

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.144

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

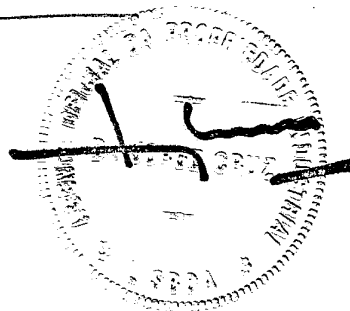
EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
PIRROLIDINA 3-SUBSTITUÍDA ANTAGONISTAS DE
RECEPTORES MUSCARÍNICOS"

INVENTORES: Alexander Roderick Mackenzie e Peter Edward
cross

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

12 de Dezembro de 1989, sob o No.8928042.4, Reino Unido

96.144



PFIZER INC.,

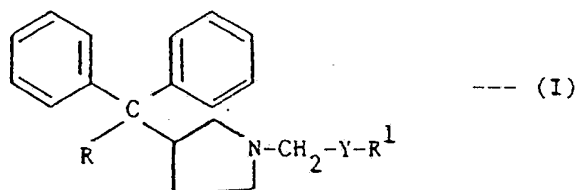
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRROLIDINA 3-SUBSTITUÍDA ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS"

=====

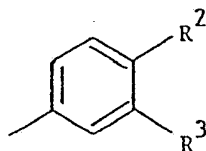
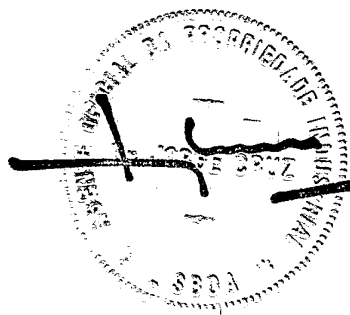
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de antagonistas de receptores muscarínicos de fórmula de estrutura (I):



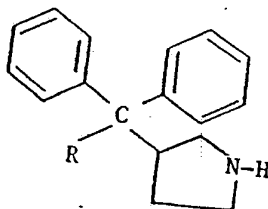
e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que Y representa $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ ou $-\text{CH}_2\text{S}-$; R representa $-\text{CN}$ ou $-\text{CONH}_2$; e R^1 representa um grupo de fórmula de estrutura:



onde R^2 e R^3 representam, por exemplo H, alquilo C_1-C_4 ou alcoxi C_1-C_4 ;

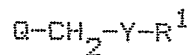
Os compostos são particularmente úteis no tratamento do síndrome do intestino irritável.

O referido processo consiste na reacção de um composto de fórmula de estrutura (II):



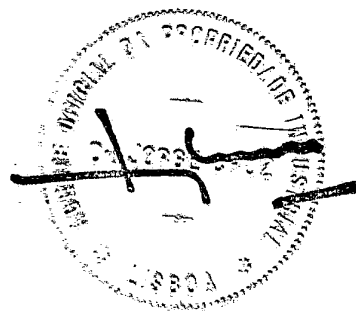
--- (II)

com um composto de fórmula (III):



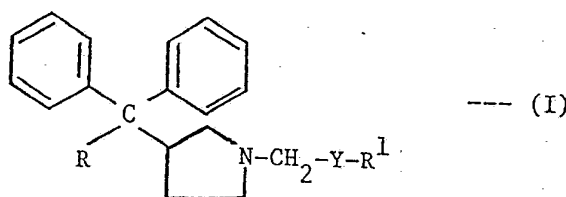
--- (III)

onde Q é um grupo separável.



Este invento refere-se a certos derivados de pirrolidina 3-substituída. Os compostos do invento são antagonistas do receptor muscarínico, que são selectivos para locais muscarínicos do músculo liso mais do que para locais muscarínicos cardíacos, e que não têm qualquer actividade anti-histamínica significativa. Deste modo os compostos são úteis no tratamento de doenças associadas com a motilidade alterada e/ou o tónos do músculo liso que pode, por exemplo, encontrar-se no intestino, traqueia e bexiga. Estas doenças incluem o síndrome do intestino irritável, doença diverticular, incontinência urinária, acalásia esofágica e doença obstrutiva crónica das vias respiratórias.

De acordo com o invento são proporcionados compostos de fórmula de estrutura (I):

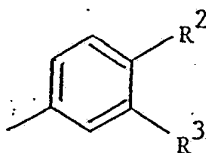


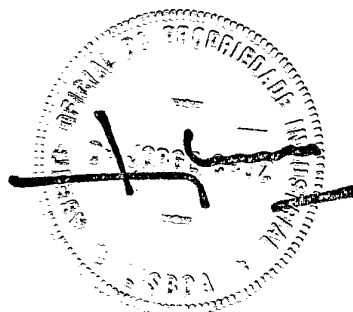
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis,

em que Y representa $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ ou $-\text{CH}_2\text{S}-$;

R representa $-\text{CN}$ ou $-\text{CONH}_2$;

e R^1 representa um grupo de fórmula de estrutura:





onde R^2 e R^3 representam, cada um independentemente, H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-(CH_2)_nOH$, halo, trifluorometilo, ciano, $-(CH_2)_nNR^4R^5$, $-CO(alquilo C_1-C_4)$, $-CO(alquilo C_1-C_4)$, $-OCO(alquilo C_1-C_4)$, $-CH(OH)(alquilo C_1-C_4)$, $-C(OH)(alquilo C_1-C_4)$, $-SO_2NH_2$, $-(CH_2)_nCONR^6R^7$ ou $-(CH_2)_nCOO(alquilo C_1-C_4)$; R^4 representa H ou alquilo C_1-C_4 ; R^5 representa H, alquilo C_1-C_4 ou alquil(C_1-C_4)-sulfonilo; R^6 e R^7 representam, cada um independentemente, H ou alquilo C_1-C_4 ; e n é 0, 1 ou 2;

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

R é, preferivelmente, $-CONH_2$. Os compostos em que R representa $-CN$ têm alguma actividade como antagonistas do receptor muscarínico, mas são principalmente úteis como intermediários sintéticos.

Preferivelmente, R^2 e R^3 são, cada um independentemente, escolhidos de entre H, halo, ciano, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , (C_1-C_4) alcoxycarbonilo, alcano(C_1-C_4)-sulfonamido, sulfamoilo, carbamoilo, hidroximetilo, hidroxí e $-CO(alquilo C_1-C_4)$.

Y representa, preferivelmente, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2O-$, $-(CH_2)_2O-$.

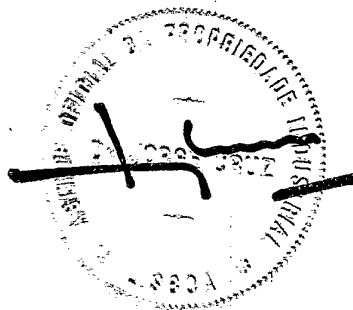
A actividade anticolinérgica dos compostos do presente invento reside não só nas formas 3R mas também nas formas 3S,



i.e., os compostos que têm estereoquímica R e S, respectivamente, na posição 3 do anel de pirrolidina, e certamente nas formas 3R,5-(racémica) dos compostos de fórmula de estrutura (I). As formas 3S- são geralmente as mais activas.

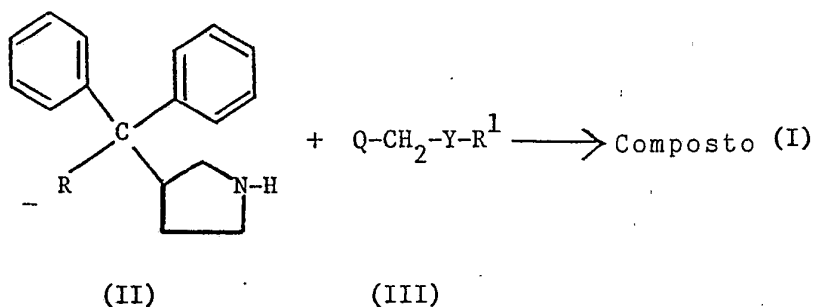
Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula de estrutura (I) incluem sais por adição de ácido, tais como sais hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato ou bissulfato, fosfato ou hidrogenofosfato, acetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, lactato, maleato, mesilato, succinato e tartarato. Para uma lista mais ampla de sais farmacêuticamente aceitáveis ver, por exemplo, o Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, Nº 1, Janeiro de 1977, páginas 1-19. Estes sais podem ser preparados convencionalmente, e.g. por mistura de uma solução do ácido e da base livre num solvente adequado, e.g. etanol, e recuperando o sal por adição de ácido quer na forma de precipitado, quer por evaporação da solução.

Os compostos de fórmula de estrutura (I) podem ser preparados por numerosas vias, incluindo as seguintes:



Via A

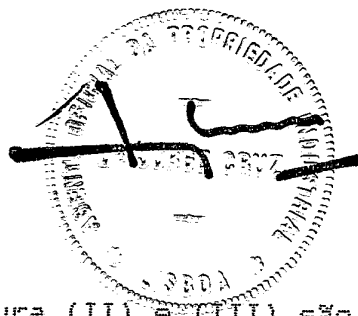
Esta via pode ser ilustrada como se segue:



Y, R e R^1 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura (I) e Q é um grupo separável, e.g. Br, Cl, I, alcanossulfoniloxi C_1-C_4 , (e.g. metanossulfoniloxi), benzenossulfoniloxi, toluenossulfoniloxi (e.g. p-toluenossulfoniloxi) ou trifluorometanossulfoniloxi. Preferivelmente, Q representa Cl, Br, I ou metanossulfoniloxi.

A reacção é, preferivelmente, levada a cabo na presença de um aceitador de ácido, tal como bicarbonato de sódio, carbonato de sódio ou de potássio, trietilamina ou piridina, e num solvente orgânico adequado, e.g. dimetilformamida ou acetonitrilo, a uma temperatura não superior à de refluxo. São geralmente desejáveis temperaturas de reacção de 60-120 °C e é mais conveniente processar a reacção sob refluxo.

O iodo é muitas vezes um grupo separável particularmente adequado, mas uma vez que os materiais de partida (III) estão algumas vezes mais convenientemente disponíveis na forma de cloretos, a reacção também pode ser levada a cabo utilizando o composto (III) na forma de um cloreto, mas na presença de um iodeto, tal como iodeto de sódio ou de potássio. Na técnica preferida,



os compostos de fórmulas de estrutura (II) e (III) são refluxados conjuntamente em acetonitrilo na presença de carbonato de potássio ou de bicarbonato de sódio. O produto de fórmula de estrutura (I) pode ser isolado e purificado convencionalmente.

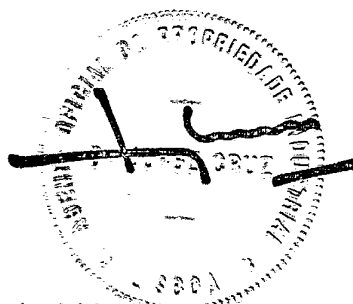
As formas 3R,S-, 3R- ou 3S- do material de partida (II) são preferivelmente utilizadas de maneira a obterem-se as formas 3R,S-, 3R- ou 3S- do produto.

Os materiais de partida de fórmula de estrutura (II) podem ser obtidos por processos convencionais, tais como os descritos na secção de Preparações que mais à frente se apresenta. Os materiais de partida de fórmula de estrutura (III) são em geral compostos conhecidos que podem ser preparados por técnicas convencionais. A preparação de quaisquer novos materiais de partida de fórmula de estrutura (III) utilizados nos Exemplos é, no entanto, descrita na secção de Preparações que mais à frente se apresenta.

Via B

Os compostos de fórmula de estrutura (I) em que R representa $-\text{CONH}_2$, podem ser preparados pela hidrólise dos correspondentes nitrilos, e.g. utilizando ácido mineral aquoso concentrado (tipicamente H_2SO_4 aquoso concentrado).

A hidrólise é, tipicamente, levada a cabo utilizando ácido sulfúrico aquoso concentrado, preferivelmente H_2SO_4 a 90 %, com aquecimento a, e.g. 80-110 °C e, mais preferivelmente, a cerca de 100 °C. O produto pode ser isolado e purificado por processos convencionais. Evidentemente que quaisquer substituintes ciano em R^1 são também de modo semelhante hidrolisados para



carbamoilo ou carboxi, quaisquer substituintes alcanciloxi para hidroxi e quaisquer substituintes alcoxicarbonilo para carboxi.

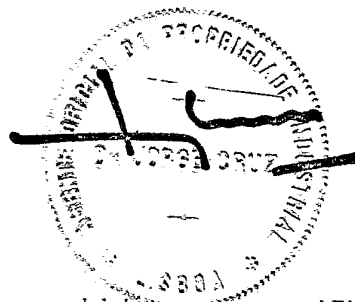
Alguns dos compostos de fórmula de estrutura (I), em que R^1 é um grupo fenilo substituído, podem ser convertidos para outros compostos de fórmula de estrutura (I) como se segue:

(a) Quando R representa $-CONH_2$, um substituinte $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4) no grupo fenilo pode ser selectivamente reduzido para $-CH_2OH$. O hidreto de alumínio e lítio é o agente de redução mais adequado. A reacção é tipicamente levada a cabo num solvente orgânico adequado, e.g. éter, entre $0^\circ C$ e a temperatura ambiente. É geralmente mais conveniente utilizar o material de partida na forma do seu éster de metilo.

(b) Um substituinte hidroxi no grupo fenilo pode ser convertido para $-OCO$ (alquilo C_1-C_4) por acilação utilizando o cloreto ou brometo de alcancil C_1-C_4 , ou um anidrido alcânico de fórmula (alquil $C_1-C_4.CO$) $_2O$. Torna-se preferível a presença de um aceitador de ácido. A reacção é tipicamente levada a cabo à temperatura ambiente num solvente orgânico adequado, e.g. dioxano.

