

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95 982

REQUERENTE: RHÔNE-POULENC SANTÉ

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de novos derivados da iso-indolona e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Marie-Christine Dubroeuq, Claude Moutonnier, Jean-François Peyronel, Michel Tabart e Alain Truchon

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

FRANÇA

23 de Novembro de 1989

89 15406

71 689
Ref: ST 89048
PATENTE Nº 95 982

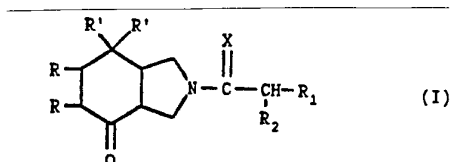
"Processo para a preparação
de novos derivados da iso-
-indolona e de composições
farmacêuticas que os
contêm."

para que

RHÔNE-POULENC SANTÉ, pre-
tende obter privilégio de
invenção em Portugal

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo para a preparação
de novos derivados da iso-indolona de fórmula geral (I)



na qual os radicais R são átomos de hidrogénio ou formam, em conjunto, uma ligação, os símbolos R' são radicais fenilo, podendo estar substituídos por um átomo de halogéneo ou por um radical metilo na posição 2 ou 3, X é um átomo de oxigénio, de enxofre ou um radical N-R₃, sendo R₃, H, alquilo eventualmente substituído ou dialquilamino, R₁ é fenilo eventualmente substituído, ciclo-hexadienilo, naftilo ou heterociclilo, R₂ é H, halogéneo, OH, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquiloxi, alquiltio, aciloxi, carboxi, alquiloxicarbonilo eventualmente substituído, benziloxicarbonilo, amino ou acilamino, nas suas formas (3aR, 7aR) ou na forma (3aRS,

71 689

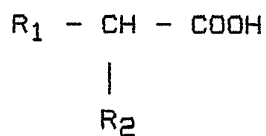
Ref: ST 89043

-2-

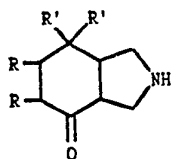
7aRS) ou de suas misturas, e, eventualmente, de seus sais, quando existam.

O processo compreende:

a reacção de um ácido, ou de um derivado reactivo do ácido



com um derivado da iso-indolinona de fórmula geral:

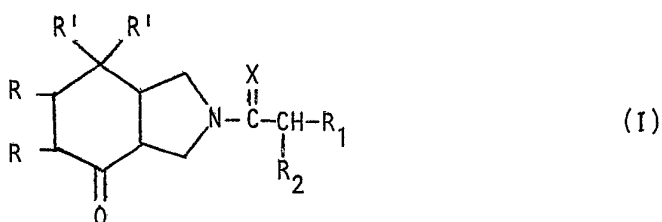


e em seguida transformar, eventualmente, a amida obtida numa tioamida ou numa amidina e transformar, eventualmente, o produto obtido num sal.

O presente invento refere-se também ao processo de preparação de composições farmacêuticas.

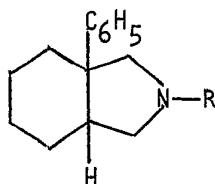
MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se a novos derivados da iso-indolona de fórmula geral:



bem como a seus sais, quando existam, que antagonizam os efeitos da substância P e são, por isso, particularmente interessantes nos domínios terapêuticos em que se sabe que esta substância intervém.

Na patente americana 4 042 707 foram descritos produtos derivados do iso-indolo de fórmula geral:



que tinham uma actividade soporífera. Esses produtos não têm actividade perante a substância P.

Até ao presente, não obstante as pesquisas levadas a cabo e apesar do interesse suscitado [M.R. Hanley, TINS, (5) 139 (1982)], não tinha sido inventado nenhum produto que agisse especificamente sobre a substância P e que tivesse uma estrutura não peptídica, motivo pelo qual os derivados da iso-indolona de fórmula geral (I) apresentam um interesse considerável.

Na fórmula geral (I):

- os radicais R são idênticos e representam átomos de

-4-

hidrogénio ou formam juntos uma ligação,

- os símbolos R' são idênticos e representam radicais fenilo, eventualmente substituídos por um átomo de halogéneo ou por um radical metilo na posição 2 ou 3,

- o símbolo X representa um átomo de oxigénio, de enxofre ou um radical $N-R_3$, no qual R_3 é um átomo de hidrogénio, um radical alquilo que contém 1 a 12 átomos de carbono e que está eventualmente substituído [por um ou vários radicais carboxi, dialquilamino, acilamino, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonil-amino, carbamoílo, alquilcarbamoílo, dialquilcarbamoílo (podendo as partes alquilo destes radicais conter, elas próprias, um substituinte dialquilamino ou fenilo), ou substituído por radicais fenilo, fenilo substituído (por halogéneo, alquilo, alquiloxi ou dialquilamino), naftilo, tienilo, furilo, piridilo ou imidazolilo] ou um radical dialquilamino,

- o símbolo R_1 representa um radical fenilo eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogéneo ou radicais hidroxil, alquilo, podendo estar eventualmente substituídos (por átomos de halogéneo ou radicais amino, alquilamino ou dialquilamino), alquiloxi ou alquiltio, podendo estar eventualmente substituídos (por radicais hidroxil ou dialquilamino cujas partes alquilo podem formar, com o átomo de azoto ao qual estão ligadas, um heterociclo com 5 a 6 átomos no anel que pode conter um outro heteroátomo escolhido de entre o oxigénio, o enxofre ou o azoto eventualmente substituído por um radical alquilo), ou substituído por radicais amino, alquilamino, dialquilamino, cujas partes de alquilo podem formar, com o átomo de azoto ao qual estão ligadas, um heterociclo tal como definido acima, ou representa um radical ciclo-hexadienilo, naftilo ou heterociclilo mono- ou policíclico, saturado ou insaturado, contendo 5 a 9 átomos de carbono e um ou vários heteroátomos escolhidos de entre o oxigénio, o azoto ou o enxofre, e

- o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio ou de

-5-

halogéneo ou um radical hidroxí, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquiloxi, alquiltio, aciloxi, carboxi, alquiloxicarbonilo, dialquilaminoalquiloxicarbonilo, benziloxicarbonilo, amino, acilamino ou alquiloxicarbonilamino.

Entende-se que os radicais alquilo ou acilo citados acima contêm 1 a 4 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada.

Quando R' tiver um substituinte halogéneo, este último pode ser escolhido de entre o cloro ou o flúor.

Quando R₁ ou R₃ contiverem um átomo de halogéneo, este último pode ser escolhido de entre o cloro, o bromo, o flúor ou o iodo.

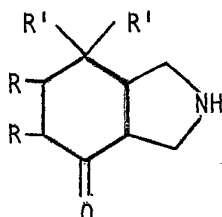
Quando R₁ representar um radical heterociclilo mono- ou policíclico, saturado ou insaturado, pode ser escolhido, a título de exemplo, de entre tienilo, furilo, piridilo, diti-inilo, indolilo, iso-indolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo ou naftiridinilo.

Por outro lado, os produtos de fórmula geral (I) apresentam diferentes formas estereoisoméricas, sendo entendido que os derivados da iso-indolona de forma (3aR, 7aR) no estado puro ou na forma de mistura das formas cis (3aRS, 7aRS), entram no âmbito do presente invento. Além disso, quando o símbolo R₂ for outro que não o átomo de hidrogénio, a cadeia substituída na iso-indolona apresenta um centro quiral, sendo entendido que as formas enantioméricas e suas misturas também entram no âmbito do presente invento.

De acordo com o invento, os derivados da iso-indolona de fórmula geral (I) podem ser obtidos por acção do ácido de fórmula geral:



ou de um derivado reactivo desse ácido, no qual R_1 e R_2 são definidos como anteriormente, sobre um derivado do iso-indolo de fórmula geral:



(III)

na qual os símbolos R e R' são definidos como anteriormente, seguida, se for caso disso, pela transformação da amida obtida em tioamida ou numa amidina, para a qual X representa um radical $N-R_3$, tendo R_3 a definição dada anteriormente.

É entendido que os radicais amino, alquilamino ou carboxi contidos em R_1 e/ou R_2 são de preferência, protegidos previamente. A protecção efectua-se por qualquer grupo compatível, cujas incorporação e eliminação não afectem o resto da molécula. Nomeadamente, opera-se de acordo com os métodos descritos por T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981), ou por Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

A título de exemplo,

- os grupos amino ou alquilamino podem ser protegidos por radicais metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, viniloxycarbonilo, tricloroetoxycarbonilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, tritilo, benzidrilo, benzilo, alilo, formilo, acetilo, benziloxycarbonilo ou seus derivados substituídos;

- os grupos ácidos podem ser protegidos por radicais metilo, etilo, t-butilo, benzilo, benzilo substituído ou benzidrilo.

-7-

Além disso, quando R_2 representar um radical hidroxil, é preferível proteger previamente esse radical. A protecção efectua-se, por exemplo, com um radical acetoxil, triálquilsililil, benzilil ou na forma de um carbonato com um radical $-COOR_a$, no qual R_a é um radical alquilil ou benzilil.

Quando se efectua a condensação do produto de fórmula geral (II) na sua forma ácida (cujos substituintes amino, alquilamino, carboxil e/ou hidroxil, se for o caso, são protegidos previamente), opera-se geralmente na presença de um agente de condensação como, por exemplo, uma carbodi-imida [por exemplo, diciclohexilcarbodi-imida ou 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida], o N,N'-carbonildi-imidazolil ou o 2-etoxil-1-etoxicarbonil-1,2-di-hidroquinoleína, num solvente orgânico como, por exemplo, um solvente clorado (diclorometano, dicloroetano, clorofórmio, por exemplo), um éter (tetra-hidrofuranil, dioxanil, por exemplo), um éster (por exemplo, acetato de etilil), uma amida (dimetilacetamida, dimetilformamida, por exemplo), um nitrilil (por exemplo acetonitrilil), uma cetona (por exemplo, acetona), ou num hidrocarboneto aromático como o toluenil, por exemplo, a uma temperatura compreendida entre -20 e 40°C , transformando-se depois o produto obtido, se for caso disso, numa tioamida ou numa amidina, e eliminando, se for caso disso, os radicais protectores.

Quando se efectua a condensação de um derivado reactivo do ácido de fórmula geral (II), opera-se com vantagem por intermédio de um cloreto de ácido, do anidrido, de um anidrido misto ou de um éster reactivo no qual o resto éster é um radical succinimido, 1-benzotriazolilil, 4-nitrofenilil, 2,4-dinitrofenilil, pentaclorofenilil ou ftalimido. Geralmente, efectua-se a reacção a uma temperatura compreendida entre -40 e $+40^\circ\text{C}$, num solvente orgânico como, por exemplo, um solvente clorado (diclorometano, dicloroetano, clorofórmio, por exemplo), um éter (tetra-hidrofuranil, dioxanil, por exemplo), uma amida (dimetilacetamida, dimetilformamida, por exemplo), ou uma cetona (acetona, por exemplo)

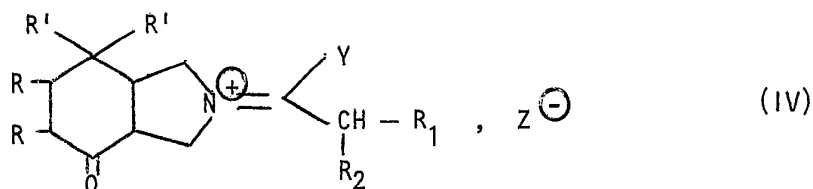
-8-

ou numa mistura desses solventes na presença de um aceitador de ácido como, por exemplo, uma base orgânica azotada como, por exemplo, a piridina, a dimetilaminopiridina, a N-metilmorfolina ou uma trialkilamina (nomeadamente trietilamina) ou como, por exemplo, um epóxido (por exemplo, óxido de propileno), ou uma carbodi-imida, ou em meio hidro-orgânico, na presença de um agente alcalino de condensação, como o bicarbonato de sódio, transformando-se depois a amida obtida, se for caso disso, numa tioamida ou numa amidina como definida anteriormente.

A transformação da amida de fórmula geral (I) numa tioamida efectua-se por qualquer método de tionação que não altere o resto da molécula.

Nomeadamente, opera-se por acção do reagente de Lawasson [2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-ditiadifosfetano] ou por acção de pentassulfureto de fósforo, num solvente orgânico como, por exemplo, um éter (tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, por exemplo), um hidrocarboneto aromático (por exemplo, tolueno), a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

A transformação da amida de fórmula geral (I) numa amidina em que X é um radical N-R₃, efectua-se, quer directamente quer por intermédio da tioamida correspondente, preparando o derivado do iso-indólio de fórmula geral:



em que R, R', R₁ e R₂ são definidos como anteriormente e, ou Y representa um átomo de cloro, um radical metoxi ou etoxi e Z⁻ representa um ião cloreto tetrafluoroborato, fluorossulfonato, trifluorometilsulfonato, metilsulfato ou etilsulfato, ou Y representa um átomo de cloro ou um radical metiltio, etiltio,

-9-

benziltio ou alquiloxicarbonilmetiltio e $Z^{\ominus}$ é definido como acima ou representa um ião iodeto ou brometo, e, depois, fazendo reagir uma amina de fórmula geral:



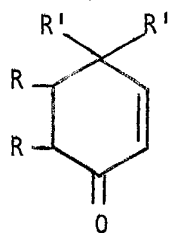
em que R_3 é definido como anteriormente.

A preparação do derivado do iso-indólio de fórmula geral (IV), em que Y é um átomo de cloro ou um radical metoxi ou etoxi, efectua-se por acção de um reagente como, por exemplo, o fosgénio, o oxiclureto de fósforo, o pentaclureto de fósforo, o clureto de tionilo, o clureto de oxalilo, o cloroformato de triclorometilo, o tetrafluoroborato de trietil- (ou de trimetil-) oxónio, o triflato de metilo (ou de etilo), o fluorossulfonato de metilo (ou de etilo) ou o sulfato de metilo (ou de etilo). A preparação do derivado do iso-indólio de fórmula geral (IV), em que Y é um átomo de cloro, um radical metil- (ou etil-) tio, benziltio ou alquiloxicarbonilmetiltio efectua-se a partir do derivado da iso-indolona de fórmula geral (I), em que X é um átomo de enxofre, por acção de um reagente tal como citado anteriormente ou por acção do brometo ou do iodeto de metilo, de etilo ou de benzilo. A reacção efectua-se num solvente clorado (diclorometano, dicloroetano, por exemplo) ou num hidrocarboneto aromático (por exemplo, tolueno), a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional. Quando se opera a partir da tioamida de fórmula geral (I), é igualmente possível utilizar solventes como, por exemplo, os éteres, as cetonas, os ésteres ou os nitrilos. A acção da amina de fórmula geral (V) sobre o derivado de fórmula geral (IV), efectua-se num solvente orgânico anidro como, por exemplo, um solvente clorado (diclorometano, dicloroetano, por exemplo), numa mistura álcool-solvente clorado, num éter (por exemplo, tetra-hidrofurano), num éster (por exemplo, acetato de etilo), num solvente aromático (por exemplo, tolueno) ou numa mistura destes solventes, a uma temperatura compreendida entre -20°C e a

temperatura de refluxo da mistura reaccional.

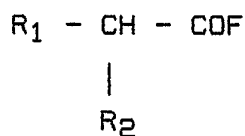
Não é indispensável ter isolado o derivado do iso-indólio de fórmula geral (IV) para o utilizar nesta reacção.

De acordo com o invento os derivados da iso-indolona de fórmula geral (I), em que R_1 e R_2 são definidos como anteriormente com a excepção de representarem ou conterem substituintes hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino ou carboxi, e R , R' , R_3 e X são definidos como anteriormente, também podem ser obtidos a partir de um derivado da ciclo-hexanona de fórmula geral:



(VI)

em que R e R' são definidos como anteriormente, por acção de 1,3,5-trimetilsililmetil-1,3,5-triazina e de um fluoreto de ácido de fórmula geral:



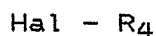
(VII)

em que R_1 e R_2 são definidos como acima, seguida, se for caso disso, pela transformação da amida obtida numa tioamida ou numa amidina, na qual X representa um radical $N-R_3$ com a definição dada anteriormente. Geralmente, a reacção efectua-se num solvente orgânico como, por exemplo, um solvente clorado (dicloroetano, tricloroetano, por exemplo) ou num hidrocarboneto aromático (tolueno, xileno, por exemplo), a uma temperatura compreendida entre 80°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

A transformação da amida em tioamida ou em amidina efectua-

se de acordo com os métodos descritos anteriormente.

De acordo com o invento, os derivados da iso-indolona de fórmula geral (I), nos quais o símbolo R_1 é um radical alquil-oxifenilo cuja parte alquilo está ou não substituída e o símbolo R_2 é outro que não um radical hidroxil, podem igualmente ser preparados a partir de um derivado do iso-indolo de fórmula geral (I), no qual R_1 é um radical hidroxifenilo, por acção, em meio básico, do derivado halogenado correspondente, de fórmula geral:



(VIII)

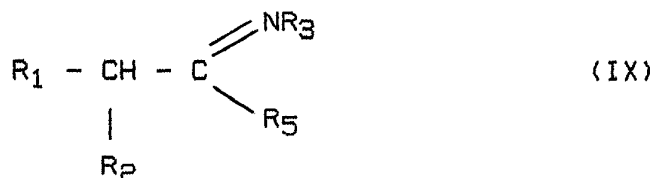
em que Hal é um átomo de halogénio e R_4 é um radical alquilo eventualmente substituído por um radical hidroxil, ou dialquilamino cujas partes alquilo podem eventualmente formar, com o átomo de azoto ao qual estão ligadas, um heterociclo tal como definido na fórmula geral (I).

Geralmente, a reacção efectua-se na presença de uma base como, por exemplo, um hidreto, um hidróxido de metal alcalino, um alcoolato de metal alcalino ou um carbonato de metal alcalino, num solvente orgânico como, por exemplo, uma amida (por exemplo, dimetilformamida), um hidrocarboneto aromático (por exemplo, tolueno), uma cetona (por exemplo, butanona) ou numa mistura destes solventes, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

Quando o radical R_4 contiver um substituinte hidroxil, entende-se que este último é previamente protegido. A protecção e a eliminação do radical protector efectuam-se de acordo com os métodos descritos anteriormente.

De acordo com o invento, os derivados da iso-indolona de fórmula geral (I), nos quais X é um radical $N-R_3$, também podem ser obtidos a partir do derivado da iso-indolona de fórmula geral (III), por acção de um produto de fórmula geral:

-12-



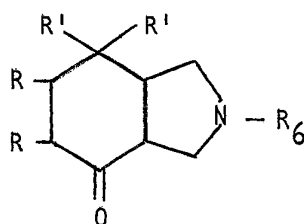
eventualmente na forma de sal, em que R_1 , R_2 e R_3 são definidos como anteriormente e R_5 representa um radical alquiloxi contendo 1 a 4 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada ou um radical metiltio, etiltio, benziltio, ou alquiloxicarbonilmetiltio, ou, se R_3 for outro que não o átomo de hidrogénio, R_5 representa um radical aciloxi contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um átomo de cloro.

A reacção é realizada por meio do derivado de fórmula geral (IX), eventualmente preparado in situ, num solvente orgânico como, por exemplo, um solvente clorado (diclorometano, dicloroetano, por exemplo), um éter (por exemplo, tetra-hidrofurano), um hidrocarboneto aromático (por exemplo, tolueno) ou um nitrilo, por exemplo o acetonitrilo, a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

É entendido que, na eventualidade de os radicais R_1 , R_2 e/ou R_3 do produto de fórmula geral (IX) conterem substituintes que possam interferir com a reacção, estes últimos devem ser previamente protegidos.

Os ácidos de fórmula geral (II) podem ser preparados de acordo com os processos descritos a seguir nos exemplos ou por analogia com esses processos.

O derivado do iso-indolo de fórmula geral (III) pode ser obtido a partir do derivado correspondente de fórmula geral:



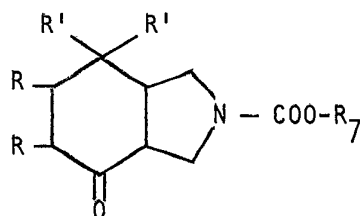
(X)

em que R e R' são definidos como anteriormente e R₆ representa um radical alilo ou um radical de estrutura -CR_aR_bR_c, na qual R_a e R_b são átomos de hidrogénio ou radicais fenilo eventualmente substituídos (por um átomo de halogéneo, um radical alquilo, alquiloxi ou nitro) e R_c é definido como R_a e R_b ou representa um radical alquilo ou alquiloalquilo, sendo pelo menos um dos R_a, R_b e R_c um radical fenilo, substituído ou não, e contendo os radicais alquilo 1 a 4 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada, por eliminação do radical R₆, por qualquer processo conhecido que não afecte o resto da molécula.

Nomeadamente, quando R for um átomo de hidrogénio, e quando R₆ for outro que não um radical alilo, o grupo R₆ pode ser eliminado por hidrogenação catalítica na presença de paládio. Geralmente, a reacção efectua-se em meio ácido, num solvente como, por exemplo, um álcool (metanol, etanol), em água ou directamente no ácido acético ou no ácido fórmico a uma temperatura compreendida entre 20 e 60°C.

Quando R₆ for um radical benzidrilo ou tritilo, a eliminação pode ser efectuada por tratamento em meio ácido, operando a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional, num álcool, num éter, na água ou directamente no ácido acético, no ácido fórmico ou no ácido trifluoroacético.

O grupo R₆ também pode ser eliminado fazendo agir o cloroformiato de vinilo, o cloroformiato de 1-cloroetilo ou o cloroformiato de fenilo, passando intermediariamente por um produto de fórmula geral:



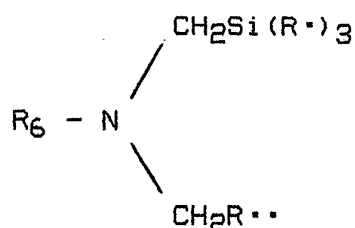
(XI)

em que R e R' são definidos como anteriormente e R₇ é um radical vinilo, 1-cloroetilo ou fenilo e, depois, por eliminação do radical R₇ por tratamento ácido. Geralmente, a acção do cloroformiato efectua-se num solvente orgânico como, por exemplo, um solvente clorado (diclorometano, dicloroetano, clorofórmio, por exemplo), um éter (tetra-hidrofurano, dioxano, por exemplo) ou uma cetona (por exemplo, acetona) ou numa mistura destes solventes, operando a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

A eliminação do radical R₇ é efectuada por tratamento em meio ácido, por exemplo com o ácido trifluoroacético, fórmico, metanossulfónico, p-toluenossulfónico, clorídrico ou bromídrico, num solvente como, por exemplo, um álcool, um éter, um éster, um nitrilo, uma mistura destes solventes ou em água, a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

Nas condições de eliminação dos radicais R₇ referidas anteriormente, o derivado de iso-indolona de fórmula geral (III) é obtido na forma de sal do ácido utilizado, que pode ser directamente utilizado na etapa posterior.

O derivado da iso-indolona de fórmula geral (X) pode ser obtido por reacção de cicloadição, por acção de um derivado sililado de fórmula geral:



(XII)



-15-

na qual R_6 é definido como anteriormente, $(R^*)_3$ representa radicais alquilo ou radicais alquilo e fenilo e R^{**} representa um radical alquiloxi, ciano ou feniltio, com o derivado da ciclohexanona de fórmula geral (VI).

Opera-se na presença de uma quantidade catalítica de um ácido escolhido de entre o ácido trifluoroacético, o ácido acético, o ácido metanossulfónico ou os ácidos referidos nas referências mencionadas abaixo, num solvente orgânico como, por exemplo, um solvente clorado (diclorometano, dicloroetano, por exemplo), num hidrocarboneto aromático, num nitrilo (acetonitrilo) ou num éter a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

O derivado sililado de fórmula geral (XII) pode ser obtido de acordo com os processos descritos por:

- Y. Terao e colaboradores, Chem. Pharm. Bull., 33, 2762 (1985);
- A. Hosomi e colaboradores, Chem. Lett., 1117 (1984);
- A. Padwa e colaboradores, Chem. Ber., 119, 813 (1986) ou
- Tetrahedron, 41, 3529 (1985).

É entendido que os derivados da iso-indolona de fórmula geral (III) e (X) apresentam várias formas estereoisómeras. Quando se quiser obter um produto de fórmula geral (I) de forma (3aR, 7aR), a separação das formas isómeras é realizada, de preferência, a nível do derivado de fórmula geral (III). A separação efectua-se de acordo com qualquer processo conhecido e compatível com a molécula.

A título de exemplo, a separação pode ser efectuada por preparação de um sal opticamente activo, por acção do ácido L(+) ou D(-) mandélico ou do ácido dibenzoiltartárico, e, depois, separação dos isómeros por cristalização. O isómero pretendido é libertado do seu sal em meio básico.

Os novos derivados da iso-indolona de fórmula geral (I) podem ser purificados, se for caso disso, por processos físicos



-16-

como, por exemplo, a cristalização ou a cromatografia.

Se for caso disso, os novos derivados de fórmula geral (I) nos quais os símbolos R_1 e/ou R_2 contêm substituintes amino ou alquilamino e/ou X representa um radical NR_3 , podem ser transformados em sais de adição de ácidos. Como exemplos de sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis, podem ser citados, os sais formados com os ácidos minerais (cloridratos, bromidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) ou com os ácidos orgânicos (succinatos, fumaratos, tartaratos, acetatos, propionatos, maleatos, citratos, metanossulfonatos, p-toluenossulfonatos, isetionatos ou com derivados de substituição destes compostos).

Os novos derivados da iso-indolona de fórmula geral (I) também podem, se for caso disso, quando R_2 representar um radical carboxi, ser transformados em sais metálicos ou em sais de adição de uma base azotada, de acordo com os processos conhecidos para isso. Esses sais podem ser obtidos por acção de uma base metálica (por exemplo, alcalina ou alcalino-terrosa), de amoníaco ou de uma amina, sobre um produto de acordo com o invento, num solvente apropriado como, por exemplo um álcool, um éter ou água, ou por reacção de permuta com um sal de um ácido orgânico. O sal formado precipita depois de eventual concentração da solução e é separado por filtração, decantação ou liofilização. Como exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis podem ser citados os sais dos metais alcalinos (sódio, potássio, lítio) ou dos metais alcalino-terrosos (magnésio, cálcio), o sal de amónio, os sais de bases azotadas (etanolamina, dietanolamina, trimetilamina, trietilamina, metilamina, propilamina, diisopropilamina, N,N-dimetiletanolamina, benzilamina, diciclo-hexilamina, N-benzil- β -fenetilamina, N,N'-dibenziletilenodiamina, difenilenodiamina, benzidrilamina, quinina, colina, arginina, lisina, leucina, dibenzilamina).

