



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 87776 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D295/08 A

A61K031/395 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

| | |
|--|--|
| (22) <i>Data de depósito:</i> 1988.06.21 | (73) <i>Títular(es):</i> GLAXO GROUP, LIMITED CLARGES HOUSE, 6-12 CLARGES STREET LONDON W1Y 8DH GB |
| (30) <i>Prioridade:</i> 1987.06.22 GB 8714570 1987.06.22 GB 8714571 | |
| (43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.05.31 | (72) <i>Inventor(es):</i> ERIC WILLIAM COLLINGTON GB HARRY FINCH GB KEITH MILLS GB ROGER HAYES GB DAVID FRANCIS WOODINGS GB |
| (45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 04/92 1992.04.14 | (74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT |

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉTERES AMINOCICLOPENTÍLICOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]



Memória descritiva referente à patente de invenção de GLAXO GROUP LIMITED, britânica, industrial e comercial, com sede em Clarges House, 6-12, Clarges Street, London W1Y 8DH, Inglaterra, (inventores: Eric William Collington, Harry Finch, Roger Hayes, Keith Mills e David Francis Woodings, residentes na Inglaterra), para:

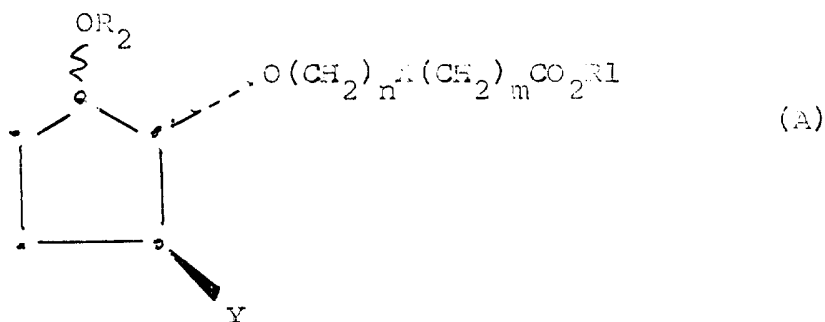
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉTERES AMINOCICLOPENTÍLICOS E COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÉM"

Memória Descritiva

As prostaglandinas G₂ e H₂ de endoperoxido e o tromboxano A₂ são metabolitos reactivos do ácido araquidónico que ocorrem naturalmente nas plaquetas humanas. Representam não só poderosos agentes aglutinadores mas são também constrictores do músculo liso vascular e brônquico, pelo que as substancias que antagonizam os seus efeitos são de considerável interesse na medicina humana.

Na Patente do Reino Unido A-2159816 fez-se a descrição de uma nova classe de derivados de amino-ciclo-pentano representados a seguir pela fórmula (A).

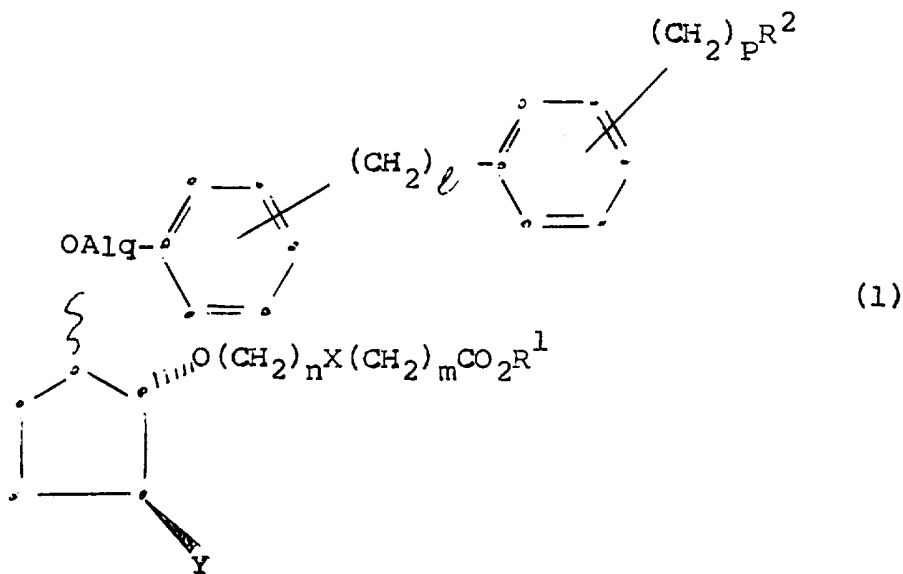
GSP



possuindo actividade antagonista de endoperóxido e de tromboxano. O radical R^2 representa uma diversidade de agrupamentos englobando alquilo (C_1-C_5) de cadeia linear ou ramificada substituído por fenilo o qual pode ser ele próprio substituído inter alia por fenilo (opcionalmente substituído por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) ou fenilo) ou por fenil-alquilo (C_1-C_3). Embora os compostos da Patente do Reino Unido A-2159816 apresentem boa actividade antagonista de endoperóxido e de tromboxano, estudos profundos demonstram que os compostos ali simplificados possuem apenas acção de curta duração.

Verificou-se surpreendentemente que a substituição do segundo grupo fenilo de R^2 referido antes, por agrupamentos seleccionados, proporciona novos compostos que apresentam um perfil de acção vantajoso quando comparados com os compostos das Patentes do Reino Unido A-2159816. Mais particularmente, os novos compostos da presente invenção possuem duração de acção e/ou actividade antagonista de endoperóxido e de tromboxano melhorada,

Assim, a presente invenção proporciona compostos da fórmula geral (1)



em que

R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo;

X representa a configuração cis ou trans de $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

m representa 2, 3 ou 4 e n representa 1; ou X representa a configuração trans de $-\text{CH}=\text{CH}-$, m representa zero e n representa 3;

Y representa um grupo amino heterocíclico saturado (ligado ao anel do ciclo-pentano através do átomo de azoto) o qual possui 5 - 8 membros no anel e (a) contém opcionalmente no anel $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, ou $-\text{NR}^{3a}-$; e/ou (b) é opcionalmente substituído por um ou vários grupos alquilo (C_1-C_4);

Alq representa alquilo (C_1-C_5) de cadeia linear ou ramificada;

l representa zero ou 1;

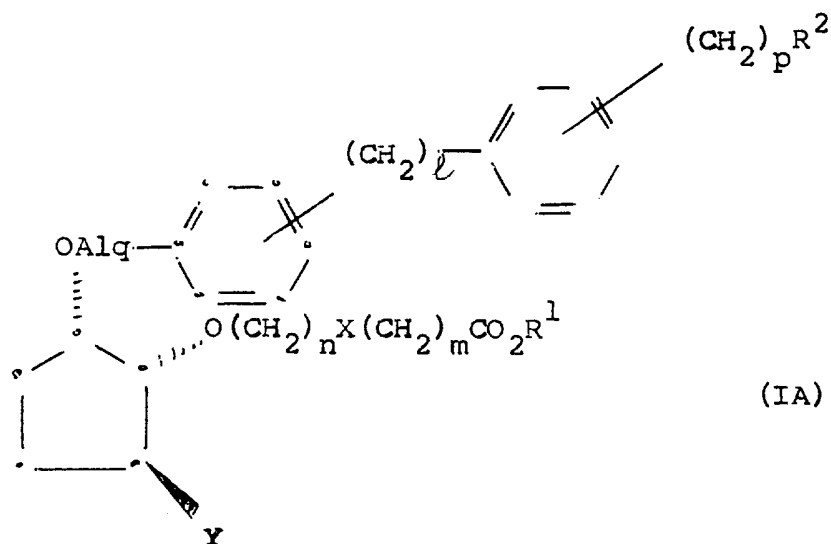
p representa zero, 1, 2, 3 ou 4;

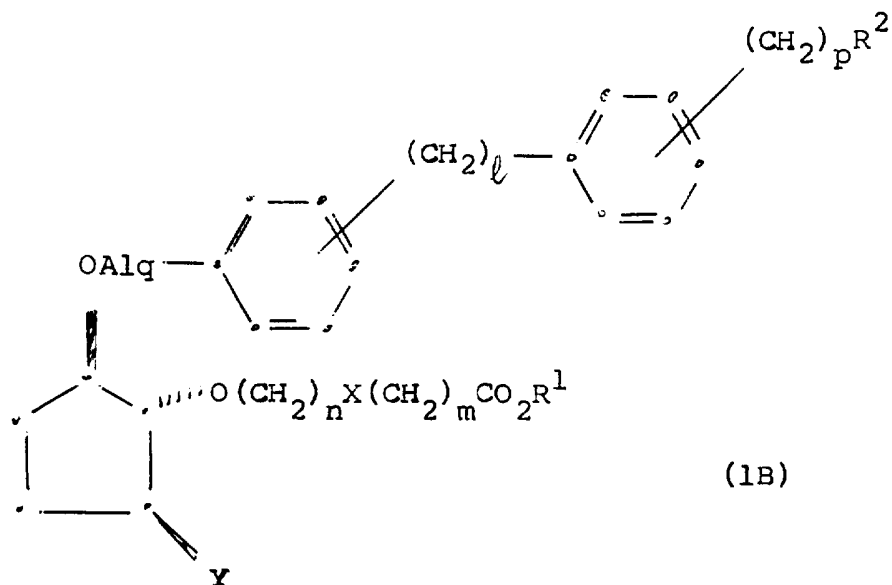
R²

representa um grupo hidroxilo ou um grupo seleccionado entre $-\text{OCOR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{COR}^5$, $-\text{NHCONR}^3\text{R}^4$ e $-\text{NHCSNH}_2$; R^3 , R^{3a} e R^4 , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_4) ou aralquilo (C_7-C_{10}); e R^5 representa um grupo alquilo (C_1-C_4); e seus sais fisiologicamente aceitáveis, solvatos e complexos de ciclo-dextrina.

Deve subentender-se que as fórmulas estruturais indicadas englobam os enantiómeros de cada um dos compostos referidos, assim como as misturas de enantiómeros incluindo racematos, apesar de as estruturas exactas apresentadas se referirem apenas a um enantiómero,

Faz-se observar que a presente invenção engloba compostos de fórmula (IA) e (IB):





Os sais fisiologicamente adequados dos compostos de fórmula geral (1) englobam os sais de adição de ácido derivados de ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como cloridratos, bromidratos, sulfatos, fosfatos, maleatos, tartaratos, citratos, benzoatos, 2-cloro-benzoatos, p-tolueno-sulfonatos, metano-sulfonatos, salicilatos, fumaratos, lactatos, hidroxí-naftaleno-carboxilato (por exemplo 1-hidroxí ou 3-hidroxí-2-naftaleno-carboxilato) ou furato.

Quando R^1 representar um átomo de hidrogénio, os compostos também podem formar sais com bases adequadas. Os exemplos de tais sais são os dos metal alcalino (por exemplo sódio e potássio), de metal alcalino-terroso (por exemplo cálcio ou magnésio), de amónio e de amónio substituído (por exemplo dimetil-amónio, trietil-amónio, 2-hidroxí-etil-dimetil-amónio, de piperazínio, de N,N-dimetil-piperazínio, de piperidínio, de etileno-diamónio e de colina).

O grupo amino heterocíclico Y pode possuir por exemplo um anel de 5, 6 ou 7 membros, por exemplo pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, tio-morfolino, 1,1-dioxo-tio-morfolino, homo-morfolino e hexa-metileno-imino. Os átomos de carbono dos anéis heterocíclicos podem ser substituídos, por exemplo, por um grupo metilo,

etilo ou butilo. Os exemplos do substituinte opcional R^{3a} o qual pode estar presente no segundo átomo de azoto no anel, são o metilo, etilo, butilo, benzilo e fenetilo. Em particular, o grupo Y pode representar um grupo amino heterocíclico saturado, o qual possui 5, 6 ou 7 membros no anel e opcionalmente contém -O- no anel.

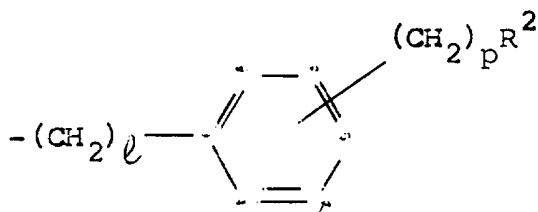
Em geral, Y representa de preferência pirrolidino, piperidino ou hexa-metileno-imino, opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquilo (C₁-C₄) (particularmente o metilo).

Os grupos Y especialmente preferidos são o piperidino e o hexa-metileno-imino.

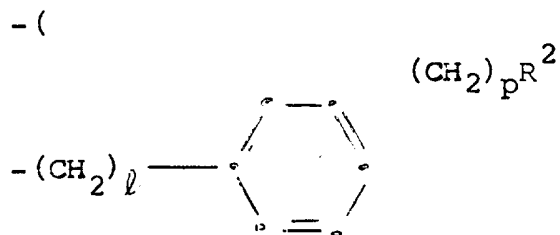
Em geral, R¹ representa de preferência um átomo de hidrogênio.

Quando n for 1, -(CH₂)_m- representa em particular -(CH₂)₂- ou -(CH₂)₄-, especialmente -(CH₂)₂-.

Alq pode ser, por exemplo, alquilo (C₁-C₃) de cadeia linear ou ramificada (por exemplo metileno, etileno ou propileno). Alq representa de preferência metileno ou propileno.



pode estar ligado à posição orto, meta ou para do grupo fenilo no resto da molécula. De preferência l representa zero e o grupo

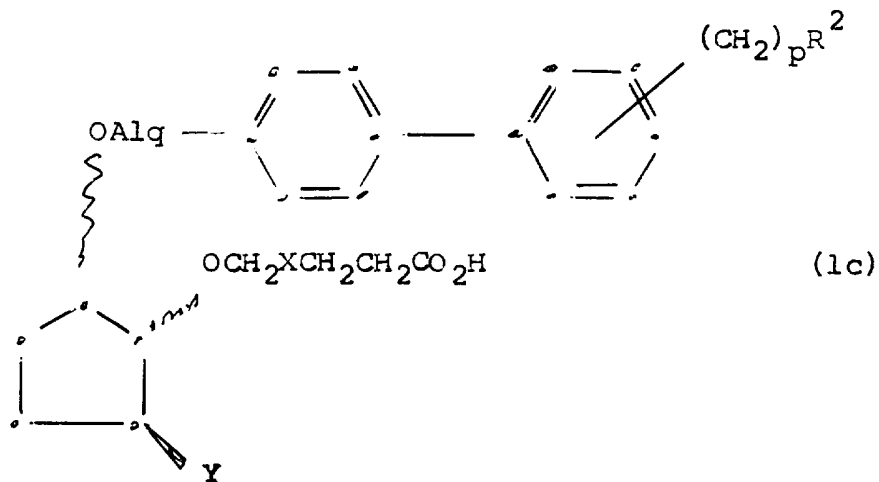


está ligado de preferência à posição meta ou, mais preferencialmente, à posição para. O índice p representa de preferência zeop, 1 ou 2.

Os exemplos do grupo R^2 englobam hidróxi, $CO_2 R^3$, $-CONR^3 R^4$, $-NHCO R^3$, $-NH SO_2 R^5$, $-SO_2 NR^3 R^4$, $-NR^3 R^4$, e $-NHCO NR^3 R^4$.

Quando R^3 ou R^4 representar um grupo alquilo (C_1-C_4) este pode ser cadeia linear ou ramificada, e pode ser, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo e t-butilo. Quando R^3 ou R^4 representar um grupo aralquilo (C_7-C_{10}) este pode ser, por exemplo, benzilo ou fenetilo, R^3 e R^4 representam de preferência e independentemente átomos de hidrogénio ou grupos metilo. Os exemplos do grupo R^5 englobam metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, e t-butilo. R^5 representa de preferência um grupo metilo.

Um grupo particular dos compostos do grupo de fórmula (1) são os de fórmula (1a).



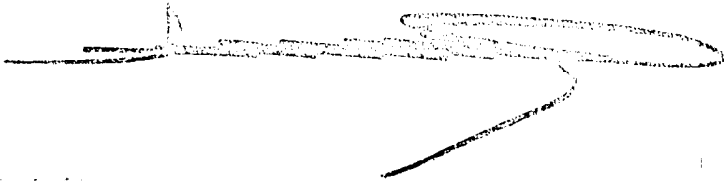
e seus sais fisiologicamente aceitáveis, solvatos e respectivos complexos de ciclo-dextrina, em que X representa a configuração cis ou trans de $-\text{CH}=\text{CH}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, Y representa um grupo amino heterocíclico saturado o qual possui 5, 6 ou 7 membros no anel e opcionalmente contém $-\text{O}-$ no anel. Alg representa alquilo (C_1-C_3) de cadeia linear, p representa zero, 1 ou dois e R^2 possui as significações anteriores. Os compostos preferidos de fórmula (1c) são aqueles em que R^2 representa $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCONH}_2$ ou $-\text{AO}_2\text{CH}_3$. Os compostos de fórmula (1c) nos quais o grupo $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^2$ está ligado à posição orto do grupo fenilo no resto da molécula são particularmente preferidos.

Em geral, os compostos preferidos de fórmula (1A) são aqueles em que o átomo de carbono que suporta a cadeia lateral α (isto é o grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^1$) está na configuração R (e misturas que constênham este isómero).

Um composto particularmente preferido da presente invenção é:

ácido $\int 1 \alpha$ (Z), 2 β , 5 β \int - (+) -6- $\int \int$ 2-(hexa-hidro-1H - azepin-1-il)-5- $\int \int$ 2'-(hidroxi-metil) $\int 1,1'$ -bifenil \int -4-il)metoxi \int ciclopentil \int oxil \int -4-hexenóico, e seus sais fisiologicamente aceitáveis, solvatos e respectivos complexos de ciclo-dextrina (por exemplo. β -ciclo-dextrina).

Os compostos de fórmula (1) possuem excelente actividade antagonista de endoperóxido e de tromboxano e conseqüentemente inibem a aglutinação das plaquetas sanguíneas, e broncoconsticção e a vasoconstrição. Lumley e Humphrey (J. Pharmacol. Methods 1981, 6, 153-166), descreveram um teste para determinar a inibição de aglutinação das plaquetas sanguíneas, utilizando colagénio como agente pro-agregador.



Determina-se a capacidade dos compostos da presente invenção para inibir a vasoconstrição ou a broncoconstrição utilizando o tecido isolado relevante (por exemplo, tira de aorta de ratazana cortada espiralmente ou tira do parênquima do pulmão do porco da Índia) medindo-se o efeito do composto que se pretende testar, sobre a contração do tecido submetido ao ácido $\left[1R-\left[1\alpha, 4\alpha, 5\beta, (Z) 6\alpha (1E, 3S^*)\right]-7-\left[6-(3\text{-hidroxi-1-octenil})-2\text{-oxabicyclo}\left[2.2.1\right]\text{hept-5-il}\right]-5\text{-heptenóico (U-46619)}\right]$.

Por isto os compostos da presente invenção são de interesse para utilização na medicina animal e humana, mais particularmente para utilização no tratamento ou profilaxia de condições associadas ao tromboxano A_2 . Os compostos de fórmula (1) podem encontrar utilização particular no tratamento de asma e no tratamento e profilaxia de doenças vasculares oclusivas, incluindo o enfarte do miocárdio, fatalidades cardíacas, angina instável, ataques isquêmicos transitórios e infarte cerebral, aterosclerose e doenças das paredes dos vasos, doenças vasculares periféricas, nefropatia, retinopatia, trombose pós-operatória e embolismo pulmonar. Os compostos também possuem interesse para utilização na diálise renal e na nefrotoxicidade induzida por ciclosporina A. Além disso, os compostos da presente invenção são úteis na profilaxia de complicações peri- e pós-operatórias que se seguem às transplantações de órgãos (particularmente cardíacas e renais), passagens de derivação secundárias para as artérias coronárias, passagens de derivação secundárias para as artérias periféricas, angioplastia, trombólise e endarterectomia.

Os compostos possuem também utilização potencial para o tratamento para o síndrome de angústia respiratória nos adultos e para a prevenção de reincidência de úlceras pépticas curadas.

