2H), 6,46 (d, J=7,0Hz, 1H), 7,70 (dd, J=7,8Hz, J'=5,0Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,0Hz, 1H), 8,35 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,85 (m, 1H)	(KBr) 3200- 2300 (banda larga), 2235, 1638, 1612, 1443, 1260, 1210, 997.
17	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O		Base	A ou C	93-95	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (t, J=7,4Hz, 3H), 1,75 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,81-4,01 (a.c., 6H), 4,19 (t, J=6,7Hz, 2H), 6,01 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,48 (dd, J=7,8Hz, J'=5,0Hz, 1H), 8,03 (d, J=5,6Hz, 1H), 8,08 (dd, J=7,8Hz, J'=1,1Hz, 1H), 8,79 (dd, J=5,0Hz, J'=1,1Hz, 1H)	(KBr) 2234, 1640, 1583, 1561, 1441, 1236, 1009.

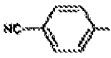
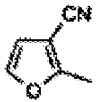

(continuação)

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
18	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O		HCl	G	152-155	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,02 (t, J=7,4Hz, 3H), 1,80 (m, 2H), 3,63 (banda larga), 2H), 3,90-4,20 (a.c., 4H), 4,38 (m, 4H), 6,27 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,52 (dd, J=7,8Hz, J=4,9 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,78 (d, J=4,9Hz, 1H)	(KBr) 3200- 2000 (banda larga), 2239, 1643, 1006, 1442, 1415, 1260, 1210, 999.
19	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		Base	A ou D	177-178	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,34 (t, J=7,1Hz, 3H), 3,37 (banda larga, 2H), 3,81-3,99 (a.c., 6H), 4,30 (q, J=7,1Hz, 2H), 6,01 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,0 Hz, J'=4,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=8,0Hz, J'=1,5Hz, 1H), 8,04 (d, J=5,6Hz, 1H), 8,76 (dd, J=4,8Hz, J'=1,5Hz, 1H)	(KBr) 2235, 1628, 1601, 1544, 1433.

(continuação)

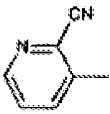
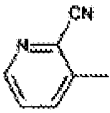
Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
20	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		HCl	G	173-176	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,42 (t, J=7,1Hz, 3H), 3,53 (singleto largo, 2H), 3,95 (singleto largo, 2H), 4,11 (singleto largo, 2H), 4,23 (singleto largo, 2H), 4,46 (q, J=7,1Hz, 2H), 6,24 (d, J=6,6Hz, 1H), 7,62 (dd, J=7,6Hz, J'=4,7Hz, 1H), 7,84 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J=6,6Hz, 1H), 8,78 (d, J=4,7Hz, 1H)	(KBr) 3600-2300 (banda larga), 2228, 1637, 1616, 1464, 1437, 1000.
21	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		Base	A	132-134	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,34 (t, J=7,1Hz, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,65-4,00 (a.c., 6H), 4,29 (q, J=7,1Hz, 2H), 6,00 (d, J=5,9Hz, 1H), 7,52 e 7,72 (Sistema AB, J <sub>AB</sub> =8,3Hz, 4H), 8,04 (d, J=5,9Hz, 1H)	(KBr) 2228, 1623, 1554, 1430, 1265.

(continuação)



Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
22	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		HCl	G	167-169	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,44 (t, J=6,8Hz, 3H), 3,50-4,35 (a.c., 8H), 4,49 (m, 2H), 7,51 e 7,74 (Sistema AB, J <sub>AB</sub> =7,8Hz, 4H), 8,07 (d, J=6,9Hz, 1H)	(KBr) 3200-2300 (banda larga), 1628, 1483, 1457, 1343, 1262, 1213, 1007.
23	CH <sub>3</sub> O-		Base	A ou E	139-142	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,80 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 6,03 (d, J=5,6Hz, 1H), 6,73 (d, J=1,7Hz, 1H), 7,54 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J=5,6Hz, 1H)	(KBr) 2239, 1626, 1650, 1438, 1340, 1306, 1239, 987.
24	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	143-145	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,80-4,45 (a.c., 11H, (δ=4,07, s)), 6,31 (d, J=6,8Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,11 (d, J=6,8Hz, 1H)	(KBr) 3600-2300 (banda larga), 2228, 1629, 1490, 1444, 1267, 1001.



