DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.858

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

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BUTANOATOS E PROPANOATOS DE 3-QUINUCLIDILO"

INVENTORES: Alan Stobie

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

Reino Unido, 6 de Setembro 1990, No.9019472.1 e 28 de Março 1991, No.9106733.0

98.858

PFIZER INC.

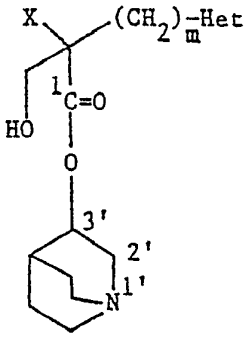
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BUTANOATOS E PROPANOATOS DE 3-QUINUCLIDILO"

==========

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de broncodilatadores de butanoato e propanoato de 3-quinuclidinilo, particularmente úteis no tratamento da doença obstrututiva crónica das vias respiratórias e da asma, da fórmula (I):

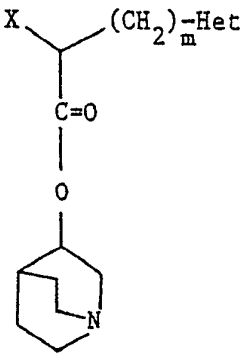


--- (I)

e de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que X é um grupo fenilo substituído facultativamente ou um grupo tienilo; "Het" é um grupo heterocíclico contendo azoto com 5 ou 6 membros ou um

grupo oxadiazolilo ou tiadiazolilo, sendo "Het" substituído facultativamente; e m é 1 ou 2.

O referido processo consiste em se fazer reagir o carbanião formado pela reacção de um composto da fórmula (II) com uma base:



--- (II)

em que X, m e Het são tal como foram definidos para a fórmula (I), com formaldeído.

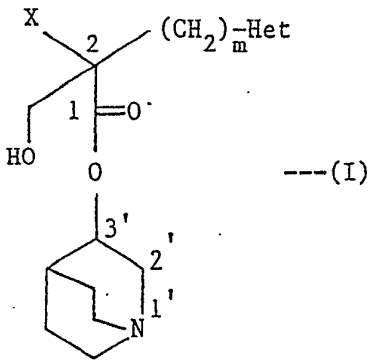
Este invento relaciona-se com butanoatos e propanoatos de 3-quinuclidinilo e que são broncodilatadores antimuscarínicos selectivos em relação ao pulmão. Assim estes compostos são particularmente úteis no tratamento da doença obstrutiva crónica das vias respiratórias (COAD) e da asma.

COAD é uma expressão que abrange condições que apresentam, em graus diferentes, várias características importantes clínicamente patológicas que se desenvolvem progressivamente, normadamente tumefacção inflamatória das vias respiratórias, hipertrofia das glandulas da submucosa, e hiperplasia das células secretoras epiteliais levando à hipersecreção de muco viscoso que não pode ser eliminado eficazmente, aumento progressivo de broncospasmo irreversível e diminuição da elasticidade pulmonar. Este quadro complexo resulta numa perda progressiva da função pulmonar, com compromisso respiratório, morbosidade crescente e, finalmente, morte.

Assim COAD, e também a asma, são doenças com função pulmonar reduzida em que é sabido que os broncodilatadores antimuscarínicos melhoram a desobstrução das vias respiratórias. Contudo, os agentes existentes são não selectivos em relação aos sítios muscarínicos do músculo liso no pulmão e este facto reduz a sua eficácia como broncodilatadores e dá origem a efeitos secundários indesejáveis. É sabido actualmente existirem sub-tipos de receptor muscarínico nas vias respiratórias (ver P. J. Barnes, P. Minette and J. Maclagan, TIPS, 1988, 9, 412.); os receptores M1 estão presentes nos nervos simpáticos e nos gânglios para simpáticos; os receptores M2 nos nervos colinergicos pulmonares (receptores inibidores pré-juncionais) e os receptores M3 situam-se no músculo liso (receptores pós-juncionais). Os compostos do presente invento têm geralmente efeitos broncospasmolíticos em doses que não afectam significativamente receptores

noutros tecidos tais como o cérebro, coração, tracto gastro-intestinal, olho e glandula salivar. Além disso, apresentam geralmente selectividade em relação aos receptores M3 pós-juncionais do pulmão em oposição aos receptores M2 pré-juncionais pulmonares e receptores M2 cardíacos. Pode ser encarada uma acção terapêutica noutros sítios do músculo liso. Por exemplo, os compostos são também provávelmente úteis no tratamento da incontinência urinária.

Assim o presente invento proporciona um composto da fórmula:-



---(I)

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,
em que X é ou (a) um grupo fenilo substituido facultativamente por 1 ou 2 substituintes cada um deles seleccionado independentemente de entre halo, CF_3, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi e hidroxi ou (b) um grupo tienilo; e "Het" é ou (a) um grupo heterocíclico contendo azoto com 5 membros ligado ao átomo de carbono adjacente

por um átomo de carbono ou de azoto do anel e que é seleccionado de entre imidazolilo, pirazolilo, triazolilo e tetrazolilo, (b) um grupo oxadiazolilo ou tiadiazolilo ligado ao átomo de carbono adjacente por um átomo de carbono, ou (c) um grupo heterocíclico contendo azoto com 6 membros ligado ao átomo de carbono adjacente por um átomo de carbono e seleccionado de entre piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo e piridazinilo, sendo "Het" substituido facultativamente por até 2 substituintes seleccionados cada um deles independentemente de entre halo, CF_3, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, hidroxi, amino e azido; e m é 1 ou 2.

"Halo" significa F, Cl, Br ou I. Grupos C_3 e C_4 alquilo e alcoxi podem ter cadeia linear ou ramificada.

X é de preferência ou (a) um grupo fenilo substituido facultativamente por 1 ou 2 átomos de fluoro ou (b) um grupo 3-tienilo. X é com a maior preferência um grupo fenilo não substituido.

"Het" inclui assim, por exemplo, 1H-imidazol-1-ilo, 2-azido-1H-imidazol-1-ilo, 2-amino-1H-imidazol-1-ilo, 2-metil-1H--imidazol-1-ilo, 4-metil-1H-imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1-metil-1,2,3--triazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-bromo-5-metil-1H--1,2,4-triazol-1-ilo, 3-bromo-5-etil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-bromo-5-propil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-bromo-5-isopropil-1H--1,2,4-triazol-1-ilo, 3-bromo-5-isobutil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-etil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-propil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-isopropil-1H-1,2,4-triazol-1--ilo, 5-isobutil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-1,2,5-triazol-1-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1-metil-pirazol-5-ilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, 2-metil--tetrazol-5-ilo, 1H-imidazol-4(5)-ilo, 1H-pirazol-4-ilo,

1H-pirazol-3(5)-ilo, piridin-2-, 3- ou 4-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, piridazin-3-ilo ou piridazin-4-ilo.

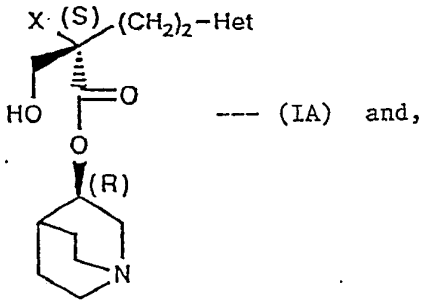
"Het" é com a maior preferência um grupo imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo ou piridazinilo, sendo todos os grupos referidos substituidos facultativamente por um ou dois substituintes seleccionado cada um deles de entre C_1-C_4 alquilo e halo (de preferência cloro ou bromo).

Quando m é 1, "Het" é com a maior preferência um grupo 1H-imidazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo ou 5-metiol-1H-1,2,4--triazol-1-ilo.

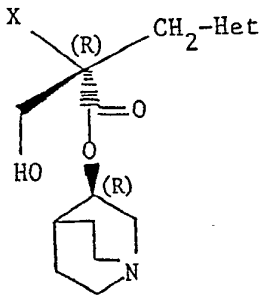
Quando m é 2, "Het" é com a maior preferência um grupo 1-metilimidazol-2-ilo.

Os especialistas nesta técnica tomarão em consideração que existem dois centros assimétricos nos compostos (I), nomeadamente os que se situam nas posições identificadas com 2- e 3'- na figura (1). Todos os diastereoisómeros quer separados ou não se situam no âmbito deste invento. Os ésteres preferidos são contudo os ésteres 3R-quinuclidinilo.

Quando m é 1, a estereoquímica preferida na posição 2 é R. Quando m é 2, a estereoquímica preferida na posição 2 é S. Assim os compostos preferidos são ou propanoatos de (2R, 3R) 3-quinuclidinilo ou são butanoatos de (2S, 3R) 3-quinuclidinilo, e podem ser representados como se segue:-



--- (IA) and,

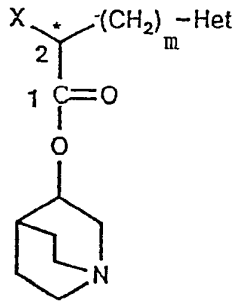


--- (IB)

Os compostos da fórmula (I) são preparáveis pelas vias que se seguem:-

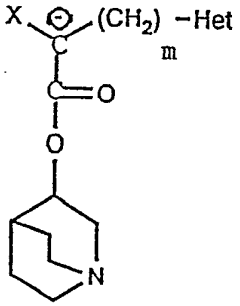
Via A

Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados pela reacção de um éster da fórmula (II) com formaldeido na presença de uma base forte tal como diisopropilamida de lítio ou potássio, t-butóxido de potássio ou hidreto de sódio. A base forte reage com o éster (II) para formar o carbanião (IIA), e o carbanião reage então com o formaldeido. O formaldeido é geralmente proporcionado quer como gás formaldeido, quer como paraformaldeido (que se desintegra em formaldeido em solução).



--- (II)

O carbanião tem a fórmula:-



--- (IIA)

As técnicas preferidas são as que se seguem.

Na técnica preferida, hidreto de sódio ou t-butóxido de potássio, o éster (II) e paraformaldeido são feitos reagir em conjunto num solvente orgânico apropriado, por exemplo,

dimetilformamida, a mais ou menos a temperatura ambiente. O produto (I) pode então ser isolado e purificado convencionalmente.

Numa técnica alternativa, o éster (II) é feito reagir durante algumas horas com diisopropilamida de lítio em tetrahidrofurano a cerca de -78°C. A mistura da reacção é então deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente e durante esse período de tempo gás formaldeido, gerado por exemplo por aquecimento de paraformaldeido, é feito passar intermitentemente para a solução. Alternativamente, adiciona-se, simplesmente, paraformaldeido à solução.

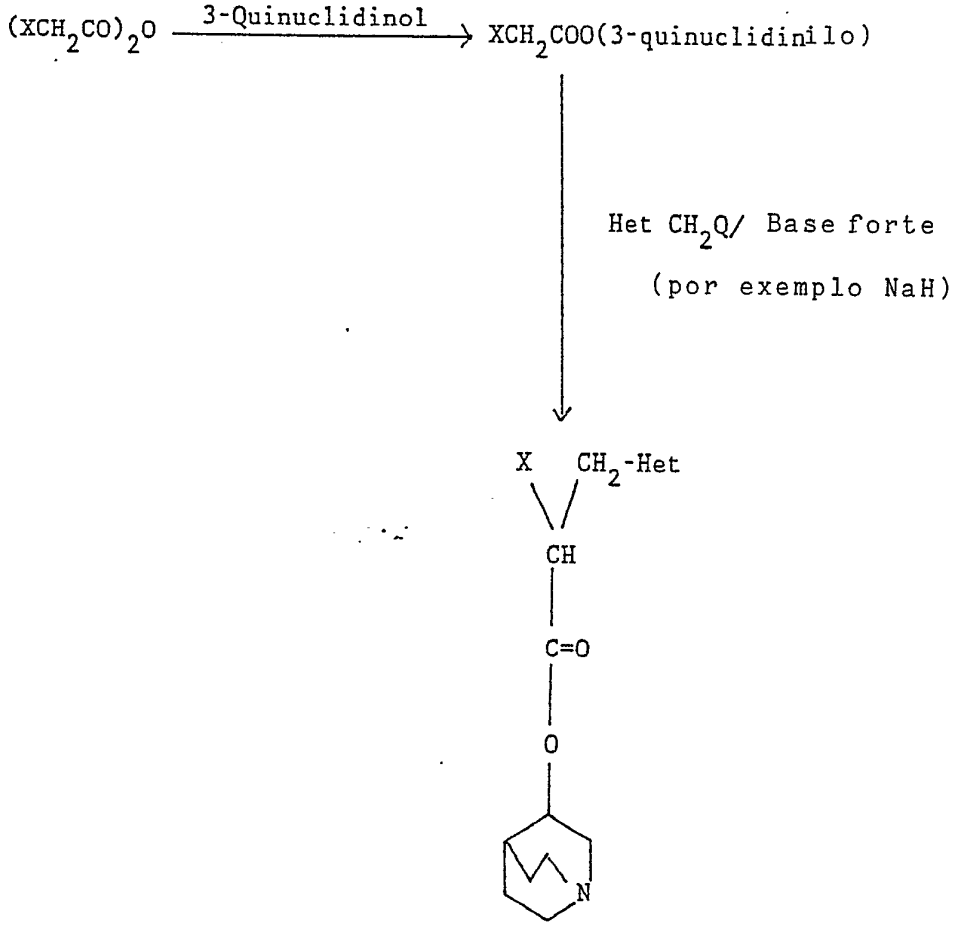
São preferidos compostos (I) tendo estereoquímica na posição 3', e estes são obtidos do melhor modo começando com um éster (II) tendo estereoquímica R na posição 3' na fórmula (II). De um modo semelhante os ésteres quinuclidinilo 3S podem ser preparados a partir de ésteres (II) tendo estereoquímica S na posição 3'.

É usualmente muito conveniente começar com as formas 2RS dos ésteres (II) mesmo que sejam requeridos produtos finais 2R ou 2S, em vez de 2RS. Isto irá resultar numa mistura de diastereómeros dos compostos (I) e, se desejado, estes podem ser separados nas formas 2R e 2S por técnicas convencionais tais como cristalização fraccionada ou cromatografia. Tal como foi indicado anteriormente, são em geral preferidas, quando m é 1, a forma (2R, 3R), e quando m é 2, a forma (2S, 3R).

Os novos ésteres (II) também fazem parte do invento.

Os materiais de partida (II) em que m é 1 podem ser obtidos por técnicas convencionais, por exemplo como se segue:-

(a) Esta via é geralmente apenas apropriada para preparar intermediários em que "Het" é um heterociclo com 6 membros tal como foi anteriormente definido.

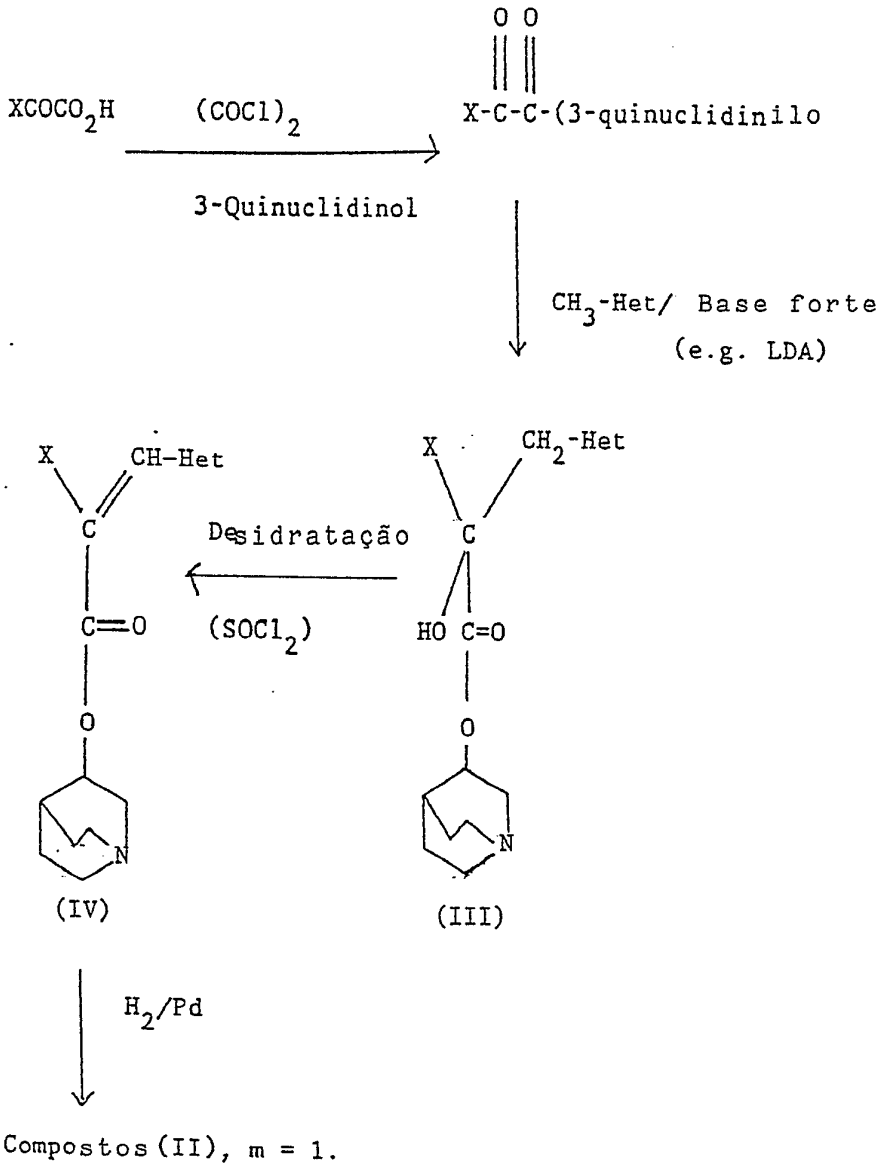


(II), m = 1

Q é um grupo separável apropriado, típicamente Cl ou Br.

