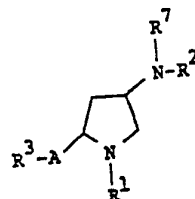


Patente N°-87.359

- R E S U M O -

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRROLIDINA"

A presente invenção refere-se ao processo de preparação de derivados de pirrolidina de fórmula geral:



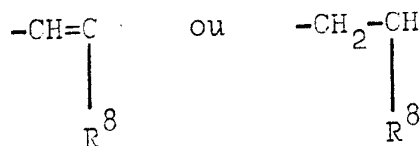
em que R¹ é um átomo de hidrogênio ou um grupo acilo,

R² é um grupo acilo,

R³ é carboxi alquilo(inferior), alquilo inferior substituído por carboxi e um ou mais átomo(s) de halogênio, carboxi alquilo(inferior) protegido, carboxi-arilo, carboxi-arilo protegido, carboxi, carboxi protegido, hidroxí alquilo(inferior), sulfino alquilo(inferior), fosfeno alquilo(inferior), fosfeno alquilo(inferior) protegido ou halo alquilo(inferior),

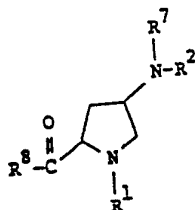
R⁷ é um átomo de hidrogênio ou alquilo inferior, e

A é



(em que R⁸ é um átomo de hidrogênio ou alquilo inferior) caracterizado por, por exemplo, se fazer reagir um composto de fórmula geral:

1



5

em que R^1 , R^2 , R^7 e R^8 são cada um como atrás se definiu ou um sal do mesmo com um composto de fórmula geral:

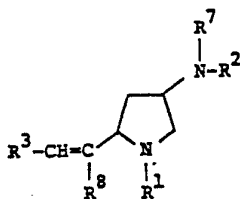
10



em que R^3 é como atrás se definiu,
 R^4 é arilo,

15

ou um sal do mesmo para se obter um composto de fórmula geral:



20

em que R^1, R^2, R^3, R^7 e R^8 são, cada um, como atrás se definiu,
ou um sal do mesmo.

25

30

35

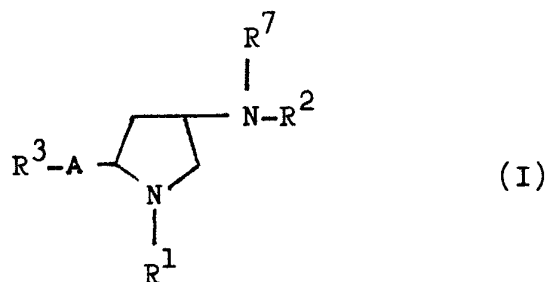
Descrição do objecto do invento
que

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,
LTD., Japonesa, industrial, com
sede em 3, Doshomachi 4-chome,
Higashi-ku, Osaka-shi, OSAKA
541, Japão, pretende obter em
Portugal para "PROCESSO PARA A
PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIR-
ROLIDINA"

O presente invento refere-se a novos derivados
de pirrolidina e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Mais particularmente refere-se a novos deriva-
dos de pirrolidina e sais farmacêuticamente aceitáveis dos
mesmos que são antagonistas do A_2 (T X A_2) tromboxano e por
consequente úteis como agentes terapêuticos para doenças tais
como trombose, asma, nefrite ou análogos.

Os derivados de pirrolidina do presente inven-
to, podem ser representados pela fórmula (I) seguinte:



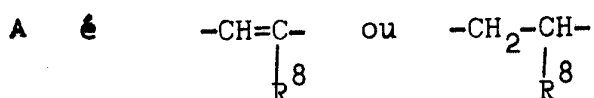
na qual R^1 é hidrogénio ou um grupo acilo,

R^2 é um grupo acilo,

R^3 é carboxi alquilo (inferior), alquilo inferior
substituído por carboxi e um ou mais átomo(s) de

halogênio, carboxi alquilo (inferior) protegido, carboxiarilo, carboxiarilo protegido, carboxi, carboxi protegido, hidroxí alquilo (inferior), sulfino alquilo (inferior), fosfona alquilo (inferior), fosfona alquilo (inferior) protegido ou halo alquilo (inferior),

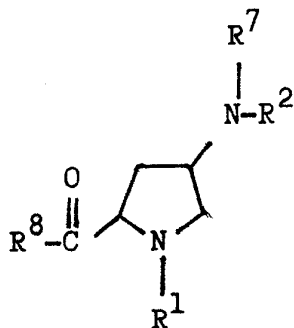
R^7 é hidrogênio ou alquilo inferior, e



em que R^8 é hidrogênio ou alquilo inferior).

De acordo com o presente invento, os novos derivados (I) de pirrolidina podem ser preparados pelos processos que são ilustrados no esquema seguinte:

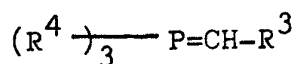
Processo 1



(II)

ou um sal do mesmo

+

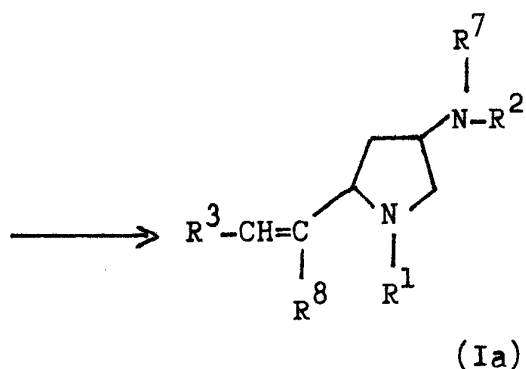


(III)

ou um sal do mesmo

1

5



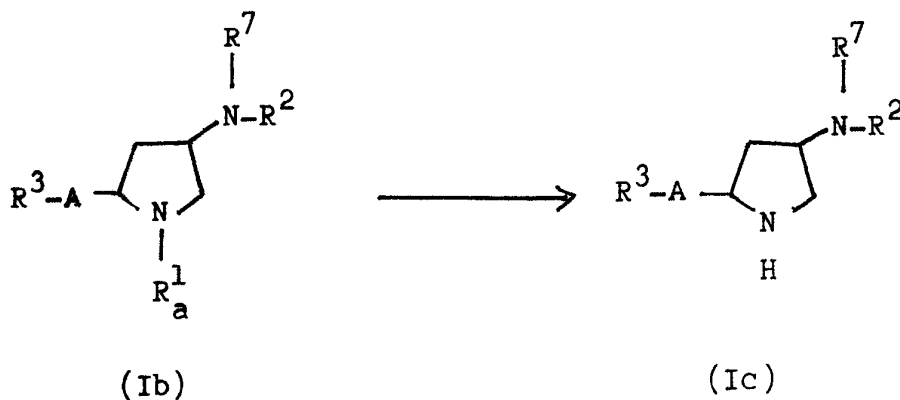
(Ia)

ou um sal do mesmo

10

Processo 2

15



(Ib)

(Ic)

ou um sal do mesmo

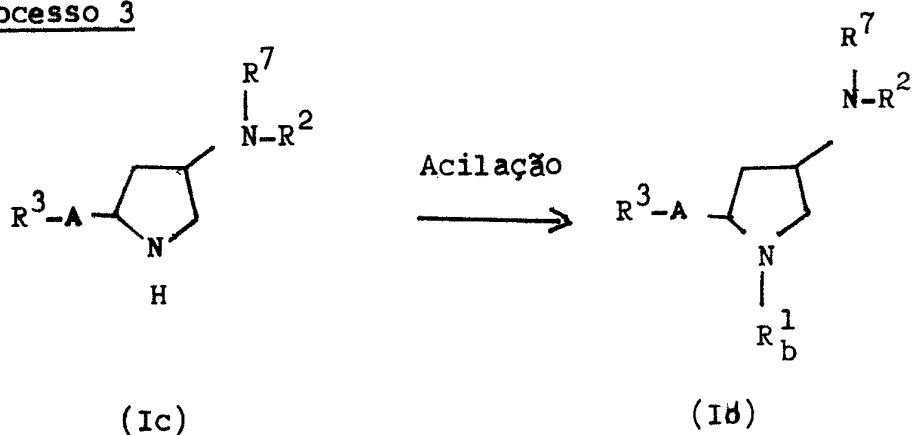
ou um sal do mesmo

20

25

Processo 3

30



(Ic)

(Id)

ou um sal do mesmo

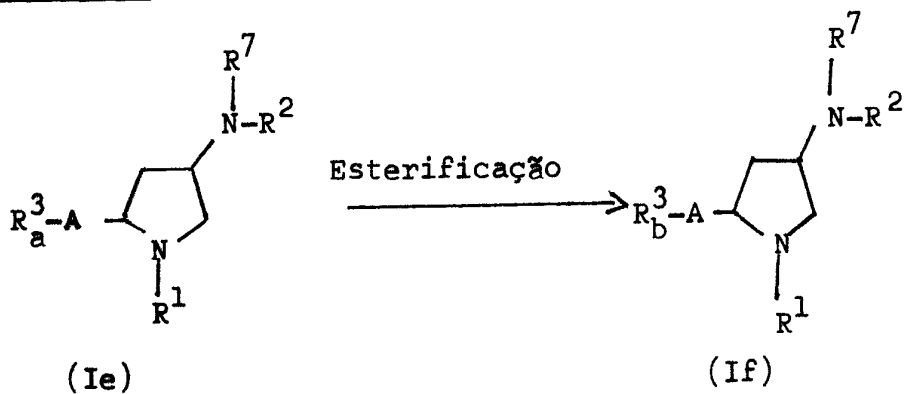
ou um sal do mesmo

35

1 Processo 4

5

10



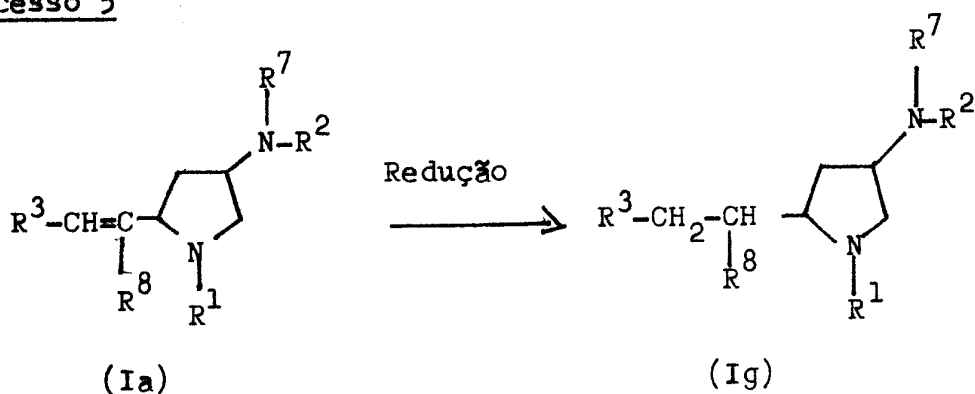
ou um sal do mesmo

ou um sal do mesmo

15 Processo 5

20

25



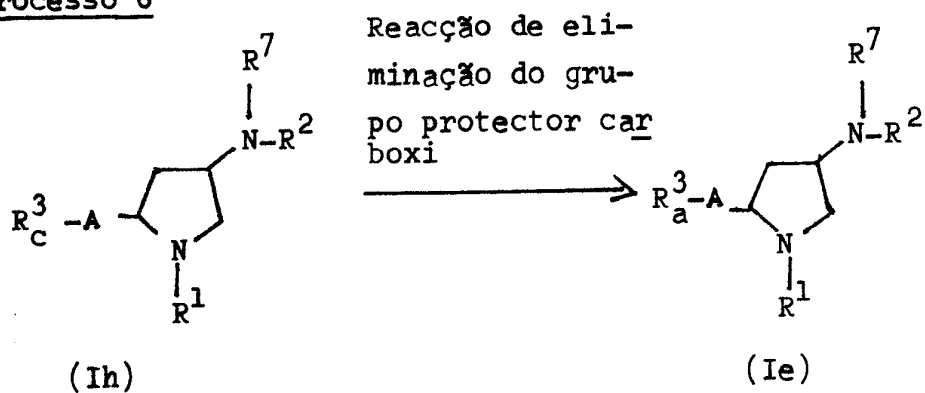
ou um sal do mesmo

ou um sal do mesmo

30

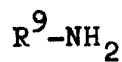
Processo 6

35



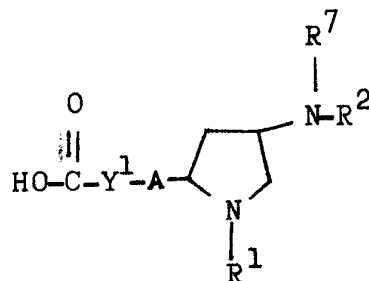
ou um sal do mesmo

ou um sal do mesmo

1 Processo 7

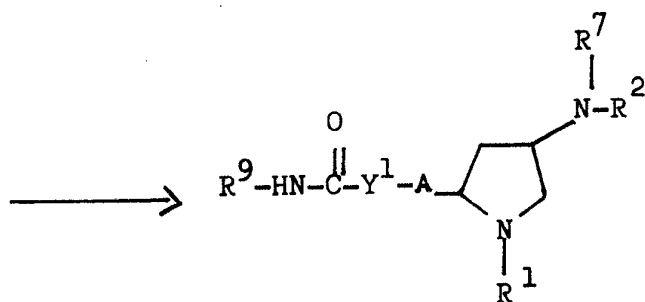
(XII)

ou o seu derivado
reactivo no grupo
amino ou um sal do
mesmo



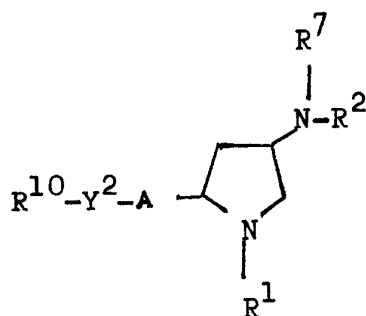
(Ii)

ou o seu derivado reactivo
no grupo protector carboxi
ou um sal do mesmo



(Ij)

ou um sal do mesmo

25 Processo 8

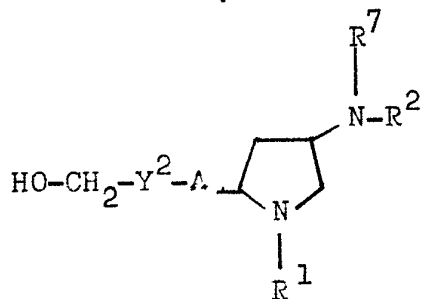
(Ik)

ou um sal do mesmo

1

5

10

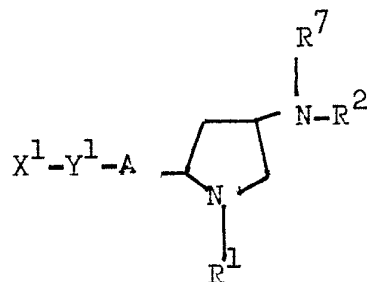


(II)

ou um sal do mesmo

Processo 9

15

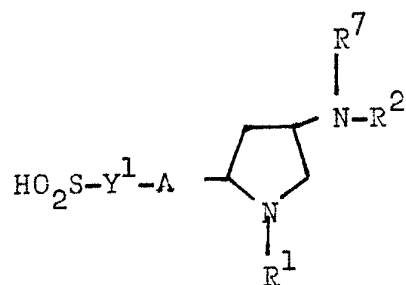


(Im)

20

ou um sal do mesmo

25

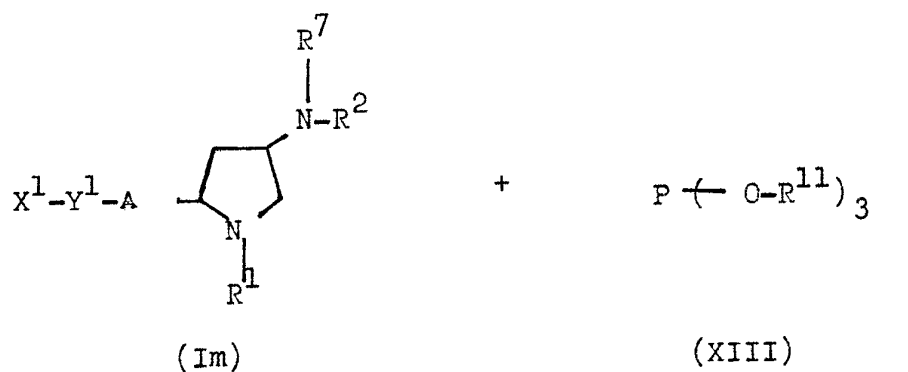


30

(In)

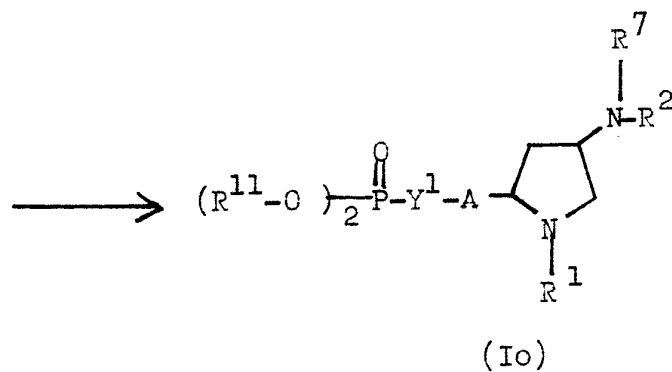
35

ou um sal do mesmo

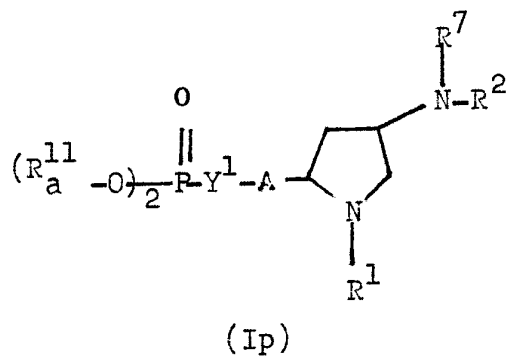
Processo 10

ou um sal do mesmo

ou um sal do mesmo



ou um sal do mesmo

Processo 11

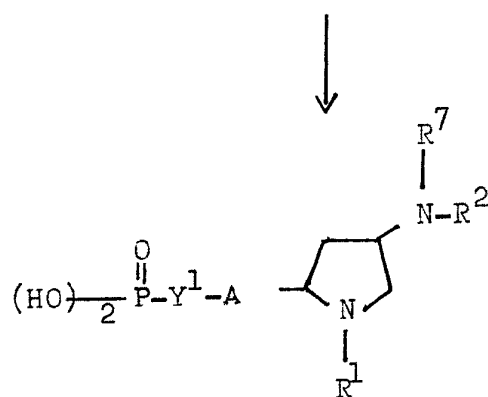
ou um sal do mesmo

Reacção de eliminação do
grupo protector fosfono

1

5

10

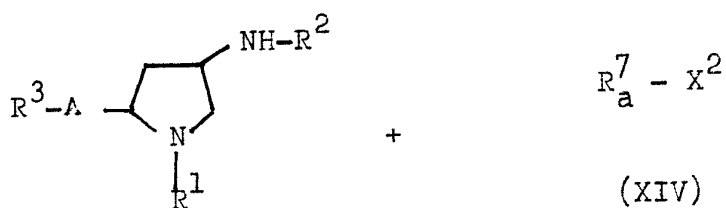


(Iq)

ou um sal do mesmo

Processo 12

15



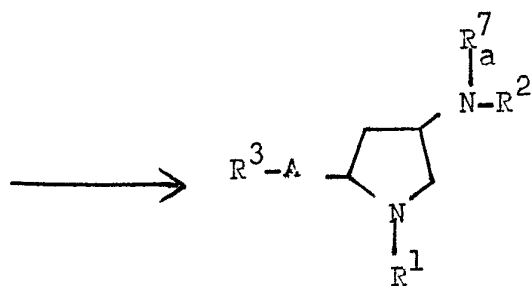
(XIV)

20

(Ir)

ou um sal do mesmo

25



(Is)

ou um sal do mesmo

30

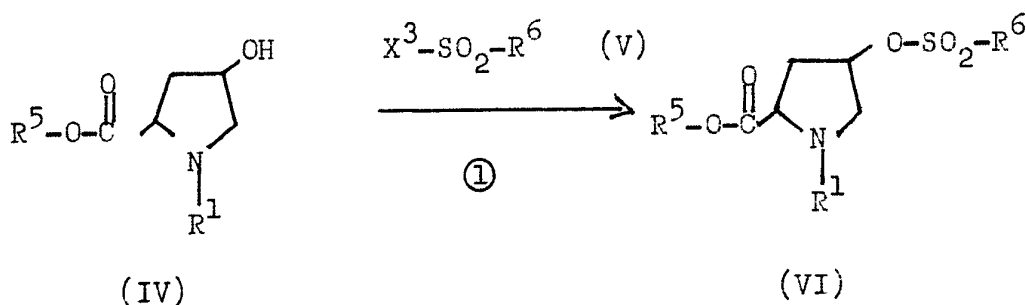
na qual $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^7, \text{A}$ e R^8 são, cada um, conforme definido atrás,
 R^4 , é arilo,

35

- R_a^1 é um grupo protector amino,
 R_b^1 é um grupo acilo,
 R_a^3 é carboxi alquilo (inferior), carboxiarilo ou carboxi,
 R_b^3 é carboxi alquilo (inferior) esterificado, carboxiarilo esterificado ou carboxi esterificado,
 R_c^3 é carboxi alquilo (inferior) protegido, carboxiarilo protegido ou carboxi protegido,
 R^9 é hidrogénio, alquilsulfonilo inferior ou arilsulfonilo,
 Y^1 é alquilenos inferior,
 R^{10} é carboxi protegido,
 Y^2 é alquilenos C_1-C_5
 X^1 é halogénio,
 R^{11} é hidrogénio ou um grupo protector fosfono,
 R_a^{11} é um grupo protector fosfono,
 R_a^7 é alquilo inferior, e
 X^2 é halogénio.

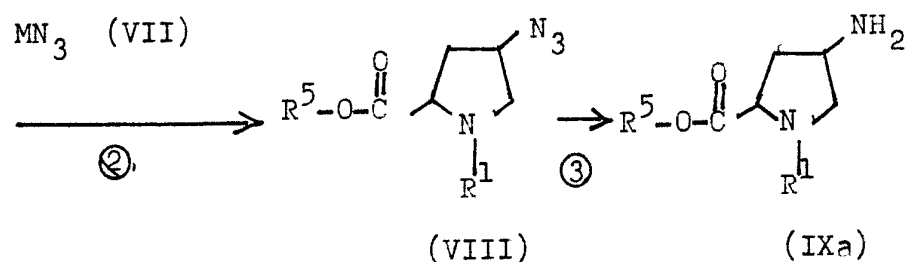
O composto de partida (II) é novo e pode ser preparado pelos processos seguintes.