(c) Um substituinte $-CO$ (alquilo C_1-C_4) no grupo fenilo pode ser reduzido para um substituinte de fórmula $-CH(OH)$ (alquilo C_1-C_4). O boro-hidreto de sódio é um agente de redução adequado. A reacção é tipicamente levada a cabo entre $0^\circ C$ e a temperatura ambiente num solvente orgânico adequado, e.g. metanol.

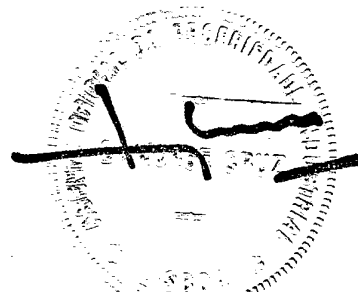
(d) Quando R representa $-CONH_2$, um substituinte $-(CH_2)_nCOO$ (alquilo C_1-C_4), preferivelmente quando o grupo



alquilo é metilo, pode ser convertido para $-(CH_2)_n CONR^6R^7$ por reacção com amónia ou a com a amina apropriada R^6R^7NH . Quando R^6 e R^7 são ambos H, é em geral mais conveniente a utilização de amónia aquosa (0,880), ainda que a reacção possa ser levada a cabo utilizando amónia num solvente orgânico tal como o metanol ou etanol, ou amónia pura numa bomba. A reacção com metilamina é, mais convenientemente, levada a cabo em etanol. Não obstante nalguns casos a reacção poder processar-se a uma taxa satisfatória à temperatura ambiente, é geralmente necessário aquecer até 120 °C, preferivelmente de 60 até 100 °C. Para as aminas voláteis, a reacção realiza-se melhor numa bomba.

(e) Um substituinte hidroxil pode ser convertido para alcoxi C_1-C_4 primeiramente por reacção com uma base, tal como carbonato de potássio, e em segundo lugar por reacção com um iodeto ou brometo de alquilo C_1-C_4 . A reacção é tipicamente levada a cabo num solvente tal como dioxano ou acetona e, preferivelmente, sob refluxo.

(f) Um substituinte hidroximetilo ou hidroxietilo no grupo fenilo pode ser convertido para $-CH_2NR^4R^5$ ou $-(CH_2)_2NR^4R^5$ primeiramente por reacção com cloreto de tionilo e em segundo lugar por reacção com amónia ou com a amina apropriada R^4R^5NH , representando R^4 e R^5 , cada um deles, H ou alquilo C_1-C_4 . A reacção com cloreto de tionilo é tipicamente levada a cabo com aquecimento, preferivelmente sob refluxo, num solvente tal como cloreto de metileno. A reacção com amónia ou com a amina é tipicamente levada a cabo num solvente, tal como etanol, e um aquecimento, e.g. sob refluxo, pode ser necessário.



(g) Quando R representa $-\text{CONH}_2$, um substituinte $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$ pode ser convertido para $-\text{C}(\text{OH})(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)_2$ por reacção com um (C_1-C_4) alquil-lítio ou brometo, cloreto ou iodeto de (C_1-C_4) alquilmagnésio (e.g. metil-lítio, brometo de metilmagnésio, iodeto de metilmagnésio ou cloreto de metilmagnésio). A reacção é tipicamente levada a cabo num solvente, tal como éter, a uma temperatura desde 0°C até à temperatura ambiente. E:

(h) Um substituinte iodo pode ser convertido para (C_1-C_4) alcoxicarbonilo por reacção, tipicamente à temperatura ambiente, com monóxido de carbono num alcanol C_1-C_4 que contém uma base [e.g. carbonato de potássio] e um catalizador de paládio (II) [e.g. cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II)].

A selectividade dos compostos como antagonistas do receptor muscarínico pode ser medida como se segue.

Sacrificam-se proquinhos da índia e são removidos o íleo, traqueia, bexiga e aurícula direita que se suspendem numa solução salina fisiológica sob uma tensão de repouso de 1 g a 32°C arejada com O_2 a 95 % e CO_2 a 5 %. As contracções do íleo, bexiga e traqueia são registadas utilizando um transdutor isotónico (íleo) ou isométrico (bexiga e traqueia). A frequência da contracção da aurícula direita de batimento espontâneo é derivada das contracções registadas isometricamente.

As curvas de resposta à dose quer de acetilcolina (íleo) quer de carbacol (traqueia, bexiga e aurícula direita) são determinadas, utilizando-se um tempo de contacto de 1-5 minutos para cada dose de agonista, até se alcançar a resposta máxima.



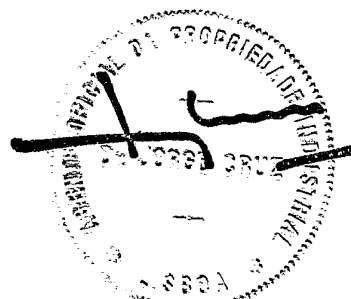
Remove-se o banho do órgão e torna-se a encher o recipiente com solução salina fisiológica, que contém a dose mais baixa do composto de teste. Deixa-se o composto de teste a equilibrar com o tecido durante 20 minutos, e a curva de resposta da dose de agonista é repetida até se obter a resposta máxima. Remove-se o banho do órgão e torna-se a encher o recipiente com solução salina fisiológica que contém a segunda concentração do composto de teste e repeta-se o processo anterior. Tipicamente, são avaliadas quatro concentrações do composto de teste em cada tecido.

Determina-se a concentração do composto de teste que causa a duplicação da concentração de agonista para produzir a resposta inicial [valor pA_2 - Arunlakshana and Schild (1959), Brit. J. Pharmacol., 14, 48-58]. Utilizando as técnicas analíticas anteriores, é determinada a selectividade do tecido para antagonistas do receptor muscarínico.

A actividade contra o agonista induz broncoconstrição ou contractilidade do intestino ou da bexiga em comparação com as mudanças no ritmo cardíaco, e é determinada no cão anestesiado. A actividade oral é calculada no cão consciente determinando os efeitos do composto, por exemplo, no ritmo cardíaco, no diâmetro da pupila e na motilidade do intestino.

A afinidade do composto por outros locais colinérgicos é determinada no rato, após administração quer intravenosa quer intraperitoneal. Desta maneira é determinada a dose que causa a duplicação do tamanho da pupila bem como a dose que inibe as respostas de salivação e tremor à oxotremorina por 50 %.

Para administração ao homem no tratamento curativo ou profilático de doenças associadas com a motilidade alterada e/ou o tónus do músculo liso, tais como o síndrome do intestino

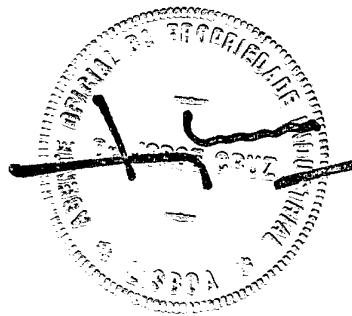


irritável, doença diverticular, incontinência urinária, acalásia esofágica e doença obstrutiva crónica das vias respiratórias, as dosagens orais dos compostos situar-se-ão numa gama desde 3,5 até 350 mg por dia para um doente adulto médio (70 kg). Por conseguinte, para um doente adulto típico, os comprimidos ou cápsulas individuais conterão tipicamente desde 1 até 250 mg de composto activo, num adequado veículo ou agente de suporte farmacêuticamente aceitável para administração isolada ou em doses múltiplas, uma vez ou várias vezes por dia.

As dosagens para administração intravenosa situar-se-ão tipicamente dentro do intervalo de 0,35 até 35 mg por dose única, conforme o requerido.

Na prática, o médico determinará a dosagem actual que será melhor adequada para um paciente individual e ela variará com a idade, peso e resposta do paciente em particular. As dosagens anteriores são exemplares do caso médio, mas existirão, com certeza, situações individuais em que são merecidas gamas de dosagem mais elevadas ou mais baixas e estas estão dentro do espírito e alcance do presente invento.

Para o uso pelo homem, os compostos de fórmula de estrutura (I) podem ser administrados isoladamente, mas serão geralmente administrados misturados com um agente de suporte farmacêutico escolhido tendo em vista a via de administração pretendida e a prática farmacêutica padrão. Por exemplo, eles podem ser administrados oralmente na forma de comprimidos, que contêm excipientes tais como amido ou lactose, ou em cápsulas ou óvulos, quer isoladamente quer misturados com excipientes, ou na forma de elixires ou suspensões, que contêm agentes aromatizantes e de coloração. Os compostos podem ser injectados parentericamente, por exemplo, intravenosamente, intramuscularmente ou



subcutaneamente. Para administração parentérica, eles são melhor utilizados na forma de uma solução aquosa estéril que pode conter outras substâncias, por exemplo, sais ou glucose em quantidade suficiente para tornar a solução isotônica com o sangue.

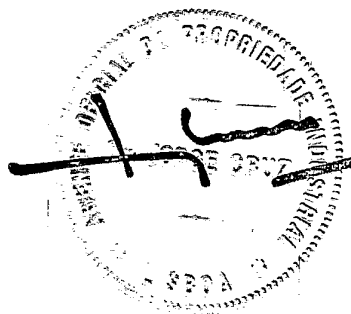
Num outro aspecto, o invento proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula de estrutura (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, conjuntamente com um diluente ou agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

O invento também inclui um composto de fórmula de estrutura (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização como medicamento, particularmente para utilização no tratamento do síndrome do intestino irritável.

O invento também inclui um composto de fórmula de estrutura (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças associadas com a motilidade alterada e/ou o tônus do músculo liso, tais como o síndrome do intestino irritável, doença diverticular, incontinência urinária, acalásia esofágica e doença obstrutiva crônica das vias respiratórias.

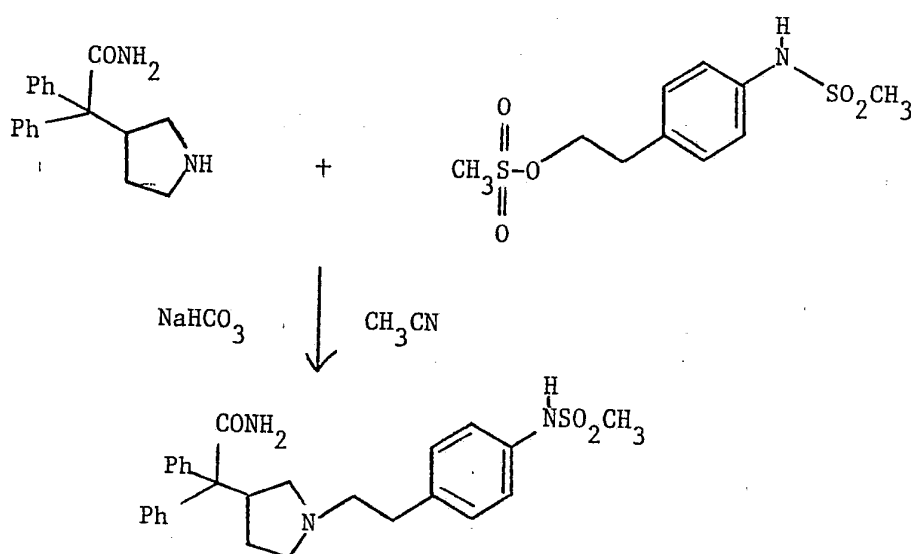
O invento inclui ainda um método de tratamento de um ser humano para curar ou prevenir uma doença associada com a motilidade alterada e/ou o tônus do músculo liso, tal como o síndrome do intestino irritável, que compreende o tratamento do referido ser humano com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula de estrutura (I), ou de um seu sal ou composição farmacêuticamente aceitáveis.

Os Exemplos seguintes, em que todas as temperaturas estão em °C, ilustram o invento:

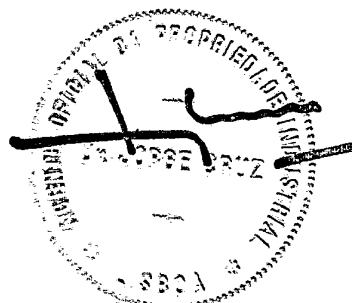


Exemplo 1

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamóil-1,1-difenilmetil)-
-1-(4-metanossulfonamidofenetil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamóil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,5 g - ver Preparação 8), N-[4-(2-metanossulfoniloxietil)fenil]metanossulfonamida (0,5 g - ver Preparação 12), bicarbonato de sódio (0,5 g) e acetonitrilo (20 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (60 ml) e a mistura foi extractada com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para darem um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (2 % até 10 %). As fracções que continham o



- 15 -

produto foram combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor.

Rendimento: 0,1 g.