Os compostos podem ser formulados por um processo convencional para utilização com um ou vários



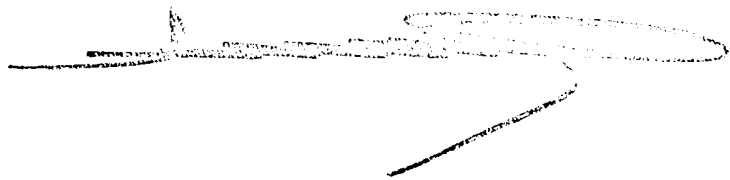
veículos farmacêuticos.

Para administração oral, a composição farmacêutica pode assumir a forma de pastilhas, cápsulas, pós, soluções, xaropes, ou suspensões, preparados de acordo com processos convencionais com excipientes aceitáveis.

Os compostos podem ser formulados para administração parenteral por injeção ou por infusão contínua. As formulações para injeções podem apresentar-se na forma de unidade de dosagem em ampolas, ou em recipientes de doses múltiplas, com um conservante adicional. As composições podem assumir a forma de suspensões, soluções em ou emulsões em óleo ou em veículos aquosos, podem conter agentes para formulação tais como agentes de suspensão, de e estabilização e/ou de dispersão. Em alternativa, o ingrediente activo pode estar na forma de pó para reconstituição antes de utilização com um veículo adequado, por exemplo água esterilizada livre de pirogénio.

Para administração por inalação os compostos são convenientemente fornecidos na forma de um aerossol para aspersão constituída por sacos pressurizados ou por um nebulizador, ou como cartuchos a partir dos quais se pode inalar a composição em pó com o auxílio de um dispositivo adequado. No caso de um aerossol pressurizado a unidade de dosagem pode ser determinada adoptando uma válvula para fornecer uma quantidade calibrada. A dose exacta administrada dependerá evidentemente da idade e do estado do paciente, das condições específicas que se pretende tratar e do modo de administração.

Contudo, geralmente para utilização como agentes anti-trombóticos, administram-se os compostos de preferência oralmente, por exemplo em quantidades compreendidas entre 0,05 e 10 mg/kg de peso do corpo, uma a quatro vezes por dia.

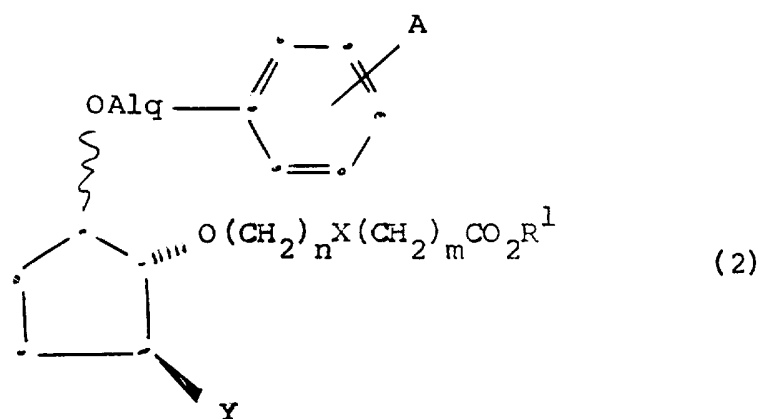


Para utilização no tratamento da asma, também se pode administrar os compostos oralmente em quantidades compreendidas entre 0,05 e 10 mg/kg de peso do corpo, uma a quatro vezes por dia. Contudo, é preferível que se administrem por inalação doses variáveis entre 0,02 e 30 mg, de preferência entre 0,02 e 3 mg, uma a quatro vezes por dia.

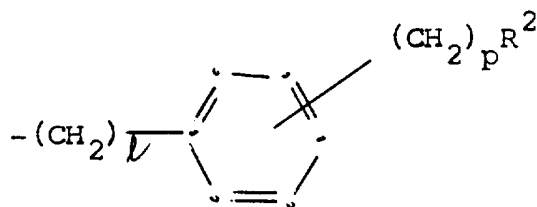
Se desejado, podem administrar-se os compostos da presente invenção em combinação com um ou vários agentes terapeuticos diferentes, tais como um inibidor de tromboxano sintase ou um agente anti-asmático.

Os métodos adequados para a preparação de compostos de fórmula (1) descrevem-se a seguir, possuindo os termos R^1 , R^2 , X, Alq, Y, ℓ , m, n e p as significações anteriores excepto quando indicado de outro modo. Faz-se observar que as reacções seguintes podem exigir a utilização de, ou podem aplicar-se convenientemente a, materiais de partida que possuem grupos funcionais protegidos, podendo por isso ser necessária a desprotecção como passo final para proporcionar um composto da presente invenção. A protecção e desprotecção de grupos funcionais pode efectuar-se utilizando técnicas convencionais. Assim, por exemplo, os grupos amino podem ser protegidos por acilação, sendo a subsequente desacilação, quando desejado, efectuada por hidrólise, utilizando por exemplo um ácido tal como o ácido clorídrico ou uma base (por exemplo hidróxido de sódio aquoso). Os grupos hidroxilo podem ser protegidos utilizando grupos de protecção hidroxilo convencionais, por exemplo conforme descrito em "Protective Groups in Organic Chemistry", Ed. J. F. W. McOmie (Plenum Press, 1973) Ou "Protective Groups in Organic Synthesis", por Theodora W. Green (John Wiley and Sons, 1981)". Os Exemplos dos grupos de protecção adequados englobam os grupos heterocíclicos tais como tetra-hidropiraniolo o qual pode remover por hidrólise sob condições ácidas.

De acordo com um processo (A) é possível preparar compostos de fórmula (1) fazendo reagir os correspondentes compostos de fórmula (2)

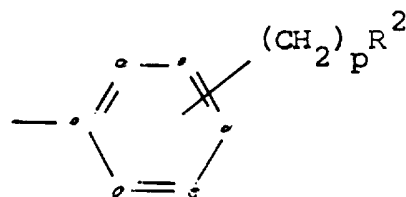


(em que A é um átomo ou um grupo removível) ou respectivos sais para substituir o radical A, com um grupo

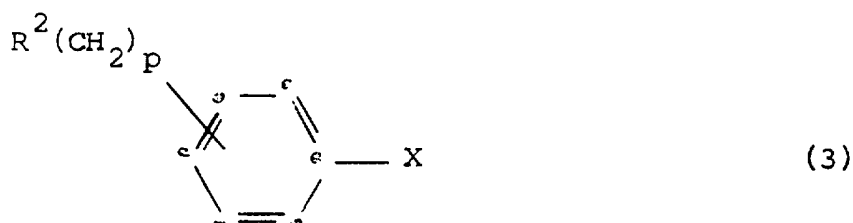


Os átomos ou grupos removíveis representados pelo radical A englobam um grupo removível convencional tal como halogéneo (por exemplo, cloro, bromo ou iodo), triflato ou um ester fosfato (por exemplo, fosfato de dietilo).

A substituição de um radical A por um grupo



para proporcionar um composto de fórmula (1) em que ℓ representa zero, pode efectuar-se por uma reacção de acoplamento de um composto de fórmula (2) ou de um seu sais com um composto de fórmula (3)



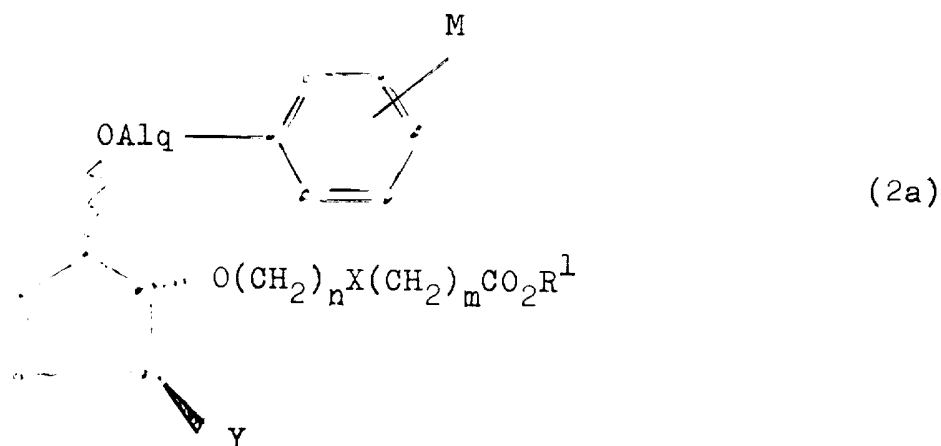
[em que X representa um átomo ou grupo conforme anteriormente definido para A ou X representa um grupo $-\text{B}(\text{OH})_2$ ou X representa um átomo metálico adequado ou um grupo contendo metal tal como Li, Cu, MgHal , ZnHal ou SnR'_3 ou X representa um grupo SiR'_3 (em que Hal representa um átomo de halogéneo, por exemplo cloro, bromo ou iodo e R^1 representa um grupo alquilo (C_1-C_6), por exemplo metilo ou n-butilo, ou um grupo arilo, por exemplo fenilo)]. Deve subentender-se que quando X representar MgHal ou Li o radical R^1 pode não representar metilo.

Num aspecto particular do processo (A), faz-se reagir os compostos de fórmulas (2) e (3) em que A representa um átomo de halogéneo, (por exemplo bromo) e X representa um grupo $-\text{B}(\text{OH})_2$. A reacção de acoplamento pode efectuar-se convenientemente na presença de um catalisador metálico de transição adequado tal como um catalisador de paládio (0) ou de paládio (II), por exemplo PdL , ou PdCl_2L_2 (em que L representa um ligante fosfina tal como trifenil-fosfina ou tritolil-fosfina) num solvente adequado tal como um éter (por exemplo 1,2-dimetoxi-etano ou tetra-hidrofurano), um hidrocarboneto, por exemplo um hidrocarboneto aromático (por exemplo benzeno), ou um solvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetil-formamida contendo uma base apropriada a qual pode ser, por exemplo, um carbonato, bicarbonato ou hidróxido de um metal alcalino ou alcalino-terroso (por exemplo carbonato de sódio aquoso) ou uma amina adequada tal como uma

amina terciária (por exemplo trietil-amina). A reacção pode efectuar-se a qualquer temperatura adequada até à temperatura de refluxo, por exemplo no intervalo de 20 - 120°C e de preferência no intervalo 60° - 80°C. Também se podem utilizar técnicas ultrassónicas ou de micro-ondas para facilitar a reacção. A reacção de acoplamento efectua-se de preferência na presença do catalizador $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$.

Quando A e X nas fórmulas (2) e (3) forem grupos removíveis convencionais conforme definido para A na fórmula (2), a reacção de acoplamento pode efectuar-se num passo único na presença de um catalizador metálico de transição adequado (por exemplo um catalizador de paládio ou de níquel) e sob condições de redução (por exemplo utilizando um agente de redução como o zinco metálico ou hidrazina ou por redução electrolítica). Os catalizadores de paládio adequados englobam o paládio em carvão, o par cloreto de paládio (II)-cloreto de mercúrio (II), PdL_4 e PdCl_2L_2 (em que L possui a significação anterior). Os catalizadores de níquel adequados englobam o cloreto de níquel (II) e NiCl_2L_2 (em que L possui a significação anterior). As condições específicas para se efectuar a desejada conversão dependerão evidentemente das significações particulares de A e de X nas fórmulas (2) e (3), respectivamente. Contudo, as condições referidas nas publicações seguintes podem ser adequadas para os fins actuais: Chem. Letters 1986, p. 407; J. Org. Chem. 1986, p. 2627; Tetrahedron Letters 1977, p. 4089; Synthesis 1978, p. 537; Bull. Chem. Soc. Japan 1980, 53 p. 1767 e Tetrahedron Letters 1985, p. 1655.

Quando na fórmula (3) X representar um grupo removível convencional conforme definido para A na fórmula (2), pode converter-se primeiro o composto de fórmula (2) num composto de fórmula (2a)



Em que M representa um átomo adequado ou um grupo contendo um metal tal como Li, Cu, MgHal, ZnHal ou HgHal ou SnR_3^2 ou X representa um grupo SiR'_3 (em que Hal e R' possuem as significações anteriores) e depois faz-se reagir o composto de fórmula (2a) com um composto apropriado de fórmula (3) para proporcionar o produto desejado. Deve subentender-se que quando M representar MgHal ou Li, então o radical R^1 na fórmula (2a) pode não representar um grupo metilo.

É possível preparar os compostos de fórmula (2a) tratando um composto de fórmula (2) no qual A representa um grupo removível convencional tal como halogéneo (por exemplo cloro ou mais especialmente, bromo ou iodo), triflato ou um éster fosfato (por exemplo fosfato de dietilo) com um reagente susceptível de introduzir o radical M. Os reagentes adequados e as condições para se efectuar a conversão desejada são conhecidos na especialidade (cf. J. Am. Chem. Soc. 1987, p. 8056; J. Org. Chem. 1984, p. 5280; Chem. Letters 1981, p. 828; J. Organometal. Chem. 1983, p. 551; Tetrahedron Letters 1987, p. 4715 e Tetrahedron Letter 1983, p. 4895).

Deste modo, é possível preparar, por exemplo, um composto de fórmula (2a) no qual M representa ZnHal, a partir de um composto de halogéneo correspondente de fórmula (2) no qual A representa um átomo de halogéneo

(por exemplo bromo ou iodo) por reacção com zinco activado. Pode preparar-se um composto de fórmula (2a) no qual M representa Cu a partir de um composto de halogéneo correspondente de fórmula (2) no qual A representa um átomo de halogéneo (por exemplo bromo ou iodo) por reacção com cobre de Riecke. Pode preparar-se um composto de fórmula (2a) no qual M representa MgHal a partir de um correspondente composto de halogéneo de fórmula (2) no qual A representa um átomo de halogéneo (por exemplo bromo ou iodo) por reacção com magnésio ou com MgHal (em que Hal possui as significações anteriores) na presença de lítio. Pode preparar-se um composto de fórmula (2a) no qual M representa Li a partir de um composto correspondente de halogéneo de fórmula (2) no qual A representa um átomo de halogéneo (por exemplo bromo ou iodo) por reacção com um reagente organo-lítio adequado (por exemplo n-butil-lítio). Pode preparar-se um composto de fórmula (2a) no qual M representa SnR'_3 ou SiR'_3 a partir de um composto correspondente de fórmula (2) no qual A representa um grupo removível convencional tal como um átomo de halogéneo (por exemplo bromo ou iodo), triflato ou um éster fosfato (por exemplo fosfato de dietilo) por reacção com $\text{R}'_3\text{Sn-SnR}'_3$ ou $\text{R}'\text{Si-SiR}'_3$ na presença de um catalisador de paládio adequado. Em alternativa pode utilizar-se $\text{Al}(\text{SiR}'_3)_3$ e um catalizador NiCl_2L_2 (em que R' e L possuem as significações anteriores) para se preparar um composto de fórmula (2a) no qual M representa SiR'_3 .

Depois de tratar-se o composto resultante de fórmula (2a) com um composto de fórmula (3) no qual X representa um grupo removível convencional tal como halogéneo (por exemplo bromo ou iodo), triflato ou um éster fosfato (por exemplo fosfato de dietilo). A reacção de acoplamento pode efectuar-se convenientemente na presença de um catalisador metálico de transição, adequado tal como um catalizador de paládio ou de níquel (por exemplo PdL_4 , PdCl_2 , NiCl_2 ou NiCl_2L_2 , e L possui a significação anterior)

num solvente adequado tal como um éter (por exemplo éter dietílico, tetra-hidrofurano ou 1,2-dimetoxi-etano), hexametil-fosforamida, dimetil-formamida, dioxano, acetonitrilo ou um hidrocarboneto aromático, (por exemplo o benzeno). As condições específicas para se efectuar a reacção desejada dependerão evidentemente das significações particulares de M e de X nas fórmulas (2a) e (36), respectivamente, contudo, as condições referidas nas publicações seguintes podem ser adequadas para os fins actuais: Comprehensive Organometal. Chem. volume 8, p. 910: Current Trends in Organic Synthesis (Pergamon Press 1982) p. 269; J. Am. Chem. 1941, 63, p. 2316; J. Organometal. Chem. 1984, 267, C1; J, Am. Chem. Soc. 1987, 109, p. 5479; J. Org. Chem. 1983, p. 1333; Tetrahedron Letters 1986, p. 4407; J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, p. 4992 e J. Organometal. Chem. 1983 250, p. 551.

Quando X na fórmula (3) for um metal ou um grupo contendo metal conforme anteriormente definido, pode efectuar-se a reacção de acoplamento com um composto de fórmula (2) no qual A representa um grupo removível convencional conforme anteriormente definido, num passo único, utilizando as condições anteriormente descritas para o acoplamento dos compostos de fórmula (2a) e (3).

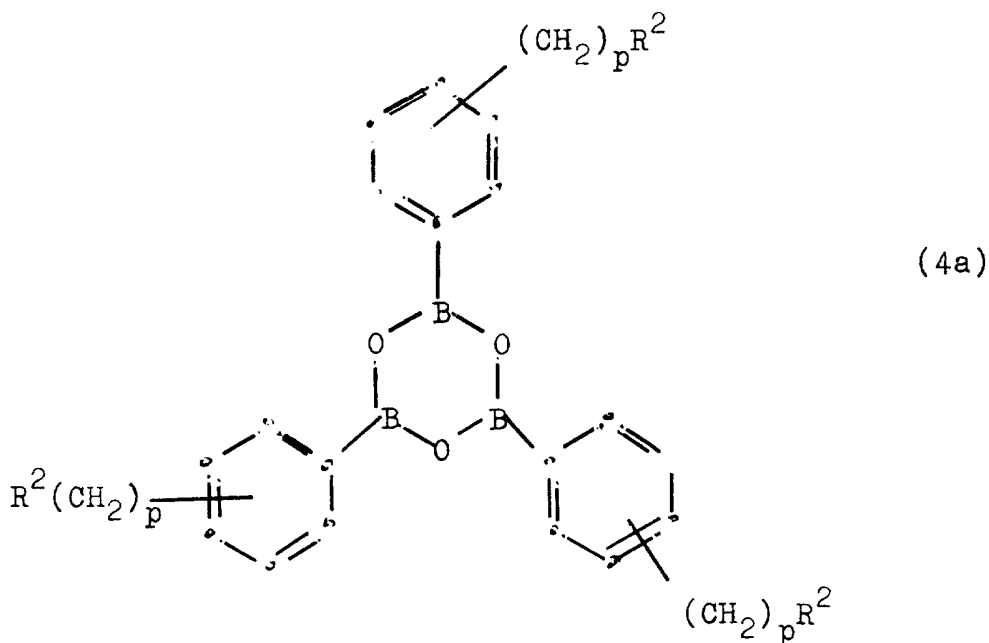
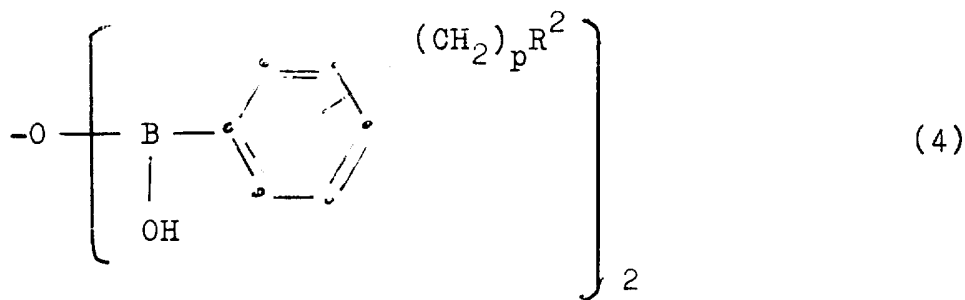
Deve subentender-se que a utilização de quantidades estequiométricas de "catalizador" metálico de transição pode ser vantajosa em algumas das reacções de acoplamento referidas antes.

Os intermediários de fórmula (3) ou são compostos conhecidos ou podem ser preparados a partir de compostos conhecidos utilizando métodos análogos aos utilizados para a preparação de compostos conhecidos de fórmula (3).