Processo A



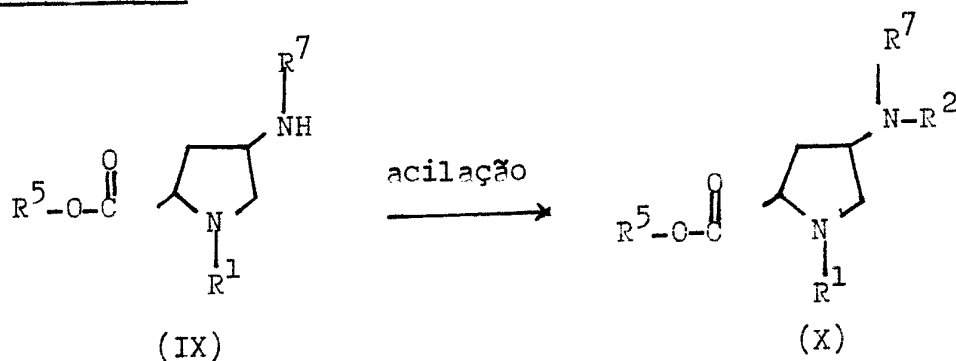
ou um sal do mesmo

ou um sal do mesmo



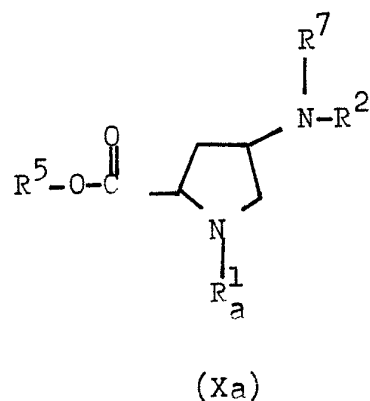
ou um sal do mesmo

ou um sal do mesmo

Processo B

ou um sal do mesmo

ou um sal do mesmo

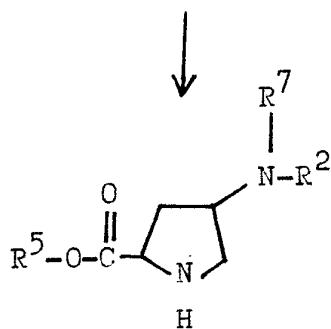
Processo C

ou um sal do mesmo

①

1

5



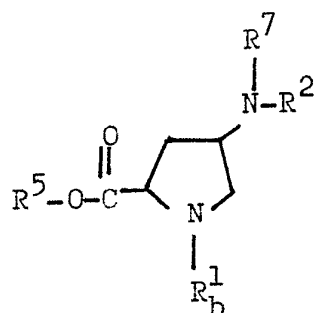
(Xb)

ou um sal do mesmo

10

②

15



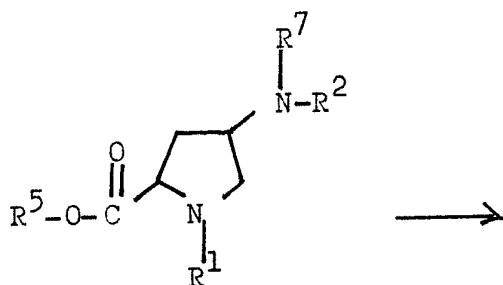
(Xc)

ou um sal do mesmo

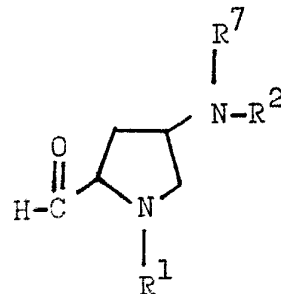
25

Processo D

30



(X)

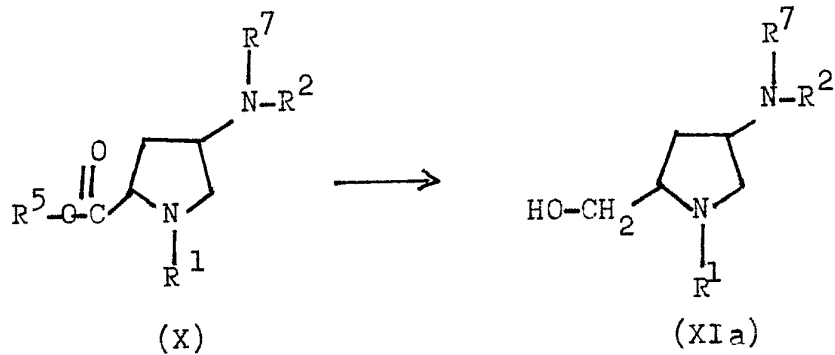


(IIa)

35

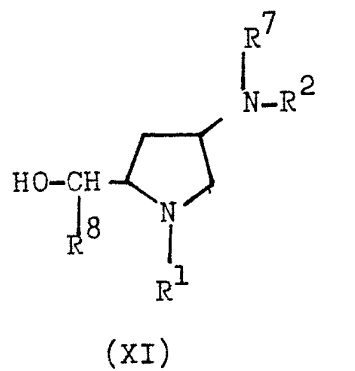
ou um sal do mesmo

ou um sal do mesmo

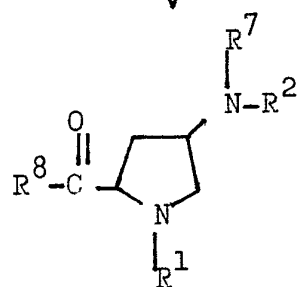
1 Processo E

ou um sal do mesmo

ou um sal do mesmo

15 Processo F

ou um sal do mesmo



ou um sal do mesmo

1 na qual R^1 , R_a^1 , R_b^1 , R^2 , R^7 e R^8 são , cada um, como definido
atrás,

R^5 é alquilo inferior,

R^6 é alquilo inferior

5 X^3 é halogéneo, e

M é um metal alcalino.

Sais farmacêuticamente aceitáveis apropriados do
composto (I) considerado são sais convencionais não-tóxicos e
incluem um sal de metal tal como um sal de metal alcalino
10 (p.e. sal de sódio, sal de potássio, etc.) e um sal de metal
alcalino-terroso (p.e. sal de cálcio, sal de magnésio, etc.),
um sal de amônio, um sal de base orgânica (p.e. sal trimetila
mina, sal trietilamina, sal piridina, sal picolina, sal dicido
hexilamina, sal N,N-dibenziletilenodiamina, etc.), um sal de
15 ácido orgânico (p.e. acetato, maleato, tartarato, metanosulfo
nato, benzenosulfonato, formato, toluenosulfonato, trifluoro-
acetato, etc.), um sal de ácido inorgânico (p.e. cloridrato,
bromidrato, sulfato, fosfato, etc.), um sal com um ácido de
amina (p.e. arginina, ácido aspártico, ácido glutâmico, lisi-
20 na, etc.), e semelhantes.

Sais apropriados dos compostos (Ia)-(Is), (II),
(IIa), (IV), (VI), (VII), (IX), (IXa), (X), (Xa), (Xb), (Xc),
(XI) e (XIa) são os mesmos que os exemplificados na descrição
do sal farmacêuticamente aceitável do composto (I).

25 Sais apropriados dos compostos (III) e (XIII) são
os mesmos sais de base exemplificados na descrição do compos-
to (I).

Sais apropriados do composto (XII) são os mesmos
sais de ácido exemplificados na descrição do composto (I).

30 Nas descrições anteriores e subsequentes da presen-
te especificação, exemplos apropriados e ilustrações das vá-
rias definições que o presente invento inclui no seu âmbito,
são explicadas em pormenor como segue.

35 O termo "inferior" pretende significar 1 a 6 áto-
mo(s) de carbono , a menos que indicado de outro modo.

1 "Acilo" apropriado pode incluir alcanóilo inferior
(p.e. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, va
lerilo, isovalerilo, pivaloilo, etc.), alcóxicarbonilo inferi
or (p.e. metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo,
5 isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, pen
tilóxicarbonilo, t-pentilóxicarbonilo, hexilóxicarbonilo, etc.
alquilsulfonilo inferior (p.e., metilsulfonilo, etilsulfonilo,
propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, t-butil
sulfonilo, pentilsulfonilo, t-pentilsulfonilo, hexilsulfonilo
10 etc.) arilsulfonilo, (p.e., fenilsulfonilo, naftilsulfonilo,
etc.), aroilo (p.e. benzoilo, naftoilo, etc.), ar alcanóilo
(inferior) (p.e., fenilacetilo, fenilpropionilo, etc.), ciclo
alquil (inferior) alcanóilo (inferior) (p.e. ciclohexilaceti
lo, ciclopentilacetilo, etc.), ar alcóxicarbonilo (inferior)
15 (p.e., benzilóxicarbonilo, fenetilóxicarbonilo, etc.), aril
carbamoilo (p.e., fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo, etc.),
sulfoniloheterocíclico, tal como, heterosulfonilomonocíclico
(p.e., tienilsulfonilo, furilsulfonilo, piridilsulfonilo, etc.)
e semelhantes; e os referidos grupos acilo podem ser substi
20 tuídos por 1 a 3 substituinte(s) apropriados, tais como, ha
logéneo (p.e. cloro, bromo, fluor e iodo), alquilo inferior
(p.e., metilo , etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,
sec-butilo, t-butilo, pentilo, t-pentilo, hexilo, etc.), al
coxi inferior (p.e. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, buto
xi, t-butoxi. pentiloxi, t-pentiloxi, hexiloxi, etc.), nitro,
25 mono (ou di ou tri) halo alquilo (inferior) (p.e. clorometi
lo, bromometilo, cloropropilo, 1,2-dicloroetilo, 1,2-dibromo
etilo, 2,2-dicloroetilo, trifluorometilo, 1,2,2-tricloroeti
lo, etc.), ou semelhantes.

30 "Alquilo inferior" e "porção alquilo inferior" ap
priados, nos termos "carboxi alquilo (inferior)", "carboxi al
quilo(inferior) protegido", "carboxi alquilo (inferior) este
rificado", "hidroxi alquilo (inferior)", "sulfino alquilo
(inferior)", "fosfono alquilo (inferior)", "fosfono alquilo
35 (inferior) protegido", "halo alquilo (inferior)", e "alquil-

1 sulfonilo inferior" podem incluir uma cadeia linear ou ramifi-
cada com 1 a 6 átomo(s) de carbono, tal como, metilo, etilo,
propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo,
pentilo, t-pentilo, hexilo ou semelhantes.

5 "Carboxi protegido" apropriado e "porção carboxi
protegida" nos termos carboxi-alquilo (inferior) protegido" e
"carboxiaril protegido" pode incluir carbamoilo, acilcarbamoil
lo tal como alquimsulfonilcarbamoilo inferior (p.e., metilsul
10 fonilcarbamoilo, etilsulfonilcarbamoilo, propilsulfonilcarba-
moilo, isopropilsulfonilcarbamoilo, butilsulfonilcarbamoilo,
t-butilsulfonilcarbamoilo, pentilsulfonilcarbamoilo, t-pentil
sulfonilcarbamoilo, hexisulfonilcarbamoilo, etc.,) arilsulfo-
nilcarbamoilo (p.e., fenilsulfonilcarbamoilo, naftilsulfonil-
carbamoilo, etc) ou semelhantes; carboxi esterificado podendo
15 o referido éster ser qualquer éster alquilo inferior (p.e.
éster de metilo, éster de etilo, éster de propilo, éster de
isopropilo, éster de butilo, éster de isobutilo, éster de t-
butilo, éster de pentilo, éster de t-pentilo, éster de hexi-
lo, etc), éster de alcenilo inferior (p.e. éster de vinilo,
20 éster de alilo, etc.) éster de alcinilo inferior (p.e. éster
de etinilo, éster de propinilo, etc) éster de mono (ou di ou
tri)-halo alquilo (inferior) (p.e., éster de 2-iodo-etilo,
éster de 2,2,2,-triclouroetilo, etc) éster de alcanoiloxi in-
ferior-alquilo (inferior) (p.e. éster de acetoximetilo, és-
25 ter de propioniloximetilo, éster de 1-acetoxipropilo, éster
de valeriloximetilo, éster de pivaloiloximetilo, éster de he-
xanoiloximetilo, éster de 1-acetoxietilo, éster de 2-propio-
niloxietilo, éster de 1-isobutiriloxietilo, etc), éster de
alcanosulfonilo inferior-alquilo(inferior) (p.e., éster de me
30 silmetilo, éster de 2-mesiletilo, etc), éster de ar-aluilo
(inferior), por exemplo, éster de fenil-alquilo (inferior)
que pode ser substituído por um ou mais substituintes(s) apro
priado(s) (p.e. éster de benzilo, éster de 4-metoxibenzilo,
éster de 4-nitrobenzilo, éster de fenetilo, éster de tritilo,
35

1 éster de difenilmetilo, éster de bis(metoxifenil) metilo,
éster de 3,4-dimetoxibenzilo, éster de 4-hidroxi-3,5-butilben-
zilo di-terciário, etc.) éster de alcoxicarboniloxi inferior
alquilo(inferior) (p.e., éster de metoxicarboniloxi-metilo,
5 éster de etoxicarboniloximetilo, éster de etoxicarboniloxie-
tilo, etc.) éster de aroiloxi alquilo (inferior) (p.e., éster
de benzoiloximetilo, éster de benzoiloxietilo, éster de tolu-
oiloxietilo, etc.), éster de arilo que pode ter um ou mais
substituente(s) apropriado(s) (p.e. éster de fenilo, éster
10 de tolilo, éster de butilfenilo terciário, éster de xililo,
éster de mesitilo, éster de cumenilo, etc.,); e semelhantes.

"Arilo" e "porção arilo" apropriados nos termos "car-
boxiarilo", "carboxiarilo esterificado", "carboxiarilo prote-
gido" e "arilsulfonilo" podem incluir fenilo, naftilo e seme-
15 lhantes.

"Porção fosfona protegida" apropriada no termo "fos-
fona alquilo(inferior) protegido" pode incluir di-alcoxifosfo-
ril (inferior) (p.e., dimetoxifosforilo, dietoxifosforilo,
dipropoxifosforilo, etc.), e semelhantes.

20 "Halogéneo" apropriado pode incluir cloro, bromo,
fluor e iodo.

"Grupo imino protector" apropriado pode incluir um
grupo acilo conforme mencionado anteriormente e análogos.

25 "Carboxi esterificado e "porção carboxi estrificada"
apropriados nos termos "carboxi alquilo (inferior) estrifica-
do" e " carboxiarilo esterificado" podem ser referidos a qual-
quer dos exemplificados anteriormente.

Alquileno inferior apropriado pode incluir uma cadeia
linear ou ramificada possuindo 1 a 6 átomos de carbono tal
30 como metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno
etiletileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno ou
semelhantes.

Grupo protector fosfona apropriado pode incluir alqui-
lo inferior conforme mencionado atrás, e semelhantes.

35 "Metal alcalino" apropriado pode incluir sódio, potás-
sio e semelhantes.

29. ABR. 1988

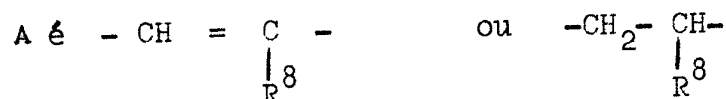
1 Formas de realização preferidas do composto (I) consi-
derado são como segue:

A forma de realização preferida de R^1 é hidrogénio,
alcoxicarbonilo inferior, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo subs-
tituido por 1 a 3 substituinte(s) escolhido(s) do grupo con-
sistindo de halogéneo, nitro, alcoxi inferior, mono (ou di ou
tri) halo alquilo (inferior) e alquilo inferior, fenilcarba-
moilo, alquilsulfonilo inferior, benzoilo ou tienilsulfonilo;
 R^2 é fenilsulfonilo ou fenilsulfonilo substituido por 1 a 3

substituinte(s) escolhido(s) do grupo constituido por ha-
logéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior e mono (ou di
ou tri) halo alquilo(inferior),

R^3 é carboxi alquilo(inferior) carboxi alquilo(inferior) pro-
tegido [mais preferivelmente carboxi alquilo(inferior) es-
terificado, carbamoilo alquilo(inferior) ou acilcarbamoio-
lo alquilo(inferior), mais preferivelmente entre todos
alcoxicarbonilo inferior alquilo (inferior), carbamoilo
alquilo(inferior), alquilsulfonilcarbamoilo inferior alqui-
lo(inferior) ou fenilsulfonilcarbamoilo alquilo (inferior)
], carboxi fenilo, carboxi fenilo protegido [mais preferi-
velmente alcoxicarbomilfenilo inferior], carboxi, carboxi
protegido [mais preferivelmente carboxi esterificado, mais
preferivelmente entre todos alcoxicarbonilo inferior], hi-
droxi (alquilo inferior), sulfino alquilo (inferior) fos-
fonoalquilo (inferior), fosfono alquilo (inferior) prote-
gido, [mais preferivelmente di-alcoxifosforil (inferior)
alquilo inferior], halo alquilo(inferior), ou alquilo infe-
rior substituido por carboxi e 1 a 3 átomo(s) de halogé-
neo;

R^7 é hidrogénio ou alquilo inferior; e



(em que R^8 é hidrogénio ou alquilo inferior).

Os processos para a preparação do composto (I) considerado e composto de partida (II) do presente invento são seguidamente explicados em pormenor.

Processo 1

O composto (Ia) ou um seu sal podem ser preparados fazendo-se reagir o composto (II) ou um seu sal com o composto (III) ou um sal do mesmo.

A reacção é geralmente realizada num solvente convencional tal como acetona, dioxano, acetonitrilo, clorofórmio, cloreto de metileno, cloreto de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido ou qualquer outro solvente que não influencie adversamente a reacção.

A temperatura de reacção não é crítica e a reacção é geralmente levada a efeito sob aquecimento a partir do frio.

Processo 2

O composto (Ic) ou um seu sal pode ser preparado submetendo-se o composto (Ib) ou um seu sal a reacção de eliminação do grupo protector imino.

A reacção de eliminação presente é realizada de acordo com um método convencional tal como hidrolise; redução; ou semelhante. A hidrolise pode incluir um método que utilize um ácido ou uma base e semelhante. Estes métodos podem ser escolhidos de acordo com o tipo de grupos protectores a ser eliminados.

Entre estes métodos, a hidrólise com utilização de um ácido é um dos métodos vulgares e preferíveis para eliminação do grupo protector tal como alcóxicarbonilo substituído ou não substituído (p.e. t-pentilóxicarbonilo, T-butoxicarbonilo, etc.), alcanoilo (p.e. formilo, etc.), ciclo-alcóxicarbonilo, aralcóxicarbonilo substituído ou não substituído (p.e. benzilóxicarbonilo, benzilóxicarbonilo substituído,

1 etc.,) ou semelhantes.

Ácido apropriado pode incluir um ácido orgânico ou inorgânico, por exemplo, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido benzenosulfônico, ácido p-toluenosulfônico, ácido
5 clorídrico e semelhantes, e ácidos preferidos são, por exemplo, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido clorídrico, etc. O ácido apropriado para a reacção pode ser escolhido de acordo com o tipo do grupo protector a ser eliminado. Quando
10 a reacção de eliminação é conduzida com o ácido, pode ser realizada na presença ou ausência de um solvente. Solvente apropriado pode incluir um solvente orgânico convencional (p.e. metanol, etanol, tetrahidrofurano, etc.,) água ou uma mistura dos mesmos.

A hidrólise com uma base é preferivelmente aplicada
15 para eliminação do grupo acilo, por exemplo, haloalcanoilo (p.e. dicloroacetilo, trifluoroacetilo, etc), etc. Base apropriada pode incluir, por exemplo, uma base inorgânica tal como hidróxido de metal alcalino (p.e. hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc), hidróxido de metal alcalino-terroso (p.e. hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, etc)
20 carbonato de metal alcalino (p.e. carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, etc.), carbonato de metal alcalino-terroso (p.e. carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, etc), bicarbonato de metal alcalino (p.e. bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, etc.), acetato de
25 metal alcalino (p.e. acetato de sódio, acetato de potássio, etc), fosfato de metal alcalino-terroso (p.e. fosfato de magnésio, fosfato de cálcio, etc.), fosfato hidrogenado de metal alcalino (p.e. fosfato de hidrogénio dissódio, fosfato de hidrogénio dipotássio, etc.) ou semelhantes, e uma base orgânica tal como trialkilamina (p.e. trimetilamina, trietilamina, etc.) ou semelhantes. A hidrólise que utiliza uma base frequentemente realizada em água, um solvente orgânico convencional ou uma mistura dos mesmos. No caso do grupo
30 acilo ser alcóxicarbonilo substituído por halogénio ou 8-qui

29 ABR. 1988

1 noliloxicarbonilo, eles são eliminados por tratamentos com um metal pesado tal como cobre, zinco ou semelhante.

5 A eliminação redutora é geralmente aplicada para eliminar o grupo protector, por exemplo, haloalcoxycarbonilo (p.e. tricloroetoxicarbonilo, etc), aralcoxycarbonilo substituido ou não substituido (p.e. benziloxicarbonilo, benziloxicarbonilo substituido etc.) ou semelhantes. Redução apropriada pode incluir, por exemplo, redução com um borohidreto de metal alcalino (p.e.borohidreto de sódio, etc.) e semelhante.

10 A temperatura de reacção não é crítica e pode ser escolhida apropriadamente de acordo com o tipo de grupo protector imino e o método de eliminação conforme mencionado acima e a reacção presente é realizada preferivelmente sob condição moderada, como seja sob arrefecimento, à temperatura ambiente ou sob temperatura ligeiramente elevada.

Processo 3

20 O composto (Id) ou um seu sal pode ser preparado fazendo-se reagir o composto (Ic) ou um seu sal com um agente de acilação.

O agente de acilação pode incluir um ácido orgânico (i.e. $R_D^1 - OH$ em que R_D^1 é acilo) ou o derivado reactivo respectivo ou um seu sal,

25 O derivado reactivo apropriado do ácido orgânico pode ser convencional, tal como um halogeneto de ácido (p.e. cloreto de ácido, brometo de ácido, etc.,) uma azida de ácido um anidrido de ácido, uma amida activada, um éster activado, um isocianato [p.e.isocianato de arilo (p.e. isocianato de fenilo, etc.), etc.,].

30 Quando é usado ácido livre como agente de acilação, a reacção de acilação deve ser considerada, preferivelmente, em presença de um agente de condensação convencional tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida ou semelhante.

35

1 Preferivelmente a reacção pode ser conduzida em presença de uma base orgânica ou inorgânica conforme exemplificado na explicação do Processo 2.

5 Esta reacção é geralmente realizada num solvente que não influencie adversamente a reacção tal como metanol, etanol, propanol, diclorometano, tetra-hidrofurano, clorofórmio e semelhantes.

A temperatura de reacção não é crítica e a reacção pode ser realizada sob aquecimento a partir do frio.

10 Processo 4

15 O composto (Ig) ou um seu sal pode ser preparado submetendo-se o composto (Ie) ou um seu sal a reacção de esterificação. O agente de esterificação a ser usado nesta reacção pode incluir um agente convencional tal como um álcool ou respectivo equivalente reactivo (p.e. halogeneto, sulfonato, sulfato, composto diazo, etc.) ou semelhantes.

20 A reacção é geralmente realizada num solvente convencional tal como acetona, dioxano, álcool, clorofórmio, cloreto de metileno, cloreto de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido ou qualquer outro solvente que não influencie adversamente a reacção.

25 A temperatura da reacção não é crítica e a reacção é geralmente realizada sob aquecimento a partir do frio.

Processo 5

30 O composto (Ig) ou um sal respectivo, pode ser preparado submetendo-se o composto (Ia) ou um sal do mesmo a redução.

O processo de redução aplicável na presente reacção pode incluir redução catalítica.

35 Catalisadores apropriados a ser usados na redução catalítica, são catalisadores convencionais tais como catali-

1 sadores de platina [p.e. placa de platina, platina esponjo-
sa, negro de platina, platina coloidal, óxido de platina, fio
de platina, etc.] catalisadores de paládio [p.e. paládio es-
ponjoso, negro de paládio, óxido de paládio, paládio sobre
5 carbono, paládio coloidal, paládio sobre sulfato de bário,
paládio sobre carbonato de bário, etc.], catalisadores de
níquel [p.e. níquel reduzido, óxido de níquel, níquel de Ra-
ney, etc.], catalisadores de cobalto [p.e. cobalto reduzido,
cobalto de Raney, etc.], catalisadores de ferro [p.e. ferro
10 reduzido, ferro de Raney, etc.], catalisadores de cobre [p.e.
cobre reduzido, cobre de Raney, cobre de Ullman, etc.] e seme-
lhantes.

A reacção é geralmente realizada num solvente conven-
cional tal como acetona, dioxano, álcool, tetrahidrofurano,
15 acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo
ou qualquer outro solvente que não influencie adversamente a
reacção.

A temperatura da reacção não é crítica e a reacção é
geralmente realizada sob aquecimento a partir de frio.

20 Processo 6

O composto (Ie) ou um seu sal, pode ser preparado
submetendo-se o composto (Ih) ou um sal do mesmo a reacção
de eliminação do grupo protector carboxi.

25 A reacção presente é realizada de acordo com um pro-
cesso convencional tal como hidrólise, redução ou semelhante.

No caso de o grupo protector ser um éster, pode ser
eliminado por hidrólise.