Análise %:

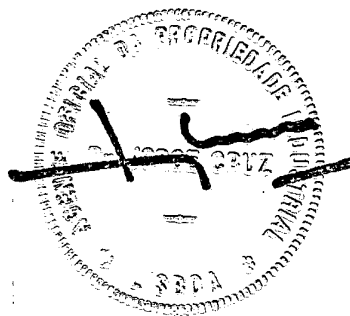
Encontrado:

C-60,61; H-6,29; N-8,41

Calculado para

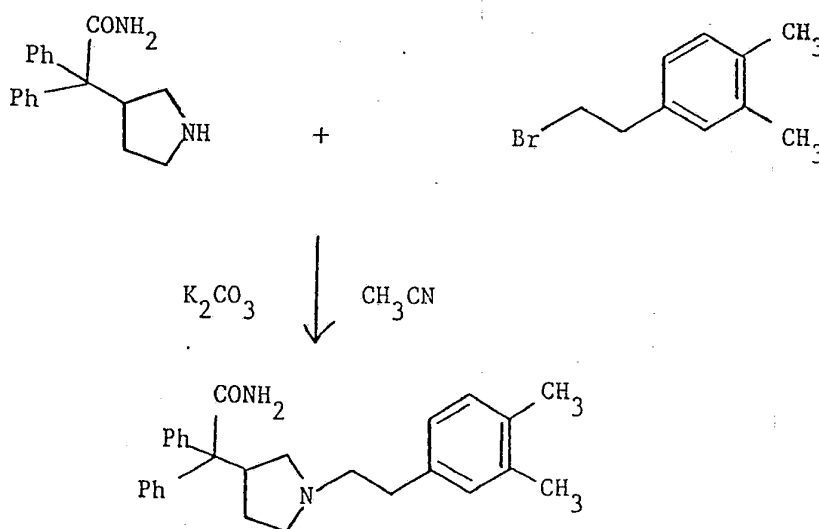
$C_{27}H_{31}N_3O_5 \cdot 3/2H_2O \cdot 1/2CH_2Cl_2$: C-60,47; H-6,62; N-7,90

R.M.N.- 1H (d^6 DMSO + CF_3CO_2D) δ = 7,45-7,10 (m, 14H);
4,00-3,70 (m, 2H); 3,50-3,25 (m, 3H); 3,20-3,05 (m, 1H);
3,00-2,70 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,65-2,30 (m, 1H); 2,20-
-2,10 (m, 1H); 1,70-1,40 (m, 1H) ppm.

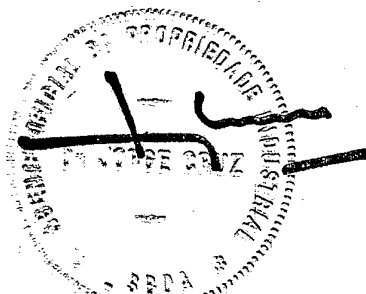


Exemplo 2

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-
1-(3,4-dimetilfenetil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,5 g - ver Preparação 8), brometo de 3,4-dimetilfenetilo (0,4 g - ver Preparação 18), carbonato de potássio anidro (0,5 g) e acetonitrilo (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (80 ml) e a mistura foi extractada com diclorometano (3 x 70 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para darem um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 4 %). As fracções que continham o produto foram



combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo.

Rendimento: 0,22 g.

Análise %:

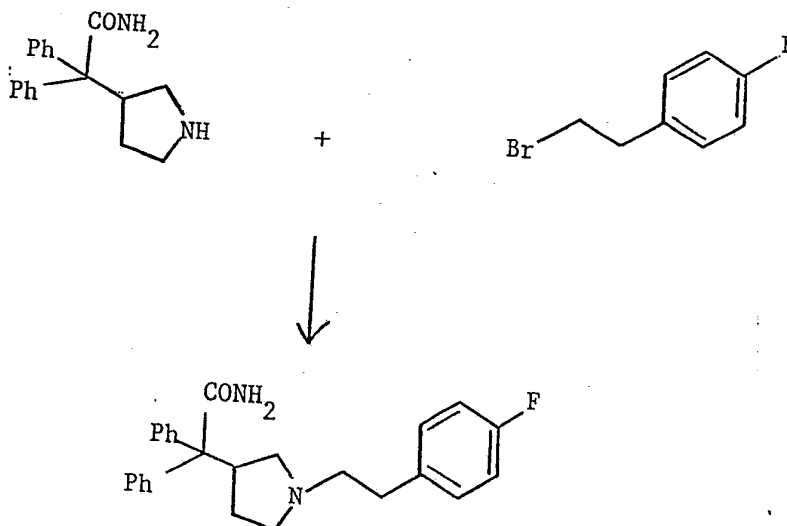
Encontrado: C-78,21; H-7,57; N-6,65;

Calculado para $C_{28}H_{32}N_2O \cdot H_2O$: C-78,09; H-7,95; N-6,51.

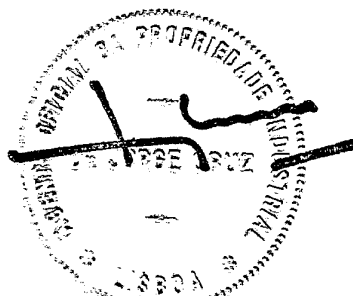
R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,45-7,15 (m, 11H); 7,10-6,90 (m, 3H); 5,40-5,30 (brs, 1H); 3,60-3,45 (m, 2H); 3,00-2,40 (m, 7H); 2,25 (s, 6H); 2,10-1,95 (m, 2H) ppm.

Exemplo 3

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(4-fluorofenetil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-dife-



nilmetil)pirrolidina (0,5 g - ver Preparação 8), brometo de 4-fluorofenetilo [0,36 g - ver J. A. C. S., 63, 602 (1941)], carbonato de potássio anidro (0,5 g) e acetonitrilo (15 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (70 ml) e a mistura foi extractada com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para darem um vidro que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (2 % até 4 %). As fracções que continham o produto foram combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de um vidro incolor.

Rendimento: 0,056 g.

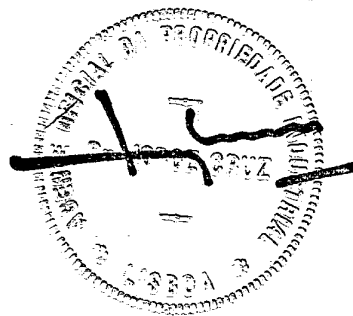
Análise %:

Encontrado: C-76,19; H-6,76; N-7,05;

Calculado para

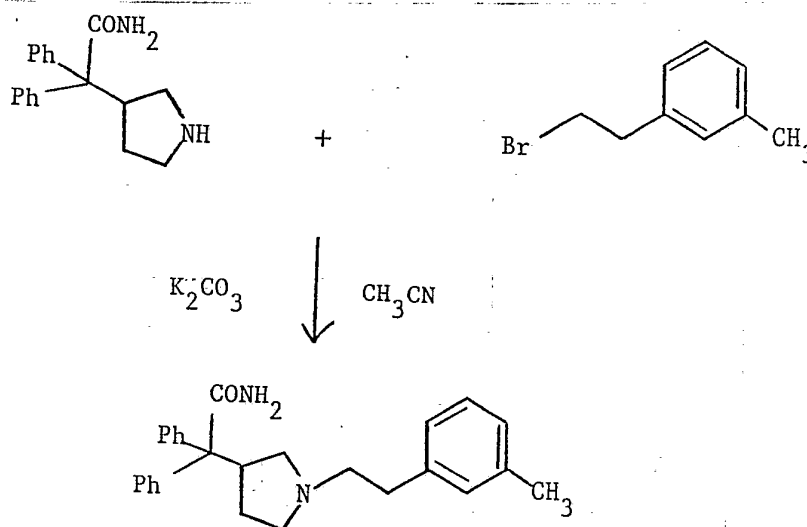
$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C-75,88; H-6,86; N-6,81.

R.M.N.- ^1H (CDCl_3) δ = 7,60-6,90 (m, 15H); 5,45-5,30 (hrs, 1H); 3,55-3,40 (m, 1H); 2,95-2,45 (m, 8H); 2,10- -1,90 (m, 2H) ppm.



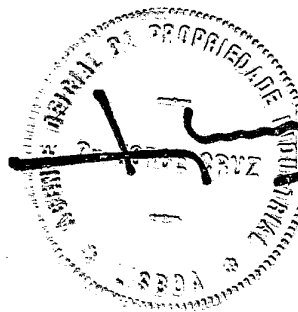
Exemplo 4

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-
-1-(3-metilfenetil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,5 g - ver Preparação 8), brometo de 3-metilfenetilo [0,36 g - ver J. Ind. Chem. Soc., 40, 327, (1963)], carbonato de potássio anidro (0,5 g) e acetonitrilo (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 4 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (60 ml) e a mistura foi extractada com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados in vacuo para darem um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (2 % até 4 %). As fracções que continham o produto foram combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo.

Rendimento: 0,17 g.



- 20 -

Análise %:

Encontrado:

C-79,76; H-7,48; N-7,04;

Calculado para

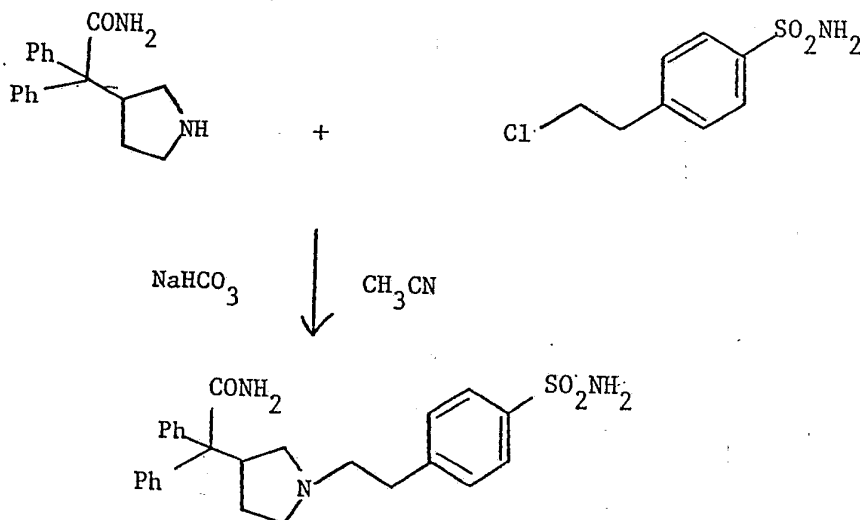
$C_{27}H_{30}N_2O \cdot 1/2 H_2O$:

C-79,56; H-7,66; N-6,87.

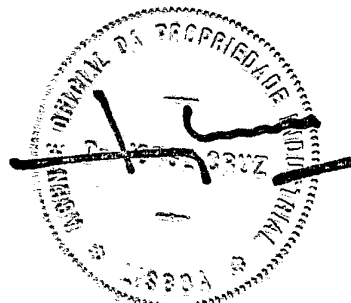
R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,95-7,75 (brs, 1H); 7,50-7,10 (m, 11H); 7,05-6,90 (m, 3H); 5,35-5,25 (brs, 1H); 3,50-3,40 (m, 1H); 3,00-2,65 (m, 7H); 2,55-2,40 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,10-1,90 (m, 2H) ppm.

Exemplo 5

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-
-1-(4-sulfamoilfenetil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-dife-



-nilmetil)pirrolidina (0,3 g - ver Preparação 8), cloreto de 4-sulfamoilfenetilo [0,23 g - ver J. Pharm. Pharmacol., 16, 541, (1964)], bicarbonato de sódio (0,4 g) e acetonitrilo (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. Foi adicionada uma outra porção de bicarbonato de sódio (1 g) seguida de iodeto de potássio (0,2 g) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (60 ml) e a mistura foi extractada com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados in vacuo para darem um vidro que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 10 %). As fracções que continham o produto foram combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor.

Rendimento: 0,11 g.

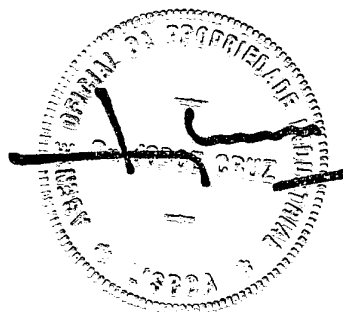
Análise %:

Encontrado: C-60,24; H-5,76; N-7,78;

Calculado para

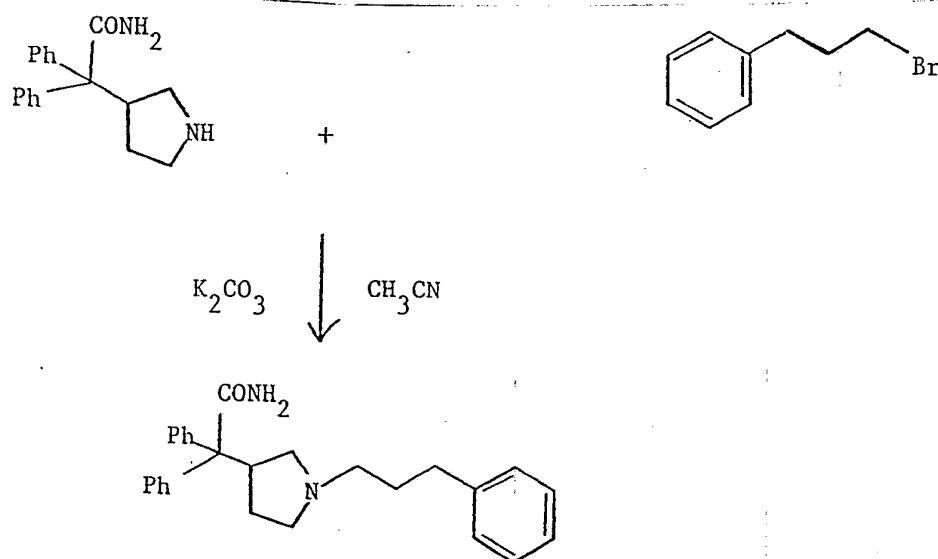
$C_{26}H_{29}N_3O_3 \cdot H_2O \cdot 1/2 CH_2Cl_2$: C-60,73; H-6,15; N-8,01.

R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,70 (d, 2H); 7,40-7,20 (m, 13H); 7,15 (brs, 1H); 7,00 (brs, 1H); 5,75 (s, 1H); 3,70-3,60 (m, 1H); 2,95-2,85 (m, 1H); 2,70-2,35 (m, 6H); 2,00-1,85 (m, 2H); 1,60-1,45 (m, 1H) ppm.