(b) Esta via é geralmente apenas apropriada para preparar intermediários em que "Het" é ou um heterociclo com 6 membros ou

um heterociclo com 5 membros ligado por carbono ao átomo de carbono adjacente.

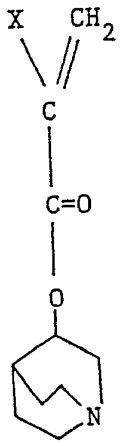


Compostos (II), m = 1.

Compostos (II), m = 1.

É preferido utilizar (R)-3-quinuclidinol na via anterior de modo a obter-se a estereoquímica-(R) preferida na posição 3'.

e (c)



Het-H → Compostos (II), m = 1.

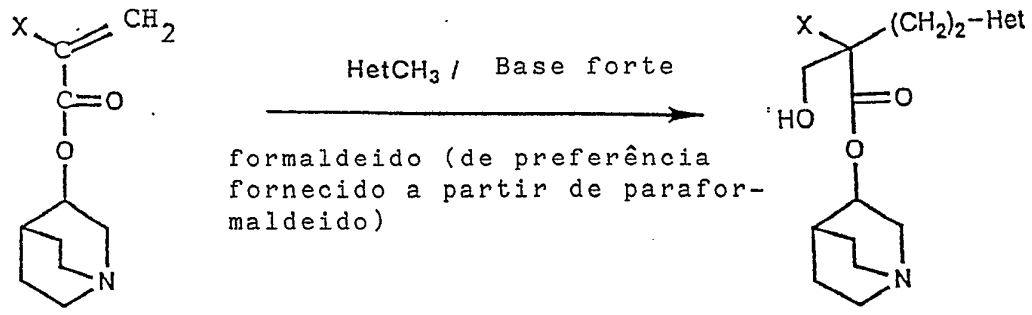
Base

(V)

Os compostos (V) podem ser preparados tal como foi descrito na Via B.

Via B

Esta reacção pode ser ilustrada como se segue:-



(V) (I), m = 2

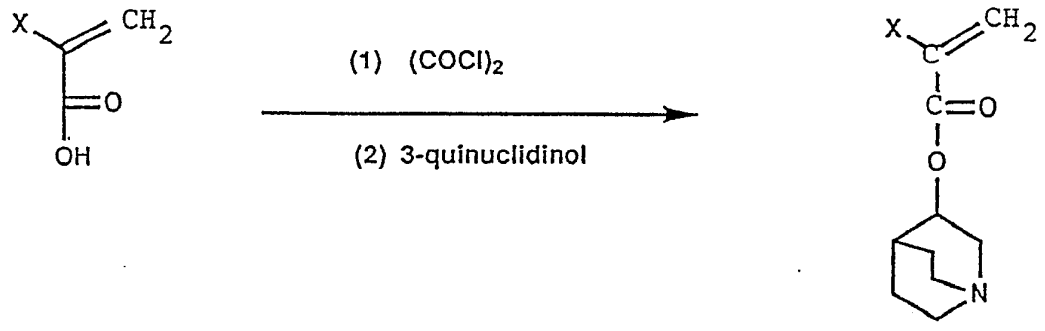
A reacção também se realiza por meio do carbanião (IIA) (m = 2) - ver Via A - mas não é necessário isolá-lo.

A reacção pode ser realizada convencionalmente. O anião do heterociclo Het-CH_3 pode ser obtido convencionalmente por reacção do referido heterociclo com uma base, de preferência uma base forte tal como n-butillítio ou diisopropilamida de lítio ou potássio.

A técnica preferida consiste em reagir o heterociclo Het-CH_3 com n-butillítio ou diisopropilamida de lítio num

solvente orgânico apropriado, por exemplo tetrahidrofurano, a cerca de -78°C. Após algumas horas, o derivado quinuclidina (V) num solvente orgânico apropriado, por exemplo tetrahidrofurano, é adicionado, e a mistura da reacção é agitada a -78°C durante meia hora ou coisa assim adicionando-se então paraformaldeido e a mistura é deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Após algumas horas o produto desejado (I) é recuperado a partir da mistura da reacção por técnicas convencionais.

Os materiais de partida (V) podem ser obtidos convencionalmente, por exemplo como se segue:-

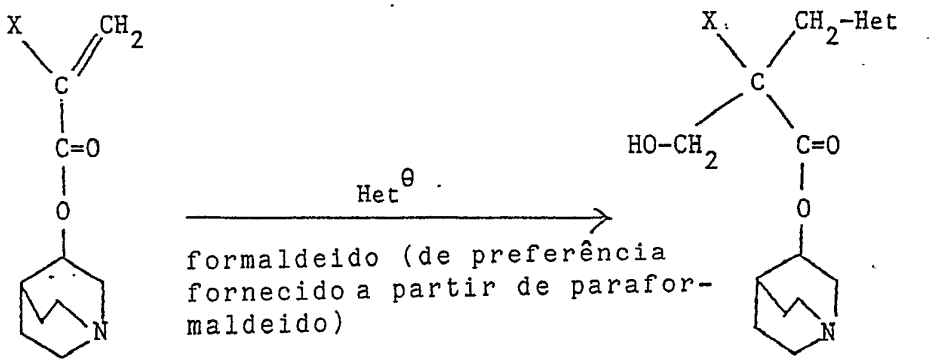


(V)

De novo é preferido usar (R)-3-quinuclidinol.

Via C

Esta reacção pode ser ilustrada como se segue:-



(V) (I), m = 1

A reacção também se realiza por meio do carbanião (IIA) (m = 1) - ver Via A - mas não é necessário isolá-lo.

Esta via só é apropriada para preparar os compostos (I) em que m é 1 e "Het" é (i) um heterociclo com 5 membros ligado ao átomo de carbono adjacente por um átomo de azoto do anel ou (ii) um heterociclo com 5 membros ligado ao átomo de carbono adjacente por um átomo de carbono não contendo quaisquer átomos de hidrogénio em qualquer um dos seus átomos de azoto do anel (ver por exemplo Exemplos 26-28), ou (iii) piridilo.

A reacção pode ser realizada convencionalmente. O anião do heterociclo Het-H pode ser obtido convencionalmente por reacção do referido heterociclo com uma base, de preferência uma base forte tal como hidreto de sódio, n-butillítio, ou diisopropilamida de lítio ou potássio ou t-butóxido de potássio. Os aniões de piridina são melhor preparados por reacção da bromo-piridina apropriada com n-butillítio tal como é do conhecimento dos especialistas nesta técnica. O formaldeido pode ser proporcionado como gás formaldeido, ou como paraformaldeido que se desintegra dando origem a formaldeido em solução.

Para preparar compostos em que m é 1 e "Het" está ligado por meio de um átomo de azoto do anel ao átomo de carbono adjacente, a técnica preferida consiste em fazer reagir o derivado quinuclidina da fórmula (V), paraformaldeido, o heterociclo Het-H e hidreto de sódio em conjunto num solvente orgânico apropriado, por exemplo dimetilformamida, mais ou menos à temperatura ambiente. O produto pode então ser isolado e purificado convencionalmente.

Para preparar compostos em que m é 1 e "Het" não contém quaisquer átomos de hidrogénio nos seus átomos de azoto do anel e está ligado por um átomo de carbono ao átomo de carbono adjacente, a técnica preferida consiste em reagir o heterociclo Het-H com n-butillítio num solvente orgânico apropriado, por exemplo tetrahidrofurano, a cerca de -78°C. Após algumas horas, o derivado quinuclidina (V) num solvente orgânico apropriado, por exemplo tetrahidrofurano, é adicionado, e a mistura da reacção é agitada a -78°C durante meia hora ou coisa assim sendo então deixada aquecer lentamente até cerca de 0°C altura em que se adiciona paraformaldeido. Após algumas horas o produto desejado (I) é recuperado a partir da mistura da reacção por técnicas convencionais.

Nos casos em que ocorre tautomerismo no heterociclo, pode então ser gerado mais de um anião pela reacção do heterociclo com a base, produzindo desse modo uma mistura de produtos tal como no Exemplo 5.

Alguns dos compostos da fórmula (I) (m = 1 ou 2) podem ser preparados a partir de outros compostos da fórmula (I). Por exemplo, um substituinte azido em "Het" pode ser reduzido dando origem a amino por exemplo por hidrogenação catalítica, e um substituinte bromo em "Het" pode ser reduzido dando origem a hidrogénio de novo por hidrogenação catalítica. Uma hidrogenação típica é realizada em etanol sob uma pressão de hidrogénio de cerca de 50 psi (344,7 kPa) na presença de paládio sobre carbono a mais ou menos a temperatura ambiente.

A selectividade dos compostos como antagonistas dos receptores muscarínicos pode ser medida como se segue.

Foram sacrificadas cobaias machos e os íleos, traqueias, bexigas e aurículas direitas foram removidas e suspensas em solução de Krebs sob uma tensão de repouso de 1 g a 30°C arejada com 95% de O_2 e 5% de CO_2. As contracções do íleo, bexiga e traqueia foram registadas usando um transdutor isotónico (íleo) ou isométrico (bexiga e traqueia). A frequência da contracção da dupla aurícula pulsando expontâneamente é derivada das contracções registadas isométricamente.

As curvas de resposta à dose em relação ao carbacol foram determinadas usando um tempo de contacto de 1-5 minutos para cada dose de agonista até se atingir a resposta máxima. O banho de orgãos foi drenado e tornado a encher com solução de Krebs contendo a dose mais baixa de composto do teste. Deixou-se o composto do teste atingir o equilíbrio com o tecido durante 20

minutos e a curva de resposta à dose de agonista foi repetida até se obter a resposta máxima. O banho de orgãos foi drenado e tornado a encher com solução de Krebs contendo a segunda concentração do composto do teste e o processo anterior foi repetido. Típicamente foram avaliadas três concentrações do composto do teste em cada tecido.

O log negativo da contracção molar (pA_2) do composto do teste que leva uma duplicação da concentração agonista a produzir a resposta original é determinado por análise de Schild (Arunlakshana and Schild (1959), Brit. J. Pharmacol., 14, 48-58). Usando as técnicas farmacológicas anteriormente referidas, foi determinada a selectividade dos tecidos em relação aos antagonistas dos receptores muscarínicos.

A actividade contra a broncoconstrição, contractilidade do intestino ou bexiga induzida por agonistas ou de origem nervosa em comparação com a frequência cardíaca foi determinada em cães, gatos ou cobaias anestesiados. A actividade oral é avaliada no cão consciente determinando efeitos do composto sobre função pulmonar, frequência cardíaca, diâmetro pupilar e motilidade intestinal.

A afinidade do composto em relação a outros sítios colinérgicos foi avaliada no ratinho após administração intravenosa ou intraperitoneal. Assim, a dose que leva a duplicação do diâmetro da pupila é determinada assim como a dose que inibe em 50%. as respostas de salivação e de tremor à administração intravenosa de oxotremorine.

A selectividade dos compostos em relação aos receptores muscarínicos pulmonares tanto pós-juncionais como pré-juncionais em cobaias e gatos anestesiados pode ser avaliada pelas técnicas

que se seguem. A acetilcolina libertada por estimulação nervosa activa os receptores muscarínicos M3 pós-juncionais levando a contracção do músculo liso das vias respiratórias e, além disso, activa os autorecptores pré-juncionais que inibem ainda a libertação de transmissor. Estudos animais indicam que estes autorecptores muscarínicos pré-juncionais pulmonares são do subtipo M2 (Barnes et al, 1989). Agentes não selectivos tais como brometo de ipratropio irão inibir ambos os sítios, dando origem, no caso de respostas de mediação nervosa, a um aumento da libertação de transmissor que pode sobrepor-se ao bloqueamento do receptor pós-juncional. Bibliografia publicada demonstrou que o brometo de ipratropio pode na realidade potenciar a broncoconstrição induzida por estimulação vagal em cobaias anestesiadas (Fryer and Maclagan, Eur. Jou. Pharmacol., 139, 187-191 (1987)). Assim, os efeitos dos compostos do teste sobre sítios muscarínicos pré- e pós-juncionais podem ser determinados in vivo por comparação do efeito sobre respostas de mediação nervosa com o efeito sobre respostas à acetilcolina administrada exógenamente.

Verificou-se, por exemplo, que o composto do Exemplo 1 antagoniza a broncoconstrição induzida tanto pela acetilcolina como pelo vago em cobaias anestesiadas com a mesma gama de dosagem. Este facto contrasta com a acção do brometo de opratropio que é significativamente menos potente contra a broncoconstrição induzida pelo vago do que contra a broncoconstrição induzida pela acetilcolina. Adicionalmente, com doses inferiores a 1 μg/kg de brometo de ipratropio, a broncoconstrição induzida pelo vago é na realidade potenciada, confirmando os seus efeitos pré-juncionais.

Foram obtidos resultados semelhantes com o composto do Exemplo 1 no gato anestesiado. Os animais foram prétratados com propranolol visto um tonus simpático elevado com anestesia com

cloralose se poder opor à potenciação da broncoconstrição induzida pelo nervo vago. Os resultados do teste indicam que, para além da sua elevada potencia, o composto do Exemplo 1, em contraste com o brometo de ipratropio, não interrompe o controlo da reversão negativa da libertação de transmissor tanto na cobaia como no gato. Isto confirma a selectividade deste composto demonstrada in vitro em relação aos receptores muscarínicos M3 em oposição aos M2.

Como resultado desta selectividade em relação aos receptores muscarínicos pós- em oposição aos pré-juncionais, os compostos do invento devem ser broncodilatadores mais eficazes nas doenças respiratórias em comparação com o brometo de ipratropio.

Os sais de adição de ácido dos compostos da fórmula (I) podem ser preparados de um modo convencional tratando uma solução ou suspensão da base livre de (I) com mais ou menos um equivalente químico de um ácido farmacêuticamente aceitável. Técnicas convencionais de concentração e de recristalização são utilizadas no isolamento dos sais. Ilustrativos de ácidos apropriados são ácidos acético, láctico, succínico, maleico, tartárico, cítrico, ascórbico, benzoico, cinâmico, fumárico, sulfúrico, fosfórico, clorídrico, bromídrico, sulfâmico, sulfónico tal como metanessulfónico, benzenessulfónico, e ácidos afins.

Para tratamento de várias condições descritas anteriormente os compostos da fórmula (I) podem ser administrados a um indivíduo necessitado desse tratamento por uma série de vias convencionais de administração, incluindo a administração oral, e numa composição em pó para aerosol ou seca para administração por inalação. Os compostos têm potencialidade para absorção através

do tracto gastrointestinal sendo assim também possível administração por formulações de libertação lenta.

Em geral, uma dose oral terapêuticamente eficaz para os compostos activos da fórmula (I) variará provávelmente entre 0,01 e 1 mg/kg peso corporal do indivíduo a ser tratado, de preferência entre 0,1 e 0,5 mg/kg. Na prática o médico irá determinar a dose real mais apropriada para um determinado paciente dose essa que irá variar com a idade, peso e resposta desse paciente. As doses anteriormente referidas são exemplificativas do caso médio mas podem, evidentemente, existir casos individuais em que são apropriadas taxas de dosagem mais elevadas ou mais baixas, taxas essas que se situam no âmbito deste invento.

Embora os compostos da fórmula (I) possam ser administrados isoladamente, eles serão geralmente administrados misturados com um veículo farmacêutico seleccionado de acordo com a via de administração pretendida e com a prática farmacêutica padrão. Por exemplo, a administração oral pode ser feita sob a forma de comprimidos contendo excipientes tais como amido ou lactose, em cápsulas quer isoladamente quer em mistura com excipientes, sob a forma de aerosol ou de pó seco para inalação, ou sob a forma de elixires ou suspensões contendo agentes de aromatização ou de coloração.