Os novos derivados da iso-indolona de acordo com o presente invento que antagonizam os efeitos da substância P podem



-17-

encontrar aplicação nos domínios da analgesia, da asma inflamatória, das alergias, sobre o sistema nervoso central, sobre o sistema cardiovascular, como antiespasmódico, ou sobre o sistema imunitário, bem como no domínio da estimulação das secreções lacrimais.

Com efeito, os produtos de acordo com o invento manifestam uma afinidade para os receptores da substância P a doses compreendidas entre 5 e 2000 nM, de acordo com a técnica descrita por C.M. Lee e colaboradores, Mol. Pharmacol., 23, 563-69 (1983).

Para além disso, foi demonstrado que se trata de um efeito antagonista da substância P, por meio de diferentes produtos. Na técnica descrita por S. Rosell e colaboradores, Substance P, Ed. por US Von Euler e B. Pernow, Raven Press, New-York (1977), páginas 83 a 88, os produtos estudados mostraram-se activos em doses compreendidas entre 20 e 1000 nM.

A substância P é conhecida por estar implicada num certo número de domínios patológicos:

- Agonist and antagonists of substance P, A.S. Dutta Drugs of the futur, 12 (8), 782 (1987);
- Substance P and pain: an updating, J.L. Henry, TINS, 3 (4), 97 (1980);
- Substance P in inflammatory reactions and pain, S. Rosell, Actual. Chim. Ther., 12^a série, 249 (1985);
- Effects of Neuropeptides on Production of Inflammatory Cytokines by Human Monocytes, M. Lotz e colaboradores, Science, 241, 1218 (1988);
- Neuropeptides and the pathogenesis of allergy, Allergy, 42, 1 a 11 (1987);
- Substance P in Human Essential Hypertension, J. Cardiocascular Pharmacology, 10 (supl. 12), 5172 (1987).

Foi nomeadamente posto em evidência, pelo estudo de diversos produtos, que os novos derivados da iso-indolona manifestam uma actividade analgésica segundo a técnica de Siegmund E. e colaboradores, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 (1957).



-18-

Produto de fórmula geral (I)	DE ₅₀ mg/kg p.o.
Exemplo 4	42
Exemplo 13	19
Exemplo 27	29
Exemplo 48	4
Exemplo 50	0,3
Exemplo 60	38

O estudo de diversos derivados da iso-indolona de fórmula geral (I) segundo a técnica de A. Saria e colaboradores, Arch. Pharmacol., 324, 212-218 (1983) permitiu pôr em evidência na ratazana um efeito inibidor do aumento da permeabilidade capilar conduzida pela substância P, o que testemunha uma actividade anti-inflamatória:

Produto de fórmula geral (I)	DE ₅₀ mg/kg iv.
Exemplo 50	Env. 0,05
Exemplo 60	Env. 1

Foi igualmente demonstrado por meio de diversos produtos que

os novos derivados da iso-indolona têm um impacto ao nível do sistema nervoso central: antagonizam os efeitos comportamentais induzidos por um antagonista da substância P (septido) administrado por via intratecal na ratazana, segundo a técnica de R.E. Rodriguez e colaboradores, *Neuropharmacology*, 22, (2), 173-176 (1983):

Produto de fórmula geral (I)	% de inibição do com- portamento com a dose 10 mg/Kg sc
Exemplo 50	50
Exemplo 60	80

A injeção de substância P no animal provoca uma hipotensão. Os produtos estudados segundo a técnica de C. A. Maggi e colaboradores, *J. Auton. Pharmac.*, 7, 11-32 (1987) manifestam um efeito antagonista na ratazana perante essa hipotensão. Nomeadamente o produto do exemplo 60, administrado na dose de 0,2 mg/kg i.v./min., durante 5 minutos, provoca um antagonismo de cerca de 50% da hipotensão induzida por uma injeção i.v. de 250 µg de septido.

A substância P desempenha um papel na modulação dos processos imunitários (J.P. Mc Gillis e colaboradores, *Fed. Proc.*, 46 (1), 196-199 (1987). A substância P liga-se a receptores de células humanas em culturas: os linfoblastos da linhagem IM9 [D.G. Payan e colaboradores, *J. of Immunology*, 133 (6), 3260-5 (1984)]. Os produtos de acordo com o invento deslocam a substância P desses sítios.



Produto de fórmula geral (I)	Substância de ligação P-H ³ (concentração 1 nM) sobre homogenatos lava- dos de células IM-9 após congelação
Exemplo 49	680
Exemplo 76	315

Por fim, a técnica de S. Rosell, Substance P, páginas 83-88, Raven Press, New York (1977) realizada para demonstrar o efeito antagonista perante a substância P, mostra igualmente uma actividade antagonista perante os espasmos, induzidos pela substância P ou um agonista da substância P.

Por outro lado, os derivados da iso-indolona de acordo com o presente invento não apresentam toxicidade, tendo-se mostrado atóxicos no ratinho, por via subcutânea, com a dose de 40 mg/Kg, ou, por via oral, com a dose de 100 mg/Kg.

De especial interesse são os produtos de fórmula geral (I) nos quais

- os radicais R são idênticos e representam átomos de hidrogénio ou formam juntos uma ligação,
- os símbolos R' são idênticos e representam radicais fenilo eventualmente substituídos com um átomo de flúor ou de cloro ou com um radical metilo na posição 2 ou 3,
- o símbolo X representa um átomo de oxigénio, de enxofre ou um radical N-R₃ no qual R₃ é um átomo de hidrogénio, um radical alquilo contendo 1 a 12 átomos de carbono e eventualmente substituído [com um ou vários radicais carboxi, dialquilamino, acilamino, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilamino, carbamoílo, alquilcarbamoílo, dialquilcarbamoílo (podendo as partes alquilo destes radicais conter, elas próprias, um substituinte



E, de entre esses produtos, os produtos seguintes são muito especialmente interessantes:

- a 2-[1-imino-2-(2-metoxifenil)etil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona, nas suas formas (3aR,7aR) ou (3aRS,7aRS);
- a 7,7-difenil-2-[2-(2-dimetilaminofenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona, nas suas formas (3aR,7aR) ou (3aRS,7aRS);



-22-

a 7,7-difenil-2-[2-(2-metoxifenil)propionil-(R)]-4-per-hidro-iso-indolona, nas suas formas (3aR,7aR) ou (3aRS,7aRS);
a 2-([2-(3-dimetilaminopropoxi)fenil]acetil)-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona, nas suas formas (3aR,7aR) ou (3aRS,7aRS);
a 2-[(S)-carboxi-1-benzilimino-2-(2-metoxifenil)etil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona, nas suas formas (3aR,7aR) ou (3aRS,7aRS).

Os exemplos seguintes, dados a título não limitativo, ilustram o presente invento.

Nos exemplos que se seguem, entende-se que, salvo menção especial, os espectros de RMN do prótio foram traçados a 250 MHz, em dimetilsulfóxido; os desvios químicos são expressos em ppm.

EXEMPLO 1

A uma solução de 1,34 g de ácido fenilacético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,7 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se a 5°C durante 1 hora e, a seguir, adiciona-se uma solução de 3,27 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona e de 1,7 cm³ de trietilamina, em 30 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 1 hora, a 5°C, e, depois, durante 1 hora, a 20°C. A mistura reaccional é lavada com 50 cm³ de uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 15 cm³ de acetonitrilo. Os cristais são escorridos, lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e secos. Obtém-se 2,7 g de 7,7-difenil-2-(fenilacetil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 216°C.

O cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) pode ser preparado segundo um dos processos seguintes:

a) A 15 g de paládio em carbono, a 10%, adiciona-se 150 g de 2-benzil-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS),

-23-

1500 cm³ de metanol e 450 cm³ de ácido clorídrico 1N; a mistura reaccional é hidrogenada, sob agitação, à temperatura ambiente e sob pressão atmosférica. Após 5 horas de reação o volume teórico de hidrogénio foi absorvido; a mistura reaccional é filtrada e, depois, é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa); o resíduo é cristalizado em 200 cm³ de etanol; os cristais obtidos são escorridos, lavados com 50 cm³ de etanol e secos. Obtém-se 110 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 270°C com decomposição.

Espectro de RMN do protão:

2,03 (Mt, 1H, 1H do H em 5 ou 6); 2,3 (Mt, 1H, 1H do - H em 5 ou 6); 2,48 (DD, em parte encoberto, 1H do -CH₂- em 1); 2,69 (DD, 1H, 1H do -CH₂- em 1); 2,8 (Mt, 2H, -CH₂- em 6 ou 5); 3,34 (DD, em parte encoberto, 1H do -CH₂- em 3); 3,5 (Mt, 1H, -CH- em 3a); 3,82 (DD, 1H, 1H do -CH₂- em 3); 3,95 (Mt, 1H, -CH- em 7a); 7,15 a 7,65 (Mt, 10H, aromáticos); 9,43 (Mf, 2H, -NH₂-Cl).

Espectro de infra-vermelho (KBr); bandas características em cm⁻¹:

3600-3300, 3100-3000, 3000-2850, 3100-2400, 1715. 1595, 1580, 1495, 1470, 1445, 775, 750, 705.

b) A uma solução de 193 g de 2-benzil-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 1225 cm³ de 1,2-dicloroetano, arrefecida a +5°C, adiciona-se, gota a gota, durante 10 minutos, 56 cm³ de cloroformiato de vinilo. Depois de se agitar durante 30 minutos, entre 10 e 20°C, a mistura reaccional é aquecida, sob refluxo, durante 90 minutos, é arrefecida e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa e, depois, 1 kPa). A massa cristalina obtida é macerada com 200 cm³ de óxido de isopropilo frio. Os cristais obtidos são escorridos, são lavados 2 vezes com 100 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtém-se 177 g de 7,7-difenil-2-viniloxicarbonil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS, 7aRS), que funde a 178°C.

Trata-se 177 g de 7,7-difenil-2-viniloxicarbonil-4-per-hidro-

-24-

-iso-indolona-(3aRS,7aRS) com 100 cm³ de uma solução 5,7 N de ácido clorídrico em dioxano seco, durante 30 minutos, a 20°C. A solução é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o resíduo é retomado em 500 cm³ de etanol e a mistura reaccional é agitada a 60°C, durante 30 minutos, e, a seguir, é arrefecida a +5°C. Os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 50 cm³ de etanol e são secos. Obtém-se 130 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 270°C.

A 2-benzil-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) pode ser preparada da maneira seguinte:

A uma solução de 155 g de 4,4-difenil-2-ciclo-hexeno-1-ona e de 202 cm³ de N-butoximetil-N-trimetilsililmetil-benzilamina, em 1000 cm³ de diclorometano seco, adicionam-se 5 gotas de ácido trifluoroacético, e aquece-se a mistura reaccional sob refluxo durante 45 minutos. Adicionam-se 50 cm³ de N-butoximetil-N-trimetilsililmetil-benzilamina e 3 gotas de ácido trifluoroacético e agita-se durante mais 45 minutos, sob refluxo, antes de se adicionar de novo 25 cm³ de N-butoximetil-N-trimetilsililmetil-benzilamina e 3 gotas de ácido trifluoroacético. A mistura reaccional é agitada, sob refluxo, durante 45 minutos, e, a seguir, é tratada com 50 g de carbonato de potássio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é dissolvido em 200 cm³ de óxido de isopropilo e a solução é arrefecida a 0°C durante 1 hora. Os cristais são escorridos, são lavados por duas vezes com 15 cm³ de óxido de isopropilo e são secos, para dar 193 g de 2-benzil-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 132°C.

A N-butoximetil-N-trimetilsililmetil-benzilamina pode ser preparada segundo o processo de Y. Terao e colaboradores, Chem. Pharm. Bull., 33, 2762 (1985).

EXEMPLO 2

A uma solução de 10 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) em 80 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se, gota a gota, uma solução de 4 cm³ de cloreto de fenilacetil e de 8,6 cm³ de trietilamina, em 10 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 2 horas, a +5°C, e, depois, durante 20 horas, a 20°C. A mistura reaccional é tratada, com 30 cm³ de uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio; a fase orgânica é lavada com 50 cm³ de água destilada (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 15 cm³ de acetonitrilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 10 cm³ de acetonitrilo e com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtém-se 5,7 g de 7,7-difenil-2-(fenilacetil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), que funde a 173°C;

$$[\alpha]_D^{20} = -282^\circ (c = 1, \text{ metanol}).$$

O cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) pode ser preparado da maneira seguinte:

A uma suspensão de 200 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 2000 cm³ de acetato de etilo adiciona-se, lentamente, sob agitação, 500 cm³ de soda aquosa 4 N; a agitação prossegue até à dissolução do produto de partida. A solução orgânica é lavada com 250 cm³ de água destilada e com 250 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é filtrada. A solução assim obtida adiciona-se, sob agitação, uma solução de 92,8 g de ácido L-(+)-mandélico em 1000 cm³ de acetato de etilo; após 4 horas de agitação, os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 250 cm³ de acetato de etilo (2 vezes) e são secos. Os cristais são retomados com 2000 cm³ de água destilada; a mistura é aquecida sob refluxo, sob agitação, durante 15 minutos; os cristais insolúveis são escorridos, são lavados com 100 cm³ de

-26-

água destilada (2 vezes) e são secos. São recristalizados numa mistura de 1100 cm³ de acetonitrilo e de 500 cm³ de água destilada; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 40 cm³ de acetonitrilo (3 vezes) e são secos. Obtêm-se 80 g de (L)-mandelato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR);

$$[\alpha]_D^{20} = -164^\circ \quad (c = 1, \text{ metanol}).$$

A 80 g de (L)-mandelato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) adicionam-se 400 cm³ de soda aquosa 1 N e 600 cm³ de acetato de etilo; a mistura é agitada à temperatura ambiente até à dissolução do produto de partida; a solução orgânica é lavada com 250 cm³ de água destilada e com 250 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é filtrada; é acidificada, sob agitação, por adição de 30 cm³ de ácido clorídrico 9 N; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 50 cm³ de acetato de etilo (2 vezes) e com 50 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 52,3 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), que funde a 270°C com decomposição;

$$[\alpha]_D^{20} = -282^\circ \quad (c = 0,5, \text{ metanol}).$$

EXEMPLO 3

A uma solução de 4 g de 7,7-difenil-2-fenilacetil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 160 cm³ de tetra-hidrofurano, adiciona-se 3,95 g de 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano; a mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente. É tratada com 10 cm³ de uma solução aquosa de amoníaco a 20% e com 30 cm³ de água destilada e, a seguir, é extraída com 150 cm³ de acetato de etilo (2 vezes); as fases orgânicas são reunidas e são lavadas com 200 cm³ de água destilada (2 vezes) e com 100 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de cálcio, são secas com sulfato de magnésio e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel

-27-

(0,06 - 0,2 mm; diâmetro de 3 cm; altura de 30 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (50/50 em volume) e recolhendo fracções de 25 cm³. As fracções 1 a 6 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Os cristais obtidos são lavados com 20 cm³ de óxido de isopropilo, são escorridos e são secos. Obtêm-se 1,5 g de 7,7-difenil-2-(2-feniltioacetil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 221°C.

EXEMPLO 4

A uma solução de 20 g de 7,7-difenil-2-fenilacetil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 50 cm³ de diclorometano, adiciona-se 10,45 g de tetrafluoroborato de trietiloxónio. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente. O precipitado obtido é escorrido, é lavado com 10 cm³ de diclorometano anidro e com 10 cm³ de éter anidro e é seco; obtêm-se 11,1 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), na forma de um pó branco que se utiliza no estado bruto nas manipulações seguintes.

A uma suspensão agitada e arrefecida a -20°C de 3,75 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS) em 30 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 8,8 cm³ de uma solução de diclorometano 0,8 N em amoníaco. Deixa-se a mistura reaccional voltar à temperatura ambiente e prossegue-se a agitação durante 5 horas. A mistura reaccional é tratada com 30 cm³ de uma solução aquosa a 10% de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é lavada com 15 cm³ de água destilada e com 15 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado em 22 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos e são secos. Obtêm-se 1,3 g de 2-(α-



-iminofenetil)-7,7-difenil-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 202°C.

EXEMPLO 5

A uma suspensão agitada de 3 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o exemplo 4, em 5 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 0,43 cm³ de metilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 3 horas à temperatura ambiente; é diluída com 40 cm³ de diclorometano e é tratada com 15 cm³ de uma solução aquosa que contém 22 g de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, a seguir, a fase orgânica é lavada com 15 cm³ de água destilada e com 10 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de gel de alumina neutro Péchiney CBT1 (diâmetro de 3 cm; altura de 23,5 cm), eluindo com 750 cm³ de uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (10/90 em volumes), com 250 cm³ de acetato de etilo e com 500 cm³ de uma mistura de acetato de etilo e de metanol (95/5 em volumes) e recolhendo fracções de 25 cm³. As fracções 41 a 65 são reunidas e concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 0,5 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 0,5 cm³ de acetonitrilo, e são secos. Obtém-se 0,5 g de 2-(α -metiliminofenetil)-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 110°C.

EXEMPLO 6

A uma suspensão agitada de 3 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 5 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 0,3 cm³ de etilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas à

temperatura ambiente. O precipitado obtido é escorrido, é lavado com 30 cm³ de éter etílico e é seco. É dissolvido em 40 cm³ de diclorometano e a solução é lavada com 15 cm³ de uma solução aquosa que contém 44 g de carbonato de potássio, com 30 cm³ de água destilada e com 15 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio; é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado em 15 cm³ de isopropanol; os cristais obtidos são escorridos e são secos. Obtém-se 1,15g de 2-(α -etiliminofenetil)-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 108°C.

EXEMPLO 7

A uma suspensão agitada e arrefecida a +5°C de 3,5 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 30 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 0,6 cm³ de propilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é tratada com 30 cm³ de uma solução aquosa a 10% de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, a seguir, a fase orgânica é lavada com 15 cm³ de água destilada e com 15 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado em 5 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos e são secos. Obtém-se 0,5 g de 2-(α -propiliminofenetil)-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 86°C.

EXEMPLO 8

A uma suspensão agitada e arrefecida a +5°C de 3,75 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 30 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se

0,77 cm³ de 2-N,N-dimetilamino-etilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é tratada com 30 cm³ de uma solução aquosa a 10% de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, a seguir, a fase orgânica é lavada com 15 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 5 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos e são secos. São recristalizados em 6 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos e são secos. Obtém-se 1,6g de 2-[α -(2-N,N-dimetilamino-etilamino)fenetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 134°C.

EXEMPLO 9

A uma suspensão de 2,1 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS) em 15 cm³ de diclorometano anidro, adicionam-se 0,63 g de 6-acetilamino-hexilamina. A mistura reaccional é agitada durante 16 horas a 20°C e, depois, é diluída com 50 cm³ de uma solução aquosa a 20% de carbonato de potássio e 50 cm³ de diclorometano, é agitada e, depois, é filtrada. A fase orgânica é lavada com 50 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de alumina CBT1 (diâmetro de 3 cm; altura de 24 cm) eluindo, sob uma pressão de 0,5 bar, com 1 litro de acetato de etilo e, depois, com uma mistura de 1,2-dicloroetano e de etanol (90/10 em volumes), recolhendo fracções de 75 cm³. As fracções 15 a 23 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 1,2 g de 2-[(6-acetamido-1-hexil)-1-imino-2-feniletil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um bolo (merengue) branco.

Espectro de RMN do protão (DMSO-d₆):

1,18 (m, 4H, =N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NHAc); 1,32 (m, 4H, =N-

-31-

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NHAc); 1,8 (s, 3H, -COCH₃); 1,95 a 2,30 (m, 2H, -CH₂- em 5); 2,55 a 2,95 (m, 4H, -CH₂- em 6 e em 1); 2,96 (m, 2H, -CH₂-NHAc); 3,05 (t, J=7, =N-CH₂-); 3,24 (m, 1H, H em 3a); 3,34 (dd, J=11 e 6, 1H, 1H em 3); 3,69 (AB, 2H, ArCH₂); 4 (m, 1H, H em 7a); 4,12 (d, J=11, 1H, 1H em 3); 7 a 7,7 (m, 15H, aromáticos); 7,8 (t, J=5, 1H, -NHAc).

Espectro de infra-vermelho (bandas características em cm⁻¹): 3290, 3100-3000, 3000-2825, 1715, 1655, 1615, 1600, 1580, 1495, 1550, 750, 700.

EXEMPLO 10

A uma solução de 20 g de 7,7-difenil-2-(2-fenil-tioacetil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 150 cm³ de acetona adiciona-se uma solução de 20 g de iodometano em 200 cm³ de acetona. A mistura reaccional é agitada, a +50°C, durante 20 horas. O precipitado obtido é escorrido, é lavado com óxido de isopropilo e é seco. Obtêm-se 23,7 g de iodeto de 2-[(1-metiltio-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), na forma de um sólido branco. A uma solução de 5 g de iodeto de 2-[(1-metiltio-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS) em 50 cm³ de tetra-hidrofurano anidro, adiciona-se, gota a gota, à temperatura ambiente, uma solução de 0,65 g de isobutilamina em 5 cm³ de tetra-hidrofurano. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente. O precipitado obtido é escorrido e é seco. Obtêm-se 4,3 g de iodidrato de 7,7-difenil-2-[(isobutilimino)-fenetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos, que fundem a 241°C.

EXEMPLO 11

A uma suspensão de 2,1 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS) em 15 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 0,63 g de 6-acetilamino-hexilamina. A mistura reaccional é agitada

-32-

durante 16 horas a 20°C e, depois, é diluída com 50 cm³ de uma solução aquosa a 20% de carbonato de potássio e 50 cm³ de diclorometano, é agitada e, depois, é filtrada. A fase orgânica é lavada com 50 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de alumina CBT1 (diâmetro de 3 cm; altura de 24 cm), eluindo, sob uma pressão de 0,5 bar, com 1 litro de acetato de etilo e, a seguir, com uma mistura de 1,2-dicloroetano e de etanol (90/10), recolhendo-se fracções de 75 cm³. As fracções 15 a 23 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 1,2 g de 2-[(6-acetamido-1-hexil)-1-imino-2-feniletill]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um bolo branco.

Espectro de RMN do protão (DMSO-d₆):

1,18 (m, 4H, =N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NHAc); 1,32 (m, 4H, =N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NHAc); 1,8 (s, 3H, -COCH₃); 1,95 a 2,30 (m, 2H, -CH₂- em 5); 2,55 a 2,95 (m, 4H, -CH₂- em 6 e em 1); 2,96 (m, 2H, -CH₂-NHAc); 3,05 (t, J=7, =N-CH₂-); 3,24 (m, 1H, H em 3a); 3,34 (dd, J=11 e 6, 1H, 1H em 3); 3,69 (AB, 2H, ArCH₂-); 4 (m, 1H, H em 7a); 4,12 (d, J=11, 1H, 1H em 3); 7 a 7,7 (m, 15H, aromáticos); 7,8 (t, J=5, 1H, -NHAc).

Espectro de infra-vermelho (bandas características em cm⁻¹):

3290, 3100-3000, 3000-2825, 1715, 1655, 1615, 1600, 1580, 1495, 1550, 750, 700.

EXEMPLO 12

A uma solução de 1,2 g de cloridrato de glicinato de metilo em 40 cm³ de diclorometano anidro, adicionam-se 1,2 cm³ de trietilamina e, a seguir, 5 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é lavada com 50 cm³ de água destilada (2 vezes), é seca

com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de gel de alumina neutro Péchiney CBT1 (diâmetro de 3 cm; altura de 23,5 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (30/70 em volumes) e recolhendo fracções de 60 cm³. As fracções 9 a 23 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 0,4 g de 2-(α -metoxycarbonilmetiliminofenetil)-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 147°C.

EXEMPLO 13

A uma suspensão agitada de 6,5 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 25 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 1,3 cm³ de benzilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente, é diluída com 30 cm³ de diclorometano e é tratada com 30 cm³ de uma solução aquosa que contém 44 g de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é lavada com 30 cm³ de água destilada (2 vezes) e com 30 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de gel de alumina neutro Péchiney CBT1 (diâmetro de 4,5 cm; altura de 28 cm), eluindo com acetato de etilo e recolhendo fracções de 60 cm³. As fracções 2 a 4 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 10 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 2,5 g de 2-(α -benziliminofenetil)-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 165°C.

EXEMPLO 14

A uma suspensão agitada e arrefecida a +5°C de 3,75 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 40 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 0,9 cm³ de fenetilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é tratada com 30 cm³ de uma solução aquosa a 10% de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é lavada com 15 cm³ de água destilada e com 10 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado em 100 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos e são secos. Obtêm-se 2,05 g de 2-(α -fenetiliminofenetil)-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 188°C.

EXEMPLO 15

A uma suspensão agitada e arrefecida a +5°C de 5,25 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 30 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 1,15 cm³ de 3-fenilpropilamina. A seguir, deixa-se a mistura reaccional voltar à temperatura ambiente e prossegue-se a agitação durante 20 horas. A mistura reaccional é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa a 10% de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, a seguir, a fase orgânica é lavada com 25 cm³ de água destilada e com 25 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 5 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos e são secos. São recristalizados em 15 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos e são secos. Obtêm-se 1,9 g de 7,7-difenil-2-[α -(3-fe-

-35-

nilpropilimino)fenetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 144°C.

EXEMPLO 16

A uma suspensão agitada de 5 g de tetrafluorborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 1,7 cm³ de aminodifenilmetano. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente, e, depois, é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de gel de alumina neutro Péchiney CBT1 (diâmetro de 3,4 cm; altura de 28 cm), eluindo com 1,2-dicloroetano e recolhendo fracções de 60 cm³. As fracções 8 a 10 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 2 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 2 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 0,17 g de 7,7-difenil-2-(α -difenilmetiliminofenetil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 172°C.