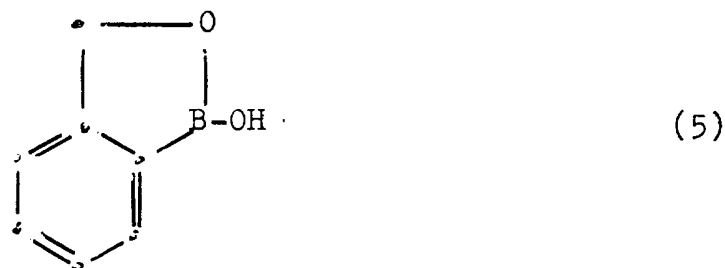
Os intermediários de fórmula (3) nos quais X representa um grupo $-B(OH)_2$ ou são compostos conhe-

cidos ou podem ser preparados pelos métodos descritos por W. J. Thompson e outros em *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 5237.

Os ácidos bóricos de fórmula (3) podem formar-se in situ sob as condições da reacção de acoplamento anteriormente descrita, utilizando os correspondentes anidridos de fórmula (4) ou (4a) os quais representam classes conhecidas de compostos descritos por H. R. Snyder et. al in *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 3611 e F. R. Bean et. al. in *J. Amer. Chem. Soc.*, 1932, 54, 4415.

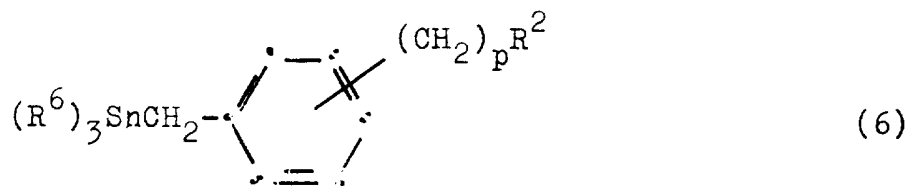


O ácido bórico de fórmula (3) em que $\text{---} (\text{CH}_2)_p \text{R}^2$ representa $2\text{-CH}_2\text{OH}$ forma-se in situ a partir do conhecido ester cíclico de fórmula (5)

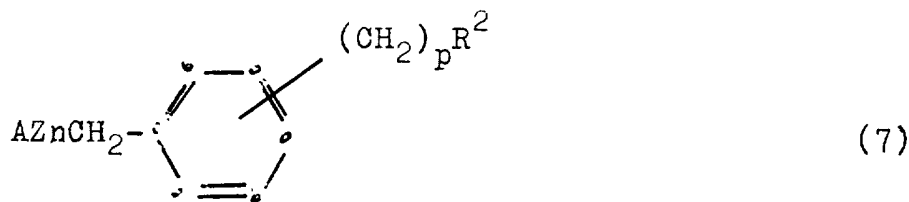


Quando adequado, pode proteger-se o grupo R^2 antes de preparação do correspondente ácido bórico (3). Assim, por exemplo, pode proteger-se um grupo hidroxilo do mesmo modo que um éter silfílico, por exemplo, como um éter t-butil-dimetil-silfílico.

Num aspecto adicional, é possível preparar os compostos de fórmula (1) nos quais R^1 representa um grupo metilo e ℓ representa 1, fazendo reagir um composto de fórmula (2) (em que A representa um grupo ou um átomo removível, conforme anteriormente definido e R^1 representa um grupo metilo) com um reagente organo-metálico adequado tal como um reagente contendo estanho de fórmula (6).



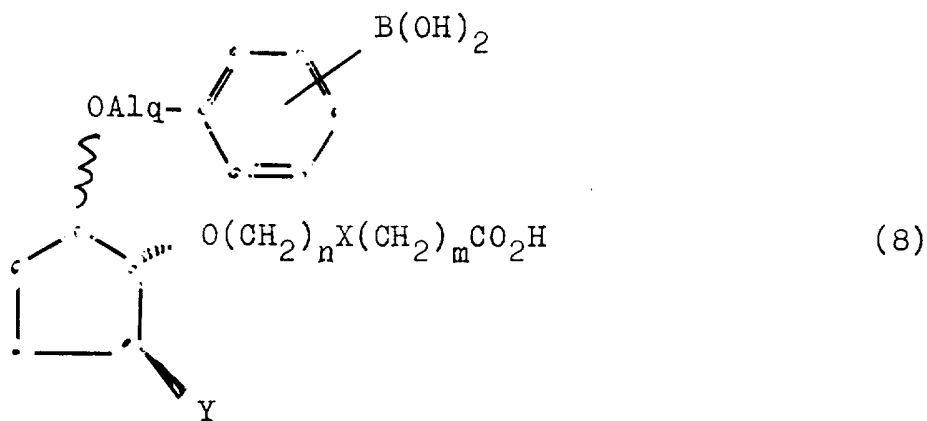
(em que R^6 representa um grupo alquilo (C_1-C_4) tal como n-butilo) ou um reagente contendo zinco de fórmula (7)



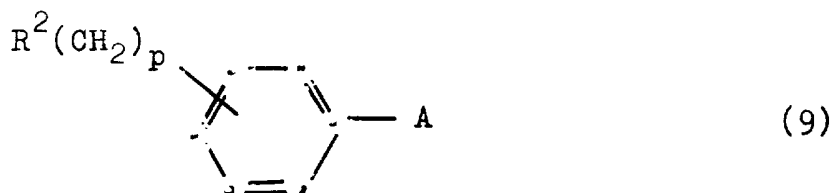
(em que A representa um átomo de halogéneo, por exemplo bromo) na presença de um catalizador metálico de transição tal como $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, ou um complexo pré-reduzido de acetil-acetonato de níquel/ Ph_3P , num solvente adequado tal como um éter (por exemplo tetra-hidrofurano), $\text{[(CH}_3)_2\text{N}^-]\text{PO}$ ou uma mistura destes, a uma temperatura adequada, de preferência à temperatura ambiente.

Os reagentes organo-metálicos utilizados nos processos anteriores ou são compostos conhecidos ou podem ser preparados por métodos análogos aos utilizados para a preparação de compostos conhecidos, Quando adequados pode proteger-se o grupo R^2 , por exemplo antes da preparação dos reagentes organo-metálicos (6) e (7).

Num processo (B) adicional, é possível preparar compostos de fórmula (1) nos quais R^1 representa um átomo de hidrogénio e Q representa zero, fazendo reagir um derivado de ácido bórico de fórmula (8)



com um halo-benzeno de fórmula (9)



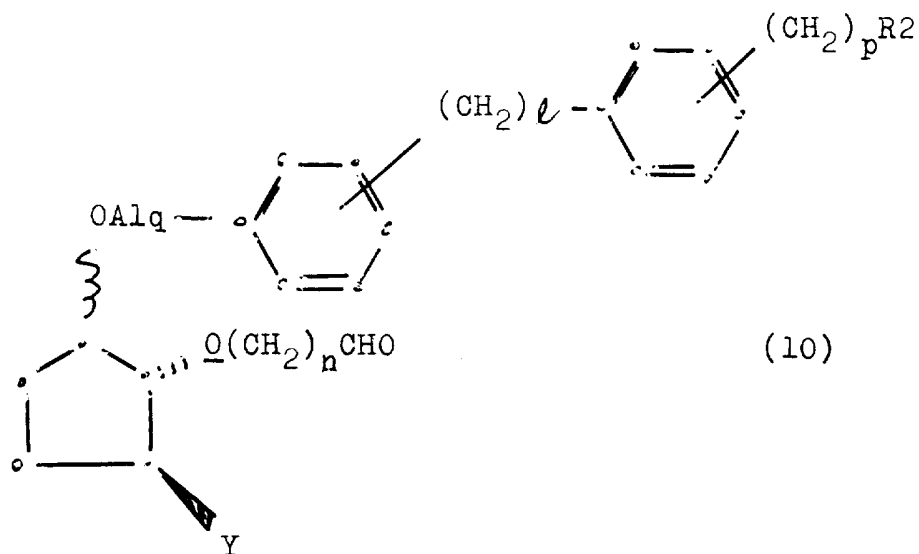
(em que A representa um átomo de halogéneo, por exemplo bromo) sob as condições descritas no processo (A) anterior para a reacção entre um composto de fórmula (2) no qual A representa um átomo de halogéneo, por exemplo bromo, e um composto de fórmula (3) no qual X representa um grupo $-B(OH)_2$.

É possível preparar intermediários de fórmula (8) por reacção de halo-benzenos de fórmula (2) em que R^1 representa um átomo de hidrogénio com um reagente de organo-lítio tal como n-butil-lítio num solvente como um éter (por exemplo tetra-hidrofurano) a uma temperatura baixa (por exemplo entre -100 e $-70^{\circ}C$) e num reagente de boro tal como borato de tri-isopropilo.

As condições anteriores podem proporcionar o desejado ácido bórico ou o correspondente anidrido de ácido bórico. Se se preparar o anidrido, então pode utilizar-se este composto na reacção de acoplamento; o ácido bórico correspondente pode formar-se depois in situ sob as condições da reacção de acoplamento.

Os intermediários de fórmula (9) ou são compostos conhecidos ou podem ser preparados por métodos utilizados para a preparação de compostos conhecidos de fórmula (9).

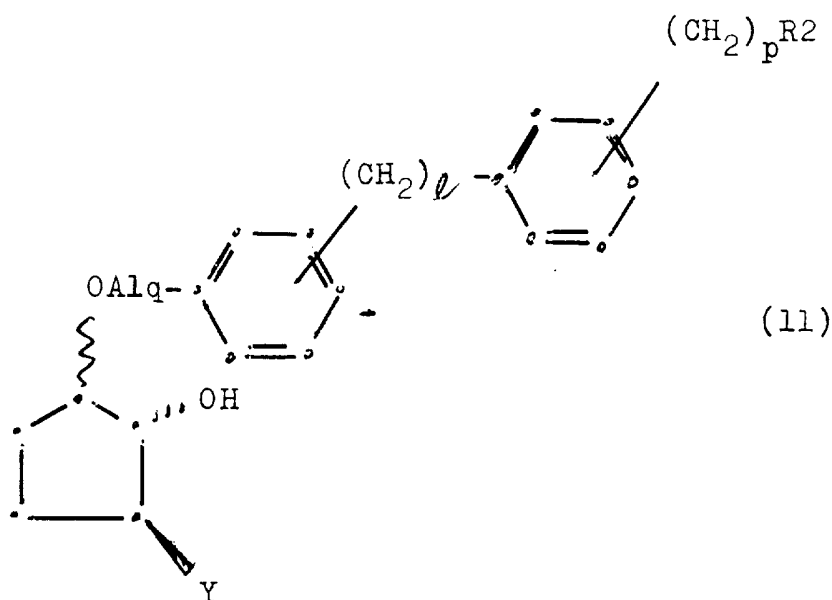
Num outro processo (C) é possível preparar compostos de fórmula (1) nos quais X representa $-CH=CH-$ fazendo reagir um composto de fórmula (10)



com um reagente de Wittig apropriado, por exemplo um fosforano de fórmula $R^7_3P=CH(CH_2)_mCO_2R^1$ (em que R^7 representa arilo ou alquilo (C_1-C_6), por exemplo arilo monocíclico tal como fenilo) ou um seu sal, por exemplo o sal de potássio. Os solventes de reacção adequados englobam os hidrocarbonetos (por exemplo benzeno e tolueno), éteres (por exemplo tetra-hidrofurano) e dialquil-sulfóxido (por exemplo dimetil-sulfóxido). A reacção pode efectuar-se a qualquer temperatura adequada entre -70° e $50^\circ C$, de preferência à temperatura ambiente.

A reacção é particularmente adequada para a preparação de compostos nos quais R^1 representa um átomo de hidrogénio.

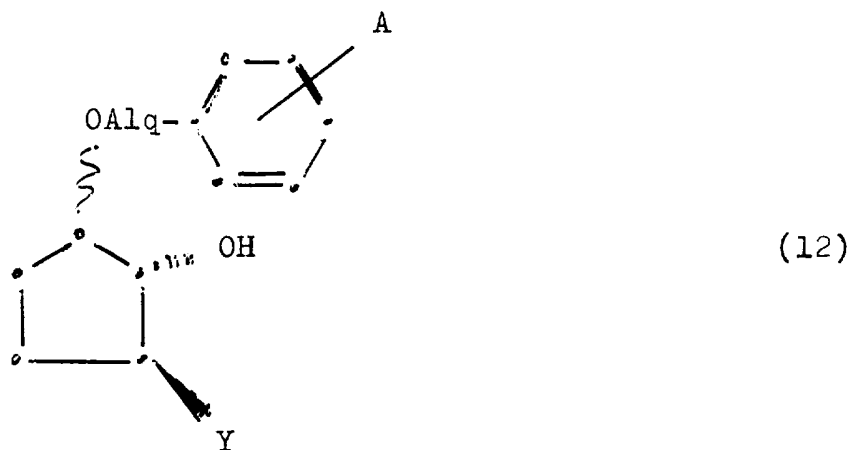
Num aspecto (D) adicional, é possível preparar compostos de fórmula (1) por alquilação de um alcóxido (por exemplo um alcóxido de metal alcalino derivado de um álcool de fórmula (11)).



com um agente de alquilação $L(CH_2)_nX(CH_2)_mCO_2R^8$ (em que L representa um grupo removível tal como halogéneo, por exemplo cloro, bromo ou iodo, ou um grupo hidrocarbíl-sulfoniloxi, por exemplo metano-sulfoniloxi ou p-tolueno-sulfoniloxi e R^8 representa um grupo metilo ou de preferência um grupo de protecção ácido adequado, por exemplo butilo terciário). As bases adequadas para a preparação do alcóxido englobam por exemplo hidreto de sódio. Pode formar-se o alcóxido no solvente (por exemplo uma amida substituída tal como a dimetil-formamida) a uma temperatura adequada compreendida entre a temperatura ambiente a $100^\circ C$. Depois adiciona-se o agente de alquilação à solução arrefecida (por exemplo a $0^\circ C$ do alcóxido). Pode remover-se o grupo de protecção por hidrólise, por exemplo conforme descrito no processo (E) que se segue.

Os agentes de alquilação $L(CH_2)_n(CH_2)_mCO_2R^8$ são compostos conhecidos ou podem ser preparados por métodos análogos aos utilizados para a preparação de compostos conhecidos.

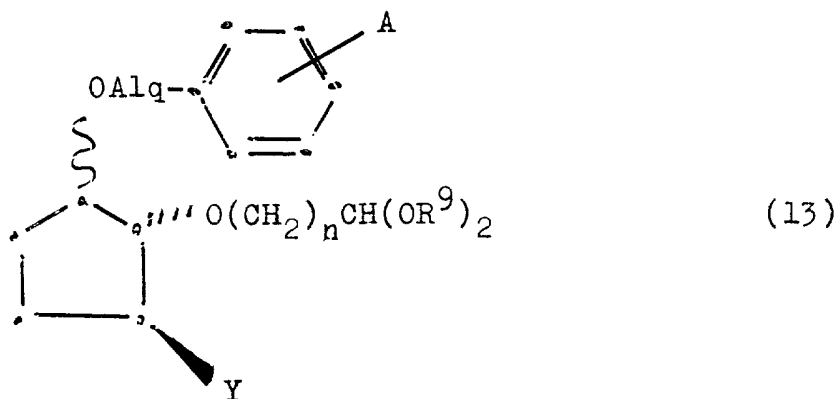
Os intermediários de fórmula (11) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (12).



(em que A possui as significações anteriores) de acordo com o método do processo (A) anterior.

Também se podem preparar intermediários de fórmula (2) a partir de intermediários de fórmula (12) de acordo com o método do processo (D) anterior.

Podem preparar-se intermediários de fórmula (10) fazendo reagir um acetal de fórmula (13)

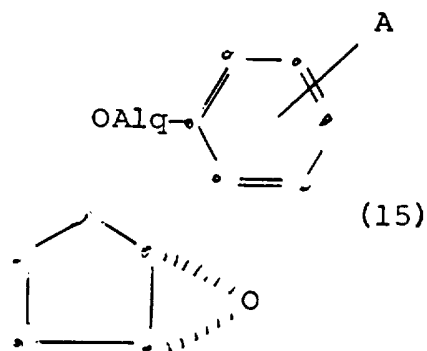
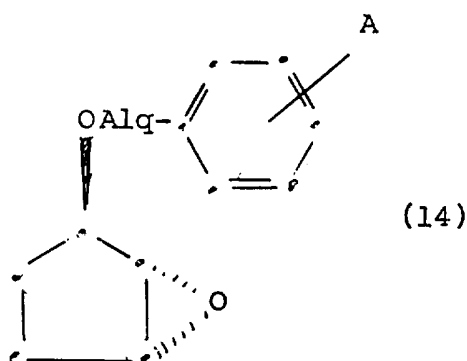


(em que R^9 representa um grupo alquilo (C_1-C_4) por exemplo metilo, ou $CH(OR^9)_2$ forma um anel, 1,3-dioxolano ou 1,3-dioxano e A possui as significações anteriores), de acordo com o método do processo (A) anterior, seguindo-se a hidrólise

para proporcionar os aldeídos (10), utilizando por exemplo ácido clorídrico num solvente adequado (por exemplo acetona).

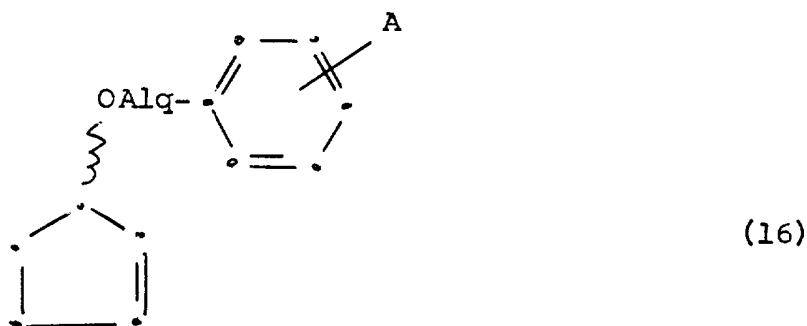
Os acetais intermediários de fórmula (13) podem ser preparados por alquilação de um álcool correspondente de fórmula (12) utilizando um agente de alquilação $L(CH_2)_nCH(OR^9)_2$, sob as condições anteriormente descritas no processo (D) anterior.

Os álcoois intermediários de fórmula (12) podem ser preparados a partir de éteres epoxi de fórmula (14) ou (15)



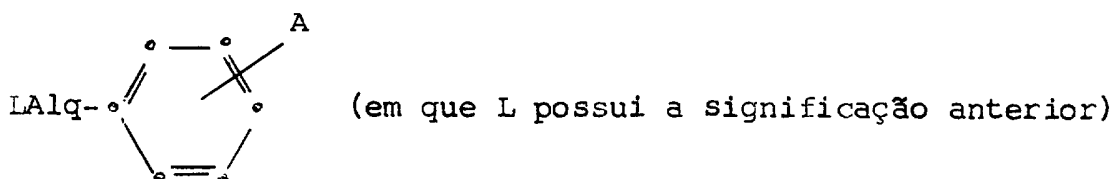
por reacção com uma amina YH na ausência ou presença de um solvente, por exemplo butanol, a uma temperatura adequada que pode ir até à temperatura de refluxo.

Os éteres epoxi de fórmula (14) podem ser preparados por epoxidação de éteres de fórmula (16)

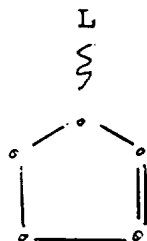
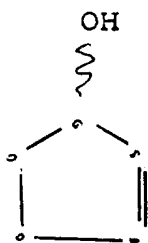
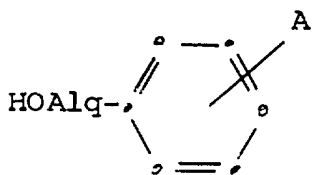


utilizando um perácido tal como o ácido m-cloro-perbenzóico num solvente como o dicloro-metano.

