(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91871 B

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

| | |
|---|---|
| C07C237/20 A | A61K031/16 B |
| C07C255/42 B | A61K031/275 B |
| C07D317/58 B | C07D319/18 B |

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.10.02

(30) *Prioridade:* 1988.10.04 GB 8823203

(43) *Data de publicação do pedido:* 1990.04.30

(45) *Data e BPI da concessão:* 11/94 1994.11.17

(73) *Titular(es):*
PFIZER INC.
235 EAST 42ND STREET NEW YORK, N.Y. 10017 US

(72) *Inventor(es):*
PETER EDWARD CROSS GB
ALEXANDER RODERICK MACKENZIE GB

(74) *Mandatário(s):*
JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AMIDAS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

# DESCRIÇÃO

# DA

# PATENTE DE INVENÇÃO

**N.º** 91 871

REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial , com sede em 235 East 42nd Street,New York, N.Y. 10017,Estados Unidos da América do Norte.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AMIDAS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS "

INVENTORES: Peter Edward Cross e Alexander Roderick Mackenzie.

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

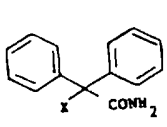
Reino Unido em 04 de Outubro de 1988 sob o nº. 8823203.8.

91871

MEMÓRIA DESCRITIVA

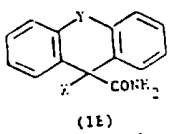
Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto de fórmula (IA) ou (IB), últil no tratamento de doenças associadas com a mobilidade alterada e/ou tonicidade do músculo, liso, tal como sindroma de intestino irritável, da fórmula (IA) ou (IB):




(IA)

ou



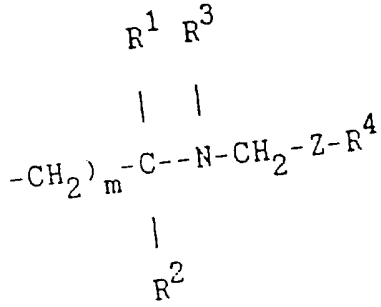

(IB)

==========

PFIZER INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AMIDAS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS"

e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, onde Y é $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-O-$, $-O-$ ou $-S-$ e X é um grupo da fórmula:



em que m é 1 ou 2; $R^1$ e $R^2$ são cada um independentemente H ou alquilo $C_1$-$C_4$ ou representam juntamente $-(CH_2)_n$ onde n é um número inteiro de 2 a 5; $R^3$ é H ou alquilo $C_1$-$C_4$; Z é uma ligação directa, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2O-$ ou $-CH_2S-$; e $R^4$ é por exemplo, piridilo, pirazinilo ou tienilo.

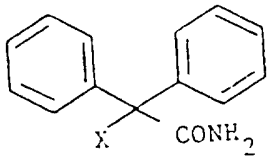
O processo para a preparação destes compostos consiste, por exemplo, em se hidrolisar um nitrilo de fórmula (IIA) ou (IIB):

(IIA) (IIB)

seguido, facultativamente, pela conversão do composto obtido noutro composto do invento ou num seu sal farmacêuticamente aceitável.

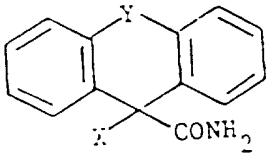
Este invento refere-se a certas amidas. Os compostos do invento são antagonistas de receptor muscarînico que são selectivos para pontos muscarînicos de músculo liso sobrepontos muscarînicos cardíacos e não têm qualquer actividade antihistamînica significativa. Assim os compostos são úteis no tratamento de doenças associadas com mobilidade alterada e/ou tom do músculo liso que pode ser encontrado, por exemplo, no intestino, traqueia e bexiga. Estas doenças incluem sindroma de intestino irritável, doença diverticular, incontinência urinária, acalásia esofágica e doença crónica obstrutiva das vias áereas.

De acordo com o invento são providenciados compostos da fórmula:



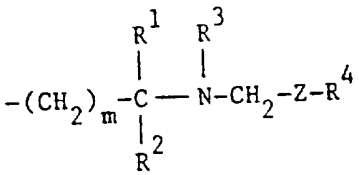
(IA)

OU

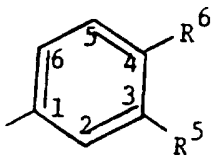


(IB)

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, onde Y é $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-O-$, $-O-$ ou $-S-$;
e X é um grupo da fórmula



em que m é 1 ou 2;
$R^1$ e $R^2$ são cada um independentemente H ou alquilo $C_1$-$C_4$ ou representam juntamente $-(CH_2)_n$, onde n é um número inteiro de 2 a 5; $R^3$ é H ou alquilo $C_1$-$C_4$;
Z é uma ligação directa, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2O-$ ou $-CH_2S-$; e
$R^4$ é piridilo, pirazinilo, tienilo ou um grupo da fórmula




onde $R^5$ e $R^6$ são cada um independentemente seleccionados a partir de H, alquilo $C_1$-$C_4$, alcoxi $C_1$-$C_4$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-OCO$ (alquilo $C_1$-$C_4$), $-CO$(alquilo $C_1$-$C_4$), $-CH(OH)$ (alquilo $C_1$-$C_4$), $-C(OH)$ (alquilo $C_1$-$C_4)_2$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2$(alquilo $C_1$-$C_4$), $-(CH_2)_pOH$, $-(CH_2)_pCOO$ (alquilo $C_1$-$C_4$), $-CH_2)_pCONR^7R^8$, ou R5 e $R^6$ juntamente representam $-(CH_2)_q-$, $-O(CH_2)_rO-$ ou $-O(CH_2)_t-$ onde neste último o átomo de oxigénio está ligado à posição -3 ou -4 do anel de benzeno,
R7 e $R^8$ são cada um independentemente H ou alquilo $C_1$-$C_4$;
p é 0, 1 ou 2;
q é 3, 4 ou 5;
r é 1, 2 ou 3;
e t é 2,3 ou 4;

"Halo" representa F, Cl, Br ou I. os grupos alquilo e alcoxi de 3 ou 4 átomos de carbono podem ser de cadeia linear ou ramificada. Os grupos alquilo e alcoxi preferidos são metilo, etilo e etoxi.

Os compostos preferidos são os da fórmula (IA).

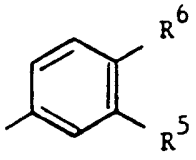
$R^1$ e $R^2$ são de preferência ambos H ou ambos $CH_3$.

$R^3$ é de preferência $CH_3$.

Y é de preferência $-CH_2CH_2-$.

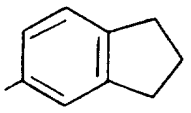
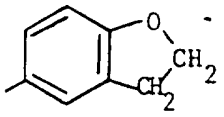
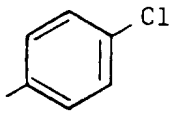
Num aspecto, Z é uma ligação directa, $CH_2$ ou $(CH_2)_2$.

$R^4$ é de preferência piridilo, ou um grupo da fórmula:

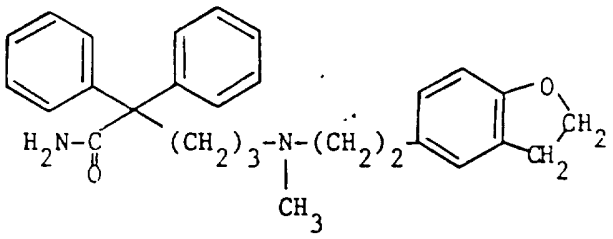


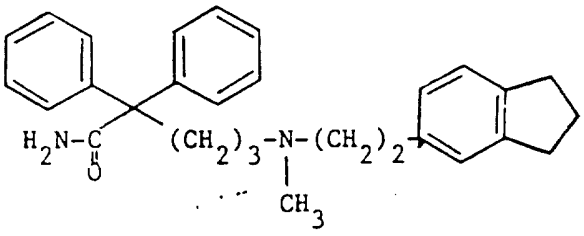
onde um de $R^5$ e $R^6$ é H e o outro é H, alquilo $C_1$-$C_4$, hidroxi, alcoxi $C_1$-$C_4$, hidroximetilo, halo, ciano, carbamoîlo carbamoîlmetilo, sulfamoîlo, alcano ($C_1$-$C_4$)sulfonamido, (alcoxi $C_1$-$C_4$)metilo ou aminometilo, ou $R^5$ e $R^6$ representam juntamente $-(CH_2)_3-$, $-OCH_2O-$, $-O(CH_2)_2O-$ ou $-O(CH_2)_2-$.

$R^4$ é mais preferencialmente um grupo da fórmula:

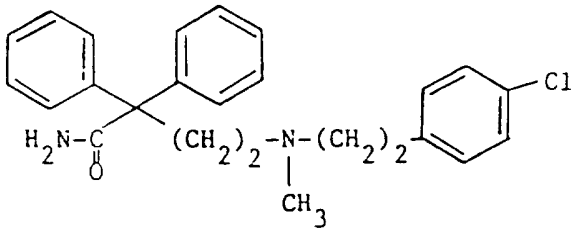

,

ou

.

Os compostos preferidos têm as fórmulas:

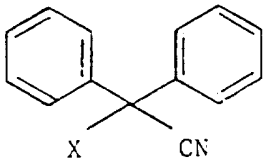

,



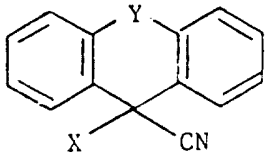
e


.

Os compostos da fórmula (IA) e (IB) são preparáveis a partir dos compostos das fórmulas:




OU




(IIA) (IIB)

e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, onde X e Y são como definido para as fórmulas (IA) e (IB). Estes compostos não são apenas intermediários úteis para os compostos das fórmulas (IA) e (IB), mas também são antagonistas de receptor muscarînico. Estes intermediários, excluindo o composto "3-benzilmetilamino-1,1-difenilpropil cianida", que é revelado, puramente como um intermediário sintético, em J. Chem. Soc., 500, (1949) também formam uma parte do invento.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) incluem os sais de adição de ácido tal como os sais de hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato ou bissulfato, fosfato ou fosfato de hidrogénio, acetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, lactato, maleato, mesilato, succinato e tartarato. para uma lista mais compreensiva de sais farmacêuticamente aceitáveis ver, por exemplo, The "Journal of Pharmaceutical Sciences", Vol. 66, Nº 1, Janeiro 1977, páginas 1 a 19. Estes sais podem ser preparados convencionalmente por exemplo, por mistura de uma solução da base livre e do ácido num solvente adequado por exemplo etanol e recuperação do sal de adição ácida quer como um precipitado, quer por evaporação da solução.

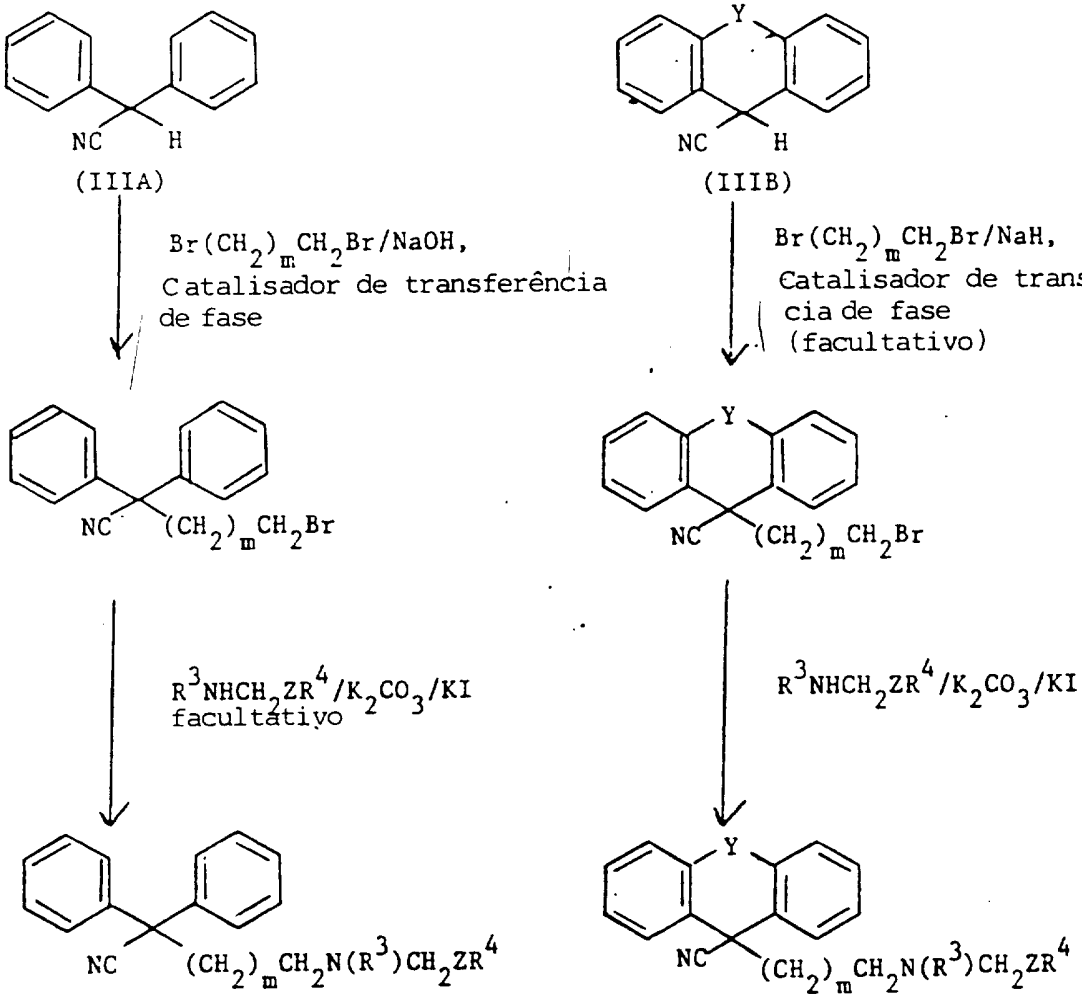
os compostos das fórmulas (IA) e (IB) podem ser preparados por várias vias, incluindo as seguintes:

Via A:

Esta via envolve a hidrólise dos nitrilos da fórmula (IIA) e (IIB) de uma forma convencional, por exemplo usando ácido mineral aquoso concentrado (tipicamente $H_2SO_4$ aquoso concentrado), alcali aquoso (por ex., hidróxido de potássio aquoso) ou peróxido de hidrogénio alcalino (tipicamente $H_2O_2$/NaOH).

A hidrólise é efectuada de preferência usando ácido sulfúrico concentrado, de preferência ácido sulfurico 80-98% e mais preferencialmente $H_2SO4$ a 90%, com aquecimento por exemplo entre 80 e 110ºC e mais preferencialmente a cerca de 100ºC. O produto (IA) ou (IB) pode então ser isolado e purificado por processos convencionais. Evidentemente, quaisquer substituintes ciano em $R^4$ são também próprios para ser hidrolisados para carbamoîlo ou carboxi, quaisquer substituintes alcanoiloxi para hidroxi, e quaisquer substituintes alcoxicarbonilo para carboxi.

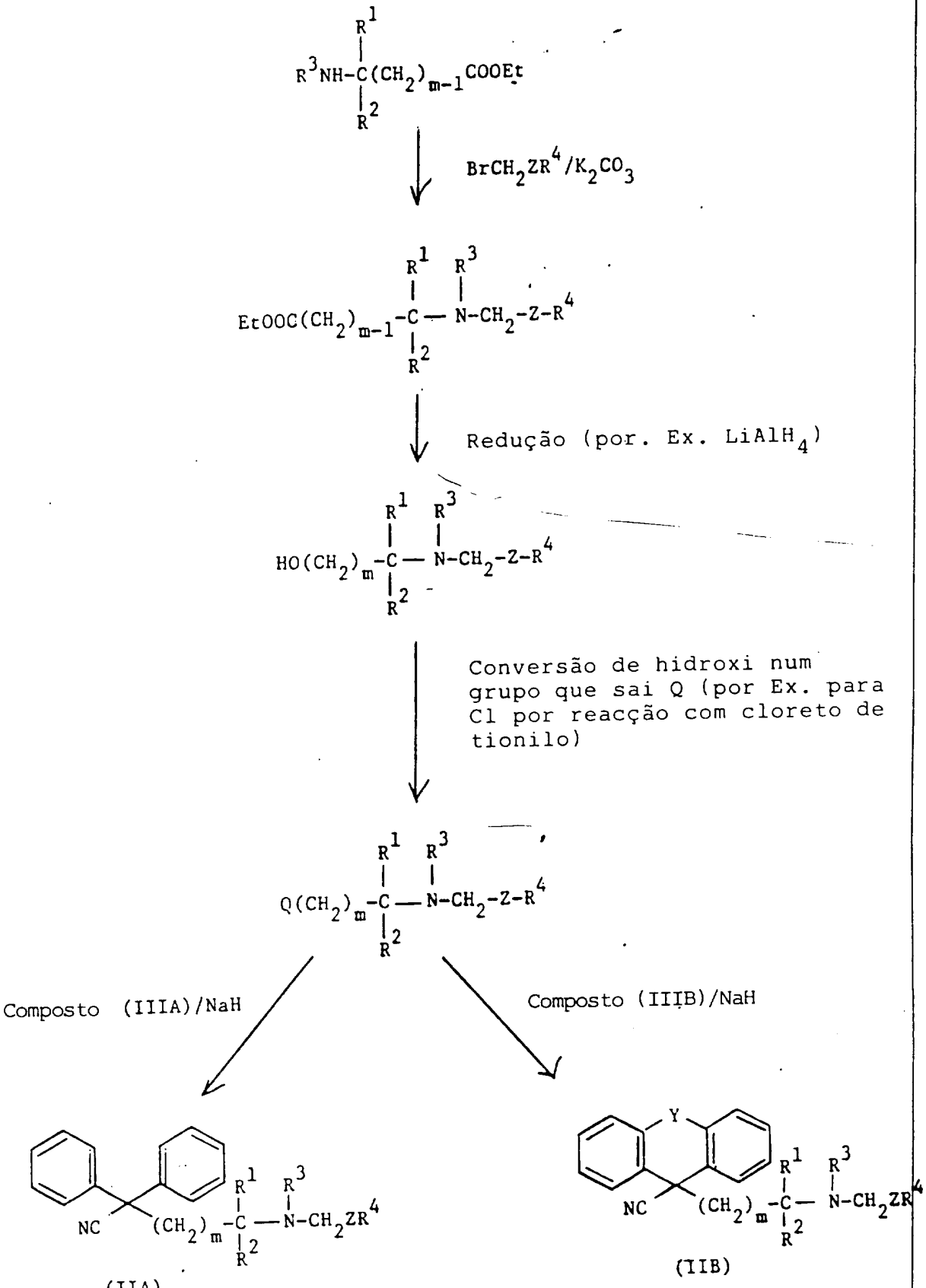
Os materiais iniciais das fórmulas (IIA) e (IIB) podem ser obtidos convencionalmente como será conhecido por pessoas experientes no dominio, por exemplo, como se segue:


NC H
(IIIA)
Br(CH2)mCH2Br/NaOH,
Catalisador de transferência de fase
NC (CH2)mCH2Br
R3NHCH2ZR4/K2CO3/KI
facultativo
NC (CH2)mCH2N(R3)CH2ZR4
(IIC)
Y
NC H
(IIIB)
Br(CH2)mCH2Br/NaH,
Catalisador de transferência de fase
(facultativo)
Y
NC (CH2)mCH2Br
R3NHCH2ZR4/K2CO3/KI
Y
NC (CH2)mCH2N(R3)CH2ZR4
(IID).

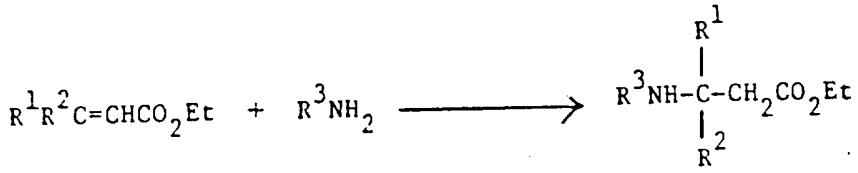
A metodologia anterior é ilustrada com detalhe na seguinte secção de Preparações.

Os materiais iniciais usados nos anteriores esquemas reaccionais são compostos conhecidos ou podem ser preparados por técnicas convencionais. Como exposto anteriormente, a preparação de "3-benzilmetilamino--1,1-difenilpropilcianida" é descrita em Dupre e Colab., em J. Chem. Soc., 500 (1949), e podem ser preparados analogamente, cianidas semelhantes. Ver também Moffett e Aspergren J. Amer. Chem. Soc., 4451 (1957); GB 1.129.955, GB 1.147.832, CA 795.330, U.S.P. 4.335.122 e Cheney e Colab. em J. org. Chem., 17, 770 (1952).