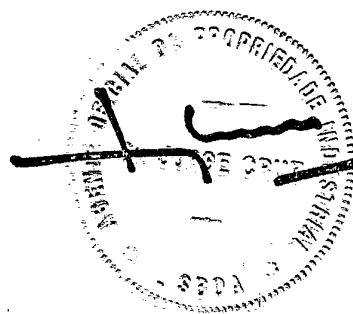


Exemplo 6

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamóil-1,1-difenilmetil)-1-(3-fenilpropil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamóil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,3 g - ver Preparação 8), 1-bromo-3-fenilpropano (0,22 g), carbonato de potássio anidro (0,4 g) e acetonitrilo (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (40 ml) e a mistura foi extractada com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados in vacuo para darem um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (2 % até 10 %). As fracções que continham o produto foram combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo.



Rendimento: 0,19 g.

Análise %:

Encontrado: C-75,31; H-7,04; N-6,66;

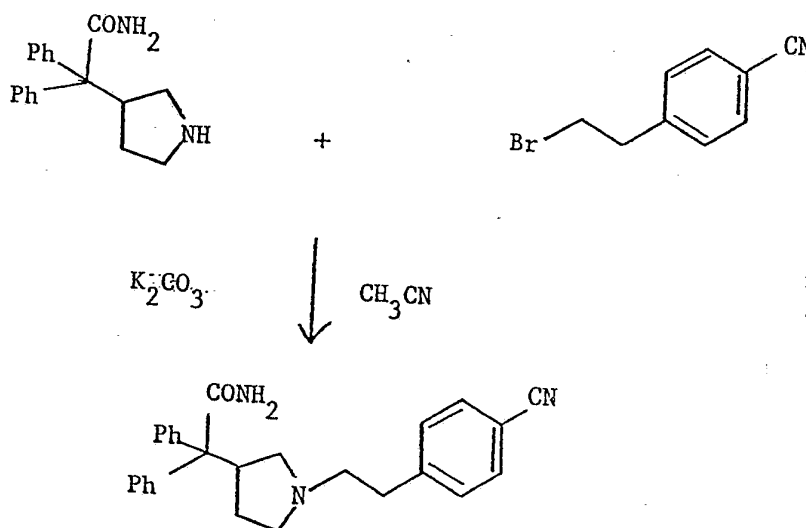
Calculado para

$C_{27}H_{30}N_2O \cdot H_2O \cdot 1/5 CH_2Cl_2$: C-76,35; H-7,52; N-6,46.

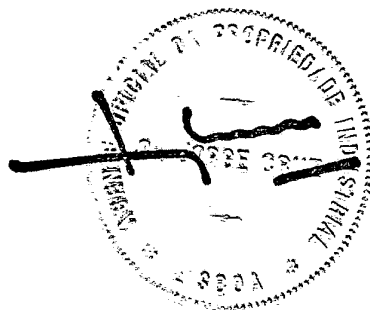
R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,40-7,00 (m, 17H); 3,80-3,65 (m, 1H); 3,10-2,90 (m, 1H); 2,70-1,80 (m, 8H); 1,70-1,50 (m, 3H) ppm.

Exemplo 7

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(4-cianofenetil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-dife-



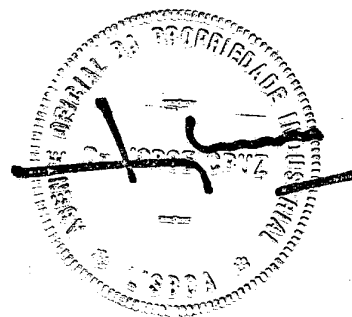
nilmetil)pirrolidina (0,6 g - ver Preparação 8), brometo de 4-cianofenetilo (0,45 g - ver Preparação 13), carbonato de potássio anidro (0,5 g) e acetonitrilo (20 ml) foi aquecida sob refluxo durante 1,5 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (60 ml) e a mistura foi extractada com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para darem uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 6 %). As fracções que continham o produto foram combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor.

Rendimento: 0,25 g.

Análise %:

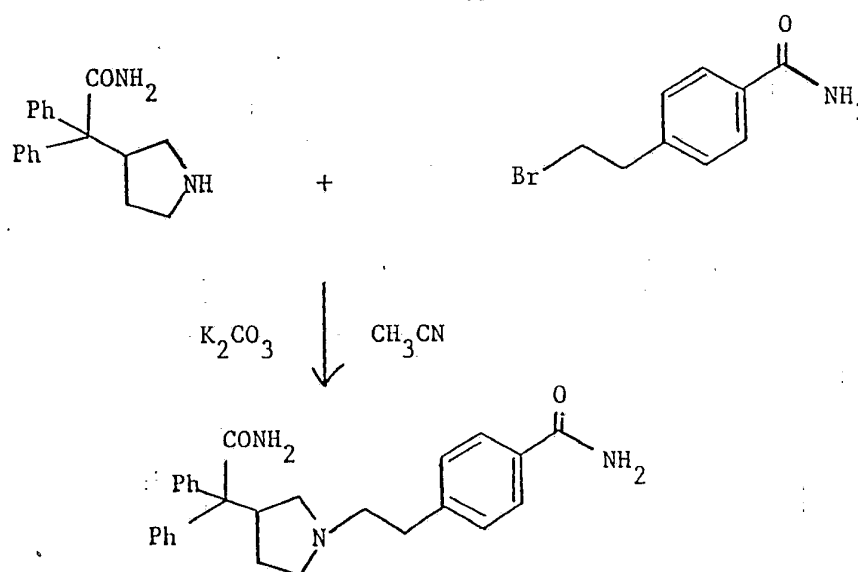
Encontrado:	C-79,38; H-6,86; N- 9,58;
Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$:	C-79,18; H-6,64; N-10,26.

R.M.N.- ^1H (CDCl_3) δ = 7,65-7,55 (d, 2H); 7,45-7,15 (m, 12H); 6,90-6,75 (brs, 1H); 5,55-5,45 (brs, 1H); 3,60-3,45 (m, 1H); 2,90-2,50 (m, 8H); 2,15-1,90 (m, 2H) ppm.

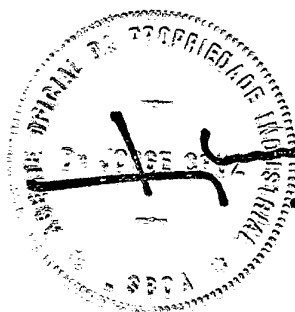


Exemplo 8

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-
-1-(4-carbamoilfenetil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,3 g - ver Preparação 8), brometo de 4-carbamoilfenetilo (0,25 g - ver Preparação 13), carbonato de potássio anidro (0,4 g) e acetonitrilo (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 5 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (40 ml) e a mistura resultante foi extractada com diclorometano (3 x 30 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados in vacuo para darem uma espuma amarela que foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 10 %). As fracções que continham o



produto foram combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor.

Rendimento: 0,13 g.

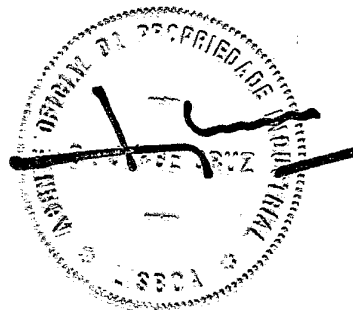
Análise %:

Encontrado: C-72,06; H-6,69; N-8,55;

Calculado para

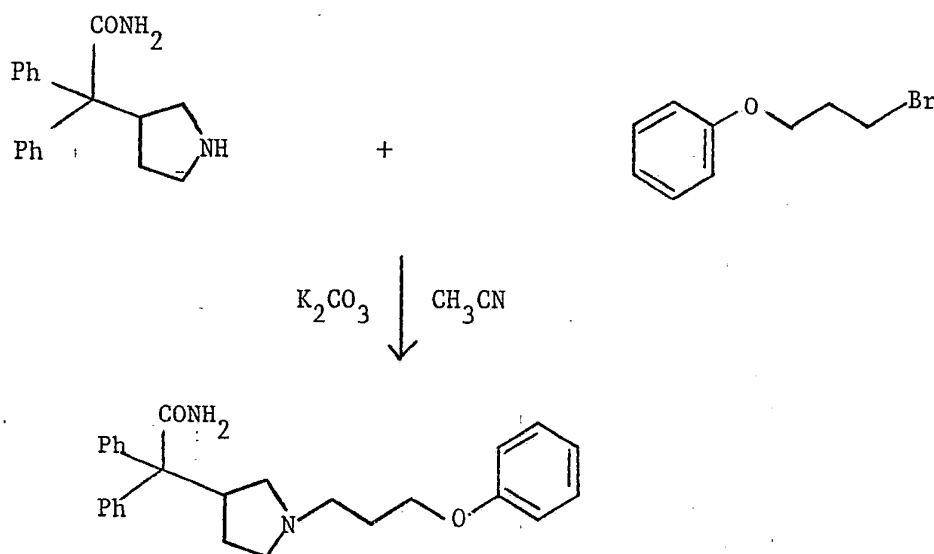
$C_{27}H_{29}N_3O_2 \cdot 1/3 CH_2Cl_2$: C-72,01; H-6,56; N-9,21.

R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,80-7,70 (d, 2H); 7,50-7,20 (m, 13H); 6,25-6,05 (brs, 1H); 5,85-5,65 (brs, 1H); 5,60-5,50 (brs, 1H); 3,55-3,40 (m, 1H); 2,95-2,65 (m, 7H); 2,55-2,45 (m, 1H); 2,05-1,95 (m, 2H) ppm.

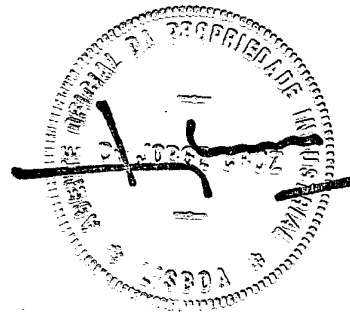


Exemplo 9

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-
-1-(3-fenoxipropil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,3 g - ver Preparação 8), brometo de 3-fenoxipropilo (0,24 g), carbonato de potássio anidro (0,4 g) e acetonitrilo (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 5 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (40 ml) e a mistura resultante foi extractada com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados in vacuo para darem um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 7 %). As fracções que continham o produto foram combinadas e concentradas



in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor.

Rendimento: 0,23 g.

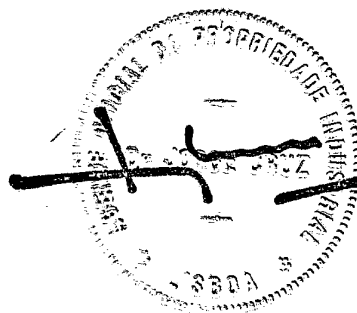
Análise %:

Encontrado: C-74,94; H-7,11; N-6,41;

Calculado para

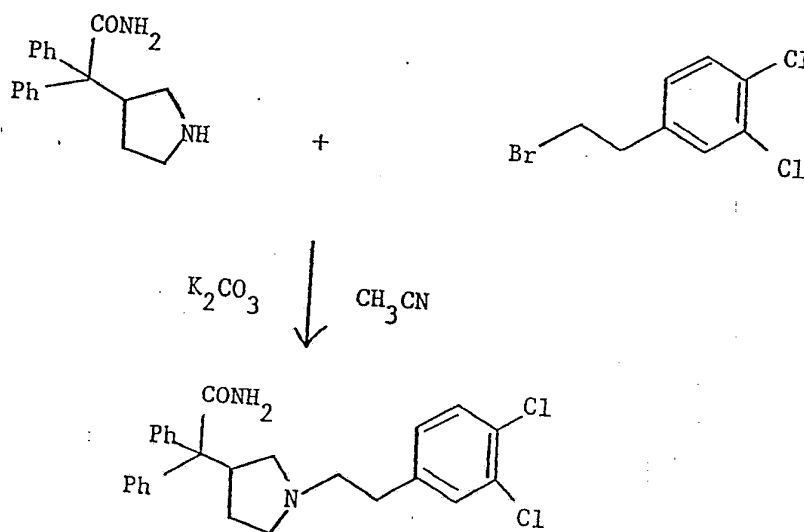
$C_{27}H_{30}N_2O_2 \cdot H_2O$: C-74,97; H-7,45; N-6,47.

R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,50-7,20 (m, 13H); 7,00-6,95 (t, 1H); 6,95-6,85 (d, 2H); 5,70-5,60 (brs, 1H); 4,05-3,95 (t, 2H); 3,70-3,55 (m, 1H); 3,05-2,85 (m, 2H); 2,85-2,60 (m, 4H); 2,25-1,95 (m, 4H) ppm.

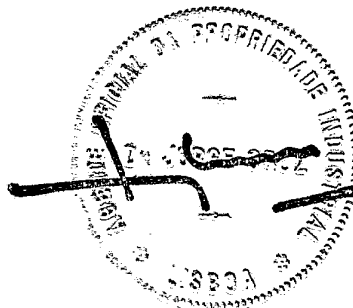


Exemplo 10

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(3,4-diclorofenetil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,3 g - ver Preparação 8), brometo de 3,4-diclorofenetilo (0,27 g - ver Preparação 14), carbonato de potássio anidro (0,4 g) e acetonitrilo (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 4 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (40 ml) e a mistura resultante foi extractada com diclorometano (3 x 30 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para darem uma espuma que foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 7 %). As fracções que continham o produto foram



combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor.

Rendimento: 0,22 g.