É possível obter os éteres de fórmula (16) por alquilação envolvendo (i) um álcool de fórmula (17) e um composto



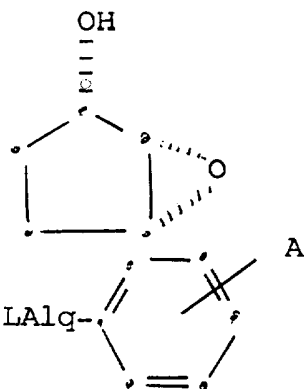
ou (ii) um composto de fórmula (18) e um álcool



(em que L possui a significação anterior)

Pode efectuar-se a reacção de alquilação na presença de uma base (por exemplo hidróxido de sódio) e de um sal de amónio alquílico quaternário, por exemplo hidrogeno-sulfato de tetrabutyl-amónio, ou sob as condições descritas no processo (D) anterior.

Os éteres epoxi de fórmula (15) podem ser preparados por alquilação de um álcool (19)



(19)

com um composto $LAlq-$

(em que L possui a significação anterior)
sob as condições descritas imediatamente atrás.

Os intermediários de fórmula (17) (18) e (19) ou são compostos conhecidos ou podem ser preparados por métodos análogos aos utilizados para a preparação de compostos conhecidos de fórmulas (17), (18) e (19).

Os processos (E)-(H) a seguir descrevem métodos para a preparação de compostos de fórmula (1) por interconversão ou derivação simples.

(E) é possível preparar compostos de fórmula (1) contendo um grupo $-COOH$ por hidrólise de um éster correspondente (por exemplo um éster alquílico (C_1-C_6) tal como o éster metílico ou t-butílico), utilizando por exemplo uma base tal como o hidróxido de sódio ou um hidróxido de potássio num solvente adequado (por exemplo um álcool tal como o metanol ou o etanol) a uma temperatura adequada que pode ir até à temperatura de refluxo.

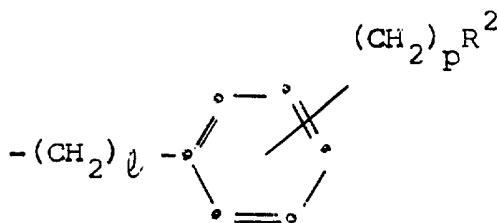
(F) é possível preparar compostos nos quais R^1 representa um grupo metilo por esterificação do correspondente ácido carboxílico. Podem utilizar-se as técnicas de esterificação convencionais, por exemplo a reacção com metanol na presença de um ácido mineral tal como o ácido clorídrico ou o ácido sulfúrico.

(G) É possível preparar compostos de fórmula (1) nos quais X representa a configuração trans de -CH=CH- fazendo a isomerização do composto cis correspondente. Pode efectuar-se a isomerização por exemplo por tratamento com ácido p-tolueno-sulfinico em dioxano (por exemplo ao refluxo) ou azo-bis-isobutiro-nitrilo e tiofenol, utilizando por exemplo um solvente hidrocarboneto, (por exemplo benzeno) a uma temperatura adequada que pode ir até à temperatura de refluxo.

(H) É possível preparar compostos de fórmula (1) nos quais X representa um grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ por redução do composto correspondente no qual X representa um grupo -CH=CH- de configuração cis ou trans. Os métodos adequados para redução englobam hidrogénio na presença de um catalisador adequado tal como o paládio sobre um suporte (por exemplo o carvão). Os solventes adequados englobam os álcoois (por exemplo metanol ou etanol) e os ésteres (por exemplo acetato de etilo).

(I) Quando se pretendam sais de compostos de fórmula (1) é possível formar tais sais por métodos convencionais, por exemplo por tratamento com um ácido ou com uma base. Pode efectuar-se a formação do sal, por exemplo num solvente adequado tal como um éter (por exemplo éter dietílico), um nitrilo (por exemplo acetonitrilo), uma cetona (por exemplo acetona), um hidrocarboneto halogenado (por exemplo clorofórmio ou dicloro-metano), um ester (por exemplo acetato de etilo ou acetato de isopropilo) ou um álcool (por exemplo metanol - etanol ou isopropanol). Também se podem formar sais por conversão de um sal de um composto da invenção noutro sal, por exemplo por permuta iónica utilizando métodos convencionais.

É possível converter os compostos intermediários de fórmulas (12), (13), (14), (15) ou (16) nos intermediários correspondentes contendo o grupo




utilizando os métodos do processo (A) anteriormente referido, ou através de intermediários de ácido bórico utilizando o método do processo (B) referido antes.

Os intermediários das fórmulas (2), (2a), (8), (10), (11), (12), (13), (14), (15) e (16) e os precursores anidrido dos ácidos bórico de fórmula (8) são compostos novos e constituem um aspecto adicional da presente invenção. Os compostos de fórmula (2) e (8) e os correspondentes anidridos anteriormente referidos constituem intermediários particularmente úteis.

Quando se pretende um enantiómero específico de fórmula (1), devem ser utilizados nos processos anteriores materiais de partida que possuem a desejada configuração estereoquímica. Por exemplo, é possível obter enantiómeros individuais do álcool de fórmula (17) a partir do correspondente álcool racémico, utilizando métodos tais como os descritos por V.S. Martin *et. al.* em J. Amer. Chem. Soc., 1981, 103, 6237. Em alternativa é possível preparar os enantiómeros de um álcool de fórmula (12) a partir do correspondente álcool racémico utilizando por exemplo um agente de resolução quiral adequado tal como o isocianato de 1-(1-naftil)etilo resolvido conforme descrito por W. H. Pirkle e M. S. Hoekstra em J. Org. Chem., 1974, 39, 3904.

É possível preparar complexos de ciclo-dextrina de compostos de fórmula (1) a partir de um composto de fórmula (1) ou de um seu sal (por exemplo o sal cloridrato) dissolvendo um composto de fórmula (1) ou um seu sal



em água ou num solvente orgânico que seja miscível com água (por exemplo um álcool como o metanol) e adicionando essa solução a uma solução de α -, β - ou γ -ciclodextrina (ou um seu hidrato) ou a uma mistura de duas ou três delas em conjunto em água e/ou num solvente orgânico que seja miscível com água. A reacção pode ocorrer convenientemente a qualquer temperatura compreendida entre 0° e 80°C . Todavia, é preferível manter a mistura à temperatura ambiente e obtem-se o complexo desejado por concentração da mistura sob pressão reduzida ou deixando a mistura arrefecer.

Os Exemplos seguintes ilustram a invenção.

As temperaturas estão apresentadas em $^{\circ}\text{C}$.

A cromatografia em coluna intermitente (F,C,C.) e a cromatografia de camada fina (t.l.c.) efectuaram-se utilizando os sistemas seguintes:

- A) Sílica
- B) Sílica desactivada por trietil-amina.
Se_{co} significa que se secou com MgSO_4 .
NaH refere-se a uma dispersão do hidreto de sódio em óleo.

Utilizaram-se as abreviações seguintes.

- EA - acetato de etilo
- ER - éter dietílico
- DMF - dimetil-formamida
- THF - tetra-hidrofurano
- PE - Éter do petróleo (p.e. $40-69^{\circ}\text{C}$)
- NH_3 - amónia 0,880
- DCM - dicloro-metano
- TTP - tetraquis (trifenil-fosfina)paládio (0)

Intermediário 1

2-bromo-benzeno-acetato de 1,1-dimetil-etilo

Durante 4 horas agitou-se à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de ácido 2-bromo-fenil-acético (5,02 g), de N,N-diciclo-hexil-carbo-di-imida (5,3 g), de 4-pirrolidino-piridina (0,4 g) e de t-butanol (1,74 g) em DCM (120 ml). Deixou-se a mistura em repouso durante 18 horas, depois adicionou-se ER (150 ml) e filtrou-se a mistura e lavou-se com ER. Evaporou-se o filtrado in vacuo para proporcionar uma suspensão amarela. A F.C.C. (A) eluindo com hexano proporcionou um semi-sólido branco o qual se submeteu a nova cromatografia eluindo com hexano, depois em ER a 1% em hexano, e finalmente a 2% para proporcionar um líquido incolor. A destilação no vácuo num aparelho "Kugelrohr" a 0,4 mmHg e a 140-150°C proporcionou o composto em epígrafe na forma de um óleo incolor (0,55 g). T.l.c. (A) hexano;ER (3:1) Rf 0,68.

Intermediário 2

Ácido /-2-/metil-sulfonil)metil/fenil/borónico

Adicionou-se uma solução de ácido /-2-(bromo-metil)fenil/bórico (399 mg) em DMF (2,0 ml). numa só porção, a uma massa agitada de metano-sulfinato de sódio (200 mg) em DMF (2,0 ml). Agitou-se a mistura durante 2,5 horas e depois verteu-se em ácido clorídrico 1M (100 ml) e extraíu-se com EA (3 x 50 ml). Fez-se a secagem dos extractos combinados e evaporou-se. Precipitou-se o material sólido em repouso. o qual se lavou com ER para proporcionar cristais brancos do composto em epígrafe (115 mg), p.f. 133-137°C. T.l.c. (A) ER:hexano (3:2) Rf 0.51.

Intermediário 3

2-bromo-benzeno-metano-sulfonato de sódio

Adicionou-se brometo de 2-bromo-benzilo (10 g) a uma solução parcial de sulfito de sódio (5,05 g) em água (15 ml) aquecida (40°C temperatura interna) vigorosamente agitada. Aumentou-se a temperatura para 80°C durante uma hora e manteve-se a essa temperatura durante 3 horas. Adicionou-se etanol (15 ml) e arrefeceu-se a mistura lentamente até à temperatura ambiente. Filtrou-se o sólido, lavou-se com etanol aquoso (1 : 1; 5 ml) e com ER (3 x 20 ml) e secou-se in vacuo para proporcionar o composto em epígrafe (8.77 g) na forma de lâminas brancas, p.f. 286-288°C (decomposição).

Intermediário 4

2-bromo-N-metil-benzeno-metano-sulfonamida

Durante 23 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de Intermediário 3 (1,5 g), de cloreto de fosforilo (1,7 g), de DMF (0,25 ml) e de DCM (10 ml).

Durante 5 minutos adicionou-se a mistura de reacção arrefecida a uma mistura vigorosamente agitada de gelo e água (50 ml).

Decorridos 45 minutos extraíu-se a camada aquosa separada com DCM (15 ml). As soluções DCM combinadas foram lavadas com água (20 ml) e durante 30 minutos adicionou-se uma solução aquosa de metilamina arrefecida com gelo, vigorosamente agitada (20 ml de uma solução aquosa a 40% mais 10 ml de água). Decorrida uma hora diluiu-se a mistura com água (25 ml) e extraíu-se a camada aquosa com DCM (2 x 20 ml). Fez-se a evaporação dos extractos secos in vacuo para proporcionar um óleo incolor o qual cristalizou em repouso. A cristalização a partir de EA/hexano proporcionou o composto em epígrafe (0,6 g) na forma de

crístais brancos, p.f. 72,5-74°C.
T.l.c. (A) ER Rf 0.46.

Intermediário 5

6-cloro-4-hexenoato de (Z)-1,1-dimetil-etilo

Durante 5 minutos, sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se n-butil-lítio (1,6 M; 6 ml) a uma solução agitada, arrefecida (-10°C) de ciclo-hexil-isopropil-amina (1,64 ml) em THF seco (10 ml). Decorridos 5 minutos arrefeceu-se a solução para -78°C e decorridos mais 5 minutos adicionou-se acetato de t-butilo (1,35 ml) durante 5 minutos. Decorridos 20 minutos adicionou-se cis-1,4-dicloro-2-buteno (4 ml) e deixou-se a mistura aquecer até 10°C durante 4 horas. Diluiu-se a mistura com ácido clorídrico (1N; 25 ml) e extraíu-se com ER 52 x 30 ml). Fez-se a lavagem dos extractos com ácido clorídrico (1N; 20 ml). com uma solução salina (20 ml) e com bicarbonato de sódio (8%; 20 ml), secou-se e evaporou-se in vacuo para proporcionar um óleo amarelo ténue. Removeu-se o excesso de dicloro-buteno num aparelho "Kugelrohr" (90°C/13 mmHg) para proporcionar um óleo amarelo. A F.C.C. (A) eluindo com petróleo leve (40-60°C), aumentando até DCM em petróleo e finalmente DCM, proporcionou o composto em epígrafe (0,66 g) na forma de um líquido incolor. T.l.c. (A) DCM Rf 0.48.

Intermediário 6

(±)-1-bromo-4-/(2-ciclopenten-1-il)oxi/propil/benzeno

Dissolveu-se 4-bromo-benzeno-propanol¹ (0,93 gramas) em DMF seco (4 ml) e tratou-se com hidreto de sódio (460 mg, 80%). Depois de se completar a reacção arrefeceu-se a mistura para 0°C e adicionou-se lentamente, gota a gota, 3-cloro-1-ciclo-penteno (1,5 ml) com agitação. Agitou-se a mistura a 0°C durante uma hora e depois deixou-

~~CONFIDENTIAL~~

-se em repouso durante a noite. Adicionou-se uma mistura de solução salina (25 ml) e de 20% de uma solução de carbonato de potássio (25 ml) e extraíu-se o produto com EA (3 x 30 ml). Fez-se a secagem dos extractos combinados e evaporou-se para proporcionar um óleo cor de laranja. A F.C.C. (A) eluindo com hexano:ER (19:1) proporcionou o composto em epígrafe (506 mg) na forma de um óleo amarelo ténue. T.l.c. (A) hexano-ER (19:1) Rf 0.27

1. K. Hanada et. al., Jpn. Kokai Tokyo Koho 79, 141, 735 Nov. 1979.

Intermediário 7

(⁺)-1-bromo-4-⁻-(2-ciclopenten-1-il)oxi/metil/benzeno

Durante 3 dias agitou-se a 20°C uma mistura de 2-ciclopenten-1-ol² (6 g), de hidrogeno-sulfato de tetrabutil-amónio (1 g), de brometo de 4-bromo-benzilo (23 g) em DCM (100 ml) e de uma solução de hidróxido de sódio a 70% (40 ml). Adicionou-se outra quantidade (7,5 g) do brometo e manteve-se a agitação durante mais 24 horas. Diluiu-se a mistura com água e com DCM e fez-se a separação das camadas. Extraíu-se a camada aquosa com DCM e fez-se a lavagem dos extractos orgânicos com água, secou-se e evaporou-se para proporcionar um óleo que se purificou por F.C.C. (A) eluindo inicialmente com PE, e depois com PE:ER 19:1 para proporcionar o composto em epígrafe na forma de um óleo amarelo ténue (14,1 g)

Análise Encontrado: C,56,7; H,5,0. C₁₂H₁₃BrO
calculado C,56,9; H,5,2%

2. J.L. Eisch et. al., J. Org.Chem. 44, 587 (1979)

Preparou-se o intermediário 8 por um processo idêntico.

Intermediário 8

(1a, 2B, 5a)-(+) -2- / (4-bromo-fenil)metoxi / -6-oxabi-
ciclo / -3.1.0 / hexano (6,93 g)

Análise Encontrado C, 53,9; H, 5,0.
C₁₂H₁₃BrO calculado C, 53,55; H, 4,9%.

A partir de (1a, 2B, 5a)-6-oxabi-
ciclo / -3.1.0 / hexano-2-ol (3 g) de brometo de 4-bromo-ben-
zilo (9 g), de hidrogeno-sulfato de tetrabutyl-amônio (0,3 g),
de DCM (60 ml) e de uma solução de hidróxido de sódio a 70%
p/v com a excepção de a F.C.C. (A) se ter efectuado utili-
zando PE em vez de ER-PE (1:1) como eluente.

Intermediário 9

(±) -1-bromo-3- / - / -2-(ciclopenten-1-il)oxi / metil / benzeno

Tratou-se uma solução de 2-ciclopenten-
-1-ol (8,7 g), de brometo de 3-bromo-benzilo (25,8 g) e de
hidrogeno-sulfato de tetrabutyl-amônio (3,7 g) em tolueno
(150 ml) com hidróxido de sódio (7 M (75 ml) e agitou-se
vigorosamente durante 4,5 horas e depois tratou-se com água
(150 ml). Separou-se a camada de tolueno e extraíu-se a
camada aquosa com ER (3 x 50 ml). Fez-se a secagem das
fases orgânicas combinadas e evaporou-se para proporcionar
um óleo amarelo. A F.C.C. (A) eluindo com hexano e depois
com hexano:ER (9:1) proporcionou o composto em epígrafe na
forma de um óleo incolor (18,3 g). T.l.c. (A) hexano Rf 0.16.

Intermediário 10

(1a, 2a, 5a)-(±) -2- / (4-bromo-fenil)metoxi / -6-oxabicciclo
/ -3.1.0 / hexano

Durante 1,5 horas adicionou-se ácido
m-cloro-perbenzóico (85%; 13,4 g) a uma solução agitada e

arrefecida (0°C) de intermediário 7 em DCM (200 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas, filtrou-se e lavou-se o filtrado com uma solução de carbonato de potássio (150 g) e de sulfito de sódio (50 g) (em água 500 ml). Extraíu-se a camada aquosa com DCM e fez-se a secagem dos extractos combinados e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por F.C.C. (A) utilizando com eluente PE:ER (3:1) para proporcionar o composto em epígrafe na forma de um óleo (5,64 g).

Análise Encontrado: C,53,32; H,4,83.
C₁₂H₁₃BrO₂ calculado C,53,55; H,4,87%.

Prepararam-se os intermediários 11 e 12 por um processo identico.

Intermediário 11

(1a,2a,5a)-(±)-2-/(3-bromo-fenil)metoxi-6-oxabicyclo/3.1.0/hexano (14,3 g). T.l.c.(A) hexano:ER (3:1) Rf 0.39

A partir de ácido m-cloro-perbenzóico (32,0 g) e do intermediario 9 (23 g) com a excepção de, após a lavagem, se ter evaporado a mistura para proporcionar um óleo incolor que se purificou por F.C.C. (A) eluindo com hexano e depois com misturas de hexano:ER (19:1), (9:1) e (4:1).

Intermediário 12

(1a,2a,5a)-(±)-2-/(4-bromo-fenil)propoxi-6-oxabicyclo/3.1.0/hexano (1,47 g) T.l.c. (A) hexano:EA (9:1) Rf 0.36 e 0.40.

A partir do Intermediário 6 (5,8 g) e de ácido m-cloro-perbenzóico (8,6 g) com a excepção de após a lavagem, se ter evaporado a mistura para proporcio-

nar um óleo amarelo ténue que se purificou por F.C.C. (A) eluindo com hexano:EA (9:1), (18:3), e finalmente (4:1).

Intermediário 13

(1a, 2B, 5B)-(-)-2-(4-bromo-fenil)metoxi-5-(hexa-
-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentan-1-ol

Durante 22,5 horas aqueceu-se ao refluxo uma solução de Intermediário 10 (5,43 g) e de hexametileno-imina (25 ml) em butan-1-ol (75 ml). A evaporação do solvente e do excesso de hexametileno-imina in vacuo proporcionou um resíduo que se purificou por F.C.C. (B) com EA:metanol (9:1) como eluente para proporcionar o composto em epígrafe na forma de um óleo castanho ténue (6,6 g).

Análise encontrado: C, 59,0; H, 7,3; N, 4,15.
C₁₈H₂₆BrNO₂ calculado C, 58,7; H, 7,1; N, 3,8%.

Prepararam-se os intermediários 14-18 por um processo análogo

Intermediário 14

1a, 2a, 5B 7-(+)-2-(4-bromo-fenil)metoxi-5-(hexa-
-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentan-1-ol (13,76 g). T.l.c.
(B) metanol:EA (1:10) Rf 0.4

A partir do intermediário 8 (11,35 mg) e de hexametileno-imina (14,5 ml) em butan-1-ol (65 ml) com excepção de se ter exceptuado a F.C.C. (B) com metanol : EA (1:20) como eluente.

Intermediário 15

1a, 2B, 5B 7-(+)-2-(4-bromo-fenil)metoxi-5-(4-morfo-
linil)-1-ciclopentan-1-ol (5.06 g), p.f. 86-88°C. T.l.c. (A)

EA Rf 0.1.

A partir do Intermediário 10 (10,01 g) e de morfolina (19 ml) em butan-1-ol (60 ml) com a excepção de ser exceptuado a F.C.C. (B) com metanol a 3% em EA como eluente.