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

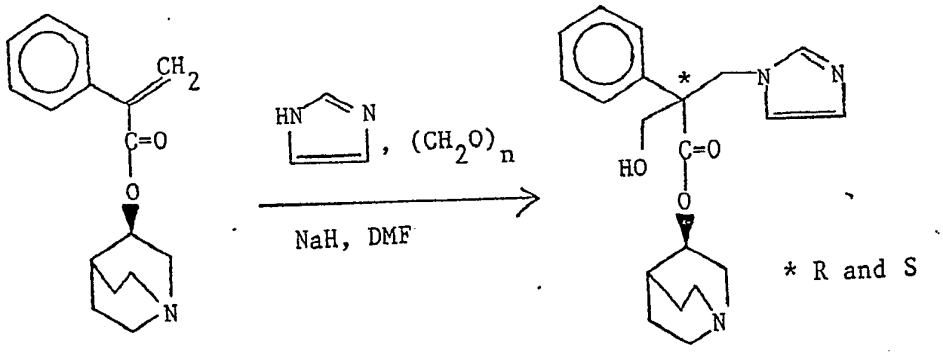
O invento também inclui um composto da fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização como um medicamento.

O invento inclui ainda a utilização de um composto da fórmula (I), ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, para a produção de um medicamento para o tratamento de doença obstrutiva crónica das vias respiratórias ou da asma.

Os Exemplos que se seguem ilustram a preparação dos compostos da fórmula (I):-

EXEMPLO 1

(R e S)-3-Hidroxi-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-fenilpropanoato de (R)-3-quinuclidinilo



Hidreto de sódio (10 mg de uma dispersão em óleo a 80%) foi adicionado a uma mistura de 2-fenilacrilato de (R)-3-quinuclidinilo (ver Preparação 1) (257 mg), paraformaldeido (90 mg) e imidazole (100 mg) em dimetilformamida (5 ml) à temperatura ambiente. Após 1 hora a mistura foi dividida entre carbonato de potássio aquoso a 10% e clorofórmio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar origem a um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, realizando-se uma eluição em gradiente usando acetato de tilo/éter/dietilamina (50:50:5) mais metanol (5-->10%) como eluente. Fracções contendo o primeiro diastereoisómero eluido foram combinadas, evaporadas e tratadas com cloreto de hidrogénio etéreo para dar origem ao composto do título sob a forma de um diclorohidreto, de estereoquímica (S) na posição 2, sob a forma

de uma espuma branca (80 mg, 37%, tendo como base um único isómero); uma porção desta foi subsequentemente cristalizada sob a forma de uma base livre (S), p.f. 128-130°C:-

Análise %:-

Encontrados:	C, 67,49; H, 7,07; N, 11,69;
$C_{20}H_{25}N_3O_3$ requere:	C, 67,58; H, 7,09; N, 11,82.

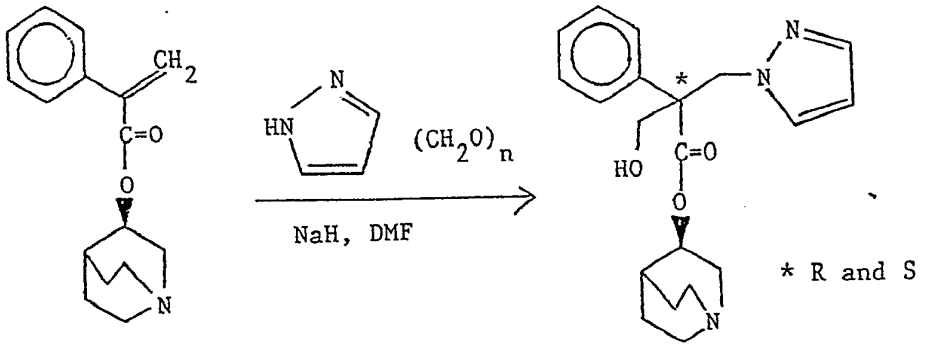
Fracções contendo o segundo diastereoisómero foram também combinadas e evaporadas para dar origem ao composto do título, de estereoquímica (R) na posição 2, sob a forma de um sólido branco (50 mg, 28%, tendo como base um único isómero) que foi recristalizado a partir de acetona, p.f. 156-158°C, $[\alpha]^{25}_{589}$ +93,8 (c = 1% em etanol):-

Análise %:-

Encontrados:	C, 67,30; H, 7,07; N, 11,80;
$C_{20}H_{25}N_3O_3$ requere:	C, 67,58; H, 7,09; N, 11,82.

EXEMPLO 2

(R e S)-3-Hidroxi-2-fenil-2-(1H-pirazol-1-ilmetil)propanoato de (R)-3-quinuclidinilo



Hidreto de sódio (19 mg, sob a forma de uma dispersão em óleo a 80%) foi adicionado a uma mistura de (R)-3-quinuclidinil-2-fenilacrilato (ver Preparação 1) (500 mg), paraformaldeido (176 mg) e pirazole (265 mg) em dimetilformamida (5 ml). Após 1 hora a mistura foi dividida entre carbonato de potássio aquoso a 10% e clorofórmio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar origem a um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando acetato de etilo/éter/dietilamina/metanol (50:50:5:5) como o eluente. Fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas para dar origem aos dois pequenos diastereoisómeros sob a forma de óleos amarelos: a estereoquímica dos isómeros não foi determinada.

Diastereoisómero 1 (isómero eluido em primeiro lugar) (120 mg, 35%)
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-2,1 (m, 5H), 2,4-3,0 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 3,8-4,2 (m, 2H), 4,6-5,1 (m, 3H), 6,2 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 7H) ppm.

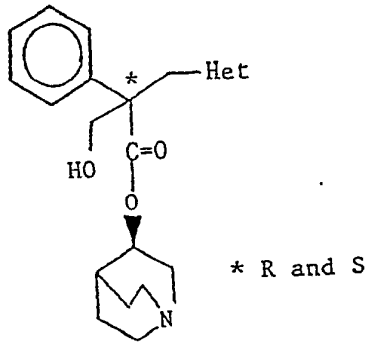
Espectro de massa: m/e $(MH)^+$ = 356

Diastereoisómero 2 (isómero eluido em segundo lugar) (100 mg, 29%)
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-1,9 (m, 5H), 2,4-2,8 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 3,8-4,2 (m, 2H), 4,6 (d, 1H), 4,8 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 6,2 (s, 1H) 7,2-7,4 (m, 6H), 7,55 (s, 1H) ppm.

Espectro de massa: m/e $(MH)^+$ = 356

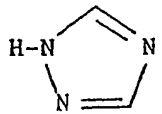
EXEMPLOS 3 a 13

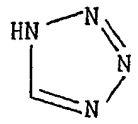
Os Exemplos apresentados nos quadros que se seguem da fórmula geral :-

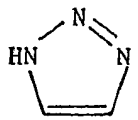


* R and S

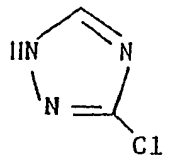
foram obtidos por métodos semelhantes aos descritos no Exemplo 2 usando 2-fenilacrilato de (R)-3-quinuclidinilo (ver Preparação 1) e o heterociclo apropriado. Variações experimentais individuais, e a estereoquímica absoluta na posição 2, foram identificadas, tal como é indicado no Quadro. "Diastereoisómeros 1 e 2" refere-se simplesmente à ordem de eluição a partir da coluna e não a qualquer estereoquímica.

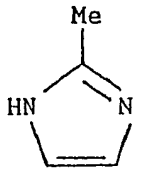
Exemplo No.	H-Het	Variações Experimentais	Dados Analiticos
3		Diastereómero 1 foi tratado com cloreto de hidrogénio etéreo	Diastereoisomero1 - espuma sólida sob a forma de diclorohidreto Análise %:- Encont C,53.63; H,6.63; N,12.00; $C_{19}H_{24}N_4O_3.2HCl.\frac{1}{2}EtOAc$ requere : C,53.28; H,6.39; N,11.84. Diastereoisomero2 -sólido branco p.f. 127-130°C. Análise; %:- Encont:C,63.86; H,6.75; N,15.45; $C_{19}H_{24}N_4O_3$ requere : C,64.03; H,6.78; N,15.72.

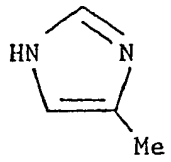
Exemplo No.	H-Het	Variações Experimentais	Dados Analíticos
4		Tempo reacção 24 horas solvente cromatografia $CHCl_3$ mais 0 ⟶ 5% MeOH + 0 ⟶ 5% NH_3 (aq.)	Diastereoisomero 1, (S) estereoquimica - sólido branco p.f. 184-186°C. Análise %:- Encont C,60.56; H,6.41; N,19.53; $C_{18}H_{23}N_5O_3$ requere : C,60.49; H,6.49; N,19.60. Diastereoisomero 2, (R) Estereoquimica-sólido branco p.f.171-173°C. Análise %:- Encont C,60.38; H,6.44; N,19.22; $C_{18}H_{23}N_5O_3$ requere : C,60.49; H,6.49; N,19.60.

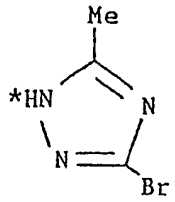
Exemplo No.	H-Het	Variações Experimentais	Dados Analiticos
5 Neste exemplo os produtos 1,2,3-triazolil e 1,2,5--triazolilo foram obtidos em porções aproximadamente iguais		Solvente cromatografia EtoAc/Et_2O/$HNEt_2$/MeOH (50:50:2.5:2.5); isómeros 1 e 2 dos produtos 1,2,5-triazole foram eluidos primeiro seguindo-se os diastereómeros 1 e 2 do produto 1,2,3-triazole	<u>1,2,5-triazoles</u> <u>Diastereoisomero1</u>, (S) diastereoestereoquimica-sólido branco p.f. 132-133°C. ^{1}<u>H-NMR</u> (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-1.7 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.6 (s, 2H) ppm. Espectro de massa: m/e (M^+) = 356 <u>Diastereoisomero2</u>, (R) estereoquimica--sólido branco p.f. 124-125°C. ^{1}<u>H-NMR</u> (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-1.7 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 2.5-2.8 (m, 5H), 3.15 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 4.9 (m, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.6 (s, 1H) ppm. Espectro de massa: m/e (M^+) = 356.

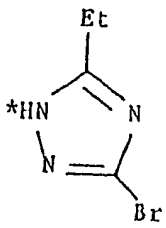
Exemplo No.	H-Het	variações experimentais	Dados Analiticos
5 Continuação			1,2,3-triazoles Diastereoisomero 1 - óleo amarelo ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-1.7 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 2.4-2.8 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.85 (m, 3H), 5.25 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.6 (s, 1H) ppm. Espectro de massa m/e (M^+) = 356 Diastereoisomero 2 - óleo amarelo ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-1.7 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 5H), 3.15 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.8 (m, 3H), 5.25 (d, 1H), 7.1-7.4 (m, 5H), 7.55 (s, 1H) ppm. Espectro de massa: m/e (M^+) = 356

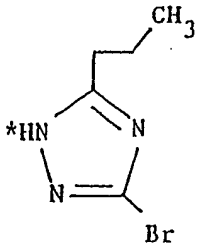
Exemplo No.	H-Het	Variações Experimentais	Dados Analiticos
6	 Preparado tal como descrito em Khim. Geterotsisikl. Soedin, 1701, 12, 1970.	Solvente Cromatografia EtOAc/Et_2O/$HNEt_2$/MeOH (50:50:5:5)	Diastereoisomero1 - (S) estereoquimica sólido branco p.f.118-120°C. Análise %:- Encont: C,58.17; H,5.87; N,14.40. $C_{19}H_{23}ClN_4O_3$ Requer: C,58.38; H,5.93; N,14.33. Diastereoisomero2 - (R) estereoquimica, sólido branco p.f110-113°C. Análise %:- Encont: C,58.48; H,5.91; N,14.58; $C_{19}H_{23}ClN_4O_3$ Requer: C,58.38; H,5.93; N,14.33.

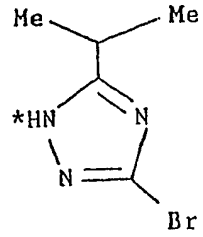
Exemplo No.	H-Het	Variações Experimentais	Dados Analiticos
7		Solvente Cromatografia -EtOAc/Et_2O/$HNEt_2$/ MeOH (50:50:5:5)	<u>Diastereoisomero 1</u> -Espuma amarela ^{1}<u>H-NMR</u> (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-1.8 (m, 4H), 1.9 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 2.6-2.9 (m, 5H), 3.25 (m, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.35 (d, 1H) 4.7 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.0-7.4 (m, 5H) ppm. Espectro de massa: m/e (MH^+) = 370 <u>Diastereoisomero 2</u> - espuma amarela ^{1}<u>H-NMR</u> (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-1.8 (m, 4H), 1.9 (s, 3H), 1.95 (s, 1H), 2.6-2.9 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.35 (m, 3H) ppm. Espectro de massa: m/e (MH^+) = 370.

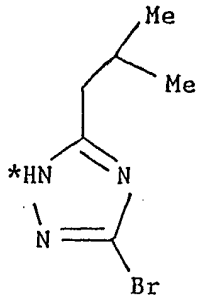
Exemplo No.	H-Het	Variações Experimentais	Dados Analiticos
8		Solvente de Cromatografia $CHCl_3$ + 0 → 5%, MeOH e 0 → ½% NH_3 (aq.)	Diastereoisomero1, uma mistura de isómeros 4- e 5-metilo, como espuma branca ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-2.2 (m, 8H), 2.4-3.0 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 3.8-5.0 (m, 5H), 6.0-7.4 (m, 7H) ppm. Espectro de massa: m/e (MH^+) = 370. Diastereoisomero2, uma mistura de isómeros 4- e 5-metilo, como espuma branca ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-2.2 (m, 8H), 2.4-2.8 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 3.8-4.8 (m, 5H), 6.0-7.4 (m, 7H) ppm. Espectro de massa: m/e (MH^+) = 370.

Exemplo No.	H-Het	Variações Experimentais	Dados Analiticos
9	 *centro reacção 3(5)-Bromo-5(3)-=metil-1,2,4--triazole foi preparado tal como descrito em Chem.Ber., 2250, 100, 1967.	—	Diastereoisomero1 - (S) estereoquimica como um sólido branco, p.f. . 180°C. Análise %:- Enct.: C,53.28; H,5.60; N,12.17 $C_{20}H_{25}BrN_4O_3$ requer : C,53.46; H,5.60; N,12.47. Diastereoisomero2 (R) estereoquimica como um sólido branco, p.f. . 181°C. Análise %:- Encontrados: C,52.99; H,5.71; N,12.05; $C_{20}H_{25}BrN_4O_3$ Requere: C,53.46; H,5.60; N,12.47.

Exemplo No.	H-Het	Variações Experimentais	Dados Analíticos
10	 *centro reacção 3(5)-Bromo-5(3)-etil-1,2,4-triazole foi preparado a partir de 3(5)-etil-1,2,4-triazole (ver J. Amer. Chem. Soc., 1985, 71 1949) pelo método descrito em Chem.Ber., 2250, 100, 1967.	Diastereoisomero 2 cristalizou directamente a partir de éter/acetato de etilo /$HNEt_2$/MeOH (50:50:5:5).	Diastereoisomero 2 - sólido branco, 180-189°C. Análise %:- Encontrados: C,54.70; H,5.87; N,12.03, $C_{21}H_{27}N_4O_3Br$ Requere: C,54.43; H,5.87; N,12.09.

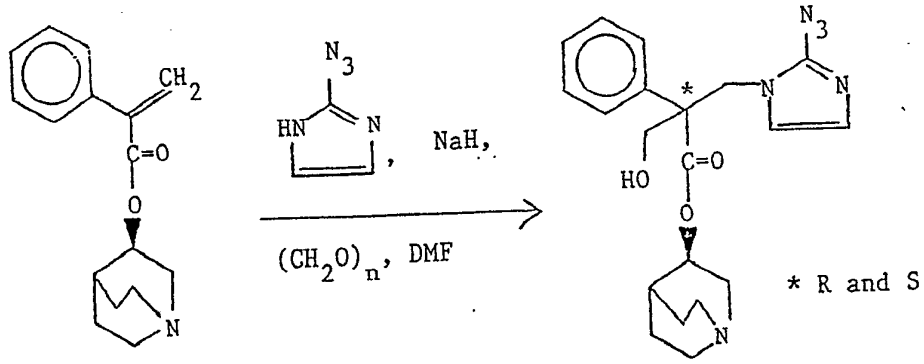
No.	H-Het	Variações Experimentais	Dados Analiticos
11	 *centro reacção 3(5)-Bromo-5(3)--propil-1,2,4--triazole foi preparado a partir de 3(5)--propil-1,2,4--triazole (ver Chem. Ber., 2033, 101 1968) pelo método descrito em Chem. Ber., 2250, 100, 1967.	—	Diastereoisomero 1 - óleo amarelo ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-1.8 (m, 9H), 1.9-2.2 (m, 3H), 2.7-2.9 (m, 5H), 3.2 (m, 1H); 3.4 (BrS, 1H), 4.1-4.4 (m, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 5H) ppm. Espectro de massa : m/e (MH^+) = 477. Diastereoisomero 2 - sólido branco ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ = 1.2-2.2 (m, 12H), 2.6-2.8 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 4.2-4.35 (m, 2H), 4.4 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 7-7.4 (m, 5H) ppm. Espectro de massa: m/e (MH^+) = 477.