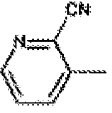
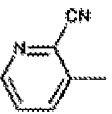
(continuação)

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
25	CH <sub>3</sub> O-		Base	A ou D	153-156	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,37 (m, 2H), 3,82-4,05 (a.c., 9H, (δ=3,86, s)), 6,03 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,0Hz, J'=4,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=8,0Hz, J'=1,5Hz, 1H), 8,04 (d, J=5,6Hz, 1H), 8,76 (dd, J=4,8Hz, J'=1,5Hz, 1H)	(KBr) 2239, 1628, 1560, 1414, 1265, 1008, 797.
26	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	152-164	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,56 (singleto largo, 2H), 3,90-4,30 (a.c., 9H, (δ=4,08, s)), 6,31 (d, J=7,0Hz, 1H), 7,63 (dd, J=7,8 Hz, J'=4,7Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,07 (d, J=7,0Hz, 1H), 8,80 (dd, J=4,7Hz, J'=1,5Hz, 1H)	(KBr) 3600-2300 (banda larga), 2232, 1618, 1498, 1413, 1287.

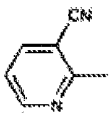
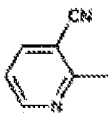
(continuação)

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
27	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		Base	A ou D	165-168	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,74 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,80-4,00 (a.c., 6H), 4,19 (t, J=6,8Hz, 2H), 6,01 (d, J=5,9Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,0Hz, J'=4,9Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,0Hz, 1H), 8,03 (d, J=5,9Hz, 1H), 8,76 (d, J=4,9Hz, 1H)	(KBr) 2964, 2240, 1627, 1555, 1433, 1037, 1242, 1009, 790.
28	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		HCl	G	168-171	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,02 (t, J=Hz, 3H), 1,81 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,90-4,42 (a.c., 8H), 6,24 (d, J=6,6Hz, 1H), 7,62 (dd, J=7,8Hz, J'=4,8Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,8Hz, 1H), 8,06 (d, J=6,6Hz, 1H), 8,80 (m, 1H)	(KBr) 3600- 2300 (banda larga), 2232, 1637, 1483, 1436, 1267, 1000.

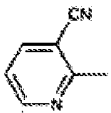
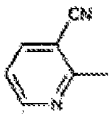
(continuação)

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
29	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		Base	A ou D	163-164	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,93 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,80-4,00 (a.c., 6H), 4,23 (t, J=6,6Hz, 2H), 6,00 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,60 (dd, J=7,8Hz, J'=4,9Hz, 1H), 7,84 (dd, J=7,8 Hz, J'=1,5Hz, 1H), 8,03 (d, J=5,6Hz, 1H), 8,76 (dd, J=4,9Hz, J'=1,5Hz, 1H)	(KBr) 2956, 2241, 1627, 1557, 1433, 1009, 791.
30	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		HCl	G	141-143	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,95 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 3,55 (singleto largo, 2H), 3,80-4,53 (a.c., 8H), 6,27 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,62 (dd, J=7,8Hz, J'=4,8Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,05 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,79 (dd, J=4,8Hz, J'=1,5Hz, 1H)	(KBr) 3700- 2300 (banda larga), 2236, 1640, 1608, 1488, 1437, 1257, 998.