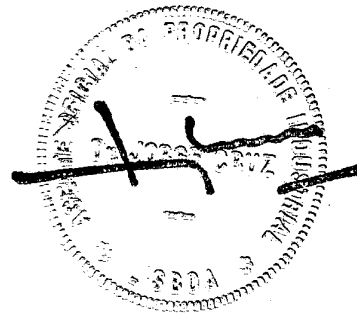
Análise %:

Encontrado: C-70,41; H-6,05; N-5,82;

Calculado para

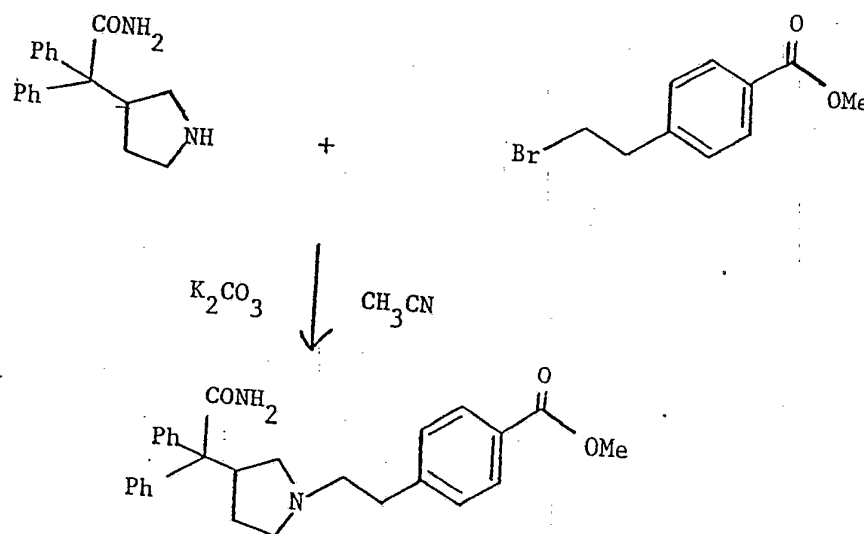
$C_{26}H_{26}Cl_2N_2O.H_2O$: C-70,13; H-6,33; N-6,29.

R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,45-7,05 (m, 13H); 7,05-7,00 (d, 1H); 5,55-5,40 (brs, 1H); 3,60-3,45 (m, 1H); 2,90-2,45 (m, 8H); 2,10-1,90 (m, 2H) ppm.

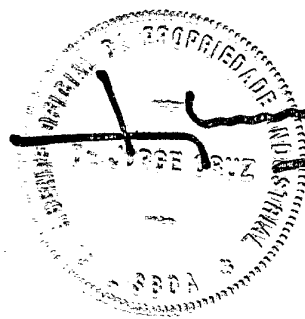


Exemplo 11

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-
1-(4-metoxycarbonilfenetil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,6 g - ver Preparação 8), brometo de 4-metoxycarbonilfenetilo (0,53 g - ver Preparação 15), carbonato de potássio anidro (0,5 g) e acetonitrilo (20 ml) foi aquecida sob refluxo durante 1,5 horas. Durante o arrefecimento até a temperatura ambiente, foi adicionada água (60 ml) e a mistura resultante foi extractada com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados in vacuo para darem uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (2 % até 6 %). As fracções que continham o



produto foram combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor.

Rendimento: 0,44 g.

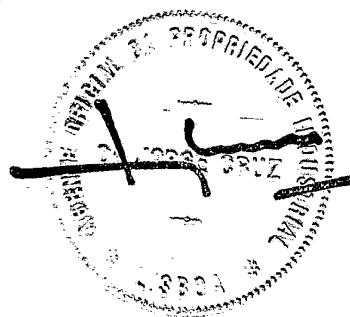
Análise %:

Encontrado: C-75,34; H-7,04; N-6,19;

Calculado para

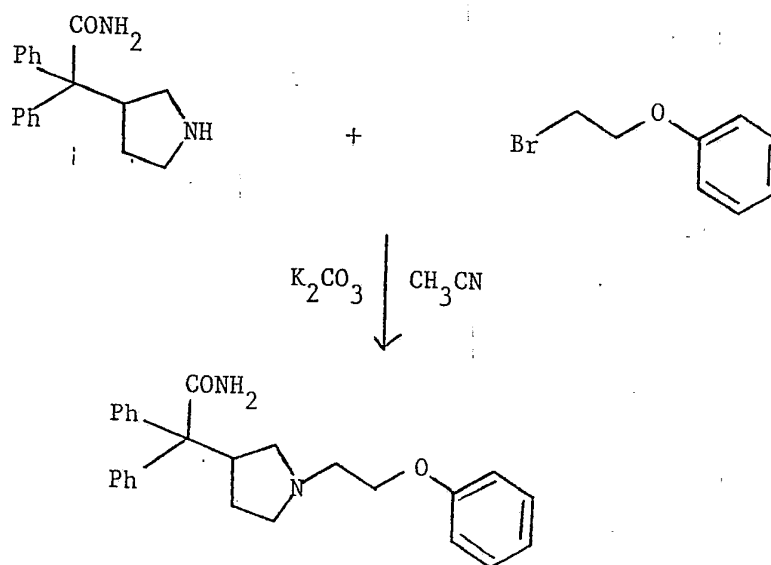
$C_{28}H_{30}N_2O_3 \cdot 1/20 CH_2Cl_2$: C-75,27; H-6,77; N-6,27.

R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 8,00-7,95 (d, 2H); 7,55-7,15 (m, 13H); 5,35-5,25 (brs, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,55-3,40 (m, 1H); 2,95-2,65 (m, 7H); 2,55-2,45 (m, 1H); 2,05-1,90 (m, 2H) ppm.

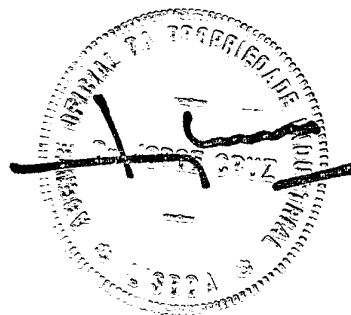


Exemplo 12

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamóil-1,1-difenilmetil)-
1-(2-fenoxietil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamóil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,25 g - ver Preparação 8), brometo de 2-fenoxietilo (0,18 g), carbonato de potássio anidro (0,3 g) e acetonitrilo (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 1,5 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (60 ml) e a mistura resultante foi extractada com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados in vacuo para darem uma espuma que foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 6 %). As fracções que continham o produto foram combinadas e concentradas



in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor.

Rendimento: 0,18 g.

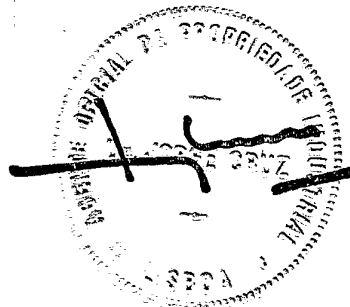
Análise %:

Encontrado: C-76,71; H-6,97; N-7,03;

Calculado para

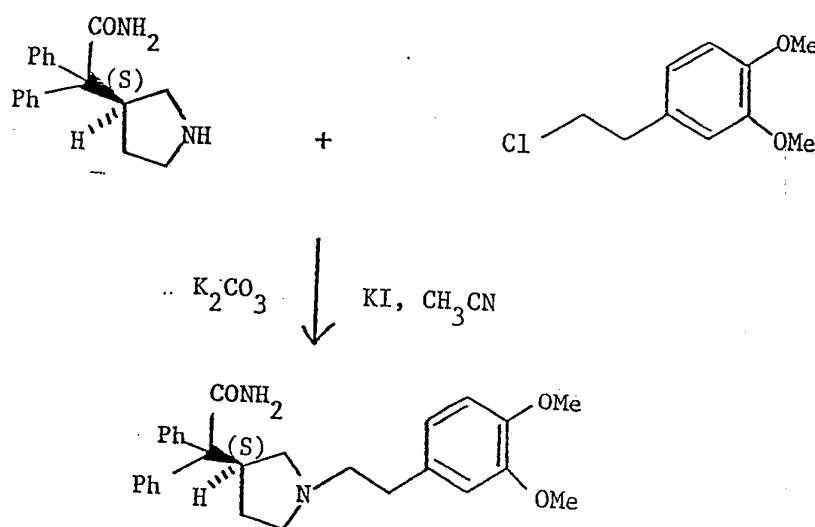
$C_{26}H_{28}N_2O_2 \cdot 1/10 CH_2Cl_2$: C-76,50; H-6,91; N-6,85.

R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,60-7,20 (m, 3H); 7,00-6,90 (t, 1H); 6,85 (d, 2H); 5,65-5,55 (brs, 1H); 4,10-4,00 (t, 2H); 3,60-3,45 (m, 1H); 3,00-2,60 (m, 6H); 2,10-1,95 (m, 2H) ppm.

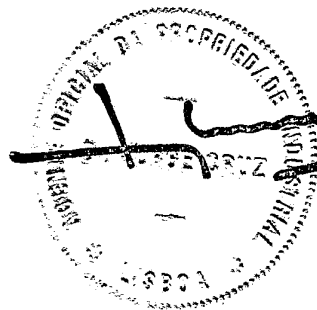


Exemplo 13

Preparação de 3-(S)-(-)-(1-carbamóil-1,1-difenilme-
til)-1-(3,4-dimetoxifenetil)pirrolidina



Uma mistura que continha L-(+)-tartarato de 3-(S)-(+)-(-)(1-carbamóil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,4 g - ver Preparação 10), cloreto de 3,4-dimetoxifenetilo (0,21 g - ver Org. Prep. Proced. Int., 10, 267 (1978)), carbonato de potássio anidro (0,3 g), iodeto de potássio (0,17 g) e acetonitrilo (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 18 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (25 ml) e a mistura resultante foi extractada com diclorometano (3 x 30 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados in vacuo para darem uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 10 %). As fracções que continham o



- 36 -

produto foram combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor.

Rendimento: 0,21 g; $[\alpha]_D^{25} -19,6^\circ$ (c 1,0, CH_2Cl_2).

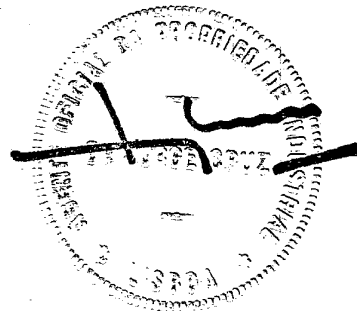
Análise %:

Encontrado: C-72,94; H-6,99; N-6,24;

Calculado para

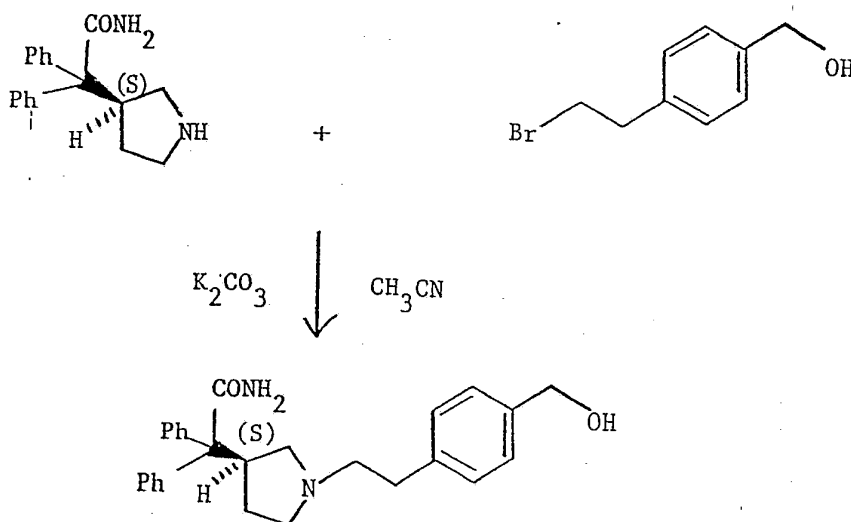
$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/4 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C-73,07; H-6,98; N-6,04.

R.M.N.- ^1H (CDCl_3) δ = 7,80-7,20 (m, 11H); 6,85-6,70 (m, 3H); 5,40-5,30 (brs, 1H); 3-90 (s, 6H); 3,55-3,45 (brs, 12H); 3,00-2,65 (m, 8H); 2,10-1,90 (brm, 2H) ppm.

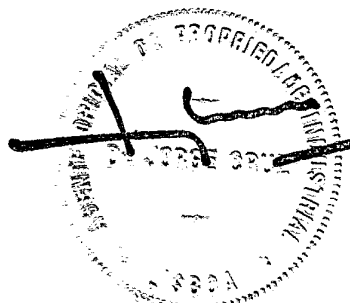


Exemplo 14

Preparação de 3-(S)-(-)-(1-carbamóil-1,1-difenilme-
til)-1-(4-hidroximetilfenetil)pirrolidina



Uma mistura que continha L-(+)-tartarato de 3-(S)-(+)-(-)(1-carbamóil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,4 g - ver Preparação 10), brometo de 4-hidroximetilfenetilo (0,2 g - ver US-A-4 595 690), carbonato de potássio anidro (0,2 g) e acetoni-trilo (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 15 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (20 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extractada com diclorometano (3 x 20 ml), os extractos foram combinados, secos ($MgSO_4$) e concentrados in vacuo para darem uma espuma. A espuma foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 6 %). As fracções que continham o produto foram combinadas e



concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor.

Rendimento: 0,2 g; $[\alpha]_D^{25} -26,1^\circ$ (c 1,0, CH_2Cl_2).

