

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 97.710**

**REQUERENTE:** ADIR ET COMPAGNIE, francesa, com sede em 1,  
Rue Carle Hébert, F-92415, Courbevoie Cedex,  
França

**EPÍGRAFE:** "Processo para a preparação de novos derivados  
da amino-piperidina, da amino-pirrolidina e da  
amino-per-hidroazepina"

**INVENTORES:** Jean-Louis Peglion,  
Francis Colpaert,

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

França, 18 de Maio de 1990, sob o N.º.: 90.06220

ADIR ET COMPAGNIE

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DA AMINO-PIPERIDINA, DA AMINO-PIRROLIDINA E DA AMINO-PER-HIDROAZEPINA"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de novos derivados da amino-piperidina, da amino-pirrolidina e da amino-per-hidroazepina.

Alguns derivados da 4-benzoílamino-1-cicloalcenilmetil-piperidina tendo actividades antagonistas da dopamina e estimulantes dos receptores da serotonina estão descritos no pedido de patente de invenção francesa FR-2.369.263. As patentes de invenção europeias EP-160.422, EP-256.798 e EP-277.794 descrevem N-aril-N-(4-piperidil)-amidas tendo propriedades analgésicas, anestésicas e sedativas.

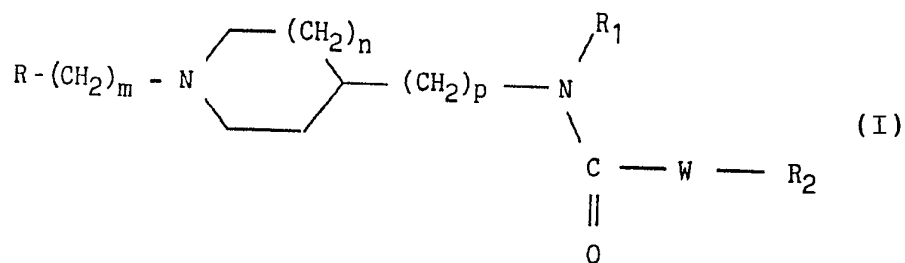
A patente de invenção francesa FR-2.370.731 descreve amidas derivadas da piperidina tendo a capacidade de neutralizar os efeitos da dopamina ou dos agentes dopaminérgicos.

Certas amidas, derivadas da piridina, tetra-hidropiridina e piperidina tendo actividades hipotensivas, anti-inflamatórias e analgésicas são descritas na patente de invenção britânica GB-1.410.783 e certas N-aril-N-piperidil-arilacetamidas

tendo propriedades antiarrítmicas são descritas no pedido de patente de invenção francesa FR-2.325.377.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção distinguem-se de outros derivados da piperidina, da pirrolidina e da per-hidroazepina, descritos na literatura, pelas suas estruturas originais e as suas propriedades farmacológicas. Os ensaios farmacológicos demonstraram que os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção são antagonistas dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Alguns deles apresentam igualmente uma boa afinidade para o receptor sigma. Os derivados preparados pelo processo de acordo com a presente invenção podem, por conseguinte, ser úteis no tratamento da dor, do "stress", da enxaqueca, da ansiedade, da depressão e da esquizofrenia.

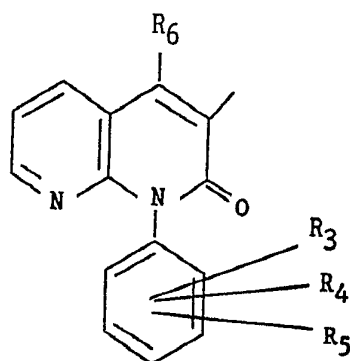
A presente invenção diz mais particularmente respeito a um processo para a preparação de derivados de fórmula geral



na qual:

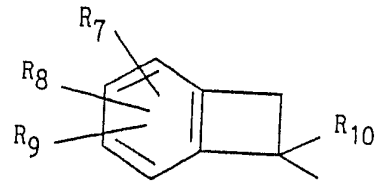
- m representa o número zero, 1, 2, 3 ou 4,

- n e p representam, cada um, o número zero, 1 ou 2,
- W representa um átomo de oxigénio, um radical -NH-, ou uma ligação simples,
- R representa um radical 1,2-di-hidro-2-oxo-1-fenil-1,8-naftirina-3-ilo de fórmula geral



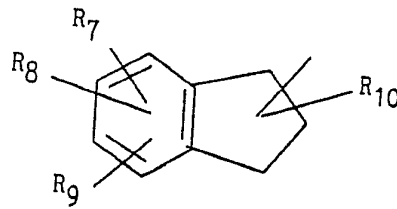
(A)

(na qual  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  iguais ou diferentes representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogénio, ou um radical alquilo ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi, alquilo poli-halogenado com 1 a 6 átomos de carbono ou alquiltro com 1 a 6 átomos de carbono, e  $R_6$  representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidroxi), um radical benzociclobuten-1-ilo de fórmula geral



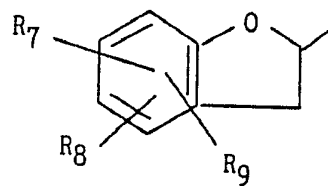
(B)

um radical indanilo de fórmula geral



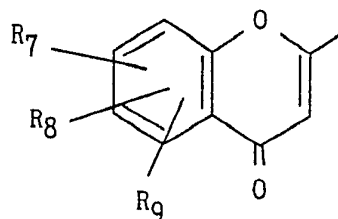
(C)

um radical 2,3-di-hidro-2-benzofuranilo de fórmula geral



(E)

ou um radical 4-oxo-4H-2-cromenilo de fórmula geral



(F)

(em que:

- $R_7$ ,  $R_8$  e  $R_9$  iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um radical alquilo ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, alquilo poli-halogenado com 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidroxil, ou  $R_7$  e  $R_8$  ou  $R_8$  e  $R_9$  considerados em conjunto formam um radical metilenodioxil, etilenodioxil, um ciclo furânico ou di-hidrofurânico e
- $R_{10}$  representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo comportando 1 a 6 átomos de carbono;
- $R_1$  representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, ou arilo, com a condição, contudo, de que quando simultaneamente  $R$  representa um radical indanilo,  $p$  representa o número zero e  $W$  representa uma ligação simples,  $R_1$  não representa um radical arilo;
- $R_2$  representa um átomo de hidrogênio ou um radical

alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alceno com 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 4 a 7 átomos de carbono, benzilo ou fenilo (cada um, eventualmente, substituído por um ou vários átomos de halogéneo radicais hidroxí, ou alquilo ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono), aralquilo com 7 a 12 átomos de carbono, alcoxialquilo com 2 a 7 átomos de carbono ou alquilo poli-halogenado com 1 a 6 átomos de carbono,

dos seus isómeros ópticos e dos seus sais de adição com um ácido orgânico ou inorgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção tem, por conseguinte, por objectivo um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de:

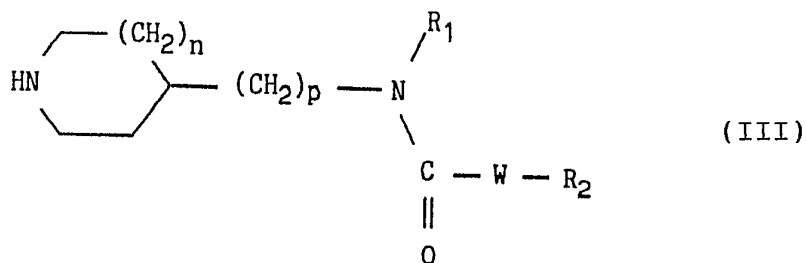
a) quer se condensar:

um composto de fórmula geral



na qual R e m têm os significados definidos antes e X representa um átomo de halogéneo ou um radical tosiloxi ou mesiloxi,

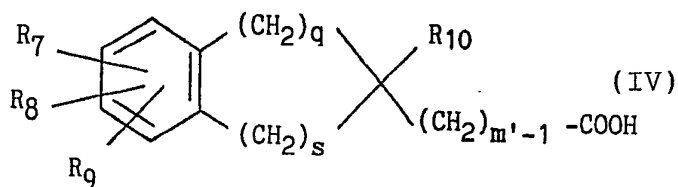
com um composto de fórmula geral



na qual  $n$ ,  $p$ ,  $R_1$ ,  $W$  e  $R_2$  têm os significados definidos antes,

para se obter um composto de fórmula geral I,

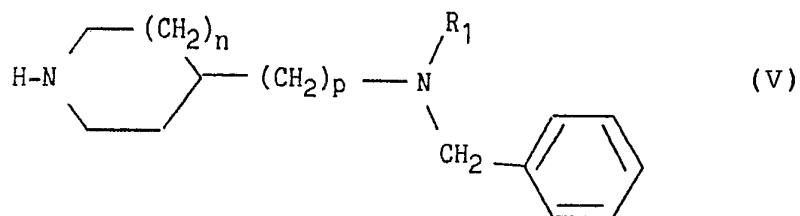
b) quer se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  têm os significados definidos antes,  $m'$  representa o número 1, 2, 3 ou 4 e  $q$  e  $s$  representam, cada um, o número 0, 1 ou 2 com a condição, contudo, de  $q + s$  ser igual a 1 ou 2,

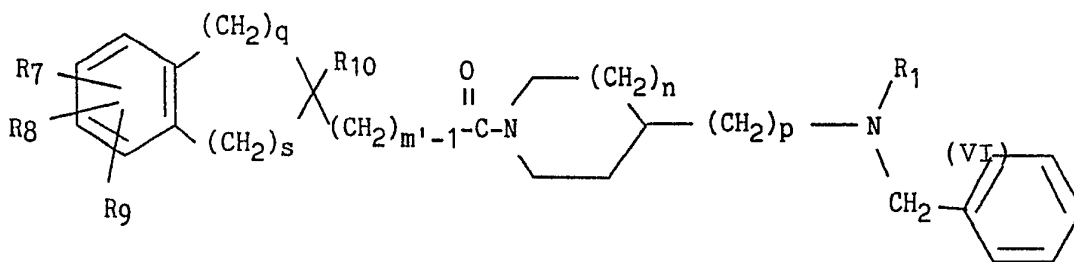
com um composto de fórmula geral





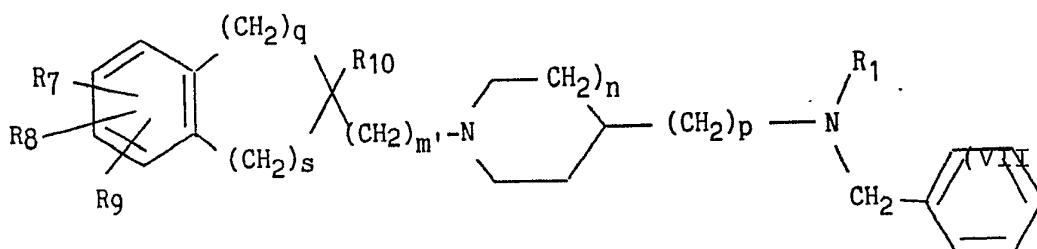
na qual  $n$ ,  $p$  e  $R_1$  têm os significados definidos antes,

para se obter um composto de fórmula geral



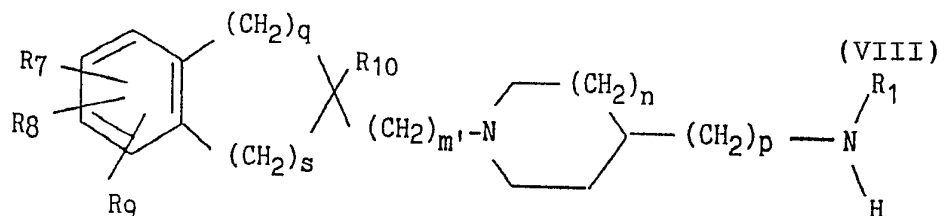
na qual  $R_1$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $q$  e  $s$  têm os significados definidos antes e  $m'$  representa o número 1, 2, 3 ou 4,

que se faz reagir com hidreto de lítio e alumínio para se obter um composto de fórmula geral



na qual  $R_1, R_7, R_8, R_9, R_{10}, m', n, p, q$  e  $s$  têm os significados definidos antes,

que se faz reagir com hidrogênio, na presença de um catalisador tal como o  $PtO_2$  ou  $Pd/C$ , no seio de um dissolvente alcoólico, na presença de uma quantidade estequiométrica de ácido clorídrico ou acético, para se obter um composto de fórmula geral



na qual  $R_1, R_7, R_8, R_9, R_{10}, m', n, p, q$  e  $s$  têm os significados definidos antes,

o qual, em seguida

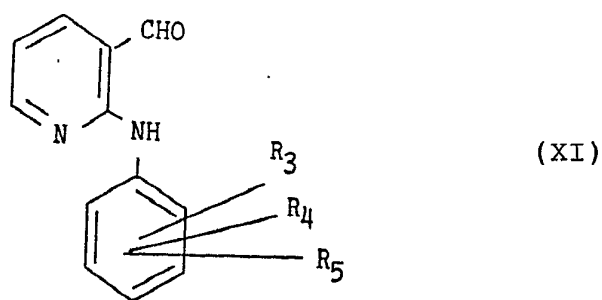
$\alpha$ ) se faz reagir com um composto de fórmula geral



cepção de um átomo de hidrogênio,

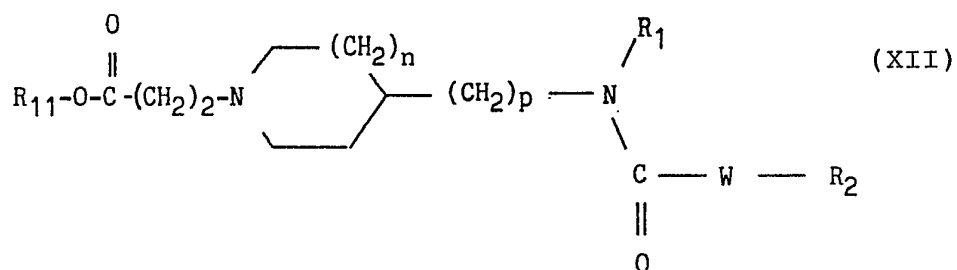
para se obter os compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R representa um radical de fórmula geral B ou C, o símbolo W representa um radical -NH-, o símbolo R<sub>2</sub> tem o significado definido antes com exceção de um átomo de hidrogênio e m tem o significado definido antes com exceção do número zero,

C) quer se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> têm os significados definidos antes,

com um composto de fórmula geral



na qual n, p, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e W têm os significados defini-

dos antes e  $R_{11}$  representa um radical alquilo com 1 a 3 átomos de carbono,

na presença de hidreto de sódio, para se obter os compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R representa um radical de fórmula geral A e o símbolo m representa o número 1,

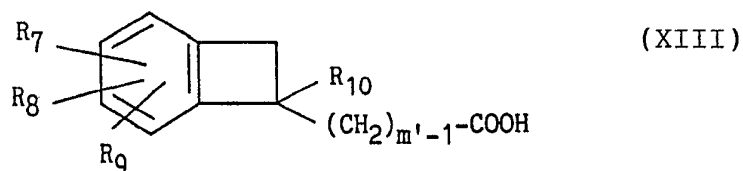
Compostos de fórmula geral I que, eventualmente :

- se salificam com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,  
ou
- se separam nos seus isômeros ópticos e se salificam em seguida.

Os compostos de fórmula geral II quando o símbolo R representa um radical de fórmula geral F, são preparados a partir dos derivados da 2-hidroxi-acetofenona e do 2-metiltioacetato de etilo ["J. Org. Chem"., (1984), 49 p.5038].

Quando o símbolo R representa um radical de fórmula geral E, os compostos de fórmula geral II preparam-se a partir dos derivados adequados do ácido (2,3-di-hidro-2-benzofuranil)-carboxílico ["Chim. Ther.", (1973), 3, p. 259]. Faz-se reagir estes compostos com hidreto de lítio e alumínio para se obter os álcoois correspondentes, que permitem, de acordo com métodos clássicos, a obtenção dos compostos de fórmula geral II.

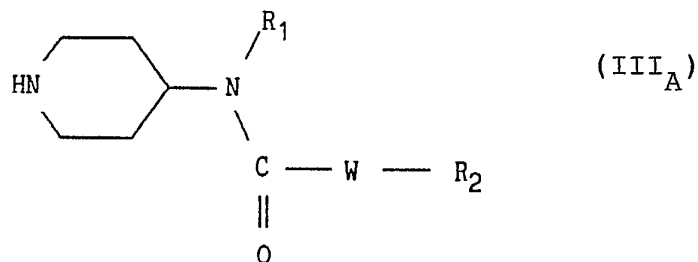
Os compostos de fórmula geral II, quando o símbolo R representa um radical de fórmula geral B, preparam-se a partir dos ácidos de fórmula geral



na qual  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  têm os significados definidos antes e  $m'$  representa o número 1, 2, 3 ou 4,

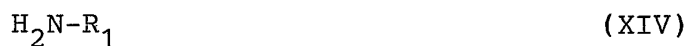
de acordo com um processo já descrito na literatura ["J.A.C.S.", (1975), 154, p. 347]. Os processos de síntese dos ácidos de fórmula geral XIII ou dos seus derivados são igualmente conhecidos ["J.A.C.S." (1958), 80, p. 2257 ; "J.A.C.S.", (1975), 157, p. 347 ; "J. Chem." (1972), 32, p. 820 ; "J. Org Chem.", (1968), 33, p. 3327 ; "Tet. Lett.", (1973), 29, p. 73.

Os derivados da piperidina de fórmula geral



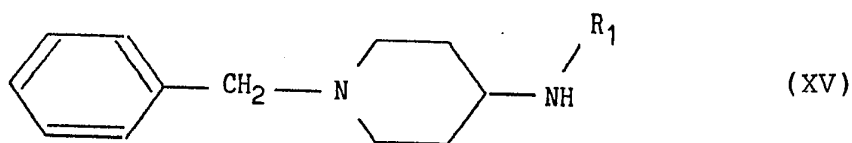
na qual  $R_1$ ,  $W$  e  $R_2$  têm os significados definidos antes,

podem preparar-se a partir da 1-benzil-4-oxo-piperidina. Faz-se reagir este composto com uma amina de fórmula geral



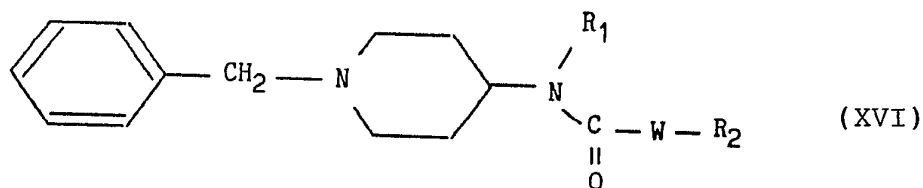
na qual  $R_1$  tem o significado definido antes,

e depois com boro-hidreto de sódio em solução em isopropanol para se obter os compostos de fórmula geral



na qual  $R_1$  tem o significado definido antes.