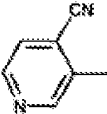
(continuação)

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
31	CH <sub>3</sub> O-		Base	A ou C	137-139	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,42 (m, 2H), 3,80-4,06 (a.c., 9H, ((δ=3,86, s)), 6,02 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,48 (dd, J=7,8Hz, J'=4,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J=5,6Hz, 1H), 8,08 (d, J=7,8Hz, 1H), 8,79 (d, J=4,9Hz, 1H)	(KBr) 2230, 1647, 1560, 1471, 1415, 1288, 1256, 1014, 989.
32	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,65 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,08 (singleto largo, 5H), 4,35 (m, 2H), 6,30 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,0Hz, J'=4,9Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,79 (m, 2H)	(KBr) 3600- 2300 (banda larga), 2231, 1630, 1604, 1482, 1406, 1354, 1265, 1009, 988, 806.

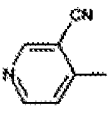
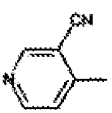
(continuação)

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
33	CH <sub>3</sub> [PH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		Base	A ou C	73-75	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,93 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,80-4,01 (a.c., 6H), 4,24 (t, J=6,6Hz, 2H), 5,99 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,48 (dd, J=8,0Hz, J'=4,9Hz, 1H), 8,03 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J=8,0Hz, 1H), 8,78 (m, 1H)	(KBr) 2957, 2233, 1640, 1560, 1439, 1255, 1008, 793.
34	CH <sub>3</sub> [PH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		HCl	G	129-131	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,64 (singleto largo, 2H), 3,90-4,18 (a.c., 4H), 4,21-4,50 (a.c., 4H), 6,26 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,53 (dd, J=7,8Hz, J'=4,8Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,78 (d, J=4,8Hz, 1H)	(KBr) 3600- 2300 (banda larga), 2238, 1617, 1480, 1458, 1261, 1217, 1004, 799.

(continuação)

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
35	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		Base	A ou E	79-82	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,94 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 3,71 (banda larga, 4H), 3,91 (m, 4H), 4,24 (t, J=6,6 Hz, 2H), 6,00 (d, J=5,9Hz, 1H), 7,25 (d, J=5,2Hz, 1H), 7,49 (d, J=5,2Hz, 1H), 8,03 (d, J=5,9Hz, 1H)	(KBr) 2957, 2231, 1637, 1582, 1438, 1338, 1237, 1001.
36	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		Base	A	97-100	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,96 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 3,39 (banda larga, 2H), 3,80- 4,05 (a.c., 6H), 4,25 (t, J=6,6Hz, 2H), 6,03 (d, J=5,7Hz, 1H), 7,61 (d, J=4,9Hz, 1H), 8,05 (d, J=5,7Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,85 (d, J=4,9Hz, 1H)	(KBr) 2957, 2236, 1627, 1556, 1434, 1307, 1265, 1008, 790.

(continuação)

Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base ou sal	Método	p.f. (°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Solvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
37	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		Base	A	124-127	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,95 (t, J=7,5Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,80-4,02 (a.c., 6H), 4,25 (t, J=6,6Hz, 2H), 6,03 (d, J=5,7Hz, 1H), 7,43 (d, J=5,0Hz, 1H), 8,05 (d, J=5,7Hz, 1H), 8,90 (d, J=5,0Hz, 1H), 8,96 (s, 1H)	(KBr) 2956, 2238, 1630, 1602, 1556, 1434, 1308, 1265, 1012, 790.
38	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		HCl	G	171-173	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,99 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,80-4,50 (a.c., 8H), 6,30 (d, J=6,7Hz, 1H), 7,44 (banda larga, 1H), 8,08 (d, J=6,7Hz, 1H), 8,94 (d, J=4,9Hz, 1H), 9,00 (s, 1H)	(KBr) 3600- 2300 (banda larga), 2229, 1637, 1609, 1437, 1288, 1264, 1029, 1003.

### Actividade anestésica geral

Foram realizados estudos em três espécies (ratinho, rato e cão) de acordo com os protocolos adiante descritos.