30 A hidrólise é realizada, de preferência, na presença
de uma base ou de um ácido, incluindo ácido de Lewis. Base
apropriada pode incluir uma base inorgânica e uma base orgâ-
nica, tal como um metalalcalino (p.e. sódio, potássio, etc.)
o hidróxido ou carbonato ou bicarbonato do mesmo, triálquila
35 mina (p.e. trimetilamina, trietilamina, etc.), ou semelhantes.

29 ABR. 1988

1 Ácido apropriado pode incluir um ácido orgânico (p.e. ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, etc.) e um ácido inorgânico (p.e. ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, etc.)

5 Pode ser aplicada redução, preferivelmente para eliminação do grupo protector tal como 4-nitrobenzilo, 2-iodoetilo, 2,2,2-tricloroetilo, ou semelhantes. O processo de redução aplicável para a reacção de eliminação pode incluir, por exemplo, redução usando uma combinação de um metal (p.e. zinco, amálgama de zinco, etc.) ou um sal de composto de crômio (p. 10 e. cloreto cromoso, acetato cromoso, etc.) e um ácido orgânico ou inorgânico (p.e. ácido acético, ácido propiônico, ácido clorídrico, etc.,); e redução catalítica convencional em presença de um catalisador metálico convencional (p.e. paládio-carbono, etc.,).

15 A reacção é geralmente realizada num solvente tal como água, um álcool (p.e. metanol, etanol, etc.), cloreto de metileno, tetrahidrofurano, uma sua mistura ou qualquer outro solvente que não influencie adversamente a reacção. A base líquida ou ácido pode também ser usada como solvente. A temperatura da reacção não é crítica e a reacção é geralmente realizada sob aquecimento, a partir do frio.

25 Processo 7

25 O composto (Ij) ou um sal do mesmo pode ser preparado fazendo-se reagir o composto (XII) ou o derivado reactivo respectivo no grupo amino ou um seu sal, com o composto (Ii) ou derivado reactivo respectivo no grupo carboxi ou um seu sal.

30 Derivado reactivo apropriado no grupo carboxi do composto (Ii) pode incluir um halogeneto de ácido (p.e. cloreto de ácido, brometo de ácido, etc.) uma azida de ácido, um anidrido de ácido, uma amida activada, um éster activado e semelhantes.

35 Nesta reacção, quando o composto (Ii) é usada na forma

29 ABR. 1988

1 de ácido livre ou na forma do sal respectivo, a reacção é preferivelmente realizada na presença de um agente de condensação convencional tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida ou semelhantes.

5 A reacção pode ser conduzida, de preferência, na presença de uma base orgânica ou inorgânica conforme exemplificado acima na explicação do Processo 2.

10 A reacção é geralmente realizada num solvente convencional tal como acetona, dioxano, clorofórmio, cloreto de metileno, cloreto de etileno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo ou qualquer outro solvente que não influencie adversamente a reacção.

A temperatura da reacção não é crítica e a reacção é geralmente realizada sob aquecimento a partir do frio.

15 Processo 8

O composto (Ie) ou um seu sal pode ser preparado por redução do composto (IK) ou um sal do mesmo.

20 A redução é geralmente realizada usando-se um agente reductor tal como hidreto de di-alquilalumínio (inferior) (p.e., hidreto de dissobutilalumínio, etc), hidreto de alumínio de metal alcalino (p.e. hidreto de alumínio lítio, hidreto de alumínio sódio, hidreto de alumínio potássio, etc) ou semelhantes.

25 A reacção é geralmente realizada num solvente convencional tal como tolueno, tetrahidrofurano, ou qualquer outro solvente que não inclue adversamente a reacção.

30 A temperatura da reacção não é crítica e a reacção é geralmente realizada sob arrefecimento ou à temperatura ambiente.

Processo 9

35 O composto (In) ou um sal do mesmo pode ser prepara-

29. ABR. 1988

do fazendo-se reagir o composto (Im) ou um seu sal com sulfito.

Um sulfito apropriado pode incluir sulfito de metal alcalino (p.e.sulfito de sódio, etc.,) e semelhantes.

A reacção é geralmente realizada num solvente convencional tal como água, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida ou qualquer outro solvente que não influencie adversamente a reacção.

A temperatura da reacção não é critica e a reacção é geralmente realizada sob aquecimento de moderado até intenso.

Processo 10

O composto (Io) ou um sal do mesmo pode ser preparado fazendo-se reagir o composto (Im) ou um seu sal com o composto (XIII) ou um sal do mesmo.

A reacção é geralmente realizada na presença ou ausência de um solvente convencional.

A temperatura da reacção não é crítica e a reacção é geralmente realizada sob aquecimento de moderado até intenso.

Processo 11

O composto (Iq) ou um seu sal pode ser preparado submetendo-se o composto (Ip) ou um sal do mesmo a reacção de eliminação do grupo protector fosfono. Esta reacção pode ser realizada deacordo com um processo convencional tal como um processo por tratamento do composto (Ip) com halo-trimethylsilano alquil (inferior) (p.e., bromotrimethylsilano, iodo-trimethylsilano, etc.,) ou semelhantes.

A reacção é geralmente realizada num solvente convencional tal como, dihaloalcano (p.e.diclorometano, dicloroetano, etc.,), clorofórmio, tetrahydrofurano, ou qualquer

1 outro solvente que não influencie adversamente a reacção.

A temperatura da reacção não é crítica e a reacção é geralmente realizada sob aquecimento a partir do frio.

5 Processo 12

O composto (Is) ou um sal do mesmo pode ser preparado fazendo-se reagir o composto (Ir) ou um sal do mesmo com o composto (XIV).

10 A reacção é geralmente realizada na presença ou ausência de um solvente convencional.

A temperatura da reacção não é crítica e a reacção é geralmente realizada sob aquecimento a partir do frio.

15 Processo A - ①

O composto (VI) ou um sal do mesmo pode ser preparado fazendo-se reagir o composto (IV) ou um seu sal com o composto (V).

20 A reacção é geralmente realizada num solvente convencional tal como o diclorometano, ou qualquer outro solvente que não influencie adversamente a reacção.

A reacção é, preferivelmente, realizada na presença de uma base orgânica ou inorgânica conforme exemplificado na explicação do Processo 2.

25

Processo A - ②

30 O composto (VIII) ou um sal do mesmo pode ser preparado fazendo-se reagir o composto (VI) ou um sal do mesmo com o composto (VII).

A reacção é geralmente realizada num solvente convencional tal como sulfóxido de dimetilo ou qualquer outro solvente que não influencie adversamente a reacção.

35 A temperatura da reacção não é crítica e a reacção é geralmente realizada sob aquecimento de moderado até intenso.

29. ABR. 1988

1 Processo A - ③

5 O composto (IXa) ou um sal do mesmo pode ser preparado submetendo-se a cridrogenação o composto (VIII) ou um seu sal. Esta reacção é geralmente realizada na presença de catalisadores tais como paládio sobre carbono ou semelhantes.

10 A reacção é geralmente realizada na presença de um solvente convencional tal como álcool (p.e.metanol, etanol, etc.,) ou qualquer outro solvente que não influencie adversamente a reacção.

15 A temperatura da reacção não é crítica e a reacção é geralmente realizada a partir do frio.

Processo B

15 O composto (X) ou um sal do mesmo pode ser preparado fazendo reagir o composto (IX) ou um sal do mesmo com um agente de acilação. O agente de acilação pode incluir um ácido orgânico (i.e. $R^2 - OH$ em que R^2 é acilo) ou o derivado reactivo respectivo ou um sal do mesmo.

20 O derivado reactivo apropriado do ácido orgânico pode ser um derivado convencional tal como um halogeneto de ácido (p.e. cloreto de ácido, brometo de ácido, etc.,) uma azida de ácido, um anidrido de ácido, uma amida activada, um éster activado, um isocianato [p.e. isocianato de arilo (p.e. fenil isocianato, etc.), etc.].

25 Quando o ácido livre é usado como agente de acilação a reacção de acilação pode, preferivelmente, ser conduzida na presença de um agente de condensação convencional tal como N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida e semelhantes.

30 A reacção pode ser conduzida, preferivelmente, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, conforme exemplificado acima na explicação do Processo 2.

35 Esta reacção é geralmente realizada num solvente que não influencie adversamente a reacção, tal como metanol, etanol, propanol, diclorometano, tetrahidrofurano, clorofórmio

1 e semelhantes.

A temperatura da reacção não é crítica e a reacção é geralmente realizada sob aquecimento a partir do frio.

5 Processo C - ①

O composto (Xb) ou um sal do mesmo pode ser preparado submetendo-se o composto (Xa) ou um sal do mesmo a reacção de eliminação do grupo protector imino.

10 Esta reacção é realizada, substancialmente pelo mesmo metodo do Processo 2, e consequentemente as condições de reacção (p.e.temperatura da reacção, solvente, etc.,) devem ser as referidas no citado Processo 2.

15 Processo C - ②

O composto (Xc) ou um sal do mesmo pode ser preparado fazendo-se reagir o composto (Xb) ou um seu sal com um agente de acilação.

20 Esta reacção é realizada por método substancialmente igual ao do Processo 3, e consequentemente as condições de reacção (p.e.temperatura da reacção, solvente, agente de acilação, etc) são as referidas no citado Processo 3.

25 Processo - D

O composto (IIa) ou um sal do mesmo pode ser preparado reduzindo-se o composto (X) ou um seu sal.

30 Esta reacção é realizada por método igual substancialmente ao do Processo 8, e consequentemente , as condições de reacção (p.e. temperatura da reacção, solvente, agente de redução, etc.,) são as referidas no citado Processo 8.

Processo E

35 O composto (XIa) ou um seu sal pode ser preparado por redução do composto (X), ou um sal do mesmo.

Esta reacção é realizada por método substancialmente igual ao do Processo 8, e consequentemente as condições de reacção (p.e. temperatura da reacção, solvente, agente de redução, etc.,) são as referidas no citado Processo 8.

Processo F

O composto (II) ou um sal do mesmo pode ser preparado por oxidação do composto (XI) ou um seu sal.

A oxidação é levada a efeito usando-se um agente de oxidação convencional (p.e.trióxido de crómio, sulfóxido de dimetilo, etc.).

A reacção é geralmente realizada num solventeconvencional tal como clorofórmio, tetrahidrofurano, dihaloalcano (p.e.diclorometano, dicloroetano, etc.), dimetilsulfóxido, ou qualquer outro solvente que não influencie adversamente a reacção.

A temperatura da reacção não é crítica e a reacção é geralmente realizada sob arrefecimento ou à temperatura ambiente.

O composto (I) considerado do presente invento e sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo são antagonistas do A_2 (T X A_2) tromboxano e, por conseguinte, úteis como agentes terapêuticos para doenças tais como trombose, asma, nefrites e semelhantes.

Para fins ilustrativos, alguns dados biológicos do composto (I) considerado, são mostrados a seguir.

Nos ensaios seguintes, os 9 ll-azo PGH_2 e 9.11-metano-epoxi PGH_2 (U 46619) usados, são caracterizados farmacologicamente como agentes T X A_2 miméticos e largamente usados para avaliar o antagonismos TXA_2 dos compostos de ensaios (por exemplo, vejamos o Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 234, pp 435-441).

Composto de Ensaio

(1) Sal de sódio de (25,eR)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil

29. ABR. 1988

1 /-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino) pirrolidina.

(2) (25,4R)-2-[(Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina.

5 Ensaio 1 (Efeito sobre agregação induzida por 9,11-azo PGH₂ de plaquetas de coelho in vitro).

(a) Processo de Ensaio

10 Nas experiências in vitro, o sangue foi recolhido da artéria carotida de coelhos para recipientes de plástico contendo 0,1 volume de citrato de sódio aquoso a 3,8%. Plasma rico em plaquetas (PRP) foi preparado por centrifugação a 150g durante 15 minutos. A agregação de plasma foi investigada usando o método densométrico com um agregômetro (NKK HEMA-
15 TRACER 1). Aos 225 μ l de PRP, foram adicionados 25 μ l da solução do composto de ensaio, e depois agitados a 1000 rpm durante 2 minutos a 37°C. A solução foram adicionados 5 μ l de 9,11-
-azo PGH₂ (1,0 μ M final) como indutor de agregação. (Concentrações de inibição de agregação de plaquetas a 50%) CI₅₀, foram
20 graficamente determinadas.

(b) Resultado do Ensaio

25

Compostos de Ensaio	CI ₅₀ (M)
(1)	8.5 x 10 ⁻⁸
(2)	5.5 x 10 ⁻⁸

30

Ensaio 2. (Efeito sobre agregações de plaquetas induzidas por 9,11-metanoepoxi PGH₂ ex vivo).

(a) Método de ensaio.

35

Nas experiências ex vivo, foram usados ratinhos da índia da estirpe Hartley, machos, pesando cerca de 300g, depois de jejuarem durante a noite.

Os animais receberam o composto de ensaio por administração oral (0,032 mg/kg) ou veículo, 1 hora antes da recolha de sangue da artéria adbominal. PRP foi preparado conforme acima descrito, e a agregação de plaquetas foi induzida adicionando-se 5 µl de 9,11-metanoepoxi PGH₂ (U46619, 0,5µM) a 250 µl de PRP.

(b) Resultado do Ensaio

Compostos de ensaio	Inibição (%)
(1)	94,2
(2)	100

O composto (I) considerado ou sais farmacêuticamente aceitáveis respectivos pode ser geralmente administrado a mamíferos, incluindo seres humanos, na forma de uma composição farmacêutica convencional tal como cápsula, micro-cápsula, comprimido, grânulo, pó, pastilha, xarope, aerosol, inalação, solução, injeção, suspensão, emulsão, supositório, unguento, ou semelhantes.

A composição farmacêutica do presente invento pode conter vários materiais de veículo orgânicos ou não orgânicos que são usados convencionalmente para fins farmacêuticos, tais como excipiente (p.e. sucrose, amido, mamite, sorbite, lactose, glucose, celulose, talco, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio, etc.), agente ligante (celulose, metil celulose, hidroxipropilcelulose, polipropilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietilenoglicol, sucrose, amido, etc.), desintegrador (p.e. amido, carboximetil celulose, sal de cálcio de carboximetil celulose, hidroxipropilamido, sódio glicol-amido, bicarbonato de sódio, fosfato de cálcio, citrato de cálcio, etc.), lubrificante (p.e. esterato de magnésio, talco,

1 lauril-sulfato de sódio, etc.), agente aromatizante (p.e.
ácido cítrico, mentol, glicina, pós de laranja, etc.), pre-
servativos (p.e. benzoato de sódio, bissulfito de sódio, me-
til parabeno, paropilparabeno, etc.), estabilizador (p.e.
5 ácido cítrico, citrato de sódio, ácido acético, etc.), agente
de suspensão (p.e. metil celulose, polivinilpirrolidona, es-
tearato de alumínio, etc.), agente dispersante, agente de
diluição aquosa (p.e. água), cera base, (p.e. manteiga de
cacau, polietilenoglicol, petrolato branco, etc.).

10 O ingrediente efectivo pode geralmente ser adminis-
trado com uma dose unitária de 0,01 mg/kg até 50 mg/kg, 1 a
4 vezes ao dia. No entanto, a dosagem acima referida pode ser
aumentada ou reduzida consoante a idade, peso, estado do pa-
ciente ou método de administração.

15 As preparações e exemplos seguintes são dados sômen-
te com a finalidade de ilustrar mais pormenorizadamente o pre-
sente invento.

Preparação 1

20 (1) A uma solução de (25,4R) -1 -t-butoxicarbonil
-4-hidroxi-2-metoxycarbonilpirrolidina (53,4g) em diclorome-
tano (500ml) foram adicionados trietilamina (36 ml) e clore-
to de metanosulfonilo (19,8ml) sob arrefecimento em banho
de gelo e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante
25 3 horas. A solução foi lavada sucessivamente com ácido clorí-
drico diluído, bicarbonato de sódio aquoso saturado, e sal-
moura, e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi eva-
porado no vácuo e o resíduo foi cristalizado de n-hexano para
dar (25,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-metilsulfonilo-2-metoxi-
30 carbonilpirrolidina (56,2g) como cristal incolor.

mp : 73-75°C

^1H -RNM (CDCl₃) δ ppm: 1.43 (9H x 2/3, s), 1.47 (9H x 1/3, s), 2.28 (1H, ddd, J=5,8,14Hz), 2.63 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.7-3.9 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.41 (2/3H, t, J=8Hz), 4.48 (1/3H, t, J=8Hz), 5.28 (1H, m)

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao da Preparação 1 (1).

(2) (2R,4R) -4- Metilsulfoniloxi-2-metoxycarbonil-1-fenil-sulfonilpirrolidina

^1H -RNM (CDCl₃) δ ppm : 2.32 (ddd, J=4.5, 9, 13.5Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 2H), 4.46 (t, J= 12Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 2H)

(3) (2R,4S) -4-Metilsulfoniloxi-2-metoxycarbomil-1-fenilsulfonilpirrolidina

^1H -RNM (CDCl₃) δ ppm: 2.30 (ddd, J=4.5, 9, 13.5Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.45 (t, J=8Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 2H)

Preparação 2

A uma solução de (2S,4S)-1-t-butoxycarbomil-4-hidroxi-2-metoxycarbomilpirrolidina (20,0g) em diclorometano (500ml) foram adicionados trietilamina (13,5 ml) e cloreto de metano sulfonilo (7,4 ml) com agitação num banho de gelo e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 4 horas. A solução foi lavada sucessivamente com ácido clorídrico diluído, bi-

29 ABR. 1988

1 carbonato de sódio aquoso saturado e salmoura e seco sobre
sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado no vácuo para
dár (25,45)-1-t-butoxicarbonil-4-metilsulfoniloxi-2-metoxi
carbonilpirrolidina (27,7g) como um óleo castanho claro.

5

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.43 (s, 9 x 3/5H), 1.46 (s,
9 x 2/5H) , 2.53 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.76
(s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 1H), 5.75
(m, 1H)

10

Preparação 3

(1) Uma mistura de (25,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-metilsulfoni-
loxi-2-metoxicarbonilpirrolidina (32,3g) e benzoato de sódio
15 (28,8g) em dimetil sulfóxido (320ml) foi agitada a 90°C duran
te a noite e arrefecida à temperatura ambiente. A mistura foi
diluída com acetato de etilo (600ml) e lavada sucessivamente
com água e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato
de magnésio e o solvente foi evaporado no vácuo para dar um
20 óleo. O óleo foi cristalizado de n-hexano para dar (25,45)-
-4-benzoiloxi-1-t-butoxicarbonil-2-metoxicarbonilpirrolidina
(31,0g) como um cristal incolor.

25

P. f. : 89-90°C

30

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.45 (s, 9/2H), 1.48 (s,
9/2H), 2.4-2.7 (m, 2H), 3.68 (s, 3/2H), 3.69
(s, 3/2H), 3.69 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.48
(dd, J=2, 11Hz, 1/2H), 4.61 (dd, J=4, 11Hz,
1/2H), 5.53 (m, 1H), 7.43 (t, J=7.5Hz, 1H),
7,57 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.98 (d, J=7.5Hz, 2H)

O composto seguinte foi obtido de maneira semelhante ao
da Preparação 3 (1).

35

(2) (2R,45)-4-Benzoiloxi-2-metoxicarbonil-1-fenil-sulfonilpir

29 ABR. 1988

1 rolidina.

5 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 2.35 (ddd, $J=4,9.5, 14\text{Hz}$, 1H), 2.52 (dt, $J=14, 3\text{Hz}$, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (dd, $J=3.5, 12.5\text{Hz}$, 1H), 4.42 (dd, $J=8, 9.5\text{Hz}$, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H)

10 Preparação 4

(1) A uma solução de (25,45) -4-benzoiloxi-1-t-butoxicarbonil-2-metoxycarbonilpirrolidina (30,0g) em metanol (600ml) foi adicionado carbonato de potássio (11,9g) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A solução foi diluída com acetato de etilo (1L) e lavada com água. A fase orgânica foi lavada com salmoura. A fase aquosa foi saturada com cloreto de sódio, extraída com clorofórmio e lavada com salmoura. Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e evaporados no vácuo para dar um óleo. O óleo foi cromatografado numa coluna sobre gel de sílica (500g) com uma mistura de n-hexano e acetato de etilo (1:1) como eluente, para dar (25,45)-1-t-butoxicarbonil-4-hidroxi-2-metoxycarbonilpirrolidina (20,7g) como cristal incolor.

25 p.f. : 59 - 62°C

30 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.45 (s, 9x3/5H), 1.47 (s, 9x2/5H), 2.10 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 3H), 3.78 (s, 3x3/5H), 3.80 (s, 3x2/5H), 4.35 (m, 1H)

O composto seguinte foi obtido de modo semelhante ao da Preparação 4 (1).

35 (2) (2R,4S)-4-Hidroxi-2-metoxycarbonil-1-fenil-sulfonilpirrolidina.

1 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 2.12 (ddd, $J=4.5, 9, 13.5\text{Hz}$,
1H), 2.24 (m, 1H), 3.43 (dt, $J=11.5, 2\text{Hz}$, 1H),
3.62 (dd, $J=4, 11.5\text{Hz}$), 3.75 (s, 3H), 4.45
5 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.47 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H),
7.9-8.0 (m, 2H)

Preparação 5

10 (1) Uma mistura de (25,4S)-1-t-butoxicarbonil-4-metilsulfoni
loxi-2-metoxycarbonilpirrolidina (27,7g) e azida de sódio
(10,6g) em dimetil sulfoxido (350ml) foi agitada a 90°C du-
rante a noite e a solução foi diluída com acetato de etilo
(600 ml). A solução foi lavada sucessivamente com água e sal-
moura e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evapo-
15 rado no vácuo para dar (25,4R)-4-azido-1-t-butoxicarbonil-
-2-metoxycarbonil-2-metoxycarbonilpirrolidina (20,0g) como
um óleo castanho claro.

20 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.41 (s, $9 \times 2/3\text{H}$), 1.47 (s,
 $9 \times 1/3\text{H}$), 2.20 (m, 1H), 2.32 (m, 1H),
3.4-3.7 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.20 (m, 1H),
4.36 (m, 1H)

25 Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao
da Preparação 5 (1).

(2) (25,4S)-4-Azido-1-t-butoxicarbonil-2-metoxi -carbonilpir-
rolidina.

30 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.43 (s, $9 \times 3/5\text{H}$), 1.48
(s, $9 \times 2/5\text{H}$), 2.14 (t, $J=4\text{Hz}$, $2/5\text{H}$), 2.21
(t, $J=4\text{Hz}$, $3/5\text{H}$), 2.47 (m, 1H), 3.50 (m, 1H),
3.73 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.14 (m, 1H),
4.33 (dd, $J=4, 9\text{Hz}$, $3/5\text{H}$), 4.43 (dd, $J=4, 9\text{Hz}$,
35 $2/5\text{H}$)

(3) (2R, 4S)-4-Azido-2-metoxycarbonil-1-fenilsulfonilpirrolidina

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 7.23 (m, 2H), 3.47 (dd, J=3, 12Hz, 1H), 3.76 (dd, J=5, 12Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.35 (t, J=7Hz, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 2H)

(4) (2R,4R)-4-Azido-2-metoxycarbonil-1-fenilsulfonilpirrolidina.

^1H RNM (CDCl_3) δ ppm: 2.2-2.4 (m, 2H), 3.35 (dd, J=4, 11Hz, 1H), 3.67 (dd, J=5.5, 11Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.56 (dd, J=4, 8.5Hz, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 2H)

Preparação 6

(1) Uma solução de (2S, 4R)-4-azido-1-t-butoxicarbonil-2-metoxycarbonilpirrolidina (112g) em metanol (870ml) foi hidrogenada sob pressão ambiente durante 5 horas na presença de paládio sobre carbono a 10% (20,2g).

Após remoção do catalisador por filtração, o filtrado foi evaporado no vácuo para dar (2S,4R)-4-amino-1-t-butoxicarbonil-2-metoxycarbonilpirrolidina (93,8g) como um óleo.

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.41 (s, 9x2/3H), 1.46 (s, 9x1/3H), 1.9-2.2 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.40 (m, 1H)

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao da Preparação 6 (1).

(2) (2S,4S)-4-Amino-1-t-butoxicarbonil-2-metoxycarbonilpir-

29 ABR 1988

1 rolidina.