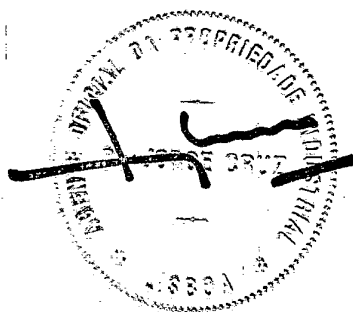
Análise %:

Encontrado: C-76,22; H-7,38; N-6,38;

Calculado para

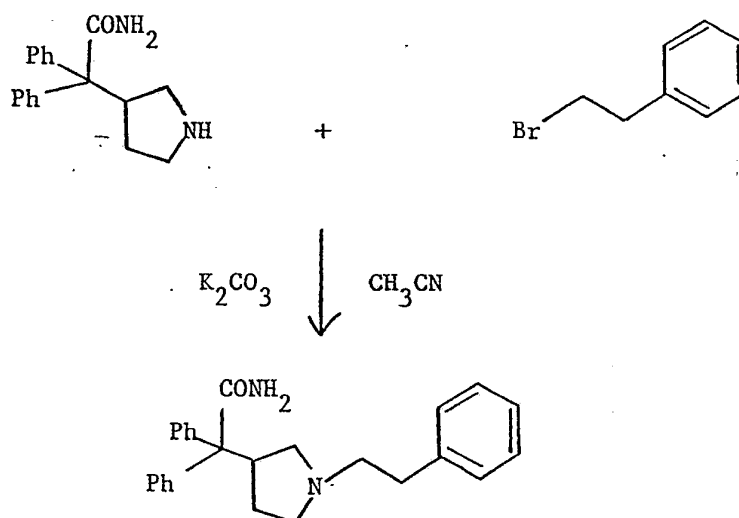
$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O} \cdot 1/3 \text{Pr}^i_2\text{O}$: C-75,62; H-7,75; N-6,12.

R.M.N.- ^1H (CDCl_3) δ = 7,80-7,10 (m, 16H); 5,50-5,35 (brs, 1H); 4,65 (s, 2H); 3,55-3,40 (m, 1H); 2,95-2,40 (m, 8H); 2,10-1,90 (brm, 2H) ppm.

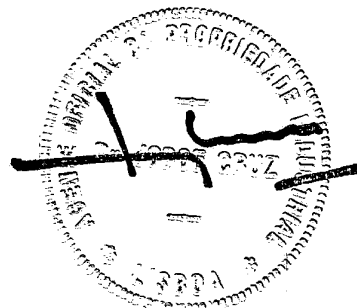


Exemplo 15

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-
-1-fenetilpirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,6 g - ver Preparação 8), brometo de fenetilo (0,4 g), carbonato de potássio anidro (0,6 g) e acetonitrilo (20 ml) foi aquecida sob refluxo durante 1,25 horas. A mistura foi repartida entre carbonato de potássio aquoso a 10 % (20 ml) e diclorometano (50 ml), as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extractada com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados in vacuo para darem um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 4 %). As fracções que continham o produto foram combinadas e concentradas in vacuo para darem uma



espuma que foi cristalizada a partir de éter diisopropílico para dar o composto mencionado em título.

Rendimento: 0,21 g; p.f. 124-129 °C.

Análise %:

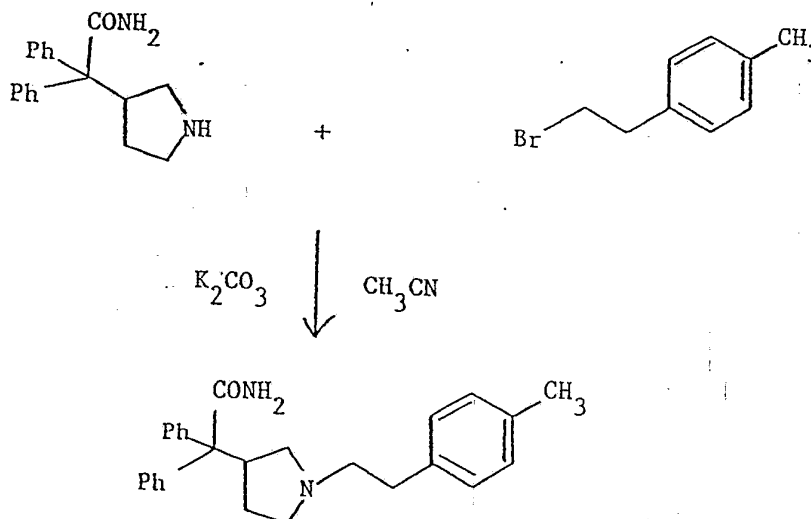
Encontrado: C-81,13; H-7,51; N-7,07;

Calculado para $C_{26}H_{28}N_2O$: C-81,21; H-7,34; N-7,29.

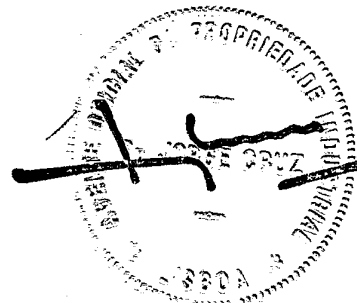
R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 8,00-7,80 (brs, 1H); 7,50-7,10 (m, 15H); 5,30-5,10 (brs, 1H); 3,50-3,55 (m, 1H); 3,00-2,65 (m, 7H); 2,50-2,35 (m, 1H); 2,10-1,85 (m, 2H) ppm.

Exemplo 16

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(4-metilfenetil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-dife-



nilmetil)pirrolidina (0,6 g - ver Preparação 8), brometo de 4-metilfenetilo (0,44 g), carbonato de potássio anidro (0,6 g) e acetonitrilo (20 ml) foi aquecida sob refluxo durante 1,25 horas. A mistura foi repartida entre carbonato de potássio aquoso a 10 % (10 ml) e diclorometano (20 ml), as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extractada com diclorometano (3 x 20 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados in vacuo para darem uma goma que foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 6 %). As fracções que continham o produto foram combinadas e concentradas in vacuo para darem o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor.

Rendimento: 0,32 g.

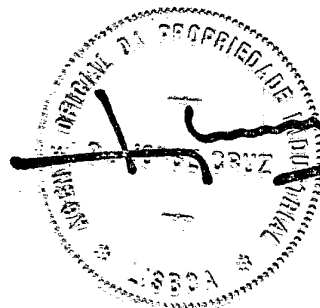
Análise %:

Encontrado: C-80,28; H-7,80; N-6,62;

Calculado para

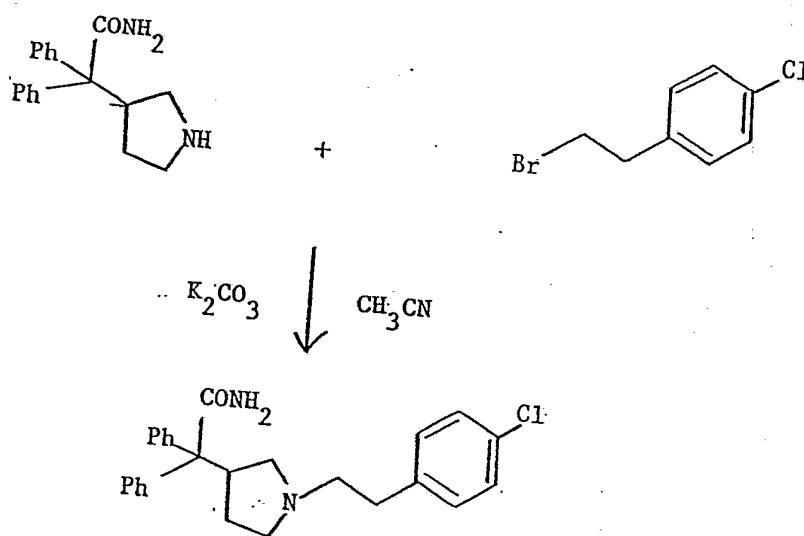
$C_{27}H_{30}N_2O \cdot 1/4 H_2O$: C-80,45; H-7,63; N-6,95.

R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,95-7,70 (brs, 1H); 7,50-7,15 (m, 10H); 7,15-7,00 (ABq, 4H); 5,45-5,30 (brs, 1H); 3,50-3,40 (m, 1H); 3,00-2,65 (m, 7H); 2,55-2,40 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,05-1,90 (m, 2H) ppm.

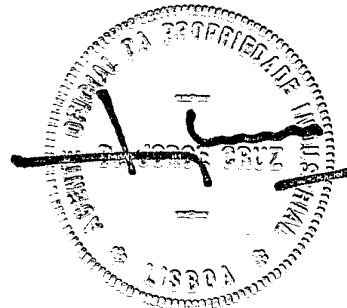


Exemplo 17

(A) Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(4-clorofenetil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,6 g - ver Preparação B), brometo de 4-clorofenetilo (0,46 g), carbonato de potássio anidro (0,6 g) e acetonitrilo (20 ml) foi aquecida sob refluxo durante 1,25 horas. A mistura foi repartida entre carbonato de potássio aquoso a 10 % (10 ml) e diclorometano (30 ml), as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extractada com diclorometano (3 x 50 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados in vacuo para darem uma espuma que foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 6 %). As fracções que continham o



produto foram combinadas e concentradas in vacuo para darem o composto mencionado em título na forma de uma espuma.

Rendimento: 0,43 g.

Análise %:

Encontrado: C-74,14; H-6,58; N-6,33;

Calculado para $C_{26}H_{27}ClN_2O$: C-74,53; H-6,50; N-6,69.

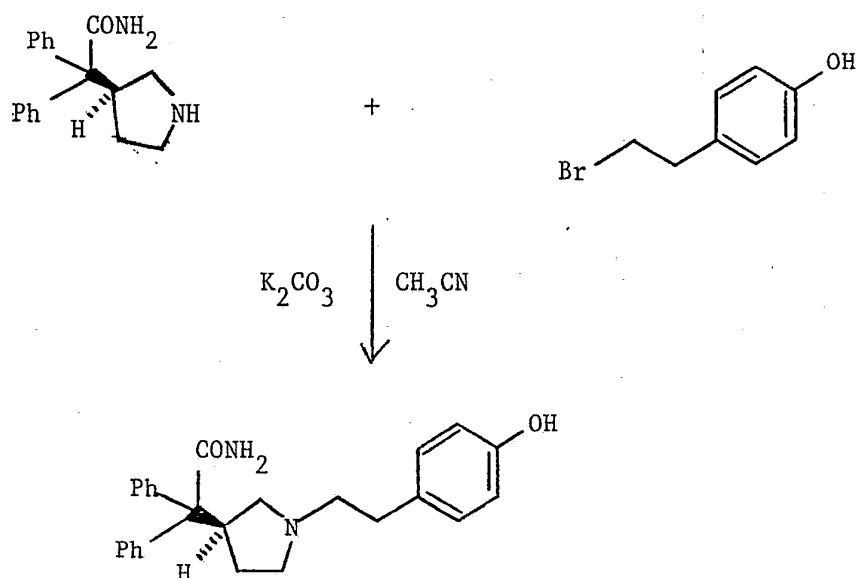
R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,50-7,05 (m, 15H); 5,50-5,40 (brs, 1H); 3,55-3,40 (m, 1H); 2,95-2,45 (m, 8H); 2,10-1,90 (m, 2H) ppm.

(B) Um processo semelhante partindo com 3-(S)-(-)-(1-carbamóil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,64 g - ver Preparação 10B) deu 3-(S)-(-)-(1-carbamóil-1,1-difenilmetil)-1-(4-clorofenetil)pirrolidina.

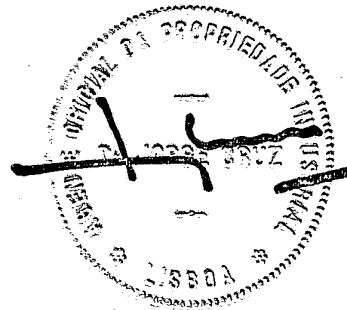
Rendimento: 0,2 g; $[\alpha]_D^{25}$ -7,4° (c 1,0, CH_2Cl_2).

Exemplo 18

Preparação de 3-(S)-(-)-(1-carbamoil-1,1-difenilme-
til)-1-[2-(4-hidroxifenil)etil]pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(S)-(-)-(1-carbamoil-1,1-dife-
nilmetil)pirrolidina (0,1 g - ver Preparação 10B), brometo de
4-hidroxifenétilo (0,072 g), carbonato de potássio anidro
(0,15 g) e acetonitrilo (2 ml) foi aquecida sob refluxo durante
45 minutos. Durante o arrefecimento, a mistura foi repartida
entre diclorometano (5 ml) e carbonato de potássio aquoso a 10 %
(10 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi ex-
tractada com diclorometano (2 x 5 ml). Os extractos de dicloro-
metano combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados in vacuo
para darem uma espuma que foi purificada por cromatografia em
coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha meta-
nol (5 %). As fracções que continham o produto foram combinadas



e concentradas in vacuo para darem o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor.

Rendimento: 0,035 g.