#### a) Actividade anestésica em ratinhos.

A actividade anestésica foi determinada após a administração intravenosa (IV) de três doses diferentes (15 mg/kg, 10 mg/kg e 5 mg/kg) do produto em estudo na veia

caudal do ratinho. Registou-se a percentagem de animais anestesiados e calculou-se o tempo médio de anestesia. Considera-se os ratinhos como estando anestesiados quando perdem os três reflexos: reflexo posicional, reflexo de resposta a estímulos dolorosos (beliscão na cauda) e reflexo das pálpebras.

Os resultados obtidos neste ensaio demonstram que os produtos que constituem o objecto da invenção são anestésicos potentes, comparativamente com o propofol que é um dos anestésicos mais utilizados em aplicações clínicas em seres humanos (quadro 2).

Quadro 2 - Actividade anestésica em ratinhos

Exemplo	% anestesiados (tempo da anestesia) Dose (mg/kg, iv)					
	15		10		5	
4	100	(5,8')	100	(2,6')	0	
6	100	(9,6')	100	(7,6')	90	(1,2')
8	100	(13,3')	100	(6,8')	60	(0,9')
12	100	(5,4')	100	(1,6')	0	
14	100	(8,9')	100	(2,2')	0	
18	100	(4,6')	100	(3,9')	0	
Propofol	80	(1,3')	80	(1')	0	

b) Actividade anestésica em cães.

Através de uma cânula inserida na veia da pata posterior, efectuou-se a perfusão de uma solução salina dos produtos em estudo, utilizando uma bomba de perfusão, numa concentração e numa taxa de 5 mg/mL/minuto. Interrompeu-se a infusão i.v. quando o animal estava completamente anestesiado (perda de coordenação motora, sedação, perda de reacção a estímulos dolorosos - picada nos dedos da perna



posterior - e perda do reflexo das pálpebras) e determinou-se a dose anestésica (quadro 3).

Quadro 3 - Actividade anestésica em cães (infusão i.v.)

Exemplo	Dose anestésica (mg/kg)
4	10,1
6	17,4
8	21,2
18	14
Propofol	21,6*

\* Os animais tratados com propofol apenas adormeceram, uma vez que mantiveram os reflexos das pálpebras e à dor

Os resultados obtidos com os cães indicam que os produtos da invenção são claramente superiores ao propofol, uma vez que com eles se conseguiu uma anestesia total.

c) Actividade anestésica em ratos.

Neste ensaio, através de uma cânula inserida na veia caudal de um rato, efectuou-se a perfusão de uma solução dos produtos em estudo numa concentração de 10 mg/kg. Fez-se variar a taxa de perfusão para manter os ratos anestesiados durante 1 hora. Determinou-se a dose total administrada, demonstrando isso que os produtos da invenção são mais activos do que o propofol (quadro 4).

Quadro 4 - Actividade anestésica em ratos: infusão i.v. necessária para manter anestesia total durante 1 hora

Exemplo	Dose total (mg/kg)
4	56,8
6	42,1
8	33,1
18	66,2
Propofol	67

#### Actividade anticonvulsiva

Neste ensaio estudou-se a capacidade do produto para antagonizar as convulsões induzidas por injeção i.v. de pentametileno-tetrazole (cardizol), numa dose de 45 mg/kg, na veia caudal do ratinho. Os resultados demonstram que os produtos em estudo possuem uma actividade anticonvulsiva superior à do propofol (quadro 5).

Quadro 5 - Actividade anticonvulsiva em ratinhos (convulsões induzidas por cardizol)

Exemplo	% de actividade (mg/kg, i.p.)				
	80	40	20	10	DE-50
2	100	73	36	-	26,1
4	87	69	40	-	25,1
6	93	63	69	0	24,1
8	100	70	56	25	25,0
Propofol	100	46	33	-	32,5

#### Actividade sedativa

Estudou-se a actividade sedativa por observação do comportamento dos animais após administração intraperitoneal (i.p.) de uma dose de 80 mg/kg. Esta observação teve lugar

em momentos diferentes, permitindo conhecer o efeito sedativo e a sua duração. Os resultados obtidos demonstram que os produtos em estudo possuem um efeito sedativo, em alguns casos comparável ao do zolpidem e em outros casos de duração superior (quadro 6).