ExemploNo.	H-Het	Variações Experimentais	Dados Analiticos
12	 *centro reacção 3(5)-Bromo-5(3)-propil-1,2,4-triazole foi preparado a partir de 3(5)-propil-1,2,4-triazole (ver Chem. Ber., 2033, 101 1968) pelo método descrito em Chem. Ber., 2250, 100, 1967)	-	Diastereoisomero1 - espuma amarela ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.1-1.8 (m, 4H), 2.2-2.8 (m, 6H), 3.2 (m, 1H), 4.2 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.35 (m, 3H) ppm. Espectro de massa m/e (MH^+) = 478 Diastereoisomero2 - sólido branco 173-174°C. Análise %: Encontrados: C,55.45; H,6.06; N,11.36 $C_{22}H_{29}N_4O_3Br$ Requere: C,55.35; H,6.12; N,11.74.

Exemplo No.	H-Het	variações Experimentais	Dados Analiticos
13	 * centro de reação 3(5)-Bromo-5(3)-isobutil-1,2,4-triazole foi preparado a partir de 3(5)-isobutil-1,2,4-triazole (ver EP-A-122693) pelo método descrito em Chem. Ber., 2250, 100 1967)	-	Diastereoisomero1 - espuma amarela ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.8 (m, 6H), 1.2-1.4 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 3H), 1.8-2.2 (m, 6H), 3.2 (m, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 3H) ppm. Diastereoisomero2 - óleo amarelo ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.8 (m, 6H), 1.1-2.2 (m, 5H), 2.6 (m, 1H), 2.7 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 4.2-4.5 (m, 3H), 4.85 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 3H) ppm.

EXEMPLO 14

(R e S)-2-(2-Azido-1H-imidazol-1-ilmetil)-3-hidroxi-2-fenilpropanoato de (R)-3-quinuclidinilo



Os compostos do título, cuja estereoquímica na posição 2 não foi caracterizada, foram preparados por um método semelhante ao descrito no Exemplo 2 mas usando 2-azidoimidazole (preparado tal como foi descrito em Tet. Lett., 1523, 18, 1975).

Diastereoisómero 1 (Rf mais elevado por cromatografia placa delgada) sob a forma de um sólido branco (60%) p.f. 136° (dec).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-2,1 (m, 5H), 2,2-3,0 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,25 (d, 1H9, 4,3 (d, 1H9; 4,55 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,2 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,35 (m, 3H) ppm.

Espectro de massa: m/e (M^+) = 396.

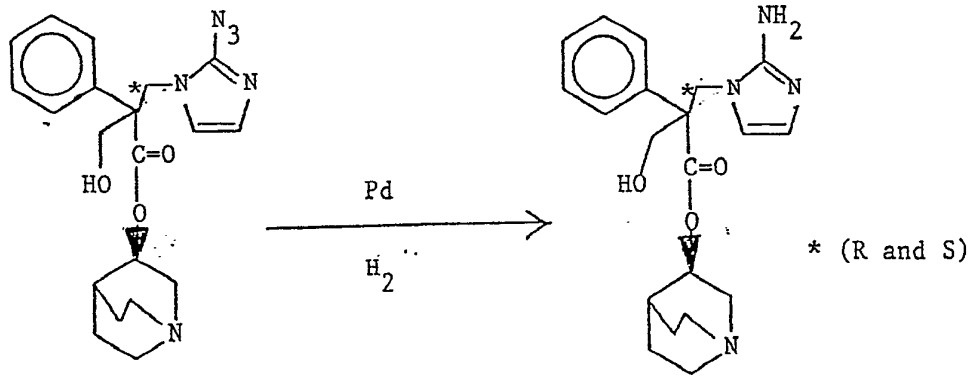
Diastereoisómero 2 (Rf mais elevado por cromatografia placa delgada) sob a forma de um óleo castanho (67%)

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-1,8 (m, 4H), 1,95 (s, 1H), 2,7 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,2-4,4 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,2 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,35 (m, 3H) ppm.

Espectro de massa: m/e ($M-N_2^+$) = 368

EXEMPLO 15

(R e S)-2-(2-Amino-1H-imidazol-1-ilmetil)-3-hidroxi-2-fenilpropanoato de (R)-3-quinuclidinilo



*(R,S)

Diastereómeros 1 e 2 de (R e S)-2-(2-azido-1H-imidazol--1-ilmetil)-3-hidroxi-2-fenilpropanoato de (R)-3-quinuclidinilo (ver Exemplo 14) (400 mg) foram hidrogenados separadamente em etanol (15 ml) contendo 10% de paládio sobre carbono (40 mg) à temperatura ambiente numa atmosfera de hidrogénio [344.7 kPa, (50 psi)]. A filtração e a evaporação deram origem aos dois compostos do título sob a forma de sólidos brancos amorfos; a estereoquímica nas posições 2 destes diastereómeros não foi determinada.

Diastereoisómero 1 (Rf mais elevado por cromatografia de placa delgada) (350 mg, 93,6%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-1,8 (m, 4H), 2,0 (m, 1H), 2,4-2,8 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,7 (d, 1H), 4,9 (m, 1H), 5,8 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 7,0-7,4 (m, 5H) ppm.

Espectro de massa m/e (M^+) = 370

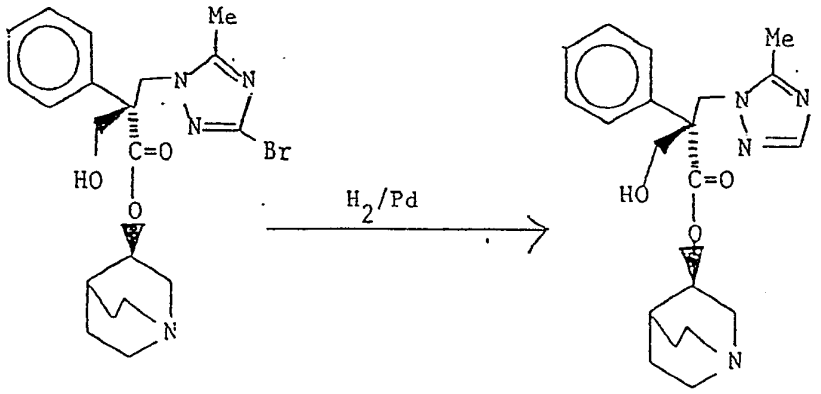
Diastereoisómero 2 (Rf inferior por cromatografia de placa delgada) (310 mg, 84%)

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-2,1 (m, 5H), 2,6-2,8 (m, 5H), 3,1 (m, 1H), 4,0-5,0 (m, 5H), 5,8 (s, 1H), 6,4 (s, 1H9, 7,1-7,4 (m, 5H) ppm.

Espectro de massa: m/e (M^+) = 370

EXEMPLO 16

(R)-3-Hidroxi-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-fenilpropanoato de (R)-3-quinuclidinilo



Uma solução de (R)-2-(3-bromo-5-metil-1H-1,2,4-triazol--1-ilmetil)-3-hidroxi-2-fenilpropanoato de (R)-3-quinuclidinilo (ver Exemplo 9) (1,2 g) em etanol (25 ml) contendo 10% de paládio sobre carbono foi agitada durante 16 horas sob uma atmosfera de hidrogénio [344.7 kPa (50 psi)] à temperatura ambiente, filtrada e evaporada para dar origem a um resíduo que foi dividido entre carbonato de potássio aquoso a 10% e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e o resíduo, após evaporação, recristalizou a partir de acetato de etilo para dar origem a uma pequena porção de composto sob a forma de um sólido branco (0,72 g, 73%), p.f. 194-196°C.

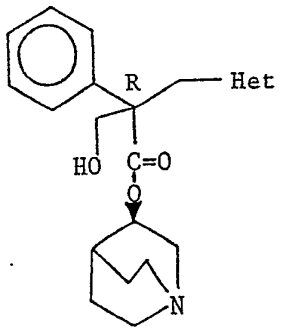
Análise%:-

Encontrados: C, 64,76; H, 7,11; N, 14,77;

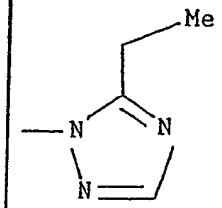
$C_{20}H_{26}N_4O_3$ requere: C, 64,85; H, 7,07; N, 15,12.

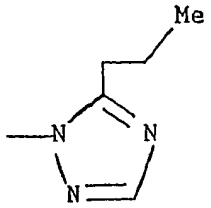
EXEMPLOS 17 A 20

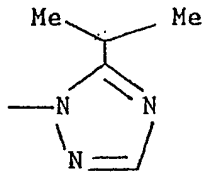
Os Exemplos indicados nos quadros a seguir da fórmula geral:-

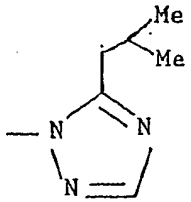


foram obtidos por métodos semelhantes aos descritos no Exemplo 16 por hidrogenação do diastereoisómero 2 do material de partida quinuclidinilo apropriado contendo bromo. Variações experimentais individuais são indicadas no Quadro, assim como os detalhes dos materiais de partida. Os produtos por analogia com o Exemplo 16 têm estereoquímica (R).

Exemplo No.	Het	Variação Experimental	Dados Analiticos
17	 (ver Exemplo 10)	—	Espuma amarela ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.0 (t, 3H), 1.6-2.2 (m, 7H), 3.2-3.4 (m, 5H), 3.7 (m, 1H), 4.2 (d, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.8 (d, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.8 (s, 1H) ppm. : m/e (MH^+) = 385.

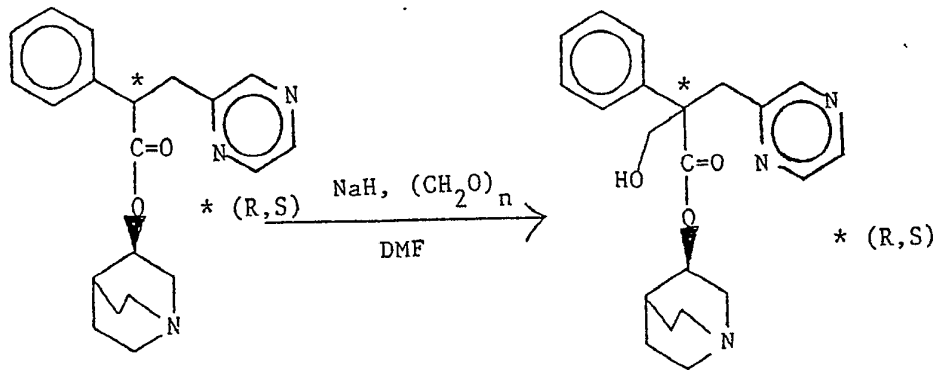
Exemplo No.	Het	Variação Experimental	Dados Analiticos
18	 (ver Exem. 11)	Purificado por cromatografia sobre silica usando $CHCl_3$/MeOH (95:5) como eluente	Sólido branco ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.9 (t, 3H), 0.95 (m, 2H), 1.2-2.2 (7H), 2.9 (m, 5H), 3.3 (m, 1H), 3.4 (B.S., 1H), 4.2 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.8 (s, 1H) ppm. Espectro de massa: m/e (MH^+) = 399.

Exemplo No.	Het	Variação Experimental	Dados Analiticos
19	 (ver Exem. 12)	Purificado por cromatografia sobre silica usando $CHCl_3$ + MeOH 2 -> 5% como eluente	Sólido branco, pf 182-183°C. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.9 (t, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.25-2.0 (5H), 2.5 (m, 1H), 2.75 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.5 (d, 1H), 4.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.8 (s, 1H) ppm. Espectro de massa de: m/e (MH^+) = 399.

Exemplo No.	Het	Variação Experimental	Dados Analiticos
20	 (ver Exem. 13)	Purificado por cromatografia sobre silica usando $EtOAc/Et_2O/HNEt_2/MeOH$ (50:50:2.5:2.5) como eluente	Sólido branco, pf. 104-106°C. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.8 (d, 3H), 0.9 (d, 3H), 1.2-2.0 (m, 5H), 2.6 (m, 1H), 2.7 (m, 5H), 3.25 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.4 (d, 1H), 4.9 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.9 (s, 1H) ppm. Espectro de massa: m/e (MH^+) = 413.

EXEMPLO 21

(R e S)-3-hidroxi-2-fenil-2-(pirazin-2-ilmetil)propanoato de (R)-3-quinuclidinilo



A uma mistura de (R,S)-2-fenil-3-(pirazin-2-il)propanoato (ver Preparação 5) (300 mg) e paraformaldeido (60 mg) em dimetilformamida (4 ml) adicionou-se hidreto de sódio (29 mg sob a forma de uma dispersão em óleo a 85%). A mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente sendo então dividida entre acetato de etilo e carbonato de potássio aquoso a 10%. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio sendo então evaporada para dar origem a um resíduo que foi purificado por cromatografia

sobre gel de sílica por eluição em gradiente usando clorofórmio mais metanol (0 -> 10%) e amónia aquosa (0 -> 1%). Fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas para dar origem aos dois diastereómeros do título, com estereoquímica indefinida nas posições 2, sob a forma de óleos amarelos.

Diastereoisómero 1 (Rf superior por cromatografia de placa delgada) (65 mg, 40%)

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-1,7 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 2,4-2,8 (m, 5H), 3,15 (m, 2H), 3,5 (d, 2H), 3,75 (d, 2H), 4,1 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H), 8,4 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), ppm.

Espectro de massa: m/e (MH^+) = 368

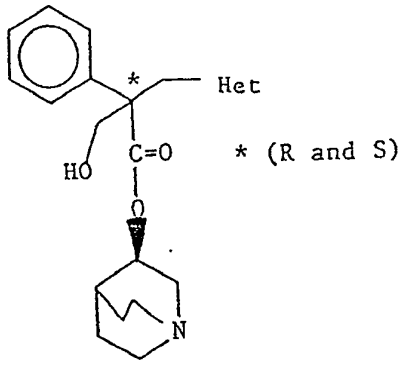
Diastereoisómero 2 (Rf inferior por cromatografia de placa delgada) (40 mg, 24,5%)

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-1,8 (m, 4H), 1,95 (s, 1H), 2,4-2,8 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 7,3 (m, 5H), 8,4 (s, 1H9, 7,5 (s, 1H).

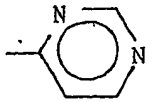
Espectro de massa: m/e (MH^+) = 368

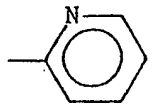
EXEMPLOS 22 A 25

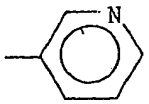
Os Exemplos indicados nos quadros que se seguem da fórmula geral:-

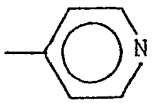


foram obtidos por métodos semelhantes aos descritos no Exemplo 21 por hidroximetilação do material de partida quinuclidinilo apropriado. Variações experimentais individuais são indicadas no Quadro, assim como o são os números das Preparações dos materiais de partida. Diastereoisómeros 1 e 2 referem-se simplesmente à ordem de eluição a partir da coluna e não a qualquer estereoquímica.

Exemplo No.	H-Het	variação Experimental	Dados Analiticos
22	 (ver Preparação 8)	$(CH_2O)_n$ e NaH préagitado em DMF durante 15 minutos antes da adição de substracto Solvente Cromatografia $EtOAc/Et_2O/HNE_t/MeOH$ (50:50:2:2)	Diastereoisomero1 - óleo amarelo ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ = 1.2-1.7 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 2.4-2.8 (m, 5H), 3.1 (m, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 8.6 (d, 2H), 9.1 (s, 2H) ppm. Espectro de massa m/e $(MH)^+$ = 368. Diastereoisomero2 - sólido branco, p.f. 124-125°C. Análise %:- Encont.: C,68.24; H,6.56; N,11.06; $C_{21}H_{25}N_3O_3$ Requere: C,68.64; H,6.86; N,11.44.

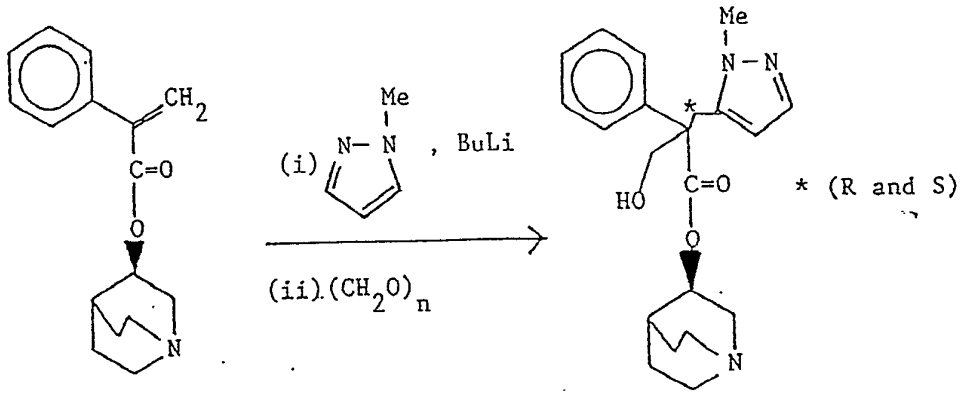
ExemploNo.	H-Het	Variação Experimental	Dados Analiticos
23	 (ver Preparação 10)	———	Diastereoisomero1 - óleo amarelo ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-1.7 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 2.4-2.8 (m, 5H), 3.15 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 7.0-7.6 (m, 8H), 8.5 (d, 1H) ppm. Espectro de massa: m/e (MH^+) = 367. Diastereoisomero2 - óleo amarelo Análise %:- Encont.: C,63.60; H,6.54; N,6.43; $C_{22}H_{26}N_2O_3$. ½ $CHCl_3$ Requere : C,63.41; H,6.26; N,6.57.