Uma via alternativa é como se segue:

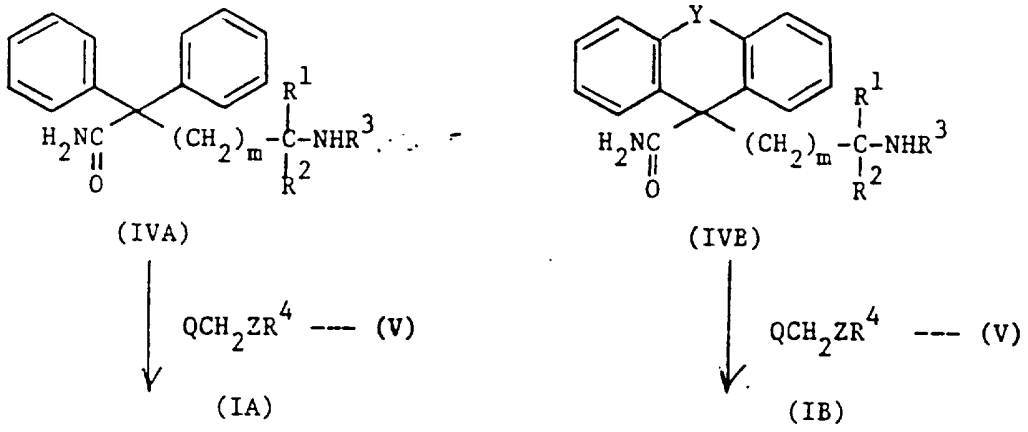

BrCH2ZR4/K2CO3
Redução (por. Ex. LiAlH4)
Conversão de hidroxi num grupo que sai Q (por Ex. para Cl por reacção com cloreto de tionilo)
Composto (IIIA)/NaH
Composto (IIIB)/NaH
(IIA)
(IIB)

Os materiais iniciais de éster de etilo são compostos conhecidos-(particularmente os derivados de aminoácido em que m = 1), ou podem ser obtidos por técnicas convencionais, por exemplo como se segue:



Via B:

Esta pode ser ilustrada como se segue:



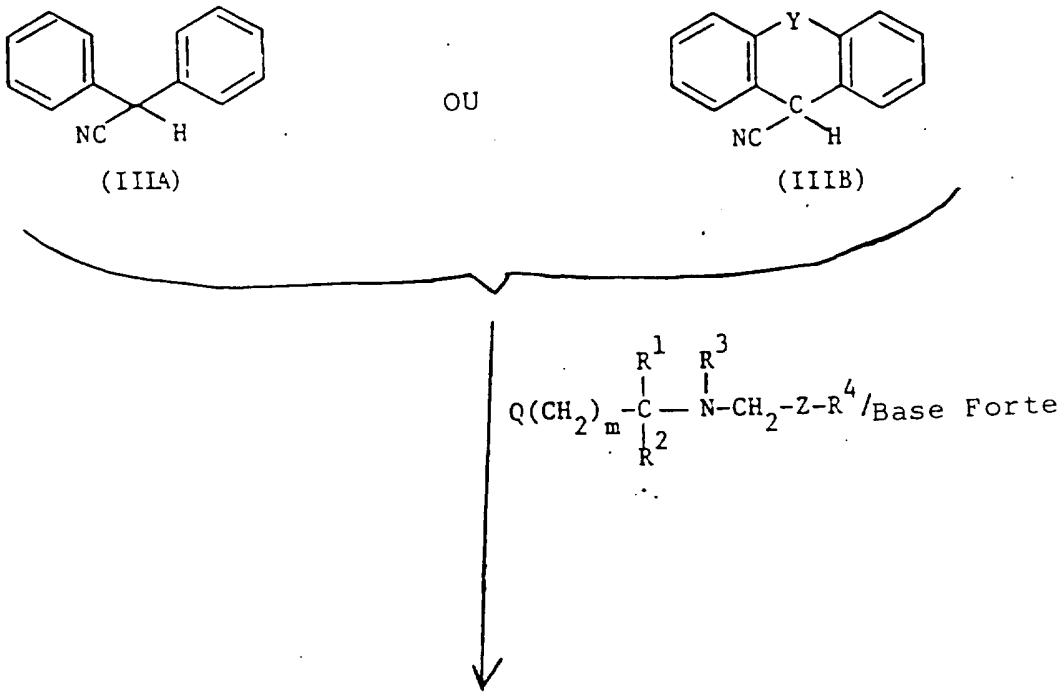
$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, m e Z são como definidos para as fórmulas (IA) e (IB) e Q é um grupo que sai, por exemplo, Br, Cl, I, alcano ($C_1$-$C_4$)sulfoniloxi (por exemplo metanossulfoniloxi), benzenosulfoniloxi, toluenossulfoniloxi (por exemplo p-toluenossulfoniloxi) ou trifluorometanossulfoniloxi. De preferência, Q é Cl, Br, I ou metanossulfoniloxi.

A reacção é efectuada de preferência na presença de um aceitador de ácido tal como bicarbonato de sódio, carbonato de sódio ou potássio ou trietilamina, e num solvente orgânico adequado, por exemplo acetonitrilo ou dioxano, e à temperatura de refluxo. As temperaturas de reacção geralmente desejáveis são de 60 a 110ºC e é mais conveniente efectuar a reacção sob refluxo. O iodo é um grupo que sai particularmente adequado mas desde que os materiais iniciais (v) sejam algumas vezes mais convenientemente disponiveis como cloretos, a reacção também pode ser efectuada usando o composto (v) como um cloreto mas na presença de um iodeto tal como iodeto de sódio ou de potássio.

Os materiais iniciais (IVA) e (IVB) podem ser preparados pela desbenzilação dos compostos correspondentes da fórmula (IA) e (IB) em que Z é uma ligação directa e $R^4$ é fenilo, sendo este preparável, evidentemente, pela via A. A desbenzilação é efectuada tipicamente por hidrogenação catalitica, por exemplo usando $H_2$/pd/c em etanol ou pelo uso de ácido fórmico em metanol na presença de Pd/C.

Via C

Esta via pode ser ilustrada como se segue:




Compostos (IA) ou (IB) respectivamente.

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, Z e m são como definidos para as fórmulas (IA) e (IB) e Q é um grupo que sai.

A reacção é efectuada convencionalmente, por exemplo num solvente orgânico tal como tolueno entre 60-110ºC, de preferência sob refluxo, e na presença de uma base forte tal como hidreto de sódio ou sodamida.

Q é de preferência Cl, Br ou I.

Os materiais iniciais podem ser obtidos convencionalmente (ver por exemplo Via A).

Via D

Os compostos das fórmulas (IA) e (IB) em que Z é $CH_2$ e $R^4$ é 2- ou 4-piridilo ou pirazinilo também podem ser preparados por reacção de um composto da fórmula (IVA) ou (IVB) (ver Via B) com 2- ou 4--vinilpiridina ou 2-vinilpirazina. A reacção é efectuada tipicamente num solvente orgânico adequado, por exemplo dioxano, com aquecimento, tipicamente entre cerca de 60° - - 110°C e de preferência sob refluxo. Em alguns exemplos pode ser benefico a presença de um catalisador básico (de preferência uma base forte que é soluvel num solvente orgânico, tal como hidróxido de N-benzil trimetilamónio /"triton B"/ ou acîdico (de preferência um ácido alcanóico $C_1$-$C_4$). O produto pode ser depois isolado e purificado

convencionalmente.

Alguns dos compostos da fórmula (IA) e (IB) em que $R^4$ é um grupo fenilo substituido podem ser convertidos noutros compostos da fórmula (IA) e (IB) como se segue:

(a) Um substituinte $-CO_2$ (alquilo $C_1$-$C_4$) no grupo fenilo pode ser reduzido para $-CH_2OH$. O hidreto de aluminio e litio é o agente de redução mais adequado. A reacção é efectuada tipoicamente num solvente orgânico adequado, por exemplo éter, entre 0ºC e a temperatura ambiente. Em geral, é mais conveniente usar o material inicial na forma do seu éster metîlico.

(b) Um substituinte hidroxi no grupo fenilo pode ser convertido em -OCO (alquilo $C_1$-$C_4$) por acilação usando um cloreto ou brometo de alcanoîlo $C_1$-$C_4$, ou um anidrido alcanóico da fórmula (alquilo $C_1$-$C_4$.CO)$_2$O. A presença de um aceitador de ácido é preferida. A reacção é efectuada tipicamente à temperatura ambiente num solvente orgânico adequado, por exemplo dioxano.

(c) Um substituinte -CO(alquilo $C_1$-$C_4$) no grupo fenilo pode ser reduzido para um substituinte da fórmula -CHOH) (alquilo $C_1$-$C_4$). Os agentes de redução adequados incluem o borohidreto de sódio e hidreto de aluminio e litio. A reacção é efectuada tipicamente entre 0º e a temperatura ambiente num solvente orgânico adequado, por exemplo metanol. O borohidreto de sódio é o agente de redução de preferência

(d) Um substituinte $-(CH_2)_pCOO$ (alquilo $C_1$-$C_4$), de preferência quando o grupo alquilo é metilo, pode ser convertido em $-(CH_2)_pCONR^7R^8$ por reacção com amónia ou a amina apropriada $R^7R^8NH$. Quando $R^7$ e $R^8$ são ambos H, o uso de amónia aquosa (0,880 é em geral o mais conveniente, apesar da reacção poder ser efectuada usando amónia num solvente orgânico tal como metanol ou etanol, ou amónia para uma bomba. A reacção com metilamina é efectuada mais convenientemente emetanol. Apesar de em alguns exemplos, a reacção poder prosseguir duma taxa satisfatória à temperatura ambiente, o aquecimento até 120º, de preferência de 60 a 100ºC é muitas vezes necessário. Para aminas voláteis, a reacção é melhor efectuada numa bomba.

(e) Um substituinte amino no grupo fenilo pode ser convertido em $-NHSO_2$(alquilo $C_1$-$C_4$) por reacção com um cloreto de alcano ($C_1$-$C_4$) sulfonilo ou brometo ou anidrido alcano ($C_1$-$C_4$) sulfónico. A presença de um aceitador de ácido tal como piridina, trietilamina, bicarbonato de sódio ou carbonato de sódio ou potássio é preferivel. Muitas vezes é mais conveniente, particularmente quando é usado um cloreto de sulfonilo, efectuar a reacção em piridina, funcionando a piridina como solvente e como aceitador de ácido. O aquecimento não é geralmente necessário: normalmente a reacção prosseguirá a uma taxa satisfatória à temperatura ambiente.

(f) Um substituinte amino no grupo fenilo também pode ser convertido em sulfamoîlo por reacção com sulfamida, tipicamente sob refluxo num solvente orgânico tal como dioxano.

(g) Um substituinte hidroxi pode ser convertido em primeiro lugar em alcoxi $C_1$-$C_4$ por reacção com uma base tal como carbonato de potássio e depois por reacção com um iodeto de alquilo $C_1$-$C_4$. A reacção é efectuada de preferência a uma temperatura de refluxo num solvente tal como acetona ou dioxano.

(h) Um substituinte acetilo pode ser convertido em $-C(OH)(CH_3)_2$ por reacção com metillîtio, brometo de metil magnésio, iodeto de metilmagnésio ou cloreto de metilmagnésio. A reacção é efectuada tipicamente num solvente tal como éter a uma temperatura de 0ºC até à temperatura ambiente.

(i) Um substituinte iodo pode ser convertido em alcoxi ($C_1$-$C_4$) carbonilo por reacção, tipicamente a uma temperatura próxima da temperatura ambiente com monóxido de carbono num alacnol $C_1$-$C_4$ contendo uma base /por exemplo carbonato de potássio/ e um catalisador de paládio (II) /por exemplo cloreto de bis (trifenilfosfina)paládio (II)/., e

(j) Um substituinte ciano no grupo fenilo pode ser reduzido em aminometilo, tipicamente por hidrogenação catalitica, por exemplo usando $H_2$/Pd/C em etanol contendo uma pequena quantidade de ácido cloridrico concentrado, ou usando ácido fórmico em metanol na presença de Pd/C.

A selectividade dos compostos como antagonistas de receptor muscarînico pode ser medida como se segue.

Porquinhos da Índia - machos são sacrificados e são removidos o iliaco, a traqueia, bexiga e átrio direito e suspensos em solução de sal fisiológica sob uma tensão de descanso de 1 g a 32ºC arejada com 95% de $O_2$ e 5% de $CO_2$. As contracções do iliaco, bexiga e traqueia são registadas usando um transductor isotónico (iliaco) ou transdutor isométrico (bexiga e traqueia). A frequência de contracção do bater espontaneamente do átrio direito é derivado das contracções registadas isometricamente.

As curvas dose-resposta à acetilcolina (iliaco) ou carbacol (traqueia, bexiga e átrio direito) são determinadas usando um tempo de contacto de 1 a 5 minutos para cada dose de agonista até ser alcançado o máximo de resposta. A solução de orgãos é drenada e cheia outra vez com solução de sal fisiológica contendo a dose mais baixa do composto teste. O composto teste é deixado em equilibrio com o tecido durante 20 minutos e a curva dose de agonista - resposta é repetida até ser obtido um máximo de resposta. A solução de orgãos é drenada e re-preenchida com solução de sal fisiológica contendo a segunda concentração do composto teste e o processo anterior é reptido. Tipicamente são avaliadas quatro concentrações do composto teste em cada tecido.

A concentração do composto teste que causa uma repetição da concentração de agonsita para produzir a resposta original é determinada (valor de $pA_2$ - Arunlakshana e Schild (1959), Brit. J. Pharmacol., 14, 48-58). Usando as técnicas analiticas anteriores, a selectividade do tecido para os antagonistas de receptor muscarînico é determinada.

A actividade contra a broncoconstrição induzida por agonista, contractilidade dos intestinos ou bexiga em comparação com variações na taxa de colação é determinada no cão anestesiado. A actividade oral é avaliada no cão consciente determinando os efeitos do composto, por exemplo, na taxa de coração, diâmetro da pupila e motilidade intestinal.

A afinidade do composto para outros pontos colinérgicos é avaliada nos ratos após administração intravenosa ou intraperitoneal. Assim, a dose para causar um duplicar de tamanho da pupila é determinada assim como a dose para inibir em 50% a salivação e resposta tremor à oxotremorina intravenosa.

Para administração ao homem no tratamento curativo ou profiláctico de doenças associadas com a motilidade alterada e/ou tom do musculo liso, tais como sindroma de intestino irritável, doença diverticular, incontinência urinária, acalasica oesofágica e doença da via aérea obstrutiva crónica, as dosagens orais dos compostos estarão em geral na gama de 3,5 a 350 mg por dia para um doente adulto de peso médio (70 kg). Assim para um doente adulto tîpico, os comprimidos ou cápsulas individuais conterão tipicamente de a 1 a 250 mg de composto activo, num veiculo ou excipiente adequado farmaceuticamente aceitável para administração em doses simples ou multiplas uma ou várias vezes por dia. As dosagens para administração intravenosa estarão tipicamente dentro da gama de 0,35 a 35 mg por dose simples como necessário. Na prática, o médico determinará a dosagem actual que será mais adequada para um doente individual e variará com a idade, peso e resposta do doente particular. As dosagens anteriores são exempolos do caso médio mais podem ser, evidentemente exemplos individuais onde são merecidas gamas de dosagem mais altas ou mais baixas e tais estão dentro do âmbito

do invento.

Para uso humano, os compostos da fórmula (I) podem ser administrados só, mas serão administrados geralmente em mistura com um veiculo farmaceutico seleccionado com vista à via de administração pretendida e prática farmacêutica padrão. Por exemplo, podem ser administrados oralmente na forma de comrpimidos contendo excipientes tais como amido ou lactose, ou em cápsulas ou óvulos quer só quer em mistura com excipientes, quer na forma de elixires ou suspensões contendo agentes aromatizantes ou corantes. Podem ser injectados parenteralmente, por exemplo, intravenosamente, intramuscularmente ou subcutaneamente. Para administração parenteral, os melhores são usados na forma de solução aquosa estéril que pode conter outras substâncias, por exemplo, suficiente sais ou glucose para preparar a solução isotónica com sangue.

Num outro aspecto o invento providencia uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, juntamente com um diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

O invento inclui também um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso como um medicamento, em particular para uso no tratamento de sindroma de intestino irritável.

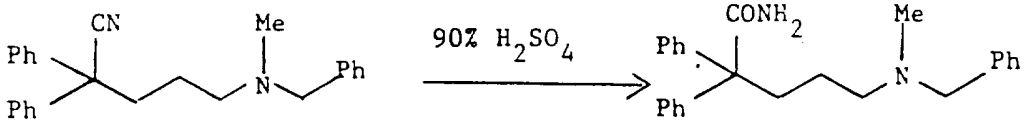
O invento inclui também o uso de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmaceuticamente para a manufactura de um medicamento para o tratamento de doenças associadas com a motilidade alterada e/ou tom do músculo liso, tal como sindroma de intestino irritável, doença diverticular, incontinência urinária,

acalasia oesofágica e doença das vias aéreas obstructivas crónicas.

Os Exemplos seguintes, em que todas as temperaturas estão em $^{o}C$, ilustram o invento:

EXEMPLO 1

Preparação de 5-(N-benzil-N-metilamino)-2,2-difenilpentanamida



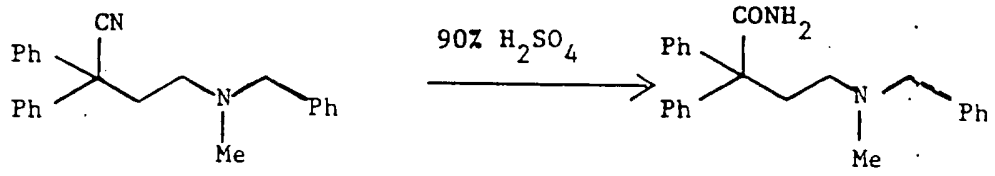

Foi dissolvido 2 g (- ver Preparação 2) de 4-(N-benzil-N-metilamino)-1-ciano-1,1-difenilbutano em 11 ml de ácido sulfurico a 90% e a solução foi aquecida a $100^{o}$ durante 3 horas. A solução foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente e depois vertida lentamente em 100 ml de água. A mistura foi tornada básica (pH = 10) pela adição de solução aquosa a 10% de carbonato de sódio e extraida com diclorometano (3 x 50 ml).

Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar o composto indicado em título sob a forma de uma espuma incolor, rendimento de 1,9 g.

Espectro de R.M.N. do $^1H$ ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,40-7,20 (m, 15H); 5,90 (brs, 1H); 5,75 (brs, 1H); 3,45 (s, 2H); 2,45-2,35 (m, 4H); 2,15 (s, 3H); 1,50-1,35 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 2

Preparação de 2,2-difenil-4-(N-benzil-N-metilamino)butanamida



Foi aquecida a 100° durante 1 hora uma solução de 11,1 g (ver Preparação 5) de 3-(N-benzil-N-metilamino)-1-ciano-1,1-difenilpropano em 66 ml de ácido sulfurico a 90%. A mistura foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente e vertida em 300 ml de gelo/água. A mistura aquosa foi basificada com solução aquosa saturada de carbonato de sódio e extraida com diclorometano (3 × 100 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar o composto indicado em titulo, rendimento 10,6 g. Uma amostra recristalizada a partir de etanol tinha um ponto de fusão de 145-148°.

Análise %:

Valores Encontrados: C, 78,64; H, 7,30; N, 7,73;

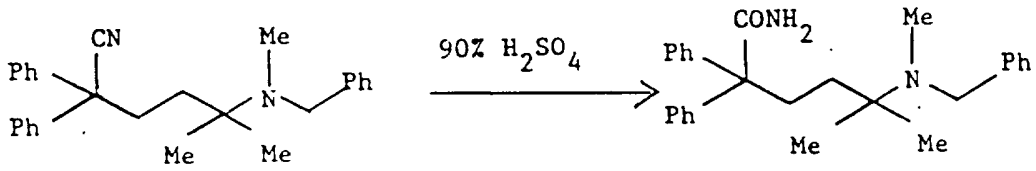
Valores Calculados para $C_{24}H_{26}N_2O.1/2\ H_2O$:

C, 78,43; H, 7,40; N, 7,62.

Espectro de R.M.N. do $^1H$ ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,40-7,20 (m, 15H); 7,05 (brs, 1H); 5,75 (brs, 1H); 3,45 (s, 2H); 2,65 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 2,20 (s, 3H) ppm.

EXEMPLO 3

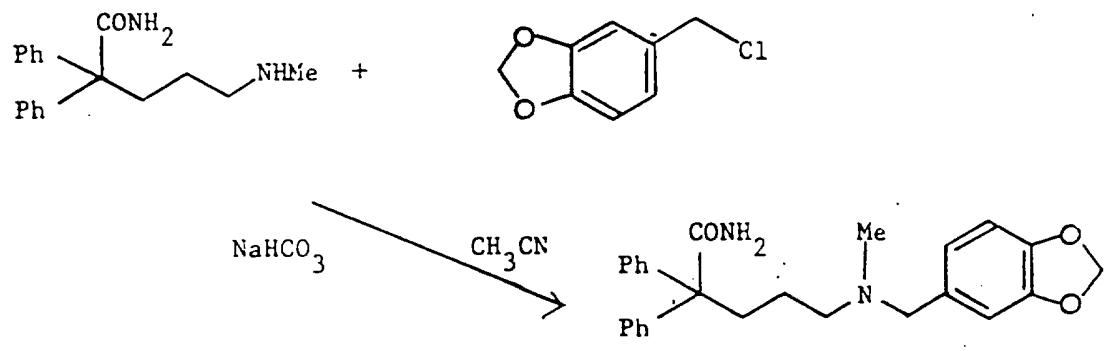
Preparação de 5-(N-benzil-N-metilamino)-2,2-difenil-5-metil-hexanamida




Foi aquecido a 90°C durante 1 hora uma solução de 1,0 g (ver Preparação 22) de 4-(N-benzil-N-metilamino)-1-ciano-1,1-difenil-4-metilpentano em 10 ml de ácido sulfúrico a 90%. A mistura foi vertida sobre 100 g de gelo, basificada para um pH de cerca de 12 pela adição de hidróxido de sódio aquoso a 40% e extraida com diclorometano (2 x 100 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de o% até 4%). As fracções contendo o produto foram coimbinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma goma, rendimento de 0,6 g.

EXEMPLO 4

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-(3,4-metilenodioxibenzil)-N--metilamino/pentanamida




Foi aquecida sob refluxo durante 3 horas uma mistura contendo 0,29 g de 2,2-difenil-5-metilaminopentanamida (ver Preparação 3), 0,18 g de cloreto de 3,4-metilenodioxibenzilo (disponivel comercialmente), 0,1 g de bicarbonato de sódio e 20 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre diclorometano e carbonato de sódio aquoso a 10%, as camadas foram separadas e a camada de diclorometano foi seca ($MgSO_4$). A solução foi concentrada ao vácuo e o residuo purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 6%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo, com o rendimento de 0,22 g.