Intermediário 16

1a, 2B, 5B 7-(⁺)-2-(4-bromo-fenil)metoxi7-5-(1-piperidinil)7-1-ciclo-pentanol (13,16 g). T.l.c. (B) EA:metanol (9:1) Rf 0.35.

A partir do Intermediário 10 (10 g) e de piperidina (35 ml) em butan-1-ol (60 ml) com a excepção de se ter efectuado a F.C.C. (A) eluindo com metanol a 3% em EA, seguindo-se metanol a 3% e trietil-amina a 0,5 % em EA e depois metanol a 5% e trietil-amina a 0,5 % em EA.

Análise Encontrado: C,57,3; H,7,0; N,4,0.
C₁₇H₂₄BrNO₂ calculado C,57,6; H,6,8; N,4,0%.

Intermediário 17

(1a, 2B, 5B)-(⁺)-2-(3-bromo-fenil)metoxi7-5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-ciclopentan-1-ol (16,8 g), T.l.c. (B) hexano : ER (1:1) Rf 0.06

Análise calculado: C,58.45; H,7.2; N,4.0.
C₁₈H₂₆BrNO₂ encontrado C,58,7; H, 7,1; N 3,8%.

A partir do Intermediário 11 (12,25 g) e de hexametileno-imina (50 ml) em butan-1-ol (50 ml) com a excepção de se ter efectuado a F.C.C. (B) com EA e depois com EA:metanol (19:1) como eluentex

Intermediário 18

(1a, 2B, 5B)-(⁺)-2-(4-bromo-fenil)propoxi7-5-(1-piperidinil)-ciclopentan-1-ol (1.55 g). T.l.c. (B) EA:meta-

ol (9:1) Rf 0.5.

A partir do intermediário 12 (1.45 g) e de piperidina (5 ml) em buran-1-ol (10 ml) com excepção de se ter efectuado a F.C.C. (B) com EA:metanol (19:1) e depois com EA:metanol:triethyl-amina (94:5:1) como eluente.

Intermediário 19

6- α -2-(4-bromo-fenil)-metoxi-5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentil-oxi-4-hexanoato de α , (Z), 2 β , 5 β 7-(\pm)-1,1-dimetil-etilo.

Adicionou-se hidreto de sódio (80%; 0.11 g), sob uma atmosfera de azoto, uma solução do Intermediário 13 (0.85 g) em DMF seca (8,5 ml). Aqueceu-se a mistura a 70°C até cessar a libertação do hidrogénio. Arrefeceu-se a suspensão (0°C) e adicionou-se gota a gota o Intermediário 5 (0.76 g). Agitou-se a mistura a 20°C durante 4.5 horas e verteu-se numa solução salina e extrafu-se com ER. Fez-se a secagem dos extractos orgânicos, filtrou-se e evaporou-se para proporcionar um óleo cor de laranja. A F.C.C. (B) com ER como eluente proporcionou o composto em epígrafe na forma de um óleo castanho amarelado (0,52 g).

Análise encontrado: C, 62,5; H, 7,9; N, 2,65.

C₂₈H₄₂BrNO₄ calculado C, 62,7; H, 7,9; N, 2,6%.

Prepararam-se os Intermediários 20-24 por um processo análogo.

Intermediário 20

6- α -2-(4-bromo-fenil)metoxi-5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentil-oxi-4-hexanoato de α (Z), 2 α , 5 β 7-(\pm)-1,1-dimetil-etilo (5,90 g).

Análise encontrado: C,62.8; H,8.0; N,2.8.
C₂₈H₄₂BrNO₄ calculado C,62,7; H,7.9; N,2.6%.

A partir de hidreto de sódio (80%; 2.63 g), do Intermediário 5 (8.5 g) e do Intermediário 14 (13.7 g) em DMF seca (40 ml) com a excepção de se ter efectuado a F.C.C. (B) com ER:hexano (1:1) como eluente.

Intermediário 21

6-/(4-bromo-fenil)metoxi-5-(4-morfolinil)ciclopentiloxi-4-hexanoato de 1^α (Z), 2^β, 5^β 7-([±])1,1-dimetil-etilo (10.66 g).

T.l.c. (B) ER Rf 0.34

Análise encontrado C,59.5; H,7.5; N,2.8.
C₂₆H₃₈BrNO₅ calculado C,59.5; H,7.3; N,2.7%.

A partir de hidreto de sódio (80%; 1.78 g). do Intermediário 5 (11 g) e do Intermediário 15 (12.58 g) em DMF seca (80 ml) com a excepção de se ter adicionado rapidamente o intermediário 5 e depois se ter agitado a mistura a 0°C durante 10 minutos, removeu-se depois o banho de arrefecimento e mantendo-se depois a agitação durante 2,5 horas. Adicionou-se água (20 ml) gota a gota e verteu-se a mistura resultante em mais água (500 ml) e extraíu-se com EA (3 x 150 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (500 ml) e com uma solução salina (250 ml) e depois fez-se a secagem e evaporou-se in vacuo para proporcionar um óleo castanho. Finalmente purificou-se o óleo por F.C.C. eluindo com ER:hexano (1:2) e depois (2:1) e depois ER.

Intermediário 22

6-/(4-bromo-fenil)metoxi-5-(1-piperidinil)ciclopentiloxi-4-hexanoato de 1^α (Z), 2^β, 5^β 7-([±])-1,1-dimetil-etilo (5,2 g). T.l.c. (B) ER 0.67

A partir de hidreto de sódio (80%; 1,57 g), do Intermediário 5 (10 g) e do Intermediário 16 (10,86 g) em DMF seca (70 ml) com a excepção do processamento se ter efectuado de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário 21 anterior utilizando a F.C.C. (B) eluindo com hexano:ER (3:1), depois (2:1) e finalmente (1:1).

Intermediário 23

6- β -2- β -(4-bromo-fenil)propoxi-5-(1-piperidinil)ciclopentiloxi-4-hexanoato de β -1 α (Z), 2 β , 5 β -(+)-1,1-dimetil-
-etilo (1.17 g).

T.l.c. (B) hexano EA (2:1) Rf 0.25.

A partir de hidreto de sódio (380 mg, 80%), do Intermediário 5 (1,6 g) e do Intermediário 18 (1,53 g) em DMF seca (7,0 ml) com a excepção do processamento se ter efectuado de acordo com o procedimento descrito no Intermediário 21 anterior utilizando a F.C.C. (B) eluindo com hexano:EA (9:1), (5:1) e finalmente (4:1).

Intermediário 24

6- β -2- β -(3-bromo-fenil)metoxi-5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentiloxi-4-hexenoato de β -1 α (Z), 2 β , 5 β -(+)-1,1-dimetil-
-etilo

(11.4 g). T.l.c. (B) hexano:EA (2:1) Rf 0.37.

A partir de hidreto de sódio (80%; 4,3 g), do Intermediário 5 (20 ml) e do Intermediário 17 (16,6 g) em DMF (75 ml) com a excepção de se ter efectuado o processamento de acordo com o processo descrito no Intermediário 21 anterior utilizando o F.C.C. (B) eluindo com hexano:EA (2:1).

Intermediário 25

~~CONFIDENTIAL~~

Ácido /1 α , (Z), 2 β , 5 β 7-(\pm)-6-/-/2-/(4-bromo-fenil)metoxi7-5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentil7oxi7-4-hexenóico

Agitou-se uma solução do Intermediário 19 (0,40 g) em etano (9 ml) com uma solução de hidróxido de sódio 2M (4 ml) e durante 2,5 horas aqueceu-se ao refluxo a mistura resultante. Verteu-se a mistura em tampão fosfato de pH 6,5 (50 ml) e extraiu-se com DCM. Fez-se a secagem dos extractos orgânicos, filtrou-se e evaporou-se para proporcionar um óleo amarelo ténue o qual se purificou por F.C.C. (B) utilizando como eluente trietil-amina:metanol:EA (2:15:83) para proporcionar o composto em epígrafe na forma de um óleo amarelo (260 mg). T.l.c. (A) NH₃:etanol:DCM (4:25:71) Rf 0.43.

Prepararam-se os Intermediários 26-30 por um processo análogo.

Intermediário 26

Ácido /1 α (Z)-2 β , 5 β 7-6-/-/2 (4-bromo-fenil)-metoxi7-5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentil7oxi7-4-hexenóico
(5.09 g) T.l.c. (A)
DCM:etanol:NH₃ (75:20:5) Rf 0.33.

A partir do Intermediário 20 (5,85 g) e de hidróxido de sódio 2N (25 ml) em etanol (5 ml) com a excepção de não ter sido necessário o passo de purificação.

Intermediário 27

Ácido /1 α (Z), 2 β , 5 β 7-(\pm)-6-/-/2-/(4-bromo-fenil)metoxi7-5-(4-morfolinil)-ciclopentil7oxi7-4-hexenóico (9,29 g),
p.f. 99-100°. T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (14:5:1) Rf 0.24.

A partir do Intermediário 21 (10,59 g) e de hidróxido de sódio (2M, 50 ml) em etanol (100 ml) com a

excepção de se ter efectuado o processamento por evaporação da mistura in vacuo e se ter vertido depois a mistura sobre uma mistura de tampão fosfato de pH 6,5 (100 ml) e de ácido clorídrico (2M; 50 ml), seguindo-se a extracção com DCM (3 x 50 ml). Fez-se a secagem dos extractos orgânicos combinados e evaporou-se in vacuo para proporcionar um óleo castanho que se purificou por F.C.C. (A) eluindo com DCM; etanol;NH₃ (72;25;3).

Intermediário 28

Ácido /⁻1^a (Z), 2^B, 5^B 7-(⁺)-6-/-/2-/(4-bromo-fenil)-metoxi7-5-(1-piperidinil)-ciclopentil7oxi7-4-hexenóico (6,53 g). T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (14;5;1) Rf 0.35.

A partir do Intermediário 22 (7,53 g) e de hidróxido de sódio (2M, 40 ml) em etanol (80 ml) com a excepção de se ter efectuado o processamento de acordo com o procedimento descrito no Intermediário 27 anterior, embora não tivesse sido necessário o passo da cromatografia.

Intermediário 29

Ácido /⁻1^a (Z), 2^B, 5^B 7-(+)-6-/-/2-/-3-(4-bromo-fenil)propoxi7-5-(1-piperidinil)-ciclopentil7oxi7-4-hexenóico (1,03 g). T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (75:25:3.5) Rf 0.29

A partir do Intermediário 23 (1,15 g) e de hidróxido de sódio (2M, 6 ml) em etanol (12 ml) com a excepção de o processamento se ter efectuado por tratamento da mistura com ácido clorídrico (2M, 6 ml), seguindo-se o tampão fosfato de pH 6,5 (150 ml). Fez-se a secagem dos extractos orgânicos combinados e evaporou-se.

Intermediário 30

Ácido /⁻1^a (Z), 2^B, 5^B 7-(⁺)-6-/-/2-/(3-bromo-fenil)-metoxi7-5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclo-pentil7oxi7-4-

hexenóico (10.0 g). T.l.c.(A) DCM:etanol:NH₃ (80:20:2) Rf 0.35

A partir do Intermediário 24 (11.4 g) e de hidróxido de sódio (2 M, 50 ml) em etanol (100 ml) com a excepção de se ter efectuado o processamento por evaporação da mistura in vacuo e de se ter tratado o resíduo aquoso com ácido clorídrico (2M, 50 ml) e com tampão fosfato de pH 6,5 (500 ml) e depois extrafu-se com EA (4 x 150 ml), lavou-se com uma solução salina (200 ml), secou-se e evaporou-se.

Intermediário 31

Mono-anidrido bimolecular de ácido /⁻¹a (X), 2 B, 5 B 7-
-)⁺-6-/-/2-/-4-boro-fenil)metoxi7-5-(hexa-hidro-1H-azepin-
-1-il)ciclopentil7oxi7-4-hexenóico

Durante 10 minutos, sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se n-butil-lítio (1,6 M; 3 ml) a uma solução arrefecida (-78°C) do Intermediário 25 (0.475 g) em THF seca (30 ml). Decorridos mais 12 minutos adicionou-se borato de tri-isopropilo (5 ml) durante 30 segundos. Decorridos mais 20 minutos removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura durante 2,5 horas. Adicionou-se água (5 ml) e removeu-se o solvente in vacuo para proporcionar um resíduo que se purificou por F.C.C. (A) eluindo com DCM:etanol:NH₃ (90:60:12) para proporcionar um sólido que se evaporou com água (1 ml) para proporcionar o composto em epígrafe no estado sólido (0,122 g).

Análise encontrado C,65,95; H,8.3; N,3.5.

C₄₈H₇₀B₂N₂O₁₁ calculado C,66.1; H,8.1; N,3.2%.

Intermediário 32

Ácido /⁻¹a (Z), 2 a, 5 B 7-(⁺-/-/2-/-4-boro-fenil)-me-
toxi7-5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentil7oxi7-4-

-hexenóico

Durante 20 minutos adicionou-se gota a gota 6-butil-lítio (1,31 m; 30 ml) (mantendo-se a temperatura interna $< -95^{\circ}\text{C}$), sob uma atmosfera de azoto, a uma solução agitada do Intermediário 26 (2 g) e de borato de tri-isopropilo (19 ml) em THF seca (100 ml). Depois de se agitar a -100°C durante 10 minutos deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente durante 3 horas. Depois adicionou-se gota a gota metanol (50 ml) e depois água (15 ml). Evaporou-se a mistura in vacuo para proporcionar um sólido cinzento. A F.C.C. (A) eluindo com DCM:etanol: :NH_3 (70;20;5) e depois com DCM:etanol:metanol: NH_3 (5:2:2:1) proporcionou o composto em epígrafe na forma de uma espuma cremosa.

T.l.c. (A) DCM:etanol:metanol: NH_3 (5:2:2:1) Rf 0.41.

Intermediário 33

Mono-hidrato bimolecular do ácido /-4-/-/1,1-dimetil-etil) dimetil-silil/oxi/fenil/bórico

Durante 8 minutos, sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se n-butil-lítio (1,6M; 0 9,7 ml) a uma solução agitada e arrefecida ($< -70^{\circ}\text{C}$) de 1-bromo-4-/-/1,1-dimetil-etil)dimetil-silil/oxi/benzeno (4 g) em THF seca (40 ml). Decorridos mais 25 minutos adicionou-se a solução resultante, durante 10 minutos, (mantendo-se a temperatura interna $< -66^{\circ}\text{C}$) a uma solução agitada e arrefecida de borato de tri-isopropilo (10 ml) em THF (40 ml). Depois removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura durante duas horas. Adicionou-se água (10 ml) e decorridos mais 5 minutos adicionou-se o tampão fosfato de pH 6,5 (100 ml) e adicionou-se ER (50 ml) e agitou-se vigorosamente a mistura durante 10 minutos. Extraíu-se a camada aquosa com ER (2 x 70 ml) e fez-se a secagem da solução orgânicas combinadas e evaporou-se in vacuo para pro-

porcionar um sólido branco. A cristalização a partir de ER proporcionou o composto em epígrafe (2,02 g) na forma de um sólido branco, p.f. 193-197°C.

Exemplo 1(a)

Ácido 1 a (Z), 2 β, 5 β 7-(⁺)-6-/-/2-hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5-/-/2'-(hidroxi-metil)/-1,1'-bifenil7-4-il7metoxi7ciclopentil7oxi7-4-hexenóico

Durante 3 horas agitou-se e aqueceu-se ao refluxo sob uma atmosfera de azoto uma mistura de Intermediário 25 (0,195 g), de 1,3-di-hidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborolã (0,135 g) de TTP (0,018 g) de carbonato de sódio aquoso 1M (2,5 ml) e de 1,2-dimetoxi-etano (6,5 ml). Adicionou-se ácido sulfúrico 2N (1,5 ml) e tampão fosfato de pH 6,5 (40 ml) à mistura arrefecida a qual se extraiu com DCM. Fez-se a secagem dos extractos orgânicos e evaporou-se. A F.C.C. (A) eluindo com DCM:etanol:NH₃ (86;16:2) proporcionou uma espuma de cor creme que se dissolve em ácido sulfúrico 0,5 N e se lavou com ER. Neutralizou-se a camada aquosa com hidróxido de sódio 5N, adicionou-se tampão fosfato de pH 6,5 e extraiu-se o produto com DCM. A evaporação do extracto orgânico seco proporcionou o composto em epígrafe. (0,195 g) na forma de uma espuma de cor creme ténue.

I.V. (CHBr₃) 760, 830, 1600 (br), 1700(br), 3595 cm⁻¹.

T.l.c. (A) (82:16:2) DCM:etanol:NH₃ Rf 0.19.

Prepararam-se os compostos seguintes pelo mesmo método a partir de um Intermediário de bromo adequado e de um reagente de boro:

(b) Ácido 1 a (X), 2 β, 5 β 7-(⁺)-6-/-/2-hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5-/-/4'-(hidroxi-metil)/-1,1'-bifenil7-4-il7metoxi7ciclopentil7oxi7-4-hexenoico. T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (39:10:1) Rf 0.24

Análise encontrado C,73.2; H,8.2; N,2.5.

$C_{31}H_{41}NO_5$ calculado C,73,3; H,8.1; N,2.8%

(c) 1 α (Z), 2 β , 5 β 7-(\pm)-6- γ -2-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5- γ -3'-(hidroxi-metil-1,1'-bifenil-4-il)metoxi- γ -ciclopentil- γ -oxi-4-hexenoico.

I.V. (CHBr₃) 788, 830, 1600, 1705(br) cm⁻¹. T.l.c. (A)

DCM:etanol:NH₃ (67:30:3) Rf 0.18.

(d) Acido 1 α (Z), 2 β , 5 β 7-(\pm)-6- γ -2-hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5- γ -(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metoxi- γ -ciclopentil- γ -oxi-4-hexenoico.

I.V. (Nujol) 815, 1560, 1712 (br), 3700 (br) cm⁻¹. T.l.c.

(A) DCM:etanol:NH₃ (82:16:2) Rf 0.17

(e) Acido 1 α , 2 β (Z)-3 α 7-(\pm)-4'- γ -2-(5-carboxi-2-penten-1-il)oxi-3-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentil- γ -oxi- γ -metil-1,1'-bifenil-3-carboxílico.

I.V. (Nujol) 768, 1562, 1710, 3700(br) cm⁻¹.

T.l.c. (A) DCM:etanol:metanol:NH₃ (25:12:12:1) Rf 0.15

(f) Acido 1 α (Z), 2 β , 5 β 7-(\pm)-6- γ -2-hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5- γ -(2'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metoxi- γ -ciclopentil- γ -oxi-4-hexenoico.

P.f. 149-151°C.

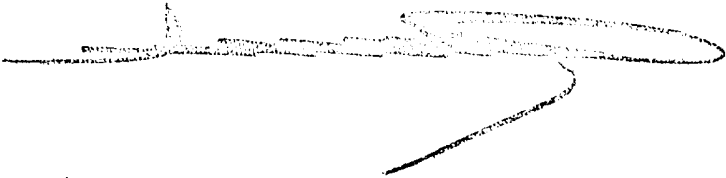
Análise encontrado C,72,7; H,7.9; N,2.6.

$C_{30}H_{39}NO_5$ calculado C,73.0; H,8.0; N,2.8%.

(g) Acido 1 α (Z), 2 β , 5 β 7-(\pm)-6- γ -4'-(amino-carbonil)-1,1'-bifenil-4-il- γ -metoxi-5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentil- γ -oxi-4-hexenóico

I.V. (Nujol) 820, 1610, 1776, 1710 (cr) cm⁻¹.

T.l.c.(A) DCM:etanol:NH₃ (67:30:3) Rf 0.15



(h) Ácido α (Z), 2 β , 5 α 7-(\pm)-6- α -2-hexa-hidro-
-1H-azepin-1-il)-5- α -4'-(hidroxi-metil)- α -1,1'-bifenil-
-4-il/metoxi/ciclopentil/oxi-4-hexenóico

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (55:40:5) Rf 0.22

I.V. (CHBr₃) 805, 1600(br), 1700, 3590 cm⁻¹.