ExemploNo.	H-Het	Variação Experimental	Dados Analiticos
24	 (ver Preparação 11)	———	Diastereoisomero1 - óleo amarelo ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-2.4 (m, 5H), 2.8-3.2 (m, 5H), 3.2-3.6 (m, 3H), 4.0 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 7.0-7.4 (m, 7H), 8.2 (s, 1H), 8.4 (s, 1H) ppm. Espectro de massa · m/e (MH^+) = 367. Diastereoisomero2 - óleo amarelo ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-2.2 (m, 5H), 2.6-2.9 (m, 5H), 3.3 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 7.0-7.4 (m, 7H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (d, 1H) ppm. Espectro de massa · m/e (MH^+) = 367.

Exemplo No.	H-Het	Variação Experimental	Dados Analiticos
25	 (ver Preparação 12)	Solvente de cromatografia EtOAc/Et_2/MeOH (50:50:2.5:2.5)	Diastereoisomero 1 - óleo amarelo ^{1}H-NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-2.2 (m, 5H), 2.6-2.9 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.2-7.5 (m, 6H), 8.4 (m, 2H) ppm. Espectro de massa: m/e (MH^+) = 367. Diastereoisomero 2 - óleo amarelo ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-2.2 (m, 5H), 2.6-3.0 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 5H), 8.4 (m, 2H) ppm. Espectro de massa: m/e (MH^+) = 367.

EXEMPLO 26

(R e S)-3-Hidroxi-2-(1H-metilpirazol-5-ilmetil)-2-fenilpropanoato de (R)-3-quinuclidinilo



N-butillítio (2,1 ml de uma solução 1,6 molar em hexano) foi adicionado a N-metilpirazole (284 mg) em tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C. Após 2 horas 2-fenilacrilato de (R)-3--quinuclidinilo (ver Preparação 1) (771 mg) em tetrahidrofurano (5 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 1/2 hora a -78°C, deixando-se então aquecer lentamente até 0°C, altura em que se adicionou paraformaldeido (180 mg). Após 1/2 hora a mistura foi dividida entre carbonato de potássio aquoso a 10% e

acetato de etilo, a camada orgânica foi seca (sulfato de magnésio) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica por eluição em gradiente usando acetato de etilo/éter/dietilamina/metanol (50:50:2,5:2,5 --> 50:50:5:5) como eluente. Fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas para dar origem a dois compostos do título , com estereoquímica indefinida nas posições 2, sob a forma de sólidos brancos.

Diastereoisómero 1 (Rf superior por cromatografia de placa delgada) (100 mg, 18%) p.f. 130-131°C.

Análise%:-

Encontrados:	C, 66,87; H, 7,26; n, 11,10.
$C_{21}H_{27}N_3O_3.1/2H_2O$ requere:	C, 66,64; H, 7,45; N, 11,10.

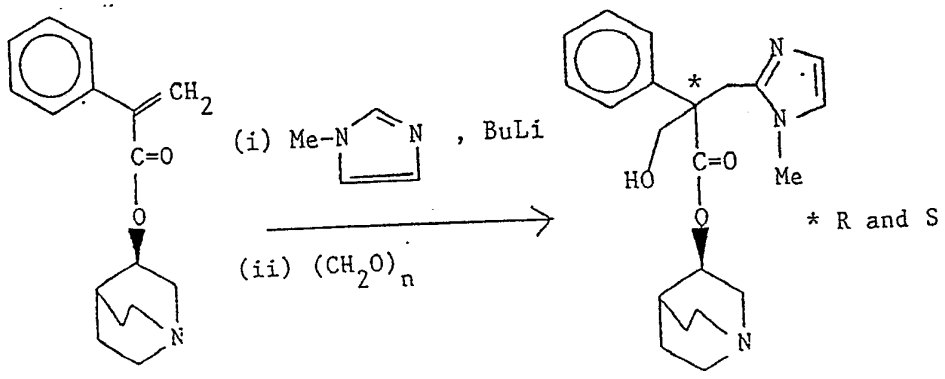
Diastereoisómero 2 (Rf inferior por cromatografia de placa delgada) (120 mg, 21%) p.f. 124-126°C,

Análise%:-

Encontrados:	C, 68,31; H, 7,40; N, 11,80;
$C_{21}H_{27}N_3O_3$ requere:	C, 68,27; H, 7,36; N, 11,37.

EXEMPLO 27

(R e S)-3-Hidroxi-2-(1-metilimidazol-2-ilmetil)-2-fenil propanoato de (R)-3-quinuclidinilo



Os compostos do título de estereoquímica indefinda, foram obtidos sob a forma de óleos amarelos, por um método semelhante ao descrito no Exemplo 26 usando N-metilimidazole em vez de N-metilpirazole.

Diastereoisómero 1 (Rf superior por cromatografia de placa delgada) (21%)

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-1,8 (m, 4H), 2,0 (s, 1H9, 2,4-2,8 (m, 5H), 3,2 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,6 (d, 2H), 4,2 (d, 2H), 4,4 (d, 2H), 4,9 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H) ppm.

Espectro de massa: m/e (MH^+) = 370

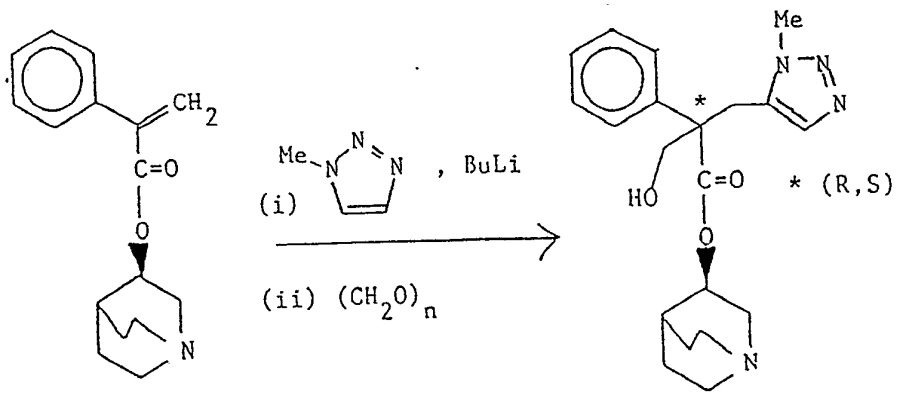
Diastereoisómero 2 (Rf inferior por cromatografia de placa delgada) (43%)

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-1,8 (m, 4H), 1,95 (s, 1H), 2,6-2,9 (m, 5H), 3,2 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,6 (d, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H) ppm.

Espectro de massa: m/e (MH^+) = 370.

EXEMPLO 28

(R e S)-3-Hidroxi-2-(1H-metil-1,2,3-triazol-5-ilmetil)-2-fenil-propanoato de (R)-3-quinuclidinilo



Os compostos do título, de estereoquímica indefinida foram obtidos por um método semelhante ao descrito no Exemplo 26 usando N-metil-1,2,3-triazole (preparado tal como foi descrito em Bull. Soc. Chim. France, 2998, 1967) em vez de N-metilpirazole.

Diastereoisómero 1 (Rf superior por cromatografia de placa delgada) sob a forma de um sólido branco (27%) p.f. 200-205°C.

^{1}H RMN$_s$ (300 MHz, CDCl3) δ = 1,0-1,8 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,4-3,0 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,9 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,4 (m, 3H), ppm.

Espectro de massa: m/e (M^+) = 370

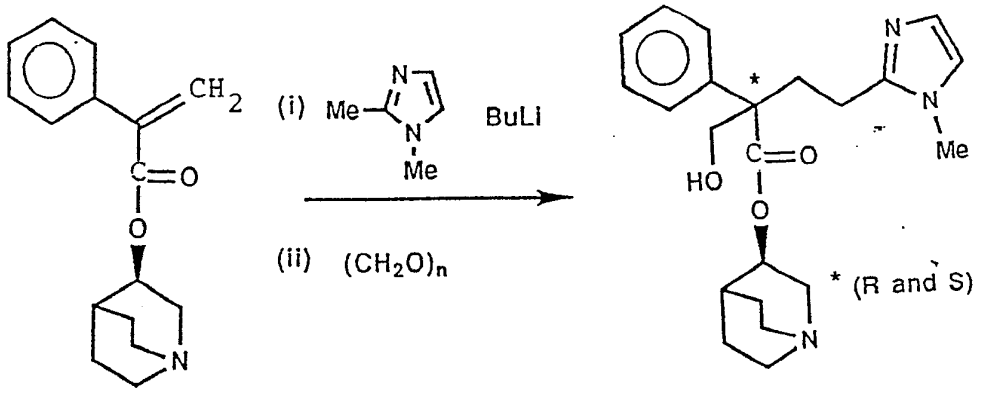
Diastereoisómero 2 (Rf inferior por cromatografia de placa delgada) sob a forma de uma espuma amarela (29%)

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,0-1,8 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 2,6-3,0 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,3 (m, 3H) ppm.

Espectro de massa: m/e (M^+) = 370

EXEMPLO 29

(R e S)-2-Hidroximetil-4-(1-metilimidazol-2-il)-2-fenilbutanoato de (R)-3-quinuclidinilo



N-Butillítio (13,6 ml de uma solução 1,6 Molar em hexano) foi adicionado a 1,2-dimetilimidazole (2,11 g) em tetrahidrofurano (80 ml) a -78°C. Após 1 hora a mistura foi aquecida até -15°C, agitada durante 1/4 hora e tornada a arrefecer até -78°C altura em que se adicionou 2-fenilacrilato de (R)-3-quinuclidinilo (ver Preparação 1 (4,74 g) em tetrahidrofurano (40 ml). Após 1/2 hora adicionou-se paraformaldeido (1,2 g) e a mistura foi deixada atingir lentamente a temperatura ambiente, sendo agitada durante 1 hora e dividida entre carbonato de sódio aquoso a 10% e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar origem a um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando acetato de etilo/éter/dietilamina/metanol (50:50:5:5) como o

eluente. Fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas para dar origem aos dois compostos do título, com a estereoquímica C_2 indicada, sob a forma de sólidos brancos.

Diastereoisómero 1 (Rf superior por cromatografia de placa delgada), estereoquímica (R) (0,3 g, 8,4% tendo como base um único isómero), p.f. 186-187°C.

Análise%:-

Encontrados:	C, 68,18; H, 7,44; N, 10,76;
$C_{22}H_{29}N_2O_3$ requere:	C, 68,90; H, 7,62; N, 10,96.

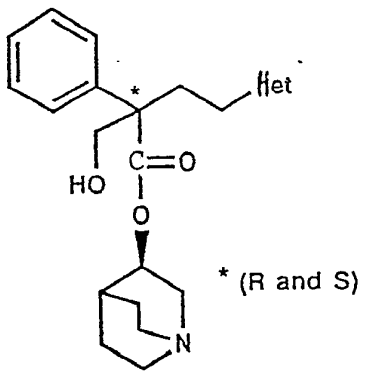
Diastereoisómero 2 (Rf inferior por cromatografia de placa delgada), estereoquímica (S) (250 mg, 7,1% tendo como base um único isómero), p.f. 197-199°C.

Análise%:-

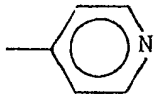
Encontrados:	C, 69,07; H, 7,47; N, 10,84;
$C_{22}H_{29}N_3O_3$ requere:	C, 68,90; H, 7,62; N, 10,96.

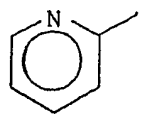
Exemplos 30 A 34

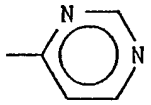
Os exemplos indicados nos quadros que se seguem da fórmula geral:-

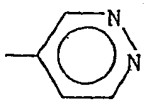


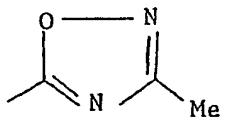
foram obtidos por métodos semelhantes aos descritos no Exemplo 29 usando 2-fenilacrilato de (R)-3-quinuclidinilo e um anião apropriado (gerado a partir de metilheterociclo da fórmula CH_3-Het e base indicados). Variações experimentais individuais são como indicados no quadro, diastereoisómeros 1 e 2 referem-se meramente à sua posição relativa em cromatografia de placa delgada.

Exemplo No.	Het, base	Variações Experimentais	Dados Analiticos
30	 n-butil-litio	geração anião totalmente a -78°C [isto é sem aquecimento -15°C]	Diastereoisomero 1 - sólido branco. 163-165°C. Análise %:- Encontrados: C,71.77; H,7.44; N,7.12 $C_{23}H_{28}N_2O_3.\frac{1}{4}H_2O$ Requere: C,71.75; H,7.46; N,7.28. Diastereoisomero 2 - Sólido branco, 125-127°C. Análise %:- Encontrados: C,72.51; H,7.39; N,7.3 $C_{23}H_{28}N_2O_3$ Requere: C,72.60; H,7.42; N,7.36.

Exemplo No.	Het, base	Variações Experimentais	Dados Analíticos
31	 n-butil-lítio	Geração anião totalmente a -78°C; solvente cromatografia: $CHCl_3$ mais 0 -> 5% MeOH mais 0 -> 0.5% NH_3 (aq).	Diastereoisomero1 -sólido branco, pf130-132°C. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-1.4 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 3H), 2.0 (s, 1H), 2.5-3.0 (m, 8H), 3.2 (m, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.6 (m, 1H), 8.5 (d, 1H) ppm. Espectro de massa : m/e (MH^+) = 381 Diastereoisomero2 -sólido branco, pf163-165°C. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-1.4 (m, 1H), 1.4-1.8 (m, 3H), 1.95 (s, 1H), 2.5-2.9 (m, 9H), 3.2 (m, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.6 (m, 1H), 8.5 (d, 1H) ppm. Espectro de massa : m/e (MH^+) = 381

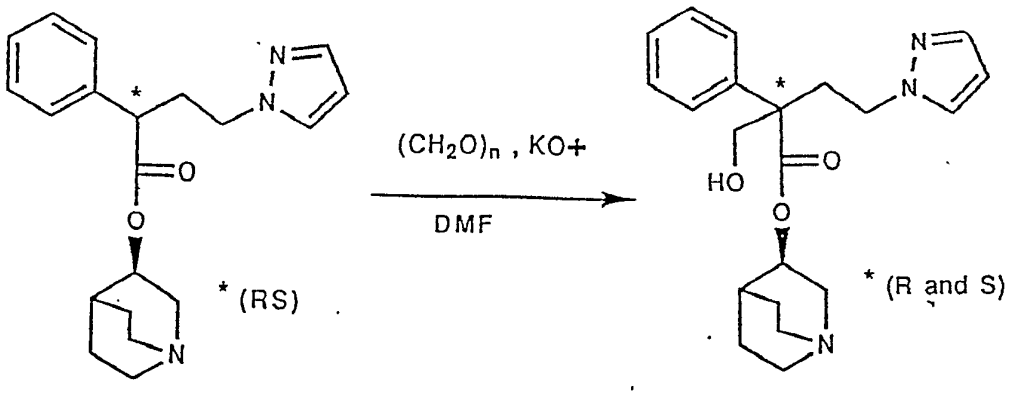
Exemplo No.	Het, base	Variações Experimentais	Dados Analiticos
32	 diisopropilamida de lítio	Geração anião totalmente a -78°C; solvente cromatografia; EtOAc/Et_2O/Et_2NH/MeOH (50:50:2.5:2.5)	<u>Diastereoisomero 1</u> - sólido branco: 149-151°C. <u>Análise %</u>: Encont.: C,69.22; H,7.25; N,10.95 $C_{22}H_{27}N_3O_3$ Requer: C,69.27; H,7.14; N,11.02 <u>Diastereoisomero 2</u> - sólido branco, pf 128-129°C. <u>Análise %</u>: Encont.: C,69.22; H,7.30; N,10.76 $C_{22}H_{27}N_3O_3$ Requer: C,69.27; H,7.14; N,11.02

Exemplo No.	Het, base	Variações Experimentais	Dados Analiticos
33	 diisopropilamida de lítio	Geração anião totalmente a -78ºC; solvente cromatografia: EtOAc/Et_2O/Et_2NH/MeOH (50:50:5:10)	Diastereoisomero 1 - sólido branco, pf 206-208°C. Análise %:- Encontrados: C,69.00; H,7.08; N,10.83 $C_{22}H_{27}N_3O_3$ Requer: C,69.27; H,7.14; N,11.02 Diastereoisomero 2 - óleo amarelo ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.2-1.9 (m, 6H), 2.4-2.9 (m, 8H), 3.2 (m, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 6H), 9.0 (m, 2H) ppm. Espectro de massa: m/e (MH^+) = 382

Exemplo No.	Het, base	Variações Experimentais	Dados Analiticos
34	 (preparado tal como descrito em Helv. Chim, Acta. 441, 45, 1962);	Geração anião totalmente a -78°C.	Diastereoisomero1 -sólido branco, pf164-166°C. Análise %:- Encontrados: C,65.09; H,7.01; N,10.76 $C_{21}H_{27}N_3O_4$ Requer: C,65.44; H,7.06; N,10.90 Diastereoisomero2 - sólido branco, 155-157°C. Análise %:- Encontrados: C,65.54; H,7.02; N,10.77 $C_{21}H_{27}N_3O_4$ Requer : C,65.44; H,7.06; N,10.90

EXEMPLO 35

(R e S)-2-Hidroximetil-2-fenil-4-(1H-pirazol-1-il)butanoato de (R)-3-quinuclidinilo



(RS)-2-Fenil-4-(1H-pirazol-1-il)butanoato de (R)-3-quinuclidinilo (ver Preparação 13) (0,3 g) foi adicionado a uma mistura de paraformaldeido (40 mg) e terc-butóxido de potássio (30 mg) que tinha sido préagitada em dimetilformamida (15 ml) durante 1/4 hora à temperatura ambiente. Após 1 hora a mistura foi dividida entre carbonato de sódio aquoso a 10% e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar origem a um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica realizando uma eluição em gradiente usando acetato de etilo/éter/dietilamina (50:50:5) mais metanol (5-10%) como o eluente. Fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas para dar origem aos dois compostos do

título, com estereoquímica indefinida, sob a forma de sólidos brancos.