Análise %:-

Encontrado: C,72.61; H,6.62; N,6.49:

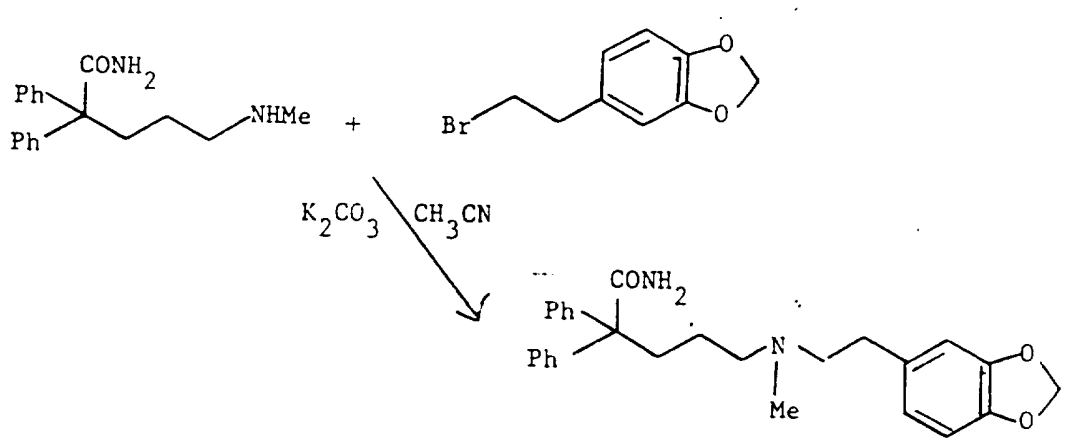
Calculado para

$C_{26}H_{28}N_2O_3 \cdot 1/5\ CH_2Cl_2$: C,72.63; H,6.61; N,6.47.

$^1H$ N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,50-7,25 (m, 10H); 6,85-6,70 (m, 3H); 6,00 (s, 2H); 5,85 (brs, 1H); 5,55 (brs, 1H); 3,40 (s, 2H); 2,50-2,30 (m, 4H); 2,15 (s, 3H); 1,50-1,35 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 5

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-(3,4-metilenodioxifenetil)-N-metilamino/pentanamida



Foi aquecida sob refluxo durante 8 horas uma mistura contendo 1,0 g de 2,2-difenil-5-metil-aminopentanamida (ver Preparação 3), 0,9 g de brometo de 3,4-metilenodioxifenetilo, 2,0 g de carbonato de potássio anidro e 20 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 30 ml de diclorometano e 20 ml de carbonato de sódio a 5%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (3 x 20 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (0% até 5%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma espuma, com o rendimento de 0,58 g, p.f. de 89 a 90°.

Análise%: -

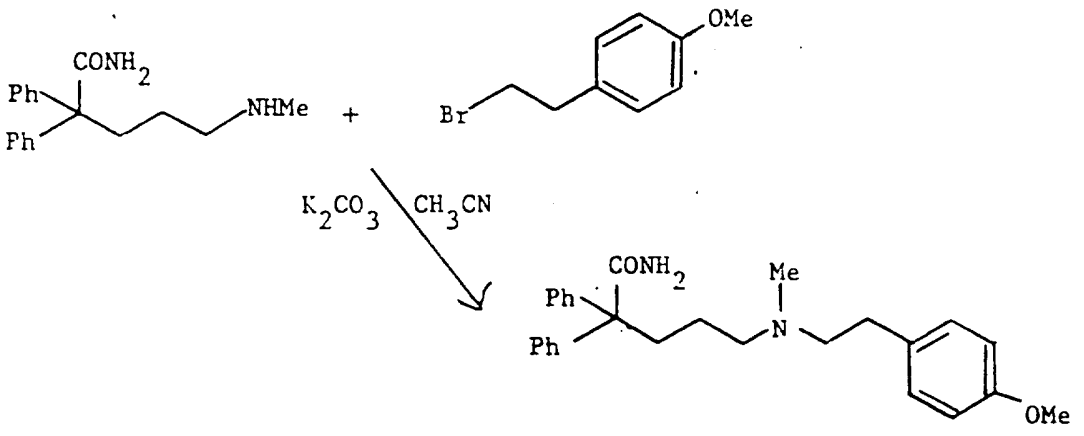
Encontrado C,75.80; H,7.21; N,6.41;

Calculado para $C_{27}H_{30}N_2O_3$: C,75.32; H,7.02; N,6.51.

$^1H$ N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7.45-7.25 (m, 10H); 6.80-6.60 (m, 3H); 5.90 (s, 2H); 5.85 (brs, 1H); 5.45 (brs, 1H); 2.70 (m, 2H); 2.55 (m, 2H); 2.40 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 1.45-1.30 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 6

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-(4-metoxifenetil)-N-metilamino/pentanamida




Foi aquecida sob refluxo durante 3 horas na mistura contendo 0,29 g de 2,2-difenil-5-metilaminopentanamida (ver Preparação 2), 0,22 g de brometo de 4-metoxifenetilo, 0,5 g de carbonato de potássio anidro e 30 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 50 ml de diclorometano e 50 ml de solução aquosa de carbonato de sódio a 5%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 5%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma espuma, com o rendimento de 0,22 g.

Análise%: -

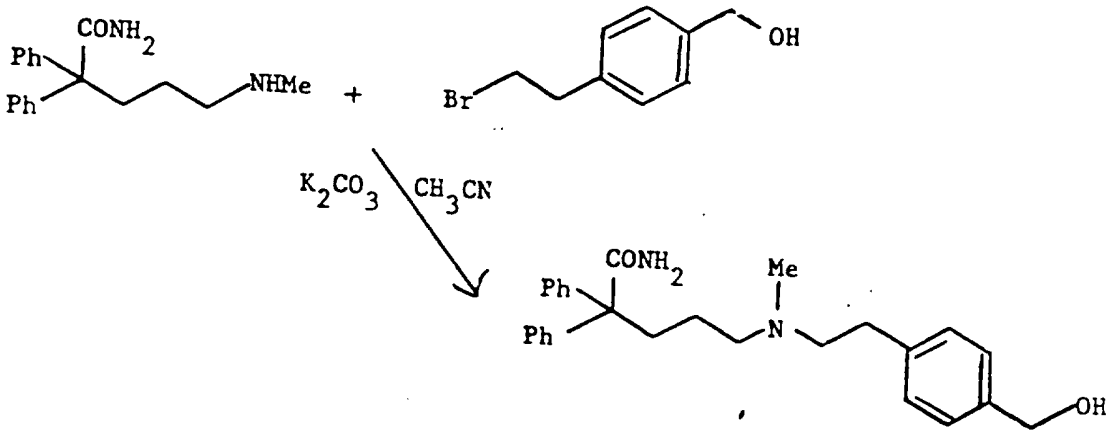
Encontrado C,76.52; H,7.63; N,6.53;

Calculado para $C_{27}H_{32}N_2O_2.\frac{1}{2}H_2O$: C,76.20; H,7.81; N,6.58.

$^1H$ N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7.40-7.30 (m, 10H); 7.10 (d, 2H); 6.85 (d, 2H); 5.85 (brs, 1H); 5.60 (brs, 1H); 3.80 (s, 3H); 2.80-2.70 (m, 2H); 2.65-2.55 (m, 2H); 2.50-2.35 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 1.45-1.35 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 7

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-(4-hidroximetilfenetil)-N--metilamino/pentanamida



Foi aquecida sob refluxo durante 4 horas uma mistura contendo 2,2-difenil-5-metilaminopentanamida (0,24 g - ver Preparação 3), 0,19 g de brometo de 4-hidroximetilfenetilo, 0,5 g de carbonato de potássio anidro e 20 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 50 ml de diclorometano e 30 ml de carbonato de sódio aquoso a 5%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (3 x 30 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 5%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o produto indicado em titulo sob a forma de uma espuma, com o rendimento de 0,14 g.

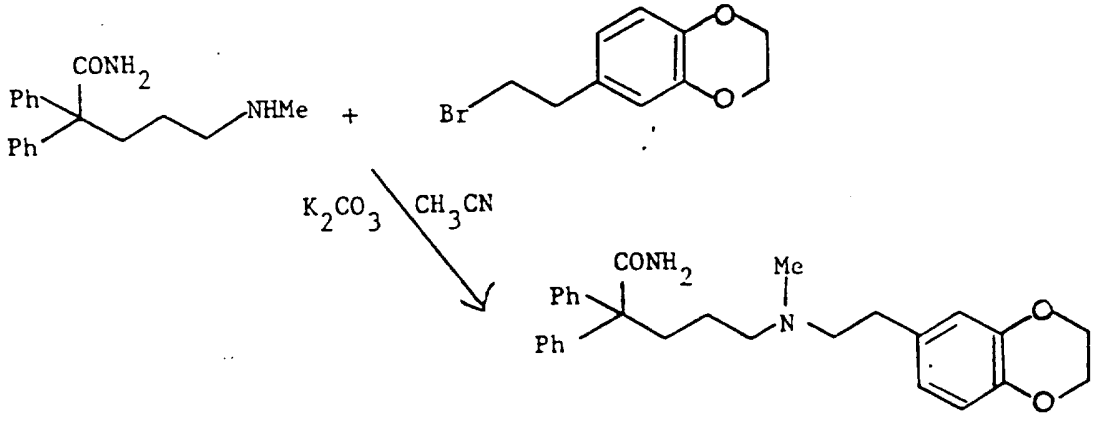
Análise%: -

| | | |
|---|---|---|
| Encontrado | | C,76.25; H,7.67; N,6.58; |
| Calculado para | $C_{27}H_{32}N_2O_2.\frac{1}{2}H_2O$: | C,76.20; H,7.81; N,6.58. |

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,40-7,10 (m, 14H); 5,95-5,80 (m, 3H); 4,60 (s, 2H); 2,80-2,70 (m, 2H); 2,60-2,50 (m, 2H); 2,45-2,30 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 1,40-1,30 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 8

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-{2-(1,4-benzodioxan-6-il) etil}-N-metilamino/pentanamida




Foi aquecida sob refluxo durante 16 horas uma mistura contendo 0,36 g de 2,2-difenil-5-metilaminopentanamida (ver Preparação 1), 0,32 g de 6-(2-bromometil)-1,4-benzodioxano, 0,75 g de carbonato de potássio anidro e 20 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 50 ml de diclorometano e 30 ml de carbonato de sódio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (3 x 20 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma espuma que foi depois purificada por cromatoghrafia em coluna de alumina eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 5%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma espuma, com o rendimento de 0,11 g.

Análise%: -

Encontrado C,74.40; H,7.16; ,6.20;

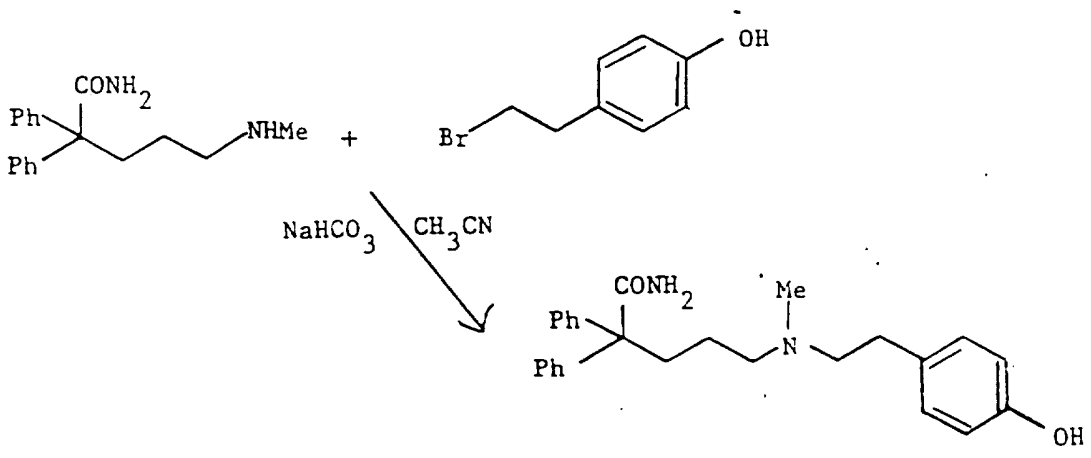
Calculado para

$C_{28}H_{32}N_2O_3.1/10\ CH_2Cl_2$: C,74.31; H,7.13; N,6.19.

$^1H$ N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,45-7,25 (m, 10H); 6,80-6,65 (m, 3H); 5,90 (brs, 1H); 5,50 (brs, 1H); 4,20 (s, 4H); 2,70-2,50 (m, 4H); 2,45-2,35 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 1,40-1,30 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 9

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-(4-hidroxifenetil)-N-metil-amino/pentanamida



Foi aquecida sob refluxo durante 16 horas uma mistura contendo 0,36 g de 2,2-difenil-5-metil-aminopentanamida (ver Preparação 3), 0,26 g de brometo de 4-hidroxifenetilo, 0,5 g de bicarbonato de sódio e 20 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 40 ml de diclorometano e 30 ml de bicarbonato e 30 ml de bicarbonato de sódio aquoso. As camadas foram separadas e a camada aquosa extraida com diclorometano (2 × 30 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 10%) . As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar uma espuma que foi depois purificada por cromatografia em coluna de alumina eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 10%). As fracções contendo o produto foram combinazdas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma espuma, com o rendimento de 0,09 g.

-Análise%:- C,75.34; H,7.44; N,6.57;

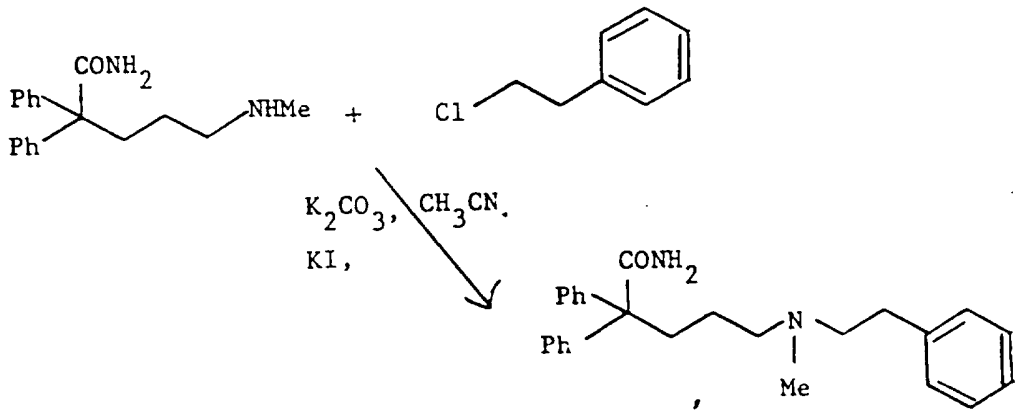
Encontrado

Calculado para $C_{26}H_{30}N_2O_2.1/10\ CH_2Cl_2$: C,75.97; H,7.36; N,6.81.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7.40-7.20 (m, 11H); 7.00 (d, 2H); 6.70 (d, 2H); 5.85 (brs, 1H); 5.65 (brs, 1H); 2.75-2.65 (m, 2H); 2.60-2.50 (m, 2H); 2.45-2.35 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 1.45-1.30 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 10

Preparação de 2,2-difenil-5-(N-metil-N-fenetilamino)pentanamida




Foi aquecida sob refluxo durante 16 horas uma mistura contendo 0,28 g de 2,2-difenil-5-metilaminopentanamida (ver Preparação 3), 0,14 g de cloreto de fenetilo, 0,58 g de carbonato de potássio anidro, 0,3 g de iodeto de potássio anoidro e 10 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 30 ml de diclorometano e 30 ml de carbonato de sódio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (2 × 20 ml).

Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 5%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma espuma, com o rendimento de 0,14 g.

Análise%:-

Encontrado C,78.83; H,7.74; N,7.05;

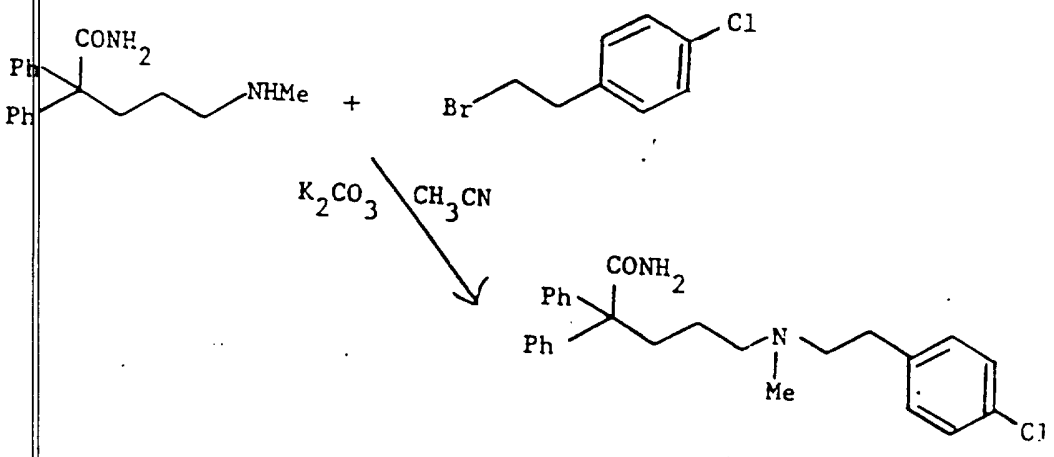
Calculado para

$C_{26}H_{30}N_2O.1/10\ CH_2Cl_2$: C,79.05; H,7.65; N,7.09.

$^1H$ N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7.45-7.15 (m, 15H); 5.85 (brs, 1H); 5.45 (brs, 1H); 2.80 (m, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.40 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 1.45-1.35 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 11

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-(4-clorofenetil)-N-metilamino/pentanamida



Foi aquecida sob refluxo durante 5 horas uma mistura contendo 0,3 g de 2,2-difenil-5-metil-aminopentanamida (ver Preparação 3), 0,234 g de brometo de 4-clorofenetilo (ver Preparação 7), 0,4 g de carbonato de potássio anidro e 10 ml de acetonitrilo. A mistura foi concentrada ao vácuo e o residuo repartido entre 30 ml de diclorometano e 30 ml de carbonato de potássio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (3 x 20 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 5% até 10%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo, sob a forma de uma goma, com o rendimento de 0,306 g.

Análise%: -

Encontrado C,72.58; H,6.90; N,6.40;

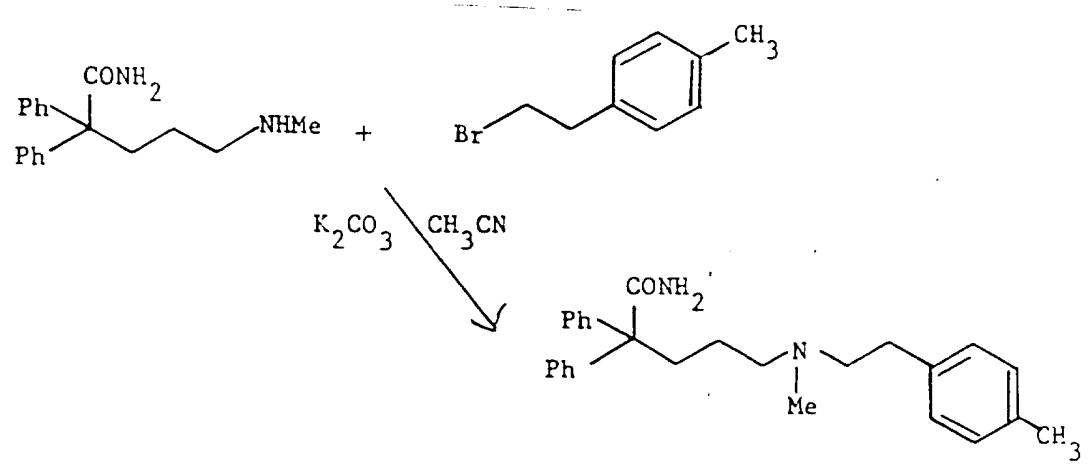
Calculado para

$C_{26}H_{29}ClN_2O.1/6\ CH_2Cl_2$: C,72.36; H,6.81; N,6.45.

$^1H$ N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,40-7,20 (m, 12H); 7,10 (d, 2H); 5,70 (brs, 1H); 5,50 (brs, 1H); 2,75-2,70 (m, 2H); 2,60-2,50 (m, 2H); 2,45-2,35 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 1,45-1,30 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 12

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-metil-N-(4-metilfenetil)amino/pentanamida




Foi aquecida sob refluxo durante 16 horas uma mistura contendo 0,28 g de 2,2-difenil-5-metilaminopentanamida (ver Preparação 3) 0,2 g de brometo de 4-metilfenetilo, 0,28 g de carbonato de potássio anidro, e 10 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 30 ml de diclorometano e 30 ml de carbonato de sódio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (3 x 20 ml). os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 6%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma espuma, com o rendimento de 0,19 g.