Quadro 6 - Actividade sedativa em ratinhos (80 mg/kg, i.p.)

Exemplo	30'	1h	2h	3h	4h	5h	24h
4	90	75	75	35	0	0	0
8	98	100	98	27	27	22	0
14	30	33	38	35	20	10	0
16	100	100	20	0	0	0	0
Zolpidem	100	90	30	0	0	0	0

#### Actividade como relaxante muscular

Estudou-se a actividade dos produtos da invenção como relaxantes musculares, avaliando o efeito sobre o tónus corporal e o tónus abdominal dos ratos, de acordo com o método descrito por S. IRWIN (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 1959, pág. 133). Administrou-se os produtos em estudo aos ratos numa dose i.p. de 80 mg/kg e avaliou-se o tónus corporal e o tónus abdominal em vários momentos após a administração (1/2, 1, 2, 3, 4 e 5 horas), comparando a tensão muscular com a dos animais de contraprova. Os resultados apresentados no quadro 7 mostram que muitos dos produtos possuem uma actividade notável como relaxantes musculares, em que este efeito tem uma duração superior à do propofol, o qual foi utilizado como produto de referência.

Quadro 7 - Actividade como relaxante muscular no teste de Irwin em ratos (80 mg/kg, i.p.)

Exemplo	% de relaxamento muscular após:					
	1/2 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
4	100	100	100	70	33	0
8	100	100	100	0	0	0
16	100	100	100	66	44	0
Propofol	100	100	70	0	0	0

### Formulações farmacêuticas

#### 1. Solução injectável intramuscular/intravenosa (im/iv):

Exemplo 4	5 mg
Cloreto de sódio	q.s
HCl 0,1 N ou NaOH 0,1 N	q.b.
Água para injeção q.b.p.	3 mL

#### 2. Cápsulas

Exemplo 4	0,5 mg a 4,0 mg
Dióxido de silício coloidal	0,5 mg
Estearato de magnésio	1,0 mg
Lactose q.b.p.	100 mg

#### 3. Comprimidos

##### Fórmula A (compressão directa)

Exemplo 4	0,5 mg a 4,0 mg
Dióxido de silício coloidal	0,5 mg
Estearato de magnésio	1,0 mg
Croscarmelose de sódio	3,0 mg
Celulose microcristalina	60 mg
Lactose q.b.p.	100 mg

## Fórmula B (granulação húmida)

Exemplo 4	0,5 mg a 4,0 mg
Dióxido de silício coloidal	0,5 mg
Estearato de magnésio	1,0 mg
Povidona K-30	5,0 mg
Carboxi-metil-amido sódico	5,0 mg
Celulose microcristalina	20 mg
Lactose q.b.p.	100 mg

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado de a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o EPO não assume nenhuma responsabilidade.

**Patentes de invenção citadas na descrição**

- WO 9905121 A [0003]

**Literatura citada na descrição, para além das patentes de invenção**

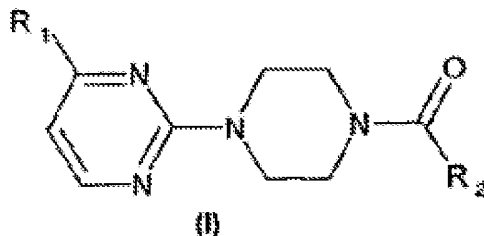
- ALONSO, R.; CASTEDO, L.; DOMINGUEZ, D. *J. Org. Chem.*, 1989, vol. 54(2), 424 [0017]
- A.D. DUNN; M.J. MILLS; W. HENRY. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1982, vol. 14(6), 396-399 [0026] [0032] [0039]
- KENNETH A. HOLD; PHILLIP SHADBOLT. *Br. Polym. J.*, 1983, vol. 15(4), 201-207 [0039]
- CAROL K. SAUERS; ROBERT J. COTTER. *J. Org. Chem.*, 1961, vol. 26, 6-10 [0039]
- LOUIS A. CARPINO. *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, vol. 84, 2196-2201 [0039]
- PIERRE DUBUS; BERNARD DECROIX; JEAN MOREL; PAUL PASTOUR. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1976, vol. 3-4 (2), 628-634 [0039]
- WILLIAM M. MURRAY; J. EDWARD SEMPLE. *Synthesis*, 1996, 1180-1182 [0039]
- LUC I.M. SPIESSENS; MARC J. OR. ANTEUNIS. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1980, vol. 89 (3), 205-231 [0039]