(3) (2R,4S)-4-Amino-2-metoxycarbomil-1-fenil-sulfonilpirroli-
dina.

5 (4) (2R,4R)-4-amino-2-metoxycarbomil-1-fenilsulfonilpirroli-
dina.

Preparação 7

10 (1) A uma solução de (25,4R)-4-amino-1-t-butoxicarbonil-2-
metoxycarbonilpirrolidina (6,04g) em diclorometano (60ml), fo-
ram adicionados trietilamina (3,44ml) e cloreto de p-cloroben-
zenosulfonilo (6,26g) num banho de gelo. Depois de ser agita-
da à temperatura ambiente durante a noite, a solução foi la-
vada sucessivamente com ácido clorídrico diluído, bicarbonato
15 de sódio aquoso saturado e salmoura e seco sobre sulfato de
magnésio. O solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi
cristalizado de n-hexano para dar (25,4R)-1-t-butoxicarbonil-
-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-metoxycarbonilpirrolidina
20 (9,13g) como um cristal amarelo claro.

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.37 (s, 9x2/3H),
1.40 (s, 9x1/3H), 2.0-2.4 (m, 2H), 3.20 (m,
1H), 3.63 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.30 (m, 1H),
5.0-5.2 (m, 1H), 7.52 (d, J=10Hz, 2H),
25 7.83 (d, J=10Hz, 2H)

Os compostos seguintes foram obtidos de modo seme-
lhante ao da Preparação 7 (1).

30 (2) (25,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2-metoxycarbonil-4-fenilsulfo-
nilaminopirrolidina

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.40 (s, 9H), 2.0-2.3
(m, 2H), 3.17 (dd, J=5, 11Hz, 1H), 3.59
(m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.82
35 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 8.8-8.9 (m, 2H)

1 (3) (25,4S)-1-t-Butoxicarbonil-2-metoxicarbonil-4-fenilsul-
fonilaminopirrolidina.

5 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.37 (s, 9H), 1.7-1.9
(m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.3-3.5(m, 2H),
3.74 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.20 (m, 1H),
5.93 (amplo, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.8-7.9
(m, 2H)

10 (4) (2R,4S)-2-Metoxicarbonil-1-fenilsulfonil-4-fenilsulfo-
nilaminopirrolidina.

15 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 2.1-2.2 (m, 2H), 3.18(dd,
J=3, 12Hz, 1H), 3.50 (dd, J=5, 12Hz, 1H),
3.99 (m, 1H), 4.42 (dd, J=5, 8Hz, 1H),
4.75 (d, J=7, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.8-7.9
(m, 1H)

20 (5) (2R, 4R)-2-Metoxicarbonil-1-fenilsulfonil-4-fenilsulfo-
nilaminopirrolidina.

25 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.83 (m, 1H), 2.18 (ddd,
J=6, 10, 15Hz, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.77
(s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.23 (dd, J=2, 6Hz
1H), 5.97 (d, J=10Hz, 1H), 7.4-7.7(m, 6H),
7.7-7.9(m, 4H)

Preparação 8

30 (1) A uma solução de (25,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-(4-cloro-
fenilsulfonilamino)-2-metoxicarbonilpirrolidina (9,01g) em
tolueno (70 ml) foi adicionada, gota a gota, solução molar
1,5 de hidreto de diisobutilalumínio (61,2 mole) em tetra-
35 hidrofurano (40, 8 ml) a -78°C . Depois a mistura foi agitada

1 a -78°C durante 1,5 horas foi adicionado tartarato sódico de
potássio, aquoso saturado, à mistura da reacção e a mistura
foi filtrada através de celite. O sólido foi lavado com aceta
to de etilo e a solução orgânica combinada foi lavada com sal
moura e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evapo
5 rado no vácuo e o resíduo foi cromatografado numa coluna de
gel de sílica com uma mistura de acetato de etilo e n-hexano
(1:2 - 2:1) como eluente para dar (25, 4R)-1-t-butoxicarbo
nil-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-formilpirrolidina(5,51g)
10 como um cristal amarelo claro.

p.f. : $120 - 122^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.43 (s, 9H), 2.16(m, 2H),
3.33 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.85 (m, 1H),
15 4.26 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 7.53 (d, $J=10\text{Hz}$
2H), 7.82 (d, $J=10\text{Hz}$, 2H), 9.4-9.6 (m, 1H)

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhan
te ao da Preparação 8 (1).

20 (2) (25, 4R)-1-t-Butoxicarbonil-2-formil-4-fenilsulfonilamino
pirrolidina.

$^1\text{H-RNM}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.34 (s, $9 \times 3/5\text{H}$), 1.37 (s,
 $9 \times 2/5\text{H}$), 1.94 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.38
25 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.6-
7.7 (m, 3H)
7.8-7.9 (m, 2H), 8.12 (amplo 1H), 9.36
(amplo 1H)

30 (3) (2R, 4S)-2-Formil-1-fenilsulfonil-4-fenilsulfonilaminopir
rolidina.

(4) (2R, 4R)-2-Formil-1-fenilsulfonil-4-fenilsulfonilaminopir
rolidina.

35

Preparação 9

A uma solução de (25,4S)-1-t-butoxicarbonil-2-metoxycarbonil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina (10,0g) em tolueno (70ml) foi adicionada gota a gota solução molar 1,0 de hidreto de diisobutilaluminio em tolueno (70 ml) a -25°C e a mistura resultante foi agitada à mesma temperatura durante 4 horas. Depois, cloreto de amônio, aquoso, saturado, foi adicionado à mistura, sendo agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi filtrada e o filtrado foi extraído com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado para dar (25,4S)-1-t-butoxicarbonil-2-hidroximetil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina (9,44g) como um óleo incolor.

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.82 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.24 (dd, J=3, 12Hz, 1H), 3.47 (dd=3.5, 12Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.8-3.9(m, 2H), 4.03 (dd, J=2.5, 11Hz, 1H), 7.4-7.6(m, 3H), 7.8-7.9(m, 2H)

Preparação 10

A uma solução de piridina (8,5ml) em diclorometano (150ml) foi adicionado trióxido de crômio (5,55g) num banho de gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. à solução foram adicionados celite e uma solução de (25, 4S)-1-t-butoxicarbonil-2-hidroximetil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina (3,4g) em diclorometano (20 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Após ter sido diluída com uma mistura de n-hexano e acetato de etilo (1:1, 150ml), a solução foi passada através de sílica gel e o solvente foi evaporado no vácuo para dar (25,4S)-1-t-butoxicarbonil-2-formil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina como um óleo amarelo claro.

29 ABR 1988

1 Exemplo 1

(1) A uma solução de brometo de (4-carboxibutil)trifenil
fosfônio (17,3 g) em sulfóxido de dimetilo (45 ml) foi adi-
cionado metilsulfinilmetida de sódio [78,0 m mol, prepara-
dos a partir de hidreto de sódio (3,12 g) e sulfóxido de di-
metilo (45 ml)] e a solução foi agitada à temperatura ambien-
te durante 20 minutos. A solução resultante foi adicionado
(2S, 4R)-1-t-butoxicarbonil-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-
-formilpirrolidina (5,06 g) em dimetil sulfóxido (30 ml) e a
mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas.
A mistura de reação foi adicionada água e a solução aquosa
foi lavada com acetato de etilo. A fase aquosa foi ajustada
a pH 2 com ácido clorídrico 1N e extraída com acetato de etilo.
A fase orgânica foi lavada sucessivamente com água e sal-
moura e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evapo-
rado no vácuo e o resíduo foi cromatografado em coluna sobre
gel de sílica com uma mistura de clorofórmio e metanol (40:1)
como um eluente para dar (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-2-[(E e
Z)-5-carboxi-1-pentenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirro-
lidina (7,64 g) como um óleo castanho claro

^1H RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.38 (s, 9x2/3H), 1.39
(s, 9x1/3H, 1.7-1.8 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 4H),
2.3-2.5 (m, 2H), 3.30 (m, 1H),
3.45 (dd, J=5, 12Hz, 1H), 3.86 (m, 1H),
4.58 (m, 1H), 5.2-5.5 (m, 3H), 7.52 (d,
J=10Hz, 1H), 7.83 (d, J=10Hz, 1H)

Os compostos seguintes foram obtidos de modo seme-
lhante ao do Exemplo 1 (1).

(2) (2S,4S)-1-t-Butoxicarbonil-2-/(E e Z)-5-carboxi-1-
-pentenil /-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

1 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.38 (s, 9H), 1.5-1.8
5 (m, 3H), 2.0-2.1 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H),
3.08 (dd, $J=6.5, 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H),
4.44 (m, 1H), 5.2-5.5 (m, 2H), 7.4-7.6 (m,
3H), 7.8-7.9 (m, 2H)

(3) (2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-1-
-pentenil-7-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

10 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.36 (s, 9H), 1.6-1.8
(m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H),
3.2-3.5 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.57 (m, 1H),
15 5.1-5.5 (m, 2H), 5.72 (amplo 1H), 7.4-7.6
(m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H)

(4) (2R,4S)-2- $\angle$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil-7-1-fenil-
sulfonil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

20 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.5-1.8 (m, 2H), 1.9-2.0
(m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 2H),
3.4-3.5 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.45 (m, 1H),
25 5.2-5.5 (m, 2H), 6.27 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H),
7.4-7.6 (m, 6H), 7.6-7.9 (m, 4H)

(5) (2R, 4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil-7-1-fenilsulfo-
nil-4- fenilsulfonilaminopirrolidina.

30 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.4-1.8 (m, 3H), 2.0-2.2
(m, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.13 (m, 1H),
3.50 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.92 (d,
 $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 5.3-5.5 (m, 2H), 7.4-7.7
35 (m, 6H), 7.7-7.9 (m, 4H)

1 (6) (2S,4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-pirrolidina.

p.f. : 149 - 150°C

5 ^1H -RNM (D_2O -NaOD) δ ppm: 1.4-1.8 (m, 3H), 1.98 (m, 3H), 2.07 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.77 (t, J=9Hz, 1H), 3.28 (t, J=9Hz, 1H), 3.56 (m, 1H) 4.43 (m, 1H), 5.0-5.3 (m, 2H), 7.36 (d, J=8Hz, 2H), 7.4-7.7 (m, 6H)

10

(7) (2S, 4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-1-fenilsulfonilpirrolidina

15

(8) (2S,4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-1-(4-metilfenilsulfonil)-pirrolidina

p.f. : 116-119°C

20

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.6-1.8 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.52 (m, 1H) 5.2-5.6 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 2H) 7.6-7.8 (m, 4H)

25

(9) (2S, 4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-1-(4-trifluorometilfenilsulfonil) pirrolidina.

p.f. : 152-154°C

30

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.5-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 5.2-5.3 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 4H), 7.9-8.0 (m, 2H)

35

1 (10) (2S, 4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil-4-(4-cloro-
fenilsulfonilamino)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-pirrolidina

p.f. : 158-160°C

5 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.6-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2
(m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 2H),
3.75 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.48 (m, 1H),
5.15 (d, J=7Hz, 1H), 5.2-5.5 (m, 2H),
10 7.00 (d, J=9Hz, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H),
7.7-7.8 (m, 4H)

(11) (2S, 4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil-4-(4-cloro-
fenilsulfonilamino)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-pirrolidina

15 p.f. : 78-82°C

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.6-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2
(m, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H),
3.72 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.25 (m, 1H),
20 5.4-5.6 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.5-7.6
(m, 2H), 7.7-7.9 (m, 4H)

(12) (2S, 4R)-1-(4-Bromofenilsulfonil)-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-
-1-pentenil-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-pirrolidina

25 p.f. : 116-120°C

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.5-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2
(m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H),
3.75 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.25 (m, 1H),
30 5.4-5.5 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.6-7.7
(m, 4H), 7.7-7.8 (m, 2H)

(13) (2S, 4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-1-pentenil-4-(4-cloro-
fenilsulfonilamino)-1-(4-nitrofenilsulfonil)-pirrolidina

35

p.f. : 70-73°C

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm: 1.6-1.9 (4H, m), 2.03 (1H, m),
2.21 (1H, m), 2.3-2.5 (2H, m), 2.48 (1H, m),
3.6-3.8 (2H, m), 4.62 (1H, m), 5.1-5.3
(2H, m), 5.55 (1H, m), 7.4-7.5 (2H, m),
7.7-7.8 (2H, m), 7.9-8.0 (2H, m), 8.3-8.4
(2H, m)

(14) (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-fenilsulfo
nil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm: 1.6-1.8 (3H, m), 1.9-2.2
(3H, m), 2.38 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.79
(1H, m), 4.52 (1H, m), 5.09 (1H, amplo),
5.2-5.6 (2H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 7.8-7.9
(2H, m)

(15) (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-(4-cloro-
fenilsulfonil)-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

(16) (2S, 4S)-2-[(E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-fenilsul-
fonil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

(17) (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-fenilcar-
bamoil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

(18) (2S, 4R)-1-t-Butoxicarbonil-2-[(E e Z)-4-carboxi-1-bu-
tenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-pirrolidina

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm: 1.39 (9H, s), 1.7-1.9 (2H, m),
2.3-2.5 (4H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.85 (1H, m),
4.67 (1H, m), 5.2-5.5 (2H, m), 5.88 (1H, m),
7.50 (2H, d, J=8Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz)

29 ABR. 1988

1 Exemplo (2)

(1) Uma solução de (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (7,63g) em ácido trifluoroacético aquoso a 75% (48ml) foi agi-
5 tada à temperatura ambiente durante 40 minutos e o solvente foi evaporado no vácuo. Ao resíduo foi adicionado tolueno (50ml) e o solvente foi evaporado no vácuo para dar trifluoroacetato de (2S, 4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino) pirrolidina (7,85g) como um óleo
10 castanho.

$^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.70 (2H, m), 2.0-2.2 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=7Hz), 3.36 (1H, m),
15 3.58 (1H, dd, J=5, 12Hz), 4.06 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.85 (1H, m), 7.68 (2H, d, J=9Hz), 7.88 (2H, d, J=9Hz)

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao do Exemplo 2 (1).

(2) trifluoroacetato de (2S,4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

$^1\text{H-RNM}$ (D_2O) δ ppm: 1.7-1.9 (4H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.3-2.4 (2H, m), 3.3-3.6 (2H, m),
25 4.07 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.46 (1H, m), 5.80 (1H, m), 7.5-7.7 (3H, m), 7.8-7.9 (2H, m)

(3) Trifluoroacetato de (2S,4S)-2- $\angle$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

(4) (2S,4R)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2- $\angle$ (E)-2-(4-metoxycarbonilfenil) vinil] pirrolidina.

35

p.f. : 145-147°C

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.8-2.1 (2H,m), 2.85 (1H,dd, J=4,11Hz), 3.28 (1H,dd, J=6, 11Hz), 3.90 (3H,s), 3.8-4.0 (2H,m), 6.20 (1H,dd, J=7,16Hz), 6.51 (1H,d, J=16Hz), 7.36 (2H,d, J=8.5Hz), 7.49 (2H,d, J=8.5Hz), 7.83 (2H, d, J=8.5Hz), 7.94 (2H,d, J=8.5Hz)

Exemplo 3

(1) A uma solução de trifluoroacetato de (2S,4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil-4-(4-clorofenilsulfonilamino) pirrolidina (7,85g) em diclorometano (80 ml) foram adicionados trietilamina (8,98 ml) e cloreto de 4-clorobenzenosulfonilo (3,40 g) sob um banho de gelo arrefecido e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 1,5 horas. A solução foi lavada sucessivamente com ácido clorídrico diluído e água e a fase orgânica foi extraída com hidróxido de sódio aquoso 1N. A fase aquosa foi lavada com acetato de etilo e o pH ajustado para 3 com ácido clorídrico 3N. A solução aquosa foi extraída com acetato de etilo e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi cromatografado numa coluna sobre gel de sílica com clorofórmio como eluente, para dar (2S,4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (2,03g) com um cristal amarelo claro.

p.f. : 149-150°C

^1H -RNM (D_2O -NaOD) δ ppm: 1.4-1.8 (m,3H), 1.93 (m, 3H), 2.07 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.77 (t, J=9Hz, 1H), 3.28 (t, J=9Hz, 1H), 3.56 (m,1H), 4.43 (m, 1H), 5.0-5.3 (m, 2H), 7.36 (d, J=8Hz, 2H), 7.4-7.7 (m, 6H)

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao do Exemplo 3 (1).

(2) (2S,4R)-2- $\int$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil/-4-(4-clorofenil sulfonilamino)-1-fenilsulfonilpirrolidina.

(3) (2S,4R)-2- $\int$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil/-4-(4-clorofenil sulfonilamino)-1-(4-metilsulfonil)pirrolidina

p. f. : 116- 119°C

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.6-1.8 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.2-5.6 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 4H)

(4) (2S, 4R)-2- $\int$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil/-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-1-(4-trifluorometilfenilsulfonil)pirrolidina

p. f. : 152-154°C

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.5-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 5.2-5.3 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 4H), 7.9-8.0 (m, 2H)

(5) (2S, 4R)-2- $\int$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil/-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-1-(4-metoxifenilsulfonil)pirrolidina

p.f. : 158-160°C

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.6-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.48 (m, 1H), 5.15 (d, J=7Hz, 1H), 5.2-5.5 (m, 2H), 7.00 (d, J=9Hz, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 4H)

1 (6) (2S,4R)-2-[(E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina

p. f. : 78-82°C

5 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.6-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.7-7.9 (m, 4H)

10

(7) (2S,4R)-1-(4-Bromofenilsulfonil)-2-[(E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina

p.f. : 116-120°C

15

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.5-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.4-5.5 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.7-7.8 (m, 2H)

20

(8) (2S,4R)-2-[(E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-1-(4-nitrofenilsulfonil)pirrolidina

p.f. : 70-73°C

25

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.6-1.9 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 5.1-5.3 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.9-8.0 (m, 2H), 8.3-8.4 (m, 2H)

30

(9) (2S,4R)-2-[(E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-fenilsulfonil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina.

35

29. ABR. 1988

1 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.6-1.8 (m, 3H), 1.9-2.2
(m, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 2H),
3.79 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.09 (amplo 1H),
5.2-5.6 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.8-7.9
5 (m, 2H)

(10) (2S, 4R)-2- $\int$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil $\int$ -1-(4-clorofenilsulfonil)-4-fenilsulfonilaminopirrolidina.

10 (11) (2S, 4S)-2- $\int$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil $\int$ -1-fenil-sulfonil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

(12) (2S, 4R)-1-t-Butóxicarbonil-2- $\int$ (E e Z)-5-carboxi-1-pentenil $\int$ -4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina

15

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.38 (s, $9 \times 2/3\text{H}$), 1.39 (s, $9 \times 1/3\text{H}$), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 4H),
2.3-2.5 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.45 (dd, $J=5$, 12Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.2-5.5
20 (m, 3H), 7.52 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H)

25 (13) (2S, 4S)-1-t-Butoxicarbonil-2- $\int$ (E e Z)-5-carboxi-1-pentenil $\int$ -4-fenilsulfonilaminopirrolidina

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.38 (s, 9H), 1.5-1.8 (m, 3H),
2.0-2.1 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 3.08 (dd, $J=6.5$, 10.5Hz, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H, 4.44
30 (m, 1H), 5.2-5.5 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H),
7.8-7.9 (m, 2H)

(14) (2S, 4R)-1-t-Butoxicarbonil-2- $\int$ (E e Z)-5-carboxi-1-pentenil $\int$ -4-fenilsulfonilamino pirrolidina
35

1 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.36 (s, 9H), 1.6-1.8
(m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H),
3.2-3.5 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.57 (m, 1H),
5.1-5.5 (m, 2H), 5.72 (amplo 1H), 7.4-7.6
5 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H)

(15) (2R, 4S)-2- $\int$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil $\int$ -1-fenil-sulfonil-4-fenilsulfolaminopirrolidina

10 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.5-1.8 (m, 2H), 1.9-2.0
(m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 2H),
3.4-3.5 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.45 (m, 1H),
5.2-5.5 (m, 2H), 6.27 (d, J=6Hz, 1H),
15 7.4-7.6 (m, 6H), 7.6-7.91 (m, 4H)

(16) (2R, 4R)-2- $\int$ (E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil $\int$ -1-fenil-sulfonil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

20 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.4-1.8 (m, 3H), 2.0-2.2
(m, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.13 (m, 1H),
3.50 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.92 (d,
J=6.5Hz, 1H), 5.3-5.5 (m, 2H), 7.4-7.7
25 (m, 6H), 7.7-7.9 (m, 4H)

(17) 2S, 4R)-1-Butilsulfonil-2- $\int$ (E e Z)-5-carboxi-1-pentenil $\int$ -4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina

30 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 0.91 (2H, t, J=7Hz),
1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 2.1-2.3
(3H, m), 2.3-2.4 (2H, m), 2.95 (2H, m)
3.30 (1H, m), 3.50 (1H, m), 4.73 (1H, m),
5.2-5.4 (1H, m), 5.4-5.7 (1H, m), 5.77 (1H,
35 d, J=6.5Hz), 7.51 (2H, d, J=9Hz), 7.83 (2H,
d, J=9Hz)

- 1 (18) (2S, 4R)-1-Benzoil-2- γ -(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil- γ -4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina

5 $^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.7-2.0 (4H, m), 2.1-2.5 (5H, m), 3.33 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.92 (1H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 7.3-7.5 (7H, m), 7.6-7.8 (2H, m)

- 10 (19) (2S" 4R)-2- γ -(E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil- γ -1-(4-metoxifenilsulfonil)-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

pf : 130-131°C

15 $^1\text{H-RNM}$ ($\text{D}_2\text{O-N}_a\text{OD}$) δ ppm : 1.3-1.4 (4H, m), 1.7-2.0 (4H, m), 2.58 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.20 (1H, m), 4.9-5.2 (2H, m), 6.9-7.0 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.5-7.6 (4H, m)

- 20 (20) (2S, 4R)-2- γ -(E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil- γ -1-(4-metilfenilsulfonil)-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

- 25 (21) (2S, 4R)-1-(4-Bromofenilsulfonil)-2- γ -(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil- γ -4-fenilsulfonilaminopirrolidina

- (22) (2S, 4R)-2- γ -(E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil- γ -4-fenilsulfonilamino-1-trifluorometilsulfonil)pirrolidina

pf : 108-110°C

30 $^1\text{H-RNM}$ ($\text{D}_2\text{O-NaOD}$) δ ppm : 1.5-1.7 (3H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.2 (4H, m), 3.34 (1H, m), 3.49 (1H, m), 4.43 (1H, m), 5.3-5.6 (2H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.6-8.0 (6H, m)

- 35 (23) (2S, 4R)-2- γ -(E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil- γ -1-(4-nitrofenilsulfonil)-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

1 pf : 132-134°C

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm : 1.6-1.9 (3H, m), 1.9-2.1
(2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.3-2.4 (2H, m),
3.42 (1H, m), 3.63 (1H, m), 4.57 (1H, m),
5 5.3-5.6 (2H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 7.7-7.8
(2H, m), 7.9-8.0 (2H, m), 8.3-8.4 (2H, m)

10 (24) (2S, 4R)-2-[(E,e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-(4-
-fluorofenilsulfonil)-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

(25) (2S, 4R)-1-Butilsulfonil-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pen-
tenil]-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

15 (26) (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-4-fenil-
sulfonilamino-1-(2-tienilsulfonil)pirrolidina

(27) (2S, 4R)-2-[(E e Z)-4-Carboxi-1-butenil]-1-(cloro-
fenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina

20 ¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm : 1.6-1.9 (2H, m), 2.04 (1H, m),
2.3-2.5 (3H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.77 (1H, m),
4.68 (1H, m), 5.23 (1H, m), 5.3-5.6 (1H, m),
5.76 (1H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.6-7.9 (4H, m)

25 (28) (2S, 4R)-1-(4-Clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenil-
sulfonilamino)-2-[(E)-2-(4-metoxycarbonilfenil)vinil]-pirro-
lidina

30 pf : 168-169°C

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm : 1.9-2.1 (2H, m), 3.32 (1H,
dd, J=4, 11Hz), 3.49 (1H, dd, J=5.5, 11Hz),
3.92 (3H, s), 4.47 (1H, q, J=7Hz), 4.87
(1H, d, J=7.5Hz), 5.92 (1H, dd, J=7.5, 16Hz),
6.47 (1H, d, J=16Hz), 7.28 (2H, d, J=8.5Hz),
35 7.41 (2H, d, J=8.5Hz), 7.51 (2H, d, J=8.5Hz),

~~29 APR 1988~~

5 Exemplo 4

Uma mistura de (2S, 4R)-2-[(E e Z)]-5-carboxi-1-pentenil]-4-fenilsulfonilaminopirrolidina (169 mg), trietilamina (0,070 ml) e fenil isocianato (0,060 ml) em metanol (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e foi adicionada a água. A solução foi extraída com clorofórmio e a fase orgânica foi lavada com salmoura. Depois da solução ser seca sobre sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi cromatografado em coluna sobre gel de sílica, com uma mistura de clorofórmio e metanol (40:1) como eluente, para dar (2S, 4R)-2-[(E e Z)]-5-carboxi-1-pentenil]-1-fenil-carbamoil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina (51 mg) como um óleo.

Exemplo 5

(1) Uma solução de (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenil-sulfonilamino)pirrolidina (300 mg) numa mistura de metanol (0,5 ml), hidróxido de sódio aquoso 1N (0,6 ml) e água foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e a solução foi lavada com diclorometano. A fase aquosa foi submetida a uma coluna de "Diaion HP 20" [Marca Registrada: preparada por Mitsubishi Chemical Industries] e lavada com água. A eluição foi realizada com metanol aquoso a 50% e o eluato foi liofilizado para dar sal sódico de (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-pirrolidina (220 mg) como um pó branco.

pf : 114-121°C (dec.)

¹H-RNM (D₂O-NaOD) δ ppm : 1.4-1.7 (m, 4H), 1.9-2.2 (m, 4H), 2.78 (m, 1H), 3.37 (m, 1H),

1 3.63 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.2-5.5 (m, 2H),
 7.4-7.8 (m, 8H)

5 Os compostos seguintes foram obtidos de modo se-
melhante ao Exemplo 5 (1).

(2) Sal sódico de (2S, 4R)-2- $\int$ (E e Z)-5-carboxi-1-
-pentenil $\int$ -4-(4-clorofenilsulfonilamino)-1-fenilsulfonilpir-
rolidina.

10 $^1\text{H-RNM}$ (D_2O) δ ppm : 1.60 (m, 2H), 1.83 (m, 2H),
 2.03 (m, 2H), 2.16 (t, J=7Hz, 2H), 3.39
 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.38
 (q, J=8.5Hz, 1H), 5.3-5.6 (m, 2H), 7.6-7.9
15 (m, 9H)

(3) Sal sódico de (2S, 4R)-2- $\int$ (E e Z)-5-carboxi-1-
-pentenil $\int$ -1-fenilsulfonil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina.

20 $^1\text{H-RNM}$ (D_2O) δ ppm : 1.5-1.7 (m, 2H), 1.7-1.8
 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.15 (m, 2H),
 3.33 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.70 (m, 1H),
 4.38 (m, 1H), 5.3-5.6 (m, 2H), 7.5-7.9
25 (m, 10H)

(4) Sal sódico de (2S, 4R)-2- $\int$ (E e Z)-5-carboxi-1-
-pentenil $\int$ -1-(4-clorofenilsulfonil)-4-fenilsulfonilaminopir-
rolidina

30 $^1\text{H-RNM}$ (D_2O) δ ppm : 1.4-1.6 (m, 2H), 1.74 (m, 1H),
 1.89 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.12 (m, 2H),
 3.2-3.5 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.42 (m, 1H),
 5.1-5.3 (m, 1H), 5.3-5.6 (m, 1H), 7.4-7.7
35 (m, 9H)

1 (5) Sal sódico de (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pent
tenil]-1-fenilcarbamoil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina.

5 $^1\text{H-RNM}$ (D_2O) δ ppm : 1.5-1.7 (m, 2H), 1.78 (m, 1H),
2.0-2.2 (m, 5H), 3.28 (dd, J=5, 11Hz, 1H),
3.57 (dd, J=6, 11Hz, 1H), 3.88 (m, 1H),
4.72 (m, 1H), 5.3-5.6 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 3H),
7.3-7.4 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.8-7.9
10 (m, 2H)

(6) Sal sódico de (2S, 4S)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pen
tenil]-1-fenilsulfonil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

15 $^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.4-1.7 (m, 4H), 2.0-2.2
(m, 4H), 2.9-3.2 (m, 3H), 3.37 (dd, J=6, 12Hz),
4.28 (m, 1H), 5.4-5.5 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 1OH)

20 (7) Sal sódico de (2S, 4S)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pen
tenil]-1-fenilsulfonil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

25 $^1\text{H-RNM}$ (D_2O) δ ppm : 1.5-1.7 (m, 2H), 1.81 (m, 1H),
2.03 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 3.40 (m, 1H),
3.56 (dd, J=4.5, 11.5Hz, 1H), 3.7 (m, 1H),
4.38 (m, 1H), 5.3-5.6 (m, 2H), 7.5-7.9 (m,
1OH)

30 (8) Sal sódico de (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pen
tenil]-1-fenilsulfonil-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

35 $^1\text{H-RNM}$ (D_2O) δ ppm : 1.4-1.7 (m, 4H), 2.0-2.2 (m,
4H), 2.9-3.2 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 4.28 (m,
1H), 5.4-5.6 (m, 2H), 7.5-7.8 (m, 1OH)

1 (9) Sal sódico de (2S, 4R)-1-butilsulfonil-2- $\angle$ (E e Z)-
-5-carboxi-1-pentenil $\int$ -4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirroli-
dina

5 $^1\text{H-RNM}$ (D_2O) δ ppm : 0.92 (3H, t, J=7Hz), 1.4-1.5
(3H, m), 1.5-1.8 (4H, m), 2.0-2.2 (5H, m),
3.0-3.2 (2H, m), 3.4-3.5 (2H, m), 3.83
(1H, m), 4.65 (1H, m), 5.3-5.7 (2H, m),
7.61 (2H, m), J=9Hz), 7.84 (2H, d, J=9Hz)

10 (10) Sal sódico de (2S, 4R)-1-benzoil-2- $\angle$ (E e Z)-5-carbo-
xi-1-pentenil $\int$ -4-(4-clorofenilsulfonilamino)-pirrolidina.

15 $^1\text{H-RNM}$ (D_2O) δ ppm : 1.1-1.4 (1H, m), 1.6-1.8
(1H, m), 1.90 (1H, m), 2.06 (1H, m),
2.1-2.3 (3H, m), 3.02 (1H, m), 3.5-3.7
(1H, m), 3.98 (1H, m), 4.7-5.1 (2H, m),
5.37 (1H, m), 5.5-5.7 (1H, m) 7.3-7.5
(5H, m), 7.62 (2H, m), 7.90 (2H, m)

20 (11) Sal sódico de (2S, 4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-1-pen-
tenil $\int$ -1-(4-metilfenilsulfonil)-4-fenilsulfonilamino-pirro-
lidina.

25 pf : 109-113°C

30 $^1\text{H-RNM}$ (D_2O) δ ppm : 1.5-1.7 (3H, m), 1.7-1.9
(2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m),
2.47 (3H, s), 3.53 (1H, m), 3.68 (1H, m),
4.33 (1H, m), 5.3-5.6 (2H, m), 7.4-7.8 (9H, m).

35 (12) Sal sódico de (2S, 4R)-1-(4-bromofenilsulfonil)-2-
- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-1-pentenil $\int$ -4-fenilsulfonilaminopirroli-
dina

1 pf : 108-112°C

¹H-RNM (D₂O) δ ppm : 1.4-1.7 (3H, m), 1.8-2.2 (6H, m), 3.51 (1H, m), 3.64 (1H, m), 4.37 (1H, m), 5.3-5.6 (2H, m), 7.6-7.9 (5H, m)

5

(13) Sal sódico de (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-1-(4-fluorofenilsulfonil)-4-fenilsulfonilaminopirrolidina .

10

pf : 94-98°C

¹H-RNM (D₂O) δ ppm : 1.3-1.6 (4H, m), 1.72 (1H, m), 1.8-2.1 (3H, m), 2.70 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.47 (1H, m), 4.36 (1H, m), 5.3-5.7 (2H, m), 7.3-7.4 (5H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m)

15

(14) Sal sódico de (2S, 4R)-1-butilsulfonil-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-4-fenilsulfonilaminopirrolidina

20

pf : 96-98°C

¹H-RNM (D₂O) δ ppm : 0.78 (3H, t, J=7Hz), 1.2-1.4 (2H, m), 1.4-1.7 (5H, m), 1.8-2.1 (5H, m), 2.86 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.56 (1H, m), 4.50 (1H, m), 5.2-5.4 (2H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 7.6-7.7 (2H, m)

25

(15) Sal sódico de (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-4-fenilsulfonilamino-1-(2-tienilsulfonil)pirrolidina

30

pf : 110-112°C

¹H-RNM (D₂O) δ ppm : 1.5-1.7 (3H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.0-2.2 (4H, m), 3.45 (1H, m), 3.61 (1H, m), 4.47 (1H, m), 5.3-5.6 (2H, m), 7.31 (1H, m), 7.6-7.8 (6H, m), 7.92 (1H, m)

35

1 (16) Sal sódico de (2S, 4R)-2-[(E e Z)-4-carboxi-1-butenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-pirrolidina

5 pf : 60-64°C

^1H -RNM (D_2O) δ ppm : 1.6-1.8 (2H, m), 2.0-2.4 (4H, m),
3.18 (1H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 4.14 (1H, m),
4.8-5.0 (1H, m), 5.1-5.4 (1H, m), 7.2-7.4
(4H, m), 7.6-7.9 (4H, m)

10

Exemplo 6

15 A (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-pirrolidina, bruta, que foi obtida por tratamento de trifluoroacetato de (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-4-(4-clorofenilamino)-pirrolidina (8,14 g) de modo semelhante ao do Exemplo 3(1), foi cromatografada numa coluna sobre gel de sílica (Wakogel C 300, preparada por Wako Pure Chemical Industries Ltd., 200 g) com clorofórmio como eluente.

20

Obteve-se (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (2,50 g) do primeiro eluato.

25

pf : 150.5-151.5°C

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.5-1.8 (m, 3H), 2.03 (m, 1H),
2.1-2.2 (m, 2H), 2.41 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.4-3.5
(m, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.56 (q, J=7Hz, 1H),
5.25 (dd, J=10.5, 9Hz, 1H), 5.48 (dt, J=10.5,
7.5Hz, 1H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.7-7.8 (m, 4H)

30

35

Obteve-se (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (650 mg) do segundo eluato.

1 pf : 111-113°C

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm : 1.6-1.8 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H),
1.9-2.1 (m, 2H), 2.31 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.22
(dd, J=5, 10Hz, 1H), 3.42 (dd, J=5.5, 10Hz, 1H),
5 3.83 (m, 1H), 4.23 (q, J=6Hz, 1H), 5.17
(dd, J=7.5, 15.5Hz, 1H), 5.53 (dt, J=15.5, 6.5Hz
1H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.65-7.8 (m, 4H)

10 Exemplo 7

A (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-1-(4-
-clorofenilsulfonil)-4-fenilsulfonilaminopirrolidina, bruta,
que foi obtida por tratamento de trifluoroacetato (2S, 4R)-2-
-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-4-fenilsulfonilaminopirroli-
15 dina (29,9 g) de modo semelhante ao do Exemplo 3(1), foi cro-
matografada numa coluna sobre gel de sílica (Wakogel C 300,
700 g), com clorofórmio como eluente.

Obteve-se (2S, 4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-
-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-fenilsulfonilaminopirrolidina
20 (10,5 g) do primeiro eluato.

P.f. : 121-123°C

¹H-RNM(CDCl₃ + CD₃OD) δ ppm: 1.5-1.8 (m, 3H), 1.92
25 (m, 1H), 2.11 (q, J=6.5Hz, 2H), 2.33
(t, J=6.5Hz, 2H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.68 (m, 1H),
4.46 (q, J=8Hz, 1H), 5.37 (dd, J=10.5, 10Hz,
1H), 5.45 (dt, J=10.5, 7Hz, 1H), 7.5-7.7
(m, 5H), 7.7-7.9 (m, 4H)

30 Obteve-se (2S, 4R)-2-[(E)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-
(4-clorofenilsulfonil)-4-fenilsulfonilaminopirrolidina
(1,55g) do segundo eluato.

p.f. : 155-156°C

^1H -RNM (CDCl_3) + CD_3OD) δ ppm: 1.6-1.7 (m, 2H), 1.7-1.8, (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.28 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.18 (dd, J=5.5, 10.5Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.28 (q, J=6.5Hz, 1H), 5.20 (dd, J=8, 15.5Hz, 1H), 5.54 (dt, J=15.5, 6.5Hz, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.75-7.85 (m, 2H)

Exemplo 8

A uma solução de (2S,4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonil-amino)pirrolidina (330mg) em acetato de etilo (15 ml) foi adicionada uma solução de diazometano em dietil éter a 0°C e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 10 minutos. O solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi solidificado com n-hexano para (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamina)-2-[(E e Z)-5-metoxicarbonil-1-pentenil]-pirrolidina (321 mg) como um pó branco.

p.f. : 87 - 89°C

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.5-1.9 (3H, m), 1.9-2.1 (3H, m), 2.2-2.4 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.71 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.96 (1H, d, J=6.5Hz), 5.2-5.6 (2H, m), 7.4-7.5 (4H, m), 7.6-7.8 (4H, m)

Exemplo 9

Uma solução de (2S,4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (400 mg) em metanol (15 ml) foi hidrogenada sob pressão média (2atm.) na presença de paládio sobre carbono a 10% durante 7 horas. Depois da remoção do catalisador, o sol

29. ABR. 1988

1 vente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi solidificado com
dietyl éter para dar (2R,4R)-2-(5-carboxipentil)-1-(4-clorofe
nilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (164mg)
sob forma de pó branco.

5

p.f. : 124-125°C

10

$^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.2-1.4 (4H, m), 1.5-1.7
(3H, m), 1.7-1.9 (3H, m), 2.35 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$)
3.09 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.6-3.9 (2H, m),
7.4-7.6 (4H, m), 7.7-7.9 (4H, m)

Exemplo 10

15

A uma suspensão de cloreto de trifenil(4-metoxicar-
bonilbenzil) fosfônio (88,49g) em tetrahydrofurano (500ml),
foi adicionado hidreto de sódio (4,75g) em porções, sob um
banho de gelo com arrefecimento e a mistura foi agitada num
banho de gelo durante 1 hora.

20

25

30

35

A suspensão amarela resultante foi adicionada gota
a gota uma solução de (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-(4-cloro-
fenilsulfonilamino)-2-formilpirrolidina (70,0g) em tetrahydro-
furano (200ml) sob um banho de gelo com arrefecimento e a
mistura foi agitada num banho de gelo durante 1 hora. À mis-
tura foram adicionados cloreto de amônio aquoso saturado
(50 ml) e acetato de etilo (1,5 l) e a solução foi lavada
sucessivamente com água e salmoura. A camada orgânica foi se-
ca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado no
vácuo para dar uma (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-(4-clorofe-
nilsulfonilamino)-2-[(E e Z)-2-(4-metoxycarbonilfenil)vinil]
pirrolidina, bruta. O produto bruto foi separado usando uma
coluna de gel de sílica (1kg) com uma mistura de n-hexano e
acetato de etilo (4:1 - 2:1) como um eluente para dar (2S,4R)
-1-t-butoxicarbonil-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-[(Z)-2-
(4-metoxycarbonilfenil)vinil]pirrolidina (isômero Z, 15,98g

1 polar menos) como um pó branco e (2S, 4R)-1-t-butoxicarbonil-
-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-[(E)-2-(4-metoxycarbonilfenil)
-vinil]pirrolidina (isômero E, 21,94 g, polar mais) como um
pó branco.

5

Isômero Z

p.f. : 178-179°C

10

$^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.29 (9H, s), 1.8-2.3 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.51 (1H, dd, J=6, 11Hz), 3.89 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.78 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.60 (1H, dd, J=9, 11.5Hz), 6.48 (1H, d, J=11.5Hz), 7.2-7.4 (2H, m), 7.48 (2H, d, J=8.5Hz), 7.82 (2H, d, J=8.5Hz), 8.02 (2H, d, J=8.5Hz)

15

Isômero E

20

p.f. : 164-165°C

25

$^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.39 (9H, s), 1.9-2.2 (2H, m), 3.24 (1H, dd, J=5, 11Hz), 3.55 (1H, dd, J=6, 11.5Hz), 3.91 (3H, s), 3.8-4.0 (1H, m), 4.49 (1H, m), 4.91 (1H, m), 6.12 (1H, dd, J=6.5, 15.5Hz), 7.37 (2H, d, J=8.5Hz), 7.50 (2H, d, J=8.5Hz), 7.82 (2H, d, J=8.5Hz), 7.97 (2H, d, J=8.5Hz)

30

Exemplo 11

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao do Exemplo 10.

35

(2S, 4R)-1-t-Butoxicarbonil-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-[(Z)-2-(3-metoxycarbonilfenil)vinil]pirrolidina.

p.f. : 154-156°C

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm : 1.28 (9H, s), 1.8-2.1 (2H, m),
3.30 (1H, dd, J=5, 12Hz), 3.56 (1H, dd,
J=6, 12Hz), 3.89 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.79
(1H, m), 4.93 (1H, d, J=7Hz), 5.58 (1H, dd,
J=9, 12.5Hz), 6.48 (1H, d, J=12.5Hz),
7.3-7.5 (4H, m), 7.83 (2H, d, J=8.5Hz), 7.92
(2H, m)

(2S, 4R)-1-t-Butoxicarbonil-4-(4-clorofenilsulfonil-
amino-2-[(E)-2-(3-metoxycarbonil)vinil]pirrolidina.

p.f. : 126-128°C

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm : 1.40 (9H, s), 1.8-2.1 (2H, m),
3.24 (1H, dd, J=5.5, 11Hz), 3.57 (1H, dd,
J=6, 11Hz), 3.92 (3H, s), 3.97 (1H, m),
4.49 (1H, m), 4.88 (1H, m), 6.09 (1H, dd,
J=6.5, 16Hz), 6.43 (1H, d, J=16Hz), 7.49 (1H,
t, J=7.5Hz), 7.4-7.6 (3H, m), 7.33 (2H, d,
J=8.5Hz), 7.92 (1H, d, J=7Hz), 8.03 (1H, s)

Exemplo 12

(1) Uma solução de (2S, 4R)-1-t-butoxicarbonil-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-[(Z)-2-(4-metoxycarbonilfenil)vinil]pirrolidina (15,5 g) em ácido trifluoroacético aquoso a 90% (100 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e o solvente foi evaporado no vácuo. O resíduo foi suspenso em clorofórmio (200 ml) e a solução foi ajustada para pH8 com bicarbonato de sódio aquoso saturado. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado no vácuo e o sólido residual foi recolhido por filtração para dar (2S, 4R)-4-(4-clorofenil

1 sulfonilamino-2- $\text{[(Z)-2-(4-metoxicarbonilfenil)vinil]}$ pirrolidina (11,9 g) como um pó branco.

5 p.f. : 189-190°C

$^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.7-2.2 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=4.5, 11.5\text{Hz}$), 3.18 (1H, dd, $J=6, 11.5\text{Hz}$), 3.88 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.08 (1H, m), 5.61 (1H, dd, $J=9.5, 11.5\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

15 Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao do Exemplo 12(1).

(2) (2S, 4R)-4-(4-Clorofenilsulfonilamino)-2- $\text{[(Z)-2-(3-metoxicarbonilfenil)vinil]}$ pirrolidina .

20 $^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.75 (1H, dd, $J=7.5, 14\text{Hz}$), 1.91 (1H, m), 2.74 (1H, dd, $J=5, 12\text{Hz}$), 3.26 (1H, dd, $J=6, 12\text{Hz}$), 3.90 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.13 (1H, m), 5.62 (1H, dd, $J=9.5, 12\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7.3-7.5 (5H, m), 7.7-8.0 (3H, m)

(3) (2S, 4R)-4-(4-Clorofenilsulfonilamino)-2- $\text{[(E)-2-(3-metoxicarbonilfenil)vinil]}$ pirrolidina

30 $^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.8-2.0 (2H, m), 2.93 (1H, dd, $J=4.5, 11.5\text{Hz}$), 3.32 (1H, dd, $J=6, 11.5\text{Hz}$), 3.90 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.05 (1H, m), 6.28 (1H, dd, $J=7.5, 16.5\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.4-7.5 (3H, m), 7.7-7.9 (3H, m), 8.00 (1H, m)

29 ABR 1988

1 Exemplo 13

(1) A uma suspensão de (2S, 4R)-4-(4-clorofenilsulfonylamino)-2-[(Z)-2-(4-metoxycarbonilfenil)vinil]-pirrolidina (11,5 g) em diclorometano (200 ml) foram adicionados trietilamina (3,80 ml) e cloreto de 4-clorobenzenosulfonilo (5,77 g) sob um banho de gelo com arrefecimento e a mistura foi à temperatura ambiente durante 1 hora. A solução foi lavada sucessivamente com ácido clorídrico diluído, bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado no vácuo e o sólido residual foi recolhido por filtração para dar (2S, 4R)-1-(4-clorofenilsulfonyl)-4-(4-clorofenilsulfonylamino)-2-[(Z)-2-(4-metoxycarbonilfenil)-vinil]-pirrolidina (15,71 g) como um pó branco.

15

p.f. : 171-172°C

20

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm : 1.8-2.1 (2H, m), 3.30 (1H, dd, J=4, 11Hz), 3.53 (1H, dd, J=5.5, 11Hz), 3.81 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.53 (1H, m), 5.58 (1H, dd, J=9. 11.5Hz), 6.43 (1H, d, J=11.5Hz), 7.25 (2H, d, J=8.5Hz), 7.33 (2H, d, J=8.5Hz), 7.45 (2H, d, J=8.5Hz), 7.50 (2H, d, J=8.5Hz), 7.75 (2H, d, J=8.5Hz), 8.04 (2H, d, J=8.5Hz)

25

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao do Exemplo 13(1).

30

(2) (2S, 4R)-1-(4-Clorofenilsulfonyl)-4-(4-clorofenilsulfonylamino)-2-[(Z)-2-(3-metoxycarbonilfenil)vinil]-pirrolidina

35

p.f. : 203-204°C

¹H-RNM (DMSO-d₆) δ ppm : 1.8-1.9 (2H, m), 3.23 (1H, dd, J=4.5, 11Hz), 3.50 (1H, dd, J=5.5, 11Hz), 3.65 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.40 (1H, m),

5.68 (1H, dd, J=9, 11.5Hz), 6.54 (1H, d, J=11.5Hz), 7.4-8.0 (12H, m)

(3) (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonil-amino)-2-[(E)-2-(3-metoxycarbonilfenil)vinil]-pirrolidina.

p.f. : 138-139°C

^1H -RNM (DMSO- d_6) δ ppm: 1.7-1.9 (2H, m), 3.13 (1H, dd, J=5, 9.5Hz), 3.53 (1H, dd, J=6.5, 9.5Hz), 3.78 (1H, m), 4.33 (1H, m), 6.23 (1H, dd, J=7.5, 16Hz), 6.57 (1H, d, J=16Hz), 7.4-8.0 (12H, m)

Exemplo 14

(1) Uma solução de (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-[(Z)-2-(4-metoxycarbonilfenil)vinil]-pirrolidina (15,0g) numa mistura de metanol (100ml) e hidróxido de sódio aquoso 1N (75ml) foi agitada a 50°C durante 4 horas e o solvente volátil foi evaporado no vácuo. A solução aquosa residual foi ajustada para pH1 com ácido clorídrico concentrado. O precipitado branco foi recolhido por filtração e lavado com água para dar (2S,4R)-2-[(Z)-2-(4-carboxifenil)vinil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (14,50g) como um pó branco.

p.f. : 206-208°C (dec,)

^1H -RNM (DMSO- d_6) δ ppm: 1.8-2.0 (2H, m), 3.31 (1H, dd, J=3.5, 10.5Hz), 3.51 (1H, dd, J=5.5, 10.5Hz), 4.40 (1H, m), 5.68 (1H, dd, J=9.5, 11.5Hz), 6.54 (1H, d, J=11.5Hz), 7.32 (2H, d, J=8Hz), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.47 (2H, d, J=8Hz), 7.67 (2H, d, J=8Hz), 7.78 (2H, d, J=8Hz), 7.95 (2H, d, J=8Hz)

1 Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao do Exemplo 14(1).

(2) (2S,4R)-2- $\int$ (E)-2-(4-carboxifenil)vinil $\int$ -1-(4-clorofenil-sulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina

5

p.f. : 168-171°C (dec.)

10

^1H -RNM (DMSO- d_6) δ ppm: 1.7-1.9 (2H,m), 3.08 (1H,dd,J=6,11Hz), 3.46 (1H, m), 3.78 (1H,m), 4.32 (1H,m), 6.30 (1H,dd, J=7,16Hz), 6.53 (1H,d,J=16Hz), 7.47 (2H, d, J=8.5Hz), 7.6-7.7 (4H,m), 7.7-7.8 (4H,m), 7.88 (2H,d, J=8.5Hz), 8.00 (1H, d, J=6Hz)

15

(3) (2S,4R)-2- $\int$ (Z)-2-(3-carboxifenil)vinil $\int$ -1-(4-clorofenil-sulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina.

p.f. : 127-130°C

20

^1H -RNM (DMSO- d_6) δ ppm: 1.8-1.9 (2H,m), 3.23 (1H, dd, J=4.5, 10.5Hz), 3.50 (1H, dd, J=5,10.5 Hz), 3.63 (1H,m), 4.41 (1H, m), 5.67 (1H,dd, J=9.5, 12Hz), 6.54 (1H,d,J=12Hz), 7.4-8.0 (12H,m)

25

(4) (2S,4R)-2- $\int$ (E)-2-(3-Carboxifenil)vinil $\int$ -1-(4-clorofenil-sulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-pirrolidina

p.f. : 119-121°C

30

^1H -RNM (DMSO- d_6) δ ppm: 1.7-1.9 (2H,m), 3.12 (1H, dd, J=5,9.5Hz), 3.50 (1H, dd, J=6.5, 9.5Hz), 3.79 (1H, m), 4.31 (1H, m), 6.23 (1H,dd, J=7.5, 16Hz), 6.57 (1H,d,J=16Hz), 7.4-8.0 (12H,m)

35

29. ABR. 1988

Exemplo 15

(1) Uma mistura de hidrato de L-lisina (4,01g) e (2S,4R)-2-
[(Z)-5-carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-
clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (12,0g) foi dissolvida numa
mistura de água quente (9ml) e etanol quente (170ml) e a
solução foi arrefecida até à temperatura ambiente. O precipi-
tado (cristal branco) foi recolhido por filtração, lavado com
etanol e seco no vácuo para dar sal de L-lisina de (2S,4R)-
-2-[(Z)-5-carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-
(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (13,4g) como cristais
brancos.

p.f. : 176-178°C

¹H-RNM (D₂O-NaOD) δ ppm: 1.2-1.4 (5H, m), 1.5-
1.7 (5H, m), 1.98 (2H, m), 2.09 (2H, t, J=7.5
Hz), 2.53 (2H, t, J=7.5Hz), 2.77 (1H, t, J=
8.5Hz), 3.18 (1H, t, J=7Hz), 3.31 (1H, m),
3.59 (1H, m), 4.44 (1H, m), 5.1-5.4 (2H, m),
7.4-7.7 (8H, m)

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante
ao do Exemplo 15 (1).

(2) Sal de L-arginina de (2S,4R)-2-[(Z)-5-carboxi-1-pentenil]-
-1-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidi-
na.

p.f. : 139-145°C

¹H-RNM (D₂O-NaOD) δ ppm: 1.4-1.7 (8H, m), 1.96
(2H, m), 2.09 (2H, t, J=7.5Hz), 2.74 (1H, t,
J=9Hz), 3.07 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.32
(1H, m), 3.60 (1H, m), 4.42 (1H, m), 5.1-
5.4 (2H, m), 7.4-7.7 (8H, m)

1 Preparação 11

5 A uma solução (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-formilpirrolidina (5,0g) em tetrahi-
drofurano seco (50ml) foi adicionado brometo de metilmagnésio
(10,8ml), solução molar 3 em éter) a -78°C e a solução foi
agitada à mesma temperatura durante 3 horas. Depois de arrefe-
cida com cloreto de amônio aquoso saturado, a mistura foi ex-
traída com acetato de etilo e a fase orgânica foi lavada su-
cessivamente com água e salmoura. Depois a fase orgânica foi
10 seca sobre sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado no
vácuo para dar (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-(4-clorofenilsul-
fonilamino)-2-[(R e S)-1-hidroxietil] pirrolidina (5,2g) como
um óleo .

15

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.0-1.1 (3H,m), 1.41
(9H, s), 1.8-2.0 (2H,m), 3.3-3.4(2H,m),
3.6-4.0 (3H,m), 5.40 (1H,m), 7.52 (2H,d,
J=8.5Hz), 7.84 (2H,d,J=8.5Hz)

20

Preparação 12

25

30

35

A uma solução de cloreto de oxalilo (1,57 ml) um
diclorometano (120ml) foi adicionado dimetil sulfóxido (1,46
ml) a -78°C . Depois da mistura ter sido agitada à mesma tem-
peratura durante 10 minutos, (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-
(4-clorofenilsulfonilamino)-2-[(R e S)-1-hidroxietil] pirro-
lidina (5,20g) em diclorometano (15 ml) foi adicionada à mes-
ma a -78°C e a mistura foi agitada à mesma temperatura duran-
te 15 minutos. Foi adicionada à solução trietilamina (6,75ml)
e a mistura resultante foi agitada a -78°C durante 1 hora.
A solução foi lavada sucessivamente com água e salmoura e se-
ca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado no
vácuo e o resíduo foi cromatografado numa coluna sobre gel

29 APR 1988

de sílica com uma mistura de n-hexano e acetato de etilo (2:1) como eluente para dar (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-acetilpirrolidina (3,19g).

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.40 (9H,s), 1.9-2.1 (2H,m), 2.15 (3H,s), 2.31 (1H, m), 3.32 (1H,m), 3.57 (1H, m), 3.84 (1H, amplo), 4.42 (1H,m), 5.45 (1/3H,d,J=7Hz), 5.59 (2/3H,d,J=7Hz), 7.53 (2H,d,J=8.5Hz), 7.82 (2H,d,J=8.5Hz)

Preparação 13

Uma solução de (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-metoxycarbonilpirrolidina (20g) em ácido trifluoroacético aquoso a 90% foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e o solvente foi evaporado no vácuo. O resíduo foi dissolvido numa mistura de clorofórmio e metanol (500ml), 3:1 e a solução foi lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado no vácuo. O resíduo foi solidificado com éter para dar (2S,4R)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-metoxycarbonilpirrolidina (10,7g).

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 2.07 (1H,d, J=8Hz), 2.10 (1H,d, J=8Hz), 2.74 (1H,dd,J=3,11Hz), 3.09 (1H,dd, J=5.5, 11Hz), 3.72 (3H,s), 3.8-3.9 (2H,m), 7.48 (2H,d, J=8.5Hz), 7.82 (2H,d, J=8.5Hz)

Preparação 14

A uma solução de (2S,4R)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-metoxycarbonilpirrolidina (10,0g) em diclorometano

(200ml) foram adicionados trietilamino (4,8ml) e cloreto de 4-clorobenzenosulfonilo (6,62g) num banho de gelo e a mistura foi agitada num banho de gelo durante 3 horas. A solução resultante foi lavada sucessivamente com ácido clorídrico diluído, bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado no vácuo para dar (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonil-amino)-2-metoxycarbonilpirrolidina (11,5g).

(11.5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.14 (2H,t, J=7Hz), 3.22 (1H,dd, J=4.5, 10Hz), 3.45 (1H, dd, J=5, 10Hz), 3.69 (3H,s), 3.93 (1H, m), 4.47 (1H, t, J=7Hz), 7.45-7.55 (4H,m), 7.7-7.8 (4H,m)

Preparação 15

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao da Preparação 7 (1).

(1) (2S,4R)-1-t-Butoxycarbonil-4-(4-metilfenilsulfonil-amino)-2-metoxycarbonilpirrolidina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.40 (9H,s), 2.1-2.3 (2H,m), 2.45 (3H,s), 3.19 (1H,m), 3.60 (1H, dd, J=6, 11Hz), 3.71 (3H,s), 3.94 (1H,m), 4.30 (1H, m), 5.20 (1H,m), 7.34 (2H, d, J=8Hz), 7.77 (2H,d,J=8Hz)

(2) (2S,4R)-1-t-Butoxycarbonil-2-metoxycarbonil-4-(4-metoxifenilsulfonilamino)pirrolidina

1 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.48 (9H,s), 2.1-2.3
(2H,m), 3.18 (1H,m), 3.59 (1H,dd, J=6,
11Hz), 3.70 (3H, s), 3.88 (3H,s), 3.90
5 (1H,m), 4.28 (1H,m), 5.40 (1H, m), 6.98
(2H,d, J=8Hz), 7.80 (1H, d, J=8Hz)

(3) (2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2-metoxycarbonil-4-(4-trifluorometilfenilsulfonilamino)pirrolidina

10 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (9H,s), 2.0-2.2
(2H,m), 2.30 (1H,m), 3.2-3.4 (1H,m),
3.73 (3H,s), 3.98 (1H,m), 4.33 (1H,m),
7.82 (2H,d, J=8Hz), 8.04 (2H,d, J=8.0Hz)

15 Preparação 16

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao da Preparação 8 (1).

20 (1) (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-formilpirrolidina

(2) (2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2-formil-4-(4-metilfenilsulfonilamino) pirrolidina

25 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.40 (9H,s), 2.13 (1H,m),
2.47 (3H,s), 3.32 (1H, m), 3.57 (1H,m),
3.82 (1H,m), 4.25 (1H, m), 5.10 (1H,m),
7.34 (2H,d, J=8Hz), 7.75 (2H,d, J=8Hz),
30 9.50 (1H, amplo)

(3) (3S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2-formil-4-(4-metoxifenilsulfonilamino)pirrolidina.

35

29 ABR. 1988

1 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.42 (9H,s), 1.88 (1H,m),
2.12 (1H,m), 3.15 (1H,m), 3.7-4.0 (2H,m),
3.88 (3H,s), 4.93 (1H,m), 5.38 (1H,m),
5 7.02 (2H,d, J=8Hz), 7.25-7.35 (2H,m),
9.44 (1H, amplo)

(4) (2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2-formil-4-(4-trifluorometil-fenilsulfonilamino)pirrolidina

10 Exemplo 16

Uma mistura de (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-formilpirrolidina (1,00g) e etoxycarbonilmetilenotrifenilfosforano (1,50g) em diclometano (20ml)
15 foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e o solvente foi evaporado no vácuo. O óleo residual foi cromatografado em coluna sobre gel de sílica com uma mistura de n-hexano e acetato de etilo (2:1) como eluente, para dar (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2- Z -(E)-2-etoxycarbonilvinil/pirrolidina (1,15g) como um óleo.
20

25 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.30 (3H,t, J=7.5Hz),
1.38 (9H,s), 1.98 (1H,m), 2.15 (1H,m),
3.22 (1H,m), 3.53 (1H,m), 3.85 (1H,m),
4.20 (2H,q,J=7.5Hz), 4.46 (1H,m), 4.92
(1H,m), 5.80 (1H, d, J=15.5Hz), 6.73 (1H,
dd, J=6, 15.5Hz), 7.52 (2H, d, J=8.5Hz),
7.81 (2H,d,J=8.5Hz)

30 Exemplo 17

Uma solução de (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-2- Z -(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil/4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (1,14g) em metanol (20ml) saturado com cloreto de hidrogênio, foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e
35

29 ABR. 1988

1 o solvente foi evaporado no vácuo. O resíduo foi dissolvido
em clorofórmio e a solução foi lavada sucessivamente com bi-
carbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. A solução foi
seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado no
5 vácuo para dar (2S,4R)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2- $\int$ (E e
Z)-5-metoxycarbonil-1-pentenil $\int$ pirrolidina (908mg) como um
óleo.

10 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.6-1.9 (4H,m), 2.07
(2H, m), 2.29 (2H, m), 2.73 (1H,m),
3.22 (1H,m), 3.66 (3 x 1/3H,s), 3.68 (3 x 2/
3H,s) 3.85 (1H, m), 4.03 (1H,m), 5.2-5.6
(2H,m), 7.4-7.6 (2H,m), 7.8-7.9 (2H,m)

15 Exemplo 18

Uma solução de (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-(4-clo-
rofenilsulfonilamino)-2- $\int$ (E)-2-etoxycarbonilvinil $\int$ -pirrolidi-
na (1,10g) em ácido trifluoroacético aquoso a 90% (10 ml),
20 foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e o solven-
te foi evaporado no vácuo. O resíduo foi dissolvido em aceta-
to de etilo e a solução foi lavada sucessivamente com bicar-
bonato de sódio aquoso saturado e salmoura, A solução orgâ-
nica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada no vácuo
25 para dar (2S,4R)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2- $\int$ (E)-2-eto-
xicarbonilvinil $\int$ -pirrolidina (596mg) como um óleo.

Exemplo 19

30 Os compostos seguintes foram obtidos de modo seme-
lhante ao do Exemplo 3 (1).

(1) (2S,4R)-4-(4-Clorofenilsulfonilamino)-2- $\int$ (E e Z)-5-meto-
xicarbonil-1-pentenil $\int$ -1-(2-trienilsulfonil)pirrolidina.

35

1 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.6-1.9 (4H,m), 1.9-2.2
5 (2H,m), 2.33 (2H,m), 3.37 (1H, dd, J=3, 12.5Hz), 3.59 (1H, dd, J=5, 12.5Hz), 3.67 (3 x 1/3H,s), 3.69 (3 x 2/3H,s), 3.79 (1H,m), 4.22 (1 x 1/3H, q, J=7Hz), 4.52 (1 x 2/3H, q, J=7Hz), 4.62 (1 x 1/3H,d, J=7Hz), 4.78 (1 x 2/3H, d, J=6Hz), 5.3-5.7 (2H,m), 7.1-7.2 (1H,m), 7.5-7.7 (4H,m), 7.7-7.8 (2H,m)

10 (2) (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonil-amino)-2- $\int$ (E)-2-etoxicarbonilvinil $\int$ pirrolidina

15 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.28 (3H, t, J=7Hz), 1.9-2.1 (2H,m), 3.23 (1H, dd, J=5, 11Hz), 3.50 (1H, dd, J= 5.5, 11Hz), 3.85 (1H, m), 4.18 (1H, q, J=7Hz), 4.43 (1H, q, J=6Hz), 4.85 (1H, d, J=9.5Hz), 5.90 (1H,d, J=15Hz), 6.62 (1H,dd, J=6, 15Hz), 7.51 (2H,d, J=8.5Hz), 7.52 (2H,d, J=8.5Hz), 7.73 (2H,d, J=8.5Hz), 7.79 (2H,d, J=8.5Hz)

20 (3) (2S,4R)-2- $\int$ (E e Z)-5-Carboxi-1-metil-1-pentenil $\int$ -1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina

25 p.f. : 106 - 110°C

30 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.59 (3H,s), 1.6-1.8 (2H,m), 1.84 (1H,m), 2.0-2.2 (3H,m), 2.38 (2H,t, J=7.0Hz), 3.18 (1H,m), 3.42 (1H,m), 3.74 (1H,m), 4.45 (1H,t, J=7.0Hz), 5.22 (1H,m), 5.40 (1H,d, J=7.0Hz), 7.4-7.5 (4H,m), 7.65-7.8 (4H,m)

35

1 Exemplo 20

(1) A uma solução de brometo de (4-carboxi-4-metil-pentil)-trifenilfosfônico (3,83g) em dimetil sulfóxido (21 ml) foi adicionado metilsulfinilmetida de sódio [19,5 m molas, preparado a partir de hidreto de sódio (468 mg) e dimetil sulfóxido (17 ml)] e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução resultante foi adicionada (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-formilpirrolidina (1,0g) em dimetil sulfóxido (3,0 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Após adicção de água (50 ml), a solução foi lavada com acetato de etilo e a camada aquosa foi ajustada para pH 1 com ácido clorídrico 1N. A solução aquosa foi extraída com acetato de etilo e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura. A solução foi seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado no vácuo para dar (2S,4R)-1-t-butoxicarbonil-2-[(E e Z)-5-carboxi-5-metil-1-hexenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino) pirrolidina como um óleo.

20 Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao do Exemplo 20 (1).

(2) (2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2-[(E e Z)-6-carboxi-1-hexenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina

25 $^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.40 (9H,s), 1.4-1.5 (2H,m), 1.6-1.8 (3H,m), 1.9-2.1 (3H,m), 2.3-2.4 (2H,m), 3.39 (1H,m), 3.86 (1H,m), 4.58 (1H,m), 5.3-5.5 (2H,m), 7.50 (2H,m), 7.81 (2H,m)

30 (3) (2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-hexenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino) pirrolidina

(4) (2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-metil-1-pentenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina

35

29 ABR. 1988

1 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.34 (9H,s), 1.5 (3H,m),
1.6-1.8 (3H,m), 2.0-2.2 (3H,m), 2.3-2.4
(2H,m), 3.39 (1H,m), 3.78 (2H, m), 4.50
5 (1H, m), 5.1-5.3 (1H,m), 7.49 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
7.83 (2H,d , $J=8.5\text{Hz}$)

(5) (2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2- $\angle$ (E e Z)-5- carboxi-1-pentenil]-4-(4-metilfenilsulfonilamino)pirrolidina

10 (6) (2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-4-(4-metoxifenilsulfonilamino)pirrolidina

(7) (2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-4-(4-trifluorometilfenilsulfonilamino)pirrolidina.

15 Exemplo 21

(1) (2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-5-metil-1-hexenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina obtida no Exemplo 20 (1) foi dissolvida em ácido trifluoroacético aquoso a 75% (8 ml) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi evaporado no vácuo para dar trifluoroacetato de (2S, 4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-5-metil-1-hexenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-pirrolidina como um óleo.

25 Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao do Exemplo 21 (1).

(2) Trifluoroacetato de (2S,4R)-2- $\angle$ (E e Z)-6-carboxi-1-hexenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina.

30 (3) Trifluoroacetato de (2S,4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-1-hexenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina.

(4) Trifluoroacetato de (2S, 4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-1-metil-1-pentenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina.

35 (5) Trifluoroacetato de (2S,4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-4-(4-metilfenilsulfonilamino)pirrolidina.

29 ABR. 1988

- 1 (6) Trifluoroacetato de (2S,4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-4-(4-metoxifenilsulfonilamino)pirrolidina.
- (7) Trifluoroacetato de (2S,4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-1-pentenil]-4-(4-trifluorometilfenilsulfônílamino)pirrolidina

5

Exemplo 22

- (1) A uma mistura de trifluoroacetato de (2S,4R)-2-[(E e Z)-5-carboxi-5-metil-1-hexenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina obtida no Exemplo 21(1) e diclorometano (2,0 ml) e cloreto de 4-clorobenzenosulfonilo (380 mg) num banho de gelo e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 1 hora. Após adição de ácido clorídrico 1N, a solução foi extraída com diclorometano e a camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi cromatografado em coluna sobre gel de sílica (wako gel (-300) com cloroformio como eluente, para dar (2S,4R)-2-[(Z)-5-carboxi-5-metil-1-hexenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina.

20

p.f. : 159-160°C

¹H-RNM (CD₃OD) δ ppm: 1.20 (3H,s), 1.22 (3H,s),
1.5-1.8(5H,m), 2.0-2.2 (2H,m), 3.43
(1H,m), 3.64 (1H,m), 4.43 (1H,q,J=8Hz),
5.2-5.4 (2H,m), 7.57 (2H,d, J=7.5Hz), 7.61
(2H,d, J=7.5Hz), 7.77 (2H,d, J=7.5Hz),
7.78 (2H,d, J=7.5Hz)

25

30

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao do Exemplo 22(1).

- (2) (2S,4R)-2-[(Z)-6-Carboxi-1-hexenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina.

35

1 p.f. : 112-114°C

¹H-RNM (CDCl₃ + CD₃OD) δ ppm: 1.3-1.5 (2H,m),
1.5-1.8 (4H,m), 1.93 (1H,m), 2.09 (2H,q,
J=7.5Hz), 2.32 (2H,t, J=7.5Hz), 3.41 (1H, m),
5 3.74 (1H, m), 4.52 (1H, q, J=8.5Hz), 5.50
(1H, dd, J=8.5, 10Hz), 5.42 (dt,
J=7.5, 10Hz, 7.50 (4H,d, J=8Hz), 7.71
(2H,d,J=8Hz), 7.78 (2H,d,J=8Hz)

10 (3) (2S,4R)-2- $\overline{\text{Z}}$ -(Z)-5-Carboxi-1-hexenil-1-(4-clorofenilsul-
fonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino) pirrolidina.

p.f. : 159-160°C

15 ¹H-RNM (CDCl₃ + CD₃OD) δ ppm: 1.12 (3 × 1/3H),
d, J=6.5Hz), 1.13 (3 × 2/3H,d, J=6.5Hz),
1.3-1.5 (2H,m), 1.6-1.8 (2H,m), 1.87 (1H,
m), 1.9-2.1 (2H,m), 2.34 (1H,m), 3.3-3.5
(2H,m), 4.42 (1H, q, J=8Hz), 5.13 (1H,m),
20 5.34 (1H, m), 7.35-7.45 (4H,m), 7.6-7.7
(4H,m)

(4) (2S,4R)-2- $\overline{\text{Z}}$ -(Z)-5-Carboxi-1-pentenil-1-(4-clorofenil-
sulfonil)-4-(4-metilfenilsulfonilamino)pirrolodina.

25 p. f. : 98-101°C

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm: 1.5-1.8 (5H,m), 1.98 (1H,m),
2.1-2.2 (2H,m), 2.43 (3H,s), 3.4-3.5
(2H,m), 3.69 (1H,m), 4.52 (1H, q, J=7.5Hz),
30 5.2-5.5 (3H,m), 7.32 (2H,d,J=8Hz),
7.50 (2H,d, J=8Hz), 7.68 (2H,d, J=8Hz),
7.75 (2H,d, J=8Hz)

35 (5) (2S,4R)-2- $\overline{\text{Z}}$ -(Z)-5-Carboxi-1-pentenil-1-(4-clorofenil-
sulfonil)-4-(4-metoxifenilsulfonilamino)pirrolidina.

p.f. : 90°C

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm: 1.5-1.8 (3H,m), 2.02 (1H,m)
2.17 (2H,q, J=7.5Hz), 2.49 (2H,t, J=6.5Hz),
3.4-3.5 (2H,m), 3.66 (1H,m), 3.88 (3H,s),
4.50 (1H, q, J=7Hz), 5.2-5.5 (3H,m),
6.98 (2H,d, J=8Hz), 7.50 (2H,d, J=8Hz),
7.75 (4H,d, J=8Hz)

(6) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenil-sulfonil)-4-(4-trifluorometilfenilsulfonilamino)pirrolidina.

p.f. : 140-141°C

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm: 1.5-1.8 (3H,m) 2.05 (1H,m),
2.18 (2H,q, J=7.5Hz), 2.40 (2H,t, J=6.5Hz),
3.41 (dd, J=4.5, 11Hz), 3.53 (1H, dd, J=3,11Hz),
3.79 (1H,m), 4.65 (1H,q, J=7Hz), 5.22 (1H, dd, J=11, 10Hz), 5.44 (1H, dt, J=11, 7.5Hz), 5.78 (1H,d, J=6.5Hz), 7.45 (2H,d, J=8Hz), 7.72 (2H,d, J=8Hz), 7.89 (2H,d, J=8Hz), 7.98 (2H,d, J=8Hz)

Exemplo 23

Cloreto de tionilo (0,32 ml) foi adicionado a metanol (20 ml) a -78°C e a solução foi agitada à mesma temperatura durante 30 minutos. Foi adicionada à solução (2S,4R)-2-[(Z)-5-carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (2,0g) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após remoção do solvente por evaporação no vácuo, o resíduo foi dissolvido em clorofórmio e lavado sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado no vácuo. O resíduo foi solidificado com éter

1 para dar (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsul-
fonilamino)-2- $\int$ (Z)-5-metoxicarbonil-1-pentenil $\int$ pirrolidina
(2,0g)

5 p.f. : 95-96°C

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.5-1.9 (3H,m), 1.95-2.15
(3H,m), 2.32 (2H,t, J=7.5Hz),
3.40-3.45 (2H,m), 3.67 (3H,s), 3.81 (1H,m),
4.48 (1H,q, J=8Hz), 4.94 (1H, d, J=7.5.Hz),
10 5.23 (1H,t, J=10.5Hz), 5.46 (1H,m),
7.4-7.5 (4H,m), 7.6-7.8 (4H,m)

Exemplo 24

15 Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhan-
te ao do Exemplo 9.

(1) (2S,4R)-2- $\int$ 2-(4-Carboxifenil)etil $\int$ -1-(4-clorofenilsul-
fonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina

20 p.f. : 180-182°C (dec.)

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.6-1.9 (2H,m), 2.21 (1H,
m), 2.5-2.8 (2H,m), 3.08 (1H, dd, J=6,11Hz),
3.4-3.8 (4H,m), 7.18 (2H,d, J=8.5Hz), 7.4-
25 -7.5 (4H,m), 7.61 (2H,d, J=8.5Hz), 7.73
(2H,d, J=8.5Hz), 7.97 (2H,d, J=8.5Hz)

(2) (2S,4R)-2- $\int$ 2-(3-Carboxifenil)etil $\int$ -1-(4-clorofenilsul-
fonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina.

30 p.f. : 206-207°C

^1H -RNM ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.54 (1H, m), 1.7-1.85
(2H,m), 2.05 (1H,m), 2.55-2.7 (2H,m),
3.02 (1H,m), 3.3-3.7 (3H,m), 7.45 (2H,d,
35 J=8Hz), 7.65-7.85 (6H,m), 12.93 (1H, amplo)

1 Exemplo 25

(1) Uma solução de (2S,4R)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-
5 $\angle$ (E e Z)-5-metoxicarbonil-1-pentenil-1-(2-tienilsulfonil)-
pirrolidina (890 mg) numa mistura de metanol e hidróxido de
sódio aquoso 1N (a ml) foi agitada à temperatura ambiente du-
rante a noite. A solução foi ajustada para pH 2 com ácido
clorídrico 1N e a mistura foi extraída com clorofórmio. A
10 solução orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfa-
to de magnésio. O solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo
foi cromatografado sobre gel de sílica (Wako gel C-300), com
clorofórmio como eluente, para dar (2S,4R)-2- $\angle$ (Z)-5-carboxi-
-1-pentenil-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-1-(2-tienilsulfo-
nil) pirrolidina (242 mg) como um pó branco.

15

p.f. : 115-116°C

20

$^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3 + CD_3OD) δ ppm: 1.5-2.0 (4H,m),
2.15 (2H,q, J=7Hz), 2.33 (2H,t,J=7.5Hz),
3.3-3.6 (2H,m), 3.68 (1H,m), 4.52 (1H,q,
J=8Jz), 5.3-5.5 (2H,m), 7.17 (1H,dd,J=3,
5Hz), 7.50 (2H,d, J=8.5Hz), 7.60 (1H,m),
7.66 (1H, m), 7.75 (2H,d, J=8.5Hz)

25

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhan-
te ao do Exemplo 25 (2).

(2) (2S,4R)-2- $\angle$ (E)-2-Carboxivinil-1-(4-clorofenilsulfo-
nil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina

30

p.f. : 76-81°C

35

$^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3 + CD_3OD) δ ppm: 1.88 (2H,t,
J=6Hz), 3.23 (1H,dd, J=5,5, 11Hz), 3.51
(1H,dd, J=6, 11Hz), 3.74 (1H, m), 4.38
(1H, q, J=6.5Hz), 5.91 (1H,d, J=16Hz),
6.65 (1H, dd, J=6.5, 16Hz), 7.45-7.55
(4H,m), 7.7-7.8 (4H,m)

1 (3) (2S,4R)-2- $\angle$ (Z)-5-Carboxi-1-pentenil $\angle$ -1-(4-cloro-fenilsulfonil)-4- $\angle$ N-(4-clorofenilsulfonil)-N-metil-amino $\angle$ -pirrolidina.

5 p.f. : 90 92°C

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.6-1.8 (3H,m), 2.02 (1H, dt, J= 8.5, 12.5Hz), 2.18 (2H, q, J=7.5Hz), 2.37 (2H,t, J=8Hz), 2.68 (3H,s), 3.13 (1H, dd, J= 7.5, 10Hz), 3.37 (1H, dd, J=7.5, 10Hz), 4.5-4.7 (2H,m), 5.22 (1H, t, J=10.5Hz), 5.40 (1H, dt, J=7.5, 10.5Hz), 7.45-7.55 (4H,m), 7.65-7.75 (4H,m).

Exemplo 26

15 (1) A uma solução de (2S,4R)-2- $\angle$ (Z)-5-carboxi-1-pentenil $\angle$ -1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-pirrolidina (547 mg), benzenosulfonamida (157 mg) e 4-dimetilaminopirrolidina (122 mg) em diclorometano (10 ml) foi adicionada N,N'-diciclohexilcarbodiimida (206 mg) e a mistura foi atingida à temperatura ambiente durante a noite. Após remoção do material insolúvel por filtração, o filtrado foi evaporado no vácuo e o resíduo foi cromatografado em coluna sobre gel de sílica, com uma mistura de clorofórmio e metanol (40:1) como eluente, para dar (2S,4R)-25 -1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2- $\angle$ (Z)-5- { N-(fenilsulfonil) carbamoil } -1-pentenil $\angle$ pirrolidina (478 mg).

30 p.f. : 150 - 152°C

^1H -RNM (CDCl_3 + CD_3OD) δ ppm: 1.55-1.75 (3H,m), 1.88 (1H,m), 2.09 (2H,q,J=7.5Hz), 2.27 (2H,q, J=7.5Hz), 3.36 (1H, m), 3.50 (1H,m), 3.64 (1H, m), 4.45 (1H, q, J=7.5Hz), 5.2-5.4 (2H,m), 7.45-7.65 (7H,m), 7.7-7.8 (4H,m), 8.0-8.1 (2H,m)

29 ABR. 1988

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao do Exemplo 26 (1).

(2) (2S,4R)-1-(4-Clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino),-2-[Z]-5-{ N-(metilsulfonil)carbamoil } -1-pentenil/pirrolidina.

p.f. : 123 - 124°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + CD_3OD) δ ppm: 1.6-1.8 (3H,m), 1.95 (1H, m), 2.17 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.33 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.27 (3H,s), 3.4-3.55 (2H,m), 3.68 (1H, m), 4.52 (1H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.2-5.5 (2H,m), 7.5-7.6 (4H,m), 7.85-7.95 (4H,m)

Exemplo 27

Uma mistura de (2S,4R)-2-[Z]-5-carboxi-1-pentenil/-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (500mg), N-hidroxisuccinimida (105 mg) e N,N'-diciclohexilcarbodiimida (188 mg) em tetrahydrofurano (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após filtração, o filtrado foi evaporado no vácuo para dar éster activo como um óleo.

Uma mistura do éster activo e hidróxido de amónio a 28% (1;0 ml) em tetrahydrofurano (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e uma mistura de clorofórmio (30 ml) e metanol (10 ml) foi adicionada à solução. A solução foi lavada sucessivamente com água e salmoura e se ca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi solidificado com éter para dar (2S,4R)-2-[Z]-5-carbamoil-1-pentenil/-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (447 mg).

p.f. : 142-143°C

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.6-1.8 (3H,m), 1.93 (1H, m),
2.13 (2H, q, J=5Hz), 2.25 (2H, t, J=7.5Hz),
3.4-3.55 (2H,m), 3.62 (1H, m), 4.53 (1H,q,
J=8Hz), 5.30 (1H, t, J=10Hz), 5.48 (1H,dt,
J=7.5, 10Hz), 7.45-7.55 (4H,m), 7.75-7.85
(4H,m)

Exemplo 28

A uma solução de (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-[(Z)-5-metoxycarbonil-1-pentenil] pirrolidina (500 mg) em tetrahidrofurano (20 ml) foi adicionado hidreto de alumínio lítio (34 mg) com arrefecimento por banho de gelo.

Depois a mistura foi agitada num banho de gelo durante 30 minutos, foi adicionado, à mesma tetrahidrofurano aquoso e a mistura foi filtrada com celite. O filtrado foi lavado sucessivamente com água e salmoura e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi solidificado com éter para dar (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-[(Z)-6-hidroxi-1-hexenil]pirrolidina (350 mg).

p.f. : 108-109°C

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.4-1.6 (4H,m), 1.77 (1H, m),
2.0-2.2 (3H, m), 3.4 (2H,d, J=4Hz), 3.67 (2H,
t, J=6.5Hz), 3.85 (1H, m), 4.66 (1H, q, J=7.5Hz)
5.13 (1H, t, J=11Hz), 5.42 (1H, dt, J=11,7.5Hz),
5.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.50 (2H,d, J=5Hz), 7.52
(2H,d, J=8.5Hz), 7.73 (2H, d, J=8.5Hz), 7.80
(2H,d, J=8.5Hz)

1 Exemplo 29

Uma solução de (2S,4R)-2- $\int$ (Z)-5-carboxi-1-pentenil-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (839 mg) em cloreto de tionilo (5,0 ml) foi agitada a 0°C durante 1 hora e a solução foi evaporada no vácuo para dar cloreto de ácido como um óleo. A mistura N-óxido de mercaptopiridina (242 mg) e 4-dimetilaminopiridina (19 mg) em bromotriclorometano (15 ml) foi adicionado cloreto de ácido em bromotriclorometano (9ml) sob refluxo e a solução foi levada a refluxo durante 2 horas. O solvente foi evaporado no vácuo e o óleo residual foi cromatografado sobre gel de sílica, com clorofórmio como eluente, para dar (2S,4R)-2- $\int$ (Z)-5-bromo-1-pentenil-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino) pirrolidina (555 mg) como um óleo.

^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm : 1.7-2.0 (4H,m), 2.22 (2H,q, J=7Hz), 3.3-3.5 (4H,m), 3.83 (1H,m), 4.61 (1H, q, J=8.5Hz), 5.15-5.45 (3H,m), 7.4-7.5 (4H,m), 7.7-7.8 (4H,m)

20 Exemplo 30

Uma mistura de (2S,4R)-2- $\int$ (Z)-5-bromo-1-pentenil-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina (527mg) e sulfito de sódio (630mg) em água (2,3 ml) foi levada a refluxo durante 9 horas e a solução foi submetida a uma coluna de Diaion HP 20. A coluna foi lavada com água e o produto foi eluido com metanol. As frações consideradas foram evaporadas e hofilizadas para darem sal sódico de (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2- $\int$ (Z)-5-sulfino-1-pentenil pirrolidina (350 mg) como um pó.

35

1 ^1H -RNM (CD_3OD) δ ppm: 1.7-2.0 (4H,m), 2.1-2.3
(2H,m), 2.79 (2H,t,J=7.5Hz), 3.45-3.55
(2H,m), 3.60 (1H, m), 4.42 (1H, q, J=7.0Hz),
5 5.3-5.4 (2H,m), 7.5-7.65 (4H,m), 7.7-7.85
(4H,m)

Exemplo 31

10 O composto seguinte foi obtido de modo semelhante
ao do Exemplo 20(1).

(2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2- $\angle$ (E e Z)-5-carboxi-5,5-
difluoro-1-pentenil]-4-(4-clorofenilsulfonilamino)
pirrolidina

15 Exemplo 32

O composto seguinte foi obtido de modo semelhante
ao do Exemplo 21 (1).

20 Trifluoroacetato de (2S,4R)-2- $\angle$ (E e Z)-5-Carboxi-
5,5-difluoro-1-pentenil]-4-(4-clorofenilsulfonil-
amino)pirrolidina.

Exemplo 33

25 O composto seguinte foi obtido de modo semelhante
ao do Exemplo 22(1).

30 (2S,4R)-2- $\angle$ (Z)-5-carboxi-5,5-difluoro-1-pentenil]-
-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonil-
amino)pirrolidina.

35

29 ABR. 1988

p.f. : 145-147°C

¹H-RNM (CDCl₃ + CD₃OD) δ ppm: 1.5-1.7 (2H,m),
1.8-2.2 (4H,m), 3.3-3.4 (2H,m), 3.52 (1H,
m), 4.41 (1H, q, J=8.5Hz), 5.1-5.4 (2H,m),
7.35-7.45 (4H,m), 7.6-7.7 (4H,m)

Exemplo 34

Uma mistura de (2S,4R)-2-[(Z)-5-bromo-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-pirrolidina (200 mg) e trietil fosfito (5,0 ml) foi levada a refluxo durante 3 horas e evaporada no vácuo para dar um óleo. O óleo foi cromatografado em coluna sobre gel de sílica, com clorofórmio como eluente para dar (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-[(Z)-5-dietoxifosforil]-1-pentenil/pirrolidina (164 mg) como um óleo.

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm: 1.2-1.4 (6H,m), 1.65-1.85 (4H,m), 2.0-2.3 (4H,m) 3.48 (2H,m),
3.68 (1H, m), 4.0-4.2 (4H,m), 4.57 (1H,q, J=6.5Hz), 5.2-5.5 (2H,m), 6.50 (1H,d, J=6Hz),
7.4-7.5 (4H,m), 7.7-7.8 (4H,m)

Exemplo 35

A uma solução de (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-[(Z)-5-dietoxifosforil]-1-pentenil/pirrolidina (146 mg) em diclorometano (5,0ml) foi adicionado bromotrimetilsilano (0,1 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Depois a mistura foi evaporada até à secura, o resíduo foi dissolvido em acetona (5 ml), e água (20 ul) foi adicionada ao mesmo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e o solvente foi evaporado no vácuo. O resíduo foi solidificado com

1 uma mistura de clorofórmio e água para dar (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-2- $\int$ (Z)-5-fosfono-1-pentenil $\int$ pirrolidina (70 mg) com um pó.

5 ^1H -RNM (CD_3OD) δ ppm: 1.6-1.9 (6H,m), 2.1-2.3 (2H,m), 3.4-3.5 (2H,m), 3.63 (1H,m), 4.42 (1H,q, J=7.0Hz), 5.25-5.45 (2H,m), 7.5-7.6 (4H,m), 7.7-7.8 (4H,m)

10 Exemplo 36

A uma solução de (2S,4R)- $\int$ (Z)-5-carboxi-1-pentenil $\int$ -1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)-pirrolidina (274 mg) foram adicionados hidreto de sódio (60 mg) e iodometano (0,1 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. A solução foi diluída com acetato de etilo e lavada sucessivamente com água e salmoura. A solução orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada no vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica, com uma mistura de n-hexano e acetato de etilo (3:1) como eluente, para dar (2S,4R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-4- $\int$ N-(4-clorofenilsulfonil)-N-metilamino $\int$ -2- $\int$ (Z)-5-metoxycarbonil-1-pentenil $\int$ pirrolidina (220 mg) como um óleo.

25 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.6-1.8 (3H,m), 2.02 (1H,m), 2.05 (2H,q, J=5Hz), 2.33 (2H,t, J=8Hz), 2.69 (3H,s), 3.15 (1H,dd, J=7.5, 10Hz), 3.37 (1H, dd, j=7.5, 10Hz), 3.68 (3H,s), 4.5-4.8 (2H,m), 5.70 (1H,t, J=10.5Hz), 5.41 (1H, dt, J=7.5, 10.5Hz), 7.4-7.6 (4H,m), 7.6-7.8 (4H,m)

30 Exemplo 37

35 Os compostos seguintes foram obtidos de modo seme-

1 lhante aos dos Exemplos 1 (1), 10 e 20 (1).

(1) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Carboxi-5-metil-1-hexenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina.

5 p.f. : 159-160°C

¹H-RNM(CD₃OD) ppm: δ 1.20 (3H,s), 1.22 (3H,s),
1.5-1.8 (5H,m), 2.0-2.2 (2H,m), 3.43 (1H,
m), 3.64 (1H,m), 4.43 (1H, q, J=8Hz), 5.2-
10 5.4 (2H,m), 7.57 (2H,d, J=7.5Hz), 7.61 (2H,d,
J=7.5Hz), 7.77 (2H,d, J=7.5Hz), 7.78 (2H,d,
J=7.5Hz)

15 (2) (2S,4R)-2-[(Z)-6-Carboxi-1-hexenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina

p.f. : 112-114°C

¹H-RNM (CDCl₃ + CD₃OD) ppm: 1.3-1.5 (2H,m),
1.5-1.8 (4H,m), 1.93 (1H,m), 2.09 (2H,q,
20 J=7.5Hz), 2.32 (2H,t, J=7.5Hz), 3.41 (1H,m),
3.74 (1H,m), 4.52 (1H,q, J=8.5Hz), 5.50
(1H, dd, J=8.5, 10Hz), 5.43 (dt, J=7.5, 10Hz),
7.50 (4H,d, J=8Hz), 7.71 (2H,d, J=8Hz),
25 7.78 (2H,d, J=8Hz)

(3) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Carboxi-1-hexenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino)pirrolidina

30 p.f. : 159-161°C

¹H-RNM (CDCl₃ + CD₃OD) ppm: 1.12 (3 × 1/3H,d,
J=6.5Hz), 1.13 (3 × 2/3H, d, J=6.5Hz), 1.3-1.5
(2H,m), 1.6-1.8 (2H,m), 1.87 (1H, m),
1.9-2.1 (2H,m), 2.34 (1H, m), 3.3-3.5 (2H,m)
35 4.42 (1H,q, J=8Hz), 5.13 (1H, m), 5.34 (1H,m),
7.35-7.45 (4H,m), 7.6-7.7 (4H,m)

- 1 (4) (2S,4R)-2-[(E e Z)-5-Carboxi-1-metil-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonil-amino)-pirrolidina

5 p.f. : 106-110°C

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm: 1.59 (3H,s), 1.6-1.8 (2H, m), 1.84 (1H, m), 2.0-2.2 (3H,m), 2.38 (2H, t, J=7.0Hz), 3.18 (1H, m), 3.42 (1H,m), 3.74 (1H, m), 4.45 (1H, t, J=7.0Hz), 5.22 (1H,m), 5.40 (1H,d, J=7.0Hz), 7.4-7.5 (4H, m), 7.65-7.8 (4H,m)

- 15 (5) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-metilfenilsulfonilamino)pirrolidina

p.f : 98-101°C

20 ¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm: 1.5-1.8 (5H,m), 1.98 (1H, m), 2.1-2.2 (2H,m), 2.43 (3H, s), 3.4-3.5 (2H,m), 3.69 (1H,m), 4.52 (1H,q, J=7.5Hz), 5.2-5.5 (3H,m), 7.32 (2H, d, J=8Hz), 7.50 (2H,d, J=8Hz), 7.68 (2H,d, J=8Hz), 7.75 (2H,d, J=8Hz)

- 25 (6) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-metoxifenilsulfonilamino) pirrolidina

30 p.f. : 90°C

35 ¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm: 1.5-1.8 (3H,m), 2.02 (1H, m), 2.17 (2H, q, J=7.5Hz), 2.49 (2H,t, J=6.5Hz), 3.4-3.5 (2H,m), 3.66 (1H,m), 3.88 (3H,s), 4.50 (1H,q, J=7Hz), 5.2-5.5

1 (3H,m), 6.98 (2H,d, J=8Hz), 7.50 (2H,d,
J=8Hz), 7.75 (4H,d, J=8Hz)

5 (7) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenil-
sulfonil)-4-(4-trifluorometilfenilsulfonilamino) pir-
rolidina

p.f. : 140-141°C

10 ^1H -RNM (CDCl_3) δ ppm: 1.5-1.8 (3H,m), 2.05 (1H,
m), 2.18 (2H,q, J=7.5Hz), 2.40 (2H,t,
J=6.5Hz), 3.41 (dd, J=4.5, 11Hz), 3.53 (1H,
dd, J=3, 11Hz), 3.79 (1H, m), 4.65 (1H,q,
J=7Hz), 5.22 (1H, dd, J=11, 10Hz), 5.44 (1H,
dt, J=11, 7.5Hz), 5.78 (1H,d, J=6.5Hz), 7.45
15 (2H,d, J=8Hz), 7.72 (2H,d, J=8Hz), 7.89
(2H,d, J=8Hz), 7.98 (2H,d, J=8Hz)

20 (8) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-4-(4-clorofenil-
sulfonilamino)-1-(2-tienilsulfonil)pirrolidina

p.f. : 115-116°C

25 ^1H -RNM (CDCl_3 + CD_3OD) δ ppm: 1.5-2.0 (4H,m),
2.15 (2H, q, J=7Hz), 2.33 (2H, t, J=7.5Hz),
3.3-3.6 (2H,m), 3.68 (1H, m), 4.52 (1H, q,
J=8Hz), 5.3-5.5 (2H,m), 7.17 (1H, dd, J=3,
5Hz), 7.50 (2H,d, J=8.5Hz), 7.60 (1H,m),
7.66 (1H, m), 7.75 (2H,d, J=8.5Hz)

30 (9) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenil-
sulfonil)-4-[(N-(4-clorofenilsulfonil)-N-metilamino]-
pirrolidina

35

p.f. : 90-92°C

¹H-RNM (CDCl₃) δ ppm: 1.6-1.8 (3H,m), 2.02 (1H, dt, J=8.5, 12.5Hz), 2.18 (2H,q, J=7.5Hz), 2.37 (2H, t, J=8Hz), 2.68 (3H,s), 3.13 (1H, dd, J=7.5, 10Hz), 3.37 (1H, dd, J=7.5, 10Hz), 4.5-4.7 (2H,m), 5.22 (1H, t, J=10.5Hz), 5.40 (1H, dt, J=7.5, 10.5Hz), 7.45-7.55 (4H,m), 7.65-7.75 (4H,m)

(10) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Carboxi-5,5-difluoro-1-pentenil]-1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-clorofenilsulfonilamino) pirrolidina

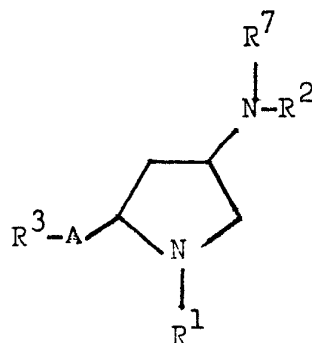
p.f. : 145-147°C

¹H-RNM (CDCl₃ + CD₃OD) δ ppm: 1.5-1.7 (2H,m), 1.8-2.2 (4H,m), 3.3-3.4 (2H,m), 3.52 (1H, m), 4.41 (1H, q, J=8.5Hz), 5.1-5.4 (2H, m), 7.35-7.45 (4H,m), 7.6-7.7 (4H,m)

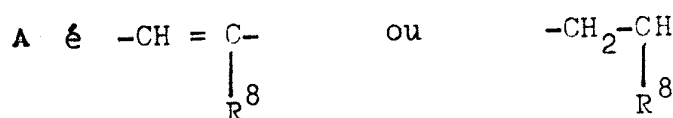
O depósito dos correspondentes pedidos para o invento acima descrito foram efectuados na Grã-Bretanha em 1 de Maio de 1987, sob o nº. 8710352; em 13 de Julho de 1987 sob o nº. 8716438 e em 23 de Dezembro de 1987 sob nº. 8730027.

- R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula geral:



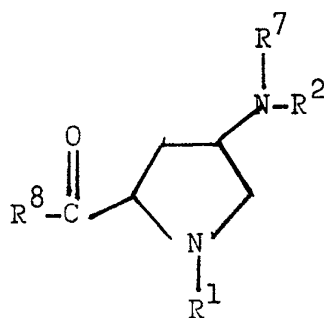
- em que R^1 é um átomo de hidrogénio ou um agente acilo,
 R^2 é um grupo acilo,
 R^3 é carboxi alquilo(inferior), alquilo inferior substituído por carboxi e um ou mais átomo(s) de halogéneo, carboxi alquilo(inferior) protegido, carboxi-arilo, carboxi-arilo protegido, carboxi, carboxi protegido, fosfeno alquilo(inferior) fosfeno alquilo inferior, hidroxí alquilo(inferior), sulfíno alquilo (inferior) protegido ou halo alquilo (inferior),
 R^7 é um átomo de hidrogénio ou alquilo inferior, e



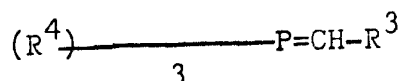
(em que R^8 é um átomo de hidrogénio ou alquilo inferior),

ou um sal do mesmo,
 caracterizado por compreender:

- (1) a reacção de um composto da fórmula geral:



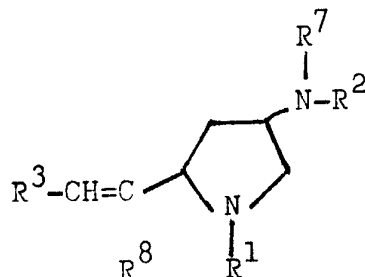
em que R^1 , R^2 , R^7 e R^8 são cada um como atrás se definiu
 ou um sal do mesmo com um composto de fórmula geral



1 em que R^3 é como atrás se definiu,

R^4 é arilo,

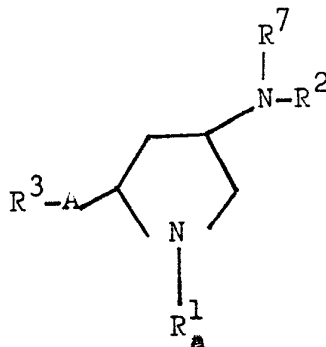
ou um sal do mesmo para se obter um composto de fórmula geral



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^7 e R^8 são, cada um, como atrás se definiu

ou um sal do mesmo, ou

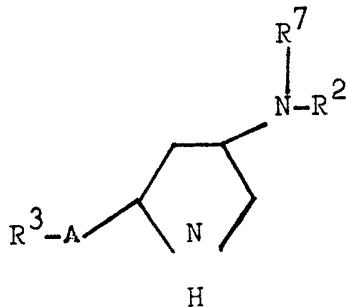
15 (2) a sujeição de um composto de fórmula geral:



em que R^2 , R^3 , R^7 e A são cada um como atrás se definiu,

R^1_a é um grupo protector imino, ou

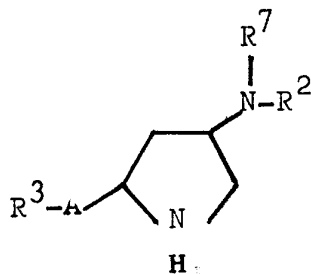
um sal do mesmo a uma reacção de eliminação do grupo protector imino para se obter um composto de fórmula geral:



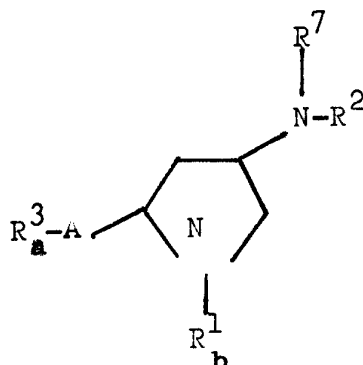
29 ABR. 1988

1 em que R^2 , R^3 , R^7 e A são cada um como atrás se definiu,
ou um sal do mesmo, ou

(3) a reacção de um composto de fórmula geral:



15 em que R^2 , R^3 , R^7 e A são cada um como atrás se definiu, ou
um sal do mesmo com um agente de acilação para se obter um
composto de fórmula geral:



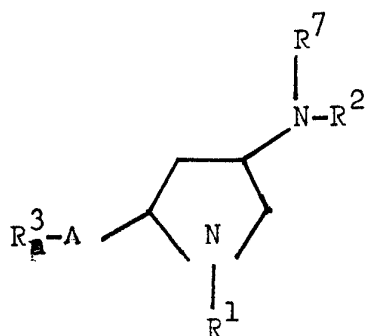
em que R^2 , R^3 , R^7 e A são cada um, como se definiu
atrás,

R^1_b é um grupo acilo,

ou um sal do mesmo, ou

30 (4) a sujeição de um composto de fórmula geral

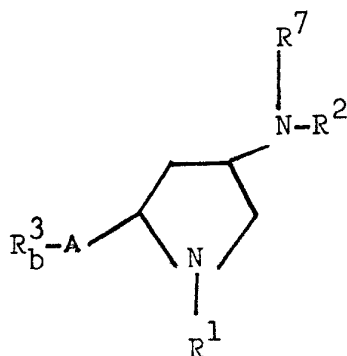
35



em que R^1 , R^2 , R^7 e A são cada um como se definiu atrás,

R_a^3 é carboxi alquilo(inferior), carboxi-arilo ou carboxi,

ou um sal do mesmo a uma reacção de esterificação para dar um composto de fórmula geral:

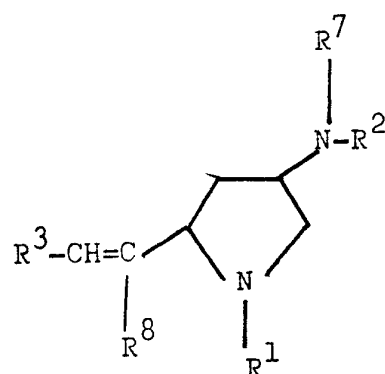


em que R^1 , R^2 , R^7 e A são, cada um, como se definiu atrás,

R_b^3 é carboxi alquilo(inferior) esterificado, carboxi-arilo esterificado ou carboxi esterificado,

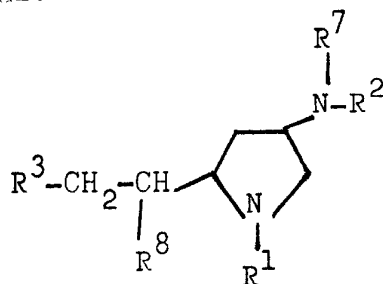
ou um sal do mesmo, ou

(5) a sujeição de um composto da fórmula:



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^7 e R^8 são, cada um, como se definiu atrás,

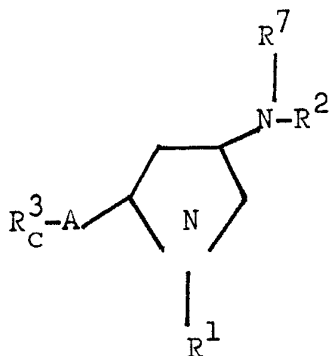
ou um sal do mesmo a uma redução, para se obter um composto de fórmula geral:



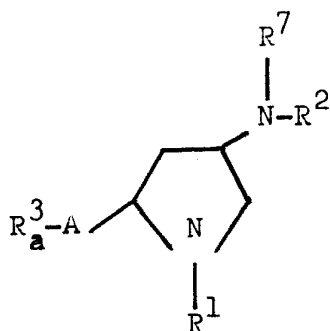
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^7 e R^8 são, cada um, como se definiu atrás,

ou um sal do mesmo, ou

(6) a sujeição de um composto de fórmula geral:

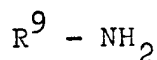


- em que R^1 , R^2 , R^7 e A são cada um, como se definiu atrás,
 R^3 é carboxi alquilo(inferior) protegido, carboxi-
 C arilo protegido ou carboxi protegido,
 ou um sal do mesmo a uma reacção de eliminação do grupo de
 protecção carboxi para se obter um composto de fórmula geral



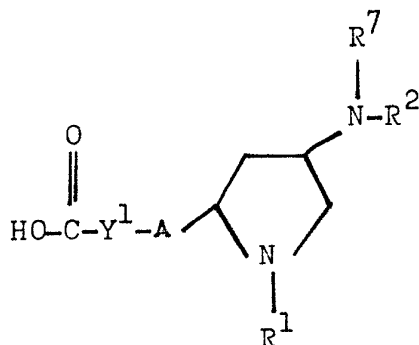
- em que R^1 , R^2 , R^3 , R^7 e A são, cada um, como se definiu
 atrás, ou um sal do mesmo, ou

(7) a reacção de um composto de fórmula geral:

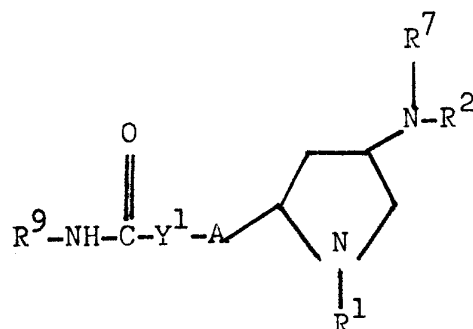


- em que R^9 é um átomo de hidrogénio, alquil-sulfonilo
 inferior ou aril-sulfonilo,

ou um seu derivado reactivo no grupo amino ou um sal do mes-
 mo com um composto de fórmula geral:

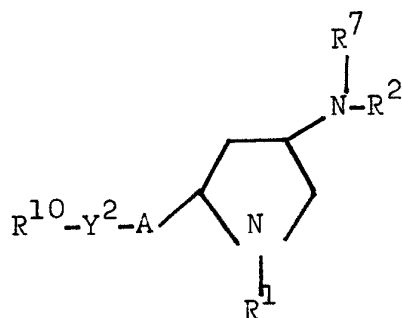


- em que R^1 , R^2 , R^7 e A são, cada um, como se definiu atrás,
 Y^1 é alquileno inferior,
 ou o seu derivado reactivo no grupo carboxi ou um sal do
 mesmo para se obter um composto de fórmula geral:



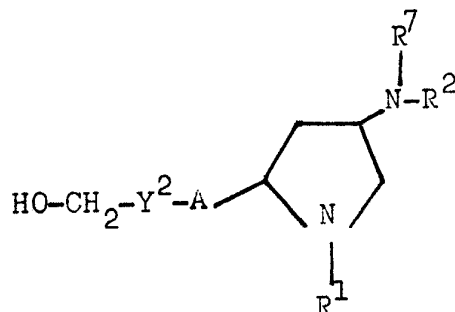
em que R^1 , R^2 , R^7 , R^9 , A e Y^1 são, cada um, como se definiu atrás, ou um sal do mesmo, ou

(8) a redução de um composto de fórmula geral:



em que R^1 , R^2 , R^7 e A, são, cada um, como se definiu atrás, R^{10} é carboxi protegido, Y^2 é alquilenos C_1-C_5 ,

ou um sal do mesmo para se obter um composto de fórmula geral:

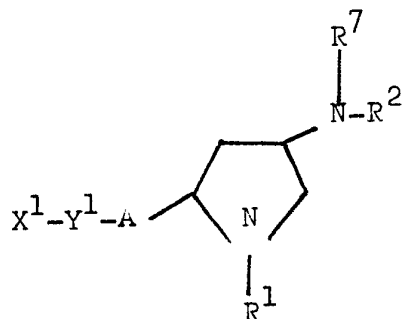


em que R^1 , R^2 , R^7 , A e Y^2 são, cada um, como se definiu atrás,

1 ou um sal do mesmo, ou

(9) a reacção de um composto de fórmula geral:

5



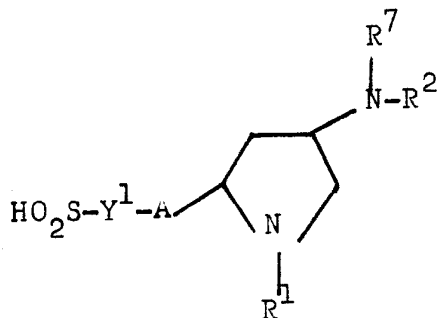
10

em que R^1 , R^2 , R^7 , A e Y^1 são, cada um, como se definiu atrás,

X^1 é um átomo de halogéneo,

15 ou um sal do mesmo com sulfito para se obter um composto de fórmula geral:

20



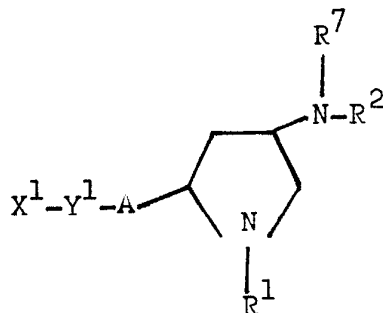
25

em que R^1 , R^2 , R^7 , A e Y^1 são, cada um, como se definiu atrás,

ou um sal do mesmo, ou

(10) a reacção de um composto de fórmula geral:

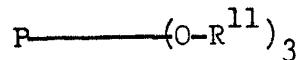
30



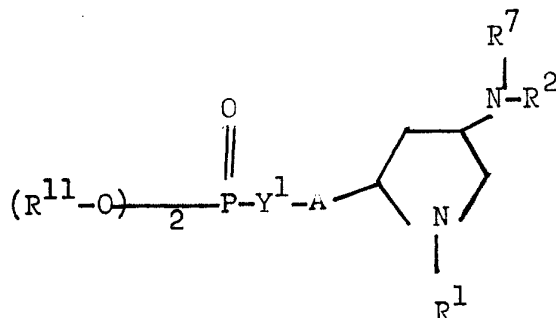
35

em que R^1 , R^2 , R^7 , A, Y^1 e X^1 são, cada um, como se definiu atrás,

ou um sal do mesmo com um composto de fórmula geral:



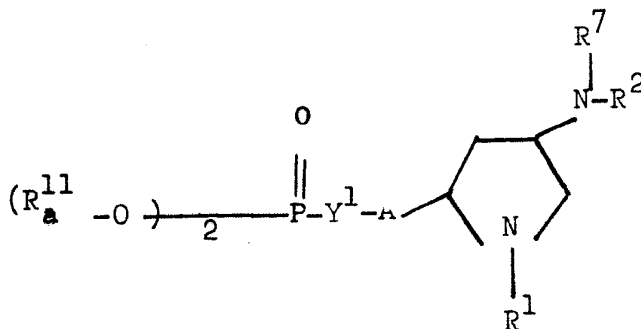
em que R^{11} é hidrogénio ou um grupo protector fosfono, ou um sal do mesmo para se obter um composto de fórmula geral:



em que R^1 , R^2 , R^7 , R^{11} , A e Y^1 são, cada um, como se definiu atrás,

ou um sal do mesmo, ou

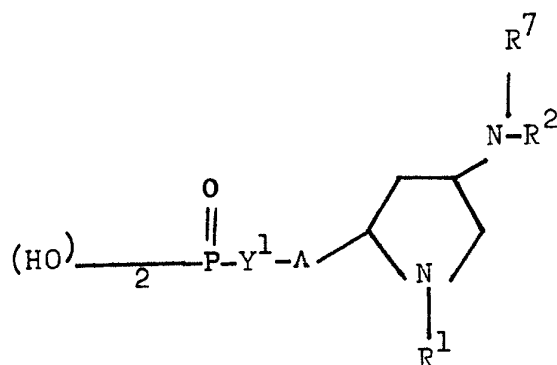
(11) a sujeição de um composto de fórmula geral:



em que R^1 , R^2 , R^7 , A e Y^1 são, cada um, como se definiu atrás,

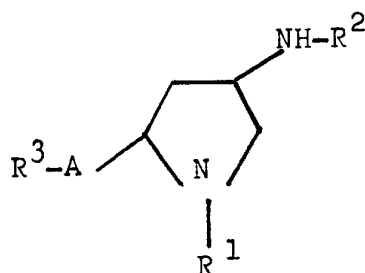
R^{11} é um grupo protector fosfono,

ou um sal do mesmo a uma reacção de eliminação do grupo protector fosfono para se obter um composto de fórmula geral:

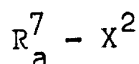


10 em que R^1 , R^2 , R^7 , A e Y^1 são, cada um, como se definiu atrás, ou um sal do mesmo, ou

(12) a reacção de um composto de fórmula geral:

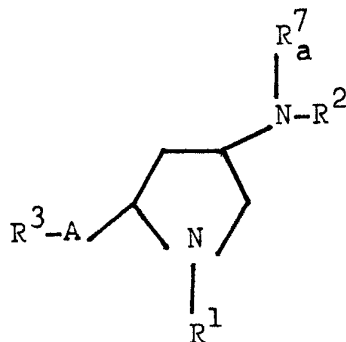


20 em que R^1 , R^2 , R^3 e A são, cada um como se definiu atrás, ou um sal do mesmo com o composto de fórmula geral:



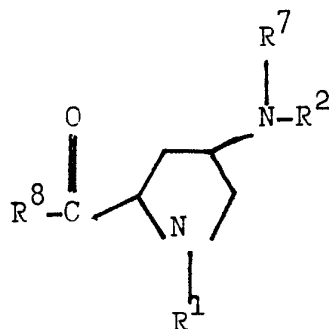
25 em que R_a^7 é alquilo inferior e

X^2 é um átomo de halogénio, para se obter um composto de fórmula geral:



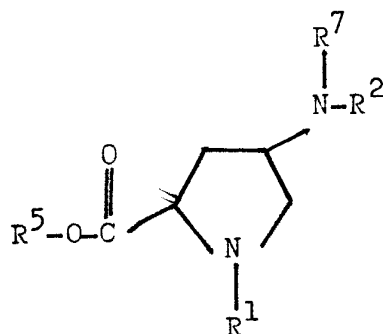
1 em que R^1 , R^2 , R^3 , R_a^7 e A são, cada um, como se definiu
atrás,
ou um sal do mesmo.

5 2ª. - Processo para a preparação de um composto de
fórmula geral:



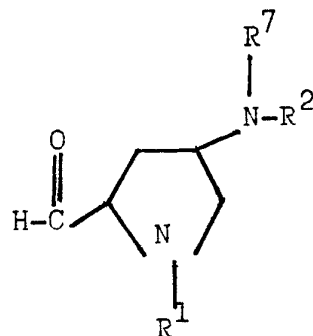
15 em que R^1 é um átomo de hidrogénio ou um grupo acilo,
 R^2 é um grupo acilo,
 R^7 é um átomo de hidrogénio ou alquilo inferior, e
 R^8 é um átomo de hidrogénio ou alquilo inferior,
20 ou um sal do mesmo,
caracterizado por compreender:

(1) a redução de um composto de fórmula geral:



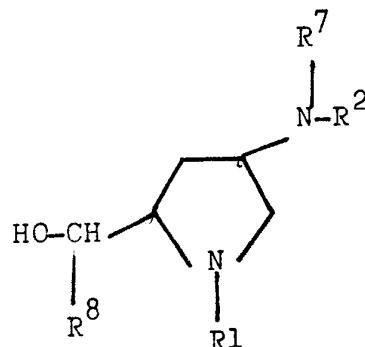
25 em que R^1 , R^2 e R^7 são, cada um, como se definiu atrás,
 R^5 é alquilo inferior,
ou um sal do mesmo para se obter um composto de fórmula ge-
ral:

35



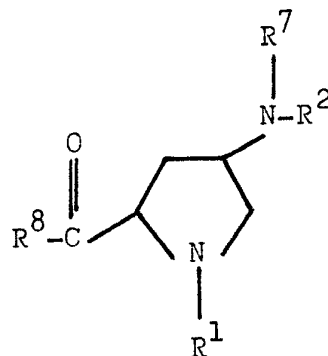
em que R^1 , R^2 e R^7 são, cada um, como se definiu atrás, ou um sal do mesmo, ou

(2) a oxidação de um composto de fórmula geral:



em que R^1 , R^2 , R^7 e R^8 são cada um, como se definiu atrás,

ou um sal do mesmo para se obter um composto de fórmula geral:



em que R^1 , R^2 , R^7 e R^8 são, cada um, como se definiu atrás,

29 ABR 1988

1 ou um sal do mesmo.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que

5 R^1 é um átomo de hidrogênio, alcóxicarbonilo inferior fenil-sulfonilo, fenil substituído por 1 a 3 substituinte(s) selecionado(s) do grupo que consiste em halogênio, nitro, alcoxí inferior, mono (ou di ou tri) halo-alquilo(inferior) e alquilo inferior fenilcarbamoilo, alqui-sulfonilo inferior, benzoi-
10 lo ou tienil-sulfonilo;

R^2 é fenil-sulfonilo ou fenil-sulfonilo substituído por 1 a 3 substituinte(s) selecionado(s) do grupo que consiste em halogéneo, alquilo inferior, alcoxí inferior e mono (ou di ou tri) halo alquilo
15 (inferior),

R^3 é carboxi-alquilo(inferior), alquilo inferior substituído por carboxi e 1 a 3 átomo(s) de halogéneo carboxi-alquilo(inferior) esterificado, carbamoil alquilo(inferior), acilcarbamoil alquilo(inferior)
20 carboxi-fenilo, carboxi-fenilo esterificado, carboxi, carboxi esterificado, hidroxí-alquilo(inferior), sulfino-alquilo(inferior), fosfono-alquilo(inferior), di-alcoxí(inferior), fosforil alquilo
25 (inferior) ou halo-alquilo(inferior).

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que

30 R^3 é carboxi-alquilo(inferior), alquilo inferior, substituído por carboxi e um ou dois átomo(s) de halogéneo, alcóxi-carbonilo inferior, alquilo(inferior), carbamoil alquilo(inferior), alquil-sulfonilcarbamoilo inferior-alquilo(inferior), fenil-sulfonil-carbamoil alquilo(inferior), carboxi-fenilo, alcóxicarbonilfenilo inferior, carboxi,
35 alcóxicarbonilo inferior, carboxi, alcóxi-

1 carbonilo inferior, hidroxi-alquilo(inferior), sulfino alqui-
lo (inferior), fosfono alquilo(inferior), di alcoxi-(inferior)
fosforil alquilo(inferior) ou halo-alquilo(inferior).

5 5a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracte-
terizado por se obter um composto em que

10 R^1 é hidrogénio, alcóxicarbonilo inferior, fenil-sul-
fonilo, fenil-sulfonilo substituído por um substi-
tuinte seleccionado do grupo que consiste em halo-
géneo, nitro, alcoxi inferior, mono (ou di ou tri)
halo alquilo (inferior) e alquilo inferior, fenil-
carbamoilo, alquil-sulfonilo inferior, benzoilo ou
tienil-sulfonilo; e

15 R^2 é fenil-sulfonilo ou fenil-sulfonilo substituído
por um substituinte seleccionado do grupo que con-
siste em halogénio, alquilo inferior, alcoxi infe-
rior, e mono(ou di ou tri) halo-alquilo(inferior).

20 6a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracte-
terizado por se obter um composto em que

20 R^1 é hidrogénio, fenil-sulfonilo, fenil-sulfonilo
substituído por um substituinte seleccionado do
grupo que consiste em halogénio, nitro, alcoxi,
inferior, mono (ou di ou tri) halo-alquilo(infe-
rior) e alquilo inferior,

25 R^2 é fenil-sulfonilo ou fenil-sulfonilo substituído
por um substituinte seleccionado do grupo que con-
siste em halogénio, alquilo inferior, alcoxi infe-
rior e mono (ou di ou tri) halo-alquilo(inferior)

30 R^3 é carboxi alquilo(inferior),
 R^7 é hidrogénio ou alquilo inferior, e



(em que R^8 é hidrogénio ou alquilo inferior).

1 7ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que

R^1 é fenil-sulfonilo substituído por um halogéneo,

5 R^2 é fenil-sulfonilo substituído por um halogéneo,

R^7 é hidrogénio, e

A é $-\text{CH}=\text{CH}-$.

10 8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter (2S,4R)-2-[(Z)-5-carboxi-1-pentenil]-1-(4-clorofenil-sulfonilo)-4-clorofenilsulfonilamino)-pirrolidina.

15 9ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se misturar um composto preparado de acordo com a reivindicação 1, como ingrediente activo com veículos farmacêuticamente aceitáveis.

20 Lisboa, 29 ABR. 1988

Por FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,

M O AGENTE OFICIAL