EXEMPLO 17

A uma suspensão agitada de 4,5 g de tetrafluorborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 1 cm³ de (2-fluoro)-benzilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é diluída com 20 cm³ de diclorometano e é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão

reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado numa mistura de 10 cm³ de acetonitrilo e de 5 cm³ de óxido de isopropilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 1,3 g de 2-[α -(2-fluorobenzil)iminofenetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 160°C.

EXEMPLO 18

A uma suspensão agitada de 4,2 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 0,95 cm³ de (3-fluoro)-benzilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é diluída com 20 cm³ de diclorometano e é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 10 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 1,7 g de 2-[α -(3-fluorobenzil)iminofenetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 156°C.

EXEMPLO 19

A uma suspensão agitada de 4,2 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 0,956 cm³ de (4-fluoro)-benzilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é diluída com 20 cm³ de diclorometano e é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com

-37-

sulfato de magnésio e é concentrada até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 10 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 2,7 g de 2-[α -(4-fluorobenzil)iminofenetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 180°C.

EXEMPLO 20

A uma suspensão agitada de 5 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 1,2 cm³ de (2-cloro)benzilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 5 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 2,2 g de 2-[α -(2-clorobenzil)iminofenetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 192°C.

EXEMPLO 21

A uma suspensão agitada de 5 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 1,2 cm³ de (4-cloro)benzilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado

-38-

em 20 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 10 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 2,9 g de 2-[α -(4-clorobenzil)iminofenetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 198°C.

EXEMPLO 22

A uma suspensão agitada de 4,1 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 1 cm³ de (2-metoxi)benzilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é diluída com 20 cm³ de diclorometano e é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado numa mistura de 5 cm³ de acetonitrilo e de 10 cm³ de óxido de isopropilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 1,6 g de 2-[α -(2-metoxibenzil)iminofenetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 146°C.

EXEMPLO 23

A uma suspensão agitada de 4,1 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 1 cm³ de (3-metoxi)benzilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é diluída com 20 cm³ de diclorometano e é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 15 cm³ de

-39-

acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 2,7 g de 2-[α -(3-metoxibenzil)iminofenetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 127°C.

EXEMPLO 24

A uma suspensão agitada de 4,5 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 11 cm³ de (4-metoxi)benzilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é diluída com 20 cm³ de diclorometano e é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 15 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 2,7 g de 2-[α -(4-metoxibenzil)iminofenetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 158°C.

EXEMPLO 25

A uma suspensão agitada de 5 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 1,4 g de 4-dimetilamino-benzilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente, e, depois, é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 5 cm³ de acetonitrilo; os cristais

-40-

obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 3,5 g de 2-[α -(4-dimetilamino-benzilimino)fenetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS, 7aRS), que funde a 186°C.

EZEMPLO 26

A uma suspensão agitada de 5 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 1,4 cm³ de 1-aminometilnaftaleno. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente e, depois, é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 15 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 10 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 3,2 g de 2-[α -(1-naftilmetil)iminofenetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 192°C.

EXEMPLO 27

A uma suspensão agitada de 5 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 1 cm³ de 2-aminometiltiofeno. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente, e, depois, é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 5 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e

-41-

são secos. Obtêm-se 2,5 g de 7,7-difenil-2-[α -(2-tienilmetil)iminofenetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 114°C.

EXEMPLO 28

A uma suspensão agitada de 5 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 0,85 cm³ de furfurilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente, e, depois, é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 100 cm³ de éter de petróleo; os cristais obtidos são escorridos, e são secos. Os cristais são recristalizados em 10 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 10 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 1,7 g de 2-[α -(2-furilmetil)iminofenetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 128°C.

EXEMPLO 29

A uma suspensão agitada de 4,5 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 0,9 cm³ de 2-aminometilpiridina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado numa mistura de 3 cm³ de acetonitrilo e de 5 cm³ de óxido de

-42-

isopropilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 2 g de 7,7-difenil-2-[α -(2-piridilmetil)iminofenetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 180°C.

EXEMPLO 30

A uma suspensão agitada de 4,5 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 10 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 0,9 cm³ de 3-aminometilpiridina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado numa mistura de 3 cm³ de acetonitrilo e de 5 cm³ de óxido de isopropilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 1,7 g de 7,7-difenil-2-[α -(3-piridilmetil)iminofenetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 102°C

EXEMPLO 31

A uma suspensão agitada de 4,5 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 20 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 0,9 cm³ de 4-aminometilpiridina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado numa mistura de 5 cm³ de acetonitrilo e de 5 cm³ de óxido de



isopropilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e são secos. São recristalizados em 5 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos e são secos. Obtêm-se 2,3 g de 7,7-difenil-2-[α -(4-piridilmetil)iminofenetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 150°C.

EXEMPLO 32

A uma suspensão agitada de 3,75 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-fenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), preparado de acordo com o Exemplo 4, em 40 cm³ de diclorometano anidro, arrefecido a +5°C, adiciona-se 0,53 cm³ de N,N-dimetil-hidrazina. A mistura reaccional é agitada durante 1 hora a +5°C e, depois, durante 20 horas, à temperatura ambiente; é tratada com 30 cm³ de uma solução saturada de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é lavada com 30 cm³ de água destilada, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de gel de alumina neutro Péciney CBT1 (diâmetro de 3 cm; altura de 30 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (50/50 em volumes) e recolhendo fracções de 60 cm³. A fracção 2 é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado em 10 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos. As águas de recristalização são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa); o resíduo é cristalizado em 5 cm³ de óxido de isopropilo; os cristais são escorridos e são secos. Obtêm-se 0,22 g de 2-[(1-N,N-dimetil-hidrazino-2-fenil)etil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 142°C.

EXEMPLO 33

A uma solução de 1,08 g de ácido 2-fluorofenilacético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,14 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 20 minutos a +5°C e,

depois, adiciona-se uma solução de 2,3 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 1,98 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C durante 72 horas e, depois, é lavada com 150 cm³ de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O sólido obtido é cristalizado numa mistura de 30 cm³ de acetonitrilo e de 50 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,53 g de 7,7-difenil-2-[(2-fluorofenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 186°C.

EXEMPLO 34

A uma solução de 1,08 g de ácido 2-(4-fluorofenil)acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 1 hora a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 2,3 g de cloridrato de 7,7-difenil-per-hidro-iso-indolona e de 0,98 cm³ de trietilamina em 40 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 1 hora a +5°C e, depois, durante 16 horas, a 20°C. A mistura reaccional é lavada com 50 cm³ de água destilada (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado em 5 cm³ de acetonitrilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 2 g de 2-[(4-fluorofenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 210°C.

EXEMPLO 35

A uma solução de 1,2 g de ácido 2-(2,6-difluorofenil)acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 45 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 2,3 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,98 cm³



trietilamina em 40 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 50 cm³ de água destilada (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 10 cm³ de acetato de etilo. Os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 2,1 g de 2-[(2,6-difluorofenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 218°C.

EXEMPLO 36

A uma solução de 1,19 g de ácido 2-clorofenilacético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 15 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 2,28 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 1,96 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C durante 2,5 horas e, depois, é lavada com 150 cm³ de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O sólido obtido é cristalizado numa mistura de 25 cm³ de acetonitrilo e de 25 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,9 g de 7,7-difenil-2-[(2-clorofenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 206°C.

EXEMPLO 37

A uma solução de 1,19 g de ácido 3-clorofenilacético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 15 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 2,28 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 1,96 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C durante 16 horas e, depois, é lavada com 150 cm³



de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O bolo obtido é cristalizado numa mistura de 30 cm³ de acetonitrilo e de 100 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 2,2 g de 7,7-difenil-2-[(3-clorofenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 179°C.

EXEMPLO 38

A uma solução de 1,36 g de ácido 2-(4-clorofenil)acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,3 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 1 hora a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 2,62 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 1,12 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 2 horas a +5°C e, durante 16 horas, a 20°C; é lavada com 50 cm³ de água destilada (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado numa mistura de 5 cm³ de acetonitrilo e de 10 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais obtidos são escorridos e são secos. O resíduo é recristalizado em 40 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 2,4 g de 2-[(4-clorofenil)-acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 213°C.

EXEMPLO 39

A uma solução de 1,43 g de ácido 2-(2,6-diclorofenil)acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 30 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se a uma solução de 2,3 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,98 cm³ de trietilamina em 40 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C durante 20 horas e, depois, é lavada

-47-

com 50 cm³ de água destilada (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 1,8 cm; altura de 23,5 cm), eluindo com diclorometano e recolhendo fracções de 15 cm³. As fracções 1 e 2 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado numa mistura de 5 cm³ de acetonitrilo e de 4 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 0,62 g de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRs,7aRS), que funde a 201°C.

EXEMPLO 40

A uma solução de 1,5 g de ácido 2-(2-bromofenil)acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 45 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 2,3 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,98 cm³ de trietilamina em 40 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 4 horas, a 20°C. A mistura reaccional é lavada com 50 cm³ de água destilada (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado em 74 cm³ de acetonitrilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 2,04 g de 2-[(2-bromofenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 217°C.

EXEMPLO 41

A uma solução de 1,06 g de ácido 2-hidroxifanilacético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,14 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 30 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 2,23 g de cloridrato de

7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 1,96 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 100 cm³ de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 4 cm; altura de 40 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (70/30 em volumes) e recolhendo fracções de 125 cm³. As fracções 4 a 11 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado numa mistura de 15 cm³ de acetonitrilo e de 30 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 0,8 g de 7,7-difenil-2-[(2-hidroxifenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 232°C.

EXEMPLO 42

A uma solução de 1,05 g de ácido 2-(2-metilfenil)acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 40 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 2,3 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,98 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 50 cm³ de água destilada (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 2 cm; altura de 16 cm), eluindo com acetato de etilo e recolhendo fracções de 45 cm³. As fracções 2 a 4 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado numa mistura de 8 cm³ de acetonitrilo e de 7,5 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,25 g de 2-[(2-metilfenil)acetil]-7,7-difenil-4-

-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 196°C.

EXEMPLO 43

A uma solução de 1,05 g de ácido 2-(3-metilfenil)acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 35 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 2,3 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,98 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 50 cm³ de água destilada (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa).

O resíduo é cristalizado, por dissolução em 10 cm³ de acetato de etilo em ebulição. Os cristais são escorridos, são secos e são recristalizados numa mistura de 8 cm³ de acetonitrilo e de 7,5 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,37 g de 2-[(3-metilfenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 184°C.

EXEMPLO 44

A uma solução de 1,43 g de ácido 3-trifluorometilfenilacético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 15 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 2,28 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 1,96 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 2 horas, e, depois, é lavada com 150 cm³ de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O bolo obtido é cristalizado numa mistura de 30 cm³ de acetonitrilo e de 30 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos.

-50-

Obtêm-se 2 g de 7,7-difenil-2-[(3-trifluorometilfenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 184°C.

EXEMPLO 45

A uma solução de 1,42 g de ácido 2-(2-trifluorometilfenil)-acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 1 hora e 45 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 2,3 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,98 cm³ de trietilamina em 40 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C durante 18 horas e, depois, é lavada com 50 cm³ de água destilada (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 10 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,68 g de 7,7-difenil-2-[(2-trifluorometilfenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 207°C.

EXEMPLO 46

A uma solução de 0,6 g de ácido (2-t-butoxicarbonilaminometil-fenil)acético em 20 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 0,37 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 30 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 0,75 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,6 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C durante 16 horas e, depois, é lavada com 100 cm³ de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 1,05 g de 2-[(2-t-butoxicarbonilaminometil-fenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um bolo branco.

Trata-se 1 g de 2-[(2-t-butoxicarbonilaminometil-fenil)ace-

-51-

til] 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) com 10 cm³ de uma solução 5,7 N de ácido clorídrico em dioxano seco, a 20 °C, durante 16 horas. A mistura reaccional é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o resíduo é concretado por raspagem com óxido de isopropilo e é de novo precipitado por arrefecimento de uma solução em 20 cm³ de acetonitrilo em ebulição. O sólido é escorrido, é lavado com óxido de isopropilo e é seco. O sólido é dissolvido em água e a solução é filtrada, é alcalinizada a pH 10 por acção de uma solução decinormal de soda e é extraída com acetato de etilo. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é tratada com 1 cm³ de solução 3 N de ácido clorídrico em dioxano. O precipitado é escorrido, é lavado com óxido de isopropilo e é seco. Obtêm-se 0,5 g de cloridrato de 2-[(2-aminometil-fenil)acetil] 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um sólido branco-creme.

Espectro de RMN do protão:

A temperatura ambiente, observa-se a mistura dos dois rotâmeros:

2 a 2,35 (Mt, 2H, -CH₂- em 5 ou 6); 2,65 a 3,15 (Mt, 4H, -CH₂- em 1 e -CH₂- em 6 ou 5); 3,20 a 4,5 (Mt, -CH₂- em 3, -CH- em 3a, -CH- em 7, -N-CO-CH₂- e -CH₂N-); 7,05 a 7,7 (Mt, 14H, aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (KBr) - bandas características (cm⁻¹):

3600-3250, 3100-3000, 3000-2800, 2750-2250, 1715, 1620, 1600, 1580, 1495, 1475, 1445, 1440, 755, 703.

EXEMPLO 47

A uma solução de 1,16 g de ácido 2-metoxifenilacético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 15 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 2,28 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 1,96 cm³

de trietilamina, em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 150 cm³ de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O bolo obtido é cristalizado numa mistura de 30 cm³ de acetonitrilo e de 30 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 25 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 2 g de 7,7-difenil-2-[(2-metoxifenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 163°C.

EXEMPLO 48

A uma solução de 5 g de 7,7-difenil-2-[(2-metoxifenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), em 10 cm³ de diclorometano, adiciona-se 2,35 g de tetrafluoroborato de trietil-oxónio. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente; é então tratada com 100 cm³ de éter e o precipitado obtido é escorrido, é lavado com 100 cm³ de éter e é seco. Obtêm-se 5,75 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-(2-metoxifenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), na forma de um pó amarelo que é utilizado no estado bruto na manipulação seguinte.

A uma suspensão agitada e arrefecida a -10°C de 5,7 g de tetrafluoroborato de 2-[(1-etoxi-2-(2-metoxifenil)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS) em 15 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 1,3 cm³ de uma solução etanólica de amoníaco 5,4 N. A seguir, deixa-se a mistura reaccional voltar à temperatura ambiente e prossegue-se a agitação durante 20 horas. A mistura reaccional é diluída com 20 cm³ de diclorometano e é tratada com 20 cm³ de uma solução aquosa a 10% de carbonato de potássio. O precipitado presente é eliminado por filtração e, depois, a fase orgânica é lavada com 25 cm³ de água destilada e com 25 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é

-53-

concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 10 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 10 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 1 g de 2-[(1-imino-2-(2-metoxifenil)etil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a uma temperatura superior a 260°C.

EXEMPLO 49

A uma solução de 1 g de ácido 2-metoxifenilacético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 40 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 2 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) e de 1,7 cm³ de trietilamina, em 40 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 50 cm³ de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 1,8 cm; altura de 13 cm), eluindo com acetato de etilo e recolhendo fracções de 25 cm³. As fracções 3 a 5 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado numa mistura de 5 cm³ de acetonitrilo e de 10 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 25 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,7 g de (-)-7,7-difenil-2-[(2-metoxifenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), na forma de cristais brancos que fundem a 200°C;

$$[\alpha]_D^{20} = -274^\circ \text{ (c = 0,49; ácido acético)}.$$

EXEMPLO 50

A uma solução de 7,7 g de 7,7-difenil-2-[(2-metoxifenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) em 13 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 4 g de tetrafluoroborato de trietiloxónio. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à

-54-

temperatura ambiente; a seguir, arrefece-se a mistura até -15°C e, depois, adiciona-se $2,6\text{ cm}^3$ de uma solução etanólica de amoníaco 5,4 N. Deixa-se a mistura reaccional voltar à temperatura ambiente e prossegue-se a agitação durante cinco horas e meia. A mistura reaccional é tratada com 20 cm^3 de uma solução aquosa de carbonato de potássio a 10%; o precipitado formado é escorrido e é lavado com 10 cm^3 de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, são secas com sulfato de magnésio e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 10 cm^3 de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm^3 de acetonitrilo e com 10 cm^3 de óxido de isopropilo e são secos. A seguir, são cromatografados numa coluna de gel de alumina neutro Péchiney CBT1 (diâmetro de 4,5 cm; altura de 28 cm), eluindo com 200 cm^3 de uma mistura de 1,2-dicloroetano e de metanol (98/2 em volumes) e, depois, com uma mistura de 1,2-dicloroetano e de metanol (90/10 em volumes), recolhendo fracções de 25 cm^3 . As fracções 8 a 31 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado em 10 cm^3 de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos e são secos. Obtêm-se 1,6 g de 2-[1-imino-2-(2-metoxifenil)etil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), que funde a 190°C ;

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -254^{\circ} \text{ (c = 1; metanol)}.$$

EXEMPLO 51

A uma solução de 1,16 g de ácido 2-metoxifenilacético em 30 cm^3 de diclorometano seco, arrefecida a $+5^{\circ}\text{C}$, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 15 minutos, a $+5^{\circ}\text{C}$, e, depois, adiciona-se uma solução de 2,28 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de $1,96\text{ cm}^3$ de trietilamina em 20 cm^3 de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C , durante 16 horas, e, depois, é lavada com 150 cm^3 de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O

bolo obtido é cristalizado numa mistura de 30 cm³ de acetonitrilo e de 80 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 2 g de 7,7-difenil-2-[(2-metoxifenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 158°C.

EXEMPLO 52

A uma solução de 0,63 g de ácido 2-(2,6-dimetoxifenil)acético em 20 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 0,52 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 35 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 1,05 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,44 cm³ de trietilamina em 25 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 50 cm³ de água destilada (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado numa mistura de 16 cm³ de acetonitrilo e de 15 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 0,89 g de 2-[(2,6-dimetoxifenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 224°C.

O ácido 2-(2,6-dimetoxifenil)acético pode ser preparado da maneira seguinte:

Uma mistura de 2,88 g de N-[2-(2,6-dimetoxifenil)tioacetil]-morfolina e de 40 cm³ de uma solução aquosa de potassa a 10% é aquecida sob refluxo, durante 12 horas. Depois de voltar à temperatura ambiente, a mistura reaccional é extraída com 100 cm³ de acetato de etilo; a fase orgânica é acidificada por adição de 25 cm³ de ácido clorídrico 4 N. A fase aquosa é extraída com 100 cm³ de acetato de etilo (2 vezes). As fases orgânicas são reunidas e são lavadas com 100 cm³ de água destilada (3 vezes), são secas com sulfato de magnésio, são filtradas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O

resíduo é recristalizado numa mistura de 20 cm³ de ciclo-hexano e de 10 cm³ de acetato de etilo. Os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 15 cm³ (2 vezes) de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 0,63 g de ácido 2-(2,6-dimetoxifenil)acético, que funde a 156°C.

A N-[2-(2,6-dimetoxifenil)tioacetil]morfolina pode ser preparada da maneira seguinte:

Uma mistura de 39,5 g de 2,6-dimetoxiacetofenona, de 19 cm³ de morfolina e de 7 g de enxofre é aquecida sob refluxo, com agitação, durante 24 horas. Depois de voltar à temperatura ambiente, a mistura reaccional é vertida sobre gelo. A mistura é extraída com 100 cm³ de acetato de etilo; a solução orgânica é lavada com 100 cm³ (3 vezes) de água destilada, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 4,3 cm; altura de 48 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (90/10 em volumes) e recolhendo fracções de 100 cm³. As fracções 61 a 72 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 2,88 g de N-[2-(2,6-dimetoxifenil)-tioacetil]morfolina, que é utilizada no estado bruto nas sínteses ulteriores.

EXEMPLO 53

A uma solução de 1,34 g de ácido 2,5-dimetoxifenilacético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecido a +5°C, adiciona-se 1,14 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 30 minutos a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 2,28 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 1,96 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 200 cm³ de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O bolo obtido é cristalizado numa mistura de 20 cm³ de acetonitrilo

e de 80 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 25 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,5 g de 7,7-difenil-2-[(2,5-dimetoxifenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 209°C.

EXEMPLO 54

A uma solução de 0,87 g de ácido 2-metiltiofenilacético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 0,77 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 15 minutos, a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 1,56 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 1,34 cm³ de trietilamina em 30 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 3,5 horas, e, depois, é lavada com 100 cm³ de água (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,04 - 0,063 mm; diâmetro de 5 cm; altura de 50 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (60/40 em volumes) e recolhendo fracções de 50 cm³. As fracções 1 a 14 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O sólido obtido é recristalizado em 5 cm³ de acetonitrilo, os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,29 g de 7,7-difenil-2-[(2-metiltiofenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais amarelo-pálido que fundem a 188°C.

O ácido 2-metiltiofenilacético é preparado de acordo com G. Kompa e St. Weckmann (J. Prakt. Chem. [2], 138, 123 (1933)).

EXEMPLO 55

A uma solução de 2,51 g de ácido (2-t-butoxicarbonilamino-fenil)acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,62 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 45 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 3,27 g

de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 2,8 cm³ de trietilamina, em 30 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 100 cm³ de água (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 4 cm; altura de 40 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (60/40 em volumes) e recolhendo fracções de 125 cm³. As fracções 22 a 34 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 1,5 g de 2-[(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um bolo amarelo.

Trata-se 1,5 g de 2-[(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) com 15 cm³ de uma solução 5,7 N de ácido clorídrico em dioxano seco, a 20°C, durante 4 horas. A mistura reaccional é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o resíduo é purificado por dissolução em 20 cm³ de acetonitrilo e precipitação com 30 cm³ de óxido de isopropilo. O sólido é escorrido, é lavado com óxido de isopropilo e é seco. Obtêm-se 1,1 g de cloridrato de 2-[(2-aminofenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS, 7aRS), na forma de um sólido ligeiramente rosado.

Espectro de RMN do protão:

A temperatura ambiente, observa-se a mistura dos dois rotâmeros.

2,1 e 2,27 (2Mt, respectivamente 1H cada um, -CH₂- em 5 ou 6); 2,65 a 3,35 (Mt, 4H, -CH₂- em 6 ou 5 e -CH₂- em 1); 3,4 a 3,75 (Mt, 1H do -CH₂- em 3 e -CH- em 3a); 3,55 e 3,84 (2S, -N-CO-CH₂-); 3,9 a 4,2 (Mt, -CH- em 7a); 4,15 a 4,4 (Mt, 1H do -CH₂- em 3); 7 a 7,7 (Mt, 14H, aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (KBr) - bandas características em

-59-

cm⁻¹:

3430, 3085, 3055, 3025, 3000-1900, 2965, 2880, 1715, 1630-1520, 1625, 1595, 1580, 1492, 1455, 1445, 755, 703.

O ácido (2-t-butoxicarbonilamino-fenil)acético pode ser obtido da maneira seguinte:

Uma solução de 18,1 g de ácido (2-nitrofenil)acético em 120 cm³ de solução normal de soda é hidrogenada em autoclave sob uma pressão de 5 bar, durante 2,5 horas, a 20°C, na presença de 1,5 g de paládio em carbono, a 3%. A solução do sal de sódio do ácido (2-aminofenil)acético assim obtido é arrefecida a +5°C e, depois, é tratada com uma solução de 26,16 g de dicarbonato de di-t-butilo em 100 cm³ de tetra-hidrofurano e, depois, com 80 cm³ de solução normal de soda. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 80 horas, é parcialmente concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa), é diluída com 200 cm³ de água e é lavada por 3 vezes com 200 cm³ de éter etílico. A fase aquosa é acidificada a pH 3, por adição de ácido clorídrico 4 N e é extraída com acetato de etilo (2 vezes com 200 cm³). As fases orgânicas reunidas são lavadas com 150 cm³ de água (2 vezes), são secas com sulfato de magnésio, são filtradas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 25 g de ácido (2-t-butoxicarbonilamino-fenil)acético, na forma de um sólido branco-creme.

EXEMPLO 56

A uma solução de 1,85 g de ácido (N-t-butoxicarbonil-2-N-metilamino-fenil)acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildiimidazolo. Agita-se durante 30 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 2,29 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 1,9 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C durante 2 horas e, depois, é lavada com 200 cm³ de água (2

-60-

vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 4 cm; altura de 50 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (30/70 em volumes) e recolhendo fracções de 125 cm³. As fracções 22 a 34 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 2,8 g de 2-[(N-t-butoxicarbonil-N-metil-2-aminofenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um bolo branco.

Trata-se 2,8 g de 2-[(N-t-butoxicarbonil-N-metil-2-aminofenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) com 30 cm³ de uma solução 5,7 N de ácido clorídrico em dioxano seco, a 20°C, durante 4 horas. Adicionam-se 100 cm³ de óxido de isopropilo, escorre-se o sólido, lava-se com óxido de isopropilo e seca-se. Obtêm-se 2,1 g de cloridrato de 2-[(2-metilamino-fenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um sólido branco.

Espectro de RMN do protão:

A temperatura ambiente, observa-se a mistura dos dois rotâmeros.

2,1 a 2,27 (Mt, respectivamente 1H cada um, -CH₂- em 5 ou 6); 2,65 a 3,35 (Mt, -CH₂- em 6 ou 5 e -CH₂- em 1); 2,82 e 2,87 (2S, -NCH₃); 3,4 a 3,75 (Mt, 1H do -CH₂- em 3 e -CH- em 3a); 3,55 e 3,85 (2S, -N-CO-CH₂-); 3,9 a 4,2 (Mt, -CH- em 7a); 4,15 a 4,45 (Mt, 1H do -CH₂- em 6 ou 5); 7 a 7,7 (Mt, 14H, aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (KBr) - bandas características (cm⁻¹):

3600-3300, 3100-3000, 3000-2850, 3100-2200, 1712, 1640-1610, 1595, 1495, 1475-1410, 1445, 755, 702.

O ácido (N-t-butoxicarbonil-N-metil-2-aminofenil)acético pode ser preparado da maneira seguinte:



Uma solução de 3,5 g de (N-t-butoxicarbonil-N-metil-2-aminofenil)acetato de metilo em 50 cm³ de etanol é tratada com 15 cm³ de solução de soda normal, a 80°C, durante 4 horas. A mistura reaccional é concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado com 100 cm³ de água e a solução é acidificada a pH 1 por acção de ácido clorídrico 4N e é extraída com 100 cm³ de acetato de etilo (2 vezes). As fases orgânicas reunidas são secas com sulfato de magnésio, são filtradas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 2,85 g de ácido (N-t-butoxicarbonil-N-metil-2-aminofenil)acético, na forma de um sólido branco.