- **I. THUNUS; M. DEJARDIN-DUCHÊNE.** *J. Pharm. Belg.*, 1969, vol. 51, 3-21 [0039]
- **S. FALLAB; H. ERLLENMEYER.** *Helv. Chim. Acta*, 1951, vol. 34, 488-496 [0039]
- **S. IRWIN.** *Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem.*, 1959, 133 [0068]

Lisboa, 22/02/2008

**REIVINDICAÇÕES**

1. Derivado cianoaril (ou ciano-heteroaril)-carbonil-piperazinil-pirimidina de fórmula estrutural (I)



em que o símbolo  $R_1$  representa um radical  $OR_3$ , em que o símbolo  $R_3$  representa um radical obtido a partir de um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 4 átomos de carbono, e o símbolo  $R_2$  representa um radical fenilo substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ), ou um radical de um anel heteroaromático com 5 ou 6 membros substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ), e seus sais fisiologicamente aceitáveis.

2. Composto de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1, seleccionado entre o conjunto constituído por:

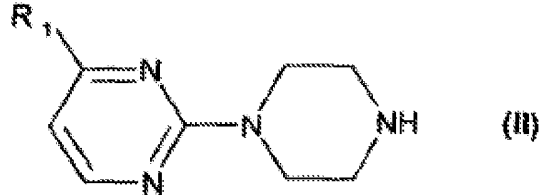
- [1] 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [2] cloridrato de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [3] 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [4] cloridrato de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [5] 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [6] cloridrato de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [7] 4-butoxi-2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-pirimidina



- [8] cloridrato de 4-butoxi-2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-pirimidina
- [9] 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [10] cloridrato de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [11] 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [12] cloridrato de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [13] 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [14] cloridrato de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [15] 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [16] monocloridrato de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [17] 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [18] monocloridrato de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [19] 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [20] monocloridrato de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [21] 2-[4-(4-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [22] cloridrato de 2-[4-(4-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [23] 2-[4-(3-ciano-2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina

- [24] cloridrato de 2-[4-(3-ciano-2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [25] 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [26] monocloridrato de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [27] 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [28] monocloridrato de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [29] 4-butoxi-2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-pirimidina
- [30] monocloridrato de 4-butoxi-2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-pirimidina
- [31] 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [32] monocloridrato de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [33] 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-pirimidina
- [34] monocloridrato de 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-pirimidina
- [35] 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-pirimidina
- [36] 4-butoxi-2-[4-(4-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-pirimidina
- [37] 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-4-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-pirimidina
- [38] monocloridrato de 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-4-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-pirimidina

3. Procedimento para a preparação de um composto de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1, o qual consiste em fazer reagir uma amina de fórmula estrutural (II)

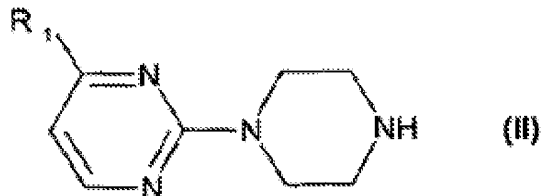


em que o símbolo  $R_1$  representa um radical  $OR_3$ , em que o símbolo  $R_3$  representa um radical obtido a partir de um hidrocarboneto saturado, de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 4 átomos de carbono; com um ácido carboxílico de fórmula estrutural (III) ou com um sal deste ácido,



em que o símbolo  $R_2$  representa um radical fenilo substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ), ou um radical de um anel heteroaromático com 5 ou 6 membros substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ).