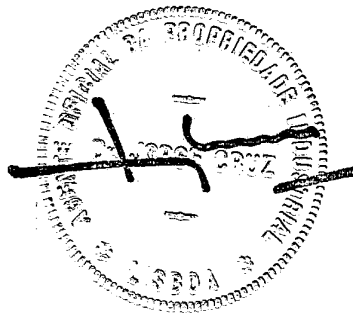
Análise %:

Encontrado: C-72,91; H-6,61; N-6,54;

Calculado para

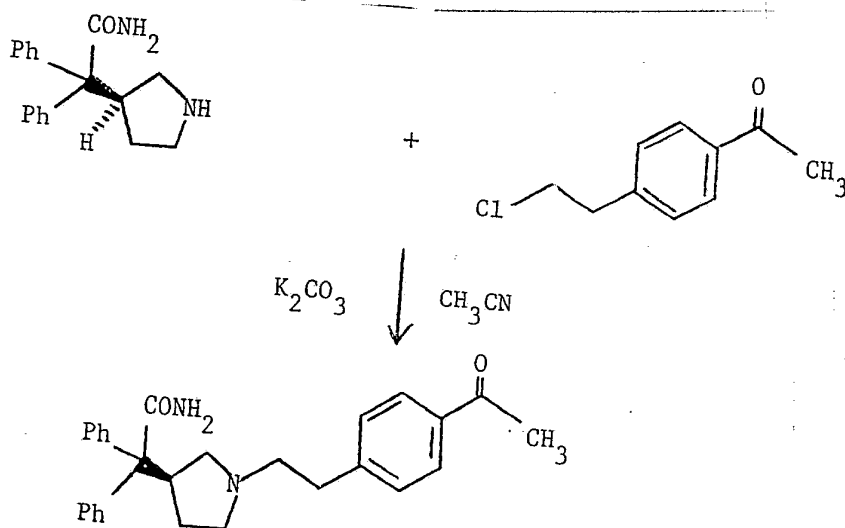
$C_{26}H_{28}N_2O_2 \cdot H_2O \cdot 0,15 CH_2Cl_2$: C-72,82; H-7,04; N-6,49.

R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,60-7,10 (m, 12H); 7,00-6,90 (d, 2H); 6,80-6,70 (d, 2H); 5,75-5,60 (brs, 1H); 3,55-3,45 (m, 1H); 2,95-2,85 (m, 2H); 2,85-2,60 (m, 5H); 2,15-1,90 (m, 2H) ppm.

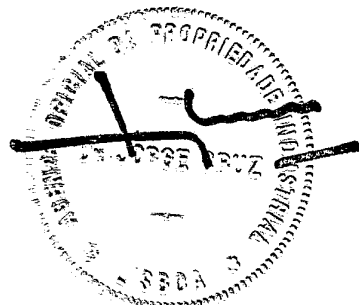


Exemplo 19

Preparação de 3-(S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-[2-(4-acetilfenil)etil]pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (ver Preparação 10B) (0,2 g), cloreto de 4-acetilfenetilo (0,142 g), carbonato de potássio anidro (0,5 g) e acetonitrilo (4 ml) foi aquecida sob refluxo durante 1 hora e, em seguida, foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. A mistura foi repartida entre diclorometano (10 ml) e carbonato de potássio aquoso a 10 % (20 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extractada com diclorometano (2 x 10 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados in vacuo para darem um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (2 % até 4 %). As fracções que continham o



produto foram combinadas e concentradas in vacuo para darem o composto mencionado em título na forma de um vidro incolor.

Rendimento: 0,05 g.

Análise %:

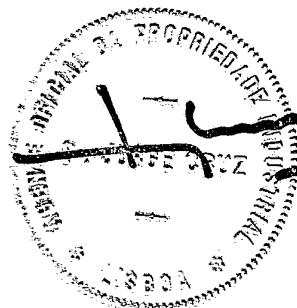
Encontrado: C-73,78; H-6,92; N-6,05;

Calculado para

$C_{28}H_{30}N_2O_2 \cdot H_2O \cdot 1/6 CH_2Cl_2$: C-73,74; H-7,10; N-6,10.

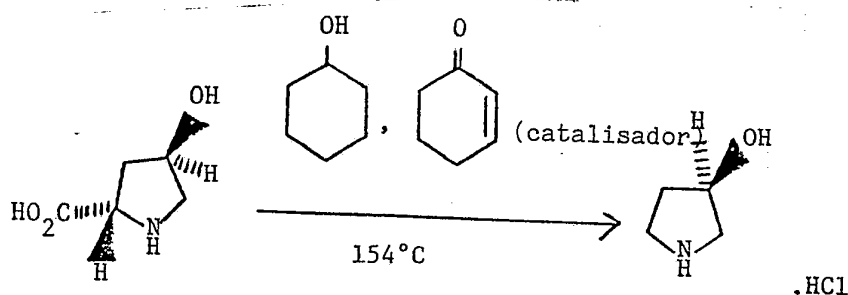
R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,95-7,85 (d, 2H); 7,45-7,20 (m, 13H); 5,50-5,40 (m, 1H); 3,65-3,50 (brm, 1H); 3,10-2,70 (m, 8H); 2,60 (s, 3H); 2,30-2,10 (brm, 1H); 2,10-1,95 (m, 1H) ppm.

As preparações seguintes ilustram a preparação de novos materiais de partida:



Preparação 1

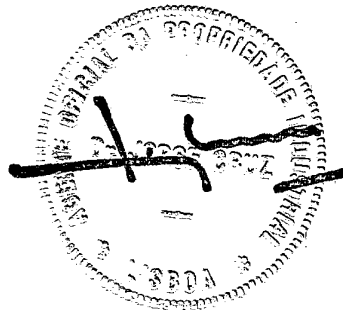
Preparação de hidrocloreto de 3-(R)-(-)-hidroxipirrolidina



[Ver Chemistry Letters, 1986, 893].

Acido (2S,4R)-(-)-4-hidroxi-2-pirrolidinocarboxílico (40 g - comercialmente disponível), ciclo-hexanol anidro (200 ml) e 2-ciclo-hexen-1-ona (2 ml) foram aquecidos conjuntamente a 154 °C durante 4,5 horas, altura em que a mistura ficou homogênea. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionado cloreto de hidrogénio etanólico saturado (150 ml) e o sólido cristalino resultante foi separado por filtração e lavado com acetato de etilo (2 x 50 ml). O sólido foi recrystalizado a partir de isopropanol para dar o composto mencionado em título na forma de cristais incolores.

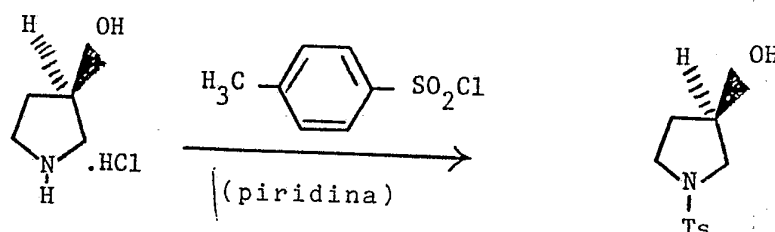
Rendimento: 19,15 g; p.f. 104-108 °C; $[\alpha]_D^{25} -8,0^\circ$ (c 3,45, CH₃OH).



R.M.N.-¹H (d⁶DMSD) δ = 10,00-8,60 (brs, 2H); 5,55-5,20 (brs, 1H); 4,40-4,25 (brs, 1H); 3,25-2,90 (m, 4H); 1,95-1,75 (m, 2H) ppm.

Preparação 2

Preparação de (R)-(-)-3-hidroxi-1-tosilpirrolidina



Foi adicionado cloreto de para-toluenossulfonilo (1,54 g), em porções, a uma solução de hidrocloreto de 3-(R)-(-)-hidroxipirrolidina (1 g - ver Preparação 1) em piridina anidra (10 ml) a 0 °C. Deixou-se aquecer até à temperatura ambiente a mistura que foi agitada durante 16 horas. A solução foi concentrada in vacuo e o resíduo foi repartido entre diclorometano (20 ml) e água (10 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extractada com diclorometano (2 x 15 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram lavados com ácido clorídrico 2 M (2 x 15 ml) e hidróxido de sódio aquoso a 10 % (2 x 15 ml) e, em seguida, foram secos (MgSO₄) e concentrados in vacuo para dar um sólido que foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto mencionado em título na forma de um pó incolor.

Rendimento: 0,5 g; p.f. 108-112 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -6,7° (c 1,0, CH₂Cl₂).

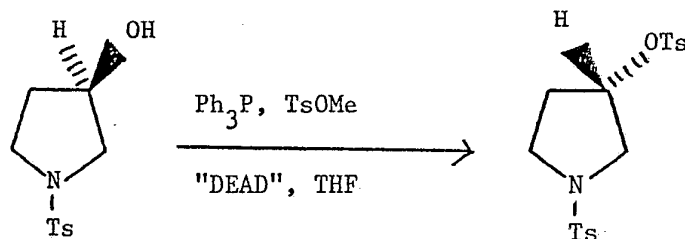
Análise %:

Encontrado: C-54,69; H-6,23; N-5,78;
 Calculado para $C_{11}H_{15}NO_3S$: C-54,77; H-6,27; N-5,80.

R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,80-7,70 (d, 2H); 7,40-7,30 (d, 2H); 4,45-4,35 (m, 1H); 3,50-3,35 (m, 3H); 3,30-3,25 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,05-1,80 (m, 2H); 1,75-1,70 (m, 1H) ppm.

Preparação 3

Preparação de 1-tosil-3-(S)-(-)-tosiloxipirrolidina



Foi adicionado para-toluenossulfonato de metilo (54 g), em porções, a uma solução de 1-tosil-3-(R)-(-)-hidroxipirrolidina (49 g - ver Preparação 2) em trifenilfosfina (76 g) e tetra-hidrofurano (700 ml) a 0 °C. A mistura foi arrefecida até -20 °C e foi adicionado, gota a gota, azodicarboxilato de dietilo (58 g - "DEAD") durante 30 minutos. Durante este tempo não se permitiu que a temperatura da reacção subisse acima dos -10 °C. Quando se completou a adição, deixou-se que a mistura aquecesse até à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 16 horas. A mistura foi concentrada in vacuo para dar um sólido que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com

hexano que continha diclorometano (50 %). As frações que continham o produto foram combinadas e concentradas in vacuo para dar um óleo que foi cristalizado a partir de etanol para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido incolor.

Rendimento: 56 g; p.f. 110 °C; $[\alpha]_D^{25} -5,2^\circ$ (c 1,0, CH_2Cl_2).

Análise %:

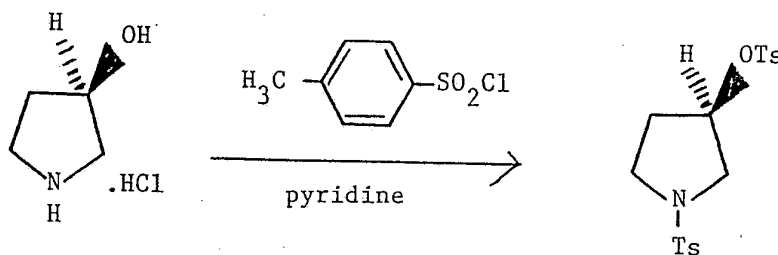
Encontrado: C-54,62; H-5,46; N-3,14;

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}_2$: C-54,66; H-5,35; N-3,54.

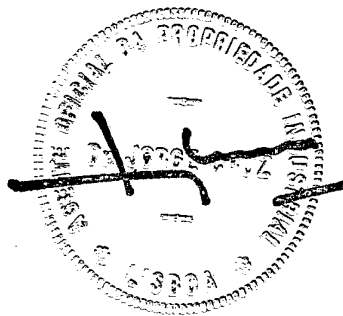
R.M.N.- ^1H (CDCl_3) δ = 7,75-7,65 (m, 4H); 7,40-7,30 (m, 4H); 5,00-4,90 (m, 1H); 3,55-3,35 (m, 3H); 3,30-3,20 (m, 1H); 2,50 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 2,10-1,90 (m, 2H) ppm.

Preparação 4

Preparação de 1-tosil-3-(R)-(+)-tosiloxipirrolidina



Foi adicionado cloreto de para-toluenossulfonilo (61,5 g), em porções, a uma solução de hidrocloreto de 3-(R)-(-)-3-hidroxipirrolidina (19 g - ver Preparação 1) em piridina anidra (200 ml) a 0 °C. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante 16 horas. A solução foi



concentrada in vacuo e o sólido resultante foi repartido entre diclorometano (300 ml) e água (200 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extractada com diclorometano (3 x 100 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram lavados com ácido clorídrico 2 M (2 x 100 ml) e hidróxido de sódio aquoso a 10 % (2 x 100 ml) e, em seguida, foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para dar um sólido que foi recristalizado a partir de etanol para dar um óleo. A trituração com éter deu o composto mencionado em título na forma de um sólido incolor.

Rendimento: 33,5 g; p.f. 111-112 °C; $[\alpha]_D^{25} +5,3^\circ$ (c 1,0, CH_2Cl_2).

Análise %:

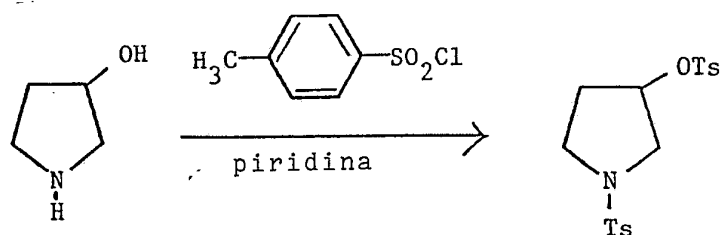
Encontrado: C-54,29; H-5,39; N-3,59;

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}_2$: C-54,68; H-5,35; N-3,54.

R.M.N.- ^1H (CDCl_3) δ = 7,75-7,65 (m, 4H); 7,40-7,30 (m, 4H); 5,00-4,90 (m, 1H); 3,55-3,35 (m, 3H); 3,30-3,20 (m, 1H); 2,50 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 2,10-1,90 (m, 2H) ppm.