Diastereoisómero 1 (Rf superior por cromatografia de placa delgada) (29 mg, 18% tendo como base isómero simples), p.f. 154-156°C.

Análise %:-

Encontrados: C, 68,16;H, 7,39; N, 11,20;

$C_{21}H_{27}N_3O_3$ requere: C, 68,72; H, 7,37; N, 11,37.

Diastereoisómero 2 (Rf inferior por cromatografia de placa delgada) (23 mg, 14,4% tendo como base um único isómero), p.f. 138-140°C.

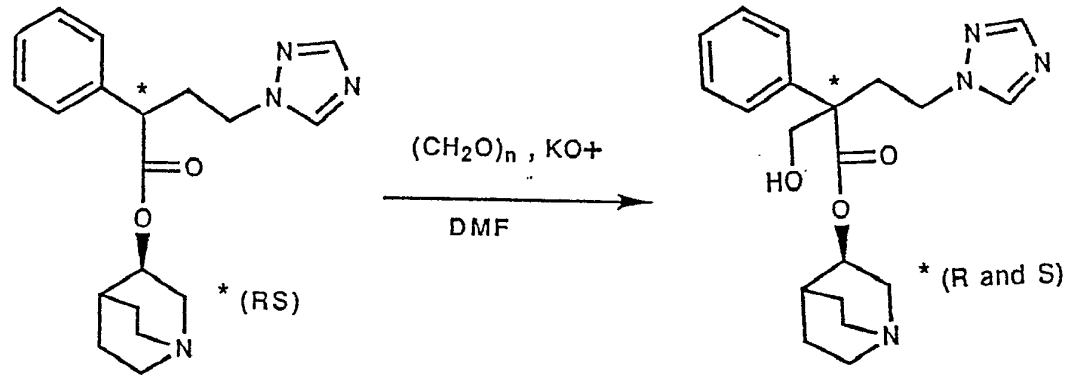
Análise %:-

Encontrados: C, 68,61; H, 7,40; N, 11,31;

$C_{21}H_{27}N_3O_3$ requere: C, 68,27; H, 7,37; N, 11,37.

EXEMPLO 36

(R e S)-2-Hidroximetil-2-fenil-4-(1H,1,2,4-triazol-1-il)butanoato de (R)-3-quinuclidinilo



Os compostos do título, de estereoquímica indefindida, foram obtidos sob a forma de sólidos brancos, por um método semelhante ao descrito no Exemplo 35 usando (RS)-2-fenil-4--(1H,1,2,4-triazol-1-il)butanoato de (R)-3-quinuclidinilo (ver Preparação 14) em vez de (R,S)-fenil-4-(1H-pirazol-1-il)butanoato de (R)-3-quinuclidinilo.

Diastereoisómero 1 (Rf superior por cromatografia de placa delgada) (18% tendo como base um único isómero) p.f. 182-184°C.

Análise %:-

Encontrados: C, 64,08; H, 6,82; N, 14,52;

$C_{20}H_{26}N_4O_3.1/4H_2O$ requere: C, 64,07; H, 7,13; N, 14,94

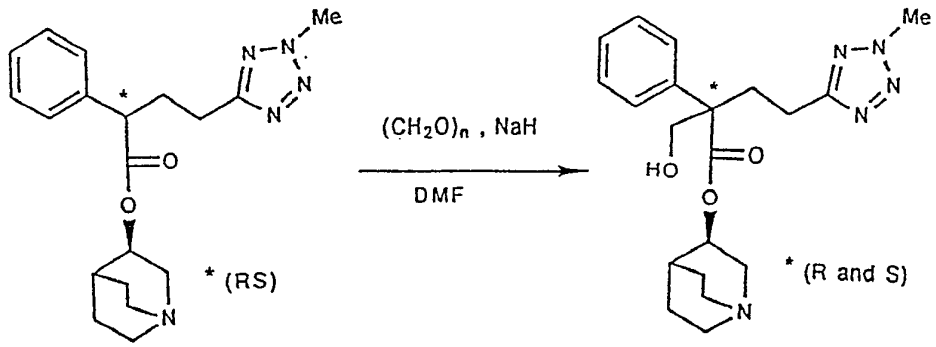
Diastereoisómero 2 (Rf inferior por cromatografia de placa delgada) (14,6% tendo como base um único isómero) p.f. 140-142°C.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-1,5 (m, 1H), 1,5-1,9 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,6-3,1 (m, 7H), 3,3 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,4 (d, 1H), 4,9 (m, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H), 8,0 (d, 2H).

Espectro de massa: m/e (MH^+) = 371,5

EXEMPLO 37

(R e S)-2-Hidroximetil-2-fenil-4-(2-metil-tetrazol-5-il)butanoato de (R)-3-quinuclidinilo



Hidreto de sódio (32 mg, sob a forma de um óleo em dispersão a 80%) e paraformaldeido (0,1 g) em dimetilformamida (5 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 1/4 hora. (RS)-2-fenil-4-(2-metil-tetrazol-5-il)butanoato de (RS)-2-fenilo (ver Preparação 15) (0,38 g) em dimetilformamida (5 ml) foi adicionado, a mistura foi agitada durante 1/2 hora, evaporada, e o resíduo dividido entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar origem a um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando acetato de etilo/éter/dietilamina/metanol (50:50:5:10) como o eluente. Fracções apropriadas foram

combinadas e evaporadas para dar origem a dois compostos do título de estereoquímica indefinida, sob a forma de sólidos brancos.

Diastereoisómero 1 (Rf superior por cromatografia de placa delgada) (49 mg, 29% tendo como base isómero simples), p.f. 172-174°C.

Análise %:-

Encontrados: C, 62,55; H, 6,73; N, 17,68;

$C_{20}H_{27}N_5O_3$ requere: C, 62,32; H, 7,06; N, 18,17.

Diastereoisómero 2 (Rf inferior por cromatografia de placa delgada) (36 mg, 21% tendo como base um único isómero), p.f. 168-170°C.

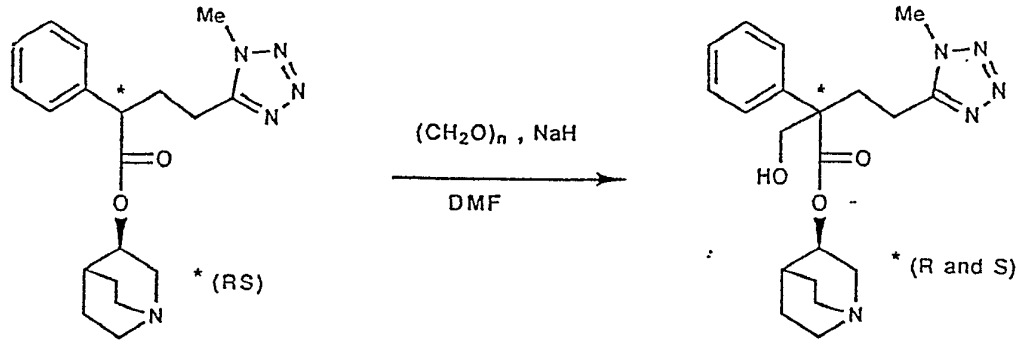
Análise %:-

Encontrados: C, 62,56; H, 7,06; N, 18,16;

$C_{20}H_{27}N_5O_3$ requere: C, 63,32; H, 7,06; N, 18.17.

EXEMPLO 38

(R e S)-2-Hidroximetil-2-fenil-4-(1-metil-tetrazol-5-il)butanoato de (R)-3-quinuclidinilo



Os compostos do título, sob a forma de sólidos brancos com estereoquímica indefinida, foram obtidos por um método semelhante ao descrito no Exemplo 37 usando (RS)-2-fenil-4-(1-metil-tetrazol-5-il)butanoato de (R)-3-quinuclidinilo (ver Preparação 16) em vez de (RS)-2-fenil-4-(2-metil-tetrazol-5-il)butanoato de R-3-quinuclidinilo.

Diastereoisómero 1 (Rf superior por cromatografia de placa delgada) (30% tendo como base isómero simples), p.f. 199-200°C.

Análise %:-

Encontrados: C, 62,41; H, 7,05; N, 18,00;

$C_{20}H_{27}N_5O_3$ requere: C, 62,32; H, 7,06; N, 18,17.

Diastereoisómero 2 (Rf inferior por cromatografia de placa delgada) (23% tendo como base um único isómero), p.f. 186-188°C.

Análise %:-

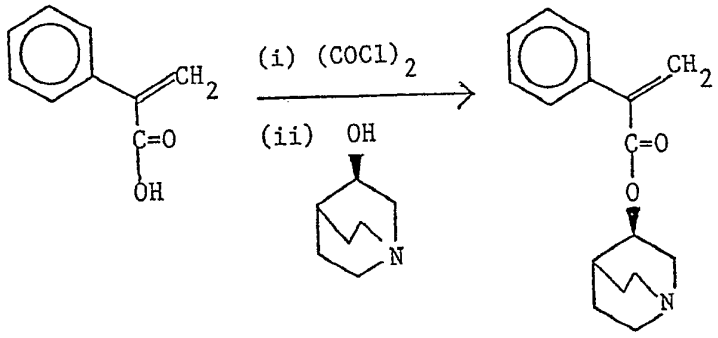
Encontrados: C, 62,27; H, 7,14; N, 17,77;

$C_{20}H_{27}N_5O_3$ requere: C, 62,32; H, 7,06; N, 18.17.

As Preparações que se seguem ilustram a preparação de novos materiais de partida usados nos Exemplos anteriores:-

Preparação 1

2-Fenilacrilato de (R)-3-quinuclidinilo



Cloreto de oxalilo (44,2 ml) foi adicionado a uma solução de ácido 2-fenilacrílico (50 g) preparada tal como foi descrito em J. Chem. Soc., 2557, 123, 1923) e dimetilformamida (1/2 ml) em clorofórmio (500 ml). A mistura foi agitada durante 1/2 hora, adicionou-se dimetilformamida (1/2 ml) e a mistura foi agitada durante mais 1/2 hora, sendo então evaporada para dar origem a um resíduo ao qual se adicionou clorofórmio (2 x 100 ml) e que foi então evaporado. O resíduo foi finalmente dissolvido em clorofórmio (500 ml) e a esta solução a 10-15°C adicionou-se (R)-3-quinuclidinol (preparado tal como foi descrito em Acta. Pharm. Suec.; 281, 16, 1979) dissolvido em clorofórmio (500 ml). A mistura foi agitada durante 1/2 hora, deixada atingir lentamente a temperatura ambiente, evaporada e o resíduo dividido entre

carbonato de potássio aquoso a 25% e éter. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, evaporada e o resíduo recristalizou a partir de hexano para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (66 g, 76%), p.f. 83-85°C.

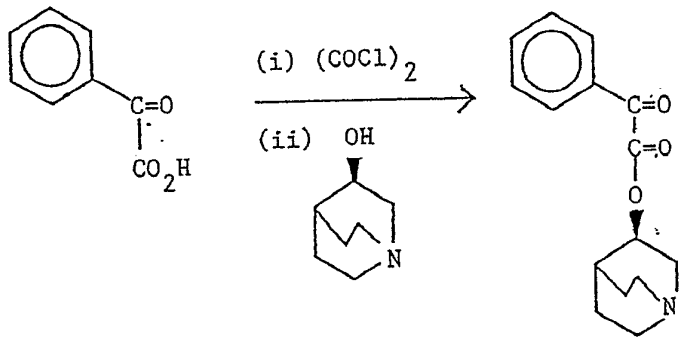
Análise %:-

Encontrados: C, 74,39; H, 7,47; N, 5,45;

$C_{16}H_{19}NO_2$ requere: C, 74,67; H, 7,44; N, 5,44.

Preparação 2

2-Fenilglioxalato de (R)-3-quinuclidinilo



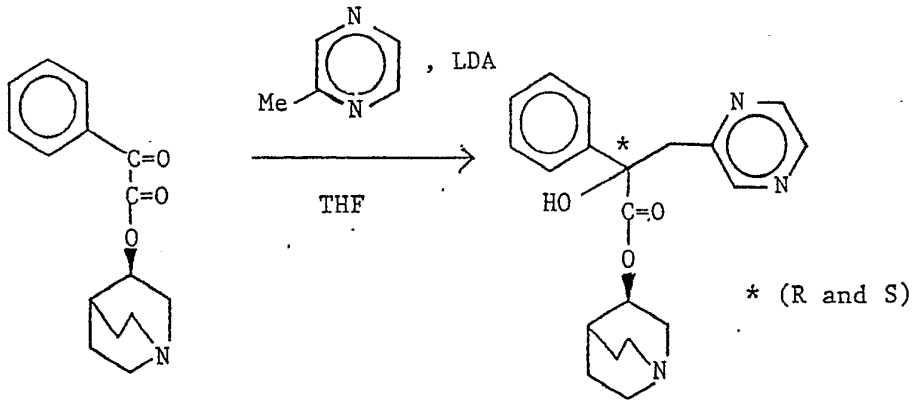
Cloreto de oxalilo foi adicionado a uma solução de ácido fenilglioxílico (19,7 g) e dimetilformamida (2 gotas) em clorofórmio (160 ml). Após 2 horas o solvente foi evaporado, o resíduo foi dissolvido em clorofórmio (120 ml) e (R)-3-quinuclidinol (20 g) em clorofórmio (200 ml) foi adicionado a este a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas,

lavada com carbonato de potássio aquoso a 10%, em seguida com água, seca sobre sulfato de sódio e evaporada para dar origem ao composto do título, sob a forma de um óleo amarelo, (27 g, 64%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,4-2,0 (m, 4H), 2,25 (s, 1H), 2,8-3,6 (m, 6H), 5,2 (m, 1H), 7,2-7,8 (m, 3H), 8,0-8,2 (m, 2H) ppm.

Preparação 3

(RS)-2-Hidroxi-2-fenil-3-(pirazin-2-il)propanoato de (R)-3-quinuclidinilo



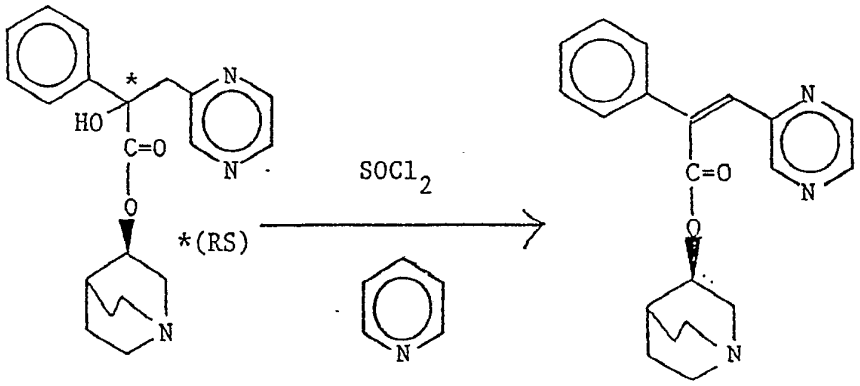
2-Metilpirazina (0,94 g) em tetrahidrofurano (THF) (5 ml) foi adicionada gota a gota a diisopropilamida de lítio (LDA) (7,51 ml de uma solução 1,5 molar em THF) em THF (20 ml) a -78°C. Após 0,75 hora adicionou-se uma solução de 2-fenilglioxalato de (R)-3-quinuclidinilo (ver Preparação 2) (2,59 g) em THF (20 ml), a mistura da reacção foi deixada atingir a temperatura ambiente,

foi agitada durante 1 hora e dividida entre acetato de etilo e carbonato de potássio aquoso a 10%. A camada orgânica foi então seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar origem a um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica realizando uma eluição em gradiente usando clorofórmio mais metanol (0 -> 15%). Fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas para dar origem ao composto do título, sob a forma de um óleo amarelo (1,4 g, 39%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-2,0 (m, 5H), 2,6-2,9 (m, 5H), 3,1 (m, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,8 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 8,4 (m, 2H), 8,55 (s, 1H) ppm.