4. Procedimento para a preparação de um composto de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1, o qual consiste em fazer reagir uma amina de fórmula estrutural (II)



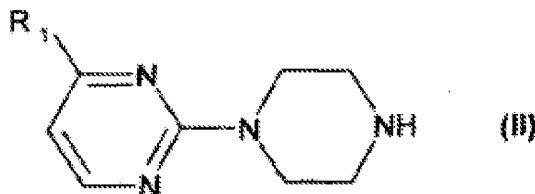
em que o símbolo  $R_1$  representa um radical  $OR_3$ , em que o símbolo  $R_3$  representa um radical obtido a partir de um hidrocarboneto saturado, de cadeia linear ou ramificada,

com 1 a 4 átomos de carbono; com um derivado de um ácido carboxílico de fórmula estrutural (IV)



em que o símbolo  $R_2$  representa um radical fenilo substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ), ou um radical de um anel heteroaromático com 5 ou 6 membros substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ) e o símbolo X representa um átomo de halogéneo, um grupo azida ( $-N_3$ ), um grupo 1-imidazolilo, um grupo  $O-CO-R_4$ , em que o símbolo  $R_4$  representa um radical alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou um radical arilo, facultativamente substituído com um ou vários átomos de halogéneo, ou um grupo  $OR_5$ , em que o símbolo  $R_5$  representa um grupo aromático com um ou dois anéis substituídos com um ou vários átomos de halogéneo ou radicais nitro, ou N-succinimida.

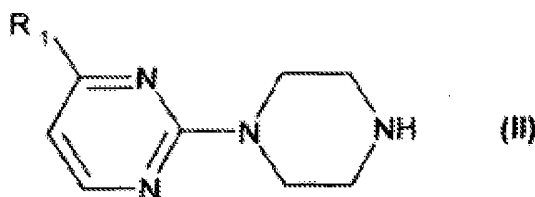
5. Procedimento para a preparação de um composto de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1, em que o símbolo  $R_2$  representa um radical fenilo substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ), o qual compreende fazer reagir uma amina de fórmula estrutural (II)



em que o símbolo  $R_1$  representa um radical  $OR_3$ , em que o símbolo  $R_3$  representa um radical obtido a partir de um hidrocarboneto saturado, de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 4 átomos de carbono; com 3-bromoftalida para

se obter um aldeído que se faz reagir com hidroxilamina ou um seu sal para se obter uma oxima, a qual (i) se faz reagir com um reagente de desidratação na presença de iões de Cu(II) ou (ii) se submete a reacção de acilação com anidrido acético ou anidrido trifluoroacético e se trata com uma base orgânica ou inorgânica.

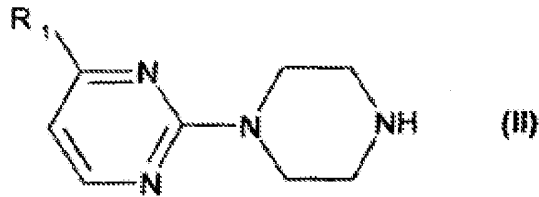
6. Procedimento para a preparação de um composto de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1, em que o símbolo  $R_2$  representa um radical fenilo substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ) ou um radical piridilo substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ), o qual consiste em fazer reagir uma amina de fórmula estrutural (II)



em que o símbolo  $R_1$  representa um radical  $OR_3$ , em que o símbolo  $R_3$  representa um radical obtido a partir de um hidrocarboneto saturado, de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 4 átomos de carbono; com anidrido ftálico, ácido ftálico, anidrido 2,3-piridinadicarboxílico ou ácido 2,3-piridinadicarboxílico para se obter um ácido, o qual se faz reagir com um reagente de activação do grupo carbonilo, e depois com amónia, para se obter uma amina que se faz reagir com um reagente de desidratação.