O (N-t-butoxicarbonil-N-metil-2-aminofenil)acetato de metilo pode ser preparado da maneira seguinte:

Uma solução de 5 g de ácido (2-t-butoxicarbonilamino-fenil)acético em 50 cm³ de dimetilformamida seca é adicionada a uma suspensão de 1,2 g de hidreto de sódio (dispersão a 80% em óleo) em 20 cm³ de dimetilformamida seca. A mistura reaccional é aquecida a 80°C, durante 2 horas e, depois, é arrefecida a 20°C. Adiciona-se 2,51 cm³ de iodeto de metilo e agita-se a 20°C durante 16 horas. Dilui-se com 200 cm³ de água e extrai-se com acetato de etilo (2 vezes com 200 cm³). As fases orgânicas reunidas são lavadas com 100 cm³ de água, são secas com sulfato de magnésio, são filtradas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 4 cm; altura de 48 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo, (90/10 em volumes) e recolhendo fracções de 125 cm³. As fracções 9 a 17 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 3,5 g de (N-t-butoxicarbonil-N-metil)-2-aminofenil)acetato de metilo, na forma de um óleo amarelo.

EXEMPLO 57

A uma solução de 1,4 g de ácido (N-t-butoxicarbonil-N-etil-

-2-aminofenil)acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 0,81 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 30 minutos a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 1,63 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 1,4 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 100 cm³ de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura spb pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 4 cm; altura de 35 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo, (60/40 em volumes), recolhendo fracções de 125 cm³. As fracções 19 a 29 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 1,9 g de 2-[(N-t-butoxicarbonil-N-etil-2-aminofenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um bolo branco.

Trata-se 1,8 g de 2-[(N-t-butoxicarbonil-N-etil-2-aminofenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) com 18 cm³ de uma solução 5,7 N de ácido clorídrico em dioxano seco, a 20°C, durante 4 horas. A mistura reaccional é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), o sólido é agitado com 100 cm³ de óxido de isopropilo, é escorrido, é lavado com óxido de isopropilo e é seco. Obtêm-se 1,54 g de cloridrato de 2-[(e-etilamino-fenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que se agita com uma mistura de 40 cm³ de solução normal de soda e de 30 cm³ de acetato de etilo. O sólido é escorrido, é lavado por duas vezes com 10 cm³ de água e por três vezes com 10 cm³ de acetato de etilo e é seco. Obtêm-se 0,85 g de 2-[(2-etilamino-fenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um sólido branco.

Espectro de RMN do protão:

A temperatura ambiente, observa-se a mistura dos dois rotâmeros:

1,16 (T, 3H, $-\text{CH}_3$ do etilamino); 2,05 e 2,23 (2Mt, respectivamente 1H cada um, $-\text{CH}_2-$ em 5 ou 6); 2,6 a 3,6 (Mt, $-\text{CH}_2-$ em 6 ou 5, $-\text{CH}_2-$ em 1, $-\text{NCH}_2-$ etil, $-\text{NCOCH}_2-$, 1H do $-\text{CH}_2-$ em 3 e $-\text{CH}-$ em 3a); 3,9 a 4,2 (Mt, $-\text{CH}-$ em 7a); 4,10 a 4,45 (Mt, 1H do $-\text{CH}_2-$ em 3); 6,3 a 7,7 (Mt, 14H, aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (KBr) - bandas características (cm^{-1}):

3600-3300, 3465, 3105-3000, 3000-2870, 1715, 1625, 1595, 1525, 1495, 1475, 1445, 1410, 755, 705.

O ácido (N-t-butoxicarbonil-N-etil-2-aminofenil)acético pode ser preparado da maneira seguinte:

Uma solução de 4,7 g de (N-t-butoxicarbonil-N-etil-2-aminofenil)acetato de etilo em 50 cm^3 de etanol é tratada com 20 cm^3 de solução de soda normal durante 4 horas, sob refluxo. A mistura reaccional é concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado com 50 cm^3 de água e 50 cm^3 de acetato de etilo, a fase aquosa é lavada por duas vezes com 100 cm^3 de acetato de etilo e, depois, é acidificada a pH 1 por acção de ácido clorídrico 4 N e é extraída com 100 cm^3 de acetato de etilo (2 vezes). As fases orgânicas reunidas são secas com sulfato de magnésio, são filtradas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 4 g de ácido (N-t-butoxicarbonil-N-etil-2-aminofenil)acético, na forma de um óleo amarelo.

O (N-t-butoxicarbonil-N-etil-2-aminofenil)acetato de etilo pode ser preparado da maneira seguinte:

Uma solução de 5 g de ácido (2-t-butoxicarbonilamino-fenil)acético em 50 cm^3 de dimetilformamida seca é adicionada a uma suspensão de 1,2 g de hidreto de sódio (dispersão a 80% em óleo), em 20 cm^3 de dimetilformamida seca. A mistura reaccional é aquecida a 80°C, durante 2 horas, e é arrefecida a 20°C. Adiciona-se 3,25 cm^3 de iodeto de etilo e agita-se a 20°C durante 16 horas. Dilui-se com 200 cm^3 de água e extrai-se com acetato de

-64-

etilo (2 vezes 200 cm³). As fases orgânicas reunidas são lavadas com 100 cm³ de água, são secas com sulfato de magnésio, são filtradas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 4 cm; altura de 40 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (80/20 em volumes) e recolhendo fracções de 125 cm³. As fracções 5 a 7 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 4,7 g de (N-t-butoxicarbonil-N-etil-2-aminofenil)acetato de etilo, na forma de um óleo amarelo.

EXEMPLO 58

A uma solução de 0,9 g de ácido (N-t-butoxicarbonil-2-N-propilamino-fenil)acético em 25 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 0,5 g de N,N'-carbonildiimidazolo. Agita-se durante 30 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 1 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,87 cm³ de trietilamina em 15 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 3 horas, e, depois, é diluída com 75 cm³ de água e 50 cm³ de acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com 50 cm³ de água e 75 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 2,2 cm; altura de 25 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (50/50 em volumes) e recolhendo fracções de 50 cm³. As fracções 5 a 10 são reunidas, e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 1,4 g de 2-[(N-t-butoxicarbonil-N-propil-2-aminofenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um óleo amarelo.

Trata-se 1,4 g de 2-[(N-t-butoxicarbonil-N-propil-2-aminofenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,

-65-

7aRS), com 15 cm³ de uma solução 5,7 N de ácido clorídrico em dioxano seco, a 20°C, durante 4 horas. A mistura reaccional é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o resíduo é dissolvido numa mistura de 50 cm³ de acetato de etilo e de 50 cm³ de água. Os cristais formados são escorridos, são lavados com 15 cm³ de água, 25 cm³ de acetato de etilo e, por duas vezes, com 50 cm³ de óxido de isopropilo, e são secos. Obtêm-se 0,75 g de 7,7-difenil-[(2-propilamino-fenil)-2-acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 238°C.

O ácido (N-t-butoxicarbonil-N-propil-2-amino-fenil)acético pode ser preparado da maneira seguinte:

Uma solução de 1,1 g de (N-t-butoxicarbonil-2-N-propilamino-fenil)acetato de propilo em 25 cm³ de etanol é tratada com 3,3 cm³ de solução de soda normal, durante 3 horas, sob refluxo. A mistura reaccional é concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado com 50 cm³ de água e 50 cm³ de acetato de etilo e é acidificado a pH 1 com ácido clorídrico 4 N, extraíndo-se a fase aquosa com 50 cm³ de acetato de etilo (2 vezes). As fases orgânicas reunidas são lavadas com 50 cm³ de água e 50 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio, são secas com sulfato de magnésio, são filtradas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 0,9 g de ácido (N-t-butoxicarbonil-N-propil-2-aminofenil)acético, na forma de um óleo amarelo.

O (N-t-butoxicarbonil-N-propil-2-aminofenil)acetato de propilo pode ser preparada da maneira seguinte:

Uma solução de 3 g de ácido (2-t-butoxicarbonilamino-fenil)acético em 30 cm³ de dimetilformamida seca é adicionada a uma suspensão de 0,72 g de hidreto de sódio (dispersão a 80% em óleo) em 20 cm³ de dimetilformamida seca. A mistura reaccional é aquecida a 80°C, durante 2 horas e é arrefecida a 20°C. Adiciona-se 2,33 cm³ de iodeto de propilo e agita-se a 20°C,

durante 20 horas. Dilui-se com 100 cm³ de água e extrai-se com acetato de etilo (2 vezes com 100 cm³). As fases orgânicas reunidas são lavadas com 100 cm³ de água (2 vezes) e com 100 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio, são secas com sulfato de magnésio, são filtradas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 2,6 cm; altura de 27 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (97/3 em volumes) e recolhendo fracções de 35 cm³. As fracções 10 a 20 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 1,1 g de (N-t-butoxicarbonil-N-propil-2-amino-fenil)acetato de propilo, na forma de um óleo amarelo.

EXEMPLO 59

A uma solução de 1,1 g de ácido 2-dimetilamino-fenilacético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 30 minutos a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 2,03 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 1,68 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 24 horas, e, depois, é lavada com 200 cm³ de água (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 3 cm; altura de 25 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (40/60 em volumes) e recolhendo fracções de 125 cm³. As fracções 8 a 26 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 40 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 0,9 g de 7,7-difenil-2-[2-(2-dimetilamino-fenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 150°C.

O ácido 2-dimetilamino-fenilacético é preparado de acordo com o processo de D-U. Lee, K.K. Mayer e W. Wiegrebe [Arch. Pharm. (Weinheim), 321, 303 (1988)]

EXEMPLO 60

A uma solução de 2,68 g de ácido 2-dimetilaminofenilacético em 50 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 2,43 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 90 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 4,9 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) e de 4,2 cm³ de trietilamina em 50 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 100 cm³ de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 5 cm; altura de 50 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (40/60 em volumes) e recolhendo fracções de 125 cm³. As fracções 5 a 20 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado numa mistura de 40 cm³ de acetonitrilo e de 200 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 2,58 g de 7,7-difenil-2-[2-(2-dimetilamino-fenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 190°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -242^\circ \text{ (c = 1,18; clorofórmio)}$$

EXEMPLO 61

A uma solução de 1,1 g de ácido 2-dietilamino-fenilacético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 0,86 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 30 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 1,73 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 1,48 cm³ de trietilamina em 40 cm³ de diclorometano. A mistura

reaccional é agitada a 20°C, durante 24 horas, e, depois, é lavada com 150 cm³ de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 3 cm; altura de 40 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (30/80 em volumes) e recolhendo fracções de 125 cm³. As fracções 12 a 20 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado numa mistura de 15 cm³ de acetonitrilo e de 50 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,6 g de 7,7-difenil-2-[2-(2-dietilamino-fenil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 160°C.

O ácido 2-dietilamino-fenilacético é preparado por hidrogenação de uma suspensão de 9 g de ácido 2-nitrofenilacético em 40 cm³ de etanol, sob uma pressão de 7 bar, durante 4 horas, a 25°C, na presença de 7 cm³ de acetaldeído e de 1 g de paládio em carbono, a 10%. A mistura reaccional é filtrada, é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o resíduo é cromatografado numa coluna de sílica (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 5 cm; altura de 50 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (70/30 em volumes) e recolhendo fracções de 125 cm³. As fracções 38 a 48 são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1,1 g de ácido 2-dietilamino-fenilacético, na forma de um óleo amarelo.

EXEMPLO 62

A uma solução de 1,97 g de ácido (2-dimetilamino-6-fluorofenil)acético, em 50 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,62 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 90 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de



3,27 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 2,8 cm³ de trietilamina em 50 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 100 cm³ de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria 0,04 - 0,06 mm; diâmetro de 4 cm; altura de 25 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (70/30 em volumes) e recolhendo fracções de 50 cm³. As fracções 6 a 19 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida. O resíduo é macerado com éter etílico. Os cristais são escorridos e são secos. Obtêm-se 3,6 g de 2-[(2-dimetilamino-6-fluorofenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS, 7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 210°C.

O ácido (2-dimetilamino-6-fluorofenil)acético é preparado da maneira seguinte:

A uma solução de 10 g de ácido (6-fluoro-2-nitrofenil)acético e de 25 cm³ de solução aquosa de formaldeído a 37%, em 45 cm³ de etanol, num autoclave de 250 cm³, adiciona-se 1,0 g de paládio em carbono, a 10%, e, depois, coloca-se o autoclave sob uma pressão de hidrogénio de 30 bar e agita-se, à temperatura ambiente, durante 45 minutos. A seguir, a mistura reaccional é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel Merck (granulometria de 0,06 - 0,04 mm; diâmetro de 4,0 cm; altura de 40 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (75/25 em volumes) e recolhendo fracções de 60 cm³. As fracções 11 a 25 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 7,0 g de ácido (2-dimetilamino-6-fluorofenil)acético, na forma de cristais brancos que fundem a 94°C.

O ácido (6-fluoro-2-nitrofenil)acético é obtido de acordo com o processo descrito na patente CS 194 005.

-70-

EXEMPLO 63

A uma solução de 2 g de ácido (2-dimetilamino-4-fluorofenil)acético em 50 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a 5°C, adiciona-se 1,64 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 90 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 3,3 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 2,8 cm³ de trietilamina em 50 cm³ de de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 100 cm³ de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de 0,04- 0,06 mm; diâmetro de 4 cm; altura de 25 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,4 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (50/50 em volumes) e recolhendo fracções de 50 cm³. As fracções 5 a 12 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida. O resíduo é macerado com éter etílico. Os cristais são escorridos e são secos. Obtêm-se 3,1 g de 2-[(2-dimetilamino-4-fluorofenil)-acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 164°C.

O ácido (2-dimetilamino-4-fluorofenil)acético é preparado do modo seguinte:

A uma solução de 5,5 g de ácido (4-fluoro-2-nitrofenil)acético e de 15 cm³ de solução aquosa de formaldeído a 37%, em 130 cm³ de etanol, num autoclave de 250 cm³, adiciona-se 0,6 g de paládio em carbono, a 10%, e, depois, coloca-se o autoclave sob uma pressão de hidrogénio de 47 bar e agita-se, à temperatura ambiente, durante 48 horas. A seguir, a mistura reaccional é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel Merck (granulometria de 0,06 - 0,04 mm; diâmetro de 4,2 cm; altura de 50 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (80/20 em volumes) e recolhendo fracções de 50 cm³. As fracções 9 a 23 são reunidas e são concentradas até à

secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 3,9 g de ácido (2-dimetilamino-4-fluorofenil)acético, na forma de um óleo incolor.

O ácido (4-fluoro-2-nitrofenil)acético é obtido de acordo com o processo descrito na patente CS 194 005.

EXEMPLO 64

A uma solução de 1,42 g de ácido 2-[2-(1-pirrolidinil)fenil]-acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 40 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 2,3 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,98 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 1 hora, a +5°C, e, depois, durante 1 hora, a 20°C. É lavada com 20 cm³ de água destilada (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 2 cm; altura de 25 cm), eluindo com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano (70/30 em volumes) e recolhendo fracções de 100 cm³. As fracções 3 a 8 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado numa mistura de 5 cm³ de acetonitrilo e de 5 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de etileno e são secos. Obtêm-se 2,2 g de 7,7-difenil-2-[2-[2-(1-pirrolidinil)fenil]acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 178°C.

Uma mistura de 10,7 g de ácido 2-(2-bromofenil)acético, de 20 cm³ de pirrolidina e de 1,66 g de acetato de cobre é aquecida durante 2 horas, sob agitação, a 90°C; depois de voltar à temperatura ambiente, a mistura reaccional é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 5 cm; altura de 55 cm), eluindo com 1000 cm³ de 1,2-dicloroetano e,

-72-

depois, com misturas de 1,2-dicloroetano e de metanol (proporções em volume): 1000 cm³ (98/2), 2000 cm³ (97/3), 1000 cm³ (96/4) e 1000 cm³ (95/5), recolhendo fracções de 250 cm³. As fracções 21 a 29 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 2 g de ácido 2-[2-(1-pirrolidinil)fenil]acético, na forma de um óleo alaranjado.

EXEMPLO 65

A uma solução de 0,48 g de ácido 2-[2-(4-morfolinil)fenil]acético em 25 cm³ de diclorometano seco, arrefecido a +5°C, adiciona-se 0,35 g de N,N'-carbonildiimidazolo. Agita-se durante 75 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 0,71 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,6 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 1 hora, a +5°C, e, depois, durante 8 horas, a 20°C. é lavada com 100 cm³ de água destilada (3 vezes) e com 100 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,04 - 0,063 mm; diâmetro de 2,2 cm; altura de 12 cm), eluindo com uma mistura de acetato de etilo e de ciclohexano (70/30 em volumes), sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, e recolhendo fracções de 50 cm³. As fracções 4 e 5 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado em 2 cm³ de óxido de etileno. Os cristais são escorridos, são lavados com 1 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 0,27 g de 7,7-difenil-2-[2-[2-(4-morfoninil)fenil]acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 167°C.

O ácido 2-[2-(4-morfolinil)fenil]acético pode ser preparado da maneira seguinte:

Uma solução de 2,78 g de N-[2-(4-morfolinil)fenil]tioacetil]morfolina numa mistura de 25 cm³ de ácido acético e de 25 cm³

-73-

de ácido clorídrico a 37% é aquecida sob refluxo durante 8 horas e, depois, é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado com 20 cm³ de acetato de etilo e 20 cm³ de solução normal de soda. A fase aquosa é acidificada a pH 5 com ácido acético e, depois, é extraída com 20 cm³ de acetato de etilo. Esta fase orgânica é lavada com água (2 vezes com 4 cm³), é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 0,48 g de ácido 2-[2-(4-morfolinil)fenil]acético, que funde a 128°C.

A N-[2-(4-morfolinil)fenil]tioacetil]morfolina pode ser preparada da maneira seguinte:

Uma mistura de 4,6 g de 2-(4-morfolinil)acetofenona, de 3,9 cm³ de morfolina e de 1,79 g de enxofre é aquecida sob refluxo, com agitação, durante 5 horas e, depois, a mistura reaccional quente é diluída com 17 cm³ de etanol em ebulição. Depois do arrefecimento, o sólido é escorrido e é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,04 - 0,063 mm; diâmetro de 3,9 cm; altura de 30 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,6 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (60/40 em volumes) e recolhendo fracções de 100 cm³. As fracções 7 a 28 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 3,82 g de N-[2-(4-morfolinil)fenil]tioacetil]morfolina, que funde a 140°C.

A 2-(4-morfolino)acetofenona pode ser preparada da maneira seguinte:

Uma mistura de 19,9 g de 2-fluoroacetofenona, 21 cm³ de morfolina e 27,6 g de carbonato de potássio, em 32 cm³ de dimetilsulfóxido, é aquecida a 110°C, durante 30 horas. A mistura reaccional é diluída com 100 cm³ de água e é extraída por 4 vezes com 100 cm³ de acetato de etilo; a solução orgânica é lavada com 100 cm³ de água destilada, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,04 - 0,063

mm; diâmetro de 9 cm; altura de 40 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (80/20 em volumes) e recolhendo fracções de 250 cm³. As fracções 24 a 44 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 4,72 g de 2-(4-morfolinil)acetofenona, que é utilizada tal e qual nas sínteses ulteriores

EXEMPLO 66

A uma solução de 1,3 g de ácido 2-(1-naftil)acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 25 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 2,3 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,98 cm³ de trietilamina em 40 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 4 horas, e, depois, é lavada com 50 cm³ de água destilada (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada, até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 1,8 cm; altura de 19 cm), eluindo com diclorometano e recolhendo fracções de 30 cm³. As fracções 3 a 8 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 14 cm³ de acetonitrilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,4 g de 2-(1-naftilacetil)-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 207°C.

EXEMPLO 67

A uma solução de 0,71 g de ácido 2-(2-tienil)acético em 20 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 0,81 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 1 hora, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 1,6 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,7 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 2 horas, a +5°C, e, durante 16 horas, a 20°C, e, de-

-75-

pois, é lavada com 50 cm³ de água destilada (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado em 10 cm³ de acetonitrilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,5 g de 7,7-difenil-2-[(2-tienil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS, 7aRS) que funde a 206°C.

EXEMPLO 68

A uma solução de 0,99 g de ácido 2-(3-tienil)acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,13 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 15 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 2,24 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS, 7aRS) e de 1,96 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 16 horas, a 20°C, e, depois, é lavada com 50 cm³ de água destilada (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado numa mistura de 30 cm³ de acetonitrilo e de 40 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 2,2 g de 7,7-difenil-2-[(2-(3-tienil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS, 7aRS), que funde a 224°C.

EXEMPLO 69

A uma solução de 1,23 g de ácido 2-(1,3-diti-ina-5-il)acético em 30 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se uma solução de 2,3 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS, 7aRS) e de 0,98 cm³ de trietilamina em 40 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 16 horas, a 20°C. A mistura reaccional é lavada com 50 cm³ de água destilada (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 80 cm³ de acetonitrilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de

-76-

isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,94 g de 7,7-difenil-2-[2-(1,3-diti-ina-5-il)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 211°C.

EXEMPLO 70

A uma suspensão de 1,73 g de cloridrato do ácido 2-(2-piridil)acético em 30 cm³ de diclorometano seco adiciona-se 1,4 cm³ de trietilamina. A solução é arrefecida a +5°C e, depois, é tratada com 1,62 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 15 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 3,27 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 2,8 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C durante 2 horas, e, depois, é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado numa mistura de 100 cm³ de acetato de etilo e de 75 cm³ de água. A fase orgânica é lavada com 50 cm³ de água, é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado numa mistura de 30 cm³ de acetonitrilo e de 30 cm³ de óxido de isopropilo. Obtêm-se 1,6 g de 7,7-difenil-2-[2-(2-piridil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 195°C.

EXEMPLO 71

A uma solução de 0,685 g de ácido 2-(3-piridil)acético em 15 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 0,81 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 30 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 1,6 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 0,7 cm³ de trietilamina em 10 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado numa mistura de 100 cm³ de acetato de etilo e de 75 cm³ de água. A fase orgânica é lavada com 50 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é

concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de alumina básica (diâmetro de 2 cm; altura de 15 cm), eluindo com acetato de etilo e recolhendo fracções de 50 cm³. As fracções 4 a 24 são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Os cristais obtidos são recristalizados em 15 cm³ de acetonitrilo, para dar 0,9 g de 7,7-difenil-2-[2-(3-piridil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 208°C.

EXEMPLO 72

A uma solução de 4,37 g de ácido 2-(3-indolil)acético em 100 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 4,05 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 1 hora, a +5°C e, depois, adiciona-se 7,3 g de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS). A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 20 horas, e, depois, é lavada com 50 cm³ de água destilada (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 7 cm; altura de 40 cm), eluindo com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano (70/30 em volumes) e recolhendo fracções de 100 cm³. As fracções 6 a 11 são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado em 50 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 5 g de 7,7-difenil-2-[2-(3-indolil)acetil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 250°C.

A uma solução de 16,6 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 250 cm³ de diclorometano, adiciona-se, sob agitação, 100 cm³ de soda aquosa 4 N; a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (4 kPa). Obtêm-se

13 g de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um bolo branco.

Espectro de RMN do prótio:

2,15 e 2,4 (2Mt, respectivamente 1H cada um, $-\text{CH}_2-$ em 5 ou 6); 2,75 (Mt, 4H, $-\text{CH}_2-$ em 1 e $-\text{CH}_2-$ em 6 ou 5); 3,3 a 3,6 (Mt, 2H, 1H do $-\text{CH}_2-$ em 3 e $-\text{CH}-$ em 3a); 3,95 a 4,2 (Mt, 2H, 1H do $-\text{CH}_2-$ em 3 e $-\text{CH}-$ em 7a); 7 a 7,5 (Mt, 10H, aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (CHBr_3) - bandas características (cm^{-1}):

3350, 3100-3000, 3000-2800, 1705, 1600, 1580, 1495, 1460, 1445, 755.

EXEMPLO 73

A uma solução de cloreto do ácido α -fluoro-fenilacético-(S) [preparado a partir de 1 g de ácido de acordo com o método descrito por S. Hamman e colaboradores, J. Fluorine Chem. 37, 85 (1987)] em 20 cm^3 de diclorometano adiciona-se, a 0°C, uma solução de 2,12 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), 0,9 cm^3 de trietilamina e 0,5 cm^3 de piridina, em 30 cm^3 de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 2 horas, deixando a temperatura voltar a 20°C, e, depois, é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado em 100 cm^3 de acetato de etilo. A solução é lavada por 2 vezes com 100 cm^3 de água e, depois, com 50 cm^3 de solução saturada de bicarbonato de sódio e com 50 cm^3 de solução saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de 0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 3 cm; altura de 40 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, com acetato de etilo e recolhendo fracções de 100 cm^3 , para dar 1 g de 2-[α -fluoro-fenilacetil-(S) - 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR)], na forma de um bolo branco.

-79-

Espectro de RMN do prótio (DMSO- d_6):

A temperatura ambiente observa-se a mistura dos dois rotâmeros.

2 a 2,4 (m, 2H, $-CH_2-$ em 5); 2,45 a 3 (m, 4H, $-CH_2-$ em 6 e $-CH_2-$ em 1); 3,11 a 3,28 (2m, 1H, 1H em 3); 3,38 (m, 1H, 1H em 3a); 3,94 e 4,05 (2m, 1H, H em 7a); 4,2 e 4,38 (2m, $J=11$, 1H, 1H em 3); 5,90 e 6,28 (2d, $J=47$, 1H, $-CHF-$); 7 a 7,7 (m, 15H, aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (bandas características em cm^{-1}):

3100-3000, 3000-2875, 1715, 1655, 1600, 1580, 1495, 1450, 750, 700.