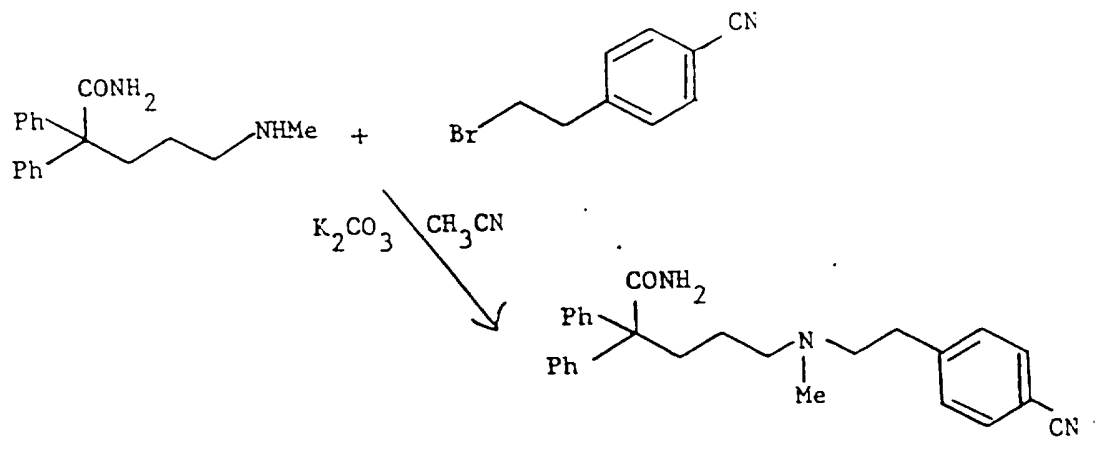
Análise%: -

| | | |
|---|---|---|
| Encontrado | | C,80.64; H,8.24; N,7.06; |
| Calculado para | Calculated for $C_{27}H_{32}N_2O$: | C,80.95; H,8.05; N,6.99. |

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,40-7,05 (m, 14H); 5,80 (brs, 1H); 5,40 - (brs, 1H); 2,80 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 2,50-2,40 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 1,45 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 13

Preparação de 2,2-difenil-5-/N̄(4-cianofenetil)-N-metilamino/ pentanamida



Foi aquecida sob refluxo durante 10 horas uma mistura contendo 1,0 g de 2,2-difenil-5-metil-aminopentanamida (ver Preparação 3), 0,82 g de brometo de 4-cianofenetilo, 2,0 g de carbonato de potássio anidro e 30 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 50 ml de diclorometano e 30 ml de carbonato de sódio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (2 x 30 ml). os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 6%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar um óleo que foi também purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 4%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo, com o rendimento de 0,22 g.

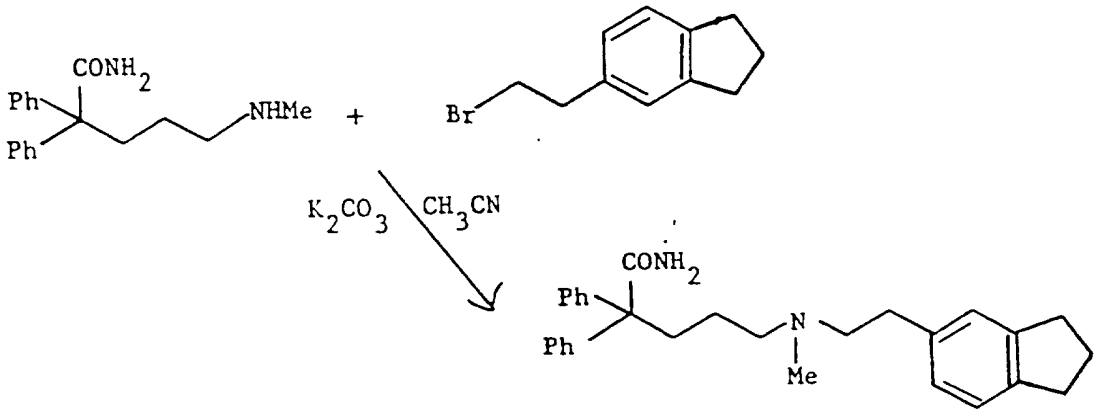
Análise%: -

| | |
|---|---|
| Encontrado | C,77.38; H,7.10; N,10.01; |
| Calculado para | |
| $C_{27}H_{29}N_3O.1/10\ CH_2Cl_2$: | C,77.20; H,6.96; N,10.00. |

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7.60 (d, 2H); 7.40-7.20 (m, 12H); 5.60 (brs, 1H); 5.40 (brs 1H); 2.80 (m, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.40 (m, 4H); 2.20 (m, 3H); 1.40 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 14

Preparação de 2,2-difenil-5-/N- { 2-(indan-5-il)etil }-N-metilamino/ pentanamida




Foi aquecida sob refluxo durante 16 horas uma mistura contendo 0,3 g de 2,2-difenil-5-metilaminopentanamida (ver Preparação 3), 0,24 g de 5-(2-bromoetil)indano (ver Preparação 6), 0,5 g de carbonato de potássio anidro e 10 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 30 ml de diclorometano e 30 ml de carbonato de sódio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (2 × 20 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 6%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma espuma, com o rendimento de 0,23 g.

Análise %:-

Encontrado C,79.27; H,7.96: N,5.97;

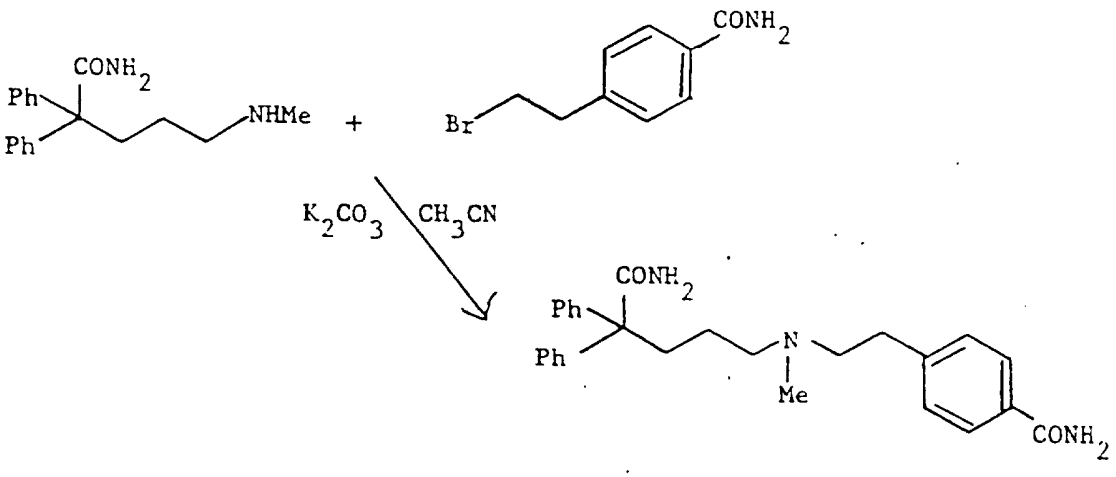
Calculado para

$C_{29}H_{34}N_2O.1/7\ CH_2Cl_2$: C,79.38; H,7.81; N,6.38;

$^1H$ N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ 7.40-7.25 (m, 10H); 7.20-7.15 (d, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.00-6.95 (d, 1H); 5.90-5.80 (brs, 1H); 5.45-5.35 (brs, 1H); 2.95-2.85 (m, 4H); 2.80-2.70 (m, 2H); 2.65-2.55 (m, 2H); 2.50-2.40 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 2.15-2.05 (m, 2H); 1.50-1.35 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 15

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-4-carboxamidofenetil)-N--metilamino/pentanamida



Foi aquecida sob refluxo durante 5 horas uma mistura contendo 0,3 g de 2,2-difenil-5-metil-aminopentanamida (ver Preparação 3), 0,24 g de brometo de 4-carboxamidofenetilo, 0,5 g de bicarbonato de sódio e 10 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 30 ml de diclorometano e 30 ml de carbonato de sódio aquoso. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (2 x 20 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 6%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma espuma, com o rendimento de 0,13 g.

Análise%: -

Encontrado C,73,09; H,7.20; N,9,36;

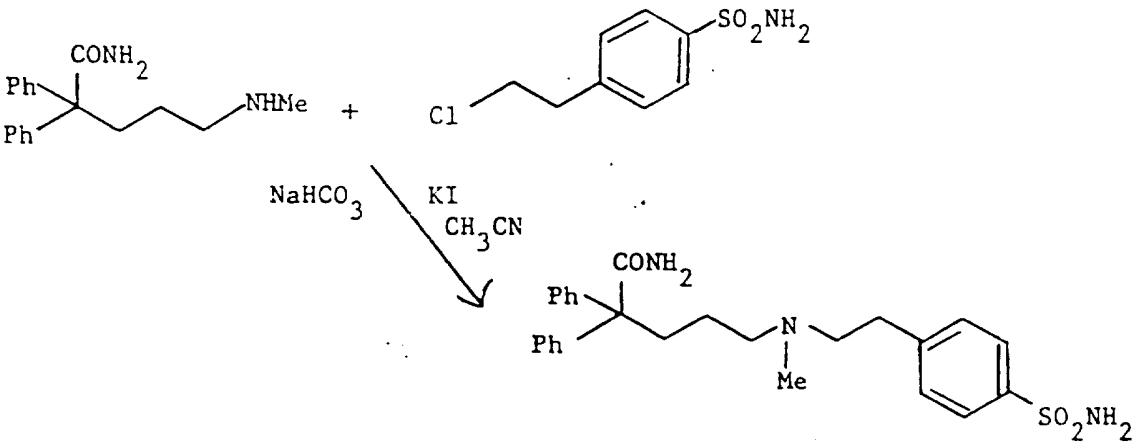
Calculada para

$C_{27}H_{31}N_3O_2 . 1/6\ CH_2Cl_2$: C,73,08; H,7,04; N,9,47.

$^1H$ N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,80-7,70 (d, 2H); 7,40-7,20 (m, 12 H); 6,30-6,05 (brd, 2H); 6,05 (brs, 1H); 5,75 (brs, 1H); 2,80 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,40-2,30 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 1,40-1,30 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 16

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-(4-sulfonamidofenetil)-N--metilamino/pentanamida




Foi aquecida sob refluxo durante 8 horas uma mistura contendo 0,3 g de 2,2-difenil-5-metil-aminopentanamida (ver Preparação 3), 0,24 g de cloreto de 4-sulfonamidofenetilo, 0,5 g de bicarbonato de sódio, 0,3 g de iodeto de potássio anidro e 10 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 30 ml de diclorometano e 30 ml de carbonato de sódio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (2 x 20 ml). Os extractos combinados de diclórometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metznol (de 0% até 8%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma espuma, com o rendimento de 0,05 g.

Análise%: -

Encontrado C,65.77; H,6.81; N,8.88;

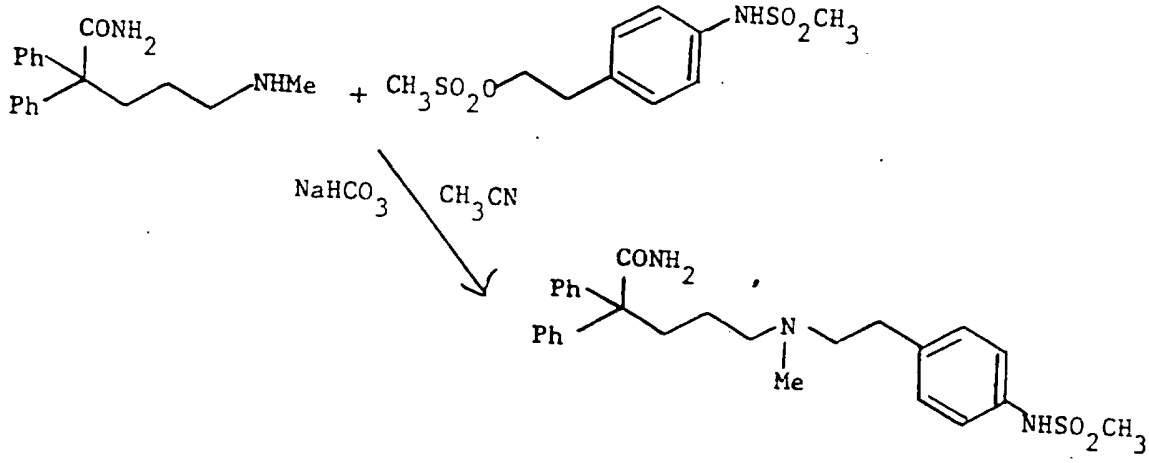
Calculado para

$C_{26}H_{31}N_3O_3S.1/6\ CH_2Cl_2$: C,65.53; H,6.59; N,8.76.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,85 (d, 2H); 7,45-7.20 (m, 12H); 5,90 (brs, 1H); 5,65 (brs, 1H); 5,10-4,70 (brs, 2H); 2,90-2.80 (m, 2H); 2,70-2.65 (m, 2H); 2,35-2,30 (m, 2H); 2.25-2.15 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,25-1,15 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 17

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-(4-metanossulfonamidofenetil)-N-metilamino/pentanamida



Foi aquecida sob refluxo durante 8 horas uma mistura contendo 0,3 g de 2,2-difenil--5-metilaminopentanamida (ver Preparação 3), 0,3 g de N-/4-(2-metanossulfoniloxietil)fenil/metanossulfonamida (ver Preparação 18), 0,5 g de bicarbonato de sódio e 10 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 30 ml de diclorometano e 30 ml de carbonato de sódio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (2×20 ml). os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 6%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma espuma, com o rendimento de 0,12 g.

Análise%: -

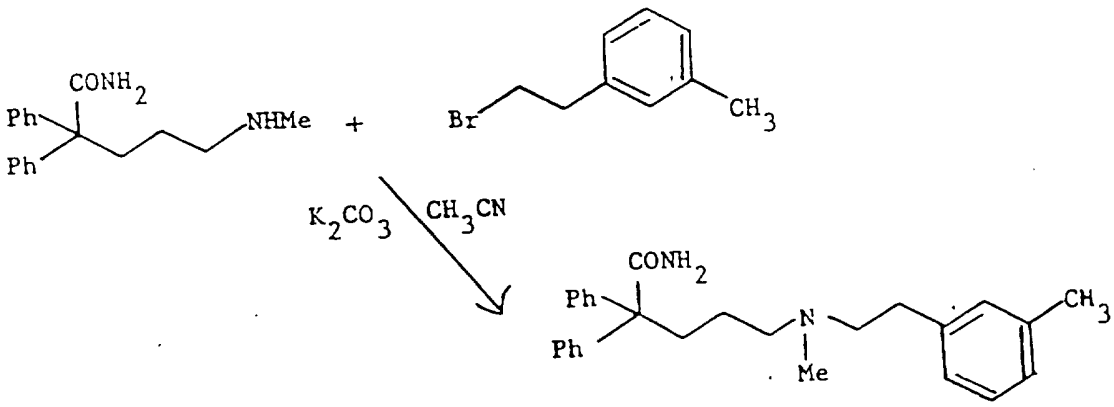
Encontrado C,66.11; H,6.92; N,8.35;

Calculado para $C_{27}H_{33}N_3O_3S.\frac{1}{2}H_2O$: C,66.36; H,7.01; N,8.60.

$^1H$ N.M.R. ($CDCl_3$) = 7.40-7.25 (m, 11H); 7.15 (s, 4H); 5.90 (brs, 1H); 5.70 (brs, 1H); 2.85 (s, 3H); 2.80-2.70 (m, 2H); 2.65-2.55 (m, 2H); 2.45-2.30 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 1.40-1.30 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 18

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-(3-metilfenetil)-N-metil-amino/-pentanamida




Foi aquecida sob refluxo durante 8 horas uma mistura contendo 0,3 g de 2,2-difenil--5-metilaminopentanamida (ver Preparação 3), 0,21 g de brometo de 3-metilfenetilo, 0,5 g de carbonato de potássio anidro e 20 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre diclorometano (30 ml) e 30 ml de carbonato de sódio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (2 x 20 ml). os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (5%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo, com o rendimento de 0,23 g.

Análise%: -

Encontrado C,77.61; H,7.93; N,6.63;

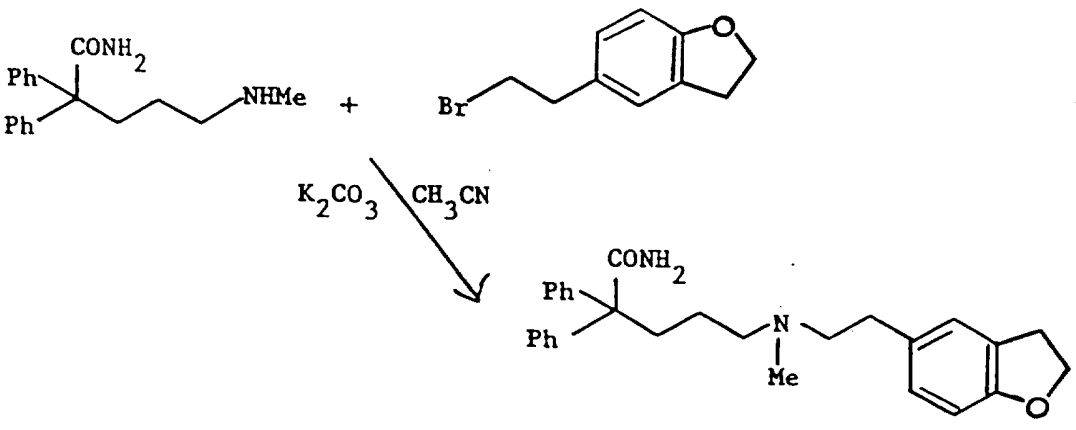
Calculado para

$C_{27}H_{32}N_2O.1/5\ CH_2Cl_2$: C,77.66; H,7.73; N,6.71.

$^1H$ N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,45-7,25 (m, 10H); 7,20 (m, 1H); 7,00 (m, 3H); 5,85 (brs, 1H); 5,40 (brs, 1H); 2,80 (m, 2H); 2,70-2,60 (m, 2H); 2,50-2,40 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 1,50-1,40 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 19

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-{ 2-(2,3-dihidrobenzofur--5-il)etil }-N-metilamino/pentanamida



Foi aquecida sob refluxo durante 5 horas uma mistura contendo 2,2-difenil-5-metilaminopentanamida (0,3 g - ver Preparação 3), 0,242 g de 5-(2-bromoetil)-2,3-dihidrobenzofurano (ver Preparação 20), 0,4 g de carbonato de potássio anidro e 10 ml de acetonitrilo. A mistura foi concentrada ao vácuo e o resíduo foi repartido entre 30 ml de diclorometano e 30 ml de carbonato de potássio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (3 × 20 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 5% até 10%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma goma, com o rendimento de 0,26 g.

Análise%: -

Encontrado C,72.58; H,7.21; N,6.00;

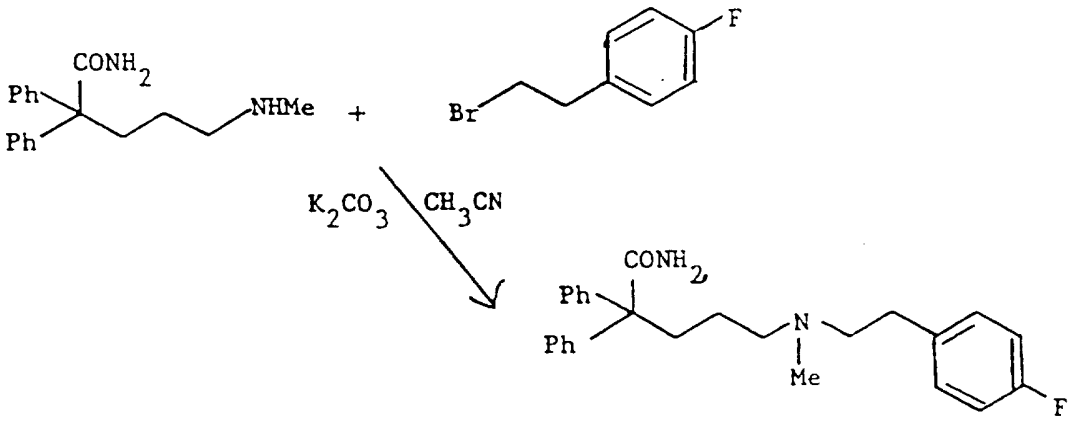
Calculado para

$C_{28}H_{32}N_2O_2 \cdot \frac{1}{2} CH_2Cl_2$: C,72.67; H,7.06; N,5.95.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7.40-7.25 (m, 10H); 7.05 (s, 1H); 6.90 (m, 1H); 6.70 (m, 1H); 5.80 (brs, 1H); 5.50 (brs, 1H); 4.55 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 2.80-2.70 (m, 2H); 2.70-2.60 (m, 2H); 2.60-2.50 (m, 2H); 2.50-2.40 (m, 2H); 2.35 (s, 3H); 1.50-1.40 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 20

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-(4-fluorofenetil)-N-metil-amino/pentanamida




Foi aquecida sob refluxo durante 5 horas uma mistura contendo 0,3 g de 2,2-difenil-5-metil-aminopentanamida (ver Preparação 3), 0,22 g de brometo de 4-fluorofenetilo, 0,4 g de carbonato de potássio anidro e 10 ml de acetonitrilo. A mistura foi concentrada ao vácuo e o residuo foi repartido entre 20 ml de diclorometano e 20 ml de carbonato de potássio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (3 × 20 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 5% até 10%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo, com o rendimento de 0,259 g.

Análise%:-

Encontrado C,75.33; H,7.18; N,6.70;

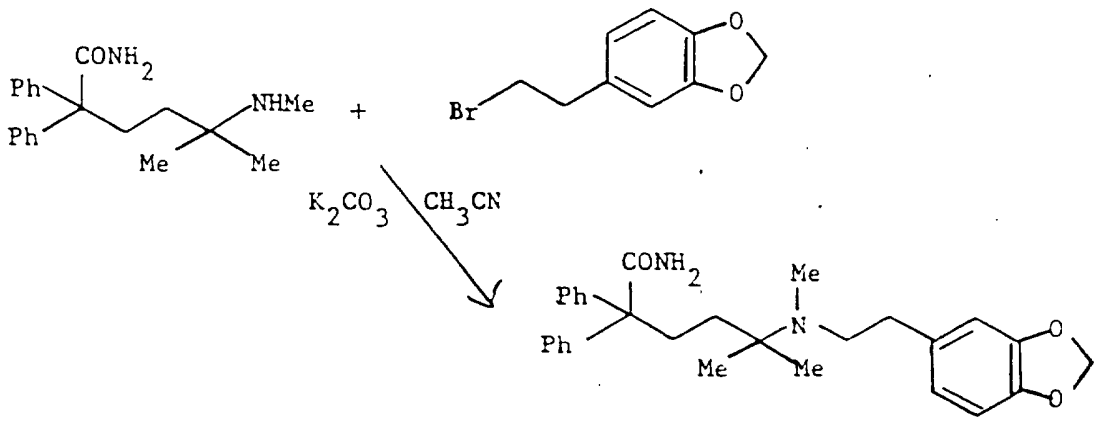
Calculado para

$C_{26}H_{29}FN_2O.1/7\ CH_2Cl_2$: C,75.36; H,7.09; N,6.72.

$^1H$ N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,40-7,25 (m, 10H); 7,20-7,10 (m, 2H); 7,00-6,90 (m, 2H); 5,75 (brs, 1H); 5,45 (brs, 1H); 2,80-2,70 (m, 2H); 2,65-2,55 (m, 2H); 2,50-2,35 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 1,45-1,35 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 21

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-(3,4-metilenodioxifenetil)-N-metilamino/-5-metilhexanamida



Foi aquecida sob refluxo durante 5 horas e meia uma mistura contendo 0,5 g de 2,2-difenil--5-metilaminohexanamida (ver Preparação 13), 0,38 g de brometo de 3,4-metilenodioxifenetilo, 0,8 g de carbonato de potássio anidro e 10 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 30 ml de diclorometano e 30 ml de carbonato de sódio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (3 x 20 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 6%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar um óleo que solidificou ao ficar em repouso. O sólido foi recriustalizado a partir de etanol para dar o composto indicado em titulo sob a forma de agulhas incolores, com o rendimento de 0,09 g e p.f. de 165ºC (torna-se macio a 45°C).

Análise%: -

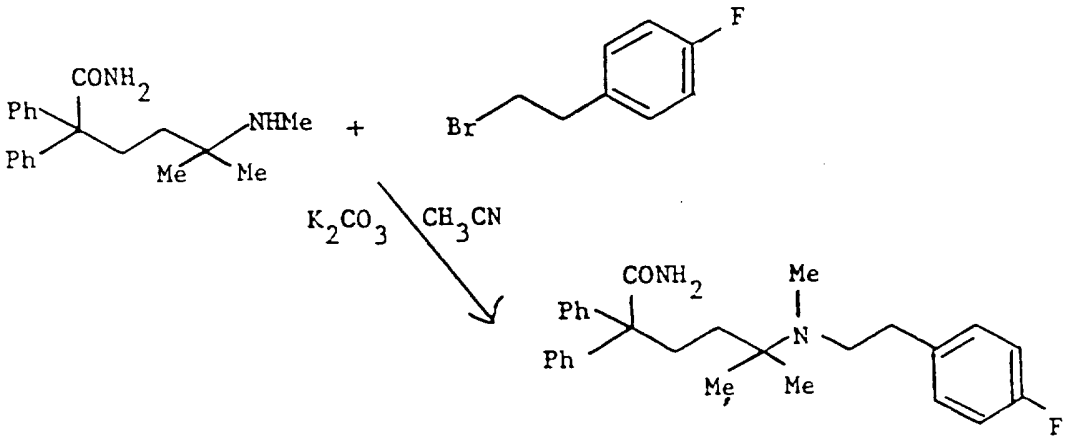
Encontrado C,76.35; H,7.65; N,6.02;

Calculado para $C_{29}H_{34}N_2O_3$: C,75.95; H,7.47; N,6.11.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,45-7,20 (m, 10H); 6,80-6.60 (m, 3H); 5,90 (s, 2H); 5,50 (brs, 2H); 2,70-2,60 (m, 2H); 2,50-2,35 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 1.35-1.25 (m, 2H); 0,95 (s, 6H) ppm.

EXEMPLO 22

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-(4-fluorofenetil)-N-metil-amino7-5-metilhexanamida




Foi aquecida sob refluxo durante 5 horas uma mistura contendo 0,31 g de 2,2-difenil--5-metil-5-metilaminohexanamida (ver Preparação 13), 0,2 g de brometo de 4-fluorofenetilo, 0,5 g de carbonato de potássio e 15 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 30 ml de diclorometano e 20 ml de carbonato de potássio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a mistura de camada aquosa foi extraida com diclorometano (3 x 20 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 6%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma espuma, com o rendimento de 0,1 g.

Análise%: -

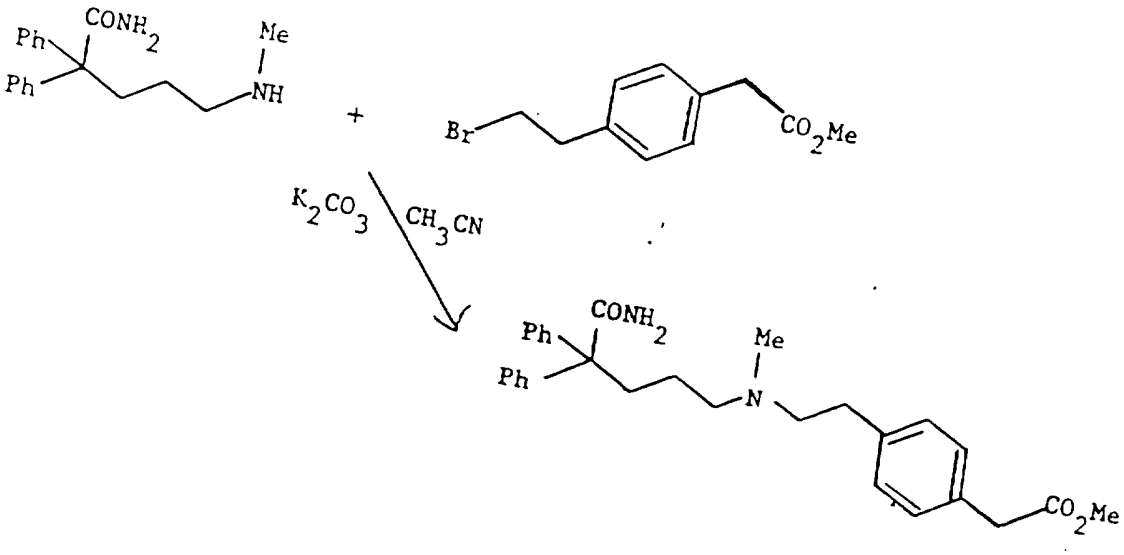
Encontrado C,74.52; H,7.52; N,6.14;

Calculado para for $C_{28}H_{33}FN_2O.H_2O$: C,74.63; H,7.82; N,6.22.

$^1H$ N.M.R. ($CDCl_3/CF_3CO_2D$) $\delta$ = 8.00 (brs, 2H); 7.50-7.00 (m, 14H); 3.60-3.45 (m, 2H); 3.15-3.00 (m, 2H); 2.85 (s, 3H); 2.60-2.45 (m, 2H); 1.75-1.60 (m, 2H); 1.40 (s, 6H) ppm.

EXEMPLO 23

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-metil-N-(4-metoxicarbonil-metilfenetil)amino/pentanamida



Foi aquecida sob refluxo durante 5 horas e meia uma mistura contendo 0,56 g de 2,2-difenil-5-metilaminopentanamida (ver Preparação 3), 0,51 g de 4-(2-bromoetil)fenil acetato de metilo (ver Preparação 22), 0,6 g de carbonato de potássio anidro e 20 ml de acetonitrilo. A mistura foi repartida entre 70 ml de diclorometano e 50 ml de carbonato de potássio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (2 x 50 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo hexano (50%) e depois com diclorometano contendo metanol (de 0% até 10%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo, com o rendimento de 0,2 g.

Análise%: -

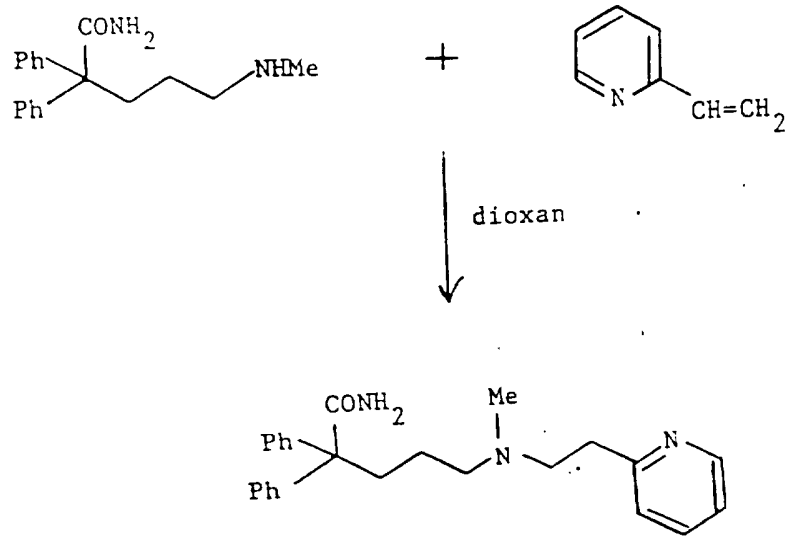
Encontrado C,73.88; H,7.26; N,5.90;

Calculado para $C_{29}H_{34}N_2O_3.\frac{1}{2}H_2O$ C,74.49; H,7.33; N,5.99.

$^1H$ N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,45-7,10 (m, 14H); 5,80 (brs, 1H); 5,50 (brs, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,60 (s, 2H); 2,80-2,70 (m, 2H); 2,70-2,55 (m, 2H); 2,50-2,35 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 1,50-1,35 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 24

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-metil-N-{2-(piridin-2-il) etil}amino/pentanamida




Foi aquecida sob refluxo durante 48 horas uma solução contendo 2,0 g de 2,2-difenil--5-metilaminopentanamida (ver Preparação 3) e 1,1 ml de 2--vinilpiridina em 15 ml de dioxano. A mistura foi concentrada ao vácuo e o residuo foi repartido entre 50 ml de diclorometano e 50 ml de água. A camada de diclorometano foi seca ($MgSO_4$) e concentrada ao vácuo para dar um sólido que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com hexano contendo diclorometano (de 50% até 100%) e depois com diclorometano contendo metanol (de 0% até 5%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo que foi cristalizado a partir de acetonitrilo, com o rendimento de 0,5 g e p.f. de 134-136ºC.

Análise%: -

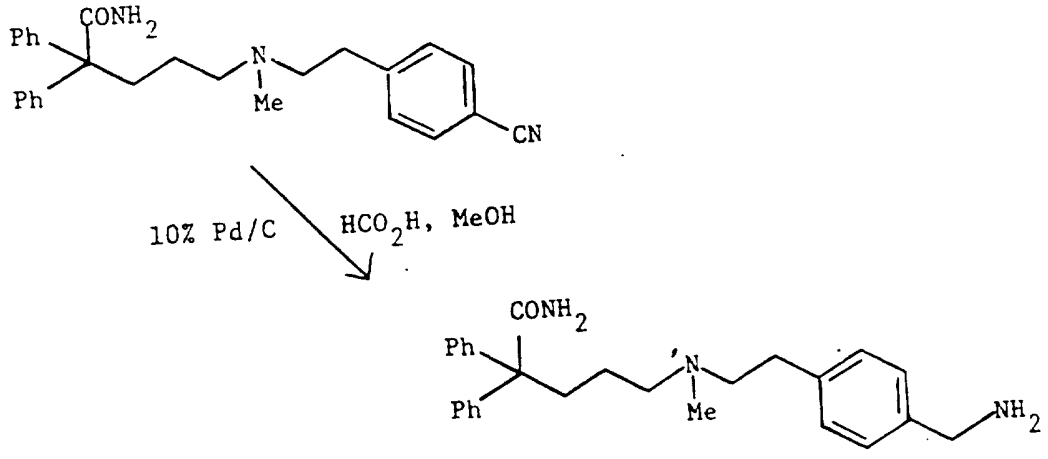
Encontrado C,77.22; H,7.57; N,11.05;

Calculado para $C_{25}H_{29}N_3O$: C,77.48; H,7.54; N,10.84.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 8.50 (d, 1H); 7.60 (t, 1H); 7.40-7.20 (m, 10); 7.20 (d, 1H); 7.10 (m, 1H); 6.10 (brs, 1H); 5.55 (brs, 1H); 3.00-2.90 (m, 2H); 2.80-2.75 (m, 2H); 2.45-2.35 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 1.45-1.30 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 25

Preparação de 2,2-difenil-5-/N-(4-aminometilfenetil)-N-metil-amino/pentanamida



Foi adicionado 0,3 g de paládio sobre carbono a 10% a uma solução de 0,3 g de 2,2-difenil-5-/N-(4-cianofenetil)-N-metilamino/pentanamida (ver Exemplo 13) em 5% de ácido fórmico em metanol (21 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob azoto durante 1 hora, depois foi filtrada e o filtrado foi concentrado ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 2% até 10%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar um óleo que cristalizou ao ficar em repouso. O sólido foi triturado com éter para dar o composto indicado em titulo sob a forma de cristais amarelados com o rendimento de 0,1 g de 139-142ºC.

Análise%: -

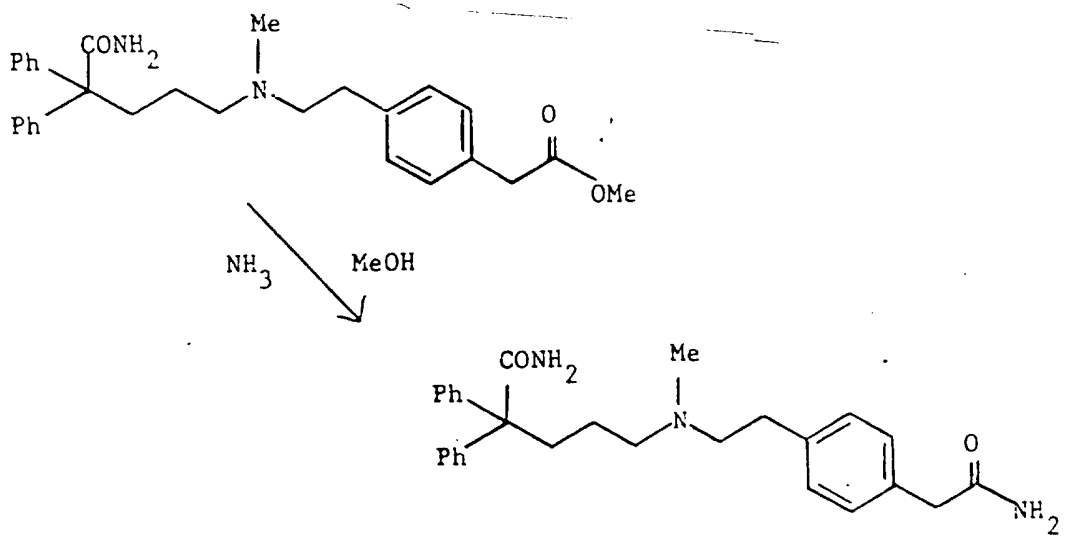
Encontrado C,77.04: H,7.92; N,9.79;

Calculado para $C_{27}H_{33}N_3O.1/15\ CH_2Cl_2$: C,76.98; H,7.90; N,9.97.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,40-7,25 (m, 10H); 7,15 (ABq, 4H); 5,80 (brs, 1H); 5,45 (brs, 1H); 3,80 (s, 2H); 2,70 (m, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,35 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 1,40-1,30 (m, 4H) ppm.

EXEMPLO 26

Preparação de 2,2-difenil-5- N-metil-N-2-/4-(carboxamido-metil)fenil/etil aminopentanamida




Foi agitada à temperatura ambiente durante 1 semana uma solução de 0,2 g de 2,2-difenil-5-/N-metil-N-(4-metoxicarbonilmetilfenetil)amino/pentanamida (ver Exemplo 23) em 10 ml de metanol saturada com amónia. A mistura foi concentrada ao vácuo e o residuo purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 10%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma espuma, com o rendimento de 0,13 g.

Análise%: -

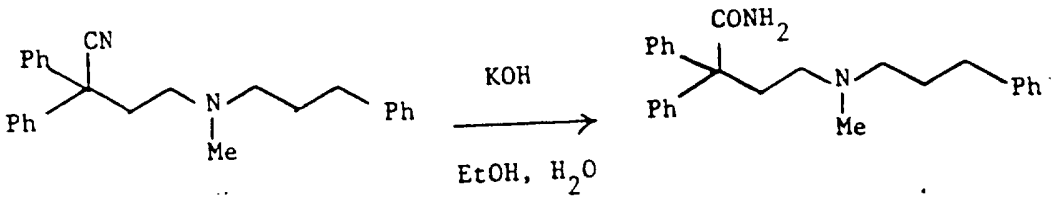
Encontrado C,74.54; H,7.53; N,9.36;

Calculado para $C_{28}H_{33}N_3O_2.\frac{1}{2}H_2O$: C,74.30; H,7.32; N,8.99.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,40-7,20 (m, 14H); 5,95 (brs, 1H); 5,70 (brs, 1H); 5,60 (brs, 1H); 5,40 (brs, 1H); 3,55 (s, 2H); 2,80-2,70 (m, 2H); 2,65-2.60 (m, 2H); 2,40-2,30 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 1,40-1,25 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 27

Preparação de 2,2-difenil-4-/N-metil-N-(3'-fenilprop-1-il) amino/-butanamida



Foi adicionado uma solução de 0,2 g de hidróxido de potássio em 10 ml de água a uma solução de 0,22 g de 1-ciano-1,1-difenil-3-/N-metil-N-(3-fenilprop-1-il)amino/propano (ver Preparação 23) em 10 ml de etanol e a mistura foi aquecida a 150ºC durante 20 horas num vaso de pressão em aço inoxidável e depois concentrada ao vácuo. Foi adicionado 30 ml de água ao residuo e à mistura foi extraida com diclorometano (3 × 30 ml). os extractos combinados de diclorometano foram secos ($Na_2SO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 10%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo, sob a forma de uma goma viscosa, com o rendimento de 0,11 g.

Análise%: -

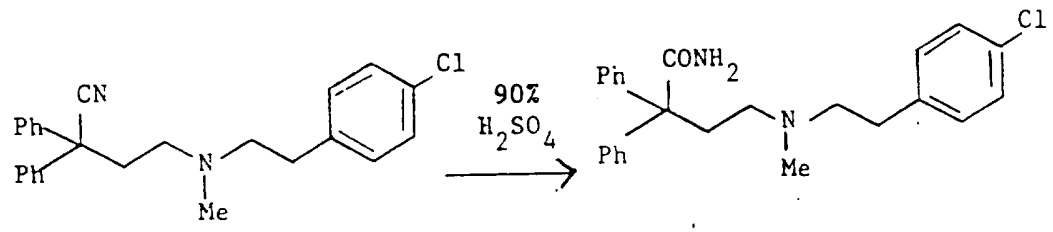
Encontrado C,79.55; H,7.89; N,6.79;

Calculado para $C_{26}H_{30}N_2O.1/4\ H_2O$: C,79.86; H,7.86; N,7.16.

$^1H$ N.m.r. ($CDCl_3$): $\delta$ = 7,40-7,15 (m, 16H); 5,70-5,60 (brs, 1H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,50-2,30 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H) ppm.

EXEMPLO 28

Preparação de 4-/N-(4-clorofenetil)-N-metilamino/-2,2-difenilbutanamida




Foi aquecida entre 80 e 85°C durante 3 horas uma solução de 0,2 g de 3-/N-(4-clorofenetil)-N-metilamino/-1-ciano-1,1-difenilpropano (ver Preparação 24) em 0,5 ml de ácido sulfurico a 90%. Por arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionado 10 g de gelo e a mistura foi basificada (pH = 10) pela adição de carbonato de potássio. A mistura foi extraida com diclorometano (3 x 50 ml) e os extractos combinados de diclorometano foram lavados com água (2 x 20 ml), depois secos ($Na_2SO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma. A goma foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com hexano contendo diclorometano (de 25% até 100%) seguido por diclorometano contendo metanol (de 0% até 5%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto em titulo sob a forma de uma goma, com o rendimento de 0,16 g.

Análise%: -

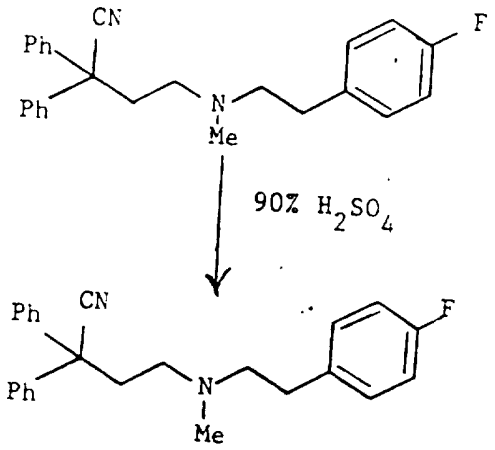
Encontrado C,72.32; H,6.73; N,6.95;

Calculado para $C_{25}H_{27}ClN_2O.\frac{1}{2}H_2O$: C,72.18; H,6.78; N,6.74.

$^1H$ N.m.r. ($CDCl_3$): $\delta$ = 7.40-7.25 (m, 12H); 7.15-7.05 (d, 2H), 6.90-6.70 (brs, 1H), 5.55-5.45 (brs, 1H), 2.75-2.50 (m, 5H), 2.45-2.25 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), ppm.

EXEMPLO 29

Preparação de 2,2-difenil-4-/N-(4-fluorofenetil)-N-metil/ butanamida



Foi aquecida a 95°C durante 3 horas uma solução de 0,4 g de 1-ciano-1,1-difenil-3--/N-(4-fluorofenetil)-N-metilamino7propano (ver Preparação 25) em 1,0 ml de ácido sulfurico a 90%. A mistura foi vertida sobre 20 g de gelo e basificada (pH = 10) pela adição de carbonato de potássio. A mistura foi extraida com diclorometano (3 x 75 ml), os extractos foram combinados e depois secos ($Na_2SO_4$) e concentrados aovácuo para dar uma goma. Esta goma foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com hexano contendo diclorometano (de 25% até 100%) e depois com diclorometano contendo metanol (de 0% até 5%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma goma viscosa, com o rendimento de 0,25 g.

Análise%: -

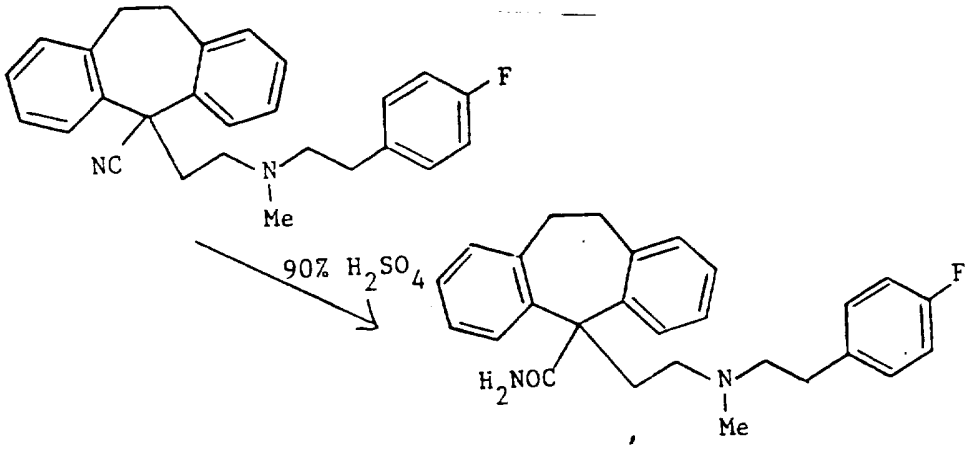
Encontrado C,75.28; H,6.90; N,7.26;

Calculado para $C_{25}H_{27}FN_2O.\frac{1}{2}H_2O$: C,75.16; H,7.06; N,7.01.

$^1H$ N.m.r. ($CDCl_3$): $\delta$ = 7.45-7.25 (m, 10H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.90-6.70 (brs, 1H), 5.55-5.40 (brs, 1H), 2.80-2.60 (m, 6H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.40 (s, 3H) ppm.

EXEMPLO 30

Preparação de 1-/(5H)-carbamoîl-10,11-dihidrodibenzo/ā,d/--ciclohepten-5-il/-2-/N̄-(4-fluorofenetil)-N-metilamino/etano




Foi aquecida a 90°C durante 30 minutos uma solução de 0,5 g de 1-/(5H)-5-ciano-10,11--dihidrodibenzo-/ā,d/-ciclohepten-5-il/-2-/N̄-(4-fluorofenetil)-N-metilamino/etano (ver Preparação 27) em 1,0 ml de ácido sulfúrico a 90% e depois arrefeceu-se e verteu-se sobre 10 g de gelo. A mistura foi basificada (pH = 10) pela adição de hoidróxido de sódio 5N e foi extraida com diclorometano (3 x 60 ml). Os extractos combinados foram secos ($Na_2SO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com hexano contendo diclorometano (de 50% até 100%) e depois com diclorometano contendo metanol (de 0% até 4%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um vidro, com o rendimento de 0,31 g.

Análise%: -

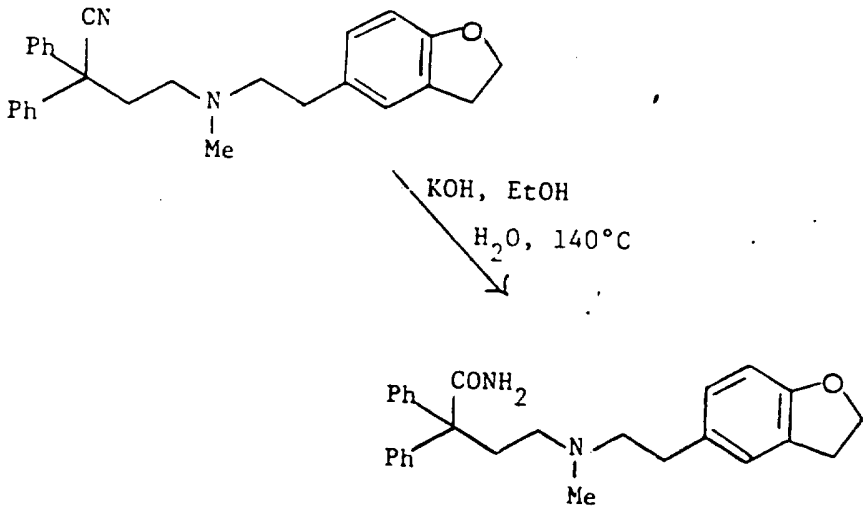
Encontrado C,77.35; H,6.89; N,6.78;

Calculado para $C_{27}H_{29}FN_2O$: C,77.85; H,7.02; N,6.73.

$^1H$ N.m.r. ($CDCl_3$): $\delta$ = 7.55-7.40 (m, 2H), 7.30-6.90(m, 10H), 5.60-5.40 (brm, 2H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm.

EXEMPLO 31

Preparação de 4-/N-(2-{ 2,3-dihidrobenzofur-5-il } etil)-N-metilamino/-2,2-difenilbutanamida



Foi aquecida a 140°C num vaso de pressão em aço inoxidável durante 48 horas uma mistura contendo 0,087 g de 1-ciano-1,1-difenil-3-/N- { 2-(2,3-dihidrobenzofur-5-il)etil } -N-metilamino/propano, 0,074 g de hidróxido de potássio, 6 ml de etanol e 6 ml de água. Por arrefecimento até à temperatura ambiente a mistura foi concentrada ao vácuo. Foi adicionado 20 ml de água ao residuo e a mistura foi extraida com diclorometano (3 × 20 ml).

Os extratos combinados de diclorometano foram secos ($Na_2SO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 10%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um vidro, com o rendimento de 0,056 g.

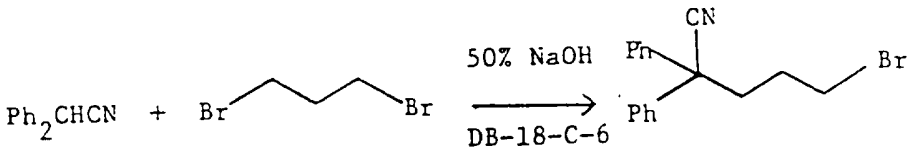
$^1$H N.m.r. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7.50-7.25 (m, 11H), 7.05 (s, 1H), 6.90-6.85 (d, 1H), 6.75-6.70 (d, 1H), 5.60-5.50 (brs, 1H), 4.65-4.50 (t, 2H), 3.25-3.15 (t, 2H), 2.95-2.65 (brm, 8H), 2.60 (brs, 3H) ppm.

As Preparações seguintes, em que todas as temperaturas se encontram em °C, ilustram a preparação dos novos materiais iniciais usados nos Exemplos anteriores.

PREPARAÇÃO 1

Preparação de 4-bromo-1-ciano-1,1-difenilbutano

/Ver também J. Med. Chem., 6, 516 (1963)/




Foi adicionado 250 ml de hidróxido de sódio aquoso a 50% a 30 g de difenilacetonitrilo seguido por 32 ml de 1,3-dibromopropano e finalmente dibenzo-18-coroa-6 (um catalisador de transferência de fase). A emulsão amarela resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e meia. Foi adicionado 200 ml de tolueno seguido por 50 ml de água. As camadas foram separadas e a solução de tolueno foi lavada com 50 ml de água, depois seca ($MgSO_4$) e concentradas ao vácuo.

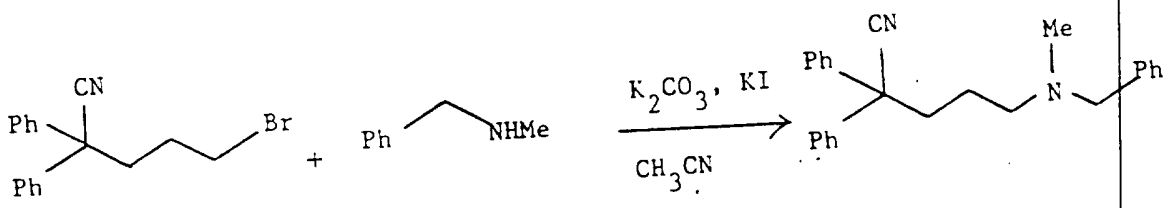
A goma resultante foi cristalizada a partir de éter/hexano para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um sólido incolor, com o ponto de fusão de 98-100°C, com o rendimento de 30 g.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7.50-7.30 (m, 10H); 3.50 (m, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.05 (m, 2H) ppm.

Preparação 2

Preparação de 4-(N-benzil-N-metilamino)-1-ciano-1,1-difenil-butano

/Ver também J. Chem. Soc., 500, (1949)/

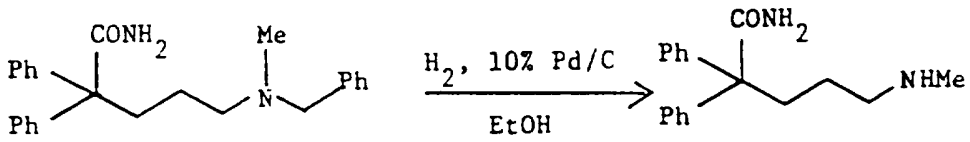


Foi aquecida sob refluxo durante 3 horas uma mistura contendo 25 g de 4-bromo-1-ciano-1,1-difenilbutano (Ver Preparação 1), 9,7 g de N-metilbenzilamina, 22 g de carbonato de potássio anidro, 6,6 g de iodeto de potássio anidro e 250 ml de acetonitrilo. A mistura foi concentrada ao vácuo e o residuo foi repartido entre 200 ml de diclorometano e 100 ml de água. AS camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano ( 3 x 50 ml). Os extractos de diclorometano foram combinados, secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo. O óleo incolor resultante foi purificado por cromatografia em coluna de silica gel eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 5%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo. A goma resultante foi cristalizada a partir de hexano/éter para dar o composto indicado em titulo, com o rendimento de 25 g, com o p.f. de 75-77°C.

$^1H$ N.M.R ($CDCl_3$) = 7.50-7.20 (m, 15H); 3.45 (s, 2H); 2.55-2.40 (m, 4H); 2.15 (s, 3H); 1.75-1.60 (m, 2H) ppm.

Preparação 3

Preparação de 2,2-difenil-5-metilaminopentanamida



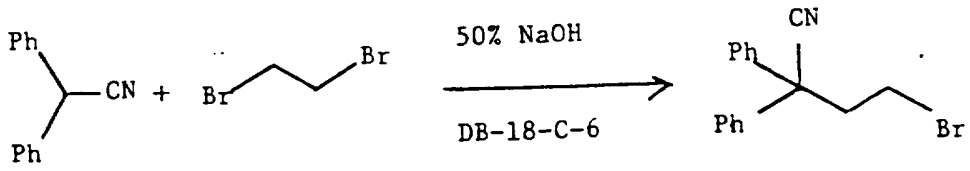

Uma mistura de 11 g de 5-(N-benzil-N-metilamino)-2,2-difenilpentanamida (ver Exemplo 1) e 1,1 g de paládio em carbono a 10% em 150 ml de etanol foi hidrogenada à temperatura ambiente e à pressão de 50 p.s.i. (344,7 KPa) durante 87 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado ao vácuo para dar um óleo. O óleo foi triturado com éter para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um pó incolor, com o rendimento de 4,5 g.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ =7.40-7.20 (m, 11H); 5.95-5.75 (brd, 2H); 2.65-2.55 (t, 2H); 2.50-2.45 (m, 2H); 2.40 (s, 3H); 1.45-1.35 (m, 2H) ppm.

Preparação 4

Preparação de 3-bromo-1-ciano-1,1-difenilpropano

/Ver também J. Chem. Soc., 500 (1949)/



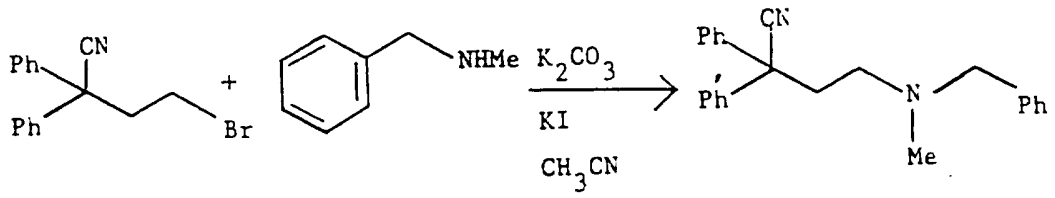

Foi adicionado 30 g de difenilacetonitrilo a 250 ml de hidróxido de sódio aquoso a 50% seguido por 27 ml de 1,2-dibromometano e, finalmente 0,5 g de dibenzo-18-coroa-6. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e meia. Foram adicionados 100 ml de tolueno e 50 ml de água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com tolueno (3 x 50 ml). Os extractos combinados de tolueno foram lavados com 100 ml de água, depois secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma goma que cristalizou a partir de éter/hexano, com o rendimento de 34 g.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7.50-7.30 (m, 10H); 3.40 (m, 2H); 3.00 (m, 2H) ppm.

Preparação 5

Preparação de 3-(N-benzil-N-metilamino)-1-ciano-1,1-difenilpropano

/Ver também J. Chem. Soc., 500, (1949)/

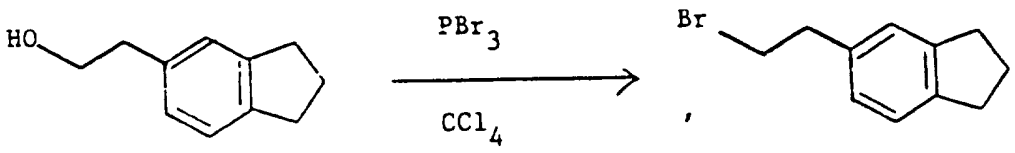



Foi aquecida sob refluxo durante 16 horas uma mistura contendo 24,0 g de 3-bromo-1--ciano-1,1-difenilpropano (ver Preparação 4), 14,7 g de N-metilbenzilamina, 22,0 g de carbonato de potássio anidro, 6,6 g de iodeto de potássio anidro e 250 ml de acetonitrilo. A mistura foi concentrada ao vácuo e o residuo foi repartido entre 200 ml de diclorometano e 100 ml de carbonato de potássio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 10%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um sólido ceroso, com o rendimento de 16,1 g.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7.45-7.25 (m, 15H); 3.50 (s, 2H); 2.70-2.50 (m, 4H); 2.25 (s, 3H) ppm.

Preparação 6

Preparação de 5-(2-bromoetil)indano




Foi adicionado, gota a gota, 3,5 ml de tribrometo de fósforo a uma solução de 14,0 g de 5-(2-hidroxietil)indano (FR-A-213 9628) em 100 ml de tetracloreto de carbono.

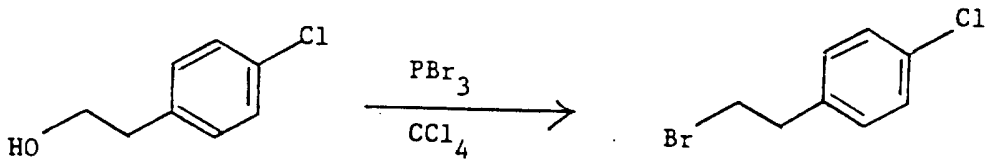
A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante meia hora e depois aquecida sob refluxo durante 2 horas. Foi adicionado 100 g de gelo e a mistura foi repartida entre diclorometano e carbonato de sódio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada asuosa foi extraida com diclorometano (2 x 100 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$)

e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano. As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo incolor, com o rendimento de 10,5 g.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7.30-7.00 (m, 3H); 3.60 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 3.00-2.85 (m, 4H); 2.20-2.05 (m, 2H) ppm.

Preparação 7

Preparação de brometo 4-clorofenetilo



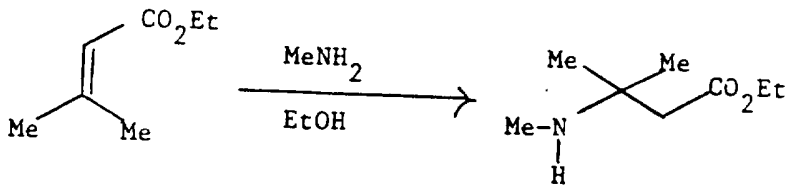
Foi adicionado, gota a gota 1,3 ml de tribrometo de fósforo a uma solução de 5,0 g de álcool 4-clorofenetilico em 30 ml de tetracloreto de carbono. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos e depois aquecida sob refluxo durante 2 horas. Foi adicionado 50 g de gelo e a mistura foi repartida entre 50 ml de diclorometano e 50 ml de carbonato de sódio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (2 x 50 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano. As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo incolor, com o rendimento de 3,0 g.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$=7,35 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,20 (t, 2H) ppm.

Preparação 8

Preparação de 3-metil-3-metilaminobutanoato de etilo

/ Ver também J. Org. Chem., 23, 1322 (1968) /

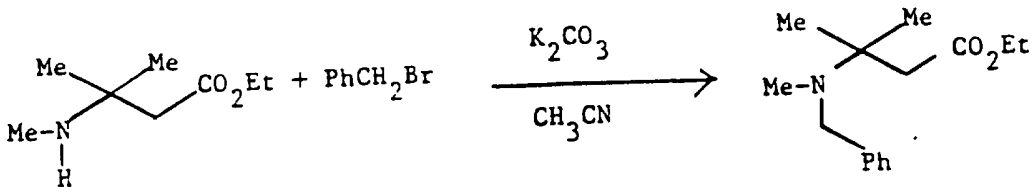



Foi deixada em repouso à temperatura ambiente e durante 2 semanas, uma mistura contendo 100 g de 3,3-dimetilacrilato de etilo e metilamina (140 ml de uma solução de 33% em álcool metilado) em 400 ml de etanol A mistura foi concentrada ao vácuo para dar um óleo que foi destilado fraccionadamente ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo móvel, incolor, com o rendimento de 95,0 g e p.eb. de 68-75°C/20 mm Hg.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 4,1 (q, 2H); 2,40 (s, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,60 (brs, 1H); 1,25 (t, 3H); 1,15 (s, 6H) ppm.

Preparação 9

Preparação de 3-(N-benzil-N-metilamino)-3-metilbutanoato de etilo

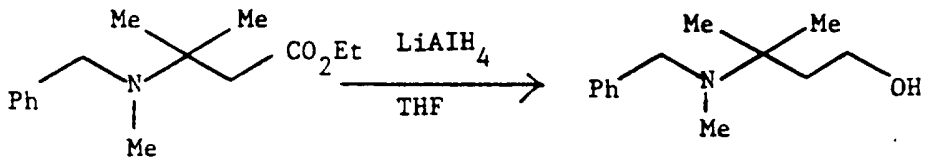



Foi aquecida sob refluxo durante 1 hora e meia uma mistura contendo 95 g de 3-metil-3-metilaminobutanoato de etilo (ver Preparação 8), 72 ml de brometo de benzilo, 138 g de carbonato de potássio anidro e 500 ml de acetonitrilo. A mistura foi concentrada ao vácuo e o residuo foi repartido entre 500 ml de diclorometano e 300 ml de carbonato de potássio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (2 x 100 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo incolor, móvel, com o rendimento de 150 g.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,40-7,20 (m, 5H); 4,20 (q, 2H); 3,60 (s, 2H); 2,55 (s, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,35 (s, 6H); 1,30 (t, 3H) ppm.

Preparação 10

Preparação de 3-(N-benzil-N-metilamino)-3-metilbutan-1-ol

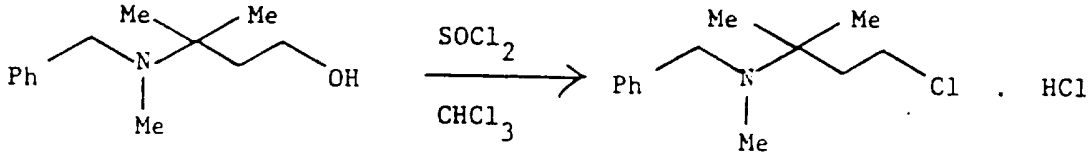



Foi adicionado, gota a gota e durante 20 minutos uma solução de 23,6 g de 3-(N-benzil--N-metilamino)-3-metilbutanoato de etilo (ver Preparação 9) em 100 ml de tetrahidrofurano anidro a uma suspensão agitada de hidreto de aluminio e litio (7,2 g) em 300 ml de tetra-hidrofurano anidro. Quando a adição estava completa, a mistura foi agitada à temperatura ambuiente durante 3 horas. Foi adicionado cuidadosamente e gota a gota 7 ml de água seguido por 7 ml de hidróxido de sódio aquoso a 15% e finalmente mais 20 ml de água. O precipitado sólido resultante foi filtrado e lavado com acetato de etilo (3 x 50 ml). O filtrado e as lavagens foram combinados e concentrados ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo móvel incolor, com o rendimento de 19,0 g.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,40-7,20 (m, 5H); 6,15 (brs, 1H); 3,95 (t, 2H); 3,65 (s, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,80 (t, 2H); 1,25 (s, 6H) ppm.

Preparação 11

Preparação de hidrocloreto de 2-(N-benzil-N-metilamino)-4--cloro-2-metilbutano

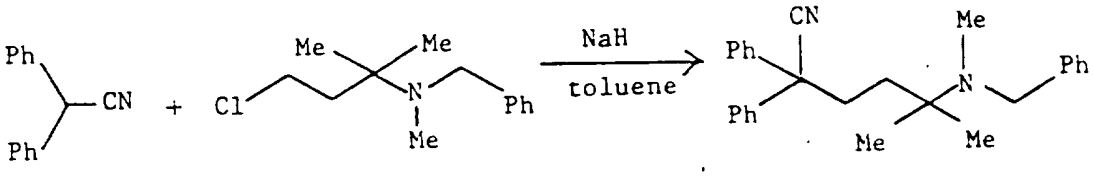



Foi adicionado gota a gota durante 30 minutos uma solução de 6,9 g de 3-(N-benzil--N-metilamino)-3-metil-butan-1-ol (ver Preparação 10) em 20 ml de clorofórmio a uma solução de 4,9 ml de cloreto de tionilo em 20 ml de clorofórmio a 0°C. Quando a adição estava completa, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Foi adicionado 5 ml de etanol e a mistura foi concentrada ao vácuo para dar um óleo que cristalizou a partir de acetato de etilo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um pó incolor, com o rendimento de 2,62 g e com o p.f. de 164-166°C.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,75 (m, 2H); 7,50-7,40 (m, 3H); 4,70 (dd, 1H); 3,80-3,65 (m, 3H); 2,60-2,45 (m, 5H); 1,70 (d, 6H) ppm.

Preparação 12

Preparação de 4-(N-benzil-N-metilamino)-1-ciano-1,1-difenil-4-metilpentano



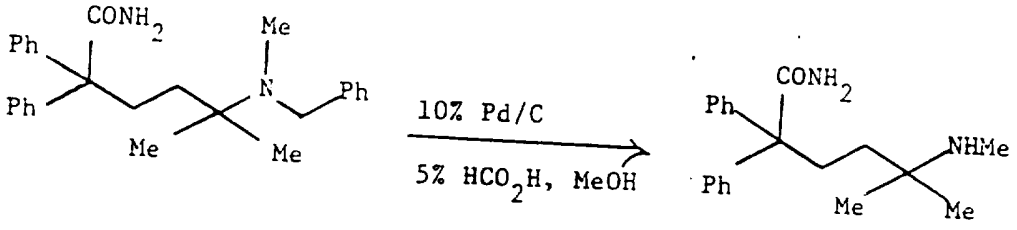

Foi adicionado em porções hidreto de sódio 4,4 g de uma dispersão a 60% em óleo mineral) a uma solução de 19,3 g de difenilacetonitrilo em 100 ml de tolueno anidro. A mistura foi aquecida sob refluxo durante 1 hora e meia, depois deixada arrefecer até 50°C, na qual foi adicionado uma solução de 11,3 g de 2-(N-benzil-N-metilamino)-4-cloro-2-metilbutano (ver Preparação 11) em 20 ml de tolueno anidro e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. A mistura foi repartida entre 200 ml de tolueno e 100 ml de hidróxido de sódio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada de tolueno foi lavada com 100 ml de água. A solução de tolueno foi seca ($MgSO_4$) e concentrada ao vácuo para dar um óleo que foi

purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com hexano contendo tolueno (de 50% até 100%) e depois com tolueno contendo acetato de etilo (de 0% até 100%. As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo cor de palha, com o rendimento de 14,5 g.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,50-7,20 (m, 15H); 3,45 (s, 2H); 2,70-2,60 - (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,70-1,60 (m, 2H); 1,15 (s, 6H) ppm.

Preparação 13

Preparação de 2,2-difenil-5-metil-5-metilaminohexanamida

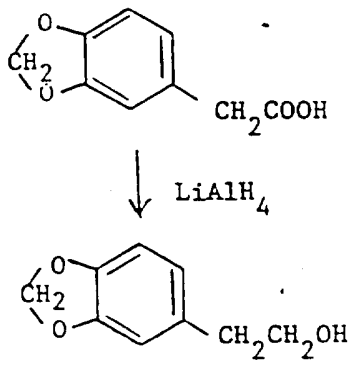


Foi adicionado paládio em carbono a 10% a uma solução de 0,6 g de 5-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-difenil-5-metilhexanamida (Ver Exemplo 3) em 19 ml de metanol e 1 ml de ácido fórmico. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16horas, depois foi filtrada e o filtrado concentrado ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma goma, com o rendimento de 0,4 g.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,40-7,25 (m, 11H); 6,85 (brs, 1H); 5,90 (brs, 1H); 2,55-2,45 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,20 (s, 3H) ppm.

Preparação 14

Álcool 3,4-metilenodioxifenetílico

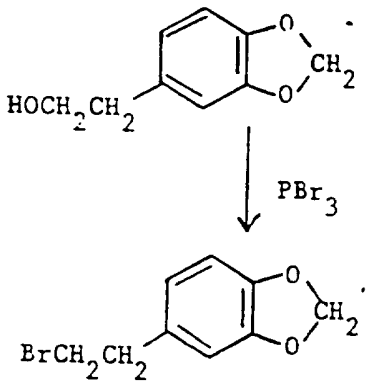


Foi adicionado, porção a porção e durante 30 minutos, 18,0 g de ácido 3,4-metilenodioxifenilacético a uma suspensão agitada e arrefecida por gelo de 4,0 g de hidreto de aluminio e litio em 400 ml de éter. Esta mistura foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas, arrefecida pela adição cuidadosa de cloreto de amónio aquoso saturado e filtrada. O filtrado foi lavado com solução de carbonato de sódio aquoso a 10%, seco sobre sulfato de magnésio e evaporado para dar o composto indicado em titulo, sob a forma de um óleo amarelo pálido (15,01 g, 90%) que foi caracterizado pelo seu espectro de R.M.N. do $^1H$.

$^1$H-n.m.r. ($CDCl_3$) $\delta$ = 6,69-6,83 (3H, m); 5,98 (2H, s); 3,82 (2H, dt, J = 7 e 6Hz); 2,81 (2H, t, J = 7Hz) e 1,44 (1H, t, J = 6Hz, (permutável com $D_2O$).

Preparação 15

Preparação do brometo de 3,4-metilenodioxifenetilo

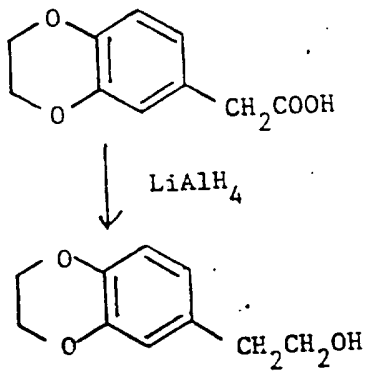


Foi adicionado gota a gota durante 30 minutos uma solução de 8,1 g de tribrometo de fósforo em 50 ml de tetracloreto de carbono a uma solução agitada de 15,0 g de álcool 3,4-metilenodioxifenetilico (ver Preparação 14) em 200 ml de tetracloreto de carbono e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas, lavada sequencialmente com água (duas vezes) com solução 5M de hidróxido de sódio aquoso e com água, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O residuo foi purificado por cromatografia em coluna de silica (100 g) usando tetracloreto de carbono como eluente. As fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo amarelo pálido (8,3 g, 40%) que foi caracterizado pelo seu espectro de R.M.N. do $^1H$.

$^1H$-n.m.r. ($CDCl_3$) $\delta$ = 6,80 (1H, d, J = 8Hz), 6,75 (1H, s); 6,71 (1H, d, J = 8Hz); 6,00 (2H, s); 3,56 (2H, t, J = 7Hz) e 3,13 (2H, t, J = 7Hz).

Preparação 16

Preparação de 6-(2-hidroxietil)benzodioxano

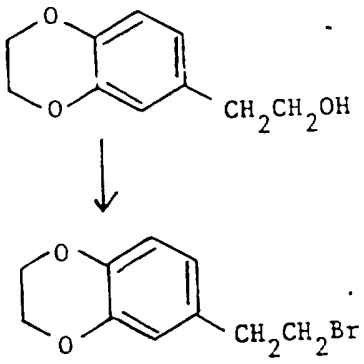


Foi preparado como descrito na Preparação 14 usando ácido benzodioxan-6-il)acético em vez de ácido 3,4-metilenodioxifenilacético. Foi obtido o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo incolor (19,8 g, 92%) que foi caracterizado pelo seu espectro de R.M.N. do $^1H$.

$^1$H-n.m.r. ($CDCl_3$) $\delta$ = 6,84 (1H, d, J = 8Hz); 6,77 (1H, d, J = 2Hz); 6,73 (1H, dd, J = 8 e 2Hz); 4,28 (4H, s); 3,59 (2H, t, J = 7Hz) e 3,08 (2H, t, J = 7Hz).

Preparação 17

Preparação de 6-(2-bromoetil)benzodioxano

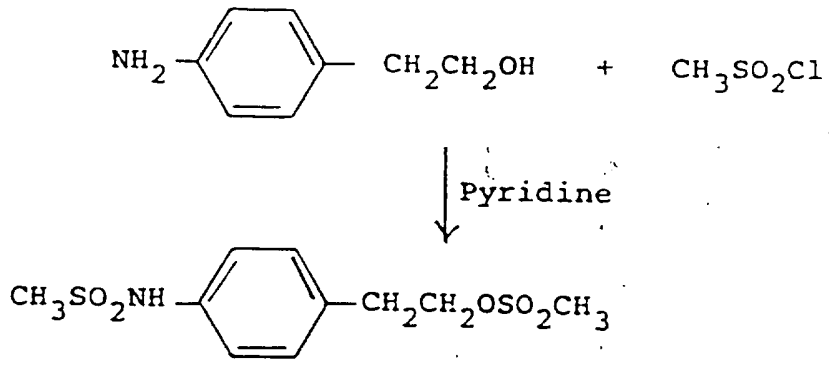


Foi preparado como descrito na Preparação 15 usando 6-(2-hidroxietil)benzodioxano (ver Preparação 16) em vez de álcool 3,4-metilenodioxi-fenetilico. Foi obtido o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo amarelo pálido (21,4 g, 80%) que foi caracterizado pelo seu espectro de R.M.N. do $^1H$.

$^1H$-n.m.r. ($CDCl_3$) $\delta$ = 6,83 (1H, d, J = 8Hz); 6,77 (1H, d, J = 2Hz); 6,72 (1H, dd, J = 8 e 2Hz); 4,28 (4H, s); 3,59 (2H, t, J = 7Hz) e 3,10 (2H, t, J = 7Hz).

Preparação 18

Preparação de N-[4-(2-metanossulfoniloxietil)fenil]metanosulfonamida



Foi adicionado gota a gota 50,4 g de cloreto de metanossulfonilo a uma solução agitada de 27,44 g de álcool 4-aminofenetilico em 300 ml de piridina seca a 0°C e a solução foi agitada a 0°C durante 30 minutos e depois à temperatura ambiente durante 2 horas e meia. Foi depois vertida em água e o sólido foi filtrado lavado com água, seco e cristalizado com água, seco e cristalizado a partir de acetato de etilo para dar o composto indicado em titulo (39,0 g, 66%), p.f. de 136-137°C.

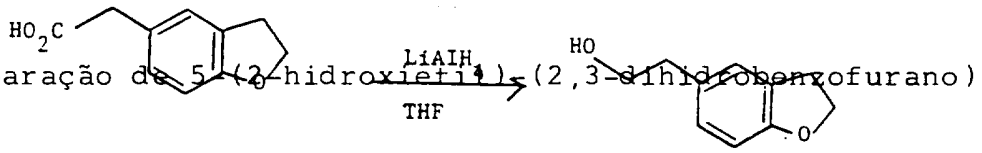
Análise %: -

Encontrado: C,40.6; H,5.2; N,4.9;

Valores necessários para C,40.9; H,5.1; N,4.8.

Preparação 19

Preparação de 5-(2-hidroxietil)-(2,3-dihidrobenzofurano)

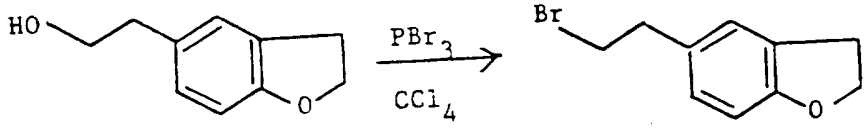


Foi adicionado gota a gota durante 10 minutos uma solução de 4,9 g de ácido (2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acético (ver EP-A-132130) em 50 ml de tetra-hidrofurano anidro a uma suspensão agitada de 1,57 g de hidreto de aluminio e litio em 50 ml de tetra-hidrofurano anidro a 0°C. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Foi depois adicionado gota a gota 1,5 ml de água com cuidado seguido por 1,5 ml de hidróxido de sódio aquoso a 10% e, finalmente 4,5 ml de água. A mistura foi filtrada e os sais orgânicos foram lavados com acetato de etilo (2 x 50 ml). O filtrado e as lavagens foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo, com o rendimento de 3,3 g.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,10 (s, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,75 (m, 1H); 4,65-4,55 (m, 2H); 3,90-3,75 (m, 2H); 3,30-3,15 (m, 2H); 2,90-2,80 (m, 2H); 1,85-1,75 (brs, 1H) ppm.

Preparação 20

Preparação de 5-(2-bromoetil)-2,3-dihidrobenzofurano

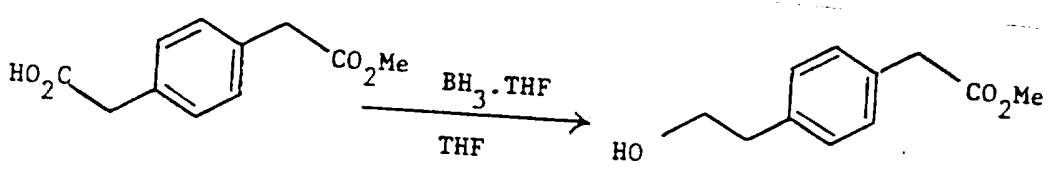


Foi adicionado 0,37 g de tribrometo de fósforo a uma solução de 0,612 g de 5-(2-hidroxietil)-2,3-dihidrobenzofurano (ver Preparação 19) em 3 ml de tetracloreto de carbono e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. Por arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura foi repartida entre 20 ml de carbonato de sódio aquoso a 10% e 20 ml de diclorometano. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com (2 x 10 ml) de diclorometano. Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo que cristalizou quando ficou em repouso, com o rendimento de 0,584 g e com o p.f. de 60-62°C.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,10 (s, 1H); 7,00-6,95 (d, 1H); 6,80-6,70 (d, 1H); 4,65-4,55 (t, 2H); 3,60-3,50 (t, 2H); 3,25-3,15 (t, 2H); 3,15-3,10 (t, 2H) ppm.

Preparação 21

Preparação de 4-(2-hidroxietil)fenilacetato de metilo

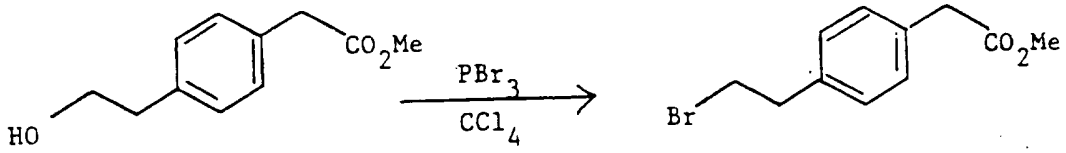


Foi adicionado gota a gota e durante 10 minutos um complexo de tetra-hidrofurano-borano (40 ml de uma solução 1,0 molar em tetra-hidrofurano) a uma solução de 7,7 g de ácido 4-(metoxicarbonilmetil)fenilacético (ver Patente dos Estados Unidos da América 3.341.531) em 100 ml de tetra-hidrofurano a 0°C. A mistura foi deixada aquecer até â temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A reacção foi arrefecida pela adição de 50 ml de ácido cloridrico 2M e depois concentrada ao vácuo. O residuo foi repartido entre diclorometano (200 ml) e ácido cloridrico 2M (100 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com (2 x 50 ml) de diclorometano. Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi dissolvido em 100 ml de acetato de etilo e a solução foi extraida com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 x 100 ml). Os extractos aquosos foram combinados, acidificados com ácido cloridrico 2M (pH = 5) e extraidos com diclorometano (2 x 100 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo, com o rendimento de 2,7 g.

$^1$H N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7.30-7.10 (m, 4H); 3.90-3.80 (m, 2H); 3.70 - (s, 3H); 2.95-2.85 (m, 2H) ppm.

Preparação 22

Preparação de 4-(2-bromoetil)fenilacetato de metilo

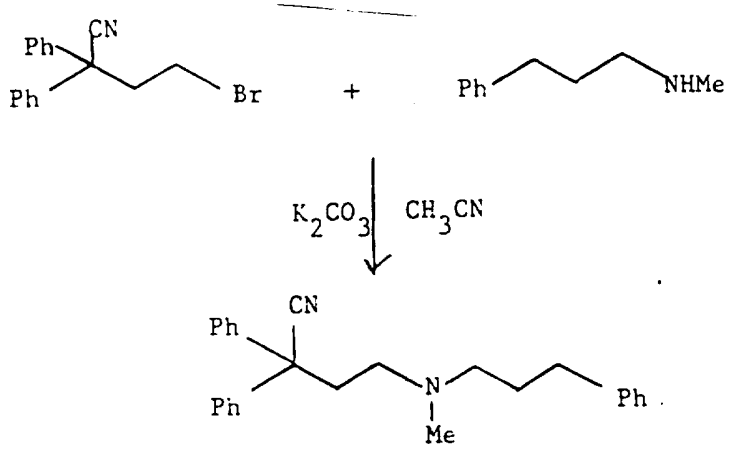



Foi adicionado gota a gota 1,42 g de tribrometo de fósforo a uma solução de 2,7 g de 4-(2-hidroxietil)fenilacetato de metilo (ver Preparação 21) em 20 ml de tetracloreto de carbono a $0^{o}C$. Quando a adição estava completa, a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e depois foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. Foi adicionado 100 g de gelo e a mistura foi repartida entre diclorometano (50 ml) e bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraida com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($MgSO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo hexano (40%) e depois com diclorometano. As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo, com o rendimento de 1,02 g.

$^{1}H$ N.M.R. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,30-7,20 (m, 4H); 3,75 (s, 3H); 3,65 (s, 2H); 3,65-3,55 (m, 2H); 3,25-3,15 (m, 2H) ppm.

Preparação 23

Preparação de 1-ciano-1,1-difenil-3-/N-metil-N-(3-fenil-prop-1-il)amino/propano




Foi aquecido sob refluxo durante 48 horas uma mistura contendo 1,5 g de 3-bromo-1--ciano-1,1-difenil-propano (ver Preparação 4), 0,746 g de 1-(N-metilamino)-3-fenilpropano, 1,38 g de carbonato de potássio anidro e 50 ml de acetonitrilo e depois foi concentrada ao vácuo. Foi adicionado 30 ml de água ao resíduo e a mistura foi extraida com diclorometano (3 x 40 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($Na_2SO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi puyrificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com hexano contendo diclorometano (de 25% até 100%) e depois com diclorometano contendo metanol (de 0% até 4%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma goma, com o rendimento de 0,93 g.

Análise %: -

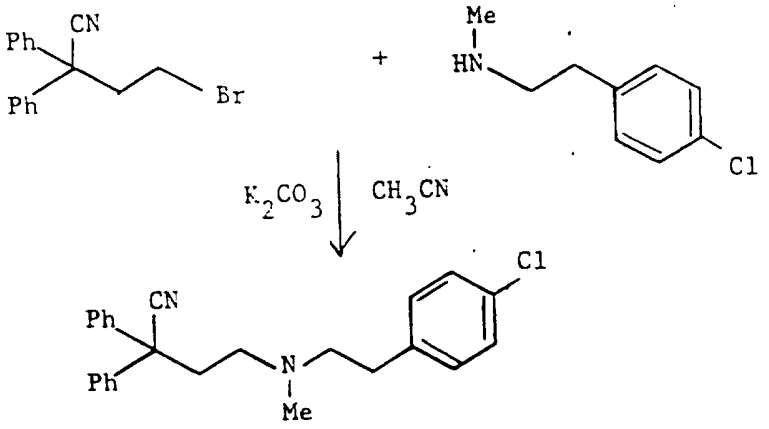
Encontrado C,84.87; H,7.99; N,7.76;

Calculado para $C_{26}H_{28}N_2$: C,84.74; H,7.66; N,7.60.

$^1H$ N.m.r. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,50-7,15 (m, 15H), 2,70-2.45 (m, 6H) -2,45-2,30 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H) ppm.

Preparação 24

Preparação de 3-/N-(4-clorofenetil)-N-metilamino)-1-ciano--1,1-difenilpropano



Foi aquecida sob refluxo durante 24 horas uma mistura contendo 0,9 g de 3-bromo-1--ciano-1,1-difenilpropano (ver Preparação 4), 0,51 g de N-metil-4-clorofenetilamina (ver CA 61:15224h), 0,83 g de carbonato de potássio anidro e 40 ml de acetonitrilo e depois foi repartida entre diclorometano (50 ml) e água (50 ml). A camada de diclorometano foi seca ($Na_2SO_4$) e concentrada ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com hexano contendo diclorometano (de 25% até 40%) e depois com diclorometano contendo metanol (de 0% até 5%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de uma goma, com o rendimento de 0,25 g.

Análise %: -

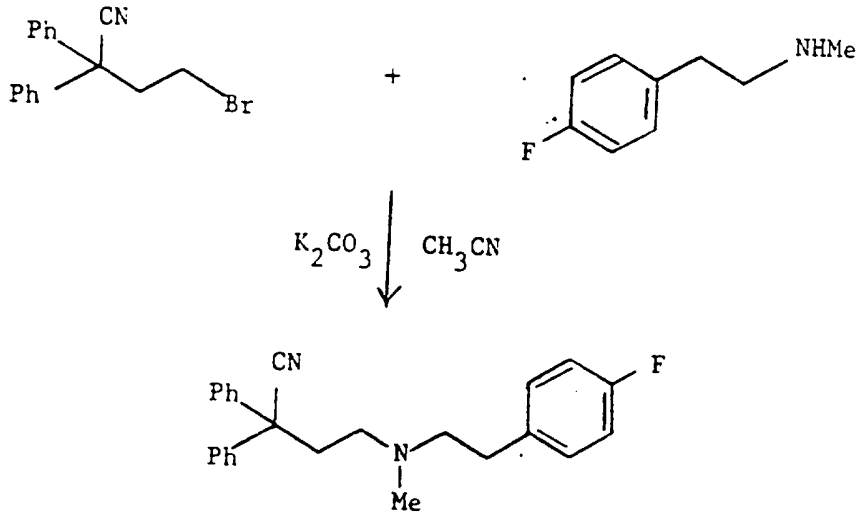
Encontrado C,75.06; H,6.44; N,7.07;

Calculado para $C_{25}H_{25}ClN_2.\frac{1}{2}H_2O$: C,75.45; H,6.59; N,7.04.

$^1H$ N.m.r. ($CDCl_3$): $\delta$ = 7,50-7,25 (m, 12H), 7.15-7.05 (d, 2H), 2,75-2.50 (m, 8H), 2,35 (s, 3H) ppm.

Preparação 25

Preparação de 1-ciano-1,1-difenil-3-/N-(4-fluorofenetil)-N-metilamino/propano




Foi aquecida sob refluxo durante 24 horas uma mistura contendo 1,5 g de 3-bromo-1-ciano-1,1-difenilpropano (ver Preparação 4), 0,766 g de N-metil-4-fluorofenetilamina (Ver Ca 80: PIZ0985Y), 1,38 g de carbonato de potássio anidro e 50 ml de acetonitrilo e depois foi concentrada ao vácuo. O residuo foi dissolvido em 40 ml de água e extraido com (3 x 50 ml) de diclorometano. Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($Na_2SO_4$) e concentrados ao vácuo para dar uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna de silica eluindo com hexano contendo diclorometano (de 25% até 100%) e depois com diclorometano contendo metanol (de 0% até 3%).

As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o

composto indicado em titulo sob a forma de uma goma, com o rendimento de 0,51 g.

Análise %: -

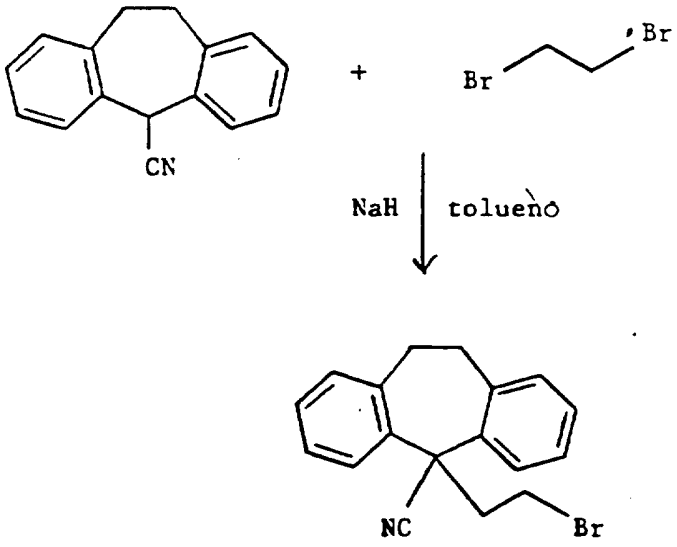
Encontrado C,80.40; H,6.78; N,7.95;

Calculado para $C_{25}H_{25}FN_2$: C,80.61; H,6.77; N,7.52.

$^1H$ N.m.r. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7,45-7,30 (m, 10H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 6H), 2,35 (s, 3H) ppm.

Preparação 26

Preparação de 1-/(5H)-5-ciano-10,11-dihidrodibenzo/a,d/-cicloheptan-5-il/-2-bromoetano

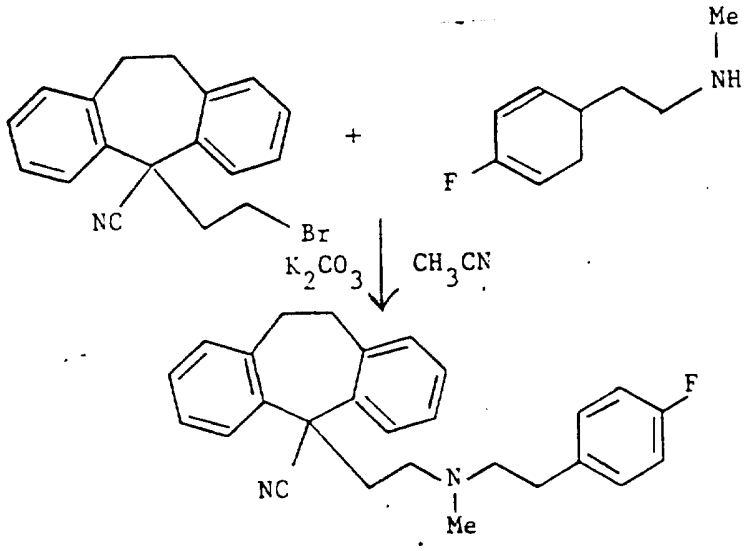


Foi adicionado gota a gota, sob uma atmosfera de azoto, uma solução de 11,0 g de (5H)--5-ciano-10,11-dihidrodibenzo[a,d]cicloheptano (Ver J. Med. Chem., 6 254, (1963)] em 50 ml de tolueno anidro a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (1,65 g de uma dispersão em óleo mineral) em 50 ml de tolueno. Quando a adição estava completa, a mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 horas e meia. A mistura foi arrefecida até 10°C na qual foi adicionada gota a gota uma solução de 18,8 g de 1,2- dibromoetano em 10 ml de tolueno, e depois foi aquecida sob refluxo durante 4 horas. Por arrefecimento da mistura até à temperatura ambiente, foi adicionado 60 ml de água e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraida com 100 ml de acetato de etilo, as camadas orgânicas foram combinadas e depois secas ($Na_2SO_4$) e concentradas ao vácuo para dar uma goma viscosa. A goma foi purificada por destilação para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo cor de palha, com o rendimento de 8,5 g e com o p. eb. de 188-192°C/0,3 mm de Hg.

$^1H$ N.m.r. ($CDCl_3$): $\delta$ = 8,05-7,95 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 6H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 4H) ppm.

Preparação 27

Preparação de 1-[(5H)-5-ciano-10,11-dihidrodibenzo[a,d]ciclohepten-5-il]-2-[N-(4-fluorofenetil)-N-metilamino]etano




Foi aquecida sob refluxo durante 24 horas uma mistura contendo 3,26 g de 1-[(5H-5--ciano-10,11-dihidrodibenzo[a,d]ciclohepten-5-il]-2-(ver Preparação 26), 1,53 g de N-metil-4-fluorofenetilamina (Ver C.A. 80:P120985Y), 2,76 g de carbonato de potássio anidro e 50 ml de acetonitrilo e depois foi concentrada ao vácuo. Foi adicionado 50 ml de água ao residuo e a mistura reestante foi extraida com diclorometano (3×60 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($Na_2SO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com hexano contendo diclorometano (de 25% até 100%) e depois com diclorometano contendo metanol (de 0% até 5%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo viscoso, com o rendimento de 1,7 g.

Análise %: -

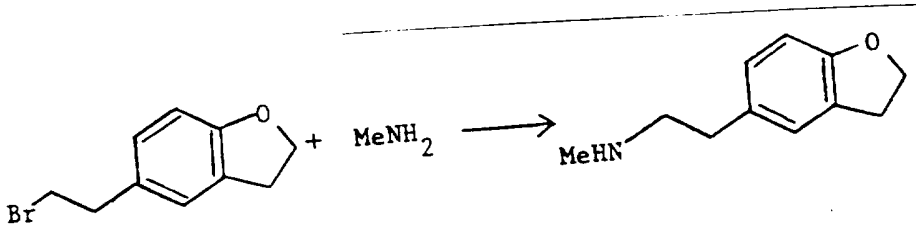
Encontrado C,81.11; H,6.79; N,6.76;

Calculado para $C_{27}H_{27}FN_2$: C,81.37; H,6.83; N,7.03.

$^1H$ N.m.r. ($CDCl_3$) $\delta$ = 8,00-7.90 (m, 2H), 7,30-6,90 (m, 10H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.15-3,05 (m, 2H), 2,70-2.55 (m, 4H), 2,55-2.45 (m, 2H), 2,45-2.30 (m, 2H), 2,25 (m, 3H) ppm.

Preparação 28

Preparação de N-{2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil} metilamina



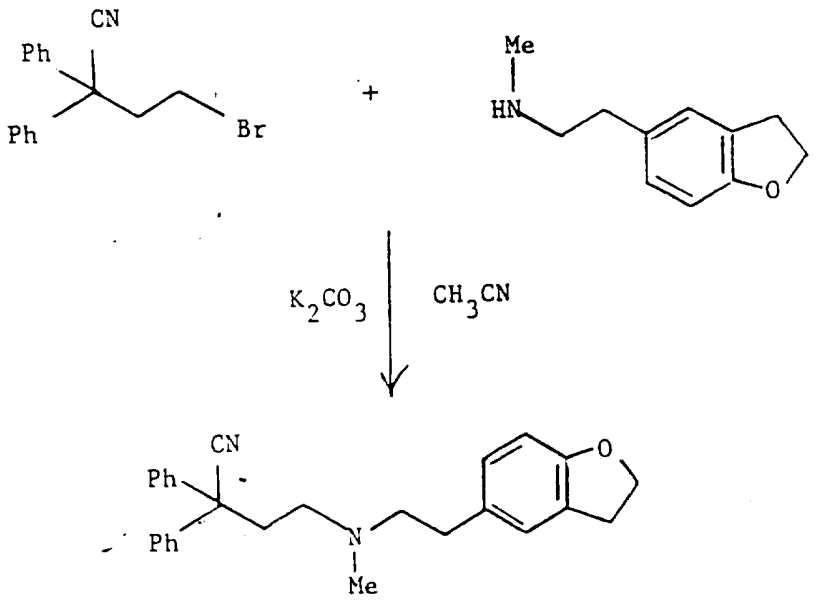
Foi aquecida a 100°C num vaso de pressão em aço inoxidável durante 6 horas uma solução de 1,5 g de 5-(2-bromoetil)-2,3-dihidrobenzofurano (ver Preparação 20) em 40 ml de 33% de metilamina em metanol e depois foi concentrada ao vácuo. O residuo foi repartido entre 50 ml de diclorometano e 50 ml de carbonato de sódio aquoso a 10%. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi depois extraida com diclorometano (2 x 50 ml). A camada aquosa foi concentrada ao vácuo para dar um sólido que foi triturado com 2-propanol em ebulição. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado ao vácuo para dar um sólido que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com diclorometano contendo metanol (de 0% até 1%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo incolor, com o rendimento de 0,31 g e p.f. de 153-155°C.

---

$^1$H N.m.r. ($CDCl_3$) $\delta$ = 9,80-9,60 (brs, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00-6,95 (d, 1H), 6,75-6,70 (d, 1H), 4,60-4.50 (t, 2H), 3,30-3,10 (m, 6H), 2,75 (s, 3H) ppm.

Preparação 29

Preparação de 1-ciano-1,1-difenil-3-/N- 2-(2,3-dihidro-benzofur-5-il)etil -N-metilamino/propano




Foi aquecida sob refluxo durante 48 horas uma mistura contendo 0,3 g de 3-bromo--1-ciano-1,1-difenilpropano (ver Preparação 4), 0,177 g de N-/2-(2,3-dihidrobenzofur-5-il)etil/-N-etilamina (ver Preparação 28), 0,276 g de carbonato de potássio anidro e 25 ml de acetonitrilo. Por arrefecimento até à temperatura ambiente a mistura foi concentrada ao vácuo e o resiudo foi repartido entre 20 ml de água e 40 ml de diclorometano. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi depois extraida com diclorometano (2 × 20 ml). Os extractos combinados de diclorometano foram secos ($Na_2SO_4$) e concentrados ao vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de silica eluindo com

hexano contendo diclorometano (de 50% até 100%) e depois com diclorometano contendo metanol (de 0% até 5%). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas ao vácuo para dar o composto indicado em titulo sob a forma de um óleo, com o rendimento de 0,13 g.

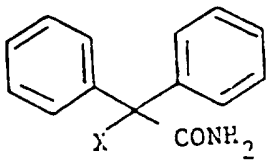
Análise %: -

| | |
|---|---|
| Encontrado | C,81.58; H,7.20; N,7.23; |
| Calculado para $C_{27}H_{28}N_2O$: | C,81.78; H,7.12; N,7.07. |

$^1$H N.m.r. ($CDCl_3$) $\delta$ = 7.50-7.30 (m, 10H), 7.05 (s, 1H), 6.95-6.90 (d, 1H), 6.75-6.70(d, 1H), 4.65-4.55 (t, 2H), 3.25-3.15 (t, 2H), 2.70-2.50 (m, 8H), 2.35 (s, 3H) ppm.

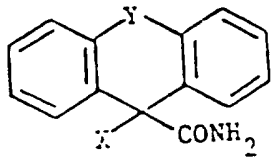
R E I V I N D I C A Ç Õ E S:

1ª. - Processo de acordo com um composto de fórmula:



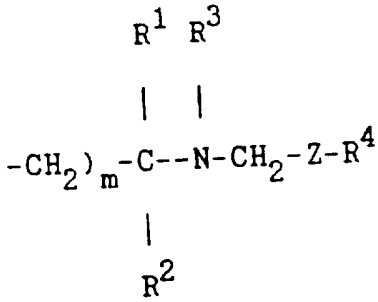
(IA)

OU



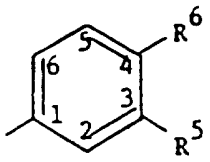
(IB)

ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, onde Y é $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-O-$, $-O-$ ou $-S-$; e X é um grupo da fórmula:



em que m é 1 ou 2; $R^1$ e $R^2$ são cada um independentemente H ou alquilo $C_1$-$C_4$ ou juntamente representam $-(CH_2)_n-$ onde n é um número inteiro de 2 a 5; $R^3$ é H ou alquilo $C_1$-$C_4$; Z é uma ligação directa, $-CH_2-$", $-(CH_2)_2$, $-CH_2O-$ ou

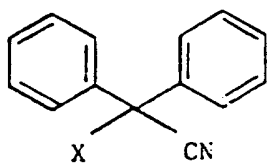
$-CH_2S-$; e $R^4$ é piridilo, pirazinilo, tienilo ou um grupo da fórmula:



onde $R^5$ e $R^6$ são cada um independentemente seleccionados a partir de H, alquilo $C_1$-$C_4$, alcoxi $C_1$-$C_4$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-(CH_2)_pNR^{78}$, $-OCO$(alquil $C_1$-$C_4$), $-CO$alquil $C_1$-$C_4$), $-CH(OH)$(alquil $C_1$-$C_4$), $-C(OH)$-(alquil $C_1$-$C_4)_2$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2$(alquil $C_1$-$C_4$), $-(CH_2)_pCOO$(alquil $C_1$-$C_4$), $-(CH_2)_q-$, $-O(CH_2)_rO-$ ou $-O(CH_2)_t$, onde neste último o átomo de oxigénio está ligado à posição 3 ou 4 do anel benzeno;
$R^7$ e $R^8$ são cada um independentemente H ou alquilo $C_1$-$C_4$;
p é 1 0,1 ou 2;
q é 3, 4 ou 5;
r é 1,2 ou 3;
e t é 2, 3 ou 4;

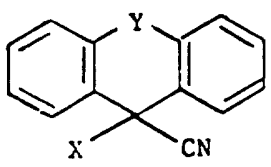
caracterizado por se efectuar uma das seguintes reacções:

(a) hidrólise de um nitrilo da fórmula



(IIA)

OU



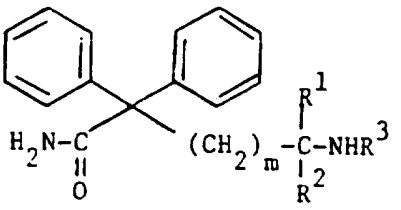
(IIB)

onde X e Y são como atrás definidos

(b) reacção de um composto de fórmula

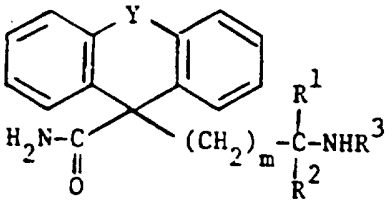
$$QCH_2ZR^4 \qquad (V)$$

com um composto da fórmula:



(IVA)

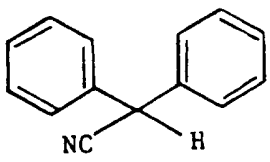
ou



(IVB)

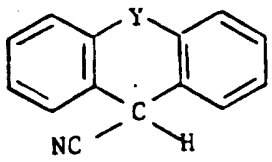
onde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, Y, Z e m são como atrás definidos e Q é um grupo que sai;

(c) reacção de um composto de fórmula:



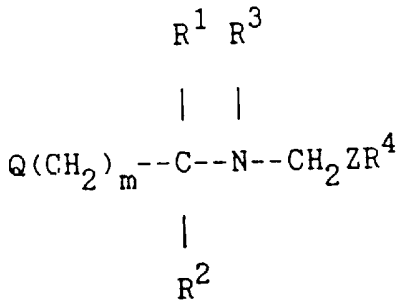
(IIIA)

OU



(IIIB)

com um composto da fórmula:



na presença de uma base forte, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, Y, Z e m são como atrás definidos,
e (d) para a preparação de compostos em que Z é $CH_2$ e $R^4$ é 2- ou 4-piridilo ou pirazinilo apenas, reacção com um composto de fórmula (IVA) ou (IVB) como definido em (b) como 2- ou 4-vinilpiridina ou 2-vinilpirazina;
sendo os referidos processos (a) a (c) seguidos, facultativamente por um ou mais dos passos seguintes:

(a) redução de um substituinte $-CO_2$(alquil $C_1$-$C_4$) num grupo fenilo representado por $R^4$ para $-CH_2OH$;

(b) conversão de um substituinte hidroxi num grupo fenilo representado por $R^4$ para -OCO(alquil $C_1$-$C_4$) por acilação usando um brometo ou cloreto de alcanoico da fórmula (alquil $C_1$-$C_4$.Co)$_2$O;

(c) redução de um substituinte -CO(alquil$C_1$-$C_4$) de um grupo fenilo representado por $R^4$ num substituinte da fórmula -CH(OH)(alquil $C_1$-$C_4$);

(d) conversão de um substituinte $-(CH_2)_pCOO$(alquil $C_1$-$C_4$) em $-(CH_2)_pCONR^7R^8$ por reacção com amoniaco ou com a amina apresentada $R^7$ $R^8NH$;

(e) conversão de um substituinte amino de um grupo fenilo representado por $R^4$ em $-NHSO_2$(alquil $C_1$-$C_4$) por reacção com um cloreto ou brometo de alcano ($C_1$-$C_4$)-sulfonilo ou anidrido alcano($C_1$-$C_4$)-sulfónico;

(f) conversão de um substituinte amino de um grupo fenilo representado por $R^4$ em sulfamoilo por reacção com sulfamida;

(g) conversão de um substituinte hidroxi em alcoxi $C_1$-$C_4$ primeiro por reacção com uma base e depois por reacção com um iodeto de alquilo $C_1$-$C_4$;

(h) conversão de um substituinte acetilo em $-C(OH)(CH_3)_2$ por reacção com metillîtio, brometo de metil-magnésio, iodeto de metil-magnésio ou cloreto de metil-magnésio;

(i) conversão de um substituinte iodo em alcoxi($C_1$-$C_4$)carbonilo por reacção com monóxido de carbono num alcanol $C_1$-$C_4$ contendo uma base e um catalisador de paládio (II);

(j) redução de um substituinte ciano em aminometilo; e

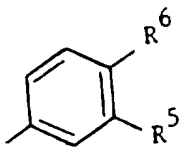
(k) conversão de um produto da fórmula (IA) ou (IB) num sal farmacêuticamente aceitável.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1(a), caracterizado por a hidrólise ser efectuada usando ácido mineral aquoso concentrado, base aquosa ou peróxido de hidrogénio alcalino.

3ª. - processo de acordo com a reivindicação 1(b), caracterizado por Q ser Br, Cl, I alcano($C_1$-$C_4$)-sulfoniloxi, benzeno-sulfoniloxi, tolueno--sulfoniloxi ou trifluorometano-sulfoniloxi, e por se efectuar na presença de um aceitador de ácidos.

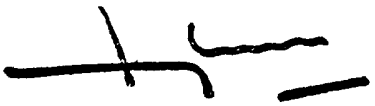
4ª. - processo de acordo com a reivindicação 1(c), caracterizado por Q ser como definido de acordo com a reivindicação 3, e por a base forte ser hidreto de sódio ou ameto de sódio.

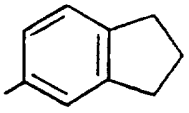
5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1(a), (b) ou (c), caracterizado por $R^4$ ser um grupo da fórmula



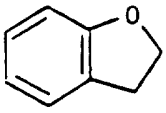

onde um de $R^5$ e $R^6$ é H e o outro é H, alquilo $C_1$-$C_4$, hidroxi, alcoxi $C_1$-$C_4$, hidroximetilo, halo, ciano, carbamoîlo, carbamoîlmetilo, sulfamoîlo, alcano($C_1$-$C_4$)sulfonamido", alcoxi ($C_1$-$C_4$)carbonil)metilo ou aminometilo, ou $R^5$ e $R^6$ representam juntamente $-(CH_2)_3-$, $-OCH_2O-$, $-O(CH_2)_2O-$, ou $-O(CH_2)_2-$.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado por $R^4$ ser um grupo da fórmula:

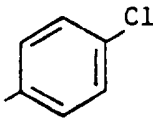




,




ou




7ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado por $R^1$ e $R^2$ serem ambos H ou ambos $CH_3$, $R^3$ ser $CH_3$ e Z ser uma ligação directa, $CH_2$ ou $(CH_2)_2$.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Z ser uma ligação directa $-CH_2-$, $-CH_2O-$ ou $-CH_2S-$.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1(a)para a preparação de 2,2-difenil-4--/N-(4-fluorofenetil)-N-metil7butanamida, caracterizado por compreender a hidrólise de 1-ciano-1,1-difenil-3--/N-(4-fluorofenetil)-N-metilamino7propano.

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1(b) para a preparação de 2,2-difenil-5--/N-{ 2-(indan-5-il)etil }-N-metilamino7pentanamida ou de 2,2-difenil-5-/N-2,3-dihidrobenzofur-5-il)-etil} -N-metilamino7pentanamida, caracterizado por compreender a reacção de 2,2-difenil-5-metilaminopentanamida, respectivamente,

com 5-(2-bromoetil)indano ou 5-(2-bromoetil)-2,3-dihidro-benzo-furano, sendo esta reacção efectuada na presença de um aceitador de ácidos.

Lisboa, 2 de Outubro de 1989

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