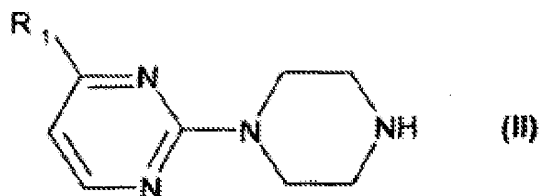
7. Procedimento para a preparação de um composto de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação

1, em que o símbolo  $R_2$  representa um radical fenilo substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ) ou um radical piridilo substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ), o qual consiste em fazer reagir uma amina de fórmula estrutural (II)



em que o símbolo  $R_1$  representa um radical  $OR_3$ , em que o símbolo  $R_3$  representa um radical obtido a partir de um hidrocarboneto saturado, de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 4 átomos de carbono; com ftalato de monometilo ou com ácido 2-metoxicarbonilnicotínico e subsequente hidrólise do éster previamente formando para se obter um ácido, o qual se faz reagir com um reagente de activação do grupo carbonilo e depois com amónia para proporcionar uma amida que se faz reagir com um reagente de desidratação.

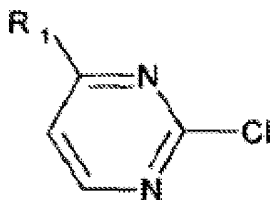
8. Procedimento para a preparação de um composto de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1, em que o símbolo  $R_2$  representa um radical cianotienilo ou cianofurilo, o qual consiste em fazer reagir uma amina de fórmula estrutural (II)



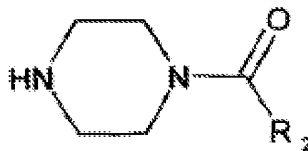
em que o símbolo  $R_1$  representa um radical  $OR_3$ , em que o símbolo  $R_3$  representa um radical obtido a partir de um

hidrocarboneto saturado, de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 4 átomos de carbono; com 1,1'-carbonil-diimidazole e subsequente reacção do produto obtido com o derivado litiado de 3-cianotiofeno ou 3-cianofurano.

9. Procedimento para a preparação de um composto de fórmula estrutural de acordo com a reivindicação 1, o qual consiste em fazer reagir um derivado de cloropirimidina de fórmula estrutural (XVIII) com um derivado de piperazina de fórmula estrutural (XIX),



(XVIII)



(XIX)

em que o símbolo  $R_1$  representa um radical  $OR_3$ , em que o símbolo  $R_3$  representa um radical obtido a partir de um hidrocarboneto saturado, de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 4 átomos de carbono, e o símbolo  $R_2$  representa um radical fenilo substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ) ou um radical de um anel heteroaromático com 5 ou 6 membros substituído pelo menos com um radical ciano ( $-C\equiv N$ ).

10. Procedimento para a preparação de sais fisiologicamente aceitáveis de compostos de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1, o qual consiste em fazer reagir um composto de fórmula estrutural (I) com um ácido mineral ou um ácido orgânico num solvente adequado.

11. Composição farmacêutica **caracterizada pelo facto de** conter, para além de um excipiente farmacêuticamente aceitável, pelo menos um composto de fórmula estrutural (I) ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 ou 2.
12. Utilização de um composto de fórmula estrutural (I), ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 ou 2, para a preparação de um medicamento que é activo sobre o sistema nervoso central de mamíferos, incluindo o ser humano.
13. Utilização de um composto de fórmula estrutural (I), ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 ou 2, para a preparação de um medicamento que possui actividade enquanto sedativo, anticonvulsivo, analgésico, relaxante muscular, antitússico, ansiolítico, antipsicótico, antidepressivo, anti-isquemia cerebral, anti-enxaqueca, para distúrbios de sono, para doenças neurodegenerativas, para distúrbios cognitivos e doença de Alzheimer, hipnótico ou de anestesia geral em mamíferos, incluindo o ser humano.