EXEMPLO 74

A uma solução de 0,62 g de ácido 2-fenilpropionico-(S) em 30 cm^3 de diclorometano seco, arrefecida a $+5^\circ C$, adiciona-se 0,66 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 40 minutos, a $+5^\circ C$, e, depois, adiciona-se uma solução de 1,35 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) e de 0,57 cm^3 de trietilamina em 40 cm^3 de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a $20^\circ C$, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 50 cm^3 de água destilada (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 1,8 cm; altura de 15 cm), eluindo com acetato de etilo e recolhendo fracções de 15 cm^3 . A primeira fracção é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 1 g de 7,7-difenil-2-[2-fenilpropionil-(S)]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), na forma de um bolo branco.

$$[\alpha]_D^{20} = -231^\circ \quad (c = 1; \text{metanol})$$

Espectro de RMN do prótio:

A temperatura ambiente observa-se a mistura dos dois rotâmeros.

71 689

Ref: ST 89043

-80-

1,16 e 1,26 (2D, 3H na totalidade, $-\text{CH}_3-$); 1,95 a 2,3 (Mt, 2H, $-\text{CH}_2-$ em 5 ou 6); 2,65 a 2,9 (Mt, 4H, $-\text{CH}_2-$ em 6 ou 5 e $-\text{CH}_2-$ em 1); 3,05 a 3,35 (Mt, 2H, 1H do $-\text{CH}_2-$ em 3 e $-\text{CH}-$ em 3a); 3,4 e 3,8 a 4 (Mt, $-\text{N}-\text{CO}-\text{CH}-$ e $-\text{CH}-$ em 7a); 4,2 a 4,4 (Mt, 1H, 1H do $-\text{CH}_2-$ em 3); 6,9 a 7,6 (Mt, 15H, aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (KBr) - bandas características (cm^{-1}):

3600-3300, 3100-3000, 3000-2870, 1715, 1640, 1600, 1580, 1495, 1455, 1445, 1420, 1370, 755, 700.

EXEMPLO 75

A uma solução de 0,62 g de ácido 2-fenilpropiónico-(R) em 30 cm^3 de diclorometano seco, arrefecida a $+5^\circ\text{C}$, adiciona-se 0,66 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 30 minutos, a $+5^\circ\text{C}$, e, depois, adiciona-se uma solução de 1,35 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) e de 0,57 cm^3 de trietilamina em 40 cm^3 de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C , durante 16 horas, e, depois, é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é dissolvido em 100 cm^3 de acetato de etilo e a solução é lavada com 50 cm^3 de água (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (4 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,04 mm; diâmetro de 2,8 cm; altura de 15 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (60/40 em volumes) e recolhendo fracções de 50 cm^3 . As fracções 4 a 8 são concentradas até à secura sob pressão reduzida (4 kPa), para dar 1,4 g de 7,7-difenil-2-[2-fenilpropionil-(R)]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), na forma de um bolo branco cujo espectro de infra-vermelho é idêntico ao do produto do Exemplo 68;

$[\alpha]_D^{20} = -278^\circ$ ($c = 1$; metanol).

Espectro de RMN do protão:

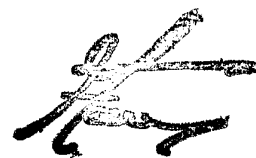
-81-

1,2 e 1,28 (2D, 3H na totalidade, $-\text{CH}_3-$); 1,9 a 2,3 (Mt, 2H, $-\text{CH}_2-$ em 5 ou 6); 2,50 a 3,15 (Mt, 4H, $-\text{CH}_2-$ em 6 ou 5 e $-\text{CH}_2-$ em 1); 3,15 a 4,05 (Mt, $-\text{CH}-$ em 3a, 1H do $-\text{CH}_2-$ em 3, $-\text{N}-\text{CO}-\text{CH}-$, $-\text{CH}-$ em 7a); 4 a 4,21 (Mt, 1H do $-\text{CH}_2-$ em 3); 6,85 a 7,7 (Mt, 15H, aromáticos).

EXEMPLO 76

A uma solução de 0,75 g de ácido 2-[2-metoxifenil]propiónico-(S), com 84% de pureza óptica, preparada de acordo com T. Matsumoto e colaboradores Bull. Chem. Soc. Jpn., 58, 340 (1985) em 15 cm³ de dimetilformamida seca, adiciona-se 0,59 g de 1-hidroxi-benzotriazolo e, depois, arrefece-se a solução até 0°C. Adiciona-se 0,91 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida, agita-se durante 1 hora a essa temperatura e, depois, adiciona-se uma solução de 1,44 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) e de 0,76 cm³ de N,N-di-isopropiletilamina, em 10 cm³ de dimetilformamida. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, é diluída com 100 cm³ de acetato de etilo e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), depois de filtração do precipitado. O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 3 cm; altura de 40 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (50/50 em volumes) e recolhendo fracções de 125 cm³. As fracções 4 a 7 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é purificado, por dissolução em 60 cm³ de óxido de isopropilo em ebulição, adicionado de 30 cm³ de hexano. A solução arrefecida é filtrada e o filtrado é concentrado até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 1,2 g de 7,7-difenil-2-[2-(2-metoxifenil)propionil-(S)]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), na forma de um bolo branco que contém 10% de 7,7-difenil-2-[2-(2-metoxifenil)propionil-(R)]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR);

$$[\alpha]_D^{20} = -181^\circ \quad (c = 0,81; \text{clorofórmio})$$



Espectro de RMN do prótão:

A temperatura ambiente, observa-se a mistura dos dois rotâmeros de cada um dos dois diastereómeros. Os dois diastereómeros estão na proporção de 90/10.

1,10 e 1,20 (2 Mt, 3H na totalidade, $-\text{CH}_3$); 1,9 a 2,4 (Mt, 2H, $-\text{CH}_2-$ em 5 ou 6); 2,55 a 2,95 (Mt, $-\text{CH}_2-$ em 1 e $-\text{CH}_2-$ em 6 ou 5); 2,95 a 3,4 (Mt, 1H do $-\text{CH}_2-$ em 3 e $-\text{CH}-$ em 3a); 3,20-3,32-3,50 e 3,83 (4S, $-\text{OCH}_3$); 3,65 a 4,3 (Mt, $-\text{CH}-$ em 7a, $-\text{N}-\text{CO}-\text{CH}-$, 1H do $-\text{CH}_2-$ em 3); 6,7 a 7,65 (Mt, 14H, aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (KBr) - bandas características (cm^{-1}):

3430, 3100-3000, 3000-2800, 1715, 1640, 1595, 1585, 1490, 1460, 1445, 1420, 1365, 1240, 1030, 755, 703.

EXEMPLO 77

A uma solução de 1 g de ácido 2-[2-dimetilamino-fenil]propionico-(RS) em 30 cm^3 de diclorometano, arrefecida a 5°C, adiciona-se 0,85 g de N,N'-carbonildi-imidazolo, e, depois, agita-se durante 30 minutos a essa temperatura. Adiciona-se uma solução de 1,7 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) e de 1,4 cm^3 de trietilamina em 30 cm^3 de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, é lavada por 2 vezes com 100 cm^3 de água, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 3 cm; altura de 50 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com acetato de etilo e recolhendo fracções de 125 cm^3 . As fracções 4 a 6 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 1,4 g de 2-[2-(2-dimetilaminofenil)propionil-(RS)]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), na forma de um bolo branco.

Espectro de RMN do prótão:

-83-

A temperatura ambiente, observa-se a mistura dos dois rotâmeros de cada um dos dois diastereómeros.

1,15 a 1,35 (Mt, 3H, -CH₃); 1,9 a 2,4 (Mt, -CH₂- em 5 ou 6); 2,1-2,19-2,62-2,64 (45, -N(CH₃)₂); 2,55 a 3,4 (Mt, -CH₂- em 6 ou 5, -CH₂- em 1, -CH- em 3a e 1H do -CH₂- em 3); 3,5 a 4,5 (Mt, -N-CO-CH-, 1H do -CH₂- em 3 e -CH em 7a); 7 a 7,7 (Mt, 15H, aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (KBr) - bandas características (cm⁻¹):

3600-3300, 3100-3000, 3000-2780, 1715, 1640, 1595, 1580, 1490, 1460, 1445, 1410, 750, 702.

Uma solução de 1,8 g de ácido 2-[2-dimetilaminofenil]acético em 10 cm³ de tetra-hidrofurano seco é adicionada, a 10°C, a uma solução de di-isopropilamido de lítio (preparado por ação de 2,6 cm³ de solução 1,6 M de butil-lítio, em hexano, sobre uma solução de 2,8 g de di-isopropilamina em 30 cm³ de tetra-hidrofurano seco, a 10°C). A mistura reaccional é agitada durante 30 minutos, a 20°C, e, depois, durante 30 minutos, a 35°C. Depois de arrefecimento até 20°C, adiciona-se 0,63 cm³ de iodeto de metilo e aquece-se, durante 1 hora, a 35°C. Arrefece-se e dilui-se com 20 cm³ de água e 100 cm³ de acetato de etilo. A fase aquosa é lavada com 100 cm³ de acetato de etilo, é acidificada a pH 5 com ácido clorídrico e é extraída por 2 vezes com 100 cm³ de acetato de etilo. As fases orgânicas são lavadas com água, são secas com sulfato de magnésio e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 1 g de ácido 2-[2-dimetilaminofenil]propiónico-(RS), na forma de um óleo amarelo.

EXEMPLO 78

A uma solução de 0,5 g de ácido 2-fenilbutírico-(S) em 15 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 0,49 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 30 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 0,98g de cloridrato de 7,7-

-84-

-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) e de 0,42 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C, durante 16 horas, e, depois, é lavada com 50 cm³ de água destilada (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 1,6 cm; altura de 9,7 cm), eluindo com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano (80/20 em volumes) e recolhendo fracções de 30 cm³. A primeira fracção é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é de novo cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 1,3 cm; altura de 14,5 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (70/30 em volumes) e recolhendo fracções de 50 cm³. As fracções 1 a 3 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 0,54 g de 7,7-difenil-2-[2-fenilbutiril-(S)]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), na forma de um bolo branco.

$$[\alpha]_D^{20} = -216^\circ \text{ (c = 1; metanol)}.$$

Espectro de RMN do protão:

A temperatura ambiente, observa-se a mistura dos dois rotâmeros.

0,65 e 0,77 (2T, 3H na totalidade, -CH₃ etilo); 1,4 a 2 (Mt, -CH₂- do etilo); 1,9 a 2,3 (Mt, 2H, -CH₂- em 5 ou 6); 2,8 (Mt, 4H, -CH₂- em 6 ou 5 e -CH₂- em 1); 3,05 a 3,35 e 3,48 (Mt, -CH- em 3a, -N-CO-CH e 1H do -CH₂- em 3); 6,9 a 7,56 (Mt, 15H, aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (KBr) - bandas características (cm⁻¹):

3600-3300, 3100-3000, 3000-2830, 1715, 1640, 1600, 1580, 1492, 1450, 1445, 1420, 1375, 755 e 700.



-85-

EXEMPLO 79

A uma solução de 0,79 g de ácido 3-t-butoxicarbonilamino-2-fenilpropiónico-(S) em 20 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 0,5 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 1 hora e 15 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 1 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) e de 0,4 cm³ de trietilamina em 25 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 15 minutos, a +5°C, e, depois, durante 16 horas, a 20°C. A mistura reaccional é lavada com 100 cm³ de água destilada (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,06 mm; diâmetro de 3 cm; altura de 30 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (50/50 em volumes) e recolhendo fracções de 50 cm³. As fracções 2 a 7 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 1,2 g de 2-[2-t-butoxicarbonilaminometil-2-fenilacetil-(S)]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), na forma de um bolo branco.

Trata-se 1 g de 2-[2-t-butoxicarbonilaminometil-2-fenilacetil-(S)]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) com 10 cm³ de uma solução 5,7 N de ácido clorídrico em dioxano seco, durante 2 horas, a +5°C, e, depois, durante 3 horas, a 20°C. A mistura reaccional é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa); o resíduo é cristalizado em 5 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 0,5 cm³ de acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 0,76 g de cloridrato de 2-[(2-aminometil-2-fenil)acetil-(S)]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), que funde a 220°C;

$$[\alpha]_D^{20} = -199^\circ \text{ (c = 0,2; metanol)}.$$

A uma suspensão de 8 g de ácido 3-amino-2-fenilpropiónico-(S) numa mistura de 55 cm³ de água e de 100 cm³ de dioxano, adiciona-se, sob agitação, 10,3 g de carbonato de sódio e, depois, deita-se uma solução de 12,6 g de dicarbonato de di-t-



-butilo em 16 cm³ de dioxano. A mistura reaccional é agitada durante 20 horas à temperatura ambiente, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado com 100 cm³ de água destilada e 100 cm³ de acetato de etilo; a mistura é arrefecida até +5°C e, depois, é acidificada por adição de ácido clorídrico 4 N, até pH = 1, isto é, de 35 cm³. A fase orgânica é lavada com 100 cm³ de água destilada (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio e, depois, é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 11,3 g de ácido 3-t-butoxicarbonilamino-2-fenilpropiónico-(S), que funde a 138°C;

$$[\alpha]_D^{20} = +94^\circ \text{ (c = 0,25; metanol)}.$$

O ácido 3-amino-2-fenilpropiónico-(S) pode ser preparado de acordo com um processo descrito por J. A. Carbarino no J. Chem. Soc. Perkin 1, 906 (1981).

EXEMPLO 80

A uma solução de 1,23 g de ácido α -metoxifenilacético-(S) em 20 cm³ de dimetilformamida seca, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1 g de mono-hidrato de hidroxibenzotriazolo; prossegue-se a agitação durante 15 minutos e, depois, adiciona-se 1,53 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida. Agita-se durante 1 hora a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 2,43 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) e de 1,28 cm³ de di-isopropiletilamina em 10 cm³ de dimetilformamida seca. A mistura reaccional é agitada a +5°C, durante 2 horas, e, depois, à temperatura ambiente, durante 2 horas. A mistura reaccional, retomada com 100 cm³ de acetato de etilo, é filtrada; o filtrado é lavado com 100 cm³ de água destilada (2 vezes), é seco com sulfato de magnésio, é filtrado e é concentrado até à secura sob pressão reduzida (2,7kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (diâmetro de 2,2 cm; altura de 27 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (80/20 em volumes) e recolhendo fracções de 20 cm³. As fracções 68 a 177

são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 15 cm³ de óxido de isopropilo; os cristais obtidos são escorridos e, depois, são secos. Obtêm-se 1,3 g de 7,7-difenil-2-[2-metoxi-2-fenilacetil-(S)]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), na forma de cristais brancos que fundem a 130°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -230^\circ \quad (c = 1; \text{metanol}).$$

EXEMPLO 81

A uma solução de 1,55 g de ácido (S)-(+)-O-acetilmandélico em 60 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 1,3 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 90 minutos a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 2,6 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) e de 1,12 cm³ de trietilamina em 80 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C durante 16 horas e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado numa mistura de 150 cm³ de acetato de etilo e de 100 cm³ de água e a fase orgânica é lavada com 50 cm³ de água e, depois, com 50 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,4 - 0,063 mm; diâmetro de 4 cm; altura de 23 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (50/50 em volumes) e recolhendo fracções de 60 cm³. As fracções 13 a 19 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 2,9 g de 2-[2-acetoxi-2-fenilacetil-(S)]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), na forma de um bolo branco;

$$[\alpha]_D^{20} = -186,4^\circ \quad (c = 1,0; \text{metanol}).$$

Espectro de RMN do protão:

A temperatura ambiente observa-se a mistura dos dois rotâmeros.

-88-

2 e 2,05 (2S, -OCOCH₃); 1,9 a 2,3 (Mt, -CH₂- em 5 ou 6); 2,6 a 3 (Mt, 4H, -CH₂- em 6 ou 5 e -CH₂- em 1); 3,05 a 3,4 (Mt, 2H, 1H do -CH₂- em 3 e -CH₂- em 3a); 3,75 a 4,1 (Mt, 1H, -CH- em 7a); 4,15 a 4,5 (Mt, 1H, 1H do -CH₂- em 6 ou 5); 5,65 e 6,14 (2S, 1H na totalidade, -N-CO-CH-); 7,05 a 7,6 (Mt, 15H, aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (KBr) - bandas características (cm⁻¹):

3090-3065, 2980-2880, 1735, 1720, 1660, 1600, 1585, 1495, 1460, 1445, 1435, 1375, 1240, 700.

EXEMPLO 82

Uma solução de 2 g de 2-[2-acetoxi-2-fenilacetil-(S)]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) numa mistura de 20 cm³ de água e de 25 cm³ de etanol é tratada com 5 cm³ de soda normal e é aquecida sob refluxo durante 1 hora, sendo depois diluída com 100 cm³ de água e 50 cm³ de acetato de etilo e neutralizada por adição de 5 cm³ de ácido clorídrico normal. A fase orgânica é lavada com água (50 cm³) e com uma solução saturada de cloreto de sódio (50 cm³) é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 1,3 g de 2-[2-hidroxi-2-fenil-acetil-(S)]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), na forma de um bolo branco.

Espectro de RMN do prótio:

A temperatura ambiente, observa-se a mistura dos dois rotâmeros.

1,95 a 2,45 (Mt, 2H, -CH₂- em 5 ou 6); 2,6 a 3 (Mt, 4H, -CH₂- em 6 ou 5 e -CH₂- em 1); 3,8 a 4 (Mt, 1H, -CH- em 7a); 4,10 a 4,35 (Mt, 1H, 1H do -CH₂- em 3); 4,90 e 5,25 (2D, J=6, não permutável, 1H na totalidade, -N-CO-CH-O-); 5,47 e 5,6 (2D, J=6, permutável, 1H na totalidade, -OH); 7 a 7,7 (Mt, 15H, aromáticos).

-89-

Espectro de infra-vermelho (KBr) - bandas características (cm^{-1}):

3410, 3100-3000, 3000-2870, 1715, 1640, 1600, 1580, 1492, 1460, 1445, 1380, 1065, 755 e 700.

A 2-[2-acetoxi-2-fenilacetil-(S)]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) pode ser preparada como foi descrito anteriormente, no Exemplo 81.

EXEMPLO 83

A uma solução de 40,5 g de éster monobenzílico do ácido fenilmalónico em 810 cm^3 de diclorometano seco, arrefecida a $+5^\circ\text{C}$, adiciona-se 24,3 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 25 minutos, a $+5^\circ\text{C}$, e, depois, adiciona-se uma solução de 49,1 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 21 cm^3 de trietilamina em 1000 cm^3 de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 20°C , durante 16 horas, e, depois, é lavada com 1000 cm^3 de água destilada (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 5,8 cm; altura de 63 cm), eluindo com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano (90/10 em volumes) e recolhendo fracções de 200 cm^3 . As fracções 14 a 17 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 400 cm^3 de óxido de isopropilo; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 40 cm^3 de óxido de isopropilo e são secos. 5 g dos 35,6 g de cristais obtidos são cromatografados numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 4,6 cm; altura de 30 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (60/40 em volumes) e recolhendo fracções de 100 cm^3 . As fracções 4 a 10 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa); o resíduo é recristalizado em 5 cm^3 de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm^3 de óxido de

-90-

isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,6 g de 2-(2-benziloxicarbonil-2-fenilacetil)-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 210°C.

EXEMPLO 84

A uma suspensão de 5 g de 2-(2-benziloxicarbonil-2-fenilacetil)-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 50 cm³ de metanol, adiciona-se, sob agitação, 1 g de paládio em carbono, a 5%. A mistura reaccional é hidrogenada à pressão atmosférica e à temperatura ambiente, durante 3,5 horas, e, depois, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa); o resíduo é tratado com 5 cm³ de uma solução aquosa de soda 1 N, arrefecida a +5°C, e, depois, com 40 cm³ de água destilada e 40 cm³ de acetato de etilo. A solução aquosa é extraída com 40 cm³ de acetato de etilo; as soluções orgânicas são reunidas, são arrefecidas a +5°C e são acidificadas por adição de 4 cm³ de ácido clorídrico 4 N; o precipitado obtido é dissolvido em 50 cm³ de acetato de etilo e a solução orgânica é lavada com 40 cm³ de água destilada (3 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo, retomado com 5 cm³ de óxido de isopropilo, é escorrido e é seco. Obtêm-se 2 g de 2-[(2-carboxi-2-fenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 60°C com decomposição.

A 2-(2-benziloxicarbonil-2-fenilacetil)-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) pode ser preparada como foi descrito anteriormente no Exemplo 83.

EXEMPLO 85

Operando como foi descrito anteriormente no Exemplo 83 mas a partir do éster metílico do ácido fenilmalónico, obtém-se 0,53 g de 2-[(2-metoxicarbonil-2-fenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um bolo branco.

Espectro de RMN do protão:

-91-

A temperatura ambiente, observa-se a mistura dos dois rotâmeros de cada um dos dois diastereômeros.

1,85 a 2,3 (Mt, 2H, -CH₂- em 5 ou 6); 2,6 a 3,2 (Mt, 4H, -CH₂- em 6 ou 5 e -CH₂- em 1); 3 a 3,5 (Mt, 2H, 1H do -CH₂- em 3 e -CH- em 3a); 3,48-3,58-3,6 e 3,62 (4S, 3H na totalidade, -COOCH₃); 3,65 a 4,42 (Mt, -CH- em 7a e 1H do -CH₂- em 3); 4,6-4,63-5 e 5,08 (4S, 1H na totalidade, -N-COCH-COO-); 6,9 a 7,65 (Mt, 15H, aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (KBr) - bandas características (cm⁻¹):

3600-3300, 3100-3000, 3000-2800, 1745, 1715, 1650, 1600, 1580, 1495, 1475, 1445, 1400, 1195, 755, 700.

EXEMPLO 86

A uma solução de 1,53 g de (L)-N- α -t-butoxicarbonilfenilglicina em 25 cm³ de dimetilformamida seca, arrefecida a +5°C, adiciona-se 0,825 g de 1-hidroxibenzotriazolo e, depois, 1,25 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida; após 1 hora de agitação à mesma temperatura, adiciona-se uma solução de 2 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) e de 1,05 cm³ de N,N-di-isopropiletilamina em 10 cm³ de dimetilformamida. A mistura reaccional é agitada durante 2 horas, a +5°C, e, durante 1,5 horas, a 20°C, e, depois, é diluída com 250 cm³ de acetato de etilo e, depois de filtração do precipitado, é lavada com 100 cm³ de água (2 vezes) e com 100 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio e é seca com sulfato de magnésio. Depois de concentração até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), o resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 3,8 cm; altura de 31 cm), eluindo sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (75/25 em volumes), recolhendo frações de 25 cm³. As frações 9 a 20 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 5,3 g de 2-[2-t-butoxicarbo-

71689

Ref: ST 89043

-92-

nilamino-2-fenilacetil-(S)]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), na forma de um bolo branco.

Trata-se 5 g de 2-[2-t-butoxicarbonilamino-2-fenilacetil-(S)]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) com 50 cm³ de uma solução 5,7 N de ácido clorídrico em dioxano seco, durante 30 minutos, a +5°C, e, depois, durante 1 hora, a 20°C. A mistura reaccional é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o resíduo é dissolvido em 50 cm³ de água e a solução obtida é lavada com 60 cm³ de acetato de etilo (2 vezes) e com 60 cm³ de éter etílico e, depois, é filtrada e é liofilizada. O sólido é retomado com 25 cm³ de água e a suspensão é de novo concentrada até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa). O sólido é macerado com 10 cm³ de acetona, é escorrido, é lavado por 2 vezes com 2,5 cm³ de acetona e é seco. Obtêm-se 2,53 g de cloridrato de 7,7-difenil-2-[(L)-α-fenilglicil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), na forma de um sólido branco parcialmente hidratado;

$[\alpha]_D^{20} = -234^\circ$ (c = 0,3; água).

Espectro de RMN do prótio:

A temperatura ambiente, observa-se a mistura dos dois rotâmeros.

1,75 a 2,35 (Mt, 2H, -CH₂- em 5 ou 6); 2,6 a 3 (Mt, 4H, -CH₂- em 6 ou 5 e -CH₂- em 1); 3,25 a 3,45 (Mt, parcialmente encoberto, 1H do -CH₂- em 3 e -CH- em 3a); 3,85 a 4,15 (Mt, 1H, -CH- em 7a); 4,25 a 4,45 (Mt, 1H, 1H do -CH₂- em 3); 5,02 e 5,4 (2S, 1H na totalidade, -N-CO-CH-N-); 6,95 a 7,65 (Mt, 14H, aromáticos); 8,65 (Mf, 3H, -NH₃⁺Cl⁻):

Espectro de infra-vermelho (KBr) - bandas características (cm⁻¹):

3600-3300, 3100-3000, 3000-2850, 3150-2500, 1715, 1655, 1595, 1520, 1495, 1475, 1445, 1440, 755, 700.

EXEMPLO 87

Operando da mesma maneira que no Exemplo 86, mas a partir de (L)-N-acetil- α -fenilglicina, obtém-se 0,37 g de 2-[2-acetilamino-2-fenilacetil-(S)]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR, 7aR), que funde a 190°C;

$$[\alpha]_D^{20} = -159^\circ \quad (c = 1; \text{metanol})$$

EXEMPLO 88

A uma solução de 2,35 g de ácido (1,4-ciclo-hexadien-1-il)-acético em 50 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 3,6 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 30 minutos, a +5°C, e, depois, adiciona-se uma solução de 6,55 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona e de 5,6 cm³ de trietilamina em 30 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 1 hora, a +5°C, e, depois, durante 16 horas, a 20°C, e é lavada com 150 cm³ de ácido clorídrico normal e com 150 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de 0,2 - 0,063 mm; diâmetro de 6 cm; altura de 30 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com 3 litros de mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (50/50) e, depois, com 2 litros de acetato de etilo, recolhendo fracções de 100 cm³. As fracções 10 a 48 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é recristalizado em 15 cm³ de acetonitrilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e 25 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtém-se 5,7 g de (1,4-ciclo-hexadien-1-il)-2-acetil-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS, 7aRS). P.F. = 186°C.

EXEMPLO 89

Uma solução de 3,7 g de (1,4-ciclo-hexadien-1-il)-2-acetil-



-94-

-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 20 cm³ de diclorometano seco é tratada com 1,9 g de tetrafluoroborato de trietilóxonio e é agitada durante 22 horas, a 20°C. Os cristais formados são escorridos, são lavados com 10 cm³ de diclorometano e são secos, para dar 2 g de tetrafluoroborato de 2-[1-etoxi-2-(1,4-ciclo-hexadien-1-il)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS), na forma de um pó branco que é utilizado no estado bruto na fase seguinte.