(i) Ácido α (Z), 2 β , 5 α 7-6-(\pm)- α -2-hexa-hidro-
-1H-azepin-1-il)-5- α -3'-(hidroxi-metil) α -1,1'-bifenil-
-4-il/metoxi/ciclopentil/oxi-4-hexenóico

I.V. (Nujol) 785, 830, 1710 (br), 3450 (br) cm⁻¹.

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (70:25:5) Rf 0.15

(j) Ácido α (Z), 2 β , 5 α 7-(\pm)-6- α -2-(hexa-hidro-
-1H-azepin-1-il)-5- α -2'-(hidroxi-metil) α -1,1'-bifenil-
-4-il/metoxi/ciclopentil/oxi-4-hexenóico

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (13:6:1) Rf 0.35

I.V. (CHBr₃) 765, 1595, 1710, 3595 cm⁻¹.

(k) Ácido α (Z), 2 β , 5 β 7-(\pm)-6- α -2- α -2'-(hidroxi-
-metil) α -1,1'-bifenil-4-il/metoxi-5-(4-morfolinil)ciclo-
pentil/oxi-4-hexenóico.

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (14:5:1) Rf 0.27

Análise encontrado C, 68.3; H, 8.0; N, 2.9.

C₂₉H₃₇NO₆ calculado C, 70.3; H, 7.5; N, 2.8%.

C₂₉H₃₇NO₆ (0.9 mol A₂O) C, 68.1; H, 7.6; N, 2.7%.

(l) Ácido α (Z), 2 β , 5 β 7-(\pm)-5- α -2- α -2'-(hidro-
xi-metil) α -1,1'-bifenil-4-il-metoxi-5-(1-piperidinil))
ciclopentil/oxi-4-hexenóico

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (14:5:1) Rf 0.25

Análise encontrado C, 72.7; H, 8.1; N, 2.7.

C₃₀H₃₉NO₅ calculado C, 73.0; H, 8.0; N, 2.8%.

(m) Acido /⁻¹a (Z), 2 β, 5 β 7-([±])-6-/-/2-/-3-/-2'-hidroxi-metil/1,1'-bifenil/4-il/propoxi/5-(1-piperidinil) ciclopentil/oxi/4-hexenóico

T.l.c. (A) etanol:DCM:NH₃ (25:75:3) Rf 0.24.

I.V. (CHBr₃) 1730-1570 (br). 1065, 765cm⁻¹.

(n) Acido /⁻¹a (Z), 2 β, 5 β 7-([±])-6-/-/2-hexa-hidro-1H-azepin-1-il/5-/-/2'-(hidroxi-metil) /⁻¹,1'-bifenil/3-il/metoxi/ciclopentil/oxi/4-hexenóico.

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (25:8:1) Rf 0.26

Dissolveu-se a goma (271 mg) em DCM (15 ml) e lavou-se com tampão fosfato de pH 6,5 (20 ml) e depois secou-se e evaporou-se para proporcionar o composto em epígrafe na forma de uma espuma amarela ténue (254 mg).

Análise encontrado C,72.2; H,8.2; N,2.6.

C₃₁H₄₁NO₅ calculado C,73.3; H,8.1; N,2.7%.

(o) Acido /⁻¹a (Z), 2 β, 5 β 7-([±])-6-/-/2-hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5-/-/2'-(metil-sulfonil)metil/ /⁻¹,1'-bifenil/4-il/metoxi/ciclopentil/oxi/4-hexenóico.

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (75:25:3.5) Rf 0.43.

Análise encontrado C,66.3; H,7.75; N,2.2.

C₃₂H₄₃NO₆S.O.H₂O calculado C,66.25; H,7.6; N,2.4%.

A Tabela 1 seguinte é um resumo das condições de reacção utilizadas para a preparação dos Exemplos 1(b) até a(o).

TABELA I

| Ex. Nº. | Intermedi- ário utili- zado(e peso) | Reagente de boro utili- zado(e peso) | Volume do solvente (ml) | Volume e concentração do Na ₂ CO ₃ | Peso de TTP (g) | Tempo de reação (h) | Processo de proce- dimento | Redução (g) |
|---------|---|--|-------------------------------|--|-----------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------|
| 1b | 25 (0.2g) | a (0.18g) | 5 | 2ml, 2N | 0.015 | 4.5 | A | 0.193 |
| 1c | 25 (0.175g) | b (0.08g) | 5 | 2ml, 2N | 0.013 | 5 | B | 0.167 |
| 1d | 25 (0.21g) | c (0.225g) | 6 | 2,5ml, 2N | 0.022 | 5 | C | 0.18 |
| 1e | 25 (0.207g) | d (0.14g) | 8 | 3ml, 2N | 0.022 | 6 | D | 0.12 |
| 1f | 25 (0.33g) | e (0.22g) | 10 | 5ml, 2N | 0.027 | 3 | E | 0.12 |
| 1g | 25 (0.215g) | f (0.12g) | 8 | 3ml, 2N | 0.021 | 4 | F | 0.162 |
| 1h | 26 (0.46g) | a (0.317) | 10 | 5ml, 2N | 0.035 | 3,5 | G | 0.477 |
| 1i | 26 (0.458g) | b (0.319g) | 10 | 5ml, 2N | 0.030 | 3 | H | 0.108 |

TABELA I (continuação)

| Ex. Nº | Intermedi- ário utili- zado (e peso) | Reagente de boro utili- zado (e peso) | Volume do solvente (ml) | Volum e e concentração do Na ₂ CO ₃ | Peso de TTP (g) | Tempo de reação (h) | Processo de proce- dimento | Redução (g) |
|--------|--|---|-------------------------------|---|-----------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------|
| lj | 26 (0.284g) | g (0.2g) | 10 | 5ml, 2N | 0.026 | 3.5 | I | 0.10 |
| lk | 27 (0.219g) | g (0.2g) | 10 | 5ml, 2N | 0.029 | 4.5 | J | 0.289 |
| ll | 23 (0.266g) | g (0.166g) | 10 | 5ml, 2N | 0.026 | 3.5 | J | 0.180 |
| lm | 29 (0.17g) | g (0.065g) | 3 | 1.5ml, 1M | 0.020 | 3 | K | 0.13 |
| ln | 30 (0.34g) | g (0.156g) | 5.5 | 2.75ml, 1M | 0.025 | 3 | L | 0.30 |
| lo | 25 (0.172g) | h (0.114g) | 3 | 1.5ml, 1M | 0.035 | 4.5 | H | 0.163 |

Na coluna 3 da Tabela 1 anterior os reagentes de boro designados por a-h são os seguintes:

- a. ácido \angle 4-(hidroxi-metil)fenil \angle bórico
- b. ácido \angle 3-(hidroxi-metil)fenil \angle bórico
- c. ácido mono-anidrido bimolecular do ácido \angle 4- \angle \angle (1,1-dimetil-etil)dimetil-silil \angle oxi \angle fenil \angle bórico
- d. ácido 3-boro-benzóico
- e. ácido (2-hidroxi-fenil)bórico
- f. ácido \angle 4-(amino-carbonil)fenil \angle bórico
- g. 1,3-di-hidro-1-hidroxi-2.1-benzoxaborol
- h. ácido \angle 2- \angle (metil-sulfonil)metil \angle fenil \angle bórico.

Na coluna 8 da Tabela 1 anterior os processos de procedimento designados por A-M são os seguintes:

A. Adicionou-se ácido sulfúrico 2N (1 ml) à solução arrefecida a qual se dilui depois com tampão de pH 6,5 (50 ml) e extraiu-se com DCM (4 x 20 ml). A evaporação do extracto seco proporcionou uma goma que se submeteu a F.C.C. (A) eluindo com DCM:etanol:NH₃ (78:20.2).

B. Identico a A anteriormente referido com a excepção de o sistema de eluição inicial ser DCM:etanol:NH₃ (78:20:2) e a seguir DCM:etanol:NH₃ (67:30:3).

C. Identico a A anteriormente referido com a excepção de ser ter efectuado a extracção com EA em vez de DCM e de o sistema de eluição ser identico a B anteriormente referido.

D. Dilui-se a mistura com carbonato de sódio 0,5 N (35 ml) e lavou-se com ER (50 ml). Acidificou-se a camada aquosa (pH < 1) com ácido clorídrico concentrado e extraíu-se com DCM (6 x 25 ml). A evaporação do ex-

~~SECRET~~

tracto seco proporcionou uma goma amarela que se submeteu a F.C.C. (A) eluindo com DCM:etanol:NH₃ (67:30:3) e a seguir com DCM:etanol:metanol:NH₃ (47:25:25:3).

E. Verteu-se a mistura em tampão fosfato (pH 6,5; 75 ml) contendo ácido sulfúrico 2N (2,5 ml) e extraíu-se com DCM (5 x 30 ml); fez-se a secagem dos extractos orgânicos e evaporou-se in vacuo para proporcionar uma goma castanha que se submeteu a F.C.C. (A) eluindo com DCM:etanol:NH₃ (70:35:2) e a seguir com (83:15:2).

F. Adicionou-se ácido sulfúrico 2N (3 ml) à mistura a qual se diluiu com tampão fosfato (pH 6,5; 70 ml) e extraíu-se com DCM (4 x 30 ml). A evaporação do extracto seco proporcionou uma goma que se submeteu a F.C.C. (A) eluindo com DCM: etanol:NH₃ (82:16:2) e a seguir (67:30:3).

G. Idêntico a A anteriormente referido com a excepção de se ter utilizado 2,5 ml de ácido sulfúrico e 100 ml de tampão fosfato.

H. Idêntico a G anteriormente referido com a excepção de se ter utilizado como eluente DCM:etanol:NH₃ (78:20:2).

I. Adicionou-se tampão fosfato (pH 6.5; 100 ml) à mistura que se extraíu com DCM e depois secou-se e evaporou-se para proporcionar um óleo amarelo que se purificou por F.C.C. (A) eluindo com DCM:etanol:UH₃ (83:15:2).

J. Idêntico a E anteriormente referido com a excepção de se ter utilizado como eluente DCM:etanol:NH₃ (83:15:2) e a seguir (75:22:3).

K. Verteu-se a mistura em tampão fosfato (pH 6.5; 100 ml) e extraíu-se com EA (4 x 20 ml). Fez-

na forma de uma espuma amarela.

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃

(67:30:3) Rf 0.10 I.V. (CHBr₃) 800, 1590, 1678, 1750,
351 cm⁻¹.

Fez-se a preparação dos compostos seguintes pelo mesmo processo a partir de um derivado de ácido bórico e de um halo-benzeno substituído adequado:

(b) ácido α (Z), 2 β , 5 β 7-(⁺)-6- α -2-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5- α -4'-(metil-amino) sulfonil/etil/1,1'-bifenil/4-il/metoxi/ciclopentil/oxi/4-hexenóico

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (67:30:3; efectuado duas vezes)
Rf 0.53.

Análise encontrado C, 64,3; H, 7.5; N, 4.5.

C₃₂H₄₄N₂O₆ calculado C, 65.7; H, 7.6; N, 4,8%.

(c) ácido α (Z), 2 β , 5 β 7-(⁺)-6- α -2- α -4'-(acetil-amino)(1,1'-bifenil/4-il/metoxi/5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentil/oxi/4-hexenóico.

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (68:30:2; efectuado duas vezes)
Rf 0.45.

Análise encontrado C, 71.7; H, 8.5; N, 4.7.

C₃₃H₄₄N₂O₅ calculado C, 72.2; H, 8.1; N, 5.1%.

(d) ácido α (Z), 2 β , 5 β 7-(⁺)-6- α -2-hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5- α -3'-(metil-sulfonil)amino/1,1'-bifenil/4-il/metoxi/ciclopentil/oxi/4-hexenóico

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (14:5:1) Rf 0.27.

Análise encontrado C, 63,4; H, 7.6; N, 4.7.

C₃₁H₄₂N₂O₆ calculado C, 65.2; H, 7.4; N, 4.9%.

[C₃₁H₄₂N₂O₆.H₂O] calculado C, 63.3; H, 7.5; N, 4,8%].

(e) α (Z), 2 β , 5 β 7-(⁺)-6- α -2-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5- α -2'-(metil-sulfonil)amino/1,1'-bifenil/4-il/metoxi/ciclopentil/oxi/4-hexenóico.

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (14:5:1) Rf 0.30.

Análise encontrado C, 63.8; H, 7.1; N, 4.4.

C₃₁H₄₂N₂O₆^S calculado C, 65.2; H, 7.4; N, 4.9.

C₃₁H₄₂N₂O₆^S. H₂O calculado C, 63.3; H, 7.5; N, 4.8%.

(f) Ácido /1α(Z), 2β, 5β 7-(⁺)-6-//2-//2'-/(amino-carbonil)amino//1,1'-bifenil//4-il//metoxi//5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentil//oxi//4-hexenóico.

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (13:6:1) Rf 0.39.

Análise encontrado C, 67,3; H, 7.7; N, 7.2.

C₃₁H₄₁N₃O₄ calculado C, 69.5; H, 7.7; N, 7.8%.

C₃₁H₄₁N₃O₅.H₂O calculado C, 67.3; H, 7.8; N, 7.6%.

(g) ácido /1α (Z), 2β, 5β 7-(⁺)-6-//2-hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5-//2'-/(metil-sulfonil)amino//1,1'-bifenil//4-il//metoxi//ciclopentil//oxi//4-hexenóico

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (14:5:1) Rf 0.49.

Análise encontrado C, 65.2; H, 7.2; N, 4.6.

C₃₁H₄₂N₂O₆^S calculado C, 65.2; H, 7.4; N, 4.9%.

(h) Ácido /1α (Z), 2β, 5β 7-(⁺)-6-//2-//2'-/(acetil-amino)metil//1,1'-bifenil//4-il//metoxi//5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentil//oxi//4-hexenóico

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (14:5:1) Rf 0.46.

Análise encontrado C, 69.3; H, 8.1; N, 4.8.

C₃₃H₄₄N₂O₅ calculado C, 72.2; H, 8.1; N, 5.1.

C₃₃H₄₄N₂O₅.1.2mol H₂O calculado C, 69.5; H, 8.1; N, 4.9%.

(i) Ácido /1α (Z), 2β, 5β 7-(⁺)-6-//2-//2'-/(1,1-dimetil-etoxi)carbonil//metil//1,1'-bifenil//4-il//metoxi//5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-ciclopentil//oxi//4-hexenóico

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃

(14:5:1) Rf 0.71.

Análise encontrado C, 70.7; H, 8.5; N, 2.1.
 $C_{36}H_{49}NO_6$ calculado C, 73.1; H, 8.3; N, 2.4.
 $C_{36}H_{49}NO_6 \cdot H_2O$ calculado C, 70.9; H, 8.0; N, 2.3%.

(j) Ácido α (Z), 2 β , 5 β 7-(\pm)-6- α -2-hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5- α -2'-(hidroxi-etil) 1,1'-bifenil-4-il metoxi/ciclopentil/oxi-4-hexenóico

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (25:8:1) Rf 0.25.

Análise encontrado C, 71.5; H, 8.0; N, 2.51.
 $C_{32}H_{43}NO_5$ calculado C, 73.67; H, 8.31; N, 2.68.
 $C_{32}H_{43}NO_5 \cdot H_2O$ calculado C, 71.15; H, 8.34; N, 2.59%.

(k) cloridrato do ácido α (Z), 2 β , 5 β 7-(\pm)-6- α -2- α -2'-(2-amino-2-oxo-etil) 1,1'-bifenil-4-il metoxi-5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il) ciclopentil/oxi-4-hexenóico

I.V. (CHBr₃) 1600, 1675, 2200, 3400 cm⁻¹.

T.l.c. (A) ER:metanol (3:1) efectuado duas vezes Rf 0.2.

Dissolveu-se o composto em epígrafe, com aspecto de espuma (0.45 g) em DCM (0,1 ml) antes de se adicionar ácido clorídrico etéreo para precipitar o composto em epígrafe na forma de um sólido branco sujo (34 mg) o qual se lavou com ER (2 x 5 ml) e se secou in vacuo.

Análise encontrado C, 64.06; H, 7.86; N, 4.41.
 $C_{32}H_{42}N_2O_5 \cdot HCl$ calculado C, 67.29; H, 7.59; N, 4.9.
 $C_{32}H_{42}N_2O_5 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ calculado C, 64.19; H, 7.68; N, 4.68%.

(l) Ácido α (Z), 2 β , 5 β 7-(\pm)-6- α -2- α -2'-(amino-carbonil) 1,1'-bifenil-4-il metoxi-5-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il) ciclopentil/oxi-4-hexenóico

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (25:8:1) Rf 0.2.

Análise encontrado C, 69.55; H, 7.90; N, 4.98.
 $C_{31}H_{40}N_2O_5 \cdot 0.9H_2O$ calculado C, 69.52; H, 7.81; N, 5.23%.

(m) Ácido /1 α (Z), 2 β , 5 β 7-(⁺)-6-//2-//2'-/(dimetil-
-amino)metil7-//1,1'-bifenil7-4-il7metoxi7-5-(hexa-hidro-1H-
-azepin-1-il) ciclopentil7oxi7-4-hexenoico

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (75:25:4) Rf 0.52

Análise encontrado C, 71.8; H, 8.8; N, 4.8.

C₃₃H₄₆N₂O₄ calculado C, 74.1; H, 8.7; N, 5.2.

C₃₃H₄₆N₂O₄.H₂O calculado C, 71.8; H, 8.7; N, 5.1%.

(n) Ácido /1 α (Z), 2 β , 5 β 7-(⁺)-6-//2-(hexa-hidro-1H-
-azepin-1-il)-5-//2'-//-(metil-amino)sulfonil7metil7
//1,1'-bifenil7-4-il7metoxi7-ciclopentil7oxi7-4-hexenóico

T.l.c. (A) ER:metanol efectuado duas vezes) Rf 0.28.

Análise encontrado C, 63.0; H, 7.3; N, 4.4.

C₃₂H₄₄N₂O₆S calculado C, 65.7; H, 7.6; N, 4.8%.

C₃₂H₄₄N₂O₆S.H₂O calculado C, 63.8; H, 7.7; N, 4.65%.

(o) 4'-//2-(5-carboxi-2-penten-1-il)oxi7-3-(hexa-
hidro-1H-azepin-1-il)7ciclopentil7oxi7metil7//1,1'-bife-
nil7-2-carbóilato de /1 α , 2 β (Z), 3 α 7-(⁺)-metilo.

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (14:6:1) Rf 0.33.

A Tabela II seguinte é um resumo das condições de reacções utilizadas para a preparação dos produtos dos Exemplos 2(b) até 2(o).