Preparação 4

2-Fenil-3-(pirazin-2-il)acrilato de (R)-3-quinuclidinilo

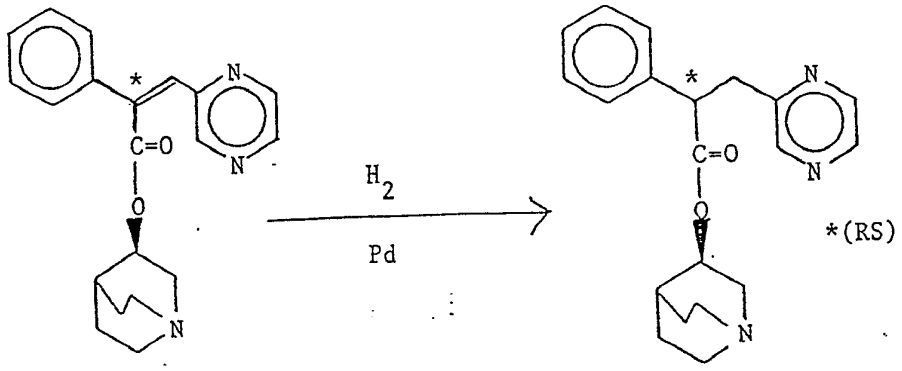


Cloreto de tionilo (0,534 ml) em clorofórmio (5 ml) foi adicionado a 0°C a uma solução de (RS)-2-hidroxi-2-fenil-3-(pirazin-2-il)propanoato de (R)-3-quinuclidinilo (ver Preparação 3) (1,3 g) em clorofórmio (5 ml). Após 10 minutos, adicionou-se piridina (0,6 ml) em clorofórmio (5 ml) e a mistura foi agitada durante 24 horas, diluida com clorofórmio, lavada com carbonato de potássio aquoso a 10%, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi então purificado por cromatografia sobre gel de sílica realizando uma eluição em gradiente usando clorofórmio mais metanol (0 -> 10%) e solução de amónia (0 -> 1%). Fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido esbranquiçado (0,4 g, 32%) p.f. 125-126°C.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-1,8 (m, 4H), 2,2 (s, 1H), 2,8 (m, 4H), 3,15 (d, 1H), 3,4 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,3-7,6 (m, 5H), 8,2 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,6 (s, 1H) ppm.

Preparação 5

(RS)-2-Fenil-3-(pirazin-2-il)propanoato de (R)-3-quinuclidinilo

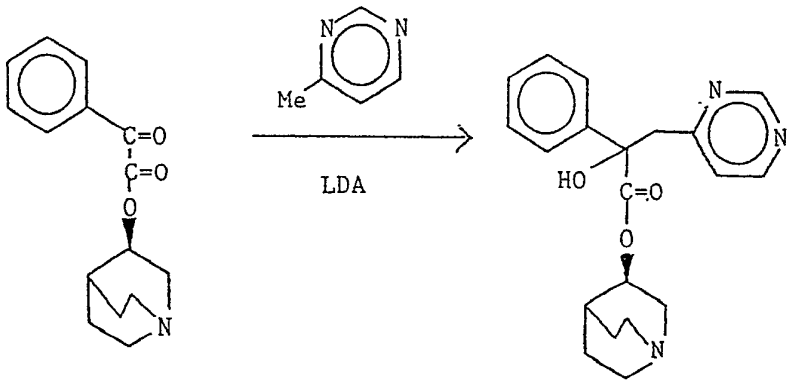


Uma solução de 2-fenil-3-(pirazin-2-il)acrilato de (R)-3-quinuclidinilo (verPreparação 4) (350 mg) em etanol (20 ml) contendo 10% de paládio sobre carbono (30 mg) foi agitada durante 24 horas sob uma atmosfera de hidrogénio [344.7 kPa (50 psi)] à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e evaporada para dar origem ao composto do título sob a forma de um óleo (320 mg, 91%).

^{1H} RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-2,1 (m, 5H), 2,5-3,0 (m, 5H), 3,2 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H), 8,4 (s, 2H), 8,55 (d, 1H) ppm.

Preparação 6

(RS)-2-Hidroxi-2-fenil-3-(pirimidin-4-il)propanoato de (R)-3-quinuclidinilo

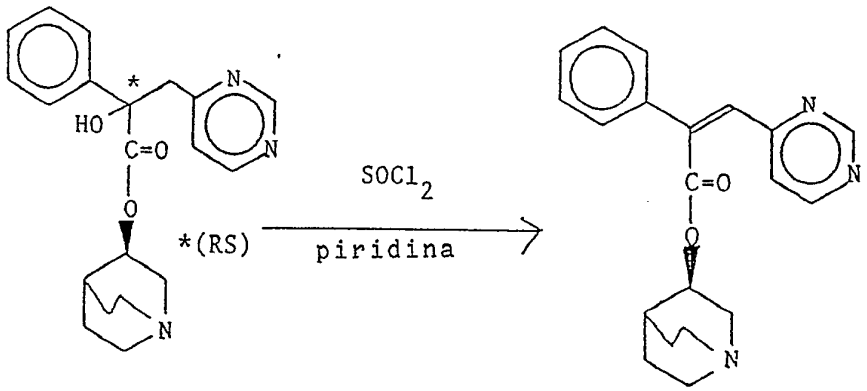


O composto do título, sob a forma de um óleo, (66%), foi preparado por um método semelhante ao descrito na Preparação 3 usando 4-metilpirimidina em vez de 2-metilpirazina.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-2,4 (m, 5H), 2,5-3,0 (m, 5H), 3,15 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,8 (m, 1H9, 7,2-7,7 (m, 6H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (s, 1H) ppm.

Preparação 7

2-Fenil-3-(pirimidin-4-il)acrilato de (R)-3-quinuclidinilo

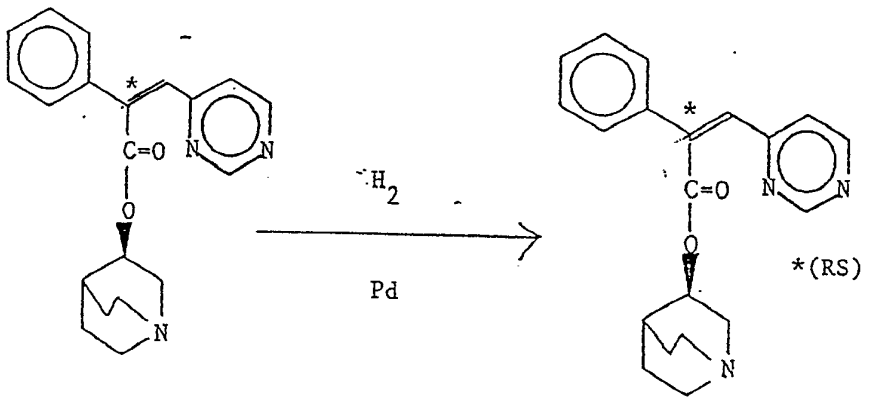


O composto do título, sob a forma de um sólido castanho (97%) foi preparado por um método semelhante ao descrito na Preparação 4 usando (RS)-2-hidroxi-2-fenil-3-(pirimidin-4-il)propanoato de (R)-3-quinuclidinilo (ver Preparação 6) em vez de (RS)-2-hidroxi-2-fenil-3-(pirazin-2-il)propanoato de (R)-3-quinuclidinilo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H), 8,7 (d, 1H), 9,05 (s, 1H) ppm.

Preparação 8

(RS)-2-Fenil-3-(pirimidin-4-il)propanoato de (R)-3-quinuclidinilo



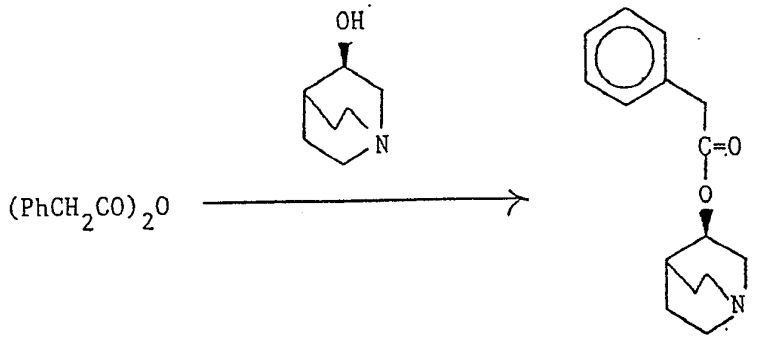
O composto do título, sob a forma de um óleo, (95%) foi preparado por um método semelhante ao descrito na Preparação 4 usando (R)-3-quinuclidinil-2-fenil-3-(pirimidin-4-il)acrilato (ver Preparação 7) em vez de (R)-3-quinuclidinil-2-fenil-3-(pirazin-2-il)acrilato.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,6-2,4 (m, 5H), 2,8-3,7 (m, 6H), 4,1 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 5H), 8,9 (d, 1H), 9,4 (d, 1H) ppm.

Espectro de massa: m/e (M^+) = 337

Preparação 9

2-Fenilacetato de (R)-3-quinuclidinilo



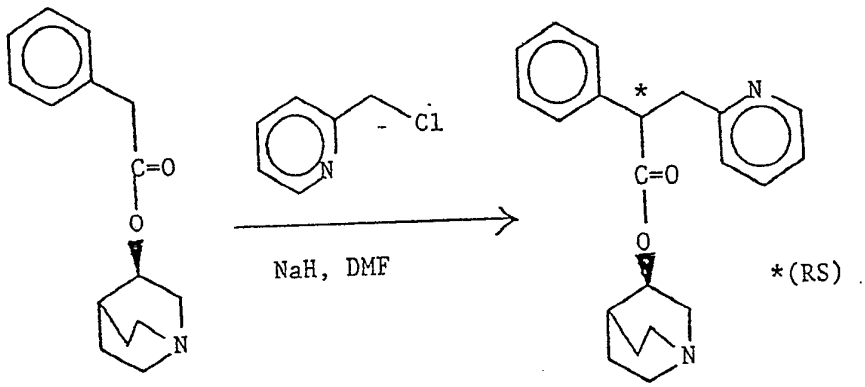
Anidrido de ácido fenilacético (preparado tal como foi descrito em J. Org. Chem., 1588, 30, 1965) (15 g) foi adicionado a uma suspensão de (R)-3-quinuclidinol (5 g) em acetato de etilo (250 ml) à temperatura ambiente. Após 1/2 hora o solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em ácido clorídrico (2M). Este foi lavado com acetato de etilo, basificado com carbonato de sódio e extraido com acetato de etilo. O extracto orgânico foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar origem ao composto do título sob a forma de um óleo amarelo (9 g, 66%).

Análise %:-

Encontrados:	C, 72,95; H, 7,69; N, 5,43;
$C_{15}H_{19}NO_2$ requere:	C, 73,44; H, 7,81; N, 5,71.

Preparação 10

(RS)-2-Fenil-3-(piridin-2-il)propanoato de (R)-3-quinuclidinilo

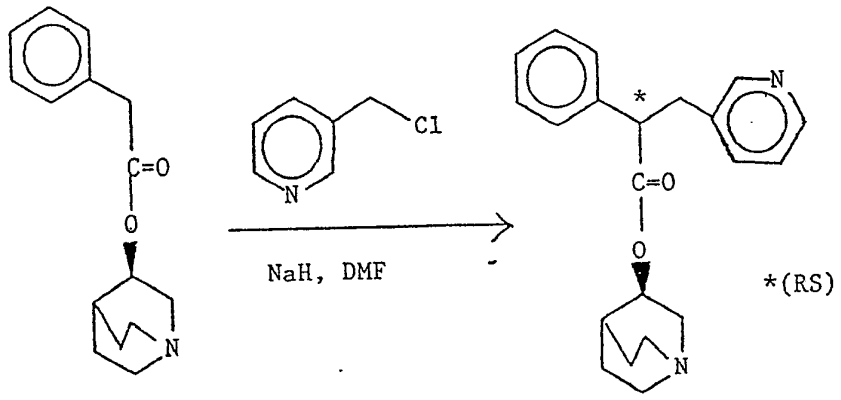


Uma mistura de 2-fenilacetato de (R)-3-quinuclidinilo (ver Preparação 9) (1,23 g) e hidreto de sódio (165 mg de uma dispersão em óleo a 80%) em dimetilformamida (10 ml) foi agitada durante 1/4 hora, tratada com cloreto de 2-picolilo (0,64 g), agitada durante 24 horas sendo então dividida entre acetato de etilo e carbonato de potássio aquoso a 10%. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e o resíduo, após evaporação, foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica por eluição em gradiente usando clorofórmio mais metanol (0 -->10%) e amónia aquosa (0 -->1%). Fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas para dar origem ao composto do título sob a forma de um óleo (605 mg, 36%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,1-2,0 (m, 5H), 2,2-3,0 (m, 5H), 3,2 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 7,0-7,6 (m, 8H), 8,5 (m, 1H) ppm.

Preparação 11

(RS)-2-Fenil-3-(piridin-3-il)propanoato de (R)-3-quinuclidinilo



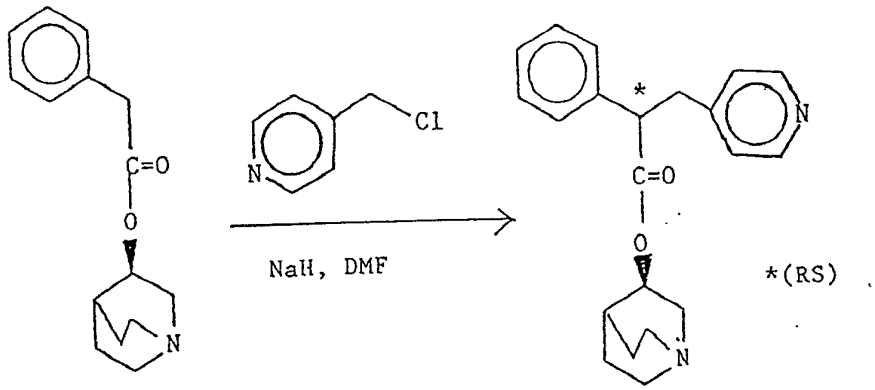
O composto do título, sob a forma de um óleo, (73%) foi preparado por um método semelhante ao descrito na Preparação 10 usando cloreto de 3-picolilo em vez de cloreto de 2-picolilo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-1,8 (m, 4H), 1,8 (m, 1H), 2,5-2,8 (m, 5H), 3,1 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 7,2-7,6 (m, 7H), 8,45 (m, 2H), ppm.

Espectro de massa: m/e (M^+) = 336.

Preparação 12

(RS)-2-Fenil-3-(piridin-4-il)propanoato de (R)-3-quinuclidinilo



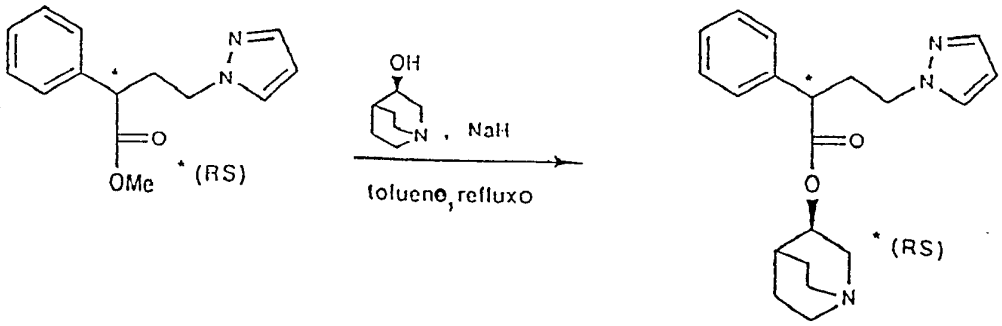
O composto do título, sob a forma de um óleo, (25%) foi preparado por um método semelhante ao descrito na Preparação 10 usando cloreto de 4-picolilo em vez de cloreto de 2-picolilo seguindo-se purificação do produto crú por cromatografia em gel de sílica fazendo-se a eluição com acetato de etilo/éter/dietil-amina/metanol (50:50:21/2:21/2).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,2-1,8 (m, 4H), 1,9 (s, 1H), 2,4-2,8 (m, 5H), 3,1 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,2-7,5 (m, 5H), 8,5 (d, 2H) ppm.