A uma suspensão agitada e arrefecida a -15°C de 2 g de tetrafluoroborato de 2-[1-etoxi-2-(1,4-ciclo-hexadien-1-il)etilideno]-4-oxo-7,7-difenil-per-hidro-iso-indólio-(3aRS,7aRS) em 30 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 0,7 cm³ de uma solução 5,4 N de amoníaco em etanol. Depois de voltar à temperatura ambiente, a mistura reaccional é agitada durante 20 horas e, depois, é lavada por 2 vezes com 35 cm³ de uma solução aquosa a 20% de carbonato de potássio. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 5 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos, são lavados com acetonitrilo e são secos. Obtêm-se 0,6 g de 2-[2-(1,4-ciclo-hexadien-1-il)-1-iminoetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos. P.f. = 190°C.

EXEMPLO 90

A uma solução de 2 g de cloridrato de 7,7-difenil-2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-4-1H-iso-indolona e de 1,7 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +5°C, adiciona-se 0,82 cm³ de cloreto de fenilacetilo. A mistura reaccional é agitada durante 1 hora, a +5°C, e, durante 1 hora, à temperatura ambiente; é lavada com 20 cm³ de água destilada (2 vezes), é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 15 cm³ de acetonitrilo. Os cristais são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo, são

-95-

secos e, depois, são recristalizados em 20 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos e são secos. Obtêm-se 2,7 g de 7,7-difenil-2-(fenilacetil)-2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-4-1H-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 188°C.

O cloridrato de 7,7-difenil-2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-4-1H-iso-indolona pode ser preparado da maneira seguinte:

Uma mistura de 3,4 g de 2-benzil-7,7-difenil-2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-4-1H-iso-indolona e de 0,92 cm³ de cloroformiato de vinilo em 80 cm³ de 1,2-dicloroetano é aquecida sob refluxo durante 1 hora; a mistura reaccional é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 20 cm³ de éter etílico. Obtêm-se 2,6 g de 7,7-difenil-2-viniloxi-carbonil-2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-4-1H-iso-indolona, que funde a 162°C.

2,6 g de 7,7-difenil-2-viniloxicarbonil-2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-4-1H-iso-indolona são agitados em 30 cm³ de dioxano clorídrico 3 N, à temperatura ambiente, durante 30 minutos; a mistura é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado com 50 cm³ de etanol e é aquecido sob refluxo durante 30 minutos; a mistura é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 20 cm³ de éter etílico; os cristais obtidos são escorridos e são secos. Obtêm-se 2 g de cloridrato de 7,7-difenil-2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-4-1H-iso-indolona, que funde a uma temperatura superior a 260°C.

A 2-benzil-7,7-difenil-2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-4-1H-iso-indolona-(3aRS,7aRS) pode ser obtida da maneira seguinte:

A uma solução de 7,7 g de 4,4-difenil-2,5-ciclo-hexadieno-1-ona e de 11 cm³ de N-butoximetil-N-trimetilsililmetil-benzilamina em 80 cm³ de diclorometano seco, adicionam-se 2 gotas de ácido trifluoroacético e aquece-se a mistura reaccional sob refluxo durante 1 hora e meia. Adicionam-se 5 cm³ de N-butoximetil-N-trimetilsililmetil-benzilamina suplementares, bem como 2 gotas de

-96-

ácido trifluoroacético e aquece-se a mistura reaccional durante 1 hora e meia. A mistura reaccional é tratada com 3 g de carbonato de potássio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 15 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 5 cm³ de óxido de isopropilo (2 vezes) e são secos; obtêm-se 4,4 g de 2-benzil-7,7-difenil-2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-4-1H-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 132°C.

A 4,4-difenil-2,5-ciclo-hexadieno-1-ona pode ser preparada de acordo com o processo de H.E. Zimmermann e D.I. Schuster J. Am. Chem. Soc., 84, 527 (1962).

EXEMPLO 91

Uma suspensão de 1,5 g de cloridrato de 7,7-bis(3-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona em 30 cm³ de diclorometano, arrefecida a +4°C, é tratada com 1,15 cm³ de trietilamina e, depois, com 0,63 g de cloreto de fenilacetilo. A mistura reaccional é agitada durante 5 horas, a 25°C, e, depois, é lavada por 3 vezes com 100 cm³ de água. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de 0,04 - 0,063 mm; diâmetro de 2,3 cm; altura de 25 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (55/45), para dar 1,21 g de um bolo que é recristalizado por adição de 10 cm³ de óxido de isopropilo. Os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 0,76 g de 7,7-bis(3-fluorofenil)-2-(fenilacetil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS). P.f. = 108°C.

O cloridrato de 7,7-bis(3-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona pode ser obtido da maneira seguinte:

Uma solução de 92,2 g de 2-benzil-7,7-bis(3-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 860 cm³ de 1,2-

-97-

-dicloroetano é tratada com 26,3 cm³ de cloroformiato de vinilo e é aquecida durante 3 horas sob refluxo e, depois, é concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado (em duas vezes) em sílica-gel (granulometria de 0,04 - 0,063 mm; colunas com diâmetro de 8 cm e altura de 35 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (75/25). O bolo obtido é cristalizado em óxido de isopropilo para dar 50,3 g de 7,7-bis(3-fluorofenil)-2-viniloxicarbonil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS). P.f. = -152°C.

64,5 g de 7,7-bis(3-fluorofenil)-2-viniloxicarbonil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) são tratados com 330 cm³ de uma solução 6 N de ácido clorídrico em dioxano, durante 30 minutos, a 25°C. A solução é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o resíduo é retomado em 500 cm³ de etanol. A solução é aquecida a 60°C, durante 6 horas, e é agitada durante 16 horas, a 25°C, e, depois, é concentrada até metade do volume sob pressão reduzida (2,7 kPa) e os cristais formados são escorridos e são lavados com óxido de isopropilo e, depois, são secos. Obtêm-se 48,7 g de cloridrato de 7,7-bis(3-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona. P.f. = 264°C.

A 2-benzil-7,7-bis(3-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) pode ser obtida da maneira seguinte:

A uma solução de 90,3 g de 4,4-bis(3-fluorofenil)ciclo-hexenona e de 123 cm³ de N-butoximetil-N-trimetilsililmetil-benzilamina em 1000 cm³ de diclorometano seco, adiciona-se 3 cm³ de ácido trifluoroacético. A mistura reaccional é levada ao refluxo e, depois, é agitada durante 2 horas, deixando a temperatura voltar a 25°C, e é agitada durante mais 15 minutos depois da adição de 60 g de carbonato de potássio. Após filtração e concentração até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), o resíduo cristalizado é macerado com óxido de isopropilo, é escorrido, é lavado e é recristalizado em 300 cm³ de ciclo-hexano. Os cristais são escorridos, são lavados por 2 vezes com



-98-

15 cm³ de ciclo-hexano e são secos, para dar 92 g de 2-benzil-7,7-bis-(3-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos. P.f. = 124°C.

A 4,4-bis(3-fluorofenil)ciclo-hexenona pode ser obtida da maneira seguinte:

A uma solução de 144,5 g de bis(3-fluorofenil)acetaldeído em 500 cm³ de éter etílico, adiciona-se 50,4 cm³ de butenona e, depois, após arrefecimento até 0°C, adiciona-se, gota a gota, uma solução de 13,9 g de potassa em 89 cm³ de etanol. A mistura reaccional é agitada durante 2 horas, a 0°C, e, depois, durante 16 horas, a 25°C, e é diluída com 300 cm³ de acetato de etilo e 500 cm³ de água. A fase aquosa é lavada com 300 cm³ de acetato de etilo. As fases orgânicas reunidas são lavadas com 500 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio, são secas com sulfato de magnésio e são concentradas sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado (em 2 vezes) em sílica-gel (granulometria de 0,04 - 0,063 mm; colunas com diâmetro de 8,5 cm e altura de 34 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (90/10). Obtêm-se 90,3 g de 4,4-bis(3-fluorofenil)ciclo-hexenona, na forma de cristais brancos. P.f. = 95°C.

O bis(3-fluorofenil)acetaldeído pode ser obtido da maneira seguinte:

Uma solução de 156,7 g de 1,1-bis(3-fluorofenil)-2-metoxi-etanol (obtido por reacção de brometo de (3-fluorofenil)magnésio com 2-metoxiacetato de metilo, em THF), em 160 cm³ de ácido fórmico é aquecida sob refluxo durante 16 horas, é arrefecida e é vertida numa mistura de 800 cm³ de solução saturada de carbonato de sódio e de 500 cm³ de acetato de etilo. A fase orgânica é lavada por 2 vezes com 500 cm³ de água e com 500 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio e, depois, é seca e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 144,5 g de bis(3-fluorofenil)acetaldeído, na forma de um óleo amarelo.

EXEMPLO 92

Uma solução de 0,46 g de ácido (2-metoxifenil)acético em 15 cm³ de diclorometano seco é arrefecida a 0°C e, depois, é tratada com 0,45 g de N,N'-carbonildi-imidazolo e é agitada durante 1 hora a 0°C. Adiciona-se, gota a gota, uma solução de 1 g de cloridrato de 7,7-bis(3-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona e de 0,76 cm³ de trietilamina em 20 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 3 horas, a 25°C, e, depois, é lavada por 2 vezes com 50 cm³ de água e com 50 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de 0,04 - 0,063 mm; diâmetro de 2,2 cm; altura de 23 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (70/30) e recolhendo fracções de 15 cm³. As fracções 4 a 9 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o produto obtido é recristalizado em acetonitrilo. Os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 0,76 g de 7,7-bis(3-fluorofenil)-2-(fenilacetil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS). P.f. = 194°C.

EXEMPLO 93

A uma solução de 0,65 g de ácido (2-dimetilaminofenil)acético em 20 cm³ de diclorometano seco, arrefecida a +4°C, adiciona-se 0,59 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. A mistura é agitada durante 90 minutos, a 25°C, e, depois, adiciona-se, gota a gota, uma solução de 1,3 g de cloridrato de 7,7-bis(3-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona e de 1,02 cm³ de trietilamina em 25 cm³ de diclorometano seco. A mistura reaccional é agitada durante 16 horas, a 25°C, e é lavada por 2 vezes com 250 cm³ de água e com 250 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de 0,04 - 0,063 mm; diâmetro

-100-

de 2,3 cm; altura de 23 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (55/45) e recolhendo fracções de 15 cm³. As fracções 6 a 18 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é concretizado com óxido de isopropilo para dar 0,6 g de 7,7-bis(3-fluorofenil)-(2-dimetilamino-fenil)-2-acetil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), da qual se prepara o cloridrato por dissolução em 1 cm³ de acetato de etilo e adição de uma solução 3 N de ácido clorídrico em óxido de isopropilo. O precipitado é escorrido, é lavado com óxido de isopropilo e é seco. Obtêm-se 0,48 g de cloridrato de 7,7-bis(3-fluorofenil)-(2-dimetilamino-fenil)-2-acetil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um sólido branco.

Espectro de RMN do portão (DMSO-d₆/AcOD, 90/10).

A temperatura ambiente, observa-se a mistura dos dois rotâmeros.

2 a 2,32 (m, 2H, -CH₂- em 5); 2,37 e 2,6 (2s, 3H cada um, -N(CH₃)₂); 2,65 a 3 (m, 4H, -CH₂- em 6 e -CH₂- em 1); 3,15 a 3,3 (m, 1H, H em 3a); 3,35 e 3,47 (2m, 1H, 1H em 3); 3,35 e 3,5 (2d, J=15, ArCH₂CO de um rotâmero); 3,67 (s, ArCH₂CO do outro rotâmero); 4 (m, 1H, H em 7a); 4,2 e 4,25 (2m, J=11, 1H, 1H em 3); 6,9 a 7,6 (m, 12H aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (bandas características cm⁻¹):

3500-3150, 3100-3000, 3000-2850, 1712, 1650, 1615, 1595, 1580, 1495, 1445, 1535, 755, 700.

EXEMPLO 94

A uma solução de 0,49 g de ácido (2-dimetilamino-fenil)acético em 20 cm³ de diclorometano seco arrefecida a +4°C, adiciona-se 0,44 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. A mistura é agitada durante 1 hora, a 25°C, e, depois, adiciona-se, gota a gota, uma solução de 1 g de cloridrato de 7,7-bis(2-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona e de 0,76 cm³ de trietilamina em 25 cm³

-101-

de diclorometano seco. A mistura reaccional é agitada durante 20 horas, a 25°C, e é lavada por 2 vezes com 100 cm³ de água e com 100 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de 0,04 - 0,063 mm; diâmetro de 2 cm; altura de 23 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (50/50) e recolhendo fracções de 10 cm³. As fracções 14 a 36 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1 g de 7,7-bis(2-fluorofenil)-(2-dimetilamino-fenil)-2-acetil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), da qual se prepara o cloridrato por dissolução em 2 cm³ de acetato de etilo e adição de uma solução 3 N de ácido clorídrico em óxido de isopropilo. O precipitado é escorrido, é lavado com óxido de isopropilo e é seco. Obtêm-se 0,87 g de cloridrato de 7,7-bis(2-fluorofenil)-(2-dimetilamino-fenil)-2-acetil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um sólido branco.

Espectro de RMN do protão (DMSO-d₆/AcOD, 90/10):

A temperatura ambiente observa-se a mistura dos dois rotâmeros.

2,1 a 2,35 (m, 2H, -CH₂- em 5); 2,8 a 3,4 (m, 10H, -CH₂- em 1 e em 6, N(CH₃)₂); 3,7 e 3,5 (2 dd largas, 1H, H em 3a); 3,8 (dd larga, 1H, 1H em 3); 4,05 (s larga, 2H, -CH₂CO); 4,1 (m larga, 1H, H em 7a); 4,2 e 4,45 (d, 1H, 1H em 3); 7 a 8 (m, 12H aromáticos).

O cloridrato de 7,7-bis(2-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), pode ser preparado da maneira seguinte:

Uma solução de 2,34 g de 2-benzil-7,7-bis(2-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 100 cm³ de metanol, adicionada de 6,2 cm³ de ácido clorídrico N é hidrogenada à pressão atmosférica na presença de 0,4 g de paládio em carbono, a 10%, durante 5 horas, a 25°C. A mistura reaccional é filtrada e é

concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 2 g de cloridrato de 7,7-bis(2-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um sólido branco.

Espectro de RMN do próton (DMSO-d₆):

2 a 2,4 (m, 2H, -CH₂- em 5); 2,7 a 3 (m, 4H, -CH₂- em 1 e em 6); 3,5 (dd larga, 1H, 1H em 3); 3,7 (dd larga, 1H, H em 3a); 3,9 (d larga, 1H, 1H em 3); 4,2 (m, 1H, H em 7a); 7,1 a 8 (m, 8H aromáticos).

A 2-benzil-7,7-bis(2-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) pode ser obtida da maneira seguinte:

A uma solução de 4,3 g de 4,4-bis(2-fluorofenil)ciclo-hexenona e de 5,8 cm³ de N-butoximetil-N-trimetilsililmetil-benzilamina em 30 cm³ de diclorometano seco, adicionam-se 3 gotas de ácido trifluoroacético. A mistura reaccional é levada ao refluxo, e, depois, é agitada durante 16 horas, depois de se ter deixado a temperatura voltar a 25°C. Adicionam-se 2,5 cm³ de N-butoximetil-N-trimetilsililmetil-benzilamina e 3 gotas de ácido trifluoroacético e agita-se durante 3 horas, sob refluxo. A mistura reaccional é tratada com 3 g de carbonato de potássio e é agitada durante 15 minutos. Após filtração e concentração até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), o resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de 0,04 - 0,063 mm; diâmetro de 4 cm; altura de 32 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (85/15) e recolhendo fracções de 20 cm³. As fracções 13 a 22 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 2,28 g de 2-benzil-7,7-bis(2-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS). P.f. = 138°C.

A 4,4-bis(2-fluorofenil)ciclo-hexenona pode ser obtida da maneira seguinte:

A uma solução de 30,8 g de bis(2-fluorofenil)acetaldeído em 135 cm³ de 1,2-dimetoxietano, adiciona-se 26,9 g de carbonato de potássio e, depois, gota a gota e após arrefecimento a -50°C, 19,9 cm³ de butenona. A mistura reaccional é agitada durante 12



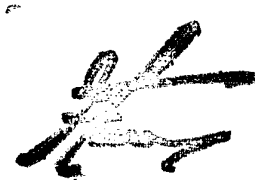
horas a -50°C e, depois, durante 6 horas, a 25°C , e é diluída com 250 cm^3 de acetato de etilo e 200 cm^3 de água. A fase orgânica é lavada por 3 vezes com 200 cm^3 de água e, a seguir, com 200 cm^3 de solução saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada sob pressão reduzida ($2,7\text{ kPa}$). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de $0,04 - 0,063\text{ mm}$; diâmetro de $5,5\text{ cm}$; altura de 50 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de $0,5\text{ bar}$, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (90/10). Obtêm-se 9 g de 2,2-bis(2-fluorofenil)-5-oxo-hexanal, na forma de um óleo amarelo. Uma solução de $6,65\text{ g}$ desse composto em 100 cm^3 de tolueno, contendo $1,5\text{ g}$ de ácido paratoluenossulfônico, é aquecida sob refluxo durante 3 horas e é lavada por 2 vezes com 100 cm^3 de água e, depois, com 100 cm^3 de solução saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada sob pressão reduzida ($2,7\text{ kPa}$). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de $0,04 - 0,063\text{ mm}$; diâmetro de 4 cm ; altura de 30 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de $0,5\text{ bar}$, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (90/10) e recolhendo frações de 15 cm^3 . As frações 21 a 26 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida ($2,7\text{ kPa}$), para dar $2,83\text{ g}$ de 4,4-bis(2-fluorofenil)ciclo-hexenona, na forma de um óleo amarelo.

Espectro de RMN do prótio ($\text{DMSO}-d_6$):

2,6 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$ em 5); 2,8 (dd larga, 2H, $-\text{CH}_2-$ em 6); 6,2 (d, 1H, H em 2); 6,9 a 7,4 (m, 9H aromáticos e H em 3):

O bis(2-fluorofenil)acetaldeído pode ser preparado da maneira seguinte:

Uma solução de $26,3\text{ g}$ de 1,2-bis(2-fluorofenil)oxirano em 500 cm^3 de tolueno é tratada, gota a gota, com 7 cm^3 de éterato de trifluoreto de boro e é agitada, durante 2 horas, a 25°C , e, depois, é lavada com 50 cm^3 de água e 50 cm^3 de solução saturada de bicarbonato de sódio. Após secagem com sulfato de magnésio e



concentração até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), obtêm-se 25 g de bis(2-fluorofenil)acetaldeído, na forma de um óleo amarelo.

O 1,2-bis(2-fluorofenil)oxirano pode ser preparado de acordo com o processo descrito por V. Mark (J. Am. Chem. Soc., 85, 1884 (1963)).

EXEMPLO 95

A uma solução de 1,06 g de cloridrato de 7,7-bis(3-clorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona em 20 cm³ de diclorometano, arrefecida a +4°C, adiciona-se 0,45 cm³ de trietilamina e, depois, 0,49 g de cloreto de fenilacetil. A mistura reaccional é agitada durante 2 horas, a 25°C, e, depois, é lavada por 3 vezes com 30 cm³ de água e por 3 vezes com 30 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de 0,04 - 0,063 mm; diâmetro de 2,2 cm; altura de 23 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (55/45 em volumes) e recolhendo fracções de 15 cm³. As fracções 7 a 18 são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o resíduo é cristalizado em acetonitrilo. Os cristais são escorridos, são lavados com óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 0,21 g de 7,7-bis(3-clorofenil)-2-(fenilacetil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS). P.f. = 160°C.

O cloridrato de 7,7-bis(3-clorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona pode ser preparado da maneira seguinte:

Uma solução de 11,5 g de 2-benzil-7,7-bis(3-clorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 250 cm³ de 1,2-dicloroetano é tratada com 2,8 cm³ de cloroformiato de vinilo e é aquecida durante 16 horas sob refluxo e, depois, é concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de

-105-

silica-gel (granulometria de 0,04 - 0,063 mm; diâmetro de 6 cm; altura de 32 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (80/20) e recolhendo fracções de 25 cm³. As fracções 19 a 27 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O bolo obtido é concretado em óxido de isopropilo e o precipitado é escurrido, lavado com óxido de isopropilo e seco, para dar 6,7 g de 7,7-bis(3-clorofenil)-2-viniloxicarbonil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um sólido branco.

Espectro de RMN do protão (DMSO-d₆):

2,1 e 2,3 (2 ddd largas, 2H, -CH₂- em 5); 2,7 a 3 (m, 4H, -CH₂- em 1 e em 6); 3,3 (m, 1H, H em 3a); 3,45 (dd larga, 1H, 1H em 3); 4,1 (m, 2H, H em 7a e 1H em 3); 4,45 e 4,70 (2d largas, 2H, =CH₂ do vinilo); 7,05 (dd, 1H, OCH do vinilo); 7,2 a 7,7 (m, 8H aromáticos).

1,5 g de 7,7-bis(3-clorofenil)-2-viniloxicarbonil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) são tratados com 7,4 cm³ de uma solução 6 N de ácido clorídrico em dioxano, durante 2 horas, a 25°C. A solução é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o resíduo é aquecido durante 1 hora, em solução em etanol, a 60°C, e, depois, é agitado durante 6 horas, a 25°C. A solução é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o bolo obtido é concretado em óxido de isopropilo. O precipitado é escurrido e é lavado com óxido de isopropilo e, depois, é seco, para dar 1 g de cloridrato de 7,7-bis(3-clorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona.

Espectro de RMN do protão (DMSO-d₆):

2 a 2,4 (m, 2H, -CH₂- em 5); 2,55 a 2,9 (m, 2H, -CH₂- em 6); 3,3 (dd larga, 1H, 1H em 3); 3,5 (m, 1H, H em 3a); 3,85 (d larga, 1H, 1H em 3); 3,95 (m, 1H, H em 7a); 7,1 a 7,76 (m, 8H aromáticos).

A 2-benzil-7,7-bis(3-clorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) pode ser obtida da maneira seguinte:

-106-

A uma solução de 26,8 g de 4,4-bis(3-clorofenil)ciclo-hexenona e de 33 cm³ de N-butoximetil-N-trimetilsililmetil-benzilamina em 200 cm³ de diclorometano seco, adicionam-se 15 gotas de ácido trifluoroacético. A mistura reaccional é levada ao refluxo e, depois, é agitada durante 16 horas, depois de se ter deixado voltar a temperatura a 25°C, e durante mais 15 minutos, após adição de 16 g de carbonato de potássio. Depois de filtração e de concentração até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), o residuo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de 0,04 - 0,063 mm; diâmetro de 7 cm; altura de 40 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (75/25 em volumes) e recolhendo fracções de 500 cm³. As fracções 12 a 18 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 16,2 g de 2-benzil-7,7-bis(3-clorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um óleo amarelo.

Espectro de RMN do protão (DMSO-d₆):

1,75 (ddd, 1H) e 2,1 a 2,45 (m, 3H: -CH₂- em 5 ou em 6); 2,7 a 2,9 (m, 4H: -CH₂- em 1 e em 3); 3,1 (m, 1H, H em 3a); 3,5 (AB, 2H, -CH₂- benzílico); 3,8 (dd larga, 1H, H em 7a); 7,1 a 7,5 (m, 13H aromáticos).

A 4,4-bis(3-clorofenil)ciclo-hexenona pode ser obtido da maneira seguinte:

A uma solução de 36,9 g de bis(3-clorofenil)acetaldeído em 200 cm³ de éter etílico, adiciona-se 11,3 cm³ de butenona e, depois, após arrefecimento até 0°C, adiciona-se, gota a gota, uma solução de 3,1 g de potassa em 20 cm³ de etanol. A mistura reaccional é agitada durante 2 horas, a 0°C e, depois, durante 16 horas, a 25°C, e é diluída com 100 cm³ de acetato de etilo e 200 cm³ de água. A fase aquosa é lavada com 100 cm³ de acetato de etilo. As fases orgânicas reunidas são lavadas por 3 vezes com 100 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio, são secas com sulfato de magnésio e são concentradas sob pressão reduzida (2,7



-107-

kPa). O resíduo é cromatografado em coluna de sílica-gel (granulometria de 0,04 - 0,063 mm; diâmetro de 7 cm; altura de 42 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (90/10 em volumes). Obtêm-se 27,7 g de 4,4-bis(3-clorofenil)ciclo-hexenona, na forma de um óleo amarelo.

Espectro de RMN do prótio (DMSO- d_6):

2,3 (dd larga, 2H, $-CH_2-$ em 5); 2,7 (dd larga, 2H, $-CH_2-$ em 6); 6,2 (d, 1H, H em 2); 7,2 a 7,4 (m, 8H aromáticos); 7,6 (d, 1H, H em 3).

O bis(3-clorofenil)acetaldeído pode ser obtido da maneira seguinte:

Uma solução de 47 g de 1,1-bis(3-clorofenil)-2-metoxietanol (obtido por reação de brometo de (3-clorofenil)magnésio com 2-metoxiacetato de metilo em tetra-hidrofurano), em 44 cm^3 de ácido fórmico, é aquecida sob refluxo durante 5 horas, é arrefecida e é vertida numa mistura de 500 cm^3 de solução saturada de carbonato de sódio e de 300 cm^3 de acetato de etilo. A fase orgânica é lavada por 3 vezes com 250 cm^3 de água e com 200 cm^3 de solução saturada de cloreto de sódio e, depois, é seca e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 36,9 g de bis(3-clorofenil)acetaldeído, na forma de um óleo amarelo.

EXEMPLO 96

A uma solução de 2,45 g de cloridrato de 7,7-bis(3-clorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona em 50 cm^3 de diclorometano seco, arrefecida a $+4^\circ C$, adicionam-se 1,1 g de ácido (2-dimetilamino-fenil)acético, 0,09 g de 1-hidroxi-benzotriazolo e 1,06 cm^3 de di-isopropiletilamina e, depois, gota a gota, uma solução de 1,3 g de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etil-carbodi-imida em 100 cm^3 de diclorometano seco. A mistura reaccional é agitada durante 5 horas, a $0^\circ C$, e, depois, durante 16 horas, a $25^\circ C$, e é lavada por 2 vezes com 250 cm^3 de água e com 250 cm^3 de

-108-

solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de 0,04 - 0,063 mm; diâmetro de 3 cm; altura de 22 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (55/45 em volumes) e recolhendo fracções de 20 cm³. As fracções 13 a 24 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 2,3 g de 7,7-bis(3-clorofenil)-(2-dimetilamino-fenil)-2-acetil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS, 7aRS), cujo cloridrato se prepara por dissolução em 2 cm³ de acetato de etilo e adição de uma solução 3 N de ácido clorídrico em óxido de isopropilo. O precipitado é escorrido, é lavado com óxido de isopropilo e é seco. Obtêm-se 1,94 g de cloridrato de 7,7-bis(3-clorofenil)-(2-dimetilamino-fenil)-2-acetil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS, 7aRS), na forma de um sólido branco.

Espectro de RMN do protão (DMSO-d₆/AcOD, 90/10);

A temperatura ambiente observa-se a mistura dos dois rotâmeros:

2,1 e 2,3 (m, 2H, -CH₂- em 5); 2,5 a 3,5 (m, 11H, -CH₂- em 1 e em 6, N(CH₃)₂ e H em 3a); 3,7 (m, 1H, 1H em 3); 4 (m, 3H, H em 7a e -CH₂CO); 4,4 e 4,2 (2D, 1H, 1H em 3); 7,1 a 7,8 (m, 12H aromáticos).

EXEMPLO 97

Uma suspensão de 1,5 g de cloridrato de 7,7-bis(3-tolil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS, 7aRS) em 30 cm³ de diclorometano, arrefecida a +4°C, é tratada com 1,15 cm³ de trietilamina e, depois, com 0,63 g de cloreto de fenilacetilo. A mistura reaccional é agitada durante 5 horas, a 25°C, e, depois, é lavada por 3 vezes com 100 cm³ de água. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado por 2 vezes

em acetonitrilo, para dar 0,36 g de 7,7-bis(3-tolil)-2-(fenilacetil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS). P.f.= 207°C.

O cloridrato de 7,7-bis(3-tolil)-4-per-hidro-iso-indolona pode ser obtido da maneira seguinte:

Uma solução de 13,7 g de 2-benzil-7,7-bis(3-tolil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 150 cm³ de 1,2-dicloroetano é tratada com 3,7 cm³ de cloroformiato de vinilo e é aquecida durante 3 horas sob refluxo e, depois, é concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado em sílica-gel (granulometria de 0,04 - 0,063 mm; coluna com diâmetro de 5,4 cm e altura de 39 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (80/20). As frações 23 a 29 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 7,4 g de 7,7-bis(3-tolil)-2-viniloxicarbonil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um bolo branco.

Espectro de RMN do protão (DMSO-d₆/AcOD, 90/10):

A temperatura ambiente observa-se a mistura dos dois rotâmeros.

1,95 a 2,4 (m, 2H, -CH₂- em 5); 2,27 e 2,32 (2s, 6H, ArCH₃); 2,4 a 2,95 (m, 4H, -CH₂- em 1 e em 6); 3,2 a 3,5 (m, 2H, H em 3a e 1H em 3); 4,03 (m, 1H, H em 7a); 4,09 e 4,16 (2d, largas, 1H, H em 3); 4,35 a 4,85 (4d, largas, 2H, =CH₂ do vinilo); 6,9 a 7,5 (m, 9H, aromáticos e OCH= do vinilo).

7,4 g de 7,7-bis(3-tolil)-2-viniloxicarbonil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) são tratadas com 39 cm³ de uma solução 6N de ácido clorídrico em dioxano, durante 30 minutos, a 25°C. A solução é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o resíduo é retomado em 100 cm³ de etanol. A solução é aquecida a 60°C, durante 2 horas, e é agitada durante 16 horas, a 25°C, e, depois, é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é concretado com óxido de isopropilo e o sólido é lavado, escorrido e seco. Obtêm-se 6,36 g de cloridrato de

-110-

7,7-bis(3-tolil)-4-per-hidro-iso-indolona, na forma de um sólido amarelo.

Espectro de RMN do prótio (DMSO-d₆/AcOD, 90/10):

1,95 a 2,35 (m, 2H, -CH₂- em 5); 2,24 e 2,3 (2s, 6H, ArCH₃); 2,4 a 2,9 (m, 4H, -CH₂- em 6 e em 1); 3,3 (dd larga, 1H, 1H em 3); 3,48 (m, 1H, H em 3a); 3,85 (d larga, 1H, 1H em 3); 3,90 (m, 1H, H em 7a); 6,9 a 7,4 (m, 8H aromáticos).

A 2-benzil-7,7-bis(3-tolil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) pode ser obtida da maneira seguinte:

A uma solução de 16,7 g de 4,4-bis(3-tolil)ciclo-hexenona e de 18,7 cm³ de N-butoximetil-N-trimetilsililmetil-benzilamina em 150 cm³ de diclorometano seco, adicionam-se 12 gotas de ácido trifluoroacético. A mistura reaccional é levada ao refluxo e, depois, é agitada durante 3 horas, deixando voltar a temperatura a 25°C, e durante mais 10 minutos, após a adição de 12 g de carbonato de potássio. Após filtração e concentração até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), o resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (granulometria de 0,04-0,063 mm; diâmetro de 5 cm; altura de 50 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (85/15 em volumes) e recolhendo fracções de 25 cm³. As fracções 14 a 30 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 13,9 g de 2-benzil-7,7-bis(3-tolil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um óleo incolor.

Espectro de RMN do prótio (CDCl₃):

1,98 (ddd, 1H) e 2,2 a 2,5 (m, 3H) : -CH₂- em 5 e em 6); (s, 6H, ArCH₃); 2,5 a 3,05 (m, 4H, -CH₂- em 1 e em 3); 3,2 (m, 1H, H em 3a); 3,45 e 3,65)AB, 2H, -CH₂- Ar); 3,7 (m, 1H, H em 7a); 6,9 a 7,4 (m, 13H aromáticos).

A 4,4-bis(3-tolil)ciclo-hexenona pode ser obtida da maneira seguinte:

A uma solução de 20,4 g de bis(3-tolil)acetaldeído em 110

-111-

cm³ de éter etílico, adiciona-se 7,23 cm³ de butenona e, depois, após arrefecimento até 0°C, adiciona-se, gota a gota, uma solução de 2 g de potassa em 12,7 cm³ de etanol. A mistura reacional é agitada durante 2 horas, a 0°C, e, depois, durante 16 horas a 25°C, e é diluída com 200 cm³ de acetato de etilo e 200 cm³ de água. A fase aquosa é lavada por 2 vezes com 250 cm³ de acetato de etilo. As fases orgânicas reunidas são lavadas por 2 vezes com 250 cm³ de água e, depois, com 250 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio, são secas com sulfato de magnésio e são concentradas sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado em sílica-gel (granulometria de 0,04-0,063 mm; coluna com diâmetro de 5,4 cm e altura de 40 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (85/15 em volumes). Obtêm-se 16,7 g de 4,4-bis(3-tolil)-ciclo-hexenona, na forma de um óleo amarelo.

O bis(3-tolil)acetaldeído pode ser obtido da maneira seguinte:

Uma solução de 24,66 g de 1,1-bis(3-tolil)-2-metoxietanol (obtido por reação de brometo de (3-tolil)magnésio com 2-metoxiacetato de metilo, em tetra-hidrofurano), em 30 cm³ de ácido fórmico, é aquecida sob refluxo durante 12 horas, é arrefecida e é vertida numa mistura de 400 cm³ de solução saturada de carbonato de sódio e de 400 cm³ de acetato de etilo. A fase orgânica é lavada por 3 vezes com 300 cm³ de água e com 300 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio e, depois, é seca e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 20,45 g de bis-(3-tolil)acetaldeído, na forma de um óleo amarelo.

EXEMPLO 98

Uma solução de 25 g de 4,4-difenil-2-ciclo-hexeno-1-ona e de 1,65 g de tris-1,3,5-trimetilsililmetil-1,3,5-triazina em 17 cm³ de 1,1,2-tricloroetano é tratada com uma solução de 1,8 g de fluoreto de fenilacetilo em 5 cm³ de 1,1,2-tricloroetano e, depois, é aquecida a 120°C, durante 22 horas. A mistura



reaccional é diluída com 100 cm³ de diclorometano, é lavada com 100 cm³ de solução saturada de bicarbonato de sódio e com 100 cm³ de solução saturada de cloreto de sódio, é seca com sulfato de magnésio e, depois, é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,2-0,063 mm; diâmetro de 3 cm; altura de 27 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (90/10 em volumes) e recolhendo fracções de 35 cm³. As fracções 33 a 36 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 0,25 g de 7,7-difenil-2-(fenilacetil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 212°C.

A tris-1,3,5-trimetilsililmetil-1,3,5-triazina pode ser preparada de acordo com o processo de T.Morimoto, Y. Nezu e K. Achiwa: Chem. Pharm. Bull. 33, 4596 (1985).

O fluoreto de fenilacetilo pode ser obtido pelo processo de G. Olah, S. Kuhn, e S. Beke: Chem. Ber. 99, 862, (1956).

EXEMPLO 99

A uma solução de 1,3 g de 2-[(2-hidroxifenil)-acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS, 7aRS) em 26 cm³ de butanona e de 1,3 cm³ de dimetilformamida, adicionam-se 0,34 cm³ de iodeto de isopropiloe 0,89 g de carbonato de potássio. Aquece-se sob refluxo durante seis horas e, depois, arrefece-se até à temperatura ambiente. O sólido é separado por filtração e é lavado por 2 vezes com 10 cm³ de butanona. As fracções orgânicas são reunidas, são secas com sulfato de magnésio e são concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é cromatografado numa coluna de 150 g de sílica-gel, eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (80/20 em volumes). O resíduo é retomado com 5 cm³ de cloreto de metileno e 5 cm³ de água. A fase orgânica é decantada, é lavada por duas vezes com 5 cm³ de água, é seca com sulfato de sódio e é evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é cristalizado em 50 cm³ de éter de petróleo



(Eb. de 40°C - 60°C). Os cristais são escorridos, são lavados com éter de petróleo e são secos.

Obtêm-se 0,41 g de 2-[(2-isopropoxifenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 177°C.

EXEMPLO 100

A uma suspensão de 0,26 g de hidreto de sódio (dispersão a 50% em óleo), em 3 cm³ de tolueno, adiciona-se 2,1 g de 2-[(2-hidroxifenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e agita-se durante 30 minutos, a 50°C. A solução, arrefecida a 25°C, é tratada com uma solução de N,N-dimetil-2-cloroetilamina em 4 cm³ de tolueno seco (obtido por libertação de 2,16 g do cloridrato correspondente, por ação de lixívia de potassa). A mistura reaccional é aquecida durante 21 horas sob refluxo e, depois, é tratada com 0,35 cm³ de ácido acético, e é diluída com 20 cm³ de água e 20 cm³ de acetato de etilo. A fase orgânica é extraída por 2 vezes com 30 cm³ de ácido clorídrico 0,2 N. A fase aquosa ácida é lavada com acetato de etilo, é alcalinizada por adição de 25 cm³ de soda N e é reextraída com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com água até à neutralidade, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Após duas cromatografias numa coluna de 100 g de sílica-gel (0,2 - 0,045 mm), eluindo com uma mistura de tolueno e de dietilamina (90/10 em volumes), isola-se 1,3 g do produto esperado, que é macerado com éter de petróleo e seco. Obtêm-se 0,47 g de 2-[(2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 90°C.

EXEMPLO 101

A uma solução de 2,1 g de 2-[(2-hidroxifenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 20 cm³ de tolueno, adiciona-se 0,18 g de hidreto de sódio (dispersão a 80% em óleo) e agita-se durante 30 minutos, a 20°C. A suspensão é tratada com uma solução de N,N-dimetil-3-cloropropilamina em 20

cm³ de tolueno seco (obtido por libertação de 2,3 g de cloridrato correspondente por acção de lúxivia de potassa). A mistura reaccional é aquecida durante 16 horas, sob refluxo, e, depois, é tratada com 0,5 cm³ de ácido acético, e é diluída com 20 cm³ de água e 50 cm³ de acetato de etilo. A fase orgânica é extraída por 2 vezes com 25 cm³ de ácido clorídrico 0,2 N. A fase aquosa ácida é lavada com acetato de etilo, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é dissolvido em 20 cm³ de acetato de etilo e é tratado com 1,2 cm³ de solução 3 M de ácido clorídrico em dioxano seco. O produto esperado precipita na forma de cloridrato impuro. Esse sólido amarelo é redissolvido em água e a solução é lavada com acetato de etilo, é alcalinizada a pH 10 por acção de soda 0,1 N e é extraída com acetato de etilo. A fase aquosa é extraída com acetato de etilo. Esta fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O produto, obtido na forma de base, é convertido em cloridrato por dissolução em 10 cm³ de acetato de etilo e tratamento com 0,5 cm³ de solução 3 M de ácido clorídrico em dioxano seco. Obtêm-se 0,45 g de cloridrato de 2-[[2-(3-dimetilamino-propoxi)fenil]acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um sólido amarelo.

Espectro de RMN do prótão:

2,05 a 2,35 (Mt, 4H, -CH₂- em 5 ou 6 e -CH₂- central do propoxi-3-dimetilamino); 2,65 a 3 (Mt, -CH₂- em 6 ou 5 e -CH₂- em 1); 2,83 (s, -N(CH₃)₂); 3,2 a 3,4 (Mt, 3H, -CH- em 3a e -N-CH₂-); 3,4,3,65 (Mt, 3H, -N-CO-CH₂- e 1H do -CH₂- em 3); 3,9 a 4,5 (Mt, 3H, -CH- em 7a e -O-CH₂-); 4,28 (D, J=11 Hz, 1H, 1H do -CH₂- em 3); 6,8 a 7,65 (Mt, 14H, aromáticos).

Espectro de infravermelho (KBr) - bandas características (cm⁻¹):

3600-3250, 3100-3000, 3000-2850, 2750, 2250, 1715, 1640, 1600, 1495, 1475, 1455, 1445, 1440, 1245, 1050, 755, 705.

EXEMPLO 102

A uma suspensão de 0,32 g de hidreto de sódio (dispersão a 50% em óleo), em 10 cm³ de tolueno, adiciona-se 2,55 g de 2-[(2-hidroxifenil)acetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e depois, a 25°C, uma solução de 1-(4-metil-1-piperazinil)-2-cloroetano em 10 cm³ de tolueno seco (obtida por libertação de 1,04 g do dicloridrato correspondente por acção de lixívia de potassa). A mistura reaccional é aquecida durante 18 horas sob refluxo e, depois, é tratada com 20 cm³ de água e 30 cm³ de acetato de etilo. A fase aquosa é extraída com 10 cm³ de acetato de etilo e as fases orgânicas reunidas são lavadas com água até à neutralidade, são secas com sulfato de sódio e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é lavado com éter de petróleo, e, depois, é dissolvido numa mistura de acetato de etilo e de ácido metanossulfónico diluído (pH 2). A fase orgânica é lavada com água e as fases aquosas ácidas reunidas são lavadas com acetato de etilo e são neutralizadas por acção de soda normal. Extrai-se com acetato de etilo e, depois, lava-se a fase orgânica obtida com água, seca-se com sulfato de sódio e concentra-se até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). Após cromatografia numa coluna de 50 g de sílica-gel (0,2 - 0,045 mm), eluindo com uma mistura de tolueno e de dietilamina (90/10 em volumes), isola-se 0,6 g do produto esperado, que é macerado em 15 cm³ de éter de petróleo e é seco. Obtêm-se 0,36 g de 2-[(2-[(4-metil-1-piperazinil)etoxil]fenilacetil)-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS)], que funde a 78°C.

O dicloridrato de 1-(4-metil-1-piperazinil)-2-cloroetano é preparado de acordo com G. Emptoz e colaboradores, Chim. Thér., 4, (4), 293 (1969).

EXEMPLO 103

Operando como no Exemplo 102, a partir de 7,7-difenil-2-(2-hidroxifenilacetil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de

1-benziloxi-2-cloroetano, obtêm-se 0,5 g de 7,7-difenil-2-([2-(2-hidroxietoxi)fenil]acetil)-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de cristais brancos que fundem a 150°C.

EXEMPLO 104

A uma suspensão agitada de 1,6 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) em 40 cm³ de 1,2-dicloroetano, adiciona-se 1,2 g de bromidrato de fenilacetimidato de etilo e 1,4 cm³ de trietilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente, e, depois, durante 6 horas, sob refluxo. Depois de voltar à temperatura ambiente, a mistura reaccional é tratada com 50 cm³ de uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio; a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio, é filtrada e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 20 cm³ de acetonitrilo. Os cristais obtidos são escorridos e são secos. Obtêm-se 0,9 g de 2-(α -iminofenetil)-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), que funde a 195°C.

O bromidrato de fenilacetimidato de etilo pode ser preparado de acordo com um processo descrito por D. J. Morgan, Chem. and Ind., 854 (1959).

EXEMPLO 105

A uma suspensão agitada de 6,6 g de 2-(2-metoxifenil)acetamida em 20 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 8,4 g de tetrafluoroborato de trietiloxônio. A mistura reaccional é deixada durante 20 horas, sob agitação, à temperatura ambiente. É arrefecida até +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 9,8 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) e de 10,4 cm³ de trietilamina em 60 cm³ de diclorometano. Depois de voltar à temperatura ambiente, a mistura reaccional é aquecida durante 4 horas, sob refluxo. A seguir, depois de voltar à temperatura ambiente, é tratada com 40

cm³ de uma solução aquosa de carbonato de potássio a 10%; a fase orgânica é lavada com 20 cm³ de água destilada, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 20 cm³ de acetonitrilo, os cristais obtidos são escorridos e são lavados com 5 cm³ de acetonitrilo e com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Os cristais são recristalizados em 45 cm³ de acetonitrilo; os cristais obtidos são escorridos e são secos. Obtêm-se 3,8 g de 2-[1-imino-2-(2-metoxifenil)etil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), que funde a 191°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -255^\circ \quad (c = 1, \text{ metanol}).$$

A 2-(2-metoxifenil)acetamida pode ser preparada de acordo com o método descrito por U.S. Seth e S.S. Deshapande, J. Indian Chem. Soc., 27, 429 (1950).

EXEMPLO 106

Uma suspensão de 0,9 g de (2-metoxifenil)acetamida em 3 cm³ de diclorometano seco é tratada com 1,14 g de tetrafluoroborato de trietiloxónio e a solução obtida é agitada durante 20 horas a 25°C. Depois de arrefecimento até 0°C, adiciona-se ao meio reaccional uma solução de 1,5 g de cloridrato de 7,7-bis(3-fluorofenil)-4-per-hidro-iso-indolona e de 1,4 cm³ de trietilamina em 9 cm³ de diclorometano. A mistura reaccional é agitada durante 30 minutos, a 25°C, e, depois, é aquecida sob refluxo durante 5 horas e, por fim, é agitada durante mais 16 horas, a 25°C. Adiciona-se 50 cm³ de solução saturada de carbonato de potássio, agita-se, filtra-se e lava-se a fase orgânica por 2 vezes com 50 cm³ de água. Após secagem com sulfato de magnésio, filtração e concentração até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa), o resíduo é cromatografado numa coluna de alumina (diâmetro de 2,6 cm; altura de 24 cm), eluindo, sob uma pressão de azoto de 0,5 bar, com uma mistura de 1,2-dicloroetano e de metanol (95/5 em volumes) e recolhendo fracções de 15 cm³. As fracções 7 a 25 são reunidas e são concentradas até à secura

sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 0,54 g de 7,7-bis(3-fluorofenil)-2-[1-imino-2-(2-metoxifenil)etil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), na forma de um bolo amarelo-pálido.

Espectro de RMN do prótio (CDCl_3):

2,20 e 2,45 (2m, 2H, $-\text{CH}_2-$ em 5); 2,8 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$ em 6); 3,08 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$ em 1); 3,23 (m, 1H, H em 3a); 3,53 (dd, $J=11$ e 6,5, 1H, 1H do $-\text{CH}_2-$ em 3); 3,6 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{Ar}$); 3,8 (m, 1H, H em 7a); 3,8 (s, 3H, OCH_3); 4,43 (d, $J=11$, 1H, 1H do $-\text{CH}_2-$ em 3); 6,8 a 7,5 (m, 14H aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (bandas características em cm^{-1}):

3425, 3100-3000, 3000-2850, 2835, 1715, 1592, 1610, 1595, 1460, 1250, 1030, 780, 755, 695.

EXEMPLO 107

A uma suspensão agitada de 5,4 g de 2-(2-metoxifenil)propionamida-(RS) em 60 cm^3 de diclorometano anidro, adiciona-se 6,34 g de tetrafluoroborato de trietiloxônio. A mistura reaccional é deixada durante 20 horas, sob agitação. Adiciona-se uma solução de 6,65 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) e de 2,8 cm^3 de trietilamina em 30 cm^3 de diclorometano. A mistura reaccional é aquecida durante 5 horas, sob refluxo. A seguir, é arrefecida até $+5^\circ\text{C}$ e, depois, é tratada com 20 cm^3 de uma solução aquosa de carbonato de potássio, a 10%. Após filtração, a fase orgânica é lavada com 20 cm^3 de água destilada, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de alumina neutra (0,05 mm - 0,160 mm; diâmetro de 5 cm; altura de 20 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (50/50) e recolhendo fracções de 250 cm^3 . A primeira fracção é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de sílica-gel (0,04 mm - 0,06 mm; diâmetro de 2cm; altura de 35 cm), eluindo com uma mistura de

-119-

n-butanol/ácido acético/piridina/água (90/4/4/2 em volumes) e recolhendo fracções de 20 cm³. As fracções 14 a 19 são concentradas até à secura sob pressão reduzida (0,13 kPa). O resíduo é retomado com 40 cm³ de diclorometano e é lavado com 10 cm³ de solução aquosa de carbonato de potássio. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em óxido de di-isopropilo. Os cristais são escorridos e são secos sob pressão reduzida (0,13 kPa). Obtêm-se 0,12 g de 2-[1-imino-2-(2-metoxifenil)-2-metiletil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona- (3aR,7aR), forma A, na forma de um pólo branco.

Espectro de RMN do protão (CDCl₃, 323 K):

1,34 (D, J=7, 3H); 2,05 a 2,45 (m, 2H, 2H em 5); 2,7 a 3 (m, 4H, 2H em 6 e 2H em 1); 3,2 (m, 1H, 1H em 3a); 3,58 (DD, J=11 e 7, 1H do -CH₂- em 3); 3,7 (s, 3H, -OCH₃); 3,75 (m, 1H, H em 7a); 4,04 (Q, J=7, 1H, Ar-CH-CH₃); 4,37 (D, J=11, 1H, 1H do -CH₂- em 3); 6, 6,7 a 7,6 (m, 14H aromáticos):

Espectro de infra-vermelho (KBr) - bandas características em cm⁻¹:

3400, 3100-3000, 3000-2850, 2835, 1715, 1595, 1495, 1445, 1245, 1030, 750, 700.

EXEMPLO 108

Operando como foi descrito anteriormente no Exemplo 107, para a preparação da forma A, obtêm-se, a partir das fracções cromatográficas 21 a 30 reunidas, 0,1 g de 2-[1-imino-2-(2-metoxifenil)-2-metiletil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona- (3aR,7aR), forma B, na forma de um pólo branco.

Espectro de RMN do protão (CDCl₃, 333 K):

2,20 (m, 1H, 1H do -CH₂- em 5); 2,45 (m, 1H, 1H do -CH₂ em 5); 2,8 (m, 2H, -CH₂- em 6); 3,08 (m, 2H, -CH₂- em 1); 3,23 (m, 1H, 1H em 3a); 3,53 (DD, J=11, e 6,5, 1H, 1H do -CH₂- em 3); 3,6

-120-

(S, 3H, -OCH₃); 4,43 (D, J=111, 1H, 1H em 7a); 3,8 (S, 3H, -OCH₃-); 4,43 (D, J=11, 1H do -CH₂- em 3); 6,8 a 7,5 (m, 14H aromáticos).

Espectro de infra-vermelho (KBr): bandas idênticas às da forma A.

A 2-(2-metoxifenil)propionamida-(RS) pode ser preparada do modo seguinte:

A uma solução, arrefecida a +5°C, de 17,5 g de ácido 2-(2-metoxifenil)propiónico em 200 cm³ de diclorometano seco, adiciona-se 16,2 g de N,N'-carbonildi-imidazolo. Agita-se durante 30 minutos, a +5°C, e, depois, faz-se passar na solução uma corrente de amoníaco, durante 1 hora, mantendo a mesma temperatura. Depois de agitada durante 2 horas, a 20°C, a mistura reaccional é lavada com 200 cm³ de água, é seca com sulfato de magnésio e, depois, é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em óxido de isopropilo, e os cristais são escorridos e são secos sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 12,1 g de 2-(2-metoxifenil)propionamida-(RS), na forma de um sólido branco que funde a 138°C.

O ácido 2-(2-metoxifenil)propiónico-(RS) pode ser preparado do modo seguinte:

A uma solução, arrefecida a +10°C, de 45,5 cm³ de di-isopropilamina em 250 cm³ de tetra-hidrofurano, adiciona-se, em 20 minutos, 20 cm³ de uma solução 1,6 M de n-butil-lítio em tetra-hidrofurano. Após 10 minutos de agitação, a mistura é levada a 0°C e adiciona-se, em 20 minutos, uma solução de ácido 2-(2-metoxifenil)acético em 100 cm³ de tetra-hidrofurano. Após 30 minutos a 35°C, adiciona-se 10 cm³ de iodeto de metilo e agita-se durante 1 hora, a 35°C. A mistura reaccional é adicionada de 150 cm³ de água e é diluída com acetato de etilo. A fase aquosa é separada, é acidificada com ácido clorídrico 4 N e, depois, é extraída por 2 vezes com 100 cm³ de acetato de etilo. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à

-121-

secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 100 cm³ de óxido de isopropilo e os cristais são escorridos e são secos sob pressão reduzida (2,7 kPa).

Obtêm-se 17,5 g de ácido 2-(2-metoxifenil)propiónico-(RS), na forma de um sólido branco, que funde a 108°C.

EXEMPLO 109

A uma solução agitada de 5,2 g de N-(2-tienil)metil-2-(2-metoxifenil)acetamida em 50 cm³ de diclorometano anidro, adiciona-se 4 g de tetrafluoroborato de trietiloxônio. A mistura reaccional é deixada durante 7 horas sob agitação, à temperatura ambiente. É arrefecida a +5°C e, depois, adiciona-se uma solução de 4,6 g de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR) e de 5 cm³ de trietilamina em 50 cm³ de diclorometano. A seguir, a mistura reaccional é deixada sob agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente, e, depois, é aquecida durante 1 hora sob refluxo. A seguir, depois de voltar à temperatura ambiente, é tratada com 100 cm³ de uma solução aquosa de carbonato de potássio, a 10%; a fase orgânica é lavada com 40 cm³ de água destilada, é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cromatografado numa coluna de gel de alumina neutro Pêchiney CBT1 (diâmetro de 5 cm; altura de 40 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (50/50 em volumes) e recolhendo fracções de 100 cm³. As fracções 4 a 13 são reunidas e são concentradas até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é cristalizado em 20 cm³ de isopropanol; os cristais obtidos são escorridos, são lavados com 10 cm³ de óxido de isopropilo e são secos. Obtêm-se 1,9 g de 2-[2-(2-metoxifenil)-(2-tienilmetil)-1-iminoetil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), que funde a 88°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -170^\circ \quad (c = 1, \text{ metanol}).$$

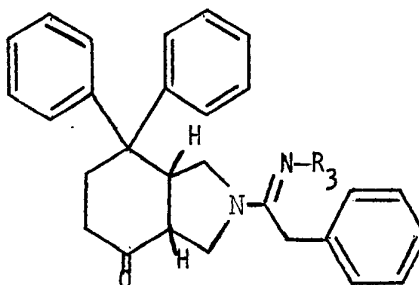
A N-(2-tienil)metil-2-(2-metoxifenil)acetamida pode ser

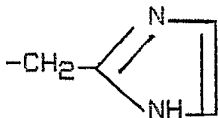
preparada do modo seguinte:

A uma solução agitada e arrefecida a $+5^{\circ}\text{C}$ de 8,3 g de ácido 2-(2-metoxifenil)acético em 80 cm^3 de diclorometano anidro, adiciona-se 8,1 g de N,N'-carbonildi-imidazolo; a mistura reaccional é deixada sob agitação durante 1 hora e meia e, depois, adiciona-se 5,1 cm^3 de (2-tienil)metilamina. A mistura reaccional é deixada sob agitação durante 1 hora, a $+5^{\circ}\text{C}$, e, depois, durante 2 horas, à temperatura ambiente. A seguir, é lavada com 40 cm^3 de água destilada (2 vezes); a solução orgânica é seca com sulfato de magnésio e é concentrada até à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo sólido obtido é lavado com 30 cm^3 de óxido de isopropilo, é escorrido e é seco. Obtêm-se 10,5 g de N-(2-tienil)metil-2-(2-metoxifenil)acetamida, que funde a 84°C .

EXEMPLO 110 a 136

Operando como foi descrito no Exemplo 4 a partir da 7,7-di-fenil-2-fenilacetil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) ou (3aR,7aR), da 7,7-difenil-(2-fluorofenil)-2-acetil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS) ou da 7,7-difenil-(2-metoxifenil)-2-acetil-per-hidro-iso-indolona-(3aRS,7aRS), preparam-se os produtos seguintes:



Nº do exemplo	R3	Forma	Ponto de fusão	R(%)
110	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ p- CH_3	(3aRS, 7aRS)	182°C	63
111	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$	(3aRS, 7aRS)	147°C	53
112		(3aRS, 7aRS)	143°C	50
113	$-(\text{CH}_2)_6-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	(3aRS, 7aRS)	172°C	56
114	$-(\text{CH}_2)_6-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3aRS, 7aRS)	104°C	5,6
115	$-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3aRS, 7aRS)	75°C	58
116	$-(\text{CH}_2)_5-\text{CONH}_2$	(3aRS, 7aRS)	174°C	48
117	$-(\text{CH}_2)_5-\text{COO}(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3aRS, 7aRS)	102°C	6,8
118	$-(\text{CH}_2)_5-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	(3aRS, 7aRS)	130°C	27
119	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3aRS, 7aRS)	134°C	32,5
120	$-(\text{CH}_2)_5-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3aRS, 7aRS)	112°C	28,6
121	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NHCOCH}_3$	(3aRS, 7aRS)	114°C	20,2
122	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NHCOCH}_3$	(3aRS, 7aRS)	180°C	20

Nº do exemplo	R3	Forma	R%	Espectro de infra-vermelho
123	$-(\text{CH}_2)_8-\text{NHCOCH}_3$	(3aRS, 7aRS)	26	ν NH ν CH aromáticos $\nu_{\text{a}}\text{CH}_2$ $\nu_{\text{s}}\text{CH}_2$ ν C=O cetona ν C=O amida ν C=O aromáticos δ NH τ CH
124	$-(\text{CH}_2)_{10}-\text{NHCOCH}_3$	(3aRS, 7aRS)	14, 5	ν NH ν CH aromáticos $\nu_{\text{a}}\text{CH}_2$ $\nu_{\text{s}}\text{CH}_2$ ν C=O cetona ν C=O amida ν C=N ν C=N núcleos aromáticos δ NH τ CH

Nº do exemplo	R3	Forma	R%	Espectro de infra-vermelho
125	$-(\text{CH}_2)_{12}-\text{NHCOCH}_3$	(3aRS, 7aRS)	30	ν NH ν CH aromáticos $\nu_a \text{CH}_2$ $\nu_s \text{CH}_2$ ν C=O cetona ν C=O amida ν C=O aromáticos δ NH τ CH
126	$-(\text{CH}_2)_6-\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	(3aRS, 7aRS)	79,8	ν OH+ ν NH+ ν NH ⁺ H ν CH aromáticos $\nu_a + \nu_s \text{CH}_2 + \text{CH}_3$ ν C=O cetona + carbamato ν C=N + ν_a C=O carboxilato ν C=O aromáticos δ NH ν CO fenóis ν CO carbamato τ CH

Nº do exemplo	R3	Forma	R%	Espectro de infra-vermelho
127	$-(\text{CH}_2)_6-\text{NHCHO}$	(3aRS, 7aRS)	46,5	3240 cm^{-1} ν NH $3100 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ ν CH aromáticos $3000 - 2825 \text{ cm}^{-1}$ $\nu_a + \nu_s \text{CH}_2$ 1710 cm^{-1} ν C=O cetona 1670 cm^{-1} ν C=O amida 1610 cm^{-1} ν C=N $1595; 1580; 1495; 1445 \text{ cm}^{-1}$ núcleos aromáticos $750; 700 \text{ cm}^{-1}$ τ CH
128	$-(\text{CH}_2)_4-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	(3aRS, 7aRS)	34,8	$3100 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ ν CH aromáticos $3000 - 2825 \text{ cm}^{-1}$ $\nu_a + \nu_s \text{CH}_2 + \text{CH}_3$ 1715 cm^{-1} ν C=O cetona 1645 cm^{-1} ν C=O amida 1615 cm^{-1} ν C=N $1580; 1495; 1445 \text{ cm}^{-1}$ núcleos aromáticos $750; 700 \text{ cm}^{-1}$ τ CH

71 689

Ref: ST 89049

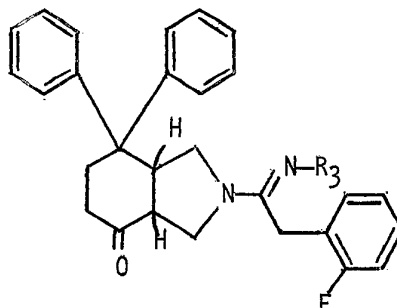
-127-

Nº do exemplo	R3	Forma	R%	Espectro de infra-vermelho
129	$-\text{CH}-\text{CON}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2(\text{S})$ C_6H_5 CH_3	(3aR, 7aR)	35	$3100 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ ν CH aromáticos $3000 - 2850 \text{ cm}^{-1}$ $\nu_a + \nu_s$ $\text{CH}_2 + \text{CH}_3$ $2825; 2770 \text{ cm}^{-1}$ ν CH $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 1715 cm^{-1} ν C=O cetona 1635 cm^{-1} ν C=O amida 1605 cm^{-1} ν C=N $1580; 1495; 1445 \text{ cm}^{-1}$ núcleos aromáticos $750; 700 \text{ cm}^{-1}$ τ CH

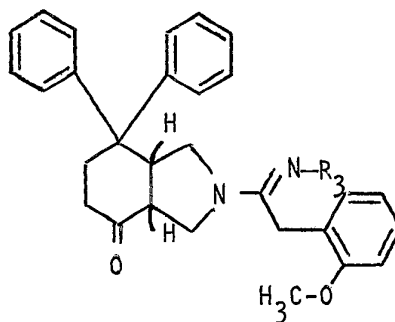
71 689

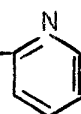
Ref: ST 89043

-128-



Nº do exemplo	R3	Forma	Ponto de fusão	R %
130	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	(3aRS, 7aRS)	162°C	27
131	-H	(3aRS, 7aRS)	170°C	10



Nº do exemplo	R3	Forma	Ponto de fusão	R %
132	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	(3aR, 7aR)	110°C	24
133	$-\text{CH}_2-$ 	(3aR, 7aR)	168°C	9
134	$-(\text{CH}_2)_6-\text{NHCOCH}_3$	(3aRS, 7aRS)	152°C	17,2

Nº do exemplo	R3	Forma	R%	Espectro de infra-vermelho
135	-CH ₂ -CON(CH ₃)-(CH ₂)N(CH ₃) ₂	(3aR,7aR)	47	3100 - 3000 cm ⁻¹ ν CH aromáticos 3000 - 2750 cm ⁻¹ ν_a + ν_s CH ₂ +CH ₃ 2835 cm ⁻¹ ν CH ₃ O-CH ₃ 1715 cm ⁻¹ ν C=O cetona 1640 cm ⁻¹ ν C=O amida 1610 cm ⁻¹ ν C=N 1495 cm ⁻¹ núcleos aromáticos 1245 cm ⁻¹ ν_a CO éter 1030 cm ⁻¹ ν_s CO éter 755 - 750 cm ⁻¹ τ CH
136	-CH-C ₆ H ₅ (S) COOH	(3aR,7aR)	4,8	3100 - 3000 cm ⁻¹ ν CH aromáticos 3000 - 2850 cm ⁻¹ ν_a + ν_s CH ₂ 2840 cm ⁻¹ ν CH ψ -O-CH ₃ 1715 cm ⁻¹ ν C=O cetona 1625 cm ⁻¹ ν C=N + ν C=O carboxilato 1495;1450 cm ⁻¹ núcleos aromáticos 1350 cm ⁻¹ ν_s C=O carboxilato 1250 cm ⁻¹ ν_a CO éter 1025 cm ⁻¹ ν_s CO éter 750;730;700 cm ⁻¹ CH τ

EXEMPLO 137

Operando como foi descrito no Exemplo 104, a partir de cloridrato de 7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), obtém-se a 7,7-difenil-2-[1-imino-2-(2-dimetilamino-fenil)etil]-4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR), que funde a 188°C, com um rendimento de 55%.

O presente invento diz igualmente respeito às composições farmacêuticas constituídas por um produto de fórmula geral (I) ou um sal, quando exista, eventualmente em associação com qualquer outro produto farmacêuticamente compatível, podendo ser inerte ou fisiologicamente activo. As composições de acordo com o invento podem ser utilizadas por via parenteral, oral, rectal ou tópica.

As composições estéreis para administração parenteral que, nomeadamente, podem ser utilizadas na forma de perfusões, são, de preferência, soluções aquosas ou não aquosas, suspensões ou emulsões. Como solvente ou veículo, pode utilizar-se a água, o propilenoglicol, um polietilenoglicol, óleos vegetais, em particular o azeite, ésteres orgânicos injectáveis, por exemplo o oleato de etilo, ou outros solventes orgânicos convenientes. Estas composições também podem conter adjuvantes, particularmente agentes molhantes, isotonizantes, emulsionantes, dispersantes e estabilizantes. A esterilização pode fazer-se de diversas maneiras, por exemplo por filtração assepticizante, incorporando agentes esterilizantes na composição, por irradiação ou por aquecimento. Podem igualmente ser preparadas na forma de composições sólidas estéreis que possam ser dissolvidas no momento da utilização num meio estéril injectável.

As composições para administração rectal são supositórios ou cápsulas rectais, que contêm, para além do produto activo, excipientes como a manteiga de cacau, glicéridos semi-sintéticos ou polietilenoglicóis.

Como composições sólidas para administração oral, podem ser



utilizados comprimidos, pílulas, pós ou granulados. Nessas composições, o produto activo de acordo com o invento (eventualmente associado a outro produto farmacêuticamente compatível), é misturado com um ou vários diluentes ou adjuvantes inertes, tais como a sacarose, a lactose ou o amido. Essas composições também podem compreender outras substâncias que não os diluentes, por exemplo um lubrificante como o estearato de magnésio.

Como composições líquidas para administração oral, podem utilizar-se emulsões farmacêuticamente aceitáveis, soluções, suspensões, xaropes e elixires contendo diluentes inertes, tais como a água ou o óleo de parafina. Estas composições podem igualmente compreender outras substâncias que não os diluentes, por exemplo produtos molhantes, edulcorantes ou aromatizantes.

As composições para administração tópica podem ser, por exemplo, cremes, pomadas ou loções.

Em terapêutica humana os produtos de acordo com o invento podem ser particularmente úteis no tratamento das dores de origem traumática, pós-cirúrgicas, menstruais, cefálicas, nos tratamentos da ansiedade, das psicoses, da doença de Parkinson, da esquizofrenia, da doença de Alzheimer, nos tratamentos miorrelaxantes, nos tratamentos das manifestações espasmódicas, dolorosas e inflamatórias das vias digestivas (colites ulcerosas, síndrome do cólon irritável, doença de Crohn), das vias urinárias (cistites), e das vias respiratórias (asma, rinites) ou em ginecologia e nos tratamentos das enxaquecas. Os novos derivados da iso-indolona também são úteis no tratamento da artrite reumatóide e nas perturbações devidas à desregulação do sistema imunitário, nos tratamentos das inflamações em dermatologia, tais como a psoríase, o herpes, as urticárias, os eczemas, as fotodermatoses e nas perturbações inflamatórias oculares ou dentárias.

Os produtos de acordo com o invento também podem encontrar



aplicação nos tratamentos das perturbações cardiovasculares tais como os da hipotensão.

As doses dependem do efeito pretendido e da duração do tratamento. Para um adulto, estão geralmente compreendidas entre 0,25 e 1500 mg por dia, em doses repartidas.

De um modo geral, o médico determinará a posologia que julgar mais apropriada, em função da idade, do peso e de todos os outros factores próprios do indivíduo a tratar.

O exemplo seguinte, dado a título não limitativo, ilustra uma composição de acordo com o invento.

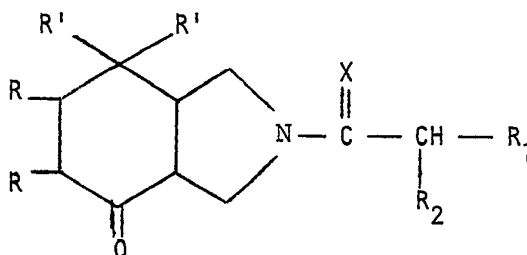
EXEMPLO

Preparam-se comprimidos de produto activo de acordo com a técnica habitual, com a composição seguinte:

- 2-[1-imino-2-(2-metoxifenil)etil]-7,7-difenil- -4-per-hidro-iso-indolona-(3aR,7aR)	25 mg
- amido	83 mg
- sílica	30 mg
- estearato de magnésio	3 mg

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de um novo derivado da iso-indolona que corresponde à fórmula geral:



na qual

- os radicais R são idênticos e representam átomos de hidrogénio ou formam, em conjunto, uma ligação.

- os símbolos R' são idênticos e representam radicais fenilo, eventualmente substituídos por um átomo de halogéneo ou por um radical metilo na posição 2 ou 3,

- o símbolo X representa um átomo de oxigénio, de enxofre ou um radical N-R₃, para o qual R₃ é um átomo de hidrogénio, um radical alquilo contendo 1 a 12 átomos de carbono e eventualmente substituído [por um ou vários radicais carboxi, dialquilamino, acilamino, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, (podendo as próprias porções alquilo desses radicais terem um substituinte dialquilamino ou fenilo), ou substituído por radicais fenilo, fenilo substituído (por halogéneo, alquilo, alquiloxi ou dialquilamino), naftilo, tienilo, furilo, piridilo ou imidazolilo] ou um radical dialquilamino,

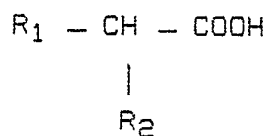
- o símbolo R₁ representa um radical fenilo, eventualmente substituído por um vários átomos de halogéneo ou radicais hidroxí, alquilo, podendo estar eventualmnte substituídos (por átomos de halogéneo ou radicais amino, alquilamino ou dialquilamino), alquiloxi ou alquiltio, podendo estar eventualmente substituídos (por radicais hidroxí ou dialquilamino, cujas partes alquilo podem formar, com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um heterociclo com 5 ou 6 átomos do

-134-

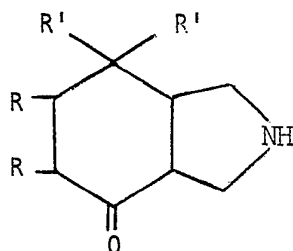
anel, podendo conter um outro heteroátomo escolhido de entre o oxigênio, o enxofre o azoto, eventualmente substituído por um radical alquilo), ou substituído por radicais amino, alquilamino, dialquilamino, cujas partes alquilo podem formar, com o átomo de azoto ao qual estão ligadas, um heterociclo tal como definido acima, ou representam um radical ciclo-hexadienilo, naftilo, ou heterociclilo mono ou policíclico, saturado ou insaturado, contendo 5 a 9 átomos de carbono e um ou diversos heteroátomos, escolhidos de entre o oxigênio, o azoto ou o enxofre, e

- o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogênio ou de halogéneo ou um radical hidroxil, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquiloxi, alquiltio, aciloxi, carboxi, alquiloxicarbonilo, dialquilaminoalquilo-oxi-carbonilo, benziloxicarbonilo, amino, acilamino ou alquiloxicarbonilamino,

sendo os radicais alquilo e acilo citados acima lineares ou ramificados e contendo 1 a 4 átomos de carbono, nas suas formas (3aR,7aR) ou (3aRS,7aRS) ou de suas misturas, bem como de seus sais, quando existam, caracterizado por se fazer reagir um ácido ou um derivado reactivo do ácido de fórmula geral



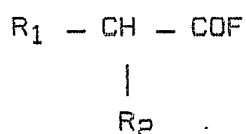
na qual R_1 e R_2 são definidos como anteriormente com um derivado da iso-indolona de fórmula geral



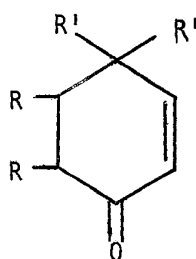
-125-

na qual os símbolos R são definidos como anteriormente e depois, eventualmente, se transformar a amida obtida numa tioamida ou numa amidina, para a qual X representa um radical N-R₃, sendo R₃ definido como anteriormente, e eventualmente se transformar o produto obtido num sal, quando estes existam.

2 - Processo de preparação de um derivado da iso-indolona tal como definido na reivindicação 1, para o qual R₁ e R₂ são definidos como na reivindicação 1, com a excepção de representarem ou terem substituintes hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino ou carboxi, e R, R', R₃ e X são definidos como na reivindicação 1, caracterizado por se fazerem reagir a 1,3,5-tris(trimetilsilil)metil-1,3,5-triazina e um fluoreto de ácido, de fórmula geral



na qual R₁ e R₂ são definidos como acima, com um derivado da ciclo-hexenona, de fórmula geral



na qual R e R' são definidos como na reivindicação 1 e a seguir, eventualmente, se transformar a amida obtida numa tioamida ou numa amidina, para a qual X é um radical N-R₃, sendo R₃ definido como na reivindicação 1.

3 - Processo para a preparação de um derivado da iso-indolona tal como definido na reivindicação 1, para o qual o símbolo R₁ representa um radical alquinoxifenilo cuja parte

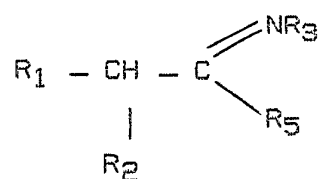


alquilo está eventualmente substituída, o símbolo R_2 é diferente de um radical hidroxí e os símbolos R , R' , R_3 e X são definidos como na reivindicação 1, caracterizado por se fazer reagir um derivado halogenado de fórmula geral



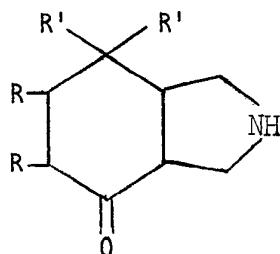
na qual R_4 é um radical alquilo, eventualmente substituído por um radical hidroxí protegido ou dialquilamino, cujas partes alquilo podem eventualmente formar, com o átomo de azoto ao qual estão ligadas, um heterociclo tal como definido na reivindicação 1 e Hal é um átomo de halogéneo, com um derivado da iso-indolona de acordo com a reivindicação 1, para o qual R_1 é um radical hidroxifenilo e a seguir, se eliminar, se for caso disso, o radical protector de hidroxí.

4 - Processo de preparação de um derivado da iso-indolona tal como definido na reivindicação 1, para o qual X é um radical N-R_3 e os símbolos R , R' , R_1 , R_2 e R_3 são definidos como na reivindicação 1, caracterizado por se fazer reagir um produto de fórmula geral



eventualmente no estado de sal, na qual R_1 , R_2 e R_3 são definidos como na reivindicação 1 e R_5 representa um radical alquiloxi linear ou ramificado contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um radical metiltio, etiltio, benziltio ou alquiloxycarbonilmetiltio ou, se R_3 for diferente do átomo de hidrogénio, R_5 representa um radical aciloxi contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um átomo de cloro, com um derivado da iso-indolona de fórmula geral:

-137-



na qual R é definido como na reivindicação 1 e a seguir eventualmente, se transformar o produto num sal, quando estes existam.

5 - Processo para a preparação de um novo derivado da iso-indolona, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

- os radicais R serem idênticos e representarem átomos de hidrogénio ou formarem em conjunto, uma ligação,

- os símbolos R' serem idênticos e representarem radicais fenilo, eventualmente substituídos por um átomo de flúor ou de cloro ou por um radical metilo, na posição 2 ou 3,

- o símbolo X representar um átomo de oxigénio, de enxofre ou um radical N-R₃, para o qual R₃ é um átomo de hidrogénio, um radical alquilo contendo 1 a 12 átomos de carbono e eventualmente substituído [por um ou vários radicais carboxi, dialquilamino, acilamino, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo (podendo as próprias porções alquilo desses radicais terem um substituinte dialquilamino ou fenilo) ou substituído por radicais fenilo, fenilo substituído (por um átomo de flúor ou de cloro, ou por um radical alquilo, alquiloxi ou dialquilamino), naftilo, 2-tienilo, 2-furilo, piridilo ou imidazolilo] ou um radical dialquilamino,

- o símbolo R₁ representar um radical fenilo, eventualmente substituído por um ou vários átomos de flúor, de cloro ou de bromo ou radicais hidroxí, alquilo, podendo estar eventualmente substituídos (por átomos de halogénio ou radicais amino), alquiloxi ou alquiltio, podendo estar eventualmente substituídos (por radicais hidroxí ou dialquilamino, cujas partes alquilo podem formar, com o átomo de azoto ao qual estão ligadas, um

-138-

heterociclo com 6 átomos no anel, podendo conter um outro átomo de azoto, eventualmente substituído por um radical alquilo), ou substituído por radicais amino, alquilamino, dialquilamino, cujas partes alquilo podem formar, com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um heterociclo saturado, com 5 ou 6 átomos no anel, podendo conter, além disso, um outro átomo de oxigénio, ou representar um radical ciclo-hexadienilo, naftilo ou heterociclilo mono ou policíclico, saturado ou insaturado, contendo 5 a 9 átomos de carbono e um ou vários heteroátomos escolhidos de entre o azoto ou o enxofre, e

- o símbolo R₂ representar um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um radical hidroxil, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquiloxi, alquiltio, aciloxi, carboxi, alquiloxicarbonilo, dialquilaminoalquilo oxycarbonilo, benziloxicarbonilo, amino, acilamino ou alquiloxicarbonilamino,

sendo os radicais alquilo e acilo citados acima lineares ou ramificados e contendo 1 a 4 átomos de carbono, nas suas formas (3aR,7aR) ou (3aRS,7aRS) ou de suas misturas, bem como de seus sais, quando existam.

6 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar a 2-[1-imino-2-(2-metoxifenil)-etil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona, nas suas formas (3aR,7aR) ou (3aRS,7aRS), bem como os seus sais.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar a 7,7-difenil-2-[2-(2-dimetilaminofenil)-acetil]-4-per-hidro-iso-indolona, nas suas formas (3aR,7aR) ou (3aRS,7aRS) bem como os seus sais.

8 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar a 7,7-difenil-2-[2-(2-metoxifenil)-propionil-(R)]-4-per-hidro-iso-indolona, nas suas formas (3aR,7aR) ou (3aRS,7aRS).

9 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteriza-

71 689

Ref: ST 89043

-139-

do por se preparar a 2-[2-(3-dimetilaminopropoxi)-fenil]-acetil-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona, nas suas formas (3aR,7aR9) ou (3aRS,7aRS), bem como os seus sais.

10 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar a 2-[(S)-carboxi-1-benzilimino-2-(2-metoxifenil)-etil]-7,7-difenil-4-per-hidro-iso-indolona, nas suas formas (3aR,7aR) ou (3aRS,7aRS), bem como os seus sais.

11 - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se associar pelo menos um produto de acordo com a reivindicação 1, com um ou vários adjuvantes ou diluentes compatíveis e farmacêuticamente aceitáveis.

Lisboa,

23. NOV. 1979

Por RHÔNE-POULENC SANTÉ

- O AGENTE OFICIAL -