TABELA II

| Ex. Nº | Intermediário utilizado (e peso) | Halobenzeno utilizado (e peso) | Vol. de solvente (ml) | Vol. e concentração de Na ₂ CO ₃ | Peso de TRP (g) | Tempo de reação (h) | Processo de procedimento | Redução (g) |
|--------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------|--|-----------------|---------------------|--------------------------|-------------|
| 2b | 31 (0.2g) | a (0.2g) | 6 | 2.5ml, 2N | 0.022 | 4 | A | 0.115 |
| 2c | 31 (0.185g) | b (0.16g) | 6 | 2,5ml, 2N | 0.022 | 6 | B | 0.103 |
| 2d | 31 (0.204g) | c (0.22g) | 10 | 5ml, 2N | 0.04 | 3 | C | 0.051 |
| 2e | 32 (0,26g) | d (0.229g) | 10 | 6ml, 2N | 0.038 | 5 | D | 0.174 |
| 2f | 31 (0.189g) | e (0.113g) | 10 | 5ml, 2N | 0.025 | 4 | E | 0.163 |
| 2g | 31 (0.207g) | d (0,248g) | 10 | 5ml. 1M | 0.034 | 4 | F | 0.137 |
| 2h | 31 (0.21g) | f (0.228g) | 10 | 6ml. 2N | 0.31 | 4 | G | 0.15 |
| 2i | 31 (0.38g) | g (0.45g) | 20 | 10ml, 1M | 0.07 | 2.5 | H | 0.450 |

TABELA II (continuação)

| Ex. Nº | Intermediário utilizado (e peso) | Halobenzeno utilizado (e peso) | Vol. de solvente (ml) | Vol. e concentração de Na ₂ CO ₃ | Peso de TTR (g) | Tempo de reação (h) | Processo de procedimento | Redução (g) |
|--------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------|--|-----------------|---------------------|--------------------------|-------------|
| 2j | 3l (0.22g) | h (0.34g) | 7 | 2,5ml, 1M | 0.03 | 2,5 | I | 0.174 |
| 2k | 3l (0.22g) | i (0.235) | 7 | 2,5ml, 1M | 0.03 | 4 | J | 0.066 |
| 2l | 3l (0.24g) | j (0.215g) | 8 | 3ml, 1M | 0.03 | 7 | K | 0.098 |
| 2m | 3l (0.256g) | k (0.13) | 5 | 2,5ml, 1M | 0.033 | 9 | L | 0.117 |
| 2n | 3l (0.223g) | l (0.2g) | 10 | 3ml, 2N | 0.023 | 5.5 | M | 0.146 |
| 2o | 3l (0.254g) | m (0.188g) | 5 | 2,5ml, 1M | 0.04 | 3 | N | 0.13 |

Na coluna 3 da Tabela II anterior os reagentes de halo-benzeno designados por a-m são os seguintes:

- a. 4-iodo-N-metil-benzeno-metano-sulfonamida
- b. N-[(4-bromo-fenil)metil]acetamida
- c. N-(3-bromo-fenil)metano-sulfonamida
- d. N-(2-bromo-fenil)metano-sulfonamida
- e. (2-bromo-fenil)ureia
- f. N-[(2-bromo-fenil)-metil]acetamida
- g. 2-bromo-benzeno-acetato de 1,1-dimetil-etilo
- h. 2-bromo-benzeno-etanol
- i. 2-bromo-fenil-acetamida
- j. 2-bromo-benzamida
- k. 2-bromo-N,N-dimetil-benzil-amina
- l. 2-bromo-N-metil-benzeno-metano-sulfonamida
- m. ácido 2-bromo-benzoico

Na coluna 8 da Tabela II anterior os processos de procedimento designados por A-N são os seguintes:

A. Adicionou-se ácido sulfúrico 2 N (3 ml) à mistura que se diluiu depois com tampão fosfato (pH 6,5; 40 ml) e extraíu-se com DCM (4 x 25 ml). A evaporação do extracto seco proporcionou uma goma amarela que se submeteu a F.C.C. (A) eluindo com DCM:etanol:NH₃ (82:16:2) e fez-se nova cromatografia (A) eluindo com DCM:etanol:NH₃ (85:13:1,5) e a seguir (82:16:2).

B. Tal como em A anteriormente referido com a excepção de se ter utilizado ácido sulfúrico (2,5 ml) e tampão fosfato (50 ml) e de se ter utilizado na cromatografia inicial, como eluente, DCM:etanol:NH₃ (82:16:2) e a seguir (75:23:2).

C. Adicionou-se tampão fosfato (pH 6,5: 70 ml) e ácido sulfúrico 2N (2,5 ml) e extraíu-se a

mistura com DCM (4 x 30 ml). Fez-se a secagem dos extractos orgânicos e evaporou-se in vacuo para proporcionar um óleo que se submeteu a F.C.C. (A) eluindo com DCM:etanol:NH₃ (75:20:5) e fez-se nova cromatografia (A) eluindo com DCM:etanol:NH₃ (83:15:2).

D. Verteu-se a mistura numa mistura de tampão fosfato (pH 6,5; 50 ml) e de ácido sulfúrico (3 ml) e extraiu-se com DCM (3 x 30 ml). Fez-se a secagem dos extractos combinados e evaporou-se in vacuo para proporcionar um óleo que se submeteu a F.C.C. (A) eluindo com DCM:etanol;NH₃ (83:15:2) e a seguir (75:22:3).

E. Tal como em D anteriormente referido com a excepção de se ter utilizado como eluente DCM:etanol:NH₃ (83:15:2) e a seguir (17:25:3).

F. Tal como em D anteriormente referido com a excepção de se ter utilizado como eluente DCM:etanol:NH₃ (83:15:2).

G. Tal como em D anteriormente referido com a excepção de se ter feito nova cromatografia (A) do produto eluindo com DCM:etanol:NH₃ (83:15:2).

H. Tal como em F anteriormente referido com a excepção de se ter dissolvido em DCM (20 ml) o produto da cromatografia, tendo-se lavado com tampão fosfato (pH 6,5; 10 ml) e tendo-se extraído a camada aquosa com DCM (20 ml). Fez-se a secagem dos extractos orgânicos combinados e evaporou-se in vacuo.

I. Adicionou-se ácido sulfúrico 2N (2,5 ml) e tampão fosfato (pH 6,5; 30 ml) e extraíu-se a fase aquosa com DCM (3 x 40 ml). Fez-se a evaporação dos extractos orgânicos para proporcionar um óleo que se agitou a 35°C com ácido clorídrico 5N (6 ml) e acetona (5 ml) durante 0,5 horas.

Removeu-se a acetona e ajustou-se o pH para 6 com carbonato de potássio sólido e depois adicionou-se tampão fosfato (pH 6,5 : 40 ml). Extraíu-se a mistura aquosa com DCM (3 x 50 ml) e fez-se a evaporação dos extractos orgânicos combinados para proporcionar um óleo. Fez-se a cromatografia (A) deste óleo a uma pressão de 100 mm Hg utilizando como eluente DCM:etanol:NH₃ (50:8:1). Evaporou-se a segunda fracção.

J. Adicionou-se ácido sulfúrico 1M (3 ml) seguindo-se o tampão fosfato (pH 6,5; 40 ml). Extraíu-se a mistura com DCM (4 x 40 ml), fez-se a secagem dos extractos orgânicos combinados e evaporou-se para proporcionar um sólido. S_ubmeteu-se o sólido a cromatografia (A) a uma pressão de 100 mm Hg utilizando como eluente DCM:etanol:NH₃ (50:8:1). Recolheu-se a segunda fracção e purificou-se por cromatografia (A) a uma pressão de 100 mm Hg utilizando como eluente ER:metanol (6:1 → 2:1). Rcolheu-se a quarta fracção e evaporou-se.

K. Adicionou-se ácido sulfúrico 1M (2,5 ml) e tampão fosfato (pH 6,5; 50 ml). Extraíu-se a mistura com DCM (3 x 50 ml), fez-se a secagem dos extractos orgânicos e evaporou-se para proporcionar uma goma que se purificou por F.C.C. (A) a uma pressão de 150 mm Hg utilizando como eluente DCM:etanol:NH₃ (50:8:1). Recolheu-se a segunda fracção e evaporou-se.

L. Tal como em B anteriormente referido com a excepção de na cromatografia inicial se ter utilizado DCM:etanol:NH₃ (75:25:2) e a seguir (75:25:4) e de não ser necessário purificação adicional por cromatografia.

M. Adicionou-se ácido sulfúrico 2N (3 ml) e tampão fosfato (pH 6,5 : 100 ml) e extraíu-se a mistura com DCM. Secou-se o extracto orgânico e evaporou-se e fez-se a cromatografia (A) da goma resultante eluindo com

ER/metanol (3:1) e a seguir (2:1).

N. Adicionou-se ácido clorídrico 2M (2,5 ml) e tampão fosfato (pH 6,5; 75 ml) e extraíu-se a mistura aquosa com EA (3 x 25 ml). Acidificou-se o extracto com ácido clorídrico 2M (20 ml) e extraíu-se com DCM (3 x 25 ml). Fez-se a secagem dos extractos orgânicos combinados e evaporou-se e fez-se a cromatografia (A) do óleo resultante eluindo com DCM:etanol:NH₃ (15:6:0,5 15:6:1) para proporcionar uma goma. Dissolveu-se a goma em DCM, lavou-se com tampão fosfato (pH 6,5) e secou-se.

Exemplo 3

Ácido /¹α, 2β(Z), 3α7-([±])-4'-/-/-2-/(5-carboxi-2-penten-1-il)oxi7-3-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentil7oxi7metil7 /1,1'-bifenil7-2-acético.

Durante 4 horas agitou-se ao refluxo com hidróxido de sódio (2M; 3 ml) uma solução do produto do exemplo 2(i) (370 mg) em etanol (6 ml), sob uma atmosfera de azoto. Verteu-se a mistura em ácido clorídrico (2 M; 25 ml) e extraíu-se com DCM (3 x 25 ml). Fez-se a secagem dos extractos orgânicos combinados e evaporou-se in vacuo para proporcionar uma goma cinzenta. A F.C.C. (A) eluindo com DCM:etanol:NH₃ (83:15:2) e a seguir com DCM:etanol (75:25) proporcionou o composto em epígrafe na forma de uma espuma de cor creme (105 mg).

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (14:5:1) Rf 0.11. I.V. (CHBr₃) 3500-2300, 2.500, 1710, 1600 cm⁻¹.

Exemplo 4

Cloridrato do ácido /¹α.2β(Z), 3α 7-([±])-4'-/-/-2-/(5-carboxi-2-penten-1-il)oxi7-3-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)ciclopentil7oxi7metil7 /1,1'-bifenil7-2-carboxílico

~~CONFIDENTIAL~~

Trou-se com hidróxido de sódio (2M; 1,0 ml) uma solução do produto do exemplo 2(o) (130 mg) em etanol (1,5 ml) e aqueceu-se ao refluxo durante 45 minutos. Verteu-se a mistura numa mistura de tampão fosfato de pH 6,5 (20 ml) e de ácido clorídrico 2M (10 ml) e extraíu-se com DCM (5 x 8 ml). Fez-se a secagem dos extractos de DCM e evaporou-se para proporcionar o composto em epígrafe (126 mg) na forma de uma goma amarela ténue.

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (20:5:1) Rf 0.05 I.V. (CHBr₃)
3670, 3300-2200, 1700, 1600 cm⁻¹.

Exemplo 5

Ácido /1 α , 2 β , 5 β 7-(⁺)-6-//2-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5-//2'(hidro-metil)-/1,1'-bifenil7-4-il7metoxi7ciclopentil7oxi7hexenóico

Adicionou-se no vácuo uma solução do produto do exemplo 1(j) (0,2 g) em etanol absoluto (20 ml) a paládio em carvão a 10% húmido (120 mg). Fez-se a purificação dos recipientes com hidrogénio e hidrogenou-se o alqueno à pressão de 1 atmosfera e à temperatura ambiente durante 2 horas. Filtrou-se a mistura, lavou-se com etanol e evaporou-se o filtrado in vacuo para proporcionar uma goma castanha. A F.C.C. (A) eluindo com DCM:etanol:NH₃ (75:22/3) proporcionou o composto em epígrafe na forma de uma espuma cor de creme (126 mg).

T.l.c. (A) DCM:etanol:NH₃ (14:5:1) Rf 0.22.

Análise encontrado C, 71.8; H, 9.0; N, 2.6.

C₃₁H₄₃NO₅ calculado C, 73.1; H, 8.5; N, 2.8%.

C₃₁H₄₃NO₅·0.5H₂O calculado C, 71.8; H, 8.5; N, 2.7%.

Exemplo 6

Ácido /1 α , 2 β , 5 β 7-(⁺)-6-//2-hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5-//2'(hidroxi-metil)-/1,1'-bifenil7-4-il7metoxi7ciclopentil7oxi7hexanoico.

Adicionou-se no vácuo uma solução do Exemplo 1(a) (120 mg) em etanol (10 ml) a catalizador de paládio em carvão a 10% húmido (40 mg) e hidrogenou-se a massa resultante à pressão de uma atmosfera e à temperatura ambiente com agitação vigorosa. Decorridas 4 horas filtrou-se o catalisador e evaporou-se o filtrado para proporcionar um óleo cor de laranja que se submeteu a F.C.C. (A) eluindo com DCM:etanol:NH₃ (67:30:3) para proporcionar o composto em epígrafe na forma de um óleo amarelo ténue (104 mg).
Tlc (A) etanol:DCM:NH₃ (20:80:3) (efectuado duas vezes) Rf 0.08. I.V. (CHB_{r3}) 3600, 2700-1900 (br), 1700, 1600cm⁻¹

Exemplo 7

Ácido [1α (Z), 2β, 5β]-(-)-6-[2-hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5-[2'-hidroxi-metil)-1,1'-bifenil]-4-il]metoxi]ciclopentil]oxi]-4-hexenóico, complexo de β-ciclodextrina (1:1).

Adicionou-se uma solução do produto do exemplo 1(a) (210 mg) em metanol (5 ml) a uma solução de β-ciclodextrina (470 mg) em água (20 ml) e evaporou-se a solução. Dissolveu-se o resíduo em água quente (5 ml), filtrou-se e deixou-se arrefecer. Filtrou-se a suspensão resultante para proporcionar o composto em epígrafe na forma de um sólido branco (285 mg) p.f. > 300°C (escurece).

Análise encontrado C, 49.5; H, 6.6; N, 0.8.

C₃₁H₄₁NO₅·C₄₂H₇₀O₃₅·7H₂O calculado C, 49.6; H, 7.1; N, 0.8%.

O termo "ingrediente activo" utilizado a seguir refere-se a um composto da presente invenção pôde ser por exemplo, um composto de acordo com um dos exemplos anteriores, tal como o ácido [1α (Z), 2β, 5β]-(-)-6-[2-hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5-[2'-(hidroxi-metil)-1,1'-bifenil]-4-il]metoxi]ciclopentil]oxi]-4-hexenóico ou um seu sal fisiologicamente aceitável, solvato ou um seu complexo de ciclodextrina, (por exemplo, β-ciclodextrina).

Exemplos Farmaceuticos

(i) Pastilhas

É possível preparar pastilhas por compressão directa ou por granulação a húmido. É preferível o método da compressão directa mas pode não ser adequado em todos os casos consoante o nível de dosagem e as características físicas do ingrediente activo.

| A. Compressão Directa | mg/pastilha |
|-----------------------------|-------------|
| Ingrediente activo | 100,00 |
| Celulose NF microcristalina | 298,00 |
| Estearato de magnésio BP | <u>2,00</u> |
| Peso de compressão | 400,00 mg |

Crivou-se o ingrediente activo através de um crivo de 250 μ m, misturou-se com os excipientes e comprimiu-se utilizando vazadores de 10,0 mm. É possível preparar pastilhas com outra resistência alterando o peso de compressão e utilizando vazadores adequados.

| B. Granulação a húmido | mg/pastilha |
|---------------------------------|-------------|
| Ingrediente activo | 100,00 |
| Lactose BP | 238,00 |
| Amido BP | 40,00 |
| Amido de milho BP prégelatinado | 20,00 |
| Estearato de magnésio BP | <u>2,00</u> |
| Peso Comprimido | 400,00 mg |

Crivou-se o ingrediente activo através de um crivo de 250 μ m e misturou-se com a lactose, amido e amido prégelatinado. Humedeceu-se a mistura dos pós com água purificada, prepararam-se os grânulos. Os grânulos lubrificados foram comprimidos em pastilhas conforme descrito para a fórmula de compressão directa. As pastilhas podem ser revestidas com uma película de materiais adequados para a formação

de película, por exemplo metil-celulose ou hidroxipropil-celulose utilizando técnicas normalizadas. Em alternativa é possível revestir as pastilhas com açúcar.

| (ii) <u>Cápsulas</u> | mg/cápsula |
|--------------------------|-------------|
| Ingrediente activo | 100,00 |
| *STA-RX 1500 | 99,00 |
| Estearato de Magnésio BP | <u>1,00</u> |
| Peso cheio | 200,00 mg |

Crivou-se o ingrediente activo através de um crivo de 250 um e misturou-se com os outros materiais. Encheram-se cápsulas de gelatina dura número 2 com a mistura, utilizando uma máquina de enchimento adequada. É possível preparar outras doses alternando o peso do enchimento e se necessário alterando a dimensão da cápsula adequadamente.

| (iii) <u>Embalagens para inalação</u> | mg/embalagem |
|---------------------------------------|--------------|
| Ingrediente activo (micronizado) | 3,00 |
| Lactose BP pté | 25,00 |

Faz-se a micronização do ingrediente activo num moinho de energia por fluído para proporcionar partículas de dimensões muito pequenas, antes de se misturar com lactose de qualidade para pastilhas num misturador de elevada energia. Encheram-se cápsulas de gelatina dura nº 3, com a mistura em pó, numa máquina de encapsular adequada.

O conteúdo das embalagens administra-se utilizando um inalador de pó.

* Uma espécie de amido directamente compressível fornecido por "Colorcorn Ltd., Orpington, Kent".

(iv) Aerossol pressurizado de dose calibrada

| | mg/dose calibrada | por recipiente |
|-------------------------------------|-------------------|----------------|
| Ingrediente activo (micronizado) | 0,500 | 120 mg |
| Ácido oleico BP | 0,050 | 12 mg |
| Tricloro-fluoro-metano BP | 22,25 | 5,34 g |
| Dicloro-difluoro-metano BP | 60,90 | 14,62 g |

Microniza-se o ingrediente activo num moíno de energia de fluido até se obter partículas de dimensões muito pequenas. Mistura-se o ácido oleico com o tricloro-fluoro-metano a uma temperatura de 10-15°C e mistura-se o fármaco micronizado nesta solução com um misturador de elevado poder de corte. Calibra-se a suspensão em recipientes para aerossol de alumínio e dotados com válvulas de calibração adequadas, proporcionando uma dose calibrada de 85 mg de suspensão, enchendo-se os recipientes através das válvulas com dicloro-difluoro-metano sob pressão

| (v) <u>Xarope</u> | mg/5 ml de dose |
|--------------------|---------------------|
| Ingrediente activo | 100,00 |
| Tampão | |
| Aromatizante | |
| Corante | conforme necessário |
| Conservante | |
| Espessante | |
| Edulcorante | |
| Água pura até | 5,00 ml |

Dissolve-se em alguma água o ingrediente activo, o tampão, o aromatizante, o corante, o conservante, o espessante e o edulcorante. Ajusta-se o volume da solução e mistura-se. Clarifica-se por filtração o xarope produzido

(vi) Injeção para administração intravenosa

| | |
|---------------------------|-------|
| Ingrediente activo | 50 mg |
| Água para injeções BP até | 5 ml |

Pode adicionar-se cloreto de sódio ou outro material adequado para ajustar a tonicidade da solução e pode ajustar-se o pH até ao correspondente à estabilidade máxima do ingrediente activo utilizando uma base ou ácido diluído ou por adição de sais tampão adequados. Prepara-se a solução, clarifica-se e enchem-se ampolas de dimensões apropriadas vedadas por fusão do vidro. Esteriliza-se a injeção aquecendo em autoclave utilizando um dos ciclos aceitáveis. Em alternativa pode esterilizar-se a solução por filtração e enchem-se ampolas esterilizadas sob condições asépticas. Pode embalar-se a solução sob uma atmosfera inerte de azoto.

(vii) Suspensões

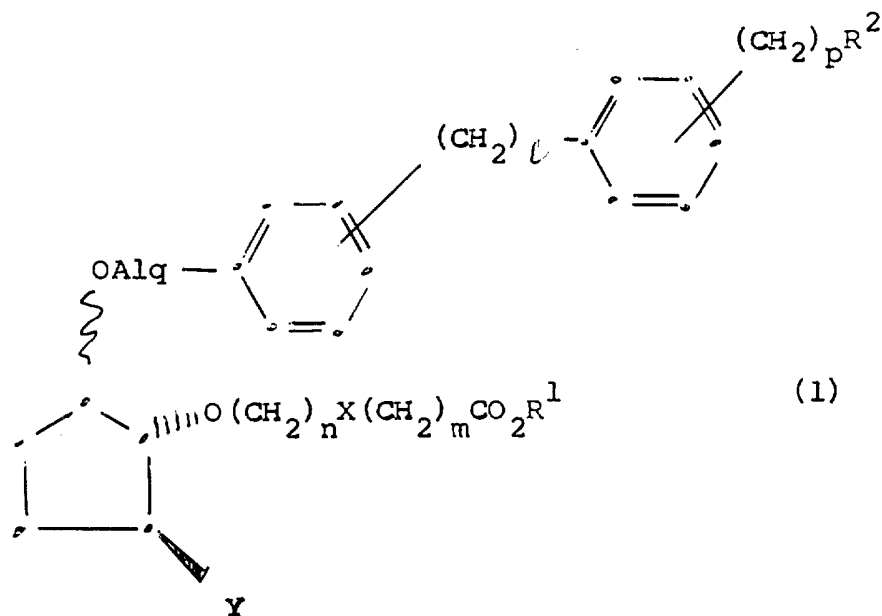
| | Mg/5 ml de dose |
|----------------------------|---------------------|
| Ingrediente activo | 100,00 |
| Mono-estearato de alumínio | 75,00 |
| Edulcorante) | |
| Aromatizante) | conforme necessário |
| Corante) | |
| Óleo de coco fraccionado | 5,00 ml |

Distribui-se o mono-estearato de alumínio em aproximadamente 90% do óleo de côco fraccionado. Aquece-se a 115°C a suspensão resultante enquanto se mantém a agitação e depois arrefece-se, Adiciona-se o agente edulcorante, o agente aromatizante e o agente corante e dispersa-se adequadamente o ingrediente activo. Ajusta-se o volume da suspensão com o óleo de côco fraccionado restante e mistura-se.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de compostos de fórmula geral (1)



na qual

R^1 é um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo: X é $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ cis ou trans, m é 2, 3 ou 4 e n é 1; ou X é $-\text{CH}=\text{CH}-$ trans. m é zero e n é 3;

Y é um grupo amino heterocíclico saturado (ligado ao anel ciclopentano através do átomo de azoto) o qual tem 5 a 8 membros do anel e a) opcionalmente contém no anel $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$ ou $-\text{NR}^{3a}-$; e/ou b) é opcionalmente substituído por um ou mais grupos alquilo (C_1-C_4);

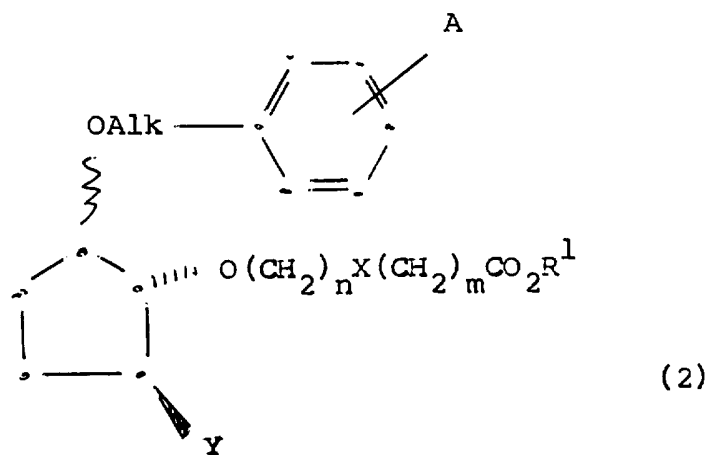
Alk é uma cadeia de alquilo (C_1-C_5) linear ou ramificada; l é zero ou 1;

p é zero, 1, 2, 3 ou 4;

R^2 é um grupo hidroxilo ou um grupo seleccionado de $-\text{OOR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NHCOOR}^3$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SR}$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{COR}$, $-\text{NHCO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ e $-\text{NHCSNH}_2$;

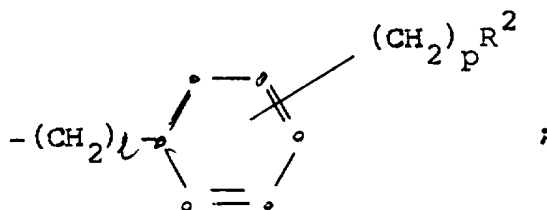
R^3 , R^{3a} e R^4 , que pode ser igual ou diferente, representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_4) ou aralquilo (C_7-C_{10}); e R^5 é um grupo alquilo (C_1-C_4); e dos seus sais, solvatos e complexos de ciclo-dextrina, caracterizado por:

a) fazer-se reagir um composto de fórmula (2)

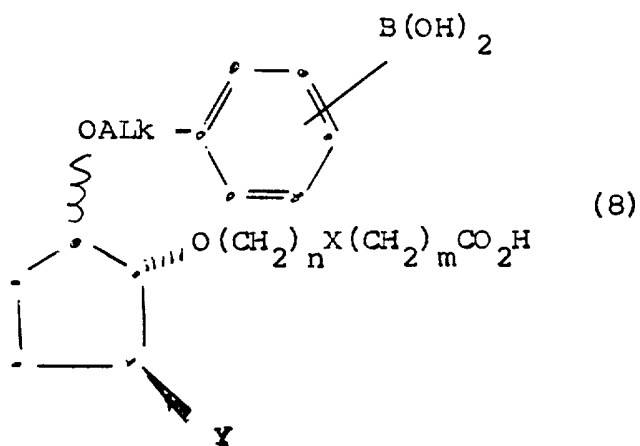


(em que

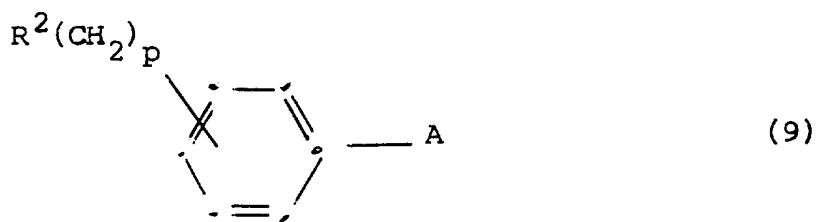
A é um átomo ou grupo removível) ou um seu sal, para substituir o radical A com o grupo



(b) para a preparação de compostos de fórmula 1) em que R^1 é um átomo de hidrogénio e l é zero, fazer-se reagir um derivado do ácido borónico com a fórmula (8)

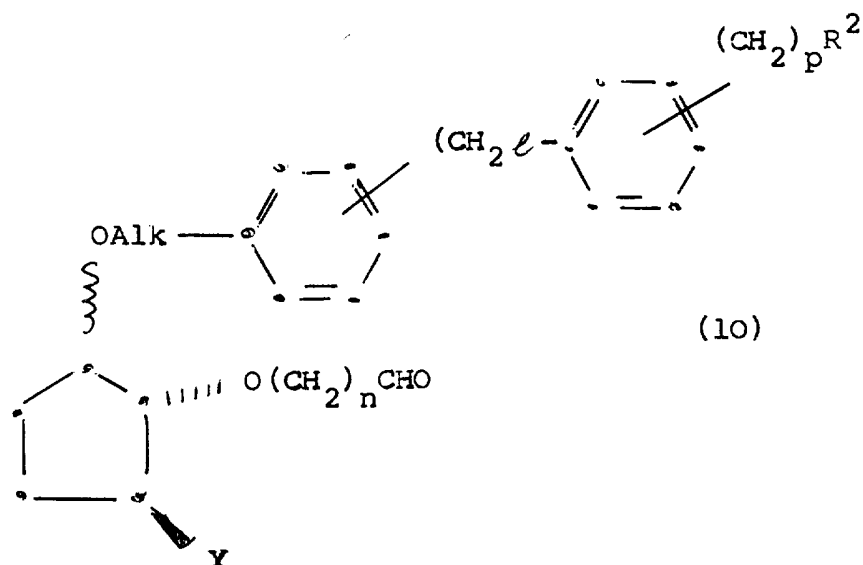


com um halobenzeno de fórmula (9)



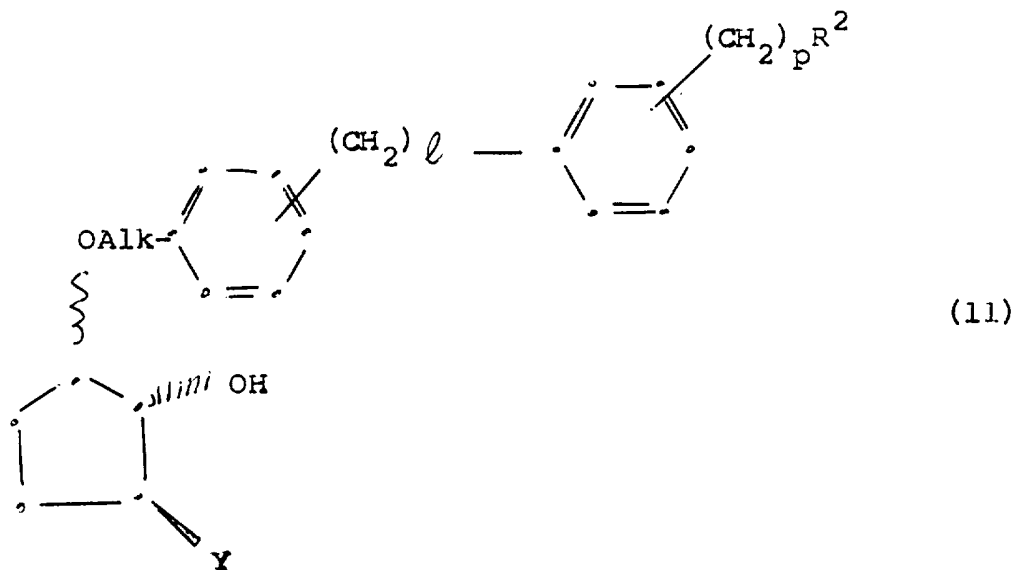
(em que A é um átomo de halogéneo);

(c) para a preparação de compostos de fórmula (1) em que X é -CH=CH-, fazer-se reagir um composto de fórmula (10)



com um composto $R^7 \text{ }_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_m \text{CO}_2\text{R}^1$ (em que R^7 é alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) ou arilo) ou um sal correspondente;

(b) alquilar-se um alcoxido de um álcool de fórmula (11)



com um agente de alquilação $\text{L}(\text{CH}_2)_n \text{X}(\text{CH}_2)_m \text{CO}_2\text{R}^8$ (em que L é um grupo removível e R^8 é um grupo metilo ou um grupo protector ácido);

(e) para a preparação de um composto que contém um grupo $-\text{COOH}$, hidrolizar-se um éster correspondente;

(f) para a preparação de um composto no qual R^1 é um grupo metilo, metilar-se o composto correspondente em que R^1 é um átomo de hidrogénio;

(g) para a preparação de um composto em que X é $-\text{CH}=\text{CH}-$ trans, isomerizar-se o composto cis correspondente;

(h) para a preparação de um composto em que X é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ reduzir-se o composto correspondente em que X é $-\text{CH}=\text{CH}-$; e/ou

(i) para a preparação de um sal, tratar-se um composto de fórmula (1) com um ácido ou uma base.

- 2ª -

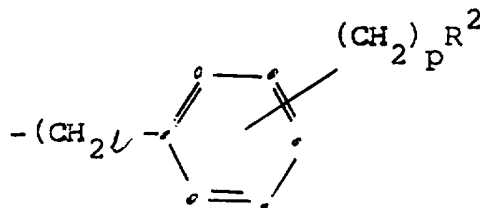
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que Y é um grupo amina heterocíclico saturado que tem 5, 6, ou 7 membros de anel e opcionalmente contém no anel o átomo -O-.

- 3ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se obter um composto em que n é 1, m é 2 e R¹ é um átomo de hidrogénio.

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se obter um composto em que o grupo

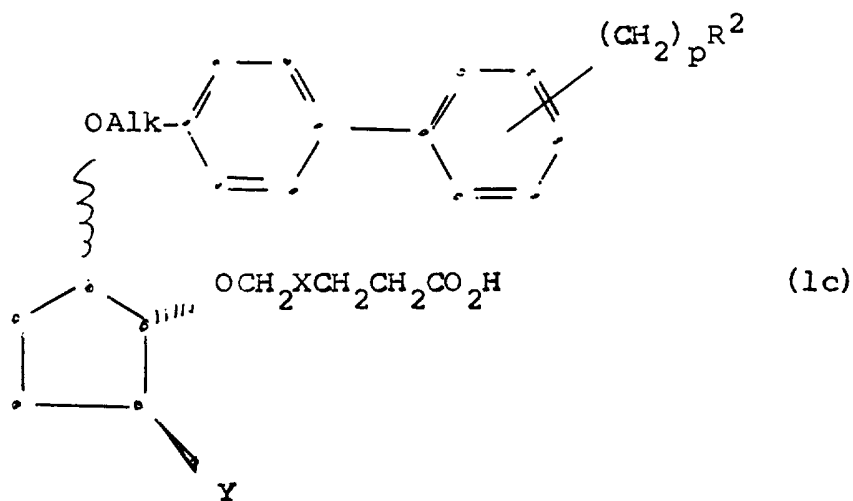


está ligado à posição para do grupo fenilo no resíduo da molécula, l representa zero e p é zero, 1 ou 2.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o composto de fórmula (1c)

- 75 -



e os seus sais, solvatos e complexos de ciclodextrina fisiologicamente aceitáveis, em que X é $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ cis ou trans, Y é um grupo amino heterocíclico saturado que tem 5, 6 7 membros de anel e contém opcionalmente no anel o átomo $-\text{O}-$, Alk é uma cadeia de alquilo (C_1-C_3) linear, p é zero, 1 ou 2 e R^2 é $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCONH}_2$ ou $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

- 6ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se obter um composto de fórmula (1A) na forma do seu isómero 1R.

- 7ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por se obter o ácido α (Z), 2β , 5β -($^+$)-6-[2-(hexa-hidro-1H-azepin-1-il)-5-[2'-hidroxi-metil(1,1'-bifenil)-4-il]metoxi]ciclopentil]oxi]-4-hexenóico, ou um seu sal, solvato ou complexo de ciclodextrina fisiologicamente aceitável.

- 76 -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em associação com um ou mais veículos farmacêuticos.

A requerente declara que os primeiros pedidos desta patente foram apresentados na Grã-Bretanha em 22 de Junho de 1987, sob os nºs 8714570 e 8714571.

Lisboa, 21 de Junho de 1988

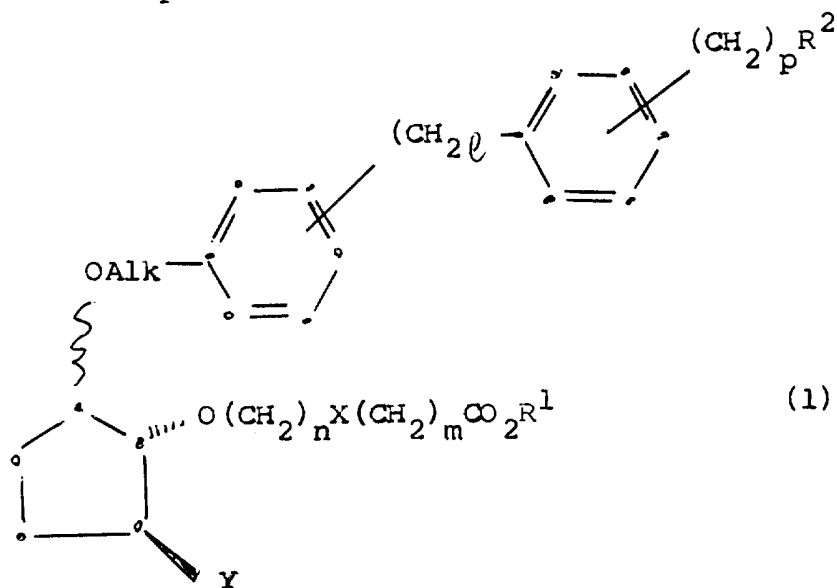
AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL.

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

RESUMO

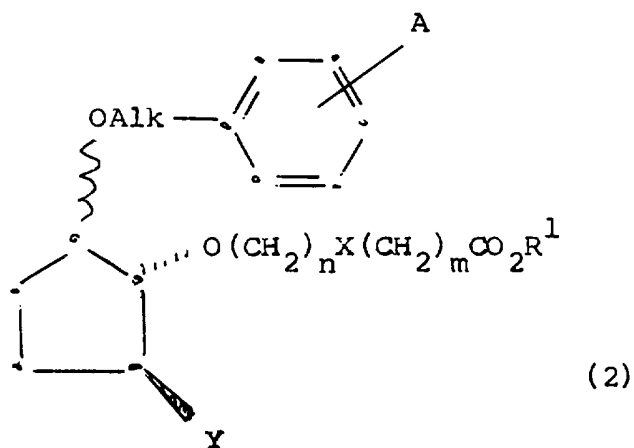
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉTERES AMINOCICLOPENTÍLICOS E COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral (1)

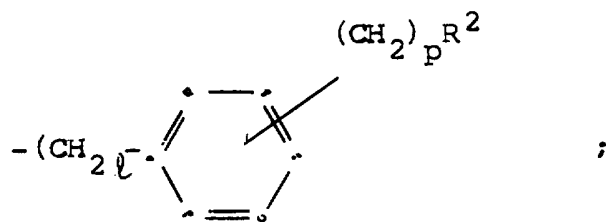


e dos seus sais, solvatos e complexos de ciclo-dextrina, que compreende:

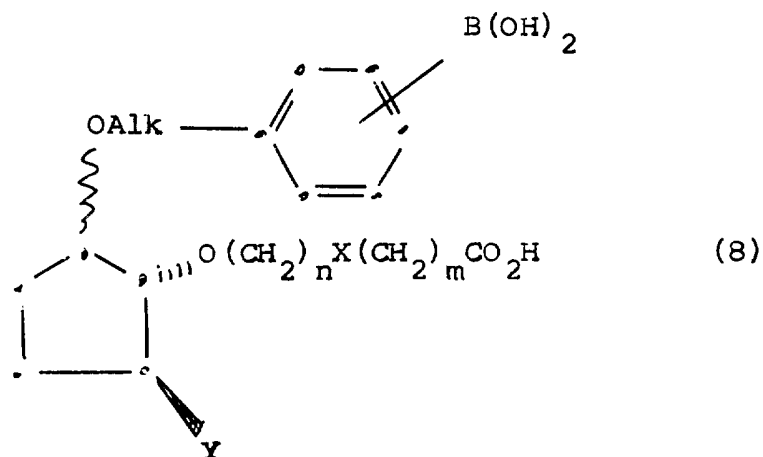
(a) fazer-se reagir um composto de fórmula (2)



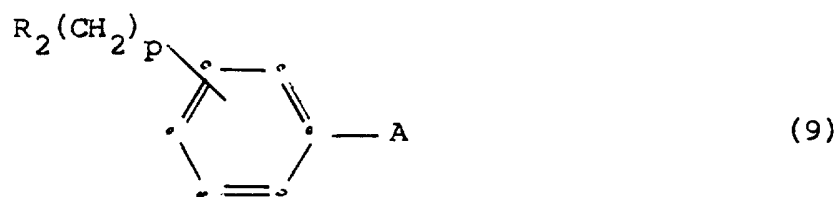
ou um seu sal, para substituir o radical A com o grupo



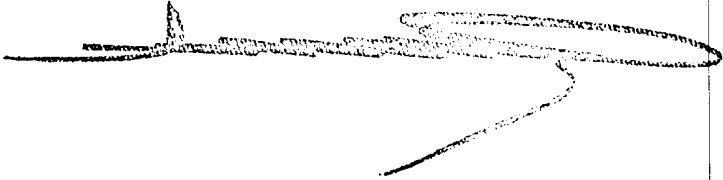
- (b) para a preparação de compostos de fórmula 1) em que R^1 é um átomo de hidrogénio e l é zero, fazer-se reagir um derivado do ácido borónico com a fórmula (8)



com um halobenzeno de fórmula (9)



- (c) para a preparação de compostos de fórmula (1) em que X é $-\text{CH}=\text{CH}-$, fazer-se reagir um composto de fórmula (10)

- 
- (f) para a preparação de um composto no qual R^1 é um grupo metilo, metilar-se o composto correspondente em que R^1 é um átomo de hidrogénio;
- (g) para a preparação de um composto em que X é $-\text{CH}=\text{CH}-$ trans, isomerizar-se o composto cis correspondente;
- (h) para a preparação de um composto em que X é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ reduzir-se o composto correspondente em que X é $-\text{CH}=\text{CH}-$; e/ou
- (i) para a preparação de um sal, tratar-se um composto de fórmula (1) com um ácido ou uma base.