Espectro de massa: m/e (M^+) = 336

Preparação 13

(RS)-2-Fenil-4-(1H-pirazol-1-il)butanoato de (R)-3-quinuclidinilo



Uma mistura de (RS)-2-fenil-4-(1H-pirazol-1-il)butanoato de metilo (ver Preparação 17) (0,37 g), (R)-3-quinuclidinol (0,24 g), hidreto de sódio (15 mg, sob a forma de uma dispersão em óleo a 80%) em tolueno (15 ml) foi submetida a refluxo com remoção contínua de produto destilado e, quando necessário, substituição com tolueno recente, durante 1 1/2 horas. A mistura arrefecida foi lavada sucessivamente com água e em seguida com solução salina saturada e foi extraida com ácido clorídrico 2M. A camada aquosa foi lavada com acetato de etilo, basificada com carbonato de potássio e extraida com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar

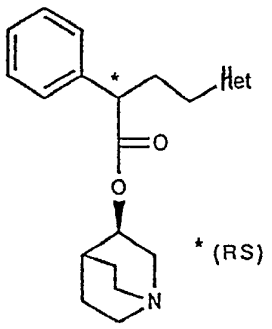
origem ao composto do título (0,31 g, 61%) sob a forma de um óleo amarelo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,0-2,0 (m, 5H), 2,2-2,8 (m, 7H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (t, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 6H), 7,55 (s, 1H) ppm.

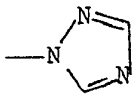
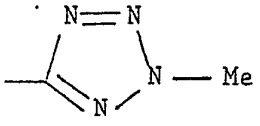
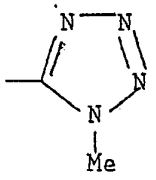
Espectro de massa: m/e (M^+) = 339

Preparações 14-16

Os exemplos indicados em quadros que se seguem da fórmula geral:-

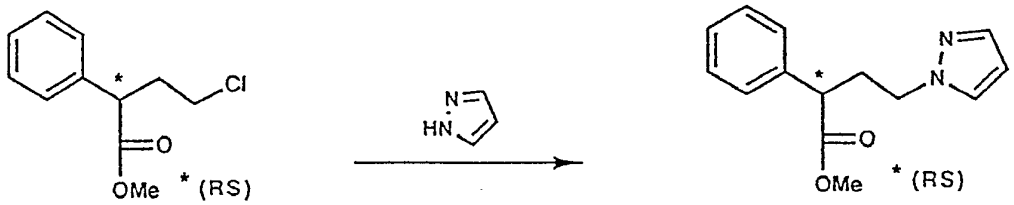


foram obtidos por métodos semelhantes aos descritos na Preparação 13 por permuta de éster usando o butanoato de metilo substituido apropriadamente e (R)-3-quinuclidinol.

Preparação No.	-Het	Dados Analiticos
14	 (Ver Preparação 18 para material de partida)	Óleo incolor ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.1-2.0 (m, 5H), 2.2-2.8 (m, 7H), 3.2 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 7.1-7.5 (m, 6H), 8.0 (d, 1H) ppm.
15	 (ver Preparação 19 para material de partida)	Óleo incolor ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.0-2.0 (m, 5H), 2.0-3.0 (m, 9H), 3.2 (m, 1H), 3.7 (t, 1H), 4.3 (s, 3H), 4.8 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H) ppm.
16	 (ver Preparação 19 para material de partida)	Óleo incolor ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.0-2.0 (m, 5H), 2.0-3.0 (m, 9H), 3.2 (m, 1H), 3.8 (t, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.8 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H) ppm.

Preparação 17

(RS)-2-Fenil-4-(1H-pirazol-1-il)butanoato de metilo

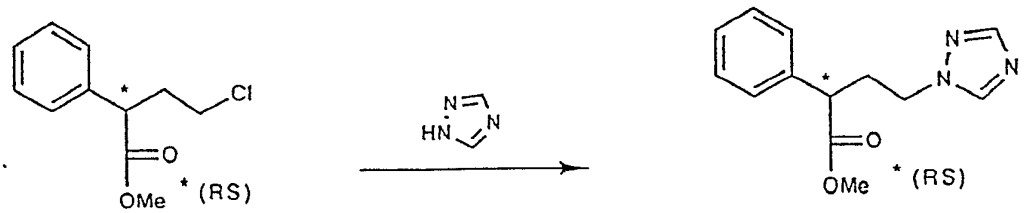


(RS)-4-Cloro-2-fenilbutanoato de metilo (preparado tal como foi descrito em J. Amer. Chem. Soc., 443, 73, 1951) (1 g) e pirazole (1 g) foram aquecidos em conjunto a 120°C durante 5 horas, arrefecidos e o resíduo foi dividido entre éter e água. A camada orgânica foi lavada com água e extraida com ácido clorídrico 2M. Os extractos ácidos foram basificados com carbonato de sódio e extraidos com éter. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar origem ao composto do título (0,37 g, 33%) sob a forma de um óleo incolor.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 2,35 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,5 (t, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 6H), 7,6 (s, 1H) ppm.

Preparação 18

(RS)-2-Fenil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butanoato de metilo

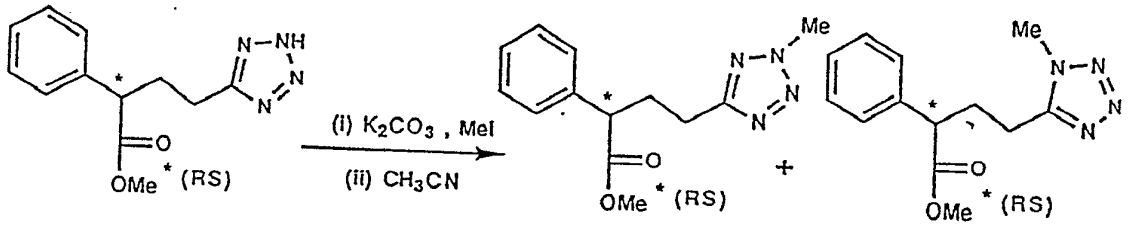


O composto do título, sob a forma de um óleo incolor, foi preparado com um rendimento de 31% por um método semelhante ao descrito na Preparação 17 usando 1,2,4-triazole em vez de pirazole.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), = 2,2 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,5 (t, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 7,2-7,5 (m, 6H), 8,0 (s, 1H) ppm.

Preparação 19

(RS)-2-Fenil-4-(2-metil-tetrazol-5-il)butanoato de metilo e
(RS)-2-fenil-4-(1-metil-tetrazol-5-il)butanoato de metilo



Iodeto de metilo (0,34 ml) foi adicionado a uma mistura de carbonato de potássio (1,13 g) e (RS)-2-fenil-4-(1H-tetrazol-5-il)butanoato de metilo (ver Preparação 20) (1,34 g) em acetonitrilo (50 ml). Após 18 horas a mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado para dar origem a um resíduo que foi dividido entre carbonato de potássio aquoso a 10% e éter. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar origem a um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com acetato de etilo/hexano (40:60), Fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas para dar origem aos dois compostos do título, sob a forma de óleos incolores.

Isómero 2-metiltetrazol-5-ilo (Rf superior em cromatografia de placa delgada) (0,38 g, 27%)

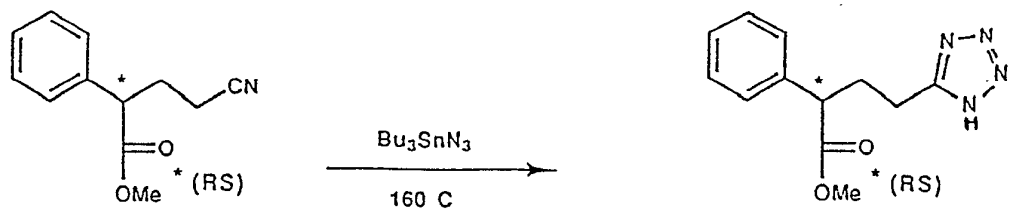
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 2,3 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,7 (m, 4H), 4,3 (s, 3H), 7,3 (m, 5H) ppm.

Isómero 1-metiltetrazol-5-ilo (Rf inferior em cromatografia de placa delgada) (0,51 g, 36%)

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 2,3 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,75 (t, 1H), 3,9 (s, 3H), 7,2-7,5 (m, 5H) ppm.

Preparação 20

(RS)-2-Fenil-4-(1H-tetrazol-5-il)butanoato de metilo



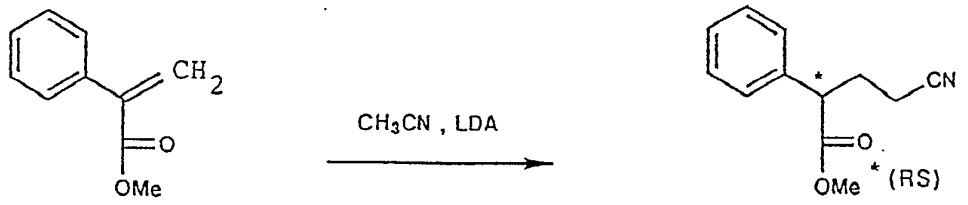
(RS)-4-ciano-2-fenilbutanoato de metilo (ver Preparação 21) (1,8 g) e azeto de tr-n-butilestanho (3,23 g) foram misturados e aqucidos a 160°C durante 3 horas, dissolvidos em metanol (100 ml), tratados pela adição de gás cloreto de hidrogénio

durante 10 minutos e deixados durante 18 horas. A evaporação deu origem a um resíduo que foi triturado três vezes com éter diisopropílico sendo em seguida dividido entre carbonato de sódio aquoso a 10% e acetato de etilo. A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico 2M e extraida com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar origem ao composto do título (1,34 g, 61%) sob a forma de um óleo castanho.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), = 2,35 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,05 (t, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,75 (t, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H) ppm.

Preparação 21

(RS)-4-Ciano-2-fenilbutanoato de metilo



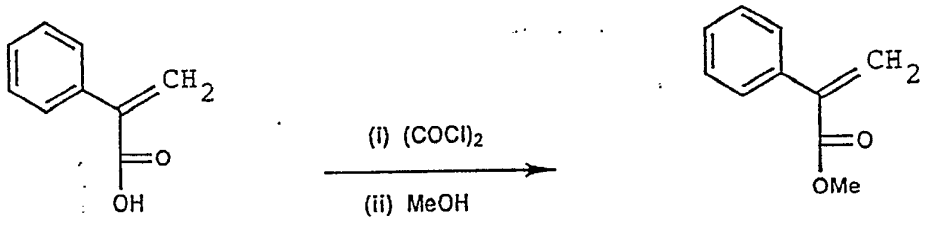
Diisopropilamida de lítio (3,67 ml de uma solução 1,5 molar em ciclohexano) foi adicionada a acetonitrilo (0,26 ml) em tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C. Após 1 hora, adicionou-se 2-fenil-acrilato de metilo (Ver Preparação 22) (0,81 g) em tetrahidrofurano (10 ml) e a mistura foi agitada durante 1 hora, deixando-se aquecer até à temperatura ambiente e tratando-se em

seguida com solução saturada de cloreto de amónio. A mistura resultante foi dividida entre acetato de etilo e água, a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar origem a um resíduo que foi dividido entre éter e carbonato de sódio aquoso a 10%. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar origem ao composto do título (0,5 g, 75%) sob a forma de um óleo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 2,0-2,4 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (t, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H) ppm.
I.V. (película delgada) 2220 cm^{-1} (C = N).

Preparação 22

2-Fenilacrilato de metilo



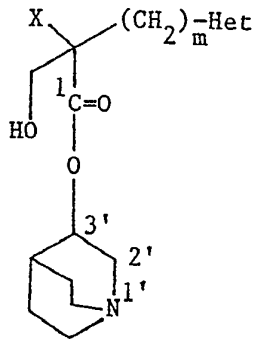
Cloreto de oxalilo (24 ml) foi adicionado a uma solução de ácido 2-fenil-acrílico (37 g) e dimetilformamida (0,5 ml) em diclorometano (400 ml). A mistura foi agitada durante 1 hora

sendo então evaporada para dar origem a um resíduo ao qual se adicionou diclorometano (50 ml) e que foi evaporado. Adicionou-se metanol (200 ml) ao resíduo, o qual foi então agitado durante 1 hora e evaporado para dar origem a um resíduo que foi dividido entre bicarbonato de sódio aquoso a 10% e hexano. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar origem ao composto do título sob a forma de um óleo incolor (39,2 g, 97%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 3,9 (s, 3H), 5,9 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H).

REIVINDICAÇÕES:

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

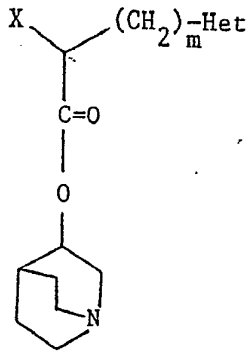


--- (I)

ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável,
em que X é ou (a) um grupo fenilo substituido facultativamente por 1 ou 2 substituintes cada um deles seleccionado independentemente de entre halo, CF_3, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi e hidroxi ou (b) um grupo tienilo; e "Het" é ou (a) um grupo heterocíclico contendo azoto com 5 membros ligado ao átomo de carbono adjacente por um átomo de carbono ou de azoto do anel e que é seleccionado de entre imidazolilo, pirazolilo, triazolilo e tetrazolilo, (b) um grupo oxadiazolilo ou tiadiazolilo ligado ao átomo de carbono adjacente por um átomo de carbono, ou (c) um grupo heterocíclico contendo azoto com 6 membros ligado ao átomo de carbono adjacente por um átomo de carbono e seleccionado de entre piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo e piridazinilo, sendo "Het" substituido facultativamente por até 2 substituintes seleccionados cada um deles independentemente de entre halo, CF_3, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, hidroxi, amino e azido; e m é 1 ou 2.

caracterizado por

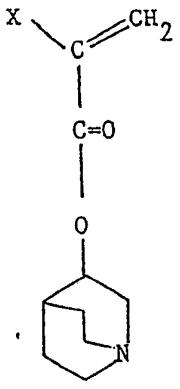
(a) se fazer reagir o carbanião formado pela reacção de um composto da fórmula (II) com uma base,



--- (II)

em que X, m e Het são tal como foram definidos para a fórmula (I), com formaldeído,

(b) para a preparação de compostos em que m é 2, se fazer reagir o anião preparado pela reacção de uma base com um composto da fórmula Het-CH_3 onde Het é tal como foi definido para a fórmula (I) anteriormente referida, com um composto da fórmula (V) e formaldeído:-



--- (V)

em que X é tal como foi definido na fórmula (I), ou

(c) para a preparação de compostos em que m é 1 e Het é seleccionado de entre (i) um grupo heterocíclico contendo azoto com 5 membros tal como foi definido para a fórmula (I) que está ligado ao átomo de carbono adjacente por um átomo de azoto do anel (ii) um grupo heterocíclico contendo azoto com 5 membros tal como foi definido para a fórmula (I) que está ligado ao átomo de carbono adjacente por um átomo de carbono mas que não contem átomo de hidrogénio em qualquer um dos seus átomo de azoto do anel e (iii) piridilo, se fazer reagir o anião preparado pela reacção de uma base com um composto da fórmula Het-H onde Het é tal como é definido neste método, com um composto da fórmula (V) tal como foi definido em (b) anteriormente referido e formaldeído;

sendo os referidos processos (a) a (c) seguidos por, facultativamente, um ou mais dos passos que se seguem:-

(d) redução de um substituinte azido em "Het" para dar origem a amino;

(e) redução de um substituinte de bromo em "Het" para dar origem a hidrogénio; e

(f) conversão do produto da fórmula (I) num sal farmaceuticamente aceitável.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de nas partes (a), (b) e (c), a base ser seleccionada de entre hidreto de sódio, t-butóxido de potássio, n-butil-lítio e lítio ou di-isopropilameto de potássio, e pelo facto do formaldeído ser proporcionado por paraformaldeído.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por "Het" ser um grupo imidazolilo, pirazolilo,

triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo ou piridazinilo, sendo todos os grupos referidos substituídos facultativamente por um ou dois substituintes seleccionados de entre C_1-C_4 alquilo e halo.

4ª. - Processo tal como foi reivindicado na reivindicação 1, caracterizado por "Het" ser 1H-imidazol-1-ilo, 2-azido-1H-imidazol-1-ilo, 2-amino-1H-imidazol-1-ilo, 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, 4-metil-1H-imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-bromo-5-(metil, etil, propil, isopropil ou isobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-(metil, etil, propil, isopropil ou isobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-1,2,5-triazol-1-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1-metil-pirazol-5-ilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, 2-metil-tetrazol-5-ilo, 1H-imidazol-4(5)-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-3(5)-ilo, piridin-2-, 3- ou 4-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, piridazin-3-ilo ou piridazin-4-ilo.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por ou (a) m ser 1 e "Het" ser um grupo 1H-imidazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo ou 5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo ou (b) m ser 2 e "Het" ser um grupo 1-metilimidazol-2-ilo.

6ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por X ser ou (a) um grupo fenilo substituido facultativamente por 1 ou 2 átomos de fluoro ou (B) um grupo tienilo.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por X ser um grupo fenilo não substituído.

8ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por se preparar um composto da fórmula (I) onde ou (a) m é 1 e o composto é a forma (2R, 3R) ou (b) m é 2 e o composto se apresenta sob a forma (2S,3R).

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por m ser 1 e "Het" ser tal como foi definido nas partes (a) e (c) da reivindicação 1.

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por m ser 2.

Lisboa, 4 de Setembro de 1991

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA