



(I O) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 92361 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D453/02 A

A61K031/435 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.11.21</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1988.11.23 WO 88US 88042</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.05.31</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 03/95 1995.03.03</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> PFIZER INC. 235 EAST 42ND STREET NEW YORK, N.Y. 10017 US</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> JOHN ADAMS LOWE III US</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT</p>
--	---

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES TERAPÊUTICOS QUINUCLIDINA

(57) *Resumo:*

[Fig.]

92361

PFIZER INC.

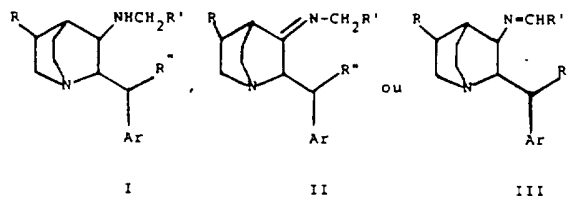
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES TERAPÊUTICOS QUINUCLIDINA"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de uma série de cis-3-[(cíclico)metilamino-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidinas, cis-3-[(cíclico)metilimino-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidinas e cis-3-[(cíclico)metilenoamino-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidinas, de fórmulas (I), (II) ou (III):



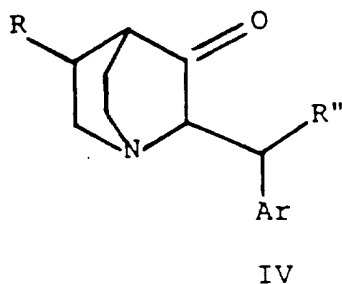
ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em que Ar é tienilo, fenilo, fluorofenilo, clorofenilo ou bromofenilo; R é hidrogénio ou alquilo que tem de um até quatro átomos de carbono; R' é, por exemplo, cicloalquilo que tem de cinco até sete átomos de

[Handwritten signature]

carbono; e R' é, por exemplo, alquilo de cadeia ramificada que tem de três até quatro átomos de carbono.

Estes compostos particulares são úteis como antagonistas da substância P e, por conseguinte, têm valor no tratamento de desordens gastrointestinais, desordens do sistema nervoso central, doenças inflamatórias e dores ou enxaqueca. Os compostos preferidos membros da série referida incluem cis-3-[(2-clorofenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, cis-3-[(2-trifluorofenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, e cis-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina.

O referido processo consiste, por exemplo, em se condensar um correspondente composto 2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidin-3-ona da fórmula IV:



com uma (cíclico)metilamina da fórmula R'CH₂NH₂, para formar o desejado produto final imina de fórmula de estrutura II.

O invento refere-se a novos e úteis derivados de quinuclidina de interesse no campo da química médica e da quimioterapia. Mais particularmente, diz respeito a uma nova série de cis-3-[(cíclico)metilamino-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidinas, cis-3-[(cíclico)metilimino-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidinas e cis-3-[(cíclico)metilenoamino-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidinas, incluindo os seus sais farmacologicamente aceitáveis, que tem um valor especial tendo em vista a sua capacidade em antagonizar a substância P. Nesta perspectiva, estes compostos são úteis no tratamento de distúrbios gastrointestinais, distúrbios do sistema nervoso central, doenças inflamatórias e dor ou enxaqueca. O invento também inclui um novo método de terapia dentro do seu âmbito.

Técnica de base

E. J. Warawa na Patente dos E.U.A. Nº 3 560 510 revela certas 3-amino-2-benzidril-quinuclidinas como sendo úteis como agentes diuréticos, com os correspondentes compostos 3-benzilamino não substituídos actuando como intermediários para as mesmas. Adicionalmente, E. J. Warawa et al. no Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 18, p. 587 (1975) estende este trabalho a outros membros da série em que a porção 3-amino é quer etilamino, β -feniletilamino, β -isopropilamino quer 2-furfurilamino, mas em nenhum exemplo há qualquer substituição no próprio grupo fenilo e a porção 2-benzidril é sempre substituída (ou não substituída) simetricamente. Além do que, nenhum dos documentos anteriormente mencionados ensina ou sugere que qualquer destes compostos seja útil como antagonista da substância P.

A substância P é um undecapeptídeo que ocorre naturalmente pertencendo à família taquicinina dos peptídeos, sendo estes últimos assim chamados por causa da sua pronta acção



estimuladora sobre o tecido do músculo liso. Mais especificamente, a substância P é um neuropeptídeo farmacologicamente activo que é produzido nos mamíferos (tendo originalmente sido isolada a partir das entranhas) e possui uma sequência de aminoácido característica que é ilustrada por D. F. Veber et al. na Patente dos E.U.A. Nº 4 680 283. O largo envolvimento da substância P e outras taquicininas na patofisiologia de numerosas doenças tem sido amplamente demonstrado na técnica. Por exemplo, foi recentemente mostrado que a substância P está envolvida na transmissão da dor ou enxaqueca [ver B. E. B. Sandberg et al., Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 25, p. 1009 (1982)], bem como nas desordens do sistema nervoso central tais como ansiedade e esquizofrenia, nas doenças respiratórias e inflamatórias tais como asma e artrite reumatóide, respectivamente, e nas doenças e desordens gastrointestinais do tracto GI, como colite ulcerativa e doença de Crohn, etc. (ver D. Regoli em "Trends in Cluster Headache", editado por F. Sicureti et al., Elsevier Scientific Publishers, Amsterdão, 1987, pp. 85-95).

No passado recente, têm sido feitas algumas tentativas para produzir substâncias semelhantes aos peptídeos que sejam antagonistas da substância P e outros peptídeos taquicinina de maneira a tratarem mais eficazmente as várias desordens e doenças anteriormente referidas. A natureza semelhante aos peptídeos de tais substâncias torna-as também lábeis de um ponto de vista metabólico para servir como agentes terapêuticos práticos no tratamento da doença. Os antagonistas não peptídicos do presente invento, por outro lado, não possuem esta desvantagem, sendo muito mais estáveis de um ponto de vista metabólico do que os agentes da técnica anterior previamente discutidos.

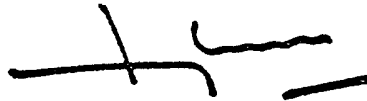
alcoxilo, piridilo, hidroxipiridilo, quinolinilo, indolilo, naftilo, alcoxinaftilo que tem de um até três átomos de carbono na porção alcoxilo, bifenilo, 2,3-metilenodioxifenilo ou fenilo facultativamente substituído com até dois substituintes escolhidos entre ciano, nitro, amino, N-monoalquilamino que tem de um até três átomos de carbono na porção alquilo, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, alquilo que tem de um até três átomos de carbono, alcoxilo que tem de um até três átomos de carbono, aliloxilo, hidroxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo que tem de um até três átomos de carbono na porção alcoxilo, benzilóxicarbonilo, carboxibenziloxilo, alcóxicarbonilbenziloxilo que tem de um até três átomos de carbono na porção alcoxilo, carboxamido ou N,N-dialquilcarboxamido que tem de um até três átomos de carbono na porção alquilo; e R' é alquilo de cadeia ramificada que tem de três até quatro átomos de carbono, alcenilo de cadeia ramificada de cinco até seis átomos de carbono, cicloalquilo que tem de cinco até sete átomos de carbono, furilo, tienilo, piridilo, indolilo, bifenilo ou fenilo facultativamente substituído com até dois substituintes escolhidos de entre flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, alquilo que tem de um até três átomos de carbono, fenilalquilo C₁-C₃, alcoxilo que tem de um até três átomos de carbono, aliloxilo, hidroxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo que tem de um até três átomos de carbono na porção alcoxilo, ou benzilóxicarbonilo, com a condição de que o dito R' seja sempre diferente de fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo ou alquilfenilo não substituídos quando o dito R' é fenilo, pirrolilo ou tienilo não substituído e Ar seja diferente de tienilo. Existe também a intenção de incluir dentro do alcance deste invento os estereoisômeros e formas marcadas radioativamente dos novos compostos.

Os compostos do invento são úteis como antagonistas da substância P, i.e., eles possuem a capacidade de antagonizar os efeitos da substância P nos seus locais de recepção nos mamíferos

e, por conseguinte, eles são capazes de funcionar como agentes terapêuticos no tratamento das desordens e doenças anteriormente mencionadas num mamífero afligido. Adicionalmente, os compostos de fórmula II e III são também úteis como intermediários para a preparação dos produtos finais de fórmula I.

Um grupo preferido de compostos do presente invento de interesse particular são os de fórmula de estrutura II e III em que Ar é fenilo, R é hidrogénio, R' é 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo ou 2-metoxifenilo e R'' é também fenilo. Outro grupo de compostos preferidos de interesse particular é o de fórmula de estrutura I em que Ar é fenilo, R é hidrogénio, R' é fenilo ou 2-tienilo e R'' é fenilo substituído; os compostos especialmente preferidos dentro deste último grupo incluem aqueles em que R'' é 3-metoxifenilo ou 4-metoxicarbonilfenilo. Ainda um outro grupo de compostos preferidos do presente invento de particular interesse é o de fórmula de estrutura I em que Ar é fenilo, R é hidrogénio, R' é piridilo, indolilo ou fenilo substituído e R'' é também fenilo; os compostos especialmente preferidos dentro deste grupo incluem aqueles onde R' é 4-piridilo, 3-indolilo, fluorofenilo, difluorofenilo, clorofenilo, trifluorometilfenilo, alquil-(C₁-C₃)fenilo tal como 4-metilfenilo, alcoxi(C₁-C₃)fenilo tal como metoxifenilo e alcoxi(C₁-C₃)carbonilfenilo tal como 4-metoxicarbonilfenilo. A configuração preferida para os compostos de fórmula de estrutura I e III é cis em relação aos substituintes localizados nas posições 2 e 3 do núcleo quinuclidina.

De especial interesse neste contexto são os compostos membros deste invento típicos e preferidos cis-3-[(2-clorofenil)-metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, cis-3-[(2-trifluorometilfenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina e cis-3-[(2-metoxifenil)-metilamino]-2-benzidrilquinuclidina e os seus sais por adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis. Estes compostos chave são



todos potentes antagonistas da substância P e, por conseguinte, de valor quando empregados em terapia pelas várias razões anteriormente discutidas.

Estão também incluídos dentro do âmbito deste invento várias novas composições farmacêuticas úteis para o tratamento de desordens gastrointestinais, desordens do sistema nervoso central, doenças inflamatórias e dor ou enxaqueca num mamífero em necessidade de um tal tratamento, que compreende um agente de suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto escolhido do grupo de derivados de quinuclidina que têm a fórmula I, II ou III, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que Ar, R, R' e R'' são, cada um deles, como previamente foi definido, com a condição de que o referido R'' seja sempre diferente de fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo ou alquilfenilo não substituídos quando o referido R' é fenilo, pirrolilo ou tienilo não substituídos e Ar é diferente de tienilo. Adicionalmente, há também a intenção de se incluírem as composições farmacêuticas do mesmo tipo em que o ingrediente activo, como foi anteriormente definido, está presente numa quantidade que é eficaz para antagonizar os efeitos da substância P nos seus locais de recepção nos referidos mamíferos.

Está também ainda incluído dentro do âmbito deste invento um novo método para o tratamento de desordens gastrointestinais, desordens do sistema nervoso central, doenças inflamatórias e dor ou enxaqueca num mamífero em necessidade de um tal tratamento, que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto escolhido do grupo de derivados de quinuclidina que têm a fórmula I, II ou III, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que Ar, R, R' e R'' são, cada um deles, como previamente foi definido,

mas sem a condição já referida. Adicionalmente, está também incluído dentro do âmbito deste invento um novo método para antagonizar os efeitos da substância P nos seus locais de recepção num mamífero com necessidade de um tal tratamento, que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto escolhido do grupo de derivados de quinuclidina que têm a fórmula I, II ou III, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que Ar, R, R' e R'' são, cada um deles, como previamente foi definido, mas sem a condição já referida, numa quantidade que é eficaz para antagonizar os efeitos da substância P nos seus locais de recepção nos referidos mamíferos.

Por conseguinte, o novo método de tratamento que é um aspecto do presente invento engloba necessariamente a utilização não só dos velhos mas também dos novos compostos para os propósitos aqui presentes, visto que ele inclui adicionalmente a nova utilização de compostos conhecidos de fórmula I, II ou III tais como aqueles em que Ar é fenil não substituído, R é hidrogénio, R' é fenil, 2-pirrolilo ou 2-tienilo não substituídos e R'' é também fenilo não substituído.

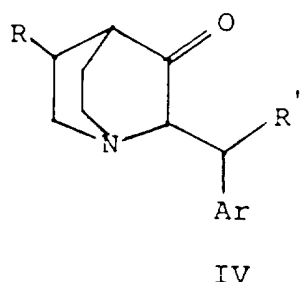
Descrição Detalhada

De acordo com o processo empregue para a preparação dos novos compostos cis-3-[(cíclico)metilamino-2-[(α-substituído)-arilmetil]quinuclidina de fórmula I deste particular invento, um composto 3-[(cíclico)metilimino-2-[(α-substituído)-arilmetil]quinuclidina de fórmula II ou um composto cis-3-[(cíclico)metileno-amino-2-[(α-substituído)-arilmetil]quinuclidina de fórmula III, em que Ar, R, R' e R'' são, cada um deles, como previamente foi definido com a condição já referida, é sujeito à acção redutora

selectiva de um agente de redução metálico tal como um hidreto de metal semelhante a um borano-hidreto, alano-hidreto ou um hidreto de metal complexo como o hidreto de alumínio e lítio ou hidreto de boro e sódio, ou um complexo organo-metálico tal como sulfureto de borano-metilo, 9-borobicyclononano (9-BBN), trietilsilano e semelhantes. Em geral, o passo de redução é levado a cabo num solvente orgânico inerte na reacção a uma temperatura que se situa numa gama desde cerca de 0 °C até cerca de 120 °C até o passo de redução para formar o produto final cis-3-[(cíclico)metilamino-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidina estar substancialmente completo. A temperatura de reacção preferida para o passo de redução situa-se muitas vezes na parte inferior da gama referida anteriormente, e.g., a cerca de 15-40 °C, sendo normalmente mais preferida a temperatura ambiente (ca. 20 °C) ou uma próxima. A pressão da reacção não é crítica, e.g., uma pressão de reacção desde cerca de 0,5 até cerca de 2,0 atmosferas, sendo normalmente preferida a pressão ambiente (i.e., cerca de uma atmosfera) ou uma próxima. Os solventes orgânicos inertes na reacção para utilizar nesta conexão incluem solventes práticos polares tais como ácido metanossulfónico e ácido trifluoroacético no caso de trietilsilano, e solventes apráticos polares ou não polares tais como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, benzeno e éteres semelhantes a éter, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, tetra-hidrofurano, dioxano e 1,2-dimetoxietano (glima) e dimetilcelossolve no caso dos outros hidretos de metal. Uma incorporação preferida envolve a utilização de 9-borobicyclononano como agente de redução num meio solvente etéreo, tal como um éter cíclico semelhante ao tetra-hidrofurano ou ao dioxano, ou um éter derivado de glicol semelhante a 1,2-dimetoxietano a uma temperatura que se situa na gama desde cerca da temperatura ambiente (ca. 20 °C) até à temperatura de refluxo da mistura de reacção. Nesta via, o desejado isómero cis do produto final é produzido com um alto grau de selectividade. Quando se

completa o passo de redução, o desejado produto final metilamina é prontamente recuperado da mistura de reação por qualquer número dos processos convencionais bem conhecidos dos peritos na técnica.

Os novos compostos 3-[(cíclico)metilimino-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidinas de fórmula II, que são requeridos para a preparação dos novos produtos finais de fórmula I, são também úteis como antagonistas da substância P. Eles são, por sua vez, preparados pela condensação de um composto correspondente 2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidin-3-ona de fórmula IV:



em que Ar, R e R' são cada um deles definidos como foi dito anteriormente, com uma (cíclico)metilamina da fórmula $R'CH_2NH_2$, em que R' é também definido como acima, para formar o desejado produto final imina de fórmula de estrutura II.

Esta reação particular é normalmente levada a cabo pelo aquecimento conjunto dos dois reagentes a uma temperatura elevada num solvente orgânico inerte na reação, tal como um solvente hidrocarboneto aromático semelhante ao benzeno, tolueno e xileno, e de preferência na presença de uma quantidade catalítica de um agente de condensação ácido adequado semelhante ao

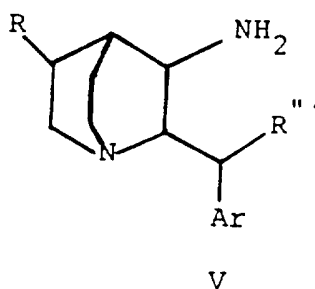
ácido p-toluenossulfônico ou ácido canforsulfônico, de tal maneira que a água formada como produto lateral na reação é a seguir imediatamente recolhida à medida que destila no ponto de ebulição do solvente. Alternativamente, a reação também pode ser levada a cabo pela utilização de um agente de desidratação semelhante ao tetracloreto de titânio num solvente orgânico inerte na reação, tal como um éter cíclico semelhante a tetra-hidrofurano ou dioxano.

Em qualquer das vias, a reação de condensação geral a todos os respeito é normalmente conduzida a uma temperatura que se situa numa gama desde cerca de 35 °C até cerca de 140 °C e preferivelmente a cerca de 65-110 °C até a condensação estar substancialmente completa, i.e., até não se formar mais água de reação, e isto requererá normalmente um período de pelo menos cerca de uma hora e preferivelmente até cerca de 16-24 horas.

Não obstante serem normalmente requeridas proporções de reagentes substancialmente equimolares, é preferível na prática empregar um excesso da base (cíclico)metilamina, e.g., até cerca de 2,0 mole de amina por mole do material de partida 2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidin-3-ona, de maneira a assegurar a completação da reação sem provocar, em qualquer grau significativo, a ocorrência de reações laterais não desejadas. Depois da reação estar completa, o produto final metilamina desejado é então facilmente isolado da mistura de reação de uma maneira convencional; e.g., concentrando primeiro a referida mistura in vacuo e depois disso triturando o resíduo com um solvente adequado tal como isopropanol, seguido por recristalização a partir do mesmo solvente ou de tetra-hidrofurano se necessário, ou doutro modo como no próximo e final passo de redução para produzir o desejado produto final metilamina sem qualquer purificação posterior antes de ser empregue.

Os materiais de partida requeridos para a preparação dos novos compostos 3-[(cíclico)metilimino-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidina de fórmula II deste invento são quaisquer deles compostos conhecidos que estão prontamente disponíveis comercialmente como muitas das aminas de fórmula $R'CH_2NH_2$ (e.g., benzilamina ou ciclo-hexilamina, etc.), ou estão descritos na literatura como a 2-benzidrilquinuclidin-3-ona (ver E. J. Warawa na Patente dos E.U.A. Nº 3 560 510), ou então podem ser facilmente sintetizadas pelos peritos na técnica a partir de reagentes químicos comuns e utilizando métodos convencionais de síntese orgânica. Por exemplo, os compostos 2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidin-3-ona são prontamente preparados a partir da conhecida quinuclidin-3-ona [C. R. Cleme et al., no Journal of the Chemical Society (Londres), p. 1241 (1939)] via uma sequência de reacção de dois passos que envolve (1) a condensação com um composto aldeído apropriado de fórmula $R''CHO$ para formar a correspondente 2-(α -substituído)-metilideno-quinuclidin-3-ona, seguida pelo (2) tratamento do último intermediário com brometo de arilmagnésio, tal como brometo de fenilmagnésio, numa reacção de Grignard para se obter o desejado material de partida 2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidin-3-ona (e.g., ver Preparações A-C a este propósito).

Os novos compostos cis-3-[(cíclico)metilenoamino]-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidina de fórmula III, que são também utilizados para preparar os novos produtos finais de fórmula I e adicionalmente são também úteis como antagonistas da substância P, são preparados por condensação de um composto correspondente 3-amino-2-[(α -substituído)-fenilmetil]quinuclidina da fórmula V:

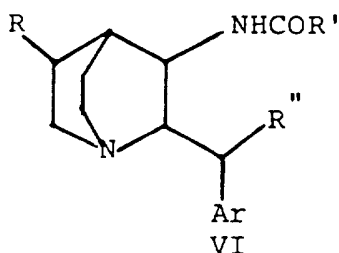


em que Ar, R e R' são cada um deles definidos como foi já dito, com um composto aldeído cíclico apropriado da fórmula R'CHO, em que R' é também definido como acima, para formar o desejado produto final metilenoamina de fórmula de estrutura III.

Esta reacção particular é normalmente levada a cabo da mesma maneira que a descrita previamente para a reacção de condensação entre as quinuclidin-3-onas de fórmula IV e as aminas R'CH₂NH₂ para formar as iminas de fórmula II, excepto que na presente instância é preferível empregar um excesso do reagente aldeído R'CHO mais do que o composto base 3-amino, de maneira a assegurar a completação da reacção com pequena ou nenhuma formação de produto lateral que pode possivelmente contaminar o desejado produto final de fórmula de estrutura III. Na prática, encontrou-se ser mais conveniente utilizar até cerca de 3,0-6,0 mole de aldeído cíclico por mole de material de partida 3-amino-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidina para os propósitos aqui presentes. Quando se completa a redução, o desejado produto final metilenoamina é ou isolado e purificado da mesma maneira que a previamente descrita para o composto correspondente metilenoamina, ou então utilizado como substrato sem qualquer purificação posterior no próximo e final passo de redução para formar o desejado produto final metilamina de fórmula de estrutura I.

Os materiais de partida requeridos para a preparação dos novos compostos cis-3-[(cíclico)metilenoamino]-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidina de fórmula III são ou compostos conhecidos que estão prontamente disponíveis comercialmente como muitos dos aldeídos de fórmula R'CHO (e.g., 2,6-diclorobenzaldeído), ou estão descritos na literatura como a 3-amino-2-benzidrilquinuclidina [E. J. Warawa et al., no Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 18, p.587 (1975)], ou então podem ser facilmente sintetizadas pelos peritos na técnica a partir de reagentes químicos comuns e utilizando métodos convencionais de síntese orgânica. Por exemplo, os compostos 3-amino-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidina são prontamente preparados a partir dos compostos 3-benzilamino correspondentes de fórmula I pelo tratamento dos compostos do tipo destes últimos com formato de amônio na presença de um catalizador de metal nobre, tal como paládio sobre carbono (preferivelmente cerca de 10 % por peso), num solvente orgânico inerte na reacção, tal como alcanoil inferior como metanol, etanol ou isopropanol, a uma temperatura na gama desde cerca de 20 °C até cerca de 100 °C e de preferência à temperatura de refluxo da mistura de reacção.

Adicionalmente, os produtos finais cis-3-[(cíclico)metilamino]-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidina de fórmula I também podem ser preparados por outro caminho alternativo caracterizado por se submeter um composto 3-[(cíclico)carbonilamino]-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidina correspondente da fórmula:



A acção redutora selectiva de um agente de redução metálico adequado tal como um hidreto de metal semelhante a hidreto de borano, hidreto de alano ou hidreto complexo semelhante a hidreto de alumínio e lítio, ou um complexo organo-metálico tal como sulfureto de borano-metilo e semelhantes.

Esta reacção particular é normalmente levada a cabo da mesma maneira que a previamente descrita para a redução das correspondentes metilaminas de fórmula II e dos compostos metilenoamina de fórmula III para formar os produtos finais metilamina de fórmula I, excepto que no presente caso a temperatura de reacção se situa usualmente na gama desde cerca de 20 °C até cerca de 120 °C, com a temperatura preferida muitas vezes a ser encontrada nas vizinhanças da parte superior próxima da referida gama, e.g., a cerca de 65-100 °C, sendo usualmente mais preferida a temperatura que se situa próximo da temperatura de refluxo da mistura de reacção. Quando se completa a redução, o desejado produto final metilamina é prontamente recuperado da mistura de reacção essencialmente de mesma maneira que a anteriormente descrita.

As 3-[(cíclico)carbonilamino]-2-[(α -substituído)-aril-metil]quinoclidinas de fórmula VI, que são requeridas como material de partida para a preparação dos novos produtos finais

de fórmula I, são, por sua vez, preparadas a partir das correspondentes 3-amino-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidinas de fórmula V por reacção da mesma com um derivado activado de um ácido carboxílico conhecido de fórmula R'COOH. Isto é prontamente alcançado activando em primeiro lugar o referido composto ácido de fórmula R'COOH pela sua conversão para um derivado tal como o cloreto de ácido, o acilimidazol ou a acilazida, usando métodos convencionais ou sínteses orgânicas bem conhecidas dos peritos na técnica. Por exemplo, o ácido pode em primeiro lugar reagir num solvente orgânico inerte na reacção, tal como dioxano, tetra-hidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano (glima) ou cloreto de metileno, com um agente de activação tal como cloreto de tionilo, carbonil-diimidazole ou difenil-fosforilazida, como for o caso, facultativamente na presença de uma base orgânica tal como trietilamina, a uma temperatura na gama desde a ambiente (ca. 20 °C) até à temperatura de refluxo da mistura de reacção (e.g., a cerca de 20-80 °C), com a temperatura de reacção preferida a ser encontrada nas vizinhanças do limite inferior da referida gama (e.g., a cerca de 20-35 °C). Quando se completa este passo de reacção particular, o composto de fórmula V é a seguir adicionado à mistura e a reacção prossegue a uma temperatura desde cerca de 65 °C até cerca de 100 °C, e preferivelmente à temperatura de refluxo da mistura, até a produção do desejado derivado 3-(cíclico)carbonilamino estar substancialmente completa (e isto requererá usualmente um período de pelo menos cerca de meia hora e algumas vezes até mesmo 24 horas). Neste ponto, o desejado derivado 3-(cíclico)carbonilamino é prontamente recuperado da mistura de reacção de uma maneira convencional e depois disso reduzido para o correspondente 3-(cíclico)metilamino, i.e., o produto metilamina final de fórmula I, da maneira anteriormente descrita.

Quanto aos compostos do invento de fórmula de estrutura I em que R' é aminofenilo, estes podem ser prontamente preparados a partir dos correspondentes compostos de fórmula de estrutura I onde R' é nitrofenilo por se sujeitar simplesmente este último a hidrogenação catalítica na presença de um catalizador de metal nobre (e.g., catalizador de paládio sobre carbono), usando de preferência um meio solvente de álcool inferior tal como metanol ou isopropanol, de acordo com métodos bem conhecidos dos especialistas na técnica. Por este caminho a cis-3-[(2-metoxi-5-nitrofenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina é prontamente convertida para o correspondente composto 5-aminofenilo.

Visto que os compostos quinuclidina deste invento possuem todos pelo menos um centro assimétrico, eles são capazes de ocorrer em várias formas ou configurações estereoisoméricas. Por isso, os compostos podem existir em formas opticamente activas (+) e (-) separadas, assim como em racémicos ou nas suas misturas (\pm), e no caso destes compostos com dois centros assimétricos, eles podem existir adicionalmente como diastereómeros com os seus respectivos isómeros ópticos. O presente invento tem a intenção de incluir todas estas formas dentro do seu alcance. Por exemplo, os diastereómeros podem ser separados por métodos bem conhecidos dos especialistas na técnica, e.g., por cristalização fraccionada e métodos semelhantes, enquanto os isómeros opticamente activos podem ser obtidos resolvendo-se simplesmente os racematos via processos padrão de química orgânica que são conhecidos para estes propósitos.

Os compostos quinuclidina marcados radioactivamente de fórmulas I, II e III são úteis como meios de diagnóstico e de pesquisa nos estudos farmacocinéticos do metabolismo e em ensaios de ligação com a droga não só em animais como também no homem. As aplicações específicas em pesquisa incluem ensaios de ligação

de radioligandos, estudos de auto-radiografia e estudos de ligação in vivo, enquanto as aplicações específicas na área de diagnóstico incluem estudos do receptor da substância P no cérebro humano, tal como a regulação acima/abaixo num estado de doença, e ligação in vivo nos tecidos relevantes para inflamação, e.g., células do género imune ou células que são directamente envolvidas em desordens inflamatórias do intestino e semelhantes. Especificamente, estão incluídas entre as formas marcadas radioactivamente dos compostos quinuclidinas de fórmulas I, II e III os isótopos tritium e C¹⁴ da (-)-cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina.

Apesar de até aqui a maioria dos compostos 3-metilamino-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidina de fórmula I deste invento serem compostos básicos, como o são as correspondentes metiliminas e metilenoaminas de fórmulas II e III, todos eles são capazes de formar uma grande variedade de sais diferentes com vários ácidos orgânicos e orgânicos.

Ainda que estes sais devam ser farmacologicamente aceitáveis para administração a animais, é muitas vezes desejável na prática isolar inicialmente os compostos base quinuclidina a partir de misturas de reacção como um sal farmacologicamente inaceitável e em seguida converter simplesmente este último para o composto base livre por tratamento com um reagente alcalino e depois disso converter subsequentemente a última base livre para um sal por adição de ácido farmacologicamente aceitável. Os sais por adição de ácido dos compostos base quinuclidina deste invento são prontamente preparados tratando o composto base com uma quantidade substancialmente equivalente do ácido mineral ou orgânico escolhido no meio solvente aquoso ou num solvente orgânico adequado, tal como metanol ou etanol. Depois de

evaporação cuidadosa do solvente, o sal sólido desejado é prontamente obtido.

Os ácidos que são úteis para a preparação dos sais por adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos base quinuclidina deste invento anteriormente mencionados são os que formam sais por adição de ácido, i.e., sais que contêm aniões farmacêuticamente aceitáveis, tais como os sais hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto, nitrato, sulfato ou bissulfato, fosfato ou fosfato ácido, acetato, lactato, citrato ou citrato ácido, tartarato ou bitartarato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanossulfato, etanossulfato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e pamato (i.e., 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Os compostos quinuclidina do invento que são também de natureza acidica, e.g., onde R' é carboxifenilo, são capazes de formar sais básicos com vários catiões farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de tais sais incluem os de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso e, particularmente, os sais de sódio e de potássio. Estes sais são todos preparados por técnicas convencionais. As bases químicas que são utilizadas como reagentes para preparar os sais básicos farmacêuticamente aceitáveis deste invento são as que formam sais básicos não tóxicos com os derivados de quinuclidina acidicos aqui descritos. Estes sais básicos não tóxicos particulares incluem os derivados de catiões farmacêuticamente aceitáveis como sódio, potássio, cálcio e magnésio, etc.

Estes sais podem ser facilmente preparados por tratamento dos compostos de quinuclidina acidicos anteriormente mencionados com uma solução aquosa que contém o catião farmacêuticamente aceitável desejado, e em seguida evaporando a solução

resultante até à secura, de preferência sob pressão reduzida. Alternativamente, eles também podem ser preparados misturando conjuntamente soluções alcalínicas inferiores dos compostos ácidos e o alcóxido de metal alcalino desejado, e em seguida evaporando a solução resultante até à secura da mesma maneira que anteriormente. Em ambos os casos, são preferivelmente empregadas quantidades estequiométricas de reagentes de maneira a assegurar que a reacção seja completa assim como a máxima produção de rendimentos do desejado produto final.

Os compostos de quinuclidina activos do presente invento, i.e., os de fórmula de estrutura I, II e III, em que Ar, R, R' e R'' são cada um deles como anteriormente foram definidos (sem condicionamentos), exibem actividade significativa de ligação ao receptor da substância P e, por conseguinte, têm valor no tratamento de uma grande variedade de condições clínicas que são caracterizadas pela presença de um excesso da referida substância P. Estas condições incluem desordens gastrointestinais tais como úlcera e colite e outras doenças semelhantes do tracto gastrointestinal, desordens do sistema nervoso central tais como ansiedade e psicose, doenças inflamatórias tais como artrite reumatóide e doenças inflamatórias do intestino, doenças respiratórias tais como asma, assim como dor em qualquer das condições anteriormente mencionadas, incluindo enxaqueca. Por isso, estes compostos são prontamente adaptados à utilização terapêutica como antagonistas da substância P para o controlo e/ou tratamento de qualquer das condições clínicas anteriormente mencionadas nos mamíferos, incluindo humanos.

Por exemplo, a cis-3-[(2-clorofenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, um composto preferido do presente invento, quando testada como um agente anti-inflamatório exhibe um grau significativo de actividade no teste padrão do edema do pé de

ratazana induzido por carragenina [descrito por C. A. Winter et al., Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine, Vol. 111, p. 544 (1962)], onde foi verificado causar uma inibição de 50 % na inchação a um nível de dose de 100 mg/kg quando dado por via oral. Além disso, quando testado como um agente anti-psicótico, verificou-se que este mesmo composto produziu uma inibição de 50 % da locomoção induzida por substância P em ratazanas a um nível de dosagem de 32 mg/kg quando dado pela via intraperitoneal.

Os compostos de quinuclidina activos anteriormente descritos podem ser administrados quer via oral, parentérica, quer por vias tópicas. Em geral, estes compostos são mais desejavelmente administrados em doses que se situam numa gama desde cerca de 5,0 mg até cerca de 1500 mg por dia, ainda que ocorram necessariamente variações que dependem do peso e condições do indivíduo que está a ser tratado e da via particular de administração escolhida. Contudo, o nível de dosagem que se situa numa gama desde cerca de 0,07 mg até cerca de 21 mg por kg de peso corporal por dia é o mais desejavelmente empregue. Não obstante, podem ainda ocorrer variações que dependem da espécie do animal a ser tratado e da sua resposta individual ao referido tratamento, assim como do tipo de formulação farmacêutica escolhida e do intervalo e período de tempo em que uma tal administração é levada a cabo. Em alguns casos, os níveis de dosagem abaixo do limite inferior da gama anteriormente mencionada podem ser mais do que adequados, enquanto noutros casos podem ser empregues ainda doses maiores sem causar quaisquer efeitos laterais prejudiciais, com a condição de que tais níveis de dosagem mais elevados sejam primeiro divididos em várias doses pequenas para administração durante o dia.

Os compostos do presente invento podem ser administrados isoladamente ou em combinação com agentes de suporte ou diluentes farmacologicamente aceitáveis por qualquer das três vias anteriormente indicadas, e esta administração pode ser levada a cabo numa única dose ou em doses múltiplas. Mais particularmente, os novos agentes terapêuticos do invento podem ser administrados numa grande variedade de formas de dosagem diferentes, i.e., podem ser combinados com vários agentes de suporte inertes farmacologicamente aceitáveis na forma de comprimidos, cápsulas, pastilhas, trociscos, rebuçados, pós, sprays, cremes, bálsamo, supositórios, geleias, massas de gel, loções, pomadas, suspensões aquosas, soluções injectáveis, elixires, xaropes, e semelhantes. Tais agentes de suporte incluem agentes de enchimento ou diluentes sólidos, meios aquosos estéreis e vários solventes orgânicos não tóxicos, etc.. Além disso, as composições farmacêuticas orais podem ser adequadamente adoçadas e/ou aromatizadas. Em geral, os compostos terapêuticamente eficazes deste invento estão presentes nestas formas de dosagem em níveis de concentração que se situam numa gama desde cerca de 5,0 % até cerca de 70 % por peso.

Para administração oral, os comprimidos que contêm vários excipientes tais como celulose microcristalina, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato de dicálcio e glicina podem ser empregues em companhia com vários desintegrantes tais como amido e preferivelmente amido de milho, batata ou tapioca, ácido algínico e certos silicatos complexos, conjuntamente com ligantes de granulação semelhantes a polivinilpirrolidona, sacarose, gelatina e acácia. Adicionalmente, são muitas vezes úteis para o propósito de fazer comprimidos agentes de lubrificação tais como estearato de magnésio, sulfato de laurilo e sódio e talco. As composições sólidas de tipo semelhante podem também ser empregues como agentes de enchimento em cápsulas de gelatina; os materiais

preferidos neste contexto incluem também lactose ou açúcar de leite bem como polietileno-glicóis de elevado peso molecular. Quando são desejadas suspensões aquosas e/ou elixires para administração oral, o ingrediente activo pode ser combinado com vários agentes adoçantes ou aromatizantes, material corante ou tintas e, se desejado, emulsificantes e/ou agentes de suspensão bem como conjuntamente com diluentes como água, etanol, propileno-glicol, glicerina e as suas várias combinações.

Para administração parentérica, podem ser empregues soluções de um composto do presente invento quer em óleo de sésamo ou de amendoim quer em propileno-glicol aquoso. As soluções aquosas deverão ser adequadamente tamponizadas (preferivelmente a $\text{pH} > 8$), se necessário, e o diluente líquido deve tornar-se primeiro isotónico. Estas soluções aquosas são adequadas para o propósito de injeção intravenosa. As soluções oleosas são adequadas para propósitos de injeção intra-articular, intra-muscular e subcutânea. A preparação de todas estas soluções sob condições estéreis é prontamente conseguida por técnicas farmacêuticas padrão bem conhecidas pelos peritos na técnica. Adicionalmente, é também possível administrar os compostos do presente invento topicamente aquando do tratamento de condições inflamatórias da pele e isto pode preferivelmente ser feito por meio de cremes, geleias, géis, pastas, pomadas e semelhantes, de acordo com a prática padrão farmacêutica.

A actividade dos compostos do presente invento, como antagonistas da substância P, é determinada pela sua capacidade em inibir a ligação da substância P aos seus locais de recepção no tecido de cauda bovina, empregando ligandos radioactivos para visualizar os receptores de taquicininina por meio de auto-radiografia. A actividade antagonista da substância P dos anteriormente descritos compostos de quinuclidina é avaliada pela

utilização do processo de ensaio padrão descrito por M. A. Cascieri et al., como foi relatado no Journal of Biological Chemistry, Vol. 258, p. 5158 (1983). Este método envolve essencialmente a concentração do composto individual requerido para reduzir de 50 % a quantidade de ligandos da substância P marcados radioactivamente nos seus locais de recepção nos referidos tecidos de vaca isolados, produzindo por esse meio valores IC_{50} característicos para cada um dos compostos testados.

A actividade anti-inflamatória dos compostos do presente invento é demonstrada no teste padrão de edema do pé de ratazana induzido por carragenina, anteriormente mencionado. Neste teste, a actividade anti-inflamatória é determinada como a percentagem de inibição da formação do edema nas patas posteriores de ratazanas albinas macho (que pesam 150-190 g) em resposta a uma injeção sub-plantar de carragenina. A carragenina é injectada como uma solução aquosa a 1 %. A formação do edema é em seguida avaliada pela medição do volume da pata inicialmente injectada assim como três depois da injeção de carrageein. O aumento de volume três horas depois da injeção de carrageein constitui a resposta individual. Os compostos são considerados activos se a diferença da resposta entre os animais tratados pela droga (seis ratazanas/grupo) e um grupo de controlo que recebeu o veículo isolado for significativa em comparação com os resultados produzidos por um composto padrão semelhante a fenilbutazona a 33 mg/kg, via administração oral.

A actividade anti-psicótica dos compostos do presente invento como agentes neurolépticos para o controlo de várias desordens psicóticas é fundamentalmente determinada por um estudo das suas capacidades de suprimir a hiper mobilidade da substância P em ratazanas. Este estudo é levado a cabo doseando primeiramente as ratazanas com um composto de controlo ou com um composto

de teste apropriado do presente invento, injectando em seguida as ratas com substância P por administração intracerebral via cânula e depois disso medindo as suas respostas locomotoras individuais ao referido estímulo.

PREPARAÇÃO A

Num recipiente de reacção de fundo redondo de 50 ml equipado com condensador de refluxo e tubo de admissão de azoto foram colocados 5,28 g (0,04258 mol) de quinuclidin-3-ona [C. R. Cleo et al., no Journal of the Chemical Society (Londres), p. 1241 [1939], 11,18 g (0,06387 mol) de 2,4-diclorobenzaldeído, 340 mg (0,00852 mol) de hidróxido de sódio e 21 ml de etanol.

A mistura de reacção resultante foi a seguir refluxada durante um período de 40 minutos, em seguida arrefecida até à temperatura ambiente e o produto subsequentemente precipitado foi recuperado por meio de filtração por sucção. Depois da lavagem do último material com etanol e secagem por vácuo até peso constante, foram por fim obtidos 8,71 g (70 %) de 2-(2,4-diclorobenzilideno)-quinuclidin-3-ona pura na forma de um sólido amarelo que funde a 117-119 °C; ν (cm⁻¹, KBr) 1710, 1700 (C=O). O produto puro foi caracterizado adicionalmente por meio de análise por espectro de massa e dados de ressonância magnética nuclear.

Espectro de Massa (%): 281/283/285 (progenitor, 2,5 para 281), 248(34), 246(78), 220(26), 218(100), 192(25), 190(60), 186(27), 184(40), 172(25), 164(24), 162(24), 149(24), 136(26), 135(24), 172(32), 126(24), 123(26), 114(26), 99(26), 55(40), 53(22).

RMN-Dados: ¹H-RMN (δ , CDCl₃) 1,9-2,0 (m, 4H); 2,57 (m, 1H); 2,8-3,1 (m, 4H); 7,1-7,2, 7,3 (m, 2H) e 8,4-8,5 (m, 1H).

PREPARAÇÃO B

Num recipiente de reacção de fundo redondo de 250 ml equipado com barra de agitação magnética e tubo de admissão de azoto foram colocados 15 ml (0,04575 mol) de uma solução 1,5 M de brometo de fenilmagnésio em éter dietílico e 76 ml de tolueno seco. Foi iniciada a agitação e a solução foi arrefecida até 0 °C, enquanto 8,57 g (0,03049 mol) de 2-(2,4-diclorobenzilideno)-quinuclidin-3-ona (o produto da Preparação A) em 10 ml de tolueno foram adicionados gota a gota.

A mistura de reacção foi em seguida aquecida até à temperatura ambiente (ca. 20 °C) e deixada em agitação durante um período de 14 horas antes de finalmente ser extinta com cloreto de amónio aquoso.

Isto resultou na formação de duas camadas que foram a seguir separadas e a camada aquosa separada foi depois extractada com cloreto de metileno recente. As camadas orgânicas resultantes foram em seguida combinadas e subsequentemente secas sobre sulfato de sódio anidro.

Após remoção do agente de secagem por meio de filtração e do solvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, foi finalmente obtido um produto residual sólido que subsequentemente cristalizou a partir de etanol para dar 6,70 g (61 %) de 2-[(2,4-diclorofenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona pura na forma de um sólido branco que funde a 144-152 °C; ν (cm⁻¹, KBr), 1725 (C=O). O produto puro foi ainda caracterizado por meio de análise por espectro de massa e dados de ressonância magnética nuclear.

Espectro de Massa (%): 360/362/364 (progenitor, 1,5 para 360), 333(24), 331(27), 292(22), 290(33), 227(26), 214(26), 199(23), 178(64), 177(22), 176(26), 172(43), 165(72), 164(23),

161(56), 159(84), 131(30), 130(34), 91(100), 77(29), 68(22), 55(54).

RMN-Dados: $^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3) 1,9-2,1 (m, 4H); 2,44 (m, 1H); 2,6-2,8 (m, 2H); 2,9-3,1 (m, 2H); 3,85 (d, 1H); 5,12 (d, 1H); 7,1-7,4 (m, 8H).

PREPARAÇÃO C

Os processos de reacção descritos nas Preparações A e B são repetidos para preparar os compostos 2-[(α -substituído)fenilmetil]quinuclidin-3-ona seguintes, a partir da quinuclidin-3-ona e do requerido aldeído orgânico e processando por completo o intermediário 2-[(α -substituído)benzilideno]quinuclidin-3-ona correspondente em toda o exemplo, utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente:

2-[(3-metoxifenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(3-metoxicarbonilfenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(2,3-diclorofenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(2,4-difluorofenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(3-trifluorometilfenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(2-furil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(3,4-diclorofenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(4-piridil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(E- e Z-2-terc-butilvinil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(2-metoxifenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(2-n-propilfenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(4-carboxifenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(2-tienil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(2-bifenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-[(3-piridil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona

2-[(ciclo-hexil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona
2-benzidril-5-etilquinuclidin-3-ona

PREPARAÇÃO D

Num recipiente de reacção de fundo redondo de 50 ml equipado com condensador de refluxo, barra de agitação magnética e tubo de admissão de azoto foram colocados 805,9 mg (0,005757 mol) de ácido 2-norbornanocarboxílico, 932,6 mg (0,005757 mol) de carbonildiimidazole e 19 ml de tetra-hidrofurano seco. A mistura de reacção foi em seguida agitada até atingir a temperatura ambiente (ca. 20 °C) durante um período de 30 minutos, a que se seguiu a adição de 1,1207 g (0,003838 mol) de 3-amino-2-benzidrilquinuclidina [E. J. Warawa et al., no Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 18, p. 71 (1975)].

A mistura resultante foi em seguida refluxada durante um período de 18 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e depois disso repartida entre água e cloreto de metileno. A camada orgânica separada foi em seguida lavada com água salgada e depois seca sobre sulfato de sódio anidro.

Após remoção do agente de secagem por meio de filtração e do solvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, foi finalmente obtido um produto residual sólido que subseqüentemente cristalizou a partir de isopropanol para dar 963 mg (61 %) de cis-3-(2-norbornilcarbonilamino)-2-benzidrilquinuclidina pura na forma de um sólido branco que funde a 203-207 °C; ν (cm⁻¹, KBr), 1645 (C=O). O produto puro foi ainda caracterizado por meio de análise por espectro de massa e dados de ressonância magnética nuclear, para além da análise elementar.

Espectro de Massa (%): 414 (29, progenitor, 291(23), 248(31), 247(100), 181(28), 180(96), 167(22), 165(20), 125(28), 97(30), 96(25), 95(77), 91(34), 69(21), 67(26).

RMN-Dados: $^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3) 0,8-3,1 (vários múltiplos, 19H); 3,94 (m, 2H); 4,14 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 5,6-5,8 (m, 1H); 7,0-7,4 (m, 10H).

Anál. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

C - 79,39; H - 8,33; N - 6,61

Encont.: C - 79,33; H - 8,13; N - 6,72

PREPARAÇÃO E

O processo descrito na Preparação D foi repetido para preparar as cis-3-homocíclico-carbonilamino-2-quinuclidinas seguintes, a partir do ácido homocíclico-carboxílico correspondente e da 3-amino-2-benzidrilquinuclidina em cada exemplo, e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente:

cis-3-(1-nortornilcarbonilamino)-2-benzidril-quinuclidina, p.f. 220-230 °C.

cis-3-(2-benzilfenilcarbonilamino)-2-benzidril-quinuclidina, p.f. 215-222 °C.

cis-3-(3,5-difluorofenilcarbonilamino)-2-benzidril-quinuclidina, p.f. 225-230 °C.

cis-3-(2,3-difluorofenilcarbonilamino)-2-benzidril-quinuclidina, p.f. 250-256 °C.

PREPARAÇÃO F

A cis-3-benzilamino-2-benzidrilquinuclidina (p.f. 215-222 °C) foi preparada de acordo com o processo descrito por E. J. Warawa et al., relatado em primeiro lugar no Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 18, p. 587 (1975), em que a 3-ceto-2-benzidrilquinuclidina foi condensada com benzilamina e o intermediário resultante, a saber, 3-benzilimino-2-benzidrilquinuclidina, foi em seguida reduzido com hidreto de boro e sódio para se produzir o produto final desejado. O ponto de fusão do produto final foi 151,5 °C-152 °C, de acordo com E. J. Warawa et al..

PREPARAÇÃO G

A cis-3-[(2-tienil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina (p.f. 140-145 °C) foi preparada de acordo com o processo relatado na Preparação F por condensação da 3-ceto-2-benzidrilquinuclidina com (2-tienil)metilamina (i.e., 2-tienilamina), seguida por redução do intermediário resultante (a saber, 3-[(2-tienil)metilimino]-2-benzidrilquinuclidina) com hidreto de boro e sódio para por último se produzir o produto final desejado.

PREPARAÇÃO H

A cis-3-[(2-pirrolil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina (p.f. 137,5-138,5 °C) foi preparada de acordo com o processo relatado na Preparação F, por condensação da 3-ceto-2-benzidrilquinuclidina com (2-pirrolil)metilamina seguida por redução do intermediário resultante (a saber,

3-[(2-pirrolil)metilimino]-2-benzidrilquinuclidina) com hidreto de boro e sódio para por último se produzir o produto final desejado.

EXEMPLO 1

A. Num recipiente de reacção de fundo redondo de 50 ml equipado com um dispositivo de Dean-Stark, condensador de refluxo e tubo de admissão de azoto foram colocados 1,12 g (0,00385 mol) de 3-ceto-2-benzidrilquinuclidina [E. J. Warawa et al., no Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 17, p. 497 (1974)], 652 mg (0,00577 mol) de ciclo-hexilmetilamina, 17,8 mg (0,00077 mol) de ácido canforsulfónico e 19 ml de tolueno.

A mistura de reacção foi em seguida refluxada azeotropicamente (com separação de água) durante um período de 18 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada in vacuo para dar um residuo sólido.

B. O material residual obtido anteriormente, [3-(ciclo-hexilmetilimino)-2-benzidrilquinuclidina crua], foi em seguida dissolvido em 13 ml de tetra-hidrofurano e a solução resultante foi arrefecida até 0°C, com agitação, enquanto sob uma atmosfera de azoto seco. Neste ponto, foram adicionados à solução arrefecida (com agitação) 10,8 ml (0,00539 mol) de uma solução 1,5 M de 9-borobiciclononano (9-BBN) em tetra-hidrofurano e a mistura de reacção resultante foi em seguida deixada aquecer até à temperatura ambiente (ca. 20 °C) e depois disso agitada durante um período de três dias à temperatura ambiente.

Ao completar-se este passo de reacção, a mistura de reacção agitada foi a seguir extinta com água e depois repartida entre ácido clorídrico aquoso 1 N e cloreto de metileno, com as duas camadas a serem depois disso separadas.

A camada aquosa separada foi em seguida ajustada até pH 14 com hidróxido de sódio sólido e depois disso extractada com cloreto de metileno recente. Os extractos orgânicos combinados foram subsequentemente secos sobre sulfato de sódio anidro e filtrados, e depois disso o filtrado resultante foi evaporado até à secura sob pressão reduzida para se obter um produto residual sólido.

A cristalização deste último material a partir de isopropanol deu em seguida 334 mg (22 %) de cis-3-(ciclo-hexilmer-tilamino)-2-benzidrilquinuclidina pura na forma de cristais brancos que fundem a 152-153 °C. O produto puro foi ainda caracterizado por meio de análise por espectro de massa e dados de ressonância magnética nuclear, para além da análise elementar.

Espectro de Massa (%): 389 (progenitor +1, <1,0); 274(3), 222(40), 221(100), 178(25), 165(21), 164(24), 154(44), 110(40), 108(21), 97(25), 96(31), 82(35), 70(21), 56(30), 55(33).

RMN-Dados: ¹H-RMN (δ, CDCl₃) 0,4-0,6 (m, 2H); 1,0-1,2 (m, 7H); 1,5-1,7 (m, 5H); 1,8-2,0 (m, 3H); 2,23 (m, 1H); 2,63 (t, 1H); 2,7-2,9 (m, 3H); 3,18 (m, 1H); 3,69 (dd, 1H); 4,42 (d, 1H); 7,0-7,4 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃) 20,0; 24,9; 25,5; 25,9; 26,1; 26,6; 30,9; 31,1; 36,9; 42,1; 47,4; 49,6; 55,1; 56,0; 62,0; 126,0; 126,5; 127,5; 128,4; 129,1; 143,2; 145,4.

Anál. Calc. para C₂₇H₃₆N₂:

C - 83,45; H - 9,34; N - 7,21

Encont.: C - 83,20; H - 9,34; N - 7,21.

EXEMPLO 2

O processo de reacção em dois passos descrito no Exemplo 1 foi repetido com a excepção de que 2-clorobenzilamina foi o reagente empregue em lugar de ciclo-hexilamina, utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi cis-3-[(2-clorofenil)metilamino)-2-benzidrilquinuclidina (rendimento, 58 %), p.f. 172-174 °C.

Anál. Calc. para $C_{27}H_{29}ClN_2$:

C - 77,77; H - 7,01; N - 6,72.

Encont.: C - 77,34; H - 6,95; N - 6,65.

EXEMPLO 3

O processo de reacção em dois passos descrito no Exemplo 1 foi repetido com a excepção de que 2-trifluorometilbenzilamina foi o reagente empregue em lugar de ciclo-hexilamina, utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi cis-3-[(2-trifluorometilfenil)metilamino)-2-benzidrilquinuclidina (rendimento, 41 %), p.f. 164-167 °C.

Anál. Calc. para $C_{28}H_{29}F_3N_2$:

C - 74,64; H - 6,49; N - 6,22.

Encont.: C - 74,08; H - 6,48; N - 6,06.

EXEMPLO 4

O processo de reacção em dois passos descrito no Exemplo 1 foi repetido com a excepção de que 2-metoxibenzilamina foi o reagente empregue em lugar de ciclo-hexilamina, utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina (rendimento, 71 %), p.f. 132-135 °C.

Anál. Calc. para $C_{28}H_{32}N_2O$:

C - 81,51; H - 7,82; N - 6,79.

Encont.: C - 81,56; H - 7,86; N - 6,68.

EXEMPLO 5

O processo de reacção em dois passos descrito no Exemplo 1 foi repetido para preparar as seguintes cis-3-[(cíclico)metilamino]-2-benzidrilquinuclidinas a partir de 3-ceto-2-benzidrilquinuclidina e a apropriada N-(cíclico)metilamina em cada exemplo, e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente:

cis-3-[(3-trifluorometilfenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, p.f. 197-199 °C.

cis-3-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, p.f. 154-157 °C.

cis-3-[(3-piridil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, p.f. 130-140 °C.

cis-3-[(3,4-diclorofenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, p.f. 182-184 °C.

cis-3-[(4-fluorofenil)metilamino]-2-

- benzidrilquinuclidina, p.f. 170-172 °C.
cis-3-[(2-piridil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 95-115 °C.
cis-3-[(4-piridil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 110-130 °C.
cis-3-[(4-clorofenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 157-160 °C.
cis-3-[(3-metoxifenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 156-158 °C.
cis-3-[(2,3-diclorofenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 151-154 °C.
cis-3-[(3-clorofenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 186-188 °C.
cis-3-[(4-trifluorometilfenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 171-173 °C.
cis-3-[(2-metilfenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 173-176 °C.
cis-3-[(3-metilfenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 170-174 °C.
cis-3-[(4-metilfenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 175-178 °C.
cis-3-[(3-fluorofenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 156-159 °C.
cis-3-[(4-metoxicarbonilfenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 175-182 °C.
cis-3-[(2-fluorofenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 164-166 °C.
cis-3-[(2,5-difluorofenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 163-165 °C.
cis-3-[(2,6-difluorofenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 154-157 °C.
cis-3-[(3-metoxicarbonilfenil)metilamino]]-2-
- benzidrilquinuclidina, p.f. 182-185 °C.

cis-3-[(3-indolil)metilamino]1-2-
-benzidrilquinuclidina, p.f. 207-212 °C.

EXEMPLO 6

A. Num recipiente de reacção de fundo redondo de 25 ml equipado com um dispositivo de Dean-Stark, condensador de refluxo e tubo de admissão de azoto foram colocados 505 mg (0,001405 mol) de 2-[(2,4-diclorofenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona (o produto da Preparação B), 225 mg (0,002107 mol) de benzilamina, 6,5 mg (0,000028 mol) de ácido canforsulfónico e 7 ml de tolueno.

A mistura de reacção foi em seguida refluxada azeotropicamente durante um período de 18 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada in vacuo para dar um resíduo sólido.

B. O material residual obtido anteriormente (3-benzilimino-2-[(2,4-diclorofenil)fenilmetil]quinuclidina crua) foi em seguida dissolvido em 13 ml de tetra-hidrofurano e a solução resultante foi arrefecida até 0°C, com agitação, enquanto sob uma atmosfera de azoto seco. Neste ponto, foram adicionados à solução arrefecida (com agitação) 5,6 ml (0,002809 mol) de uma solução 0,5 M de 9-borobicyclononano (9-BBN) em tetra-hidrofurano e a mistura de reacção resultante foi em seguida deixada aquecer até à temperatura ambiente (ca. 20 °C) e depois disso agitada durante um período de 24 horas à temperatura ambiente.

Ao completar-se este passo, a mistura de reacção agitada foi a seguir extinta com água e depois repartida entre

ácido clorídrico aquoso 1 N e cloreto de metileno, com a camada orgânica a ser depois disso separada.

A fase aquosa separada foi em seguida ajustada até pH 14 com hidróxido de sódio sólido e depois disso extractada com cloreto de metileno recente. Os extractos orgânicos combinados foram subsequentemente secos sobre sulfato de sódio anidro e filtrados, e depois disso o filtrado resultante foi evaporado até à secura sob pressão reduzida para se obter um produto residual sólido.

A cristalização deste último material a partir de isopropanol deu em seguida 154 mg (24 %) de cis-3-benzilamino-2-[(2,4-diclorofenil)fenilmetilquinuclidina pura na forma de cristais brancos que fundem a 142-147 °C. O produto puro foi ainda caracterizado por meio de análise por espectro de massa e dados de ressonância magnética nuclear, para além da análise elementar.

Espectro de Massa (%): 451 (progenitor, 0,5); 216(22), 215(72), 96(21), 91(100).

RMN-Dados: ¹H-RMN (δ, CDCl₃) 1,2-2,1 (série de cinco multipletos, 5H); 2,7-2,8 (m, 4H); 3,1-3,3 (m, 2H); 3,6-3,7 (m, 2H); 4,84 (d, 1H); 6,7-6,8 (m, 2H) e 7,1-7,4 (m, 11H).

¹³C-RMN (CDCl₃) 20,1; 24,6; 25,5; 42,1; 44,1; 49,6; 51,9; 53,8; 62,9; 126,4; 126,8; 127,5; 127,9; 128,2; 128,3; 132,3; 139,8; 139,9; 142,6.

Anál. Calc. para C₂₇H₂₈Cl₂N₂:

C - 71,84; H - 6,25; N - 6,21

Encont.: C - 71,04; H - 6,28; N - 5,63.

EXEMPLO 7

O processo de reacção em dois passos descrito no Exemplo 6 foi repetido com a excepção de que 2-[(3-metoxifenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona (um produto da Preparação C) foi o reagente empregue em lugar de 2-[(2,4-diclorofenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona, utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi cis-3-benzilamino-2-[(3-metoxifenil)fenilmetil]quinuclidina (rendimento, 33 %), p.f. 80-90 °C.

Anál. Calc. para $C_{29}H_{32}N_2O \cdot 0,5H_2O$:

C - 79,77; H - 7,89; N - 6,64.

Encont.: C - 79,36; H - 7,78; N - 6,48.

EXEMPLO 8

O processo de reacção em dois passos descrito no Exemplo 6 foi repetido com a excepção de que 2-[(4-metoxicarbonilfenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona (um produto da Preparação C) foi o reagente empregue em lugar de 2-[(2,4-diclorofenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona, utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente.

Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi cis-3-benzilamino-2-[(4-metoxicarbonilfenil)fenilmetil]quinuclidina (rendimento, 47 %), p.f. 156-166 °C.

Anál. Calc. para $C_{29}H_{32}N_2O_2$:

C - 79,06; H - 7,32; N - 6,36.

Encont.: C - 78,80; H - 7,28; N - 6,28.

EXEMPLO 9

O processo de reacção em dois passos descrito no Exemplo 6 foi repetido para preparar as seguintes cis-3-benzil-amino-2-[(α -substituído)fenilmetil]quinuclidinas a partir dos compostos 2-[(α -substituído)fenilmetil]quinuclidin-3-ona correspondentes e benzilamina em cada exemplo, e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente:

cis-3-benzilamino-2-[(2,3-diclorofenil)-
fenilmetil]quinuclidina, p.f. 150-165 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(2,4-difluorofenil)-
fenilmetil]quinuclidina, p.f. 115-140 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(3-trifluorometilfenil)-
fenilmetil]quinuclidina, p.f. 150-160 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(2-furil)-
fenilmetil]quinuclidina, p.f. 135-143 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(3,4-diclorofenil)-
fenilmetil]quinuclidina, p.f. 136-139 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(4-piridil)-
fenilmetil]quinuclidina, p.f. 120-135 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(E- e Z-2-terc.-butilvinil)-
fenilmetil]quinuclidina, p.f. 85-92 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(2-metoxifenil)-
fenilmetil]quinuclidina, p.f. 155-175 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(2-n-propil)-
fenilmetil]quinuclidina, p.f. 140-145 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(4-carboxifenil)-
fenilmetil]quinuclidina, p.f. 180 °C (decomp.)

cis-3-benzilamino-2-[(2-tienil)-
fenilmetil]quinuclidina, p.f. 150-163 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(2-bifenil)-
fenilmetil]quinuclidina, p.f. 185-195 °C.

EXEMPLO 10

O processo descrito no Exemplo 6 foi repetido para preparar as seguintes cis-3-(2-tienil)amino-2-[(α -substituído)fenilmetil]quinuclidinas a partir da 2-[(α -substituído)fenilmetil]quinuclidin-3-ona correspondente e de 2-tienilamina [que é (2-tienil)metilamina] em cada exemplo, e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente:

cis-3-[(2-tienil)metilamino-2-[(2,3-diclorofenil)-fenilmetil]quinuclidina, p.f. 129-142 °C.

cis-3-[(2-tienil)metilamino-2-[(2,4-diclorofenil)-fenilmetil]quinuclidina, p.f. 133-138 °C.

cis-3-[(2-tienil)metilamino-2-[(3-metoxifenil)-fenilmetil]quinuclidina, p.f. 105-115 °C.

cis-3-[(2-tienil)metilamino-2-[(ciclo-hexil)-fenilmetil]quinuclidina, p.f. 140-147 °C.

cis-3-[(2-tienil)metilamino-2-[(3-piridil)-fenilmetil]quinuclidina, p.f. 147-153 °C.

EXEMPLO 11

Num recipiente de reacção de fundo redondo de 50 ml equipado com condensador de refluxo e tubo de admissão de azoto foram colocados 1,022 g (0,0035 mol) de 3-amino-2-benzidrilquinuclidina [preparada de acordo com o processo descrito por E. J. Warawa et al. no Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 18, p. 71 (1975)], 918,7 mg (0,00525 mol) de 2,6-diclorobenzaldeído, 10 mg de ácido canforsulfónico e 18 ml de tolueno.

A mistura de reacção resultante foi em seguida refluxada azeotropicamente durante um período de 18 horas e depois arrefecida até à temperatura ambiente (ca. 20 °C) e evaporada até próximo da secura sob pressão reduzida para dar um residuo sólido.

A cristalização deste último material a partir de isopropanol deu em seguida 1,32 g (84 %) de cis-3-[(2,6-dicloro-fenil)metilenoamino]-2-benzidrilquinuclidina pura na forma de um sólido branco, p.f. 178-182 °C; $\text{IV}(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$, 1642 (C=N). O produto puro foi ainda caracterizado por meio de análise por espectro de massa e dados de ressonância magnética nuclear, para além da análise elementar.

Espectro de Massa (%): 448/449/450/451(64,23,30,14, progenitor $\text{Cl}^{35}/\text{Cl}^{37}$), 281(56), 260(100), 236(80), 180(87), 167(53), 165(63), 91(80).

RMN-Dados: $^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3) 1,45 (m, 1H); 1,81 (m, 3H); 2,26 (m, 1H); 2,89 (m, 1H); 3,08 (m, 2H); 3,60 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 4,01 (dd, 1H); 4,68 (d, 1H); 7,1-7,5 (m, 13H); 7,96 (2, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 22,0; 25,4; 31,8; 42,4; 49,5; 50,2;
63,1; 71,3; 125,9; 127,8; 128,2; 128,3; 128,4; 129,3; 130,0;
135,5; 143,4; 145,4; 155,8

Anál. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2$:

C - 72,16; H - 5,83; N - 6,23

Encont.: C - 71,50; H - 5,79; N - 6,14.

EXEMPLO 12

O processo descrito no Exemplo 11 foi repetido com a exceção de que 2-metoxibenzaldeído foi o reagente empregue em lugar de 2,6-diclorobenzaldeído, utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente.

Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi cis-3-[(2-metoxifenil)metilenoamino]-2-benzidrilquinuclidina (rendimento, 78 %), p.f. 157-161 °C.

Anál. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$:

C - 81,91; H - 7,36; N - 6,82.

Encont.: C - 81,49; H - 4,76; N - 6,70.

EXEMPLO 13

O processo descrito no Exemplo 11 foi seguido para se prepararem as seguintes cis-[3-(homocíclico)metilenoamino]-2-benzidrilquinuclidinas a partir de 3-amino-2-benzidrilquinuclidina e do composto aldeído aromático ou alicíclico apropriado em cada exemplo, e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente:

cis-3-[(2-carboxifenil)metilenoamino]-2-

-benzidrilquinuclidina.

cis-3-[(ciclopentil)metilenoamino]-2-

-benzidrilquinuclidina.

cis-3-[(2-bifenil)metilenoamino]-2-

-benzidrilquinuclidina.

EXEMPLO 14

Num recipiente de reacção de fundo redondo de 25 ml equipado com condensador de refluxo e tubo de admissão de azoto foram colocados 401 mg (0,000894 mol) de cis-3-[(2,6-diclorofenil)metilenoamino]-2-benzidrilquinuclidina (o produto do Exemplo 11) em 4 ml de tetra-hidrofurano seco e 2,2 ml (0,004471 mol) de uma solução sulfureto de borano-metilo em tetra-hidrofurano.

A mistura de reacção foi em seguida refluxada durante um período de cinco dias, depois arrefecida até à temperatura ambiente (ca. 20 °C) e evaporada até próximo da secura sob pressão reduzida. O residuo sólido assim obtido foi de seguida recebido em 5 ml de etanol, tratado com 500 mg de carbonato de sódio sólido e em seguida refluxado durante um período de dois dias. A solução de reacção foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente e depois disso repartida entre acetato de etilo e água, seguindo-se a separação das duas camadas. A camada de acetato de etilo separada foi depois extractada com ácido clorídrico aquoso 1 N e a camada acídica aquosa resultante foi depois disso ajustada até pH 10 com peletes de hidróxido de sódio sólido, seguindo-se a extracção com cloreto de metileno. A camada orgânica assim obtida foi em seguida lavada com água salgada e subseqüentemente seca sobre sulfato de sódio anidro.

Após remoção do agente de secagem por meio de filtração e do solvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, foi

finalmente obtido um resíduo sólido que cristalizou a partir de isopropanol para dar 124 mg (31 %) de cis-3-[(2,6-diclorofenil)-metilaminol]-2-benzidrilquinuclidina pura na forma de um material sólido branco que funde a 155-160 °C. O produto puro foi ainda caracterizado por meio de análise por espectro de massa e dados de ressonância magnética nuclear, para além da análise elementar.

Espectro de Massa (%): 291(72), 295(85), 283(100), 274(33), 159(42), 123(42).

RMN-Dados: ¹H-RMN (δ, CDCl₃) 1,38 (m, 1H); 1,6-1,8 (m, 3H); 2,1-2,2 (m, 2H); 2,72 (m, 1H); 2,88 (m, 2H); 3,15 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 3,57 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,51 (m, 1H); 7,0-7,5 (m, 13H).

¹³C-RMN (CDCl₃) 20,1; 25,6; 25,7; 42,1; 47,3; 49,0; 49,6; 56,1; 61,9; 125,9; 126,6; 127,5; 127,6; 128,1; 128,4; 128,6; 129,2; 136,0; 136,1; 142,8; 145,8.

Anál. Calc. para C₂₇H₂₈Cl₂N₂·0,5H₂O:

C - 70,43; H - 6,35; N - 6,08

Encont.: C - 70,64; H - 6,17; N - 6,08

EXEMPLO 15

O processo descrito no Exemplo 14 foi repetido para preparar as cis-3-[(homocíclico)metilaminol]-2-benzidrilquinuclidinas seguintes, a partir dos produtos finais cis-[3-(homocíclico)metilenoaminol]-2-benzidrilquinuclidina correspondentes em cada exemplo, e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente:

cis-3-[(2-carboxifenil)metilamino]-2-benzidril-

quinuclidina, p.f. 238-241 °C.

cis-3-[(ciclopentil)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, p.f. 158-160 °C.

cis-3-[(2-bifenil)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, p.f. 137-143 °C.

EXEMPLO 16

Num recipiente de reacção de fundo redondo de 50 ml equipado com condensador de refluxo e tubo de admissão de azoto foram colocados 838 mg (0,002024 mol) de 3-(2-norbornilcarbonil-amino)-2-benzidrilquinuclidina (o produto da Preparação D), 10 ml de tetra-hidrofurano seco e 5,06 ml (0,010119 mol) de uma solução 2,0 M de sulfureto de borano-metilo em tetra-hidrofurano.

A mistura de reacção foi em seguida refluxada durante um período de quatro dias, depois arrefecida até à temperatura ambiente (ca. 20 °C) e evaporada até próximo da secura sob pressão reduzida. O resíduo sólido assim obtido foi de seguida recebido em 20 ml de etanol, tratado com 100 mg de carbonato de sódio sólido e em seguida refluxado durante um período de 24 horas. A solução de reacção foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente e depois disso repartida entre água e cloreto de metileno, seguindo-se a separação das duas camadas. A camada de cloreto de metileno separada foi depois extractada com ácido clorídrico aquoso 1 N e a camada acídica aquosa resultante foi depois disso ajustada até pH 10 com pellets de hidróxido de sódio sólido, seguindo-se outra vez a extracção com cloreto de metileno. A camada orgânica assim obtida foi em seguida lavada com água salgada e subseqüentemente seca sobre sulfato de sódio anidro.

Após remoção do agente de secagem por meio de filtração e do solvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, foi finalmente obtido um resíduo sólido que cristalizou a partir de isopropanol para dar 474 mg (58 %) de cis-3-[(2-norbornil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina pura na forma de um sólido branco que funde a 183-189 °C. O produto puro foi ainda caracterizado por meio de análise por espectro de massa e dados de ressonância magnética nuclear, para além da análise elementar.

Espectro de Massa (%): 401 (<1, progenitor +1), 234(43), 233(100), 176(21), 164(25), 110(29), 67(29).

RMN-Dados: ¹H-RMN (δ, CDCl₃) 0,6-3,0 (vários múltiplos, 22H); 3,27 (m, 1H); 3,75 (dd, 1H); 4,51 (dd, 1H); 7,1-7,5 (10H).

¹³C-RMN (CDCl₃) 19,9; 20,1; 20,2; 21,9; 22,9; 25,0; 25,1; 25,2; 25,5; 25,6; 28,9; 30,0; 30,1; 35,4; 36,1; 36,6; 36,8; 37,6; 38,6; 38,7; 38,8; 39,3; 39,7; 39,8; 42,1; 42,2; 49,3; 49,5; 49,6; 49,7; 51,4; 51,5; 55,7; 56,9; 57,1; 61,9; 62,0; 126,0; 126,9; 126,6; 127,4; 127,5; 128,4; 129,2; 143,2; 143,4; 145,4.

Anál. Calc. para C₂₆H₃₄N₂·0,25H₂O:

C - 83,02; H - 9,08; N - 6,92

Encont.: C - 82,98; H - 8,91; N - 6,84

EXEMPLO 17

O processo descrito no Exemplo 16 foi repetido para preparar as cis-3-[(homocíclico)metilamino]-2-benzidrilquinuclidinas seguintes, a partir dos produtos finais da Preparação E cis-[3-(homocíclico)carbonilamino]-2-benzidrilquinuclidina correspondentes em cada exemplo, e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente:

cis-3-[(1-norbornil)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, p.f. 173-179 °C.

cis-3-[(2-benzilfenil)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, p.f. 119-121 °C.

cis-3-[(3,5-difluorofenil)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, p.f. 119-127 °C.

cis-3-[(2,3-difluorofenil)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, p.f. 148-157 °C.

EXEMPLO 18

A primeira parte, e apenas esta parte, do processo de reacção de dois passos descrito no Exemplo 1 (i.e., o passo de condensação) é repetido para preparar as 3-[(cíclico)metilimino]-2-benzidrilquinuclidinas seguintes, a partir de 3-ceto-2-benzidrilquinuclidina e da N-(cíclico)metilamina apropriada em cada exemplo, e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente, exceptuando que desta vez o produto intermediário desejado é isolado e purificado tal como via trituração com isopropanol seguida por recristalização a partir do mesmo solvente para se produzir o composto imino puro:

3-(ciclo-hexilmetilimino)-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(2-clorofenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(2-trifluorometilfenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(2-metoxifenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(3-trifluorometilfenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(4-metoxifenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(3-piridil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(3,4-diclorofenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(4-fluorofenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(2-piridil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(4-piridil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(4-clorofenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(3-metoxifenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(2,3-diclorofenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(3-clorofenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(4-trifluorometilfenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(2-metilfenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(3-metilfenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(4-metilfenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(3-fluorofenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(4-carbometoxifenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(2-fluorofenil)metilimino]-2-benzidril-

quinuclidina.

3-[(2,5-difluorofenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(2,6-difluorofenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(3-metoxicarbonilfenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(3-indolil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(2-norbornil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(1-norbornil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(2-benzilfenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(3,5-difluorofenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

3-[(2,3-difluorofenil)metilimino]-2-benzidril-
quinuclidina.

EXEMPLO 19

A primeira parte, e apenas esta parte, do processo de reacção de dois passos descrito no Exemplo 6 (i.e., o passo de condensação) é repetido para preparar as 3-benzilimino-2-[(α -substituído)fenilmetil]quinuclidinas seguintes, a partir dos compostos 2-[(α -substituído)fenilmetil]quinuclidin-3-ona correspondentes (produtos das Preparações B-C) e de benzilamina em cada exemplo, e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente, exceptuando que desta vez o produto intermediário desejado é isolado e purificado tal como via trituração com isopropanol seguida por recristalização a partir do mesmo solvente para se produzir o composto imino puro:

3-benzilimino-2-[(2,4-diclorofenil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(3-metoxifenil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(4-metoxicarbonilfenil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(2,3-diclorofenil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(2,4-diclorofenil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(3-trifluorometilfenil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(2-furil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(3,4-diclorofenil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(4-piridil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(E- e Z-2-terc-butilvinil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(2-metoxifenil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(2-n-propil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(4-carboxifenil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(2-tienil)fenilmetil]-
quinuclidina.

3-benzilimino-2-[(2-bifenil)fenilmetil]-
quinuclidina.

EXEMPLO 20

O processo descrito no Exemplo 6 foi repetido para preparar as 3-[(2-tienil)metilimino]-2-[(α -substituído)fenilmetil]quinuclidinas seguintes, a partir das 2-[(α -substituído)fenilmetil]quinuclidin-3-onas correspondentes e de (2-tienil)metilamina (i.e., 2-tienilamina) em cada exemplo, e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente, exceptuando que desta vez o produto intermediário desejado é isolado e purificado tal como via trituração com isopropanol seguida por recristalização a partir do mesmo solvente para se produzir o composto imino puro:

3-[(2-tienil)metilimino]-2-[(2,3-diclorofenil)-fenilmetil]quinuclidina

3-[(2-tienil)metilimino]-2-[(2,4-diclorofenil)-fenilmetil]quinuclidina

3-[(2-tienil)metilimino]-2-[(3-metoxifenil)-fenilmetil]quinuclidina

3-[(2-tienil)metilimino]-2-[(ciclo-hexil)-fenilmetil]quinuclidina

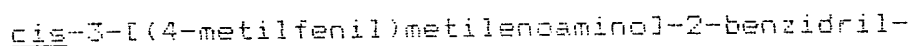
3-[(2-tienil)metilimino]-2-[(3-piridil)-fenilmetil]quinuclidina

EXEMPLO 21

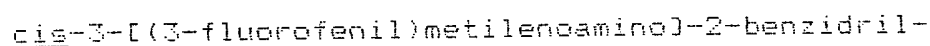
O processo descrito no Exemplo 11 foi seguido para se prepararem as seguintes gls-3-[(cíclico)metilenoamino]-2-benzidrilquinuclidinas a partir de 3-amino-2-benzidrilquinuclidina e do composto aldeído cíclico apropriado em cada exemplo, e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente:

- cis-3-(ciclo-hexilmetilenoamino)-2-benzidril-
quinuclidina
- cis-3-[(2-clorofenil)metilenoamino]-2-benzidril-
quinuclidina
- cis-3-[(2-trifluorometilfenil)metilenoamino]-
-2-benzidrilquinuclidina
- cis-3-[(3-trifluorometilfenil)metilenoamino]-
-2-benzidrilquinuclidina
- cis-3-[(4-metoxifenil)metilenoamino]-2-benzidril-
quinuclidina
- cis-3-[(3-piridil)metilenoamino]-2-benzidril-
quinuclidina
- cis-3-[(3,4-diclorofenil)metilenoamino]-2-benzidril-
quinuclidina
- cis-3-[(4-fluorofenil)metilenoamino]-2-benzidril-
quinuclidina
- cis-3-[(2-piridil)metilenoamino]-2-benzidril-
quinuclidina
- cis-3-[(4-piridil)metilenoamino]-2-benzidril-
quinuclidina
- cis-3-[(4-clorofenil)metilenoamino]-2-benzidril-
quinuclidina
- cis-3-[(3-metoxifenil)metilenoamino]-2-benzidril-
quinuclidina
- cis-3-[(2,3-diclorofenil)metilenoamino]-2-benzidril-
quinuclidina
- cis-3-[(3-clorofenil)metilenoamino]-2-benzidril-
quinuclidina
- cis-3-[(4-trifluorometilfenil)metilenoamino]-
-2-benzidrilquinuclidina
- cis-3-[(2-metilfenil)metilenoamino]-2-benzidril-
quinuclidina
- cis-3-[(3-metilfenil)metilenoamino]-2-benzidril-

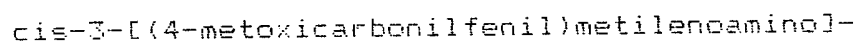
quinuclidina



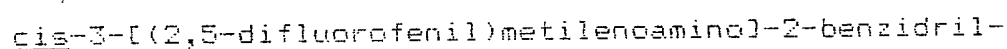
quinuclidina



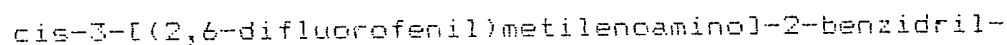
quinuclidina



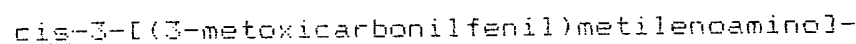
-2-benzidrilquinuclidina



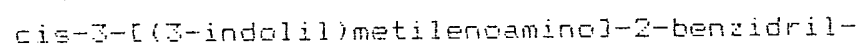
quinuclidina



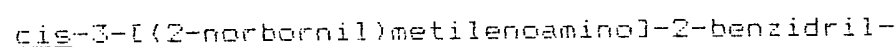
quinuclidina



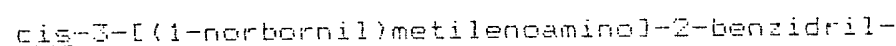
-2-benzidrilquinuclidina



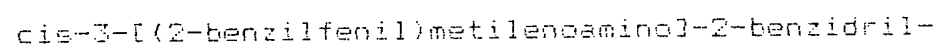
quinuclidina



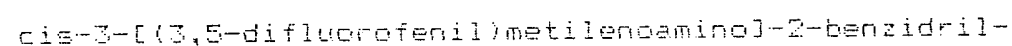
quinuclidina



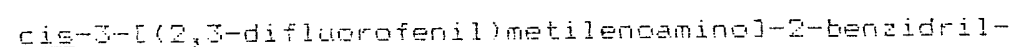
quinuclidina



quinuclidina



quinuclidina



quinuclidina

EXEMPLO 22

Os compostos de quinuclidina do presente invento são testados à actividade antagonista de substância P em tecido

caudal bovino, utilizando uma modificação do processo de ensaio padrão descrito por M. A. Cascieri et al., como foi reportado no Journal of Biological Chemistry, Vol. 258, p. 5158 (1983).

Neste processo, o tecido caudal bovino é retirado de um congelador a -70°C e homogeneizado em 50 volumes (p/v) de tampão hidrocloreto de Tris (i.e., trometamina que é 2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol) 50 mM, arrefecida em gelo, tendo um pH de 7,7. O homogenato é centrifugado a $30000 \times G$ durante um período de 20 minutos. O pelete é ressuspensão em 50 volumes de tampão Tris, re-homogeneizado e em seguida recentrifugado a $30000 \times G$ durante outro período de vinte minutos. O pelete é em seguida ressuspensão em 40 volumes de tampão Tris 50 mM (pH 7,7), arrefecido, em gelo contendo cloreto de cálcio 2 mM, cloreto de magnésio 2 mM, 40 μg de quimostatina e 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de albumina de soro bovino. Este passo completa a produção da preparação de tecido.

O processo de ligação de radioligando é em seguida levado a cabo da seguinte maneira, a saber, iniciando a reação via adição de 100 μl do composto de teste feito até uma concentração de 1 μM , seguida pela adição de 100 μl de ligando radioactivo feita até uma concentração de 0,5 mM e em seguida, finalmente, pela adição de 800 μl da preparação de tecido produzida como se descreveu anteriormente.

O volume final é assim de 1,0 ml, e a mistura de reação é a seguir turbilhonada e incubada à temperatura ambiente (ca. 20°C) durante um período de 20 minutos. Os tubos são em seguida filtrados utilizando um ceifador de células, e os filtros de fibra de vidro são lavados por quatro vezes com 50 mM de tampão Tris (pH 7,7), tendo os filtros sido previamente pré-embibidos durante um período de duas horas anteriores ao processo de filtração.

A radioactividade foi em seguida determinada num contador Beta a 53 % de eficiência de contagem, e os valores IC_{50} são calculados utilizando métodos estatísticos padrão.

EXEMPLO 23

Os produtos finais cis-[cíclico]metilamino]-2-benzilquinuclidina seguintes dos Exemplos 2, 3 e 4, respectivamente, foram testados para actividade anti-inflamatória em ratas, utilizando o teste padrão de edema do pé de ratas, de acordo com o processo geral descrito por C. A. Winter et al., como foi relatado primeiramente em Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. 111, p. 544 (1962).

Os compostos foram administrados oralmente (por sondagem) a 32 mg/kg e os resultados são relatados a seguir em termos da percentagem (%) de inibição da formação do edema produzido por cada composto de teste comparado com o controlo (i.e., apenas o veículo sem nenhum composto):

<u>Composto</u>	<u>Inibição (%)</u> <u>a 32 mg/kg</u>
Produto do Exemplo 2	29
Produto do Exemplo 3	50
Produto do Exemplo 4	38

EXEMPLO 24

O processo de reacção em dois passos descrito no Exemplo 1 foi repetido com a excepção de que

3,4-dimetoxibenzilamina foi o reagente empregue em lugar de ciclo-hexilamina, utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente.

Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi cis-3-[(3,4-dimetoxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina na forma de um 1/4 hidrato, p.f. 120-123 °C.

Anál. Calc. para $C_{29}H_{34}ClN_2O_2 \cdot 0,25H_2O$:

C - 77,91; H - 7,78; N - 6,27.

Encont.: C - 78,07; H - 7,64; N - 6,30.

EXEMPLO 25

O processo descrito no Exemplo 6 foi repetido para preparar as cis-3-[(cíclico)metilamino]-2-[(α -substituído)arilmetil]quinuclidinas seguintes (caracterizadas, em alguns exemplos, como sal hidrocloreto), a partir dos compostos 2-[(α -substituído)arilmetil]quinuclidin-3-ona correspondentes e da apropriada N-(cíclico)metilamina em cada exemplo, e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente:

Di-hidrocloreto de cis-3-benzilamino-2-[(2-benzilfenil)fenilmetil]quinuclidina, 1,5 hidrato, p.f. 238-241 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-[(2-tienil)fenilmetil]quinuclidina, p.f. 130-140 °C.

Di-hidrocloreto de cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-[(3-metoxifenil)fenilmetil]quinuclidina, 1,5 hidrato, p.f. 170-177 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-[(2,4-difluorofenil)fenilmetil]quinuclidina, semi-hidrato, p.f. 115-131 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-[(2-furil)fenilmetil]quinuclidina, p.f. 105-110 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-[(2,3-dicloro-

fenil)fenilmetil]quinuclidina, 0,25 hidrato, p.f. 132-136 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]2-[(2,4-dicloro-
fenil)fenilmetil]quinuclidina, 0,25 hidrato, p.f. 135-138 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]3-[(3,4-dicloro-
fenil)fenilmetil]quinuclidina, semi-hidrato, p.f. 115-118 °C.