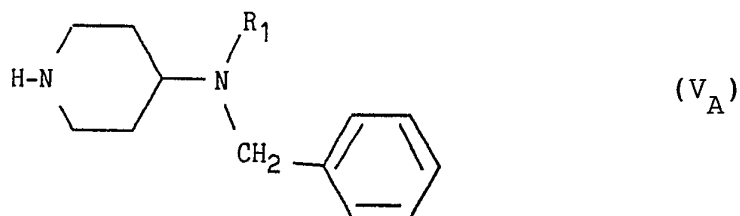
Faz-se em seguida reagir os compostos de fórmula geral XV com um composto de fórmula geral IX, na presença de trietanolamina em cloreto de metileno para se obter os compostos de fórmula geral



na qual  $R_1$ ,  $R_2$  e  $W$  têm os significados definidos antes.

Submete-se em seguida estes últimos compostos a uma hidrogenação catalítica para se obter os compostos pretendidos.

Os derivados da piperidina de fórmula geral



na qual  $R_1$  tem o significado definido antes,

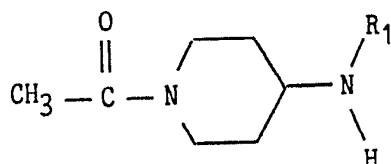
obtem-se a partir da 1-acetil-4-oxo-piperidina. Faz-se reagir este composto com uma amina de fórmula geral



na qual  $R_1$  tem o significado definido antes,

e submete-se em seguida o meio reaccional a uma hidrogenação catalítica para se obter os compostos de fórmula geral

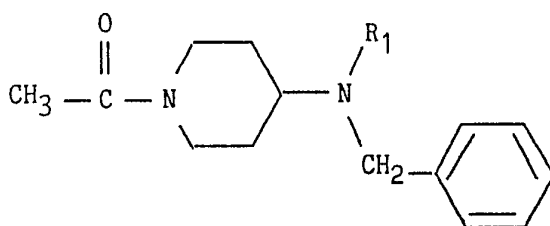




(XVIII)

na qual  $R_1$  tem o significado definido antes.

Condensam-se em seguida os compostos de fórmula geral XVIII com cloreto de benzilo no seio de um álcool, na presença de carbonato de sódio, para se obter os compostos de fórmula geral



(XIX)

na qual  $R_1$  tem o significado definido antes.

Faz-se reagir em seguida estes últimos compostos com ácido clorídrico, em metanol, para se obter os compostos de fórmula geral  $V_A$ .

Os compostos de fórmula geral XII preparam-se de acordo com métodos clássicos (Reacção de Michaél).

Os isómeros ópticos dos compostos de fórmula geral I, cuja preparação constitui igualmente um objectivo da presente invenção, podem preparar-se de acordo com métodos clássicos (sali-ficação com um ácido opticamente activo).

Entre os ácidos aceitáveis sob o ponto de vista farma-cêutico para a preparação dos sais de adição dos compostos de fórmula geral I, pode-se citar os ácidos fosfórico, clorídri-co, cítrico, iodídrico, oxálico, maleico, sulfúrico, tartárico, mandélico, fumárico, metano-sulfónico, etc.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção, assim como os seus sais de adição, são dota-dos de propriedades farmacológicas muito interessantes. Os en-saios farmacológicos demonstraram que estes compostos se compor-tam como antagonistas muito potentes dos receptores da seroto-nina 5-HT<sub>1A</sub> com uma actividade antagonista ao nível do sistema nervoso central.

Além disso, alguns deles são bons ligandos do receptor sigma.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção encontram, por conseguinte, a sua aplicação no tratamento do "stress" ["Neuropharmac.", (1989), Vol. 25, Nº 5, p.471-476], da enxaqueca ["T.I.P.S.", (1989), Vol. 10,

p. 200-204], da ansiedade, da depressão, da esquizofrenia e da dor ["Pharmacology and Toxicology", (1989), 64, p.3-5; Drugs of the future", (1988), 13 . Nº 5, p.429-437; "J. Neurol. Transm.", (1988), 74, p. 195-198].

Os compostos activos ao nível dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> podem também modificar o comportamento alimentar e sexual ["J. of. Receptor Research", (1988), 8, p.59-81].

As propriedades farmacológicas dos ligandos sigma são ilustradas particularmente, de um modo geral, por: WALKER J. MICHAEL e Colab., "Pharmacological Reviews" (1990), 42 (4), 355-402, e no domínio da analgesia por: "Trends in Neurosci" (1987), 10, 444-446; "Clim. Neuropharmacol." (1988), 11, 105 e "Mol. Pharmacol." (1987), 32, 772-784.

Os ligandos sigma servem também para modular a acção de uma variedade de neurotransmissores - cf. "Eur. J. Pharmacol." (1988), 149, 399-400.

A 1,3-ditolilguanidina e os seus derivados foram utilizados no diagnóstico e tratamento das alucinações associadas às psicoses mentais cf. "Trends in Neurosci." (1988), 11, 37-40.

A presente invenção diz igualmente respeito a um processo para a preparação de composições farmacêuticas comportando como

ingrediente activo pelo menos um composto de fórmula geral I, ou um dos seus sais com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, misturado com um ou vários excipientes inertes e apropriados.

As composições farmacêuticas assim obtidas apresentam-se, com vantagem, sob diversas formas tais como por exemplo comprimidos, drageias, gélulas, supositórios, soluções injectáveis ou bebíveis.

A posologia pode variar largamente em função da idade, do peso do paciente, da natureza e da severidade da afecção, assim como da via de administração. De uma maneira geral, a posologia unitária em terapêutica humana está compreendida entre 0,1 e 500 mg. A via de administração preferida é a via oral ou parenteral.

Os exemplos seguintes, dados a título não limitativo, ilustram o processo de acordo com a presente invenção.

Os pontos de fusão são medidos, salvo menção em contrário de acordo com a técnica de Micro-Kofler.

Os espectros de ressonância magnética nuclear do protão dos compostos de fórmula geral I, foram registados de acordo com o caso a 200 ou a 400 MHz e estão indicados no quadro I.

EXEMPLO 1

Cloridrato de N-{1-[(4-oxo-4H-2-cromenil)-metil]-4-piperidil}-N-  
-metil-propionamida

Estádio A

Dicloridrato de 1-benzil-4-metilamino-piperidina

Despeja-se sobre 29,7g de 1-benzil-4-oxo-piperidina em 340 ml de isopropanol arrefecido a 5°C, uma solução recentemente preparada de 15g de monometilamina em 45 ml de etanol. Deixa-se durante 2 horas a 10°C.

Adiciona-se 10,5g de hidróxido de sódio, deixa-se solubilizar durante 1 hora à temperatura ambiente, leva-se a temperatura a 10°C e adiciona-se 8,1g de boro-hidreto de sódio. Deixa-se durante a noite sob agitação. Evapora-se os dissolventes, retoma-se com água, extrai-se com éter. Seca-se sobre sulfato de sódio anidro. Filtra-se a fase etérea e acidifica-se depois com éter clorídrico. Filtra-se e seca-se o sal que precipita para se obter o composto pretendido.

- Rendimento: 77 %

- Ponto de fusão : > 260°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente D<sub>2</sub>O) :

7,55 ppm, 5H, s ; 4,35 ppm, 2H, s ; 3 a 3,09 ppm, 5H, m ; 2,75 ppm, 3H, s ; 1,5 a 2,6 ppm, 4H, m.

#### Estádio B

#### N-(1-benzil-4-piperidil)-N-metil-propionamida

A 33g do composto preparado no estágio anterior em 300 ml de cloreto de metileno e 50,5 ml de trietilamina arrefecida a 5°C, adiciona-se, gota a gota, 11g de cloreto de propionilo. Deixa-se em seguida durante 1 hora a 0°C. Despeja-se para uma ampola e lava-se com água. Seca-se e evapora-se para se obter o composto pretendido.

- Rendimento : 88 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente CDCl<sub>3</sub>) :

7,3 ppm, 5H, s ; 3,5 ppm, 2H, s ; 3,3 a 2,8 ppm, 4H, m+s ; 1,4 a 2,7 ppm, 10H, q+m+m ; 1,1 ppm, 3H, t.

#### Estádio C

#### N-4-piperidil-N-metil-propionamida.

Submete-se 31g da amina obtida no estágio B em 350 ml

de etanol a uma hidrogenação com 1g de hidróxido de paládio à pressão atmosférica e à temperatura ambiente. Filtra-se e evapora-se para se obter o composto pretendido sob a forma de óleo.

- Rendimento : 60 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

3,5 a 2 ppm, 10H, m+s+m+q + 1H permutável ; 1,3 a 1,9 ppm, 4H, m ; 1,1 ppm 3H, t.

Estádio D

Leva-se, sob agitação, 6,3g de iodeto de (4-oxo-4H-2-cromenil)-metilo, 3,7g do composto obtido no estágio anterior, 3 ml da trietilamina em 70 ml de dimetilformamida a 60°C durante 4 horas. Após evaporação do dissolvente retoma-se com éter etílico e lava-se com água gelada. Seca-se e evapora-se. Purifica-se o óleo assim obtido mediante cromatografia rápida utilizando como dissolvente uma mistura de acetato de etilo e de metanol (95:5 V/V).

- Rendimento : 36 %

Dissolve-se 2,5g da base assim obtida em 5 ml de etanol. Adiciona-se 1,5 ml de éter clorídrico 5N. Filtra-se e seca-se o precipitado para se obter o cloridrato de N- $\{1-[(4\text{-oxo-4H-2-cro-$

menil)-metil]-4-piperidil}-N-metil-propionamida.

- Rendimento : 72 %

- Ponto de fusão : 220-222°C.

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado |
|------|--------|------------|
| C %  | 62,55  | 62,15      |
| H %  | 6,91   | 6,69       |
| N %  | 7,68   | 7,61       |
| Cl % | 9,72   | 9,52       |

#### EXEMPLO 2

N-{1-[(4-oxo-4H-2-cromenil)-metil]-4-piperidil}-N-metil-butanamida

Estádio A

N-(1-benzil-4-piperidil)-N-metil-butanamida

Este composto prepara-se a partir do dicloridrato de 1-benzil-4-metilamino-piperidina e do cloreto de butirilo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, estágio B.



- Rendimento : 82 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do protão (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

7,3 ppm, 5H, m ; 4,6 ppm, 1H, m ; 3,5 ppm, 2H, s ; 3 ppm, 2H, t ; 2,8 ppm, 3H, s ; 2,3 ppm, 2H, t ; 1,7 ppm, 2H, m ; 1,6 ppm, 3H, t ; 1,5 a 2,3 ppm, 6H, m.

Estádio B

N-4-piperidil-N-metil-butanamida.

Este composto prepara-se a partir do composto descrito no estágio anterior e de acordo com o processo descrito no exemplo 1, estágio C. A hidrogenação efectua-se a  $40^\circ\text{C}$  sob 40 Kg.

- Rendimento : 64 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do protão (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

4,65 ppm, 1H, m ; 3,2 ppm, 2H, m ; 2,9 a 2,85 ppm, 3H, 2s ; 2,9 a 2,6 ppm, 2H, m ; 2,3 a 2,35 ppm, 2H, 2t ; 1,6 a 1,85 ppm, 6H, m ; 1 ppm, 3H, 2t ; 2,6 ppm, 1H, s larga.

Estádio C

A N-{1-[(4-oxo-4H-2-cromenil)-metil]-4-piperidil}-N-me-

til-butanamida prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 1 estágio D a partir do iodeto de (4-oxo-4H-2-cromenil)-metilo e do composto obtido no estágio anterior.

- Rendimento : 20 %

- Ponto de fusão : 127-130°C

- Análise elementar :

|     | Teoria | Encontrado |       |
|-----|--------|------------|-------|
| C % | 70,15  | 70,31      | 69,99 |
| H % | 7,65   | 7,68       | 7,65  |
| N % | 8,18   | 7,90       | 7,96  |

### EXEMPLO 3

N-{1-[(4-oxo-4H-2-cromenil)-metil]-4-piperidil}-N-metil-acetamida.

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 1 mas utilizando no estágio B o cloreto de acetilo em vez do cloreto de propionilo.

- Rendimento : 15 %

- Ponto de fusão : 118-120°C

- Análise elementar :

|     | Teoria | Encontrado |
|-----|--------|------------|
| C % | 68,17  | 68,63      |
| H % | 7,05   | 7,13       |
| N % | 8,91   | 8,73       |

#### EXEMPLO 4

Cloridrato de N-{1-[(4-oxo-4H-2-cromenil)-metil]-4-piperidil}-N-  
-etil-propionamida.

Este composto prepara-se de acordo com um processo equivalente ao descrito no exemplo 1, mas substituindo no estágio A a monometilamina pela monoetilamina.

- Rendimento (base) : 45 %

- Rendimento (sal) : 80 %

- Ponto de fusão (sal) : 230-232°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado |       |
|------|--------|------------|-------|
| C %  | 63,40  | 63,28      | 63,11 |
| H %  | 7,18   | 7,08       | 7,05  |
| N %  | 7,39   | 7,36       | 7,35  |
| Cl % | 9,36   | 9,36       | 9,35  |

## EXEMPLO 5

Cloridrato de N-{1-[2-(4-oxo-4H-2-cromenil)-etil]-4-piperidil}-  
-N-metil-propionamida.

## Estádio A

N-{1-[2-(etoxicarbonil)-etil]-4-piperidil}-N-metil-propionamida

A uma solução de 23,8g da amina obtida no estágio C do exemplo 1 em 45 ml de etanol, adiciona-se, gota a gota, 14g de acrilato de etilo em 45 ml de etanol. Deixa-se durante 3 horas sob agitação à temperatura ambiente. Evapora-se e destila-se o óleo residual em Kugelrohr a 120°C sob 0,09 mm Hg.

- Rendimento : 90 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

4,5 + 3,6 ppm, 1H, m ; 4,2 ppm, 2H, q ; 3 ppm, 2H, m ; 2,85 ppm, 3H, 2s ; 2,7 ppm, 2H, t ; 2,5 ppm, 2H, t ; 2,35 ppm, 2H, 2q ; 2,1 ppm, 2H, m ; 1,5 a 2 ppm, 4H, m ; 1,25 ppm, 3H t, 1,15 ppm, 3H, 2t.

Estádio B

Cloridrato de N-[1-[3,5-dioxo-5-(2-hidroxi-1-fenil)-1-pentil]-4 piperidil]-N-metil-propionamida.

A 14,4g de hidreto de sódio a 60 % em 120 ml de dioxano pré-aquecido a 80°C, adiciona-se uma mistura contendo 34g do composto obtido no estágio anterior e 16,3g de orto-hidroxiacetofenona em solução em 90 ml de dioxano. Deixa-se durante 1 hora a 80°C e dilui-se com água. Acidifica-se a frio. Filtra-se e seca-se o precipitado, para se obter o composto pretendido.

- Rendimento : 22 %

- Ponto de fusão : > 260°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente D<sub>2</sub>O + NaOD) :

7,15 ppm, 2H, m ; 6,6 ppm, 1H, d ; 6,5 ppm, 1H t ; 4,3 e 3,75 ppm, 1H, 2m ; 3,0 a 2,55 ppm, 9H, m ; 2,55 a 2,3 ppm, 4H, m+t+q ; 2,2 ppm, 2H, m ; 1,95 a 1,5 ppm, 4H, m ; 1,1 ppm, 3H, 2t.

## Estádio C

Coloca-se 2,5g do composto obtido no estágio B, sob agitação durante uma noite com 25 ml de metanol clorídrico 3,7 N.

Filtra-se e seca-se com hidróxido de potássio para se obter o cloridrato de N-{1-[2-(4-oxo-4H-2-cromenil)-etil]-4-piperidil}-N-metil-propionamida.

- Rendimento : 65 %

- Ponto de fusão : 248-250°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado |
|------|--------|------------|
| C %  | 63,40  | 63,71      |
| H %  | 7,18   | 7,02       |
| N %  | 7,39   | 7,33       |
| Cl % | 9,36   | 9,61       |

## EXEMPLO 6

Cloridrato de N-{1-[(4-oxo-4H-2-cromenil)-metil]-4-piperidil}-N-metil-carbamato de etilo.

Estádio A

N-(1-benzil-4-piperidil)-N-metil-carbamato de etilo

Este composto prepara-se a partir do composto descrito no exemplo 1 estágio A, de acordo com o processo descrito no exemplo 1 estágio B, mas substituindo o cloreto de propionilo pelo cloroformato de etilo.

- Rendimento : 98 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

7,3 ppm, 5H, m ; 4,1 ppm, 2H, q ; 4 ppm, 1H, m ; 3,5 ppm, 2H, s ; 2,95 ppm, 2H, m ; 2,8 ppm, 3H, s ; 2,1 ppm, 2H, m ; 1,9 a 1,5 ppm, 4H, m ; 1,25 ppm, 3H, t

Estádio B

N-4-piperidil-N-metil-carbamato de etilo

Submete-se uma solução de 49g do composto obtido no estágio A em 500 ml de ácido acético na presença de 1g de Pd/c a 5% a uma hidrogenação a 50°C sob 5Kg. Filtra-se o catalisador evapora-se, retoma-se com éter etílico e alcaliniza-se a frio com 50ml de hidróxido de sódio. Seca-se e evapora-se a fase etérea para se obter o composto pretendido.

- Rendimento : 61 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do prótão (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

4,15 ppm, 2H, q ; 3,9 a 4,2 ppm, 1H, m ; 3,15 ppm, 2H, m ; 2,8 ppm, 3H, s ; 2,65 ppm, 2H, m ; 1,6 ppm, 4H, m ; 1,25 ppm, 3H, 1H permutável.

Estádio C

6 N-{1-[(4-oxo-4H-2-cromenil)-metil]-4-piperidil}-N-metil-carbamato de etilo obtém-se a partir do composto descrito no estágio B e de acordo com o processo descrito no exemplo 1 estágio D.