Di-hidrocloreto de cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]2-
3-[(3-piridil)fenilmetil]quinuclidina,
3,5 hidrato, p.f. 170-190 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]3-[(2-metoxi-
fenil)fenilmetil]quinuclidina, semi-hidrato, p.f. 150-155 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]3-[(2-trifluoro-
metilfenil)fenilmetil]quinuclidina, tri-hidrato, p.f. 190-200 °C.

Hidrocloreto de cis-3-benzilamino-2-[(2-benzilfenil)-
fenilmetil]quinuclidina, p.f. 175-180 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(3-tienil)fenilmetil]-
quinuclidina, p.f. 165-175 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]2-[(3-tienil)-
fenilmetil]quinuclidina, semi-hidrato, p.f. 145-153 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]2-[[bis-(2-tienil)-
metil]quinuclidina, 0,25 hidrato, p.f. 135-140 °C.

cis-3-benzilamino-2-[[bis-(2-tienil)metil]-
quinuclidina, p.f. 147-150 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(2-tienil,3-tienil)metil]-
quinuclidina, p.f. 152-160 °C.

cis-3-[(2-metilfenil)metilamino]2-[(2-tienil,-
3-tienil)metil]quinuclidina, p.f. 115-125 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(2-fluorofenil)metil]-
quinuclidina, 0,25 hidrato, p.f. 144-150 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]2-[(2-fluorofenil)-
metil]quinuclidina, p.f. 156-164 °C.

cis-3-benzilamino-2-[[bis(4-fluorofenil)metil]-
quinuclidina, p.f. 148-152 °C.

cis-3-benzilamino-2-[[bis(4-bromofenil)metil]-

quinuclidina, semi-hidrato, p.f. 198-200 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-[bis(4-bromofenil)-metil]quinuclidina, p.f. 166-169 °C.

cis-3-[(3,4-dimetoxifenil)metilamino]-2-[bis(4-bromofenil)metil]quinuclidina, p.f. 173-177 °C.

cis-3-benzilamino-2-[bis(3-tienil)metil]quinuclidina, p.f. 168-173 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-[bis(4-tienil)metil]quinuclidina, semi-hidrato, p.f. 135-138 °C.

cis-3-benzilamino-2-[bis(3-fluorofenil)metil]quinuclidina, p.f. 132-136 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-[bis(3-fluorofenil)metil]quinuclidina, p.f. 125-129 °C.

cis-3-benzilamino-2-[(2-fluorofenil)(3-fluorofenil)metil]quinuclidina, p.f. 139-144 °C.

cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-[(2-fluorofenil)-3-fluorofenil)metil]quinuclidina, p.f. 127-131 °C.

EXEMPLO 26

O processo descrito no Exemplo 11 foi repetido com a exceção de que 2-aliloxibenzaldeído foi o reagente empregue em lugar de 2,6-diclorobenzaldeído, utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente.

Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi cis-3-[(2-aliloxifenil)metilenoamino]-2-benzidrilquinuclidina, p.f. 155-162 °C.

Anál. Calc. para $C_{30}H_{32}N_2O$:

C - 82,53; H - 7,39; N - 6,42.

Encont.: C - 82,03; H - 7,48; N - 6,21.

EXEMPLO 27

Num recipiente de reacção de fundo redondo de 50 ml equipado com tubo de admissão de azoto foram colocados 615 mg (0,0011412 mol) de cis-3-[(2-aliloxifenil)metilenoamino)-2-benzidrilquinuclidina (o produto do Exemplo 26), 7,0 ml de ácido trifluoroacético e 0,70 ml (0,004235 mol) de trietilsilano.

A mistura de reacção foi em seguida agitada à temperatura ambiente (ca. 20 °C) durante um período de três dias, e depois disso vertida em ácido clorídrico aquoso 1N e lavada com cloreto de metileno. Depois de ajustar o pH da camada aquosa até pH 9 com carbonato de sódio sólido, seguido de extracção com cloreto de metileno recente, as camadas orgânicas foram combinadas e subsequentemente secas sobre sulfato de sódio anidro.

Após remoção do agente de secagem por meio de filtração e do solvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, foi finalmente obtido um resíduo sólido que cristalizou a partir de isopropanol para dar 275 mg (45 %) de cis-3-[(2-aliloxifenil)metilamino)-2-benzidrilquinuclidina pura, como 1/4 hidrato, na forma de um sólido branco que funde a 117-120 °C.

Anál. Calc. para $C_{30}H_{34}N_2O \cdot 0,25H_2O$:

C - 81,32; H - 7,85; N - 6,32

Encont.: C - 81,38; H - 7,72; N - 6,35

EXEMPLO 28

A. O processo de reacção descrito no Exemplo 11 foi repetido com a excepção de que 2-(metoxicarbonilmetoxi)-benzal

deído foi o reagente empregue em lugar de 2,6-diclorobenzaldeído, utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente.

Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi cis-3-([2-(metoxicarbonilmetoxi)fenil]metilenoamino)-2-benzidrilquinuclidina.

B. Num recipiente de reacção de fundo redondo de 100 ml equipado com tubo de admissão de azoto foram colocados 5,47 g (0,01168 mol) da metilenoamino acima mencionada, 4,06 g (0,03504 mol) de trietilsilano, 29 ml de ácido trifluoroacético e 0,4 ml ácido metanossulfónico.

A mistura de reacção foi em seguida agitada à temperatura ambiente (ca. 20 °C) durante um período de sete dias, e depois disso vertida numa mistura de cloreto de metileno bicarbonato de sódio aquoso. As duas camadas foram em seguida separadas e a camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico aquoso 6N. A camada acidica aquosa resultante foi em seguida separada e neutralizada com hidróxido de sódio aquoso 6N, seguido por extracção com cloreto de metileno recente. As camadas orgânicas foram em seguida combinadas e subsequentemente secas sobre sulfato de sódio anidro.

Após remoção do agente de secagem por meio de filtração e do solvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, foi finalmente obtido um residuo sólido que foi depois disso tratado com 30 ml de metanol e 3,0 ml de ácido clorídrico aquoso 6N.

A última mistura foi a seguir agitada e aquecida durante um período de quatro horas, seguindo-se uma manipulação que envolveu primeiro a basificação e em seguida a extracção do solvente orgânico com cloreto de metileno. A evaporação desta

última solução sob pressão reduzida deu finalmente um resíduo sólido que depois disso cristalizou a partir de isopropanol (em duas colheitas) para por último se produzirem 140 mg (2,5 %) de cis-3-[2-(metoxicarbonilmetoxi)fenil]metilamino-2-benzidrilquinuclidina, 0,75 hidrato, na forma de um sólido branco que funde a 114-117 °C.

Anál. Calc. para $C_{30}H_{34}N_2O_3 \cdot 0,75H_2O$:

C - 74,43; H - 7,39; N - 5,79

Encont.: C - 74,46; H - 7,09; N - 5,82

EXEMPLD 29

Os processos das reacções de condensação e de redução (dois passos) descrito nos Exemplos 11 e 14, respectivamente, foram repetidos para preparar as cis-3-[(cíclico)metilamino]-2-benzidrilquinuclidinas seguintes (caracterizadas, em alguns exemplos, como sais hidrocloreto) a partir de 3-amino-2-benzidrilquinuclidina e do aldeído cíclico apropriado para a escolha e através da intermediária cis-3-[(cíclico)metilenoamino]-2-benzidrilquinuclidina correspondente em cada exemplo, e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente em cada passo:

cis-3-[(2,3-dimetoxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, 0,25 hidrato, p.f. 156-162 °C

cis-3-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, semi-hidrato, p.f. 120-125 °C

cis-3-[(2,5-dimetoxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, semi-hidrato, p.f. 120-122 °C

cis-3-[(2-hidroxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, 1,25 hidrato, p.f. 169-175 °C

cis-3-[(2-etoxifenil)metilamino]-2-benzidril-

quinuclidina, hidrato, p.f. 159-166 °C

cis-3-[(2-etoxi-3-metoxifenil)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, 1,25 hidrato, p.f. 128-138 °C

cis-3-[(2-hidroxi-3-metoxifenil)metilamino]-2-
-benzidrilquinuclidina, 1,25 hidrato, p.f. 170-190 °C

Di-hidrocloreto de cis-3-[(2-hidroxi-2-metoxifenil)-
metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, di-hidrato, p.f. 180-200 °C

Di-hidrocloreto de cis-3-[(2-metoxinaft-1-il)-
-metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, 2,2 hidrato,
p.f. 210-230 °C

cis-3-[(5-cloro-2-metoxifenil)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, semi-hidrato, p.f. 183-188 °C

cis-3-[(2-hidroxi-etoxi)fenil]metilamino-2-benzidril-
quinuclidina, p.f. 136-139 °C

cis-3-[(5-hidroximetil-2-metoxifenil)metilamino]-
-2-benzidrilquinuclidina, semi-hidrato, p.f. 155-160 °C

cis-3-[(2-metoxinaft-1-il)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, 0,25 hidrato, p.f. 156-163 °C

cis-3-[(3-metoxitien-2-il)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, p.f. 130-135 °C

cis-3-[(3,5-dimetoxifenil)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, 0,25 hidrato, p.f. 154-157 °C

Hidrocloreto de cis-3-[(quinol-8-il)metilamino]-
-2-benzidrilquinuclidina, 3,75 hidrato, p.f. 245-255 °C

cis-3-[(2,3-di-hidrobenzofur-7-il)metil]-2-benzidril-
quinuclidina, p.f. 148-151 °C

cis-3-[(2,6-dimetilfenil)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, p.f. 156-159 °C

cis-3-[(2,3-metilenodioxifenil)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, p.f. 161-164 °C

(-)-cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-benzidril-
quinuclidina, p.f. 154-155 °C; $[\alpha]_D^{20} -23,8^\circ$ (c=1, cloreto de
metileno) em 589 nm.

EXEMPLO 30

Os processos de reacção (dois passos) descritos nos Exemplos 11 e 14, respectivamente, foram repetidos com a excepção de que 6-hidroxi-2-metoxibenzaldeído foi o material de partida empregue em lugar de 2,6-diclorobenzaldeído no primeiro passo (ver Exemplo 14), utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente em cada passo.

Neste caso particular, o produto final correspondente obtido (após o primeiro processo via intermediário metilenoamina correspondente) foi cis-3-[(6-hidroxi-2-metoxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina na forma de um 1/4 hidrato, p.f. 176-180 °C.

Anál. Calc. para $C_{28}H_{32}N_2O_2 \cdot 0,25H_2O$:

C - 77,66; H - 7,56; N - 6,47.

Encont.: C - 77,24; H - 7,47; N - 6,29.

EXEMPLO 31

Os processos de reacção (dois passos) descritos nos Exemplos 11 e 27, respectivamente, foram repetidos com a excepção de que 2-metoxi-5-nitrobenzaldeído foi o reagente empregue em lugar de 2,6-diclorobenzaldeído no primeiro passo (ver Exemplo 11) e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente, para prontamente se produzir a cis-3-[(2-metoxi-5-nitrofenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina como o produto intermediário desejado; e este último foi em seguida o material de partida empregue no segundo passo (ver Exemplo 27), utilizando outra vez as mesmas proporções molares que anteriormente, para por último se produzir cis-3-[(2-metoxi-5-nitrofenil)metilamino]-2-benzi-

drilquinuclidina, semi-hidrato, (p.f. 212-215 °C) como o produto final correspondente.

Anál. Calc. para $C_{28}H_{31}N_3O_3 \cdot 0,5H_2O$:

C - 72,08; H - 6,91; N - 9,01.

Encont.: C - 72,15; H - 6,71; N - 9,21.

EXEMPLO 32

O processo descrito no Exemplo 16 foi repetido para preparar as cis-3-[(cíclico)metilamino]-2-benzidrilquinuclidas seguintes, a partir dos compostos cis-3-[(cíclico)carbonilamino]-2-benzidrilquinuclidina correspondentes em cada exemplo e utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente:

cis-3-[(3-hidroxi-2-piridil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, 1,75 hidrato, p.f. 175-190 °C.

cis-3-[(2-etilfenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, 0,25 hidrato, p.f. 145-150 °C.

cis-3-[(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, 0,25 hidrato, p.f. 137-140 °C.

cis-3-[(5-fluoro-2-metoxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, p.f. 164-167 °C.

cis-3-[(3-fluoro-2-metoxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, p.f. 159-162 °C.

cis-3-[(2-N-monometilamino)fenil]metilamino)-2-benzidrilquinuclidina, 0,75 hidrato, p.f. 173-176 °C.

EXEMPLO 33

A. Num recipiente de reacção de fundo redondo de 125 ml equipado com condensador de refluxo e tubo de admissão de azoto foi introduzida uma solução que consistia de 2,28 g

(0,00507 mol) de cis-3-amino-2-[bis(4-bromofenil)-metil]quinuclidina (preparada de acordo com o método descrito por E. J. Warawa et al. na Pat. dos E.U.A. Nº 3 560 510) e 1,0 g (0,00507 mol) de isocianato de S-(+)-(1-naftil)etilo, tudo dissolvido em 40 ml de tolueno.

A solução foi em seguida refluxada durante um período de quatro horas e filtrada enquanto estava quente para se recuperar o precipitado branco que se tinha formado durante o decurso da etapa de reacção do refluxo. O produto sólido assim obtido foi em seguida lavado com tolueno e subsequentemente seco por ar até peso constante para dar 1,17 g (36 %) de (+)-cis-3-[(1-naftil-etil)ureido]-2-[bis(4-bromofenil)-metil]quinuclidina, como um 1,5 hidrato, p.f. 284-285 °C; $[\alpha]_D^{20} +62,0^\circ$ (c=1,0; dimetilsulfóxido) em 589 nm.

Anál. Calc. para $C_{33}H_{33}Br_2N_3O$:

C - 61,22; H - 5,14; N - 6,49.

Encont.: C - 60,96; H - 5,14; N - 6,43.

B. Num recipiente de reacção de fundo redondo de 125 ml equipado com condensador de refluxo e tubo de admissão de azoto foram colocados 1,10 g (0,0017 mol) do intermediário acima obtido e 4,0 ml de água. A mistura aquosa resultante, agitada, foram em seguida adicionados cuidadosamente 8,0 ml de ácido sulfúrico concentrado, seguindo-se refluxo suave (temperatura do banho, ca. 160 °C) durante um período de 22 horas.

A mistura de reacção resultante foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente (ca. 20 °C), vertida em gelo e o pH da mistura aquosa refrescada foi subsequentemente ajustado até pH 12 com solução aquosa de hidróxido de sódio 6 N. A mistura aquosa basificada foi a seguir extractada por duas vezes com

cloreto de metileno, e as camadas orgânicas recolhidas foram subsequentemente secas sobre sulfato de sódio anidro e filtradas.

Após remoção do agente de secagem por meio de filtração e do solvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, o material residual foi subsequentemente cromatografado sobre uma coluna de gel de sílica, utilizando uma mistura solvente cloreto de metileno/metanol 2:1 (por volume) como eluente, para se obter um óleo cru como produto. O descoloramento deste último material com carvão vegetal em acetato de etilo quente deu em seguida 643 mg (84 %) de (-)-cis-3-amino-2-[bis(4-bromofenil)-metil]qui-
nuclidina na forma de um produto sólido branco, p.f. 185-187 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -38,9 ° (c=1,0; cloreto de metileno) em 589 nm.

Anál. Calc. para $C_{20}H_{22}Br_2N_2$:

C - 53,36; H - 4,93; N - 6,22.

Encont.: C - 53,16; H - 4,99; N - 6,16.

C. Num recipiente de reação de fundo redondo de 100 ml equipado com dispositivo de Dean-Stark, condensador de refluxo e tubo de admissão de azoto foram colocados 270 mg (0,0006 mol) da (-)-cis-3-amino-2-[bis(4-bromofenil)-metil]quinu-
clidina (obtida anteriormente), 122mg (0,0009 mol) de 2-metoxi-
benzaldeído, 2,0 g de ácido canforsulfônico e 17 ml de tolueno.

A mistura de reação resultante foi em seguida refluxa-
da durante um período de 24 horas e em seguida arrefecida até à
temperatura ambiente (ca. 20 °C) e evaporada até próximo da
secura, enquanto sob pressão reduzida, para dar um residuo sólido
que consistia essencialmente de (-)-cis-3-[(2-metoxifenil)metile-
noamino]-2-[bis(4-bromofenil)metil]quinuclidina crua.

D. O intermediário metilenoamina acima mencionado (obtido como anteriormente) foi em seguida recebido em 3,0 ml de tetra-hidrofurano e a mistura etérea resultante foi tratada com 1,5 ml (0,003 mol) de uma solução 2,0 M de sulfureto de borano-metilo.

A mistura de reação resultante foi em seguida refluxada durante um período de 24 horas, em seguida arrefecida até à temperatura ambiente (ca. 20 °C) e evaporada até próximo da secura, enquanto sob pressão reduzida. O resíduo sólido assim obtido foi depois recebido em 20 ml de etanol, tratado com 500 mg de carbonato de sódio sólido e 500 mg de fluoreto de cézio, e em seguida refluxado durante um período de 3,5 dias. A mistura de reação resultante foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente, evaporada até próximo da secura, enquanto sob pressão reduzida, e depois disso repartida entre acetato de etilo e água, seguindo-se a separação das duas camadas. A camada orgânica separada foi em seguida lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio e depois com água salgada e, depois disso, seca sobre sulfato de sódio anidro.

Após remoção do agente de secagem por meio de filtração e do solvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, foi finalmente obtido um produto sólido como resíduo. Este último material foi subsequentemente cromatografado sobre gel de sílica, utilizando uma mistura solvente cloreto de metileno/metanol 7:3 (por volume) como eluente, para por último produzir, em trituração com isopropanol, 226 mg (66 %) de (-)-cis-3-[2-(2-metoxifenil)-metilamino]-2-[bis(4-bromofenil)metil]quinuclidina na forma de um produto sólido branco, p.f. 176-177,5 °C; $[\alpha]_D^{20} -23,7^\circ$ (c=1,5; cloreto de metileno) em 589 nm.

Anál. Calc. para $C_{28}H_{30}Br_2N_2O$:

C - 58,96; H - 5,30; N - 4,91.

Encont.: C - 58,62; H - 5,06; N - 4,97.

EXEMPLO 34

Num recipiente de reacção de fundo redondo de 20 ml equipado com condensador de refluxo e tubo de admissão de azoto foram colocados 200 mg (0,000438 mol) de cis-1-(2-metoxi-5-nitrofenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina (o produto do Exemplo 31) em 1,0 ml de etanol que contém 138 mg (0,002188 mol) de formato de amónio e 80 mg de catalizador de paládio a 10 % sobre carbono.

A mistura de reacção foi em seguida agitada à temperatura ambiente (ca. 20 °C) durante um período de 45 minutos, filtrada através de Celite (terra siliciosa), e o filtrado resultante foi depois disso evaporado até próximo da secura, enquanto sob pressão reduzida.

O resíduo sólido assim obtido foi em seguida cristalizado a partir de isopropanol para dar 86 mg (46 %) de cis-3-[(5-amino-2-metoxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, p.f. 164-169 °C.

Anál. Calc. para $C_{28}H_{33}N_3O$:

C - 78,65; H - 7,78; N - 9,83.

Encont.: C - 78,73; H - 7,87; N - 9,71.

EXEMPLO 35

Num recipiente de reacção de fundo redondo de 65 ml equipado com tubo de admissão de azoto foram colocados 730 mg (0,0025 mol) de cis-3-amino-2-benzidrilquinuclidina [E. J. Warawa et al. no Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 18, p. 71 (1975)]

em 12 ml de metanol que contém 1,0 ml de uma solução 2,5 M de ácido clorídrico em metanol.

A agitação foi iniciada e, logo que se obteve uma solução completa, foram adicionados 810 mg (0,00375 mol) de 5-bromo-2-metoxibenzaldeído à mistura, seguida por uma agitação adicional até se conseguir novamente uma solução. A solução agitada resultante, foram em seguida adicionados 320 mg (0,0059 mol) de cianoboro-hidreto de sódio e a mistura de reação resultante foi agitada até à temperatura ambiente (ca. 20 °C) durante um período de 16 horas. O precipitado assim obtido foi em seguida recuperado da mistura de reação por meio de filtração por sucção, lavado com metanol e, subseqüentemente, seco in vacuo até peso constante para se obterem 715 mg (85 %) de cis-3-[(5-bromo-2-metoxi-fenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, semi-hidrato, p.f. 190-191 °C.

Anál. Calc. para $C_{28}H_{31}BrN_2O \cdot 0,5H_2O$:

C - 67,20; H - 6,44; N - 5,60.

Encont.: C - 56,16; H - 6,13; N - 5,66.

EXEMPLO 36

O processo descrito no Exemplo 35 foi repetido com a excepção de que 2-(carboximetoxi)benzaldeído foi o reagente empregue em lugar de 5-bromo-2-metoxibenzaldeído, utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente.

Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi cis-3-[[2-(carboximetoxi)fenil]metilamino]-2-benzidrilquinuclidina, p.f. 132-137 °C. O rendimento do produto puro aumentou para 70 % do valor teórico.

EXEMPLO 37

O processo de reação de dois passos descrito no Exemplo 6 foi repetido, com a exceção de que 2-benzidril-5-etilquinuclidin-3-ona (um produto da preparação C) e 2-metoxibenzilamina foram os materiais de partida iniciais empregues em lugar de 2-[(2,4-diclorofenil)fenilmetil]quinuclidin-3-ona e benzilamina, utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente.

Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-benzidril-5-etilquinuclidina (rendimento, 11 %).

O composto base livre foi convertido para o sal hidrocloreto por dissolução da base em éter dietílico e por tratamento desta última solução com uma solução etérea de cloreto de hidrogénio.

Anál. Calc. para $C_{30}H_{36}N_2O \cdot 2HCl$:

C - 70,16; H - 7,45; N - 5,45.

Encont.: C - 70,52; H - 7,47; N - 5,03.

EXEMPLO 38

O processo de reação de dois passos descrito no Exemplo 6 foi repetido, com a exceção de que 2-benzidril-5-etilquinuclidin-3-ona (um produto da preparação C) foi o reagente empregue em lugar de 2-[(2,4-diclorofenil)fenil]quinuclidin-3-ona, utilizando as mesmas proporções molares que anteriormente.

Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi cis-3-benzilamino-2-benzidril-5-etilquinuclidina.



O composto base livre foi convertido para o sal hidrocloreto por dissolução da base em éter dietílico e por tratamento desta última solução com uma solução etérea de cloreto de hidrogênio para se produzir o desejado sal como produto na forma de um semi-hidrato.

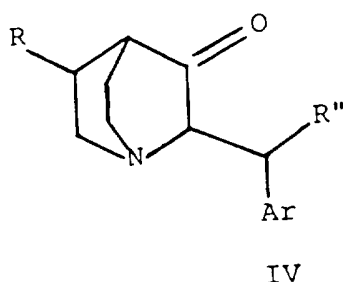
Anál. Calc. para $C_{29}H_{34}N_2 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$:

C - 70,72; H - 7,16; N - 5,68.

Encont.: C - 70,85; H - 7,64; N - 5,37.

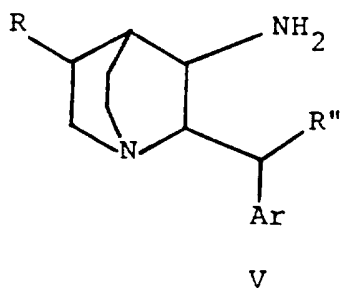
N,N-dialquilcarboxamido que tem de um até três átomos de carbono na porção alquilo; e R' é alquilo de cadeia ramificada que tem de três até quatro átomos de carbono, alcenilo de cadeia ramificada que tem de cinco até seis átomos de carbono, cicloalquilo que tem de cinco até sete átomos de carbono, furilo, tienilo, piridilo, indolilo, bifenilo ou fenilo facultativamente substituído com até dois substituintes escolhidos de entre flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, alquilo que tem de um até três átomos de carbono, fenilalquilo que tem de um até três átomos de carbono na porção alquilo, alcoxilo que tem de um até três átomos de carbono, aliloxilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo que tem de um até três átomos de carbono na porção alcoxilo, ou benziloxicarbonilo, com a condição de que o referido R' seja sempre diferente de fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo ou alquilfenilo não substituídos quando o referido R' é fenilo, pirrolilo ou tienilo não substituído e Ar seja diferente de tienilo, caracterizado pelo facto de:

(a) se condensar um correspondente composto 2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidin-3-ona da fórmula IV:



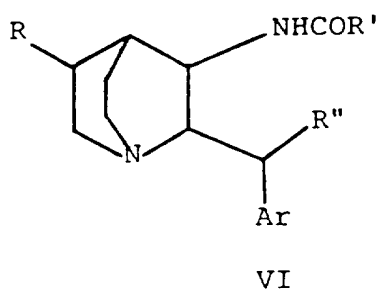
em que Ar, R e R' são cada um deles definidos como foi já referido, com uma (cíclico)metilamina da fórmula R'CH₂NH₂, em que R' é também como anteriormente definido, para formar o desejado produto final imina de fórmula de estrutura II;

(b) se condensar um correspondente composto 3-amino-2-
-[(α -substituído)-fenilmetil]quinuclidina da fórmula V:



em que Ar, R e R'' são cada um deles definidos como foi já referido, com um composto aldeído cíclico apropriado da fórmula R'CHO, em que R' é também como anteriormente definido, para formar o desejado produto final metilenoamina de fórmula de estrutura III; ou

(c) se condensar um composto 3-aminoquinuclidina de fórmula V com um derivado ativado de um ácido carboxílico da fórmula R'COOH para formar um correspondente composto 3-[(cíclico)carbonilamino]-2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidina da fórmula VI:



em que Ar, R e R'' têm todos o mesmo significado que anteriormente; e

(d) depois disso, se submeter um composto da fórmula II, III ou VI à acção redutora selectiva de um agente de redução metálico para formar um desejado produto final 3-aminoquinuclidina de fórmula de estrutura I; e

(e) depois disso, quando requerido, se converter um composto de fórmula de estrutura I em que R' é nitrofenilo num correspondente composto de fórmula de estrutura I em que R' é aminofenilo e, quando ainda requerido, se converter um composto de fórmula de estrutura I, II ou III para um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2a. - Processo de acordo com as partes (a) e (b) da reivindicação 1, caracterizado pelo facto da referida condensação ser levada a cabo numa reacção em solvente orgânico inerte na reacção na presença de um agente de desidratação ou de condensação adequado a uma temperatura que se situa numa gama desde cerca de 35 °C até cerca de 140 °C até a reacção de condensação total estar substancialmente completa.

3a - Processo de acordo com a parte (a) da reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser empregue até cerca de 2,0 mol de amina por mole do material de partida 2-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidin-3-ona na reacção de condensação.

4a - Processo de acordo com a parte (b) da reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser empregue até cerca de 6,0 mol de aldeído por mol do material de partida 3-amino-[(α -substituído)-arilmetil]quinuclidina na reacção de condensação.

5a - Processo de acordo com a parte (d) da reivindicação 1, caracterizado pelo facto da referida redução ser levada a cabo num solvente orgânico inerte na reacção a uma temperatura

que se situa num intervalo desde cerca de 0 °C até cerca de 120 °C até o passo de redução para formar o desejado produto final cis-3-[(cíclico)metilamino]-2-[(α -substituído)-arilmetil]-quinuclidina estar substancialmente completo.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto do referido agente de redução metálico ser 9-borobociclononano (9-BBN) ou sulfureto de borano-metilo e o referido solvente orgânico ser um solvente aprótico polar ou não polar.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto do referido agente de redução metálico ser trietilsilano e o referido solvente orgânico ser um solvente prótico polar.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto do derivado de quinuclidina preparado ser cis-3-[(2-clorofenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto do derivado de quinuclidina preparado ser cis-3-[(2-trifluorofenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina.

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto do derivado de quinuclidina preparado ser cis-3-[(2-metoxifenil)metilamino]-2-benzidrilquinuclidina.

Lisboa, 21 de Novembro de 1989

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDEN, 10-A, 1.º
1200 LISBOA