- Rendimento : 65 %

Dissolve-se 4,3g desta base em 20 ml de acetonitrilo e adiciona-se 3,5 ml de éter clorídrico 3,8N para se obter o cloidrato de N-{1-[(4-oxo-4H-2-cromenil)-metil]-4-piperidil}-N-metil-carbamato de etilo.

- Rendimento : 73 %

- Ponto de fusão :  $> 260^\circ\text{C}$



- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 59,92  | 59,73 59,52 |
| H %  | 6,62   | 6,58 6,59   |
| N %  | 7,36   | 7,06 7,10   |
| Cl % | 9,31   | 9,30 9,09   |

EXEMPLO 7

Cloridrato de N-{1-[(4-oxo-4H-2-cromenil)-metil]-4-piperidil}-  
-N-metil-isobutilamida

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 1 mas substituindo no estágio B o cloreto de propionilo pelo cloreto de isobutilo.

- Rendimento (base) : 65 %

- Rendimento (sal) : 67 %

- Ponto de fusão (sal) : 248-250°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 63,40  | 63,28 63,34 |
| H %  | 7,18   | 7,22 7,28   |
| N %  | 7,39   | 7,40 7,44   |
| Cl % | 9,36   | 9,48 9,30   |

## EXEMPLO 8

Cloridrato de [1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de metilo

Estádio A

N-(1-benzil-4-piperidil)-N-metil-carbamato de metilo

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 1 estágio B, utilizando o cloroformato de metilo em vez do cloreto de propionilo.

- Rendimento : 71 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

7,3 ppm, 5H, m ; 3,7 a 4,1 ppm, 1H, m ; 3,7 ppm, 3H, s ; 3,5 ppm, 2H, s ; 2,95 ppm, 2H, d ; 2,75 ppm, 3H, s ; 2,1 ppm, 2H,

$\tau$  ; 1,5 a 1,9 ppm, 4H, m.

Estádio B

N-4-piperidil-N-metil-carbamato de metilo

Submete-se o carbamato descrito no estágio anterior a uma hidrogenação sob 5Kg a 50°C em etanol na presença de Pd/c a 5% e uma quantidade adequada de ácido clorídrico concentrado para se obter o cloridrato correspondente. Após passagem a base na presença de éter etílico e de hidróxido de sódio a 40%, obtém-se o composto pretendido.

- Rendimento : 53 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente CDCl<sub>3</sub>) :

4,1 ppm, 1H, m ; 3,7 ppm, 3H, s ; 3,15 ppm, 2H, m ; 2,8 ppm, 3H, d ; 2,6 a 2,9 ppm, 2H, m ; 1,5 a 1,7 ppm, 4H, m ; 1,75 ppm, 1H permutável

Estádio C

Leva-se 7,3g de 1-iodometil-benzociclobuteno (preparado de acordo com o processo descrito no pedido de patente de invenção francesa FR 89.14571 de 7 de Novembro 1989) e 5,1g do composto obtido no estágio B em 100 ml de dimetilformamida, a 60°C sob agitação durante 6 horas.

Evapora-se o dissolvente, retoma-se com água, extrai-se com éter etílico e esgota-se a fase etérea com ácido clorídrico N. Alcaliniza-se a frio e extrai-se com éter etílico para se obter o N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de metilo.

- Rendimento : 43 %

Salifica-se 3,7g desta base dissolvida em 30 ml de etanol, com 10 ml de éter clorídrico 3N para se obter o cloridrato correspondente.

- Rendimento : 59 %

- Ponto de fusão :  $> 260^{\circ}\text{C}$

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 62,86  | 62,85 62,51 |
| H %  | 7,76   | 7,95 7,70   |
| N %  | 8,62   | 8,57 8,43   |
| Cl % | 10,91  | 10,97 10,54 |

4.

## EXEMPLO 9

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-  
-metil-carbamato de propilo.

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 8 mas utilizando, no estágio A, o cloroformato de propilo em vez do cloroformato de metilo.

- Rendimento (base) : 28 %
- Rendimento (sal) : 73 %
- Ponto de fusão : 248 - 250°C
- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 64,67  | 64,35 64,18 |
| H %  | 8,28   | 8,48 8,40   |
| N %  | 7,94   | 7,95 7,93   |
| Cl % | 10,05  | 10,17 10,05 |

## EXEMPLO 10

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-pentafluoropropionamida.

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 8 mas utilizando, no estágio A, o cloreto de pentafluoropropionilo em vez do cloroformato de metilo.

- Rendimento (sal) : 10,5 %

- Ponto de fusão : 246 - 248°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado |       |
|------|--------|------------|-------|
| C %  | 52,37  | 52,56      | 52,56 |
| H %  | 5,37   | 5,54       | 5,53  |
| N %  | 6,79   | 6,78       | 6,68  |
| Cl % | 8,59   | 8,85       | 8,49  |

## EXEMPLO 11

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de bútilo terc.

Estádio A

N-(1-benzil-4-piperidil)-N-metil-carbamato de butilo terc.

A 27,8g da amina obtida no estágio A do exemplo 1 em 200 ml de dioxano e 200 ml de hidróxido de sódio 1N, adiciona-se 24g de pirocarbonato de butilo terc., mantendo-se a temperatura a 5°C. Deixa-se durante 1 hora a 5°C e extrai-se, depois, com éter etílico.

Submete-se o óleo residual a uma cromatografia rápida utilizando como dissolvente uma mistura de cloreto de metileno e de acetato de etilo (80:20 V/V) para se obter o composto pretendido.

- Rendimento : 66 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $CDCl_3$ ) :

7,3 ppm, 5H, m ; 4,2 a 3,7 ppm, 1H, s ; 3,5 ppm, 2H, s ; 2,95 ppm, 2H, m ; 2,75 ppm, 3H, s ; 2,05 ppm, 2H, m ; 1,9 a 1,55 ppm, 4H, m ; 1,45 ppm, 9H, s.

Estádio B

N-4-piperidil-N-metil-carbamato de butilo terc.

Submete-se 20g do composto obtido no estágio anterior em 200 ml de etanol e 3,6g de ácido acético com 2g de Pd/C a 5%, a

uma hidrogenação sob 5Kg a 50°C.

Após evaporação e deslocamento do acetato com hidróxido de sódio na presença de éter etílico, decanta-se, seca-se e evapora-se para se obter o composto pretendido

- Rendimento : 71 %

- Ponto de fusão : < 50°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente CDCl<sub>3</sub>) :

4 ppm, 1H, m ; 3,1 ppm, 2H, m ; 2,7 ppm, 3H, s ; 2,6 ppm, 2H, m ; 1,4 a 1,7 ppm, 4H, m ; 1,45 ppm, 9H, s ; 1,65 ppm, 1H permutável.

Estádio C

O cloridrato de N-[-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de butilo terc. obtém-se de acordo com o processo descrito no exemplo 8 estágio C a partir do 1-iodometil-benzociclobuteno e do N-4-piperidil-N-metil-carbamato de butilo terc.

- Rendimento : 60 %

- Ponto de fusão : > 260°C



- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado |
|------|--------|------------|
| C %  | 65,47  | 64,97      |
| H %  | 8,52   | 8,63       |
| N %  | 7,63   | 7,53       |
| Cl % | 9,66   | 9,84       |

EXEMPLO 12

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de fenilo.

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 8 mas utilizando no estágio A o cloroformato de fenilo em vez do cloreto de propionilo.

- Rendimento : 21 %

- Ponto de fusão : 262 - 264°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 68,29  | 67,71 67,76 |
| H %  | 7,03   | 7,52 7,08   |
| N %  | 7,24   | 7,01 6,98   |
| Cl % | 9,16   | 9,16 9,09   |

## EXEMPLO 13

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-  
-etil-carbamato de etilo.

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 8 mas a partir do dicloridrato de 1-benzil-4-etilamino-piperidina e substituindo no estágio A o cloroformato de metilo pelo cloroformato de etilo.

- Rendimento : 13 %

- Ponto de fusão : 258 - 260°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 64,67  | 64,42 64,51 |
| H %  | 8,28   | 8,69 8,69   |
| N %  | 7,94   | 7,83 7,75   |
| Cl % | 10,05  | 10,25 9,96  |

## EXEMPLO 14

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-  
-etil-carbamato de metilo.

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 8 utilizando no estágio A a 1-benzil-4-etilamino-piperidina e o cloroformato de metilo.

- Rendimento: 13 %

- Ponto de fusão : 258 - 260°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 63,80  | 63,92 63,71 |
| H %  | 8,03   | 8,34 8,18   |
| N %  | 8,27   | 8,07 8,10   |
| Cl % | 10,46  | 10,57 10,39 |

EXEMPLO 15

Fumarato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-  
-metil-carbamato de isobutilo

A base prepara-se, igualmente, de acordo com o processo descrito no exemplo 8 mas utilizando no estágio A o cloroformato de isobutilo em vez do cloroformato de metilo.

Salifica-se, em seguida, o N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de isobutilo assim obtido, com uma quantidade adequada de ácido fumárico em etanol.

- Rendimento : 27 %

- Ponto de fusão : 190 - 192°C

- Análise elementar :

|     | Teoria | Encontrado  |
|-----|--------|-------------|
| C % | 64,55  | 64,60 64,50 |
| H % | 7,67   | 7,94 7,82   |
| N % | 6,29   | 6,31 6,35   |

EXEMPLO 16

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-propionamida.

Estádio A

1-benzil-4-hidroxi-imino-piperidina.

Leva-se sob agitação durante 8 horas 18,9g de 1-benzil-4-oxo-piperidina, 26,8g de cloridrato de hidroxilamina e 24,8g de acetato de sódio em 200 ml de etanol.

Concentra-se, retoma-se com 100 ml de água, alcaliniza-se e filtra-se o precipitado formado.

- Rendimento : 98 %

- Ponto de fusão : 125 - 127°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissol-

vente  $\text{CDCl}_3$ ) :

7,3 ppm, 5H, m ; 3,55 ppm, 2H, s ; 2,75 a 2,4 ppm, 6H, m ; 2,35 ppm, 2H, m ; 3 ppm, 1H permutável

Estádio B

4-amino-1-benzil-piperidina.

Submete 9,3g da óxima obtida no estágio anterior a uma hidrogenação em 230 ml de etanol e 9,3 ml de amoníaco, na presença de níquel de Raney, à pressão atmosférica e à temperatura ambiente.

Após filtração do catalisador e evaporação do dissolvente, obtém-se o composto pretendido.

- Rendimento : 80 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do protão (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

7,3 ppm, 5H, m ; 3,4 ppm, 2H, s ; 2,8 ppm, 2H, m ; 2,6 ppm, 1H, m ; 2 ppm, 2H, m ; 1,8 ppm, 2H, m ; 1,4 ppm, 2H, m ; 1,4 ppm, 2H permutáveis

Estádio C

N-(1-benzil-4-piperidil)-propionamida

A 10g da amina descrita no estágio B em 100 ml de ben-

zeno e 7,7 ml de trietilamina, adiciona-se, gota a gota, 7,5g de cloreto de propionilo.

Despeja-se para uma ampola, dilui-se com éter etílico e lava-se com água. Seca-se e evapora-se.

- Rendimento : 83 %

- Ponto de fusão : 105 - 107°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do protão (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

7,25 ppm, 5H, m ; 4,8 e 3,7 ppm, 1H, 2m ; 3,5 ppm, 2H, s ; 2,8 ppm 2H, m ; 2,1 ppm 2H, q ; 2,1 ppm, 2H, m ; 1,9 ppm, 2H, m ; 1,45 ppm, 2H, m ; 1,15 ppm, 3H, t, 5,35 ppm, 1H permutável.

Estádio D

Acetato de N-4-piperidil-propionamida

A desbenzilação da amida obtida no estágio D, efectua-se de acordo com o método descrito no exemplo 11 estágio B para se obter, após evaporação e concretização com éter etílico, o acetato pretendido.

- Rendimento : 48 %

- Ponto de fusão : 128 - 130°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ):

8,35 ppm, 2H permutáveis ; 6,65 ppm, 1H permutável ; 3,95 ppm, 1H, m, 3,3 ppm, 2H, m ; 2,35 ppm, 2H, td ; 2,2 ppm, 2H, q ; 1,95 ppm, 3H, s ; 2,1 a 1,6 ppm, 4H, m ; 1,1 ppm, 3H, t

Estádio E

O cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-propionamida prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 8 estágio C a partir do acetato de N-piperidin-4-il-propionamida e do 1-iodometil-benzociclobuteno.

- Rendimento : 17 %

- Ponto de fusão : 262 - 264°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado |
|------|--------|------------|
| C %  | 66,11  | 65,87      |
| H %  | 8,16   | 8,35       |
| N %  | 9,07   | 9,03       |
| Cl % | 11,48  | 11,57      |



## EXEMPLO 17

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de 2-metoxietilo

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 11 (estádios B e C) mas utilizando no estágio B o N-(1-benzil-4-piperidil)-N-metil-carbamato de 2-metoxietilo. Este último composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 1 estágio B utilizando o cloroformato de metoxietilo em vez do cloreto de propionilo.

- Rendimento : 14 %

- Ponto de fusão : 210 - 212°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 61,86  | 61,81 61,69 |
| H %  | 7,92   | 7,92 8,03   |
| N %  | 7,59   | 7,51 7,23   |
| Cl % | 9,61   | 9,78 9,53   |

EXEMPLO 18

Cloridrato de N-[(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de ciclo-hexilo.

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 11 estádios B e C mas utilizando no estágio B o N-(1-benzil-4-piperidil)-N-metil-carbamato de ciclo-hexilo. Este último composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 1 estágio B utilizando o cloroformato de hexilo.

- Rendimento : 13 %

- Ponto de fusão : 262 - 264°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 67,24  | 66,77 66,72 |
| H %  | 8,46   | 8,53 8,64   |
| N %  | 7,13   | 7,35 7,33   |
| Cl % | 9,02   | 8,48 8,57   |

EXEMPLO 19

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de benzilo.

Estádio A

1-acetil-4-metilamino-piperidina

A 14,4 g de 1-acetil-4-oxo-piperidina em 100 ml de etanol, adiciona-se 9,9 g de metilamina em 50 ml de etanol. Submete-se, em seguida, a uma hidrogenação na presença de óxido de platina, à temperatura ambiente e à pressão atmosférica. Filtra-se. Evapora-se.

- Rendimento : 98 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $CDCl_3$ ) :

4,4 a 3,7 ppm, 2H, m ; 3,1 a 2,7 ppm, 2H, s ; 2,6 ppm, 1H, m ;  
2,45 ppm, 3H, s ; 2,05 ppm, 3H, s ; 1,35 e 1,2 ppm, 4H, m ;  
1,7 ppm, 1H permutável.

Estádio B

N-(1-acetil-4-piperidil)-N-metil-carbamato de benzilo

Faz-se reagir a amina obtida no estágio A com cloroform-

mato de benzilo de acordo com o processo descrito no exemplo 1  
estádio B para se obter o carbamato pretendido.

- Rendimento : 54 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do protão (dissol-  
vente  $\text{CDCl}_3$ ):

7,35 ppm, 5H, m ; 5,1 ppm, 2H, s ; 4,75 ppm, 1H, m ; 4,2 ppm,  
1H, m ; 3,85 ppm, 1H, m ; 3,1 ppm, 1H, t ; 2,8 ppm, 3H, s ;  
2,55 ppm, 1H, t ; 2,1 ppm, 3H, s ; 1,8 a 1,4 ppm, 4H, m.

Estádio C

Cloridrato de N-4-piperidil-N-metil-carbamato de benzilo

Leva-se a refluxo 14,5 g do composto obtido no estágio  
B com 50 ml de metanol e 30 ml de ácido clorídrico 6N durante  
20 horas. Após evaporação obtém-se o cloridrato do composto pre-  
tendido.

- Rendimento : 83 %

- Ponto de fusão : 203 - 205°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do protão (dissol-  
vente  $\text{CDCl}_3$ ) :

7,4 ppm, 5H, m ; 5,15 ppm, 2H, s ; 4,3 ppm, 2H, m ; 3,6 ppm,

2H, d ; 2,95 ppm, 2H, m ; 2,85 ppm, 3H, s ; 2,25 ppm, 2H, m ;  
1,85 ppm, 2H, d.

Estádio D

O cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-etil-carbamato de benzilo prepara-se a partir do cloridrato de N-4-piperidil-N-metil-carbamato de benzilo e do 1-iodometil-benzociclobuteno, de acordo com o processo descrito no exemplo 8 estágio C, na presença de trietilamina.

- Rendimento : 22,5 %

- Ponto de fusão : 210 - 212°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 68,90  | 68,84 68,97 |
| H %  | 7,29   | 7,43 7,55   |
| N %  | 6,99   | 7,06 7,08   |
| Cl % | 8,84   | 9,00 8,79   |

EXEMPLO 20

Cloridrato de N-[1-[(1-metil-1-benzociclobutenil)-metil]-4-piperidil]-N-metil-propionamida

Este composto prepara-se a partir do 1-metil-1-iodometil-benzociclobuteno (preparado de acordo com o processo descrito no pedido de patente de invenção francesa FR 89.14571 de 7 de Novembro de 1989) e da N-4-piperidil-N-metil-propionamida, de acordo com o processo descrito no exemplo 8 estágio C.

- Rendimento : 14,5 %

- Ponto de fusão : 222°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado |
|------|--------|------------|
| C %  | 67,74  | 67,43      |
| H %  | 8,68   | 8,59       |
| N %  | 8,31   | 8,24       |
| Cl % | 10,52  | 10,65      |

#### EXEMPLO 21

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-etil-acetamida

Leva-se a refluxo 3,3 g de N-4-piperidil-N-etil-acetamida e 2,8 g de tosilato de 1-metil-benzociclobuteno [preparado de acordo com o processo descrito em "J.A.C.S.", (1975), 154,

p. 347] sob atmosfera de azoto em 16 ml de tolueno durante 20 horas. Após arrefecimento, evapora-se o meio reaccional até à secura e retoma-se com éter etílico. Após extracção com ácido clorídrico N, alcaliniza-se na presença de éter etílico e lava-se a fase orgânica com água. Seca-se sobre sulfato de magnésio e evapora-se sob vazio, para se obter a N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-etil-acetamida. O cloridrato correspondente obtém-se em acetato de etilo na presença de éter clorídrico.

- Rendimento : 20,7 %

- Ponto de fusão : 265 - 267°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado |
|------|--------|------------|
| C %  | 66,96  | 67,08      |
| H %  | 8,43   | 8,55       |
| N %  | 8,68   | 8,59       |
| Cl % | 10,98  | 11,02      |

#### EXEMPLO 22

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-propionamida

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 21 mas utilizando a N-4-piperidil-N-metil-propionamida como amida.

- Rendimento : 28 %

- Ponto de fusão : 302 - 306°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 66,96  | 66,67 67,00 |
| H %  | 8,43   | 8,24 8,10   |
| N %  | 8,68   | 8,62 8,66   |
| Cl % | 10,98  | 10,87 10,87 |

#### EXEMPLO 23

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de etilo

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 21 utilizando o N-4-piperidil-N-metil-carbamato de etilo em vez da N-4-piperidil-N-etil-acetamida.

- Rendimento : 58 %



- Ponto de fusão : 305 - 313°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 63,80  | 63,55 63,84 |
| H %  | 8,03   | 7,80 8,00   |
| N %  | 8,27   | 8,44 8,49   |
| Cl % | 10,46  | 10,78 10,78 |

#### EXEMPLO 24

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-  
-metil-butiramida

Leva-se a refluxo 4 g do composto obtido no estágio B do exemplo 2 e 3,1 g de tosilato de 1-metil-benzociclobuteno, sob atmosfera de azoto em 20 ml de tolueno durante 18 horas. Após arrefecimento, evapora-se o meio reaccional até à secura e retoma-se com éter etílico.

Após extracção com ácido clorídrico N, alcaliniza-se na presença de éter etílico, lava-se a fase orgânica com água e seca-se sobre sulfato de magnésio. Após evaporação do dissolvente sob vazio, retoma-se a base obtida com acetato de etilo e faz-se reagir com éter clorídrico para se obter o composto pretendido.

- Rendimento : 47 %
- Ponto de fusão : 238°C
- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 67,74  | 67,48 67,55 |
| H %  | 8,68   | 8,83 8,86   |
| N %  | 8,31   | 8,24 8,28   |
| Cl % | 10,52  | 10,59 10,45 |

## EXEMPLO 25

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-  
-metil-carbamato de aliilo

Estádio A

N-(1-acetil-4-piperidil)-N-benzil-metil-amina

Leva-se a refluxo durante uma noite uma mistura contendo 0,5 mole do composto obtido no exemplo 19 estágio A, 0,5 M de cloreto de benzilo e 1M de carbonato de sódio em 650 ml de etanol. Filtra-se o precipitado formado, evapora-se o dissolvente, retoma-se com ácido clorídrico 1 N, extrai-se com éter etílico, alcaliniza-se com hidróxido de sódio e extrai-se com ace-

tato de etilo para se obter o composto pretendido.

- Rendimento : 65 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

7,25 ppm, 5H, m ; 4,6 ppm, 1H, m ; 3,8 ppm, 1H, m ; 3,55 ppm, 2H, s ; 3 ppm, 1H, td ; 2,7 a 2,4 ppm, 2H, m ; 2,2 ppm, 3H, s ; 2,05 ppm, 3H, s ; 1,85 ppm, 2H, m ; 1,55 ppm, 2H, m.

Estádio B

4-(N-benzil-N-metil-amino)-piperidina

Faz-se reagir uma solução de 80g do composto obtido no estágio anterior em 375 ml de metanol com 97,5 ml de ácido clorídrico concentrado e 97,5 ml de água durante duas horas a refluxo. Evapora-se e alcaliniza-se a solução reaccional e extrai-se com éter etílico para se obter o composto pretendido.

- Rendimento : 85,5 %

Estádio C

1-(1-benzociclobutenil-carbonil)-4-(N-benzil-N-metil-amino)-piperidina

Adiciona-se a uma solução de 36,2g de ácido 1-benzoci-

clobutenil-carboxílico em 400 ml de cloreto de metileno, 41 g de carbonil-di-imidazol. Deixa-se sob agitação durante 4 horas e adiciona-se o composto obtido ao estágio anterior em solução em cloreto de metileno. Leva-se a refluxo durante 72 horas. Dilui-se o meio reaccional com 1500 ml de éter etílico e extrai-se 3 vezes com 100 ml de ácido clorídrico 0,1 N. Eliminam-se as fases aquosas e volta-se a extrair a fase orgânica três vezes, com 100 ml de ácido clorídrico 1N. Alcalinizam-se em seguida as fases aquosas ácidas e promove-se a sua extracção com éter etílico para se obter o composto pretendido.

- Rendimento : 34 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do protão (dissolvente  $CDCl_3$ ) :

7,4 a 7 ppm, 9H, m ; 4,65 ppm, 1H, m ; 4,45 ppm, 1H, m ; 4,15 ppm, 1H, m ; 3,6 ppm, 2H, s ; 3,6 a 3,3 ppm, 2H, m ; 3,15 ppm, 1H, m ; 2,8 a 2,5 ppm, 1H+1H, m ; 2,25 ppm, 3H, s ; 2 ppm, 2H, m ; 1,8 a 1,4 ppm, 2H, m.

Estádio D

1-[[4-(N-benzil-N-metil-amino)-1-piperidil]-metil]-benzociclobuteno

Adiciona-se 28 g do composto obtido no estágio C em solução em 150 ml de tetra-hidrofurano a uma suspensão de 3,2 g

de hidreto de lítio e alumínio em 50 ml de tetra-hidrofurano. Leva-se a refluxo durante 3 horas, trata-se de modo usual, filtra-se e evapora-se a fase orgânica para se obter o composto pretendido.

- Rendimento : 84,5 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

7,3 a 6,9 ppm, 9H, m ; 3,7 ppm, 1H, m ; 3,55 ppm, 2H, s ; 3,35 ppm, 1H, dd ; 3,1 ppm, 2H, m ; 2,8 ppm, 1H+1H, m ; 2,6 a 2,4 ppm, 2H, m ; 2,2 ppm, 3H, s ; 2,05 ppm, 2H, m ; 1,9 a 1,6 ppm, 4H, m.

Estádio E

1-[(4-metil-amino-1-piperidil)-metil]-benzociclobuteno

Submetem-se 22g do composto obtido no estágio D em 220 ml de etanol e 4,2 ml de ácido acético contendo 2,2g de Pd/C a 5%, a uma hidrogenação sob 5 Atm. a 50°C. Elimina-se o catalisador mediante filtração, evapora-se, concretiza-se mediante agitação com 20 ml de éter etílico e alcaliniza-se depois com hidróxido de sódio a 20% para se obter o composto pretendido, na presença de 200 ml de éter etílico.

- Rendimento : 77 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :
- 7,4 a 7 ppm, 4H, m ; 3,75 a 3,6 ppm, 1H, m ; 3,45 a 3,25 ppm, 1H, m ; 3,05 a 2,9 ppm, 2H, m ; 3 a 2,5 ppm, 1H+1H, m ; 2,45 ppm, 3H, s ; 2,2 a 2 ppm, 2H, m ; 2,0 a 1,8 ppm, 2H, m ; 1,55 a 1,3 ppm, 2H, m ; 2 a 1,7 ppm, 1H permutável ; 2,8 ppm, 1H, m ; 2,5 a 2,3 ppm, 1H, m.

#### Estádio F

A uma solução de 1,8 ml de trietilamina e 3g do composto obtido no estágio anterior em 30 ml de benzeno, adiciona-se 1,4 ml de cloroformato de alilo em solução em 5 ml de benzeno. Dilui-se com éter etílico, lava-se com água, seca-se e evapora-se.

Dilui-se o resíduo obtido em 10 ml de acetato de etilo e adiciona-se 3,3 ml de éter clorídrico 3,6 N para se obter o cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de alilo.

- Rendimento : 53 %
- Ponto de fusão : 233 - 235°C
- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 65,04  | 64,84 64,90 |
| H %  | 7,76   | 7,66 7,87   |
| N %  | 7,98   | 7,98 7,86   |
| Cl % | 10,10  | 10,05 9,88  |

## EXEMPLO 26

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-acrilamida

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 25 estágio F mas substituindo o cloroformato de alilo pelo cloreto de acrilóilo.

- Rendimento : 24 %

- Ponto de fusão : 230 - 232°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado |
|------|--------|------------|
| C %  | 67,38  | 67,04      |
| H %  | 7,85   | 7,80       |
| N %  | 8,73   | 8,66       |
| Cl % | 11,05  | 11,14      |

## EXEMPLO 27

N-{1-[1,2-di-hidro-1-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il)-metil]-4-piperidil}-N-metil-propionamida

Estádio A

Ácido 2-[(2-fluorofenil)-amino]-nicotínico

Leva-se a refluxo 50g de ácido 2-cloronicotínico e 31 ml de 2-fluoroanilina em 180 ml de xileno durante 5 horas. Filtra-se o precipitado, lava-se com xileno e depois com água, para se obter o composto pretendido.

- Ponto de fusão : 114°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente DMSO-d<sub>6</sub>) :

10,65 ppm, 1H permutável ; 8,1 a 8,6 ppm, 3Hm + 1H permutável;



6,8 a 7,4 ppm, m .

Estádio B

2-(2-fluorofenil)-amino-3-hidroximetil-piperidina

Dissolve-se a quente 59,3 g do composto obtido no estádio anterior em tetra-hidrofurano e despeja-se sobre 19,5g de hidreto de lítio e alumínio em suspensão em tetra-hidrofurano. Após hidrólise filtra-se e concentra-se depois. Purifica-se em coluna de sílica utilizando como eluente o cloreto de metileno para se obter o composto pretendido.

- Rendimento : 25 %

- Ponto de fusão : 96°C

Estádio C

2[(2-fluorofenil)-amino]-3-formil-piridina

Dissolve-se 13,5 g do composto obtido no estádio B em 200 ml de cloreto de metileno e adiciona-se depois 65 g de óxido de manganés. Agita-se durante 48 horas à temperatura ambiente. Adiciona-se 10 g de óxido de manganés e deixa-se em repouso durante 24 horas. Filtra-se e lava-se várias vezes com cloreto de

metileno. Concentra-se. Purifica-se sobre coluna de sílica para se obter o composto pretendido.

- Rendimento : 43 %

- Ponto de fusão : 94°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente CDCl<sub>3</sub>) :

10,6 ppm, 1H permutável ; 9,95 ppm 1H s ; 8,85 ppm, 1H t ; 8,45 ppm, 1H d ; 7,9 ppm 1H ; d ; 7,2 a 7,0 ppm, 3H, m ; 6,9 ppm, 1H, dd.

Estádio D

N-[1-(etoxicarbonil-etil)-4-piperidil]-N-metil-propionamida

Dissolve-se 7,4 g do composto obtido no estágio c do exemplo 1 em 10 ml de etanol, adiciona-se depois 4,73 de acrilato de etilo em solução em 12 ml de etanol. Deixa-se durante uma noite à temperatura ambiente. Concentra-se em seguida no Rotavapor. Destila-se em Kugelrhor para se obter o composto sob a forma de um óleo.

- Rendimento : 88 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissol-

vente  $\text{CDCl}_3$ ) :

4,5 e 3,6 ppm, 1H, m ; 4,2 ppm, 2H q ; 3 ppm 2H, m ; 2,85 ppm,  
3H, s ; 2,7 ppm, 2H, t ; 2,5 ppm, 2H, t ; 2,35 ppm, 2H, q ;  
2,1 ppm, 2H, m ; 2 a 1,5 ppm, 4H, m ; 1,25 ppm, 3H, t ; 1,15  
ppm 3H, t

Estádio E

Adiciona-se 2,2g do composto obtido no estágio C e 2,8g do composto obtido no estágio D em solução em 15 ml de benzeno a 0,4g de hidreto de sódio coberto com 15 ml de benzeno. Inicia-se com algumas gotas de etanol. Deixa-se sob agitação à temperatura ambiente durante 2 dias. Hidrolisa-se com 50 ml de água. Filtra-se o precipitado. Recristaliza-se em 16 ml de etanol para se obter a N-{1-[1,2-di-hidro-1-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il-metil]-4-piperidil}-N-metil-propionamida.

- Rendimento : 16 %

- Ponto de fusão : 218 - 220°C

- Análise elementar :

|     | Teoria | Encontrado  |
|-----|--------|-------------|
| C % | 68,23  | 68,55 68,27 |
| H % | 6,44   | 6,58 6,57   |
| N % | 13,26  | 13,24 13,18 |

EXEMPLO 28

Fumarato de N-{1-[3,4-metilenodioxil-1-benzociclobutenil]-metil}-4-piperidil}-N-metil-carbamato de etilo

Estádio A

Ácido 2-ciano-3-(2,3-metilenodioxil-fenil)-2-propenóico

Mistura-se 160g de 2,3-metilenodioxil-benzaldeído, 90,52g de ácido cianoacético, 149,2 ml de piridina e 13,6 g de acetato de amônio. Leva-se a refluxo durante 12 horas em 944 ml de tolueno.

Com um dean-starck, recupera-se 17 ml de água e deixa-se depois durante uma noite à temperatura ambiente. Filtra-se o precipitado, retoma-se com 600 ml de ácido clorídrico a 18 %. Filtra-se e lava-se com água até à neutralidade.

Extrai-se a fase orgânica com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Isola-se o precipitado formado, acidifica-se depois a

fase aquosa e extrai-se com cloreto de metileno. Extrai-se a fase orgânica com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Isola-se o precipitado formado, que é o ácido pretendido.

- Rendimento : 47,5 %

- Ponto de fusão : 230°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente DMSO-d<sub>6</sub>) :

8,2 ppm, 1H s ; 7,7 ppm, 1H, d ; 7,15 ppm, 1H, d ; 7,0 ppm, 1H, t ; 6,2 ppm 2H, s ; 3,5 ppm 1H permutável.

Estádio B

Ácido 2-ciano-3-(2,3-metilenodioxi-fenil)-propanóico

Adiciona-se 60,2 g de boro-hidreto de sódio a uma mistura contendo 110g do ácido obtido no estágio A e 404,5 ml de uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio a 18°C. Deixa-se durante 48 horas. Retoma-se com água, lava-se com éter etílico e acidifica-se depois com ácido clorídrico até pH 2. Extrai-se com cloreto de metileno, lava-se a fase orgânica com água até à neutralidade e seca-se para se obter o composto pretendido.

- Rendimento : 55 %
- Ponto de fusão : 118°C
- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ ) :  
8,8 ppm 1H permutável ; 6,8 ppm, 3H, m ; 6,0 ppm, 2H, m ; 3,85 ppm, 1H, dd ; 3,3 ppm, 1H, dd ; 3,10 ppm, 1H, dd.

Estádio C

2-ciano-1-(2,3-metilenodioxi-fenil)-etano

Mistura-se 60,6g do ácido preparado no estágio B e 115 ml de N,N-dimetilacetamida e leva-se depois a 150°C durante cerca de 2 horas. Deixa-se arrefecer. Retoma-se com água e extrai-se com éter etílico. Lava-se as fases etéreas com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio e depois com água. Seca-se para se obter o composto pretendido sob a forma de um óleo.

- Rendimento : 87 %
- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :  
6,9 a 6,65 ppm, 3H, m ; 5,95 ppm, 2H, s ; 2,95 ppm, 2H, t ;  
2,65 ppm, 2H, t.

Estádio D

1-(6-bromo-2,3-metilenodioxifenil)-2-ciano-etano

A 53,6 g do nitrilo obtido no estágio C, em solução em 179 ml de ácido acético, adiciona-se, a 18°C, 16,4 ml de bromo em solução em 35 ml de ácido acético. Agita-se durante 1 hora e deixa-se depois durante uma noite à temperatura ambiente. Hidrolisa-se com 31,5 g de acetato de potássio em solução em 150 ml de água e 196,5 g de gelo. Extrai-se com éter etílico e lava-se a fase etérea várias vezes com água. Seca-se.

- Rendimento : 24 %

- Ponto de fusão : 60 - 65°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente CDCl<sub>3</sub>) :

7,0 ppm, 1H, d ; 6,65 ppm, 1H, d ; 6,0 ppm, 2H, s ; 3,05 ppm, 2H, t ; 2,65 ppm, 2H, t.

Estádio E

1-ciano-3,4-metilenodioxibenzociclobutenô

Adiciona-se 15g do composto obtido no estágio anterior a 0,1 mole de amideto de sódio em amoníaco líquido. Deixa-se

durante 15 minutos e neutraliza-se depois com 10,2g de cloreto de amônio. Deixa-se evaporar o amoníaco e retoma-se depois com água e éter etílico. Filtra-se os compostos insolúveis. Decanta-se o filtrado. Volta-se a extrair a fase aquosa com éter etílico. Reúne-se as fases orgânicas, lavam-se com ácido clorídrico N e secam-se depois com sulfato de magnésio.

- Rendimento : 57 %

- Ponto de fusão : 80°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do protão (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

6,6 a 6,9 ppm, 2H, d ; 5,95 ppm, 2H, s ; 4,2 ppm, 1H, m ; 3,55 ppm, 2H, m.

Estádio F

Ácido 3,4-metilenodioxo-1-benzociclobutenil-carboxílico

Agita-se 5,8g do composto preparado anteriormente, à temperatura ambiente, durante uma noite, em uma solução etanólica de hidróxido de potássio (6,7g em 48 ml de etanol). Adiciona-se, em seguida, 9 ml de água e leva-se a refluxo durante 4 horas. Concentra-se, retoma-se com água, lava-se várias vezes com éter etílico e acidifica-se até pH 1 com ácido clorídrico concentrado e extrai-se depois com éter etílico. Seca-se.



- Rendimento : 99 %
- Ponto de fusão : 125°C
- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :  
6,7 ppm, 2H, d ; 5,95 ppm, 2H, s ; 4,3 ppm, 1H, t ; 3,45 ppm, 2H, d

Estádio G

1-hidroximetil-3,4-metilenodioxibenzociclobuteno

Sob atmosfera de azoto, adiciona-se 7,4g de hidreto de lítio e alumínio sobre 100 ml de éter etílico e adiciona-se depois, gota a gota, 15 g do composto preparado no estágio F, dissolvido em 300 ml de éter etílico.

Uma vez terminada a adição, leva-se a refluxo durante 3 horas. Hidrolisa-se o excesso de hidreto, filtra-se e lava-se várias vezes com éter etílico. Concentra-se. Obtém-se deste modo o álcool sob a forma de um óleo.

- Rendimento : 87 %
- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

6,65 ppm, 2H, 2d ; 5,9 ppm, 2H, s ; 3,9 ppm, 2H, m ; 3,65 ppm, 1H, m ; 3,25 ppm, 1H, dd ; 2,9 ppm, 1H, dd ; 1,5 ppm, 1H permutável.

Estádio H

Tosilato de 1-metil-3,4-metilenodioxibenzociclobuteno

Adiciona-se, a 0°C, 19g de cloreto de para-tolueno-sulfonilo a 12,1g de álcool obtido no estágio anterior, dissolvido em 84 ml de piridina. Deixa-se sob agitação durante 48 horas à temperatura ambiente. Concentra-se. Retoma-se com água, filtra-se, lava-se várias vezes com água e depois com ácido clorídrico 1N. Seca-se.

- Rendimento : 82 %

- Ponto de fusão : 102°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente DMSO-d<sub>6</sub>) :

7,75 ppm, 2H, d ; 7,45 ppm, 2H, d ; 6,75 ppm, 1H, d ; 6,55 ppm, 1H, d ; 5,95 ppm, 2H, s ; 4,25 ppm, 2H, m ; 3,7 ppm, 1H, m ; 3,3 a 3,1 ppm, 1H, 2d ; 2,7 a 2,8 ppm, 1H, 2d ; 2,4 ppm, 3H, s.

Estádio I

Leva-se a refluxo 4 g do composto obtido no estágio H, 2,24 g do composto obtido no exemplo 6 estágio B e 1,7 ml de trietanolamina em 40 ml de tolueno durante 24 horas. Concentra-se o meio reaccional, retoma-se com acetato de etilo, lava-se com água e extrai-se depois com ácido clorídrico 1N. Alcaliniza-se com hidróxido de sódio concentrado e extrai-se depois com cloreto de metileno. Seca-se para se obter o N- $\left\{1-\left[(3,4\text{-metileno-dioxi-1-benzociclobutenil})\text{-metil}\right]-4\text{-piperidil}\right\}$ -N-metil-carbamato de etilo. Adiciona-se 23,5 ml de uma solução etanólica a 2% em ácido fumárico para se obter o sal pretendido.

- Rendimento : 17 %

- Ponto de fusão : 138 - 142°C

- Análise elementar :

|     | Teoria | Encontrado |
|-----|--------|------------|
| C % | 59,73  | 59,45      |
| H % | 6,54   | 6,41       |
| N % | 6,06   | 5,82       |

## EXEMPLO 29

Cloridrato de N-{[1-(3,4-metilenodioxo-1-benzociclobutenil)-metil]-4-piperidil}-N-metil-propionamida

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 28 estágio I mas utilizando a N-4-piperidil-N-metil-propionamida em vez do N-4-piperidil-N-metil-carbamato de metilo. Para se salificar utiliza-se o éter clorídrico.

- Rendimento : 36 %

- Ponto de fusão : 208 - 211°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 62,20  | 62,10 61,83 |
| H %  | 7,42   | 7,58 7,46   |
| N %  | 7,64   | 7,51 7,39   |
| Cl % | 9,66   | 9,39 9,36   |

## EXEMPLO 30

N-{1-[(1,2-di-hidro-2-oxo-1-fenil-1,8-naftiridin-3-il)-metil]-4-piperinil}-N-metil-propionamida

4.

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 27 mas utilizando no estágio A a anilina em vez da 2-fluoroanilina.

- Rendimento : 16,5 %
- Ponto de fusão : 181 - 183°C
- Análise elementar :

|     | Teoria | Encontrado  |
|-----|--------|-------------|
| C % | 71,26  | 71,57 71,53 |
| H % | 6,98   | 7,25 7,26   |
| N % | 13,85  | 14,12 14,25 |

#### EXEMPLO 31

#### N-(1-indan-2-il-4-piperidil)-N-metil-propionamida

Estádio A

#### p-Tolueno-sulfonato de indanilo

A 30 g de 2-indanol em solução em 75 ml de piridina, com arrefecimento a 0°C, adiciona-se 47,4 g de cloreto de tosilo. Deixa-se durante 3 horas a esta temperatura e depois durante

uma noite à temperatura ambiente. Adiciona-se, em seguida, a solução reaccional a 450 ml de ácido clorídrico 2,6 N, filtra-se e lava-se com água para se obter o composto pretendido.

- Ponto de fusão : 117°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do protão (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

7,8 ppm, 2H, d ; 7,35 ppm, 2H, d ; 7,15 ppm, 4H, s ; 5,3 ppm, 1H, m ; 2,95 a 3,35 ppm, 4H, m ; 2,5 ppm, 3H, s.

#### Estádio B

Mistura-se 4 g do composto obtido no estágio anterior, 2,95 g do composto descrito no exemplo 1 estágio C e 3 ml de N,N-di-isopropiletilamina em 40 ml de tolueno e leva-se a refluxo durante 24 horas.

Concentra-se e retoma-se o meio reaccional com éter etílico, lava-se com água e extrai-se com ácido clorídrico.

Alcaliniza-se a fase aquosa a extrai-se com éter etílico. Seca-se e concentra-se. Recristaliza-se com 7 ml de acetato de etilo.

- Rendimento : 30 %

- Ponto de fusão : 126 - 129°C

- Análise elementar :

|     | Teoria | Encontrado  |
|-----|--------|-------------|
| C % | 75,48  | 75,76 75,19 |
| H % | 9,15   | 8,96 9,19   |
| N % | 9,78   | 9,80 9,70   |

EXEMPLO 32

Cloridrato de N-{1-[[1,2-di-hidro-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,8-naftiridin-3-il]-etil]-4-piperidil}-N-metil-carbamato de etilo

Estádio A

1,2-di-hidro-3-hidroxi-etil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,8-naftiridina

Cobre-se 7,2 g de hidreto de sódio a 60 % com 150 ml de benzeno e adiciona-se depois, gota a gota, 31,5 g de 2-[(3-trifluoro-fenil)-amino]-3-formil-piridina (preparada de acordo com o processo descrito no exemplo 27 estádios A-C) e 31,25 g de  $\gamma$ -butirolactona em solução em 150 ml de benzeno. Inicia-se a reacção com algumas gotas de etanol. Deixa-se durante uma noite

à temperatura ambiente. Hidrolisa-se o meio reaccional com 50 ml de água e decanta-se depois o benzeno. Lava-se a fase orgânica com água. Volta-se a extrair as fases aquosas com cloreto de metileno. Reúnem-se as fases orgânicas e secam-se.

- Rendimento : 50 %

- Ponto de fusão : 175°C

- Espectro de ressonância magnética nuclear do protão (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

8,4 ppm, 1H, dd ; 7,95 ppm, 1H, dd ; 7,8 a 7,65 ppm, 3H, m ; 7,6 ppm, 1H, s largo ; 7,5 ppm, 1H, dd ; 7,2 ppm, 1H dd ; 3,95 ppm, 2H, d ; 2,95 ppm, 2H, t ; 2,7 ppm, 1H, t.

Estádio B

3-cloroetil-1,2-di-hidro-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,8-naftiridina

Dissolve-se 19,5 g do álcool preparado anteriormente em 244 ml de cloreto de metileno. Adiciona-se, gota a gota, 13 ml de cloreto de tionilo. Leva-se a refluxo durante 3 horas. Deixa-se arrefecer, lava-se em seguida o cloreto de metileno com água e depois com hidróxido de sódio 0,1 N. Seca-se. Recristaliza-se com éter isopropílico.



- Rendimento : 78 %
  
- Ponto de fusão : 124°C
  
- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :  
8,3 ppm, 1H, dd ; 7,9 ppm, 1H, dd ; 7,65 ppm, 1H, s ; 7,7 ppm a 7,3 ppm, 4H, m ; 7,1 ppm, 1H, m ; 3,8 ppm, 2H, t ; 3,05 ppm, 2H, t.

#### Estádio C

Mistura-se 3,5 g do composto obtido no estágio anterior, 1,85 g do composto obtido no estágio B do exemplo 6 e 3,15 g de carbonato de sódio em 60 ml de metilisobutilcetona e leva-se a refluxo durante 7 horas.

Concentra-se, retoma-se com água e com éter etílico. Extrai-se com ácido clorídrico N, alcaliniza-se com hidróxido de sódio, concentra-se e extrai-se com éter etílico.

Seca-se a base oleosa assim obtida e salifica-se com éter clorídrico 3,2 N.

Concentra-se e recristaliza-se o cloridrato em acetato de etilo e depois em etanol.

- Rendimento : 10 %

- Ponto de fusão : 220 - 225°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado |       |
|------|--------|------------|-------|
| C %  | 57,94  | 57,59      | 57,40 |
| H %  | 5,61   | 5,68       | 5,70  |
| N %  | 10,39  | 10,26      | 10,32 |
| Cl % | 6,58   | 6,57       | 6,50  |

#### EXEMPLO 33

Cloridrato de N-{1-[[1,2-di-hidro-2-oxo-1-(3-trifluoro-metil-fenil)-1,8-naftiridin-3-il]-etil]-4-piperidil}-N-metil-propionamida

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 32 mas substituindo no estágio C, o N-4-piperidil-N-metil-carbamato de etilo pela N-4-piperidil-N-metil-propionamida.

- Rendimento : 10 %

- Ponto de fusão : 271 - 274°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 59,71  | 59,93 59,51 |
| H %  | 5,78   | 5,75 5,90   |
| N %  | 10,71  | 10,64 10,51 |
| Cl % | 6,78   | 6,71 6,81   |

## EXEMPLO 34

Cloridrato de N-[1-[(2,3-di-hidro-2-benzofuranil)-metil]-4-piperidil]-N-metil-propionamida

Em um balão de três tubuladuras de 250 ml introduzem-se 5,1 g de acetato de N-4-piperidil-N-metil-propionamida, 90 ml de dimetilformamida e 6,3 ml de trietilamina. Adiciona-se 6,6 g de 2,3-di-hidro-2-iodometil-benzofurano e leva-se a 60 - 65°C. Mantém-se a esta temperatura durante 15 horas. Evapora-se até à secura, retoma-se o resíduo com acetato de etilo e extrai-se com 150 ml de ácido clorídrico N. Alcaliniza-se a fase aquosa com hidróxido de sódio na presença de acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com água. Seca-se sobre sulfato de magnésio. Evapora-se o dissolvente para se obter uma base sob a forma de um óleo castanho. Salifica-se com éter clorídrico 3,8 N para se obter o composto pretendido.

- Rendimento : 30 %

- Ponto de fusão : 153 - 156°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado |
|------|--------|------------|
| C %  | 63,80  | 63,38      |
| H %  | 8,03   | 8,03       |
| N %  | 8,27   | 8,17       |
| Cl % | 10,46  | 10,06      |

EXEMPLO 35

Cloridrato de N- $\left\{1-(1\text{-benzociclobutenil-etil})-4\text{-piperidil}\right\}$ -N-  
-metil-propionamida

Este composto prepara-se a partir do 1-bromoetil-benzociclobuteno e da N-4-piperidil-N-metil-propionamida de acordo com o processo descrito no exemplo 29.

- Rendimento : 55 %

- Ponto de fusão : 224 - 230°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado |
|------|--------|------------|
| C %  | 67,74  | 67,59      |
| H %  | 8,68   | 8,66       |
| N %  | 8,31   | 8,13       |
| Cl % | 10,52  | 10,45      |

## EXEMPLO 36

Cloridrato de 1-[(1-benzo-1-ciclobutenil-metil)-4-piperidil]-  
-1-metil-3-fenil-ureia

Adiciona-se 0,02 mole de isocianato de fenilo em solução em 20 ml de éter etílico a uma solução de 1-benzo-1-ciclobutenil-4-metilamino-piperidina em éter etílico, mantendo-se a temperatura entre 0°C e 5°C. Deixa-se em seguida durante 1 hora a esta temperatura e filtra-se depois o precipitado obtido para se obter a ureia pretendida.

Dissolve-se em seguida este composto em acetonitrilo e salifica-se com uma quantidade adequada de éter clorídrico.

- Rendimento : 80 %

- Ponto de fusão : > 260°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 68,47  | 68,38 68,08 |
| H %  | 7,31   | 7,31 7,26   |
| N %  | 10,89  | 11,06 11,10 |
| Cl % | 9,19   | 8,79 8,58   |

EXEMPLO 37

Cloridrato de 1-[(1-benzo-1-ciclobutenil-metil)-4-piperidil]-3-  
-etil-1-metil-ureia

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 36 mas substituindo o isocianato de fenilo pelo isocianato de etilo.

- Rendimento : 65 %

- Ponto de fusão :  $> 260^{\circ}\text{C}$

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 63,98  | 63,99 63,63 |
| H %  | 8,35   | 8,40 8,36   |
| N %  | 12,44  | 12,57 12,67 |
| Cl % | 10,49  | 10,47 10,23 |

## EXEMPLO 38

1-[(1-benzo-1-ciclobutenil-metil)-4-piperidil]-3-benzil-1-metil-  
-ureia

Este composto prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 36 mas substituindo o isocianato de fenilo pelo isocianato de benzilo.

- Rendimento : 85 %

- Ponto de fusão : 148 - 150°C

- Análise elementar :

|     | Teoria | Encontrado  |
|-----|--------|-------------|
| C % | 76,00  | 75,56 75,92 |
| H % | 8,04   | 8,01 7,99   |
| N % | 11,56  | 11,55 11,69 |

## EXEMPLO 39

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-metacrilamida

A 4,6 g de 1[(4-metilamino-1-piperidil)-metil]-benzociclobuteno (preparado no estágio E do exemplo 25) e 2,02 g de trietilamina em 50 ml de benzeno, adiciona-se, lentamente, à temperatura ambiente, 2,08 g de cloreto de metacrilóilo.

Deixa-se a mistura reaccional durante uma noite à temperatura ambiente, despeja-se depois em uma ampola de bromo e esgota-se com uma solução normal de HCl. Alcalinizam-se as fases aquosas reunidas a frio e extrai-se depois com éter.

Após cromatografia rápida ( $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ ), obtém-se 1,6 g de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-metacrilamida, sob a forma de um óleo.



- Rendimento : 26 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

7,3 a 7 ppm, 4H, m ; 5,15 a 5 ppm, 2H, 2m ; 4,5 e 3,7 ppm, 1H, 2m ; 3,7 ppm, 1H, m ; 3,4 ppm, 1H, dd ; 3,1 ppm, 2H, d ; 2,9 a 2,7 ppm, 2H, dd+m ; 2,6 ppm, 1H, dd ; 2,2 ppm, 2H, m ; 2 ppm, 3H, s ; 2 a 1,5 ppm, 4H, m.

O cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-metacrilamida prepara-se mediante adição da quantidade estequiométrica de éter clorídrico 3,6 N a 1,6 g de base anteriormente preparada, dissolvida em 10 ml de acetonitrilo. Após filtração e recristalização do metanol obtém-se 0,6 g do composto pretendido.

- Rendimento : 34 %

- Ponto de fusão :  $> 260^\circ\text{C}$  (K)

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 68,14  | 67,90 67,91 |
| H %  | 8,13   | 8,06 8,12   |
| N %  | 8,36   | 7,92 8,03   |
| Cl % | 10,59  | 10,87 10,53 |

## EXEMPLO 40

N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-formamida

A uma solução de 32 ml de ácido fórmico a 88 % e de 3 g de 1-[(4-metilamino-1-piperidil)-metil]-benzociclobuteno (cf. estágio E do exemplo 25), pré-aquecida a 40°C, adiciona-se, gota a gota, 11 ml de anidrido acético.

Mantém-se a mistura reaccional durante uma noite sob agitação, evapora-se depois, retoma-se com água gelada, alcaliniza-se a frio e extrai-se com éter. Após evaporação e recristalização em 15 ml de éter isopropílico, obtém-se 5,3 g de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-formamida.

- Rendimento : 48 %

- Ponto de fusão : 86 - 88°C

- Análise elementar :

|     | Teoria | Encontrado  |
|-----|--------|-------------|
| C % | 74,38  | 74,21 74,34 |
| H % | 8,58   | 8,57 8,63   |
| N % | 10,84  | 10,79 10,68 |

EXEMPLO 41

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-  
-metil-carbamoílate de 2-oxa-propilo (R,S)

Estádio A

Procedendo de acordo com o processo descrito no estágio B do exemplo 1 a partir da 1-benzil-4-metilamino-piperidil (descrita no estágio A do exemplo 1) e de  $\text{Cl}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$  obtém-se o N-(1-benzil-4-piperidil)-N-metil-carbamoílate de 2-oxa-propilo.

- Rendimento : 87 %

- espectro de ressonância magnética nuclear do protão (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

7,3 ppm, 5H, m ; 4,5 e 3,5 ppm, 1H, 2m ; 4,10 e 4 ppm, 2H, 2s ;  
3,5 ppm, 2H, m ; 3,4 ppm, 3H, s ; 3 ppm, 2H, m ; 2,8 ppm, 3H, s ;  
2,35 a 1,5 ppm, 6H, m.

Estádio B

Submete-se 22 g da base anteriormente obtida, em 220 ml de etanol e 4,8 ml de ácido acético, a uma hidrogenação sob uma pressão de 5 Kg de hidrogênio a 50°C na presença de 2,2 g de hidróxido de paládio. Filtra-se em seguida o catalisador, evapora-se a solução, retoma-se o resíduo com 500 ml de cloreto

de metileno e alcaliniza-se a frio com 60 ml de hidróxido de sódio a 20%. Após decantação, secagem e evaporação, obtém-se 9,3 g de N-(4-piperidil)-N-metil-carbamoílate de 2-oxa-propilo, sob a forma de um óleo.

- Rendimento : 62 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do protão (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

4,55 a 3,6 ppm, 1H, m ; 4,1 ppm, 2H, s ; 2,45 ppm, 3H, s ; 3,2 ppm, 2H, m ; 2,85 ppm, 3H, s ; 2,75 ppm, 2H, m ; 1,9 a 1,55 ppm, 4H, m ; 3,8 ppm, 1H permutável  $\text{D}_2\text{O}$ , s.

Estádio C

Aquece-se a refluxo sob agitação durante uma noite 1,8 g de N-(4-piperidil)-N-metil-carbamoílate de 2-oxa-propilo anteriormente obtido, 1,1 g de trietilamina e 2,8 g de tosilato de 1-hidroximetil-benzociclobutano em 50 ml de tolueno.

Evapora-se, retoma-se com éter e extrai-se com uma solução normal de ácido clorídrico.

Alcaliniza-se a frio as fases aquosas e extrai-se com acetato de etilo. Obtém-se deste modo 1,6 g de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamoílate de 2-oxa-propilo.

- Rendimento : 14 %

- Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (dissolvente  $\text{CDCl}_3$ ) :

7,25 a 7 ppm, 4H, m ; 4,6 a 4,4 e 3,7 a 3,5 ppm, 1H, m ; 4,1 ppm, 2H, s ; 3,7 ppm, 1H, m ; 3,5 a 3,2 ppm, 4H, s+m ; 3 a 1,5 ppm, 12H, s+5m ; 3,1 ppm, 2H, m.

Estádio D

O cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamoilato de 2-oxa-propilo obtém-se mediante adição de uma quantidade estequiométrica de ácido clorídrico 3N em éter a 1,4 g da base preparada no estágio C, em 5 ml de acetonitrilo.

Após filtração e secagem, obtém-se 1g do cloridrato pretendido.

- Rendimento : 77 %

- Ponto de fusão : 204 - 206°C (K)

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado | corrigido de<br>0,7 % de H <sub>2</sub> O |
|------|--------|------------|---|
| C %  | 63,80  | 63,52      |   |
| H %  | 8,03   | 7,87       |   |
| N %  | 8,27   | 8,18       |   |
| Cl % | 10,46  | 10,38      |   |

## EXEMPLO 42

Cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de vinilo (R,S)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 39 a partir de 3 g de 1-[4-metilamino-1-piperidil]-metil]-benzociclobuteno (preparado no estágio E do exemplo 25) e do cloroformato de vinilo, obtém-se o N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de vinilo (R,S) que se dissolve em 5 ml de acetonitrilo e salifica com uma solução 3,6 N de ácido clorídrico em éter, para se obter 1,3 g de cloridrato de N-[1-(1-benzociclobutenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de vinilo (R,S).

- Rendimento : 30 %

- Ponto de fusão : 232 - 234°C

- Análise elementar :

|      | Teoria | Encontrado  |
|------|--------|-------------|
| C %  | 64,18  | 63,89 63,80 |
| H %  | 7,48   | 7,34 7,77   |
| N %  | 8,32   | 8,29 8,17   |
| Cl % | 10,52  | 10,82 10,64 |

EXEMPLO 43

Fumarato de N-[1-(2-indanil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de isobutilo

Mantém-se a refluxo durante 24 horas, uma mistura de 3,71 g de N-(4-piperidil)-N-metil-carbamato de isobutilo (preparado no exemplo 15) 4,9 ml de trietilamina, 50 ml de tolueno e 5 g de p-tolueno-sulfonato de 2-indanilo (preparado de acordo com o exemplo 31 estágio A).

Filtra-se e lava-se o precipitado várias vezes com tolueno. Lava-se em seguida o filtrado várias vezes com água, seca-se e concentra-se. Retoma-se o óleo obtido com uma solução de ácido fumárico a 2 % em etanol (mole a mole). Após concentração e recristalização em 10 ml de etanol obtém-se o fumarato de N-[1-(2-indanil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de isobutilo.

- Rendimento : 14 %

- Ponto de fusão : 230 - 234°C com sublimação a 180 - 185°C

- Análise elementar :

|     | Teoria | Encontrado  |
|-----|--------|-------------|
| C % | 64,55  | 64,79 64,67 |
| H % | 7,67   | 7,71 7,62   |
| N % | 6,27   | 6,11 6,18   |

EXEMPLO 44

N-[1-(2-indanil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de propilo :

Leva-se a refluxo durante 24 horas, uma mistura de 3,47g de N-(4-piperidil)-N-metil-carbamato de propilo (preparado no exemplo 9) ; 4,9 ml de trietilamina, 50 ml de tolueno e 5 g de p-tolueno-sulfonato de 2-indanilo (preparado de acordo com o exemplo 31 estágio A).

Adiciona-se em seguida 100 ml de água a esta mistura reaccional, decanta-se e extrai-se a fase orgânica com uma solução normal de HCl. Alcaliniza-se em seguida a fase aquosa com uma solução normal de hidróxido de sódio, extrai-se depois com



cloreto de metileno e seca-se sobre  $MgSO_4$ . Recristaliza-se o composto sólido obtido em 10 ml de éter isopropílico.

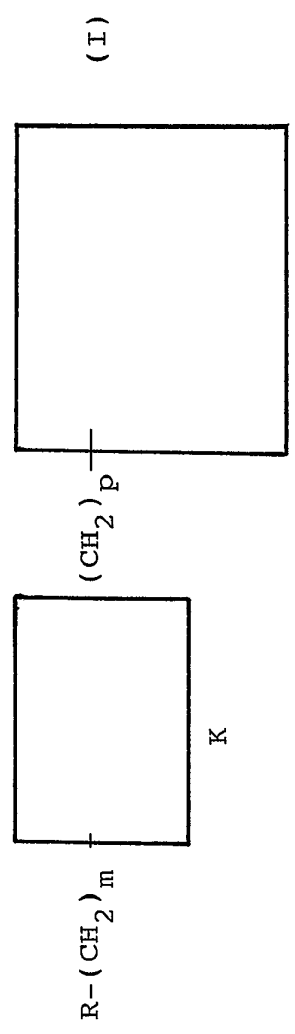
- Rendimento : 42 %

- Ponto de fusão : 73 - 76°C

- Análise elementar :

|     | Teoria | Encontrado |
|-----|--------|------------|
| C % | 72,12  | 71,76      |
| H % | 8,92   | 8,79       |
| N % | 8,85   | 9,04       |

QUADRO I  
COMPOSTOS DE FÓRMULA GERAL I



| EXEMPLO | R | m | K | P | L   | Espectro RMN (dissolvente)  |
|---------|---|---|---|---|---|---|
| 1       |   | 1 |   | O | $  \begin{array}{c}  -\text{N}-\text{CH}_3 \\    \\  \text{O}=\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5  \end{array}  $ | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) sal<br>8,1 ppm, 1H, <u>dd</u> ; 7,5 a 7,7 ppm, 2H, <u>m</u> ;<br>7,4 ppm, 1H, <u>m</u> ; 6,7 ppm, 1H, <u>s</u> ; 4,8 ppm,<br>1H, <u>m</u> ; 4,3 ppm, 2H, <u>s</u> ; 3,7 ppm, 2H, <u>d</u> ;<br>3,2 ppm, 2H, <u>t</u> ; 2,9 ppm, 3H, <u>s</u> ; 2,5 a 2,9<br>ppm, 2H, <u>m</u> ; 2,3 ppm, 2H, <u>q</u> ; 1,8 ppm, 2H, <u>m</u><br>1,1 ppm, 3H, <u>t</u> ; 13,15 ppm, 1H permutavel. |
| 2       |   | 1 |   | O | $  \begin{array}{c}  -\text{N}-\text{CH}_3 \\    \\  \text{O}=\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7  \end{array}  $ | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) base<br>8,2 ppm, 1H, <u>dd</u> ; 7,7 ppm, 1H, <u>td</u> ; 7,45<br>ppm, 2H, <u>m</u> ; 6,5 - 6,45, 1H, <u>2s</u> ; 4,55 - 3,6<br>ppm, 1H, <u>2m</u> ; 3,55-3,5, 2H, <u>2s</u> ; 3,1 ppm,<br>2H, <u>m</u> ; 2,9 a 2,85 ppm, 3H, <u>2s</u> ; 2,3 ppm,<br>4H, <u>m</u> ; 1,5 a 1,85 ppm, 6H, <u>m</u> ; 1 ppm, 3H, <u>t</u>  |

QUADRO I Continuação 1

| EXEMPLO | R | m | K | p | L   | Espectro RMN (dissolvente)   |
|---------|---|---|---|---|---|--|
| 3       |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-- N -- CH}_3 \\   \\ \text{O = C -- CH}_3 \end{array}$                   | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) base<br>8,2 ppm, 1H, <u>dd</u> ; 7,7 ppm, 1H, <u>td</u> ; 7,45 ppm, 2H, <u>m</u> ; 6,45 ppm, 1H, <u>2s</u> ; 4,5+3,6 ppm, 1H, <u>2m</u> ; 3,55 ppm, 2H, <u>2s</u> ; 3,1 ppm, 2H, <u>m</u> ; 2,9 a 2,85 ppm, 3H, <u>2s</u> ; 2,35 ppm, 2H, <u>m</u> ; 2,1 ppm, 3H, <u>2s</u> ; 2,1 a 1,5 ppm, 4H, <u>m</u>   |
| 4       |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-- N -- C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{O = C -- C}_2\text{H}_5 \end{array}$ | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) sal<br>8,05 ppm, 1H, <u>d</u> ; 7,95 ppm, 1H, <u>t</u> ; 7,70 ppm, 1H, <u>d</u> ; 7,55 ppm, 1H, <u>t</u> ; 6,7 ppm, 1H, <u>2s</u> ; 4,4 ppm, 2H, <u>s</u> ; 4,4 a 4 ppm, 1H, <u>2m</u> ; 3,6 ppm, 2H, <u>m</u> ; 3,25 ppm, 4H, <u>m</u> ; 2,35 ppm, 4H, <u>m</u> ; 1,8 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1,15 a 1,05 ppm, 6H, <u>1+2t</u> ; 11,75 ppm, 1H <u>permutável</u>                   |
| 5       |   | 2 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-- N -- CH}_3 \\   \\ \text{O = C -- C}_2\text{H}_5 \end{array}$          | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>8,05 ppm, 1H, <u>2d</u> ; 7,8 ppm, 1H, <u>t</u> ; 7,6 ppm, 1H, <u>d</u> ; 7,5 ppm, 1H, <u>t</u> ; 6,4 ppm, 1H, <u>s</u> ; 4,6+4 ppm, 1H, <u>2m</u> ; 3,55 ppm, 4H, <u>m</u> ; 3,2 ppm, 4H, <u>m</u> ; 2,8+2,6 ppm, 3H, <u>2s</u> ; 2,4+2,3 ppm, 2H, <u>2q</u> ; 2,10 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1,7 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1 ppm, 3H, <u>2t</u> ; 11,2 ppm, 1H <u>permutável</u> |



QUADRO I Continuação 3

| EXEMPLO | R | m | K | P | L  | Espectro RMN (dissolvente)   |
|---------|---|---|---|---|--|--|
| 9       |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{L} \\   \\ \text{--- N --- CH}_3 \\   \\ \text{O = C --- O --- C}_3\text{H}_7 \end{array}$ | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) sal<br>7,4 a 7 ppm, 4H, m ; 4,4 ppm, 1H, m ; 4,3 a 3,9 ppm, 3H, m+t ; 3,9 a 3,3 ppm, 3H, m+m ; 3,3 a 3 ppm, 2H, m+m ; 2,85 ppm 3H, s ; 3 a 2,5 ppm, 3H, m+m ; 2 a 1,5 ppm, 6H, m+m+m ; 0,95 ppm, 3H, t ; 12,75 ppm, 1H permutável |
| 10      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{L} \\   \\ \text{--- N --- CH}_3 \\   \\ \text{O = C --- C}_2\text{F}_5 \end{array}$       | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>7,3 a 7 ppm, 4H, m ; 4,5 e 4,2 ppm, 1H, 2m ; 3,9 ppm, 1H, m ; 3,5 ppm, 1H, m ; 3,5 a 3 ppm, 7H, 4m ; 2,8 e 3 ppm, 3H, 2s ; 2,1 a 2,6 ppm, 2H, m ; 1,85 ppm, 2H, m ; 10,75 ppm, 1H permutável                             |
| 11      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{L} \\   \\ \text{--- N --- CH}_3 \\   \\ \text{O = C --- O --- C(CH}_3)_3 \end{array}$     | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> + DMSO)<br>7,3 a 7 ppm, 4H, m ; 4,50 a 4,05 ppm, 2H m ; 2,8 ppm, 3H, s ; 1,85 ppm, 2H, d 1,45 ppm, 9H, s ; 3,8 a 2,4 ppm, 10H, m ; 13 a 12 ppm, 1H permutável   |
| 12      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{L} \\   \\ \text{--- N --- CH}_3 \\   \\ \text{O = C --- O} \end{array}$                   | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>7,5 a 7 ppm, 9H, m ; 4,3 ppm, 1H, m ; 4 ppm, 1H, m ; 3,7 a 3 ppm, 8H, 4m ; 2,9 ppm, 3H, m ; 2,5 a 2,2 ppm, 2H, m ; 1,9 ppm, 2H, m ; 10,9 ppm, 1H permutável  |

QUADRO I Continuação 4

| EXEMPLO | R | m | K | P | L  | Espectro RMN (dissolvente)   |
|---------|---|---|---|---|--|--|
| 13      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N - C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{O = C - O - C}_2\text{H}_5 \end{array}$  | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>7,2 ppm, 4H, m; 4,2 a 3,3 ppm, 4H, m; 3,7 a 3 ppm, 10H, m; 1,8 ppm, 4H, m; 1,2 ppm, 3H, t; 1,05 ppm, 3H, t; 10,9 ppm, 1H permutável  |
| 14      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N - C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{O = C - O - CH}_3 \end{array}$   | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>7,3 a 7 ppm, 4H, m; 4,1 a 3,8 ppm, 1H+1H m+m; 3,6 ppm, 3H, s; 3,6 a 3 ppm, 1H+1H +2H+4H+2H, m+m+m+m+m; 2,3 ppm, 2H, m; 1,75 ppm, 2H, m, 1,1 ppm, 3H, t; 10,95 ppm, 1H permutável                               |
| 15      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N - CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\   \quad \quad   \\ \text{O = C - O - CH}_2 \quad \text{-CH} \\ \quad \quad \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$ | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>7,15 ppm, 4H, m; 6,6 ppm, 2H, s; 4 a 3,6 ppm, 2H, m; 3,8 ppm, 2H, d; 3,3 ppm, 1H, dd; 3,15 ppm, 2H, m; 3 a 2,6 ppm, 3H, m; 2,75 ppm, 3H, s; 2,3 ppm, 2H, m; 2 a 1,7 ppm, 3H, m; 1,6 ppm, 2H, m; 0,9 ppm, 6H, d |
| 16      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-NH} \\   \\ \text{O = C - C}_2\text{H}_5 \end{array}$   | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>8,15 e 8,05 ppm, 1H, 2d; 7,1 a 7,3 ppm, 4H, m; 4,0 ppm, 1H, m; 3,75 ppm, 1H, m; 3,6 a 2,9 ppm, 8H, m; 2,3 a 2,0 ppm, 2H, d; 2,1 a 1,7 ppm, 4H, m; 1 ppm, 3H, 2t; 11,05 e 10,8 ppm 1H permutável                |

QUADRO I Continuação 5

| EXEMPLO | R | m | K | P | L   | Espectro RMN (dissolvente)  |
|---------|---|---|---|---|---|---|
| 17      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C-O-C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_3 \end{array}$ | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) sal<br>7,3 a 7,4H, m; 4,5 a 4,1 ppm, 4H, m+m+m; 3,8 a 3,3 ppm, 8H, m+m+m+s+m; 3,3 a 3 ppm, 3H, m; 3 a 2,6 ppm, 7H, s+m+m; 1,8 ppm, 2H, m; 12,8 ppm, 1H permutável                |
| 18      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C-O} \end{array}$                             | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO - d <sub>6</sub> ) sal<br>7,2 ppm, 4H, m; 4,55 ppm, 1H, m; 4,3 a 3,8 ppm, 2H, m+m; 3,7 a 2,9 ppm, 8H, m+m+m+m; 2,75 ppm, 3H, s; 2,2 ppm, 2H, m; 1,9 a 1,2 ppm, 12H, m; 10,95 ppm, 1H permutável |
| 19      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C-O-CH}_2 \end{array}$                        | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO - d <sub>6</sub> ) sal<br>7,6 a 7 ppm, 9H, m; 5,1 ppm, 2H, s; 4,2 ppm, 1H, m; 3,95 ppm, 1H, m; 3,8 a 3 ppm, 8H, m; 2,8 ppm, 3H, s; 2,25 ppm, 2H, m; 1,8 ppm, 2H, d; 11,2 ppm 1H permutável      |
| 20      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C-C}_2\text{H}_5 \end{array}$                 | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) sal<br>7,4 a 7,0 ppm, 4H+1 permutável, m; 4,8 ppm, 1H, m; 3,9 a 2,6 ppm, 11H, m 2,3 ppm, 2H, d; 1,8 ppm, 3H, s; 1,9 a 1,5 ppm, 4H, m; 1,15 ppm, 3H, t                            |

QUADRO I Continuação 6

| EXEMPLO | R | m | K | p | L  | Espectro RMN (dissolvente)  |
|---------|---|---|---|---|--|---|
| 21      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N - C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{O = C - CH}_3 \end{array}$     | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) sal<br>7,25 ppm, 2H, m; 7,1 ppm, 2H, m; 4,8 ppm, 1H, m; 4,2 ppm, 1H, m; 3,8 - 3,1 ppm, 8H, m; 2,9-2,7 ppm, 4H, m; 2,15 ppm, 3H, s; 1,9 ppm, 2H, m; 1,25 ppm, 3H, t; 12,8 ppm, 1H permutável  |
| 22      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N - CH}_3 \\   \\ \text{O = C - C}_2\text{H}_5 \end{array}$     | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) sal<br>7,25 ppm, 2H, m; 7,1 ppm, 2H, m; 4,85 ppm, 1H, m; 4,2 ppm, 1H, m; 3,75 ppm, 2H, m; 3,6 ppm, 1H, dd; 3,5 ppm, 1H, dd; 3,25 ppm, 1H, dd; 3,15 ppm, 1H, dd; 3,0 a 2,6 ppm, 4H, m; 3,0 ppm, 3H, s; 2,35 ppm, 2H, q; 1,8 ppm, 2H, m; 1,15 ppm, 3H, t; 12,75 ppm, 1H permutável |
| 23      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N - CH}_3 \\   \\ \text{O = C - O - C}_2\text{H}_5 \end{array}$ | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) sal<br>7,25 ppm, 2H, m; 7,1 ppm, 2H, m; 4,4 ppm, 1H, m; 4,15 ppm, 3H, m+q; 3,75 ppm, 2H, m; 3,6 ppm, 1H, dd; 3,5 ppm, 1H, dd; 3,25 ppm, 1H, d; 3,1 ppm, 1H, dd; 2,85 ppm, 3H, s; 3,05-2,6 ppm, 4H, m; 1,85 ppm, 2H, m; 1,3 ppm, 3H, t; 11,7 ppm 1H permutável                    |
| 24      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N - CH}_3 \\   \\ \text{O = C - C}_3\text{H}_7 \end{array}$     | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) sal<br>7,25 ppm, 2H, m; 7,1 ppm, 2H, m; 4,85 ppm, 1H, m; 4,2 ppm, 1H, m; 3,8-3,1 ppm, 6H, m; 3,0 ppm, 3H, s; 3,05-2,6 ppm, 4H, m; 2,3 ppm, 2H, t; 1,8 ppm, 2H, m; 1,7 ppm, 2H, s; 1,0 ppm, 3H, t; 12,7 ppm, 1H permutável  |



QUADRO I Continuação 7

| EXEMPLO | R | m | K | p | L   | Espectro RMN (dissolvente)   |
|---------|---|---|---|---|---|--|
| 25      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C} \text{---} \text{O} \end{array}$ | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) sal<br>7,3 a 7,1 ppm, 4H, m; 6,1 a 5,8 ppm, 1H, m; 5,4 a 5,1 ppm, 2H, m; 4,5 ppm, 2H, d; 4,2 ppm, 1H, m; 3,95 ppm, 1H, m; 3,7 a 3 ppm, 2H, m + 1H, dd + 2H, m + 2H, m + 1H, dd; 2,75 ppm, 3H, s; 2,4 a 2,1 ppm, 2H, m; 1,75 ppm, 2H, m; 10,9 ppm, 1H permutável               |
| 26      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C} \end{array}$                     | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>7,2 ppm, 4H, m; 6,8 ppm, 1H, m; 6,1 a 5,7 ppm, 2H, dd; 4,65 a 4,2 ppm, 1H, m; 3,95 ppm, 1H, m; 3,7 a 3 ppm, 2H+1H+2H+2H, m+dd+m+m; 2,75 a 2,5 ppm, 3H, s; 2,25 ppm, 2H, m; 1,7 ppm, 2H, m; 10,8 ppm, 1H permutável   |
| 27      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C-C}_2\text{H}_5 \end{array}$       | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) base<br>8,4 ppm, 1H, dd; 7,95 ppm, 1H, dd; 7,25 ppm, 1H, s; 7,45 ppm, 1H, m; 7,4 a 7,1 ppm, 4H, m; 4,55 e 3,6 ppm, 1H, m; 3,56 ppm, 2H, s; 3,05 ppm, 2H, m; 2,8 ppm, 3H, s; 2,5 a 2,1 ppm, 2H, m+2H, q; 2,1 a 1,5 ppm, 4H, m; 1,1 ppm, 3H, t                                  |
| 28      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C-O-C}_2\text{H}_5 \end{array}$     | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> +DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>6,8 ppm, 2H, s; 6,7 ppm, 1H, d; 6,55 ppm, 1H, d; 5,9 ppm, 2H, s; 4,15 ppm, 3H, q; 3,8 ppm, 1H, m; 3,6-3,2 ppm, 3H, m; 3,15-2,7, 3H, m; 2,75 ppm, 3H, s; 2,5 ppm, 2H, m; 2,05 ppm, 2H, m; 1,75 ppm, 2H, m; 1,25 ppm, 3H, t; 7,3 ppm, 2H permutável |

QUADRO I Continuação 8

| EXEMPLO | R | m | K | P | L   | Espectro RMN (dissolvente)   |
|---------|---|---|---|---|---|--|
| 29      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C-C}_2\text{H}_5 \end{array}$   | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>6,8 ppm, 1H, <u>d</u> ; 6,7 ppm, 1H, <u>d</u> ; 6 ppm, 2H, <u>2s</u> ; 4,6 a 3,5 ppm, 1H, <u>2m</u> ; 3,95 ppm, 1H, <u>m</u> ; 3,7 ppm, 8H, <u>m</u> ; 2,8 ppm, 3H, <u>2s</u> , 2,4 a 2 ppm, 2H+2H, <u>q+m</u> ; 1,9 a 1,5 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1 ppm, 3H, <u>t</u> ; 11,5 a 11 ppm, 1H <u>permutável</u><br>RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) base<br>8,4 ppm, 1H, <u>dd</u> ; 7,95 ppm, 1H, <u>dd</u> ; 7,8 ppm, 1H, <u>s</u> ; 7,5 ppm, 3H, <u>m</u> ; 7,25 ppm, 2H, <u>m</u> ; 7,1 ppm, 1H, <u>m</u> ; 4,55 e 3,55 ppm, 1H, <u>m</u> ; 3,5 ppm, 2H, <u>s</u> ; 3,05 ppm, 2H, <u>m</u> ; 2,9 ppm, 3H, <u>s</u> ; 2,1 a 2,4 ppm, 2H, <u>m</u> + 2H, <u>d</u> ; 1,5 a 2,1 ppm, 4H, <u>m</u> ; 1,15 ppm, 3H, <u>td</u> |
| 30      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C-C}_2\text{H}_5 \end{array}$   | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) base<br>7,15 ppm, 4H, <u>m</u> ; 4,55 a 3,55 ppm, 1H, <u>2m</u> ; 3,2 a 3 ppm, 5H, <u>m</u> ; 3,0 a 2,9 ppm, 2H, <u>d</u> ; 3,85 ppm, 3H, <u>d</u> ; 2,35 ppm, 2H, <u>q</u> ; 2,2 ppm, 2H, <u>q</u> ; 2,05 a 1,5 ppm, 4H, <u>m</u> ; 1,15 ppm, 3H, <u>dd</u><br>RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>8,4 ppm, 1H, <u>d</u> , 8,15 ppm, 1H, <u>d</u> ; 8,1 ppm, 1H, <u>s</u> ; 7,6 a 7,9 ppm, 4H, <u>m</u> ; 7,35 ppm, 1H, <u>dd</u> ; 4,15 ppm, 1H, <u>m</u> , 4,05 ppm, 2H, <u>q</u> ; 3,6 ppm, 2H, <u>m</u> ; 2,9 a 3,5 ppm, 6H, <u>m</u> ; 2,7 ppm, 3H, <u>s</u> ; 2,15 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1,75 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1,2 ppm, 3H, <u>t</u> ; 10,6 ppm, 1H <u>permutável</u>   |
| 31      |   | 0 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C-C}_2\text{H}_5 \end{array}$   | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>8,4 ppm, 1H, <u>d</u> , 8,15 ppm, 1H, <u>d</u> ; 8,1 ppm, 1H, <u>s</u> ; 7,6 a 7,9 ppm, 4H, <u>m</u> ; 7,35 ppm, 1H, <u>dd</u> ; 4,15 ppm, 1H, <u>m</u> , 4,05 ppm, 2H, <u>q</u> ; 3,6 ppm, 2H, <u>m</u> ; 2,9 a 3,5 ppm, 6H, <u>m</u> ; 2,7 ppm, 3H, <u>s</u> ; 2,15 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1,75 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1,2 ppm, 3H, <u>t</u> ; 10,6 ppm, 1H <u>permutável</u>  |
| 32      |   | 2 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C-O-C}_2\text{H}_5 \end{array}$ | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>8,4 ppm, 1H, <u>d</u> , 8,15 ppm, 1H, <u>d</u> ; 8,1 ppm, 1H, <u>s</u> ; 7,6 a 7,9 ppm, 4H, <u>m</u> ; 7,35 ppm, 1H, <u>dd</u> ; 4,15 ppm, 1H, <u>m</u> , 4,05 ppm, 2H, <u>q</u> ; 3,6 ppm, 2H, <u>m</u> ; 2,9 a 3,5 ppm, 6H, <u>m</u> ; 2,7 ppm, 3H, <u>s</u> ; 2,15 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1,75 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1,2 ppm, 3H, <u>t</u> ; 10,6 ppm, 1H <u>permutável</u>  |

QUADRO I Continuação 9

| EXEMPLO | R | m | K | P | L  | Espectro RMN (dissolvente)   |
|---------|---|---|---|---|--|--|
| 32      |   | 2 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C} - \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) sal<br>8,45 ppm, 1H, <u>dd</u> ; 8,00 ppm, 1H, <u>s</u> ;<br>7,95 ppm, 1H, <u>m</u> ; 7,65 a 7,85 ppm, 2H,<br><u>m</u> ; 7,55 ppm, 1H, <u>s</u> ; 7,5 ppm, 1H, <u>d</u> ;<br>7,2 ppm, 1H, <u>dd</u> ; 4,8 ppm, 1H, <u>m</u> ; 3,7<br>ppm, 2H, <u>d</u> ; 3,15 a 3,5 ppm, 4H, <u>m</u> ;<br>2,95 ppm, 3H, <u>s</u> 2,85 ppm, 2H, <u>d</u> ; 2,45<br>a 2,7 ppm, 2H, <u>m</u> 2,35 ppm, 2H, <u>q</u> ; 1,8<br>ppm, 2H, <u>d</u> ; 1,1 ppm, 3H, <u>t</u> ; 12,5 ppm,<br>1H, <u>permutável</u> |
| 34      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C} - \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) sal<br>7,15 ppm, 2H, <u>m</u> ; 6,9 ppm, 1H, <u>t</u> ; 6,8<br>ppm, 1H, <u>d</u> ; 5,55 ppm, 1H, <u>m</u> ; 4,85<br>ppm, 1H, <u>m</u> ; 4,10 ppm, 1H, <u>m</u> ; 3,65-3,3<br>ppm, 3H, <u>m</u> ; 3,25-2,8 ppm, 4H, <u>m</u> ; 2,95<br>ppm, 3H, <u>s</u> ; 2,65 ppm, 2H, <u>m</u> ; 2,35<br>ppm, 2H, <u>q</u> ; 1,8 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1,15 ppm,<br>3H, <u>t</u> ; 12,9 ppm, 1H <u>permutável</u>   |
| 35      |   | 2 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \\   \\ \text{O} = \text{C} - \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) sal<br>7,2+7,05 ppm, 2H+2H, <u>m+m</u> ; 4,8 ppm, 1H,<br><u>m</u> ; 3,6 ppm, 3H, <u>m</u> ; 3,4 ppm, 1H, <u>dd</u> ;<br>3,1 ppm, 2H, <u>m</u> ; 2,9 ppm, 3H, <u>s</u> ; 2,45<br>a 2,55 ppm, 5H, <u>m</u> ; 2,35 ppm, 4H, <u>q+m</u><br>1,75 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1,1 ppm, 3H, <u>t</u> ; 12,5<br>ppm, 1H <u>permutável</u>   |

QUADRO I Continuação 10

| EXEMPLO | R | m | K | P | L  | Espectro RMN (dissolvente)   |
|---------|---|---|---|---|--|--|
| 36      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-- N-CH}_3 \\   \\ \text{O}=\text{C-NH} \end{array}$                     | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>7,5 ppm, 2H, d 7,3 a 7,1 ppm, 6H, m + 1H permutável; 6,95 ppm, 1H, t; 3,95 ppm, 2H, m; 3,7 a 2,9 ppm, 8H, m; 2,85 ppm, 3H, s; 2,25 a 1,75 ppm, 4H, m; 8,4 ppm, 1H permutável.  |
| 37      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-- N-CH}_3 \\   \\ \text{O}=\text{C-NH-C}_2\text{H}_5 \end{array}$       | RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>7,2 ppm, 4H, m; 6,35 ppm, 1H permutável; 4,35 ppm, 1H, m; 3,95 ppm, 1H, m; 3,7 a 3,0 ppm, 10H, m + dd + q + m + dd + m; 2,7 ppm, 3H, s 2,6 a 1,65 ppm, 4H, m + m; 1,05 ppm, 3H, t; 10,85 ppm, 1H permutável.                     |
| 38      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{-- N-CH}_3 \\   \\ \text{O}=\text{C-NH} \\   \\ \text{CH}_2 \end{array}$ | RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) base<br>7,3 ppm, 5H, m; 7,3 a 7 ppm, 4H, m; 4,7 ppm, 1H permutável; 4,45 ppm, 2H, d; 4,2 ppm, 1H, m; 3,7 ppm, 1H, m; 3,4 ppm, 1H, dd; 3,05 ppm, 2H, d; 2,9 a 2,5 ppm, 3H, m + d + d; 2,8 ppm, 3H, s 2,2 ppm, 2H, t; 1,9 a 1,6 ppm, 4H, m. |

QUADRO I Continuação 11

| EXEMPLO | R | m | K | p | L  | Espectro RMN (dissolvente)  |
|---------|---|---|---|---|--|---|
| 39      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{--- N --- CH}_3 \\   \\ \text{O=C-C=CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>7,2 ppm, 4H, m ; 5,1 ppm e 5 ppm, 2H, 2s ; 3,95 ppm, 1H, m ; 2,55 ppm, 3H, s ; 3,7 a 3,1 ppm, 6H, 4m ; 2,8 ppm, 3H, s ; 2,3 ppm, 2H, m ; 1,95 ppm, 3H, s ; 1,75 ppm, 2H, m  |
| 40      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{--- N --- CH}_3 \\   \\ \text{O = C-H} \end{array}$                        | RMN (CDCl <sub>3</sub> ) base<br>8,2 a 8,05 ppm, 1H, 2s ; 7,2 ppm, 2H, m ; 7,1 ppm, 2H, m ; 4,3 e 3,35 ppm, 1H, 2m ; 3,7 ppm, 1H, m ; 3,4 ppm, 1H, dd ; 3,1 ppm, 2H, m ; 2,9 e 2,85 ppm, 3H, 2s ; 2,8 ppm, 2H, m ; 2,6 ppm, 1H, dd ; 2,3 a 1,1 ppm, 6H, m |
| 41      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{--- N --- CH}_3 \\   \\ \text{O = C-CH}_2\text{-O-CH}_3 \end{array}$       | RMN (DMSO d <sub>6</sub> ) sal<br>11,3 ppm, 1H permutável D <sub>2</sub> O, m ; 7,3 a 7 ppm, 4H, m ; 4,55 e 3,9 ppm, 1H, 2m ; 4,15 e 4,05 ppm, 2H, 2s ; 4 ppm, 1H, m ; 3,7 a 3 ppm, 11H, m+dd+m+s+dd+m  |

QUADRO I Continuação 12

| EXEMPLO | R | m | K | p | L  | Espectro RMN (dissolvente)  |
|---------|---|---|---|---|--|---|
| 42      |   | 1 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{--- N---CH}_3 \\   \\ \text{O=C-O---CH=CH}_2 \end{array}$  | RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>11,05 ppm, 1H <u>permutável</u> ; 7,3 a 7 ppm, 5H, <u>2m</u> ; 4,8 ppm, 1H, <u>d</u> ; 4,05 ppm, 1H, <u>dd</u> ; 4,2 ppm, 1H, <u>m</u> ; 3,95 ppm, 1H, <u>m</u> ; 3,7 a 3 ppm, 8H, <u>m+dd+2m+dd</u> ; 2,8 ppm, 3H, <u>s</u> ; 2,3 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1,75 ppm, 2H, <u>m</u>   |
| 43      |   | 0 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{--- N --- CH}_3 \\   \\ \text{O=C-O---CH}_2 \\   \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$ | RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) sal<br>7,15 ppm, 4H, <u>m</u> ; 6,6 ppm, 2H, <u>s</u> ; 3,85 ppm, 1H, <u>m</u> ; 3,75 ppm, 2H, <u>d</u> ; 3,25 ppm, 1H, <u>m</u> ; 3,15 a 2,75 ppm, 6H, <u>m</u> ; 2,7 ppm, 3H, <u>s</u> ; 2,2 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1,95 a 1,5 ppm, 5H, <u>m</u> ; 0,9 ppm, 6H, <u>d</u> ; 4,5 ppm, 2H, <u>s</u> (muito raso e muito largo) <u>permutável</u> |
| 44      |   | 0 |   | 0 | $\begin{array}{c} \text{--- N --- CH}_3 \\   \\ \text{O=C-O---CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$   | RMN (CDCl <sub>3</sub> ) base<br>7,15 ppm, 4H, <u>m</u> ; 4,2 a 3,8 ppm, 1H, <u>m</u> ; 4,0 ppm, 2H, <u>t</u> ; 3,3 a 3,0 ppm, 5H, <u>m</u> ; 2,9 ppm, 2H, <u>dd</u> ; 2,8 ppm, 3H, <u>s</u> ; 2,1 ppm, 2H, <u>m</u> ; 1,9 a 1,5 ppm, 6H, <u>m</u> ; 0,95 ppm, 3H, <u>t</u>   |

EXEMPLO 45 ESTUDO FARMACOLÓGICO

a) Ensaio de "Tail-Flicks" (Tremores ou movimentos da cauda) no rato

O antagonismo dos receptores  $5HT_{1A}$  dos compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção foi demonstrado pelo processo descrito por Millan e Colag. ["Neurosci Lett." (1989), 107, p.227-232].

A injeção de 8-OH-DPAT por via sub-cutânea induz espontaneamente no rato, movimentos da cauda ("Tail-Flicks"). Estes movimentos são reduzidos de maneira específica pelos antagonistas dos receptores  $5HT_{1A}$ . As  $DE_{50}$ , quer dizer as doses de compostos de fórmula geral I que reduzem 50% da acção da 8-OH-DPAT, estão reunidas no quadro II.

QUADRO II

| COMPOSTO DO EXEMPLO | DE <sub>50</sub> mg/Kg - Via s.c. |
|---------------------|-----------------------------------|
| 8                   | 1,25                              |
| 9                   | 0,31                              |
| 11                  | 2,50                              |
| 12                  | 2,50                              |
| 13                  | 1,25                              |
| 14                  | 0,02                              |
| 15                  | 1,25                              |
| 21                  | 0,63                              |
| 22                  | 1,25                              |
| 23                  | 2,50                              |
| 24                  | 1,25                              |
| 28                  | 2,50                              |
| 31                  | 0,31                              |
| 42                  | 1,25                              |
| 44                  | 2,5                               |

b) Teste de ligação sigma ("in Vitro")

A afinidade dos compostos de fórmula geral I preparados pelo processo de acordo com a presente invenção para o receptor sigma, no tecido cerebral, foi calculada pelo grau de inibição da ligação de um radioligando do sítio sigma, por intermê-



dio de experiências de competição "in vitro".

O protocolo experimental utilizado é o descrito por WEBER e Colab. "Proc. Nat. Acad. Sci. USA", (1986), 83, 8784-8788.

O ligando é a 1,3-di-(2-[5-<sup>3</sup>H]-tolil)-guadinida (Dupont de Nemours - 55 Ci/mmole) na concentração final de 2nM.

A preparação membranar é uma suspensão de microssomas do sistema nervoso central de cobaia utilizada com a concentração final de 0,5 mg de prot./ml.

A fixação não específica é determinada na presença de 10  $\mu$ M de haloperidol.

Os resultados, apresentados no quadro III, para ilustrar a presente invenção, são expressos em  $CI_{50} = K.0,5$  (M).

QUADRO III  
 Innibição da ligação de [3H] ditolilo guanidina

| COMPOSTO DO EXEMPLO | CI <sub>50</sub> EM M |
|---------------------|-----------------------|
| 9                   | 3.10 <sup>-8</sup>    |
| 12                  | 3.10 <sup>-8</sup>    |
| 15                  | 1.10 <sup>-7</sup>    |
| 18                  | 8.10 <sup>-8</sup>    |
| 19                  | 3.10 <sup>-8</sup>    |
| 24                  | 2.10 <sup>-8</sup>    |
| 31                  | 2.10 <sup>-7</sup>    |
| 42                  | 5.10 <sup>-8</sup>    |
| 43                  | 4.10 <sup>-9</sup>    |
| 44                  | 4.10 <sup>-8</sup>    |

EXEMPLO 46 COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

Comprimidos doseados com 5mg de cloridrato de N-[1-(1-benzociclo-  
 butenil-metil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de propilo  
(B.M.P.M.C.P.)

|                |       |
|----------------|-------|
| B.M.P.M.C.P.   | 5 g   |
| Amido de trigo | 100 g |
| Amido de milho | 20 g  |



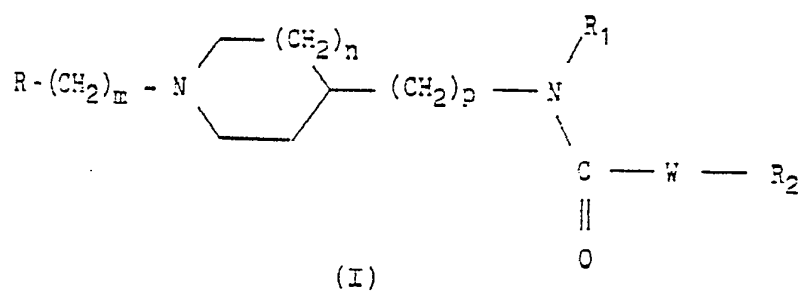
Estearato de magnésio 20 g

Talco 20 g

para 1000 comprimidos de 5 mg de ingrediente activo

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

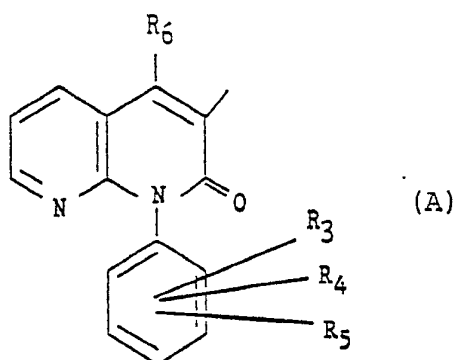
1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral I



na qual

- m representa o número zero, 1, 2, 3 ou 4;
- n e p representam, cada um, o número zero, 1 ou 2;

- W representa um átomo de oxigênio, um radical -NH-, ou uma ligação simples;
- R representa um radical 1,2-di-hidro-2-oxo-1-fenil-1,8-naftiridino-3-ilo de fórmula geral

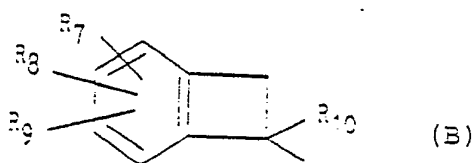


(na qual

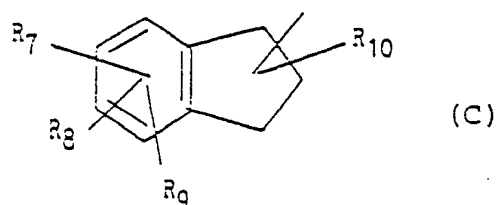
$R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$ , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um radical alquilo ou alcoxi comportando 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil, alquilo poli-halogenado comportando 1 a 6 átomos de carbono ou alquiltio comportando 1 a 6 átomos de carbono; e

$R_6$  representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxil);

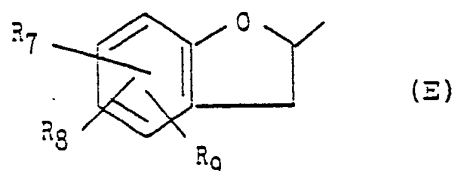
um radical benzociclo-1-butenilo de fórmula geral



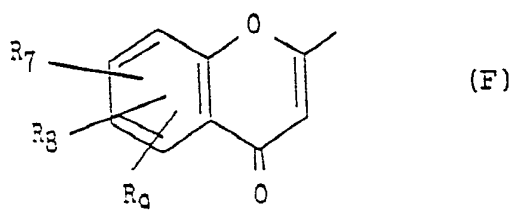
um radical indanilo de fórmula geral



um radical 2,3-di-hidro-2-benzofuranilo de fórmula geral



ou um radical 4-oxo-4H-2-cromenilo de fórmula geral



em que:

- R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> e R<sub>9</sub> iguais ou diferentes representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um radical alquilo ou alcoxi comportando 1 a 6 átomos de carbono, alquilo poli-halogenado comportando 1 a 6 átomos de carbono ou hidroxil, ou R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> ou R<sub>8</sub> e R<sub>9</sub> considerados em conjunto formam um radical metilenodioxil, etilenodioxil, um

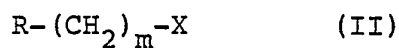
- ciclo furânico ou di-hidrofurânico; e
- $R_{10}$  representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo comportando 1 a 6 átomos de carbono;
  - $R_1$  representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo comportando 1 a 6 átomos de carbono ou arilo, com a condição, contudo, de quando simultaneamente R representa um radical indanilo, p representa o número zero e W representa uma ligação simples,  $R_1$  não representar um radical arilo;
  - $R_2$  representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo comportando 1 a 6 átomos de carbono, alceno comportando 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo comportando 4 a 7 átomos de carbono, benzilo ou fenilo (cada um eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, radicais hidroxil, alquilo ou alcoxi comportando 1 a 6 átomos de carbono), aralquilo comportando 7 a 12 átomos de carbono, um radical alcoxialquilo comportando 2 a 7 átomos de carbono ou alquilo poli-halogenado comportando 1 a 6 átomos de carbono;

e dos seus isômeros ópticos e dos seus sais de adição com um ácido orgânico ou inorgânico aceitável sob o ponto de vista farma-

cêutico,

caracterizado pelo facto de se condensar:

- um composto de fórmula geral

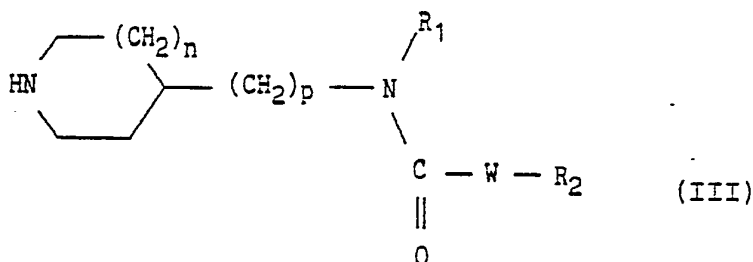


na qual

R e m têm os significados definidos antes; e

X representa um átomo de halogéneo ou um radical  
tosiloxi ou mesiloxi;

- com um composto de fórmula geral



na qual

n, p, R<sub>1</sub>, W e R<sub>2</sub> têm os significados definidos antes;

sendo os compostos de fórmula geral I assim obtidos, eventualmente:

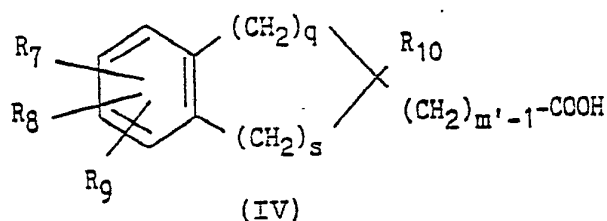
- salificados com um ácido inorgânico ou orgânico  
aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, ou

- separados nos seus isómeros ópticos, os quais podem  
ser, por sua vez, salificados.

...



2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I, na qual o símbolo R representa exclusivamente um radical de fórmula geral B ou um radical de fórmula geral C, caracterizado pelo facto:  
 - de se fazer reagir um composto de fórmula geral

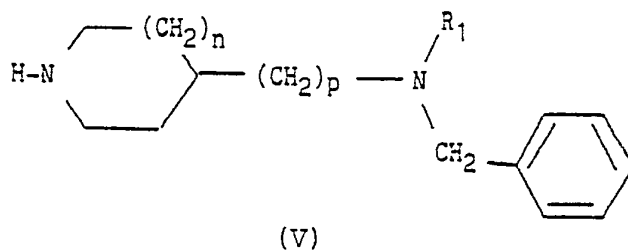


na qual

$R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  têm os significados definidos antes;

$m'$  representa o número 1, 2, 3 ou 4,  $q$  e  $s$  representam, cada um, o número 0, 1 ou 2, com condição, contudo, de  $q+s$  ser igual a 1 ou 2;

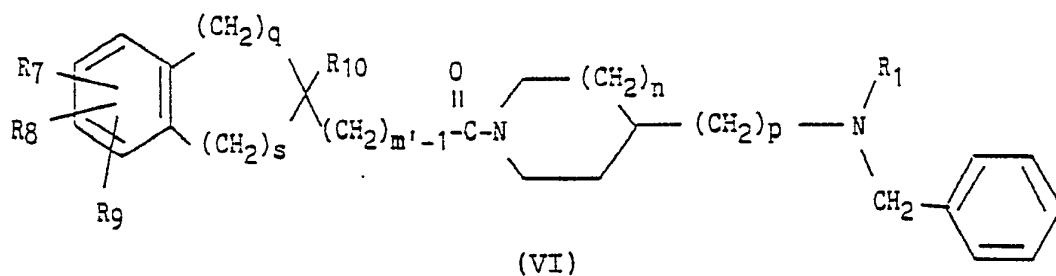
com um composto de fórmula geral



na qual

$n$ ,  $p$  e  $R_1$  têm os significados definidos antes;

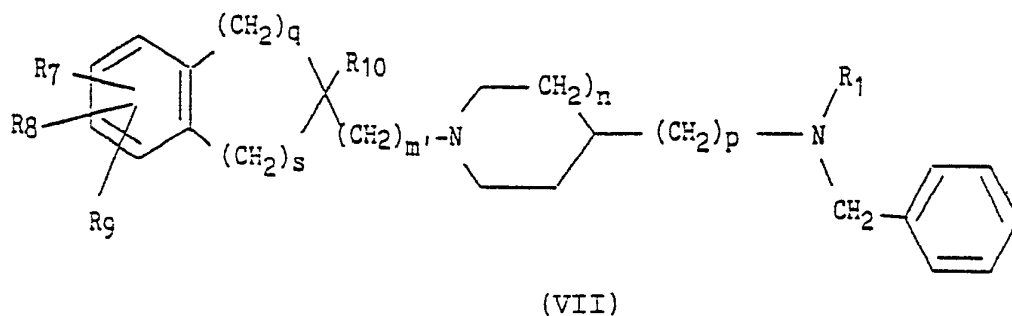
para se obter um composto de fórmula geral



na qual

$R_1, R_7, R_8, R_9, R_{10}, m', n, p, q$  e  $s$  têm os significados definidos antes;

- que se faz reagir com hidreto de lítio e de alumínio para se obter um composto de fórmula geral

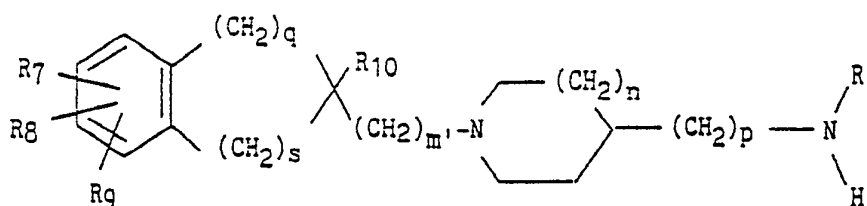


na qual

$R_1, R_7, R_8, R_9, R_{10}, m', n, p, q$  e  $s$  têm os significados definidos antes;

- que se faz reagir com o hidrogênio, na presença de um catalisador tal como o  $PtO_2$  ou  $Pd/C$ , no seio de um dissolvente alcoólico, na presença de uma quantidade estequiométrica de ácido clorídrico ou acético, para se obter um composto de fórmula ge-

ral



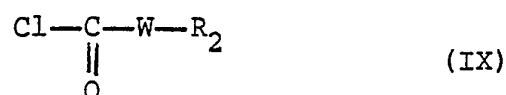
(VIII)

na qual

$R_1, R_7, R_8, R_9, R_{10}, m', n, p, q$  e  $s$  têm os significados definidos antes;

o qual, em seguida, quer:

- se faz reagir com um composto de fórmula geral



na qual

$R_2$  tem o significado definido antes, mas não representa um átomo de hidrogênio; e

W representa uma ligação simples ou um átomo de oxigênio;

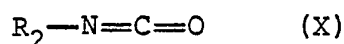
para se obter os compostos correspondendo à fórmula geral I, na qual o símbolo R representa um radical de fórmula geral B ou C, o símbolo W representa uma ligação simples ou um átomo de oxigênio, o símbolo  $R_2$  tem o significado definido antes mas não



representa um átomo de hidrogênio e o símbolo m tem o significado definido antes com exceção do número zero,

- ou se faz reagir com ácido fórmico na presença de anidrido acético para se obter os compostos correspondendo à fórmula geral I na qual o símbolo R representa um radical de fórmula geral B ou C, o símbolo W representa uma ligação simples e o símbolo R<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogênio,

- ou se faz reagir com um composto de fórmula geral



na qual

R<sub>2</sub> tem o significado definido antes mas não representa um átomo de hidrogênio,

para se obter os compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R representa um radical de fórmula geral B ou C, o símbolo W representa um radical -NH-, o símbolo R<sub>2</sub> tem o significado definido antes mas não representa um átomo de hidrogênio;

sendo os compostos de fórmula geral I assim obtidos, eventualmente:

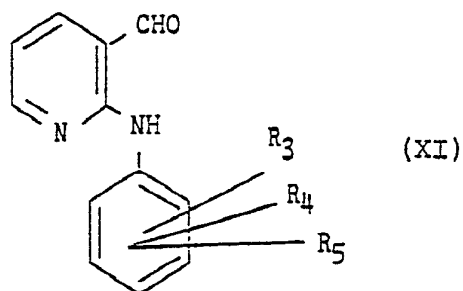
- salificar com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, ou

- separados nos seus isômeros ópticos, os quais podem ser, por sua vez, salificados.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R

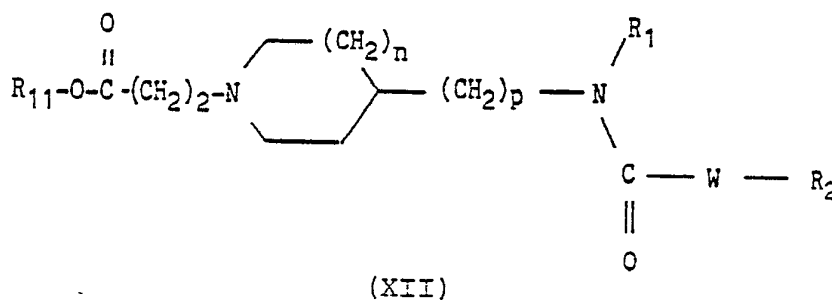


representa um radical de fórmula geral A e o símbolo m representa um número igual a 1, caracterizado pelo facto:  
 - de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

$R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  têm os significados definidos antes, com um composto de fórmula geral



na qual

$n$ ,  $p$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  e  $W$  têm os significados definidos antes; e

$R_{11}$  representa um radical alquilo com 1 a 3 átomos de carbono;

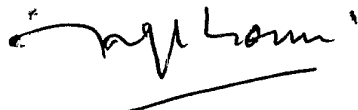
na presença do hidreto de sódio;



sendo os compostos de fórmula geral I assim obtidos, eventualmen-  
te:

- salificados com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o  
ponto de vista farmacêutico, ou
- separados nos seus isómeros ópticos, os quais podem ser, por  
sua vez, salificados.

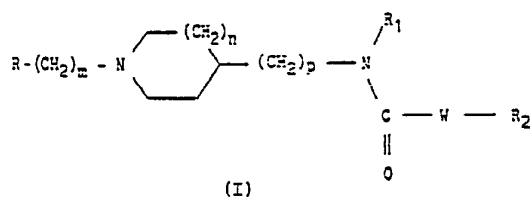
Lisboa, 17 de Maio de 1991  
o Agente Oficial da Propriedade Industrial



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DA AMINO-PIPERIDINA, DA AMINO-PIRROLIDINA E DA AMINO-PER-HIDROAZEPINA"

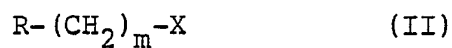
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



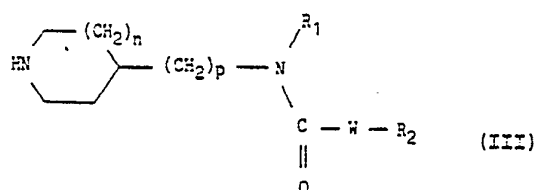
dos seus isômeros ópticos e dos seus sais de adição com um ácido orgânico ou inorgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

que consiste em se condensar:

- um composto de fórmula geral



- com um composto de fórmula geral



sendo os compostos de fórmula geral I assim obtidos eventualmen-  
te:

- salificados com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, ou
- separados nos seus isómeros ópticos, os quais podem ser, por sua vez, salificados.

Aplicação em farmácia como medicamentos.

Lisboa, 17 de Maio de 1991

• Agente Oficial de Propriedades Industriais