Preparação 5

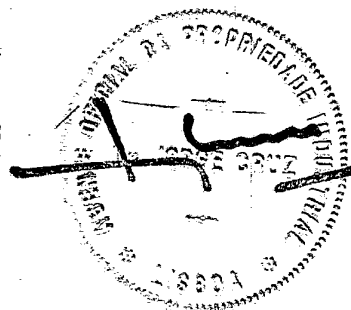
Preparação de 1-tosil-3-(R,S)-tosiloxipirrolidina



Foi adicionado cloreto de para-toluenossulfonilo (68,8 g), em porções, a uma solução de 3-(R,S)-hidroxipirrolidina (15 g) em piridina seca (200 ml) a 0 °C. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante 16 horas. A solução foi concentrada in vacuo até aproximadamente metade do volume original e, em seguida, foi repartida entre diclorometano (500 ml) e água (300 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extractada com diclorometano (3 x 100 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram lavados com ácido clorídrico 2 M (100 ml) e hidróxido de sódio aquoso a 10 % (100 ml) e, em seguida, foram secos (MgSO₄) e concentrados in vacuo para dar um óleo que foi cristalizado a partir de etanol para dar o composto mencionado em título na forma de um pó microcristalino.

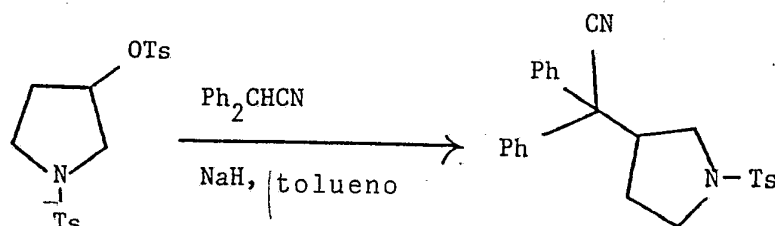
Rendimento: 28,3 g; p.f. 119-121 °C.

R.M.N.-¹H (CDCl₃) δ = 7,75-7,65 (m, 4H); 7,40-7,30 (m, 4H); 4,95 (m, 1H); 3,55-3,35 (m, 3H); 3,30-3,20 (m, 1H); 2,50 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 2,10-1,90 (m, 2H) ppm.



Preparação 6

(A) Preparação de 3-(R,S)-(1-ciano-1,1-difenilmetil)-
-1-tosilpirrolidina

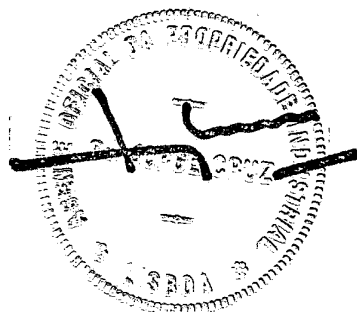


Foi adicionado difenilacetetonitrilo (17,1 g) a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (4 g de uma suspensão a 60 % em óleo mineral) em tolueno anidro (250 ml) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionado, em porções, 1-tosil-3-(R,S)-tosiloxipirrolidina (28 g - ver Preparação 5) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. A mistura foi diluída com tolueno (150 ml), lavada com hidróxido de sódio aquoso a 5 % (2 x 100 ml) e água salgada (150 ml) e, em seguida, foi seca (MgSO_4) e concentrada in vacuo para dar um sólido que foi purificado por trituração com metanol para dar o composto mencionado em título na forma de um pó microcristalino.

Rendimento: 18 g; p.f. 186-187 °C.

R.M.N.- ^1H (CDCl_3) δ = 7,75 (d, 2H); 7,50-7,25 (m, 12H); 3,60-3,30 (m, 4H); 3,10-3,00 (m, 1H); 2,50 (s, 3H); 2,00-1,80 (m, 2H) ppm.

(B) Um processo semelhante partindo com 1-tosil-3-(S)-(-)-tosiloxipirrolidina (55 g - ver Preparação 3)



deu 3-(S)-(+)-(1-ciano-1,1-difenilmetil)-1-tosilpirrolidina.

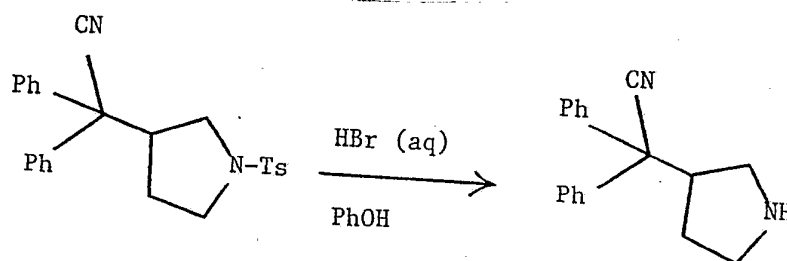
Rendimento: 49,5 g; p.f. 180-185 °C; $[\alpha]_D^{25} +17,2^\circ$ (c 1,0, CH₂Cl₂).

(C) Um processo semelhante partindo com 1-tosil-3-(R)-(-)-tosiloxipirrolidina (33 g - ver Preparação 4) deu 3-(R)-(-)-(1-ciano-1,1-difenilmetil)-1-tosilpirrolidina.

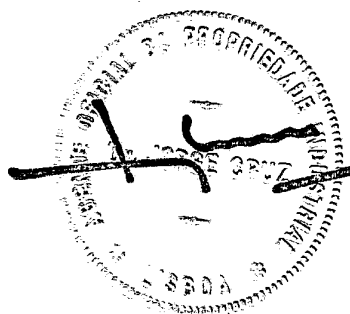
Rendimento: 19,7 g; p.f. 165-178 °C; $[\alpha]_D^{25} -17,0^\circ$ (c 1,0, CH₂Cl₂).

Preparação 7

Preparação de 3-(R,S)-(1-ciano-1,1-difenilmetil)pirrolidina



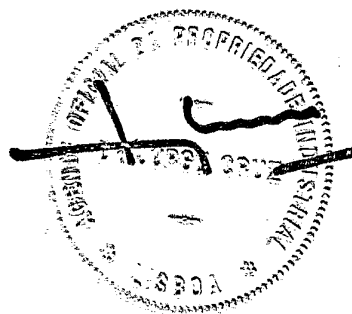
Uma solução de 3-(R,S)-(1-ciano-1,1-difenilmetil)-1-tosilpirrolidina [21 g - ver Preparação 6(A)] e fenol (21 g) em ácido bromídrico aquoso a 48 % (240 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. A mistura foi arrefecida até 0 °C num banho de gelo e basificada (pH = 12) pela adição lenta de hidróxido de sódio aquoso a 50 % (280 ml). Foi adicionado metanol (10 ml) e a mistura foi diluída com água (300 ml). A mistura foi extractada com diclorometano (3 x 200 ml) e os extractos de diclorometano



combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para dar um óleo. O óleo foi dissolvido em hexano / tolueno 1:1 (500 ml) e lavado com ácido clorídrico 0,5 M (3 x 500 ml). Os extractos aquosos, conjuntamente com algum óleo que foi separado durante a extracção, foram basificados (pH = 12) pela adição de hidróxido de sódio aquoso (12 g em 20 ml de água) e a mistura foi extractada com diclorometano (3 x 150 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 10 %). As fracções que continham o produto foram combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo.

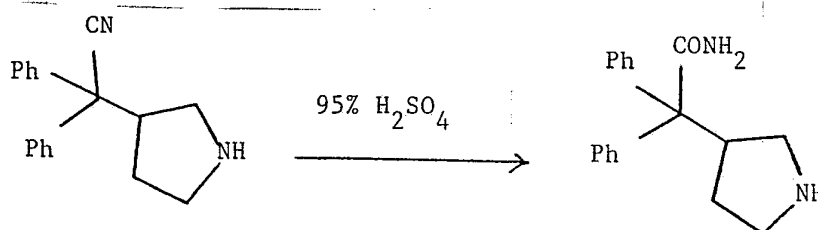
Rendimento: 10 g.

$\text{R.M.N.}-^1\text{H}$ (CDCl_3) δ = 7,55-7,25 (m, 10H); 5,54 (brs, 1H); 3,55-3,40 (m, 1H); 3,35-3,10 (m, 2H); 3,05-2,90 (m, 1H); 2,65-2,40 (m, 1H); 2,10-2,00 (m, 1H); 1,95-1,80 (m, 1H) ppm.



Preparação 8

Preparação de 3-(R,S)-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)- pirrolidina



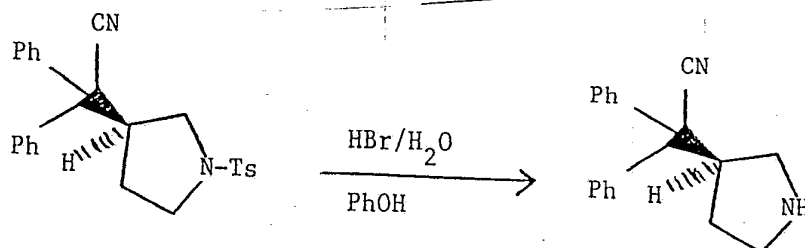
3-(R,S)-(1-Ciano-1,1-difenilmetil)pirrolidina (30 g - ver Preparação 7) foi dissolvida em ácido sulfúrico a 95 % (210 ml) e a mistura foi aquecida, com agitação, a 85 °C durante 9 horas e, em seguida, a 100 °C durante 30 minutos. A mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo (2 kg). A mistura foi basificada (pH = 12) pela adição, em porções e com arrefecimento num banho de gelo, de uma solução fria de hidróxido de sódio (340 g) em água (500 ml). A mistura resultante foi extractada com diclorometano (3 x 300 ml) e os extractos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma.

Rendimento: 16,4 g.

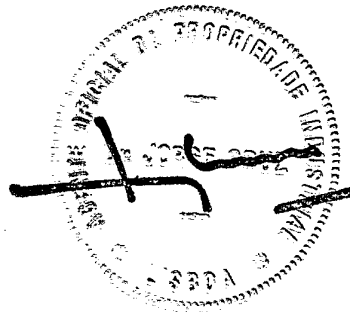
R.M.N.- 1H ($CDCl_3$) δ = 7,50-7,10 (m, 10H); 7,10-6,90 (brs, 0,5H); 5,90-5,30 (brm, 2,5H); 3,60-3,40 (m, 1H); 3,30-3,00 (m, 3H); 2,95-2,60 (m, 1H); 2,45-2,20 (m, 1H); 2,05-1,85 (m, 1H) ppm.

Preparação 9

(A) Preparação de 3-(S)-(+)-(1-ciano-1,1-difenilmetil)pirrolidina



Uma mistura que continha 3-(S)-(+)-(1-ciano-1,1-difenilmetil)-1-tosilpirrolidina [49 g - ver Preparação 6(B)], ácido bromídrico aquoso a 48 % (500 ml) e fenol (50 g) foi aquecida sob refluxo durante 1,25 horas e, em seguida, foi arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura foi extractada com éter (50 ml) até se remover uma camada superior de óleo púrpura e, em seguida, com éter / hexano (150 ml). A camada aquosa foi extractada com diclorometano (4 x 100 ml), os extractos de diclorometano foram combinados, lavados com hidróxido de sódio aquoso a 10 % (3 x 50 ml) e, em seguida, foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para dar um óleo. O extracto de éter original foi concentrado in vacuo para dar um óleo que foi dissolvido em diclorometano (100 ml) e lavado com hidróxido de sódio aquoso a 10 % (3 x 50 ml). A solução de diclorometano foi seca (MgSO_4) e concentrada in vacuo para dar um óleo que foi combinado com o que foi obtido a partir da extracção de diclorometano inicial. Os óleos combinados foram em seguida dissolvidos em diclorometano (200 ml) e lavados com solução de hidróxido de sódio aquoso a 10 % (2 x 50 ml). A solução de diclorometano foi seca (MgSO_4) e



concentrada in vacuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha metanol (0 % até 10 %). As frações que continham o produto foram combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma.

Rendimento: 24,3 g; $[\alpha]_D^{25} +6,0^\circ$ (c 1,0, CH_2Cl_2).

Análise %:

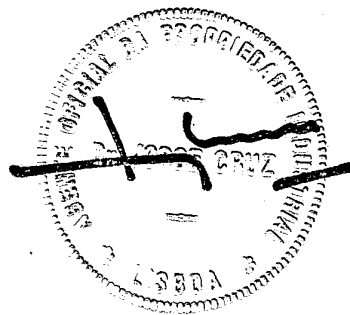
Encontrado: C-78,09; H-6,70; N- 9,93;

Calculado para

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot 1/5 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C-78,24; H-6,63; N-10,03.

(B) Um processo semelhante partindo com 3-(R)-(-)-(1-ciano-1,1-difenilmetil)-1-tosilpirrolidina [19,5 g - ver Preparação 6(C)] deu 3-(R)-(-)-(1-ciano-1,1-difenilmetil)-1-pirrolidina.

Rendimento: 9,5 g; $[\alpha]_D^{25} -9,8^\circ$ (c 1,0, CH_2Cl_2).



Rendimento: 6 g; p.f. 180-185 °C; $[\alpha]_D^{25} +16,3^\circ$ (c 1,0, H₂O).

Análise %:

Encontrado: C-61,21; H-6,25; N-6,45;

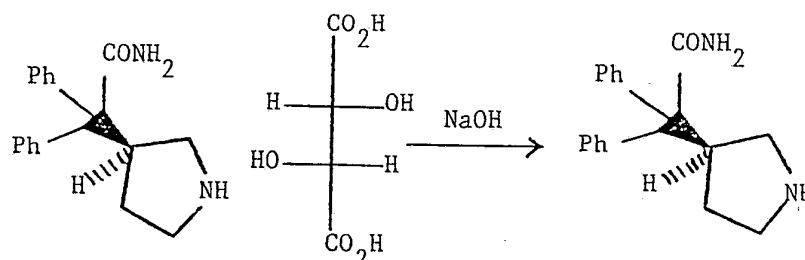
Calculado para

C₁₈H₂₀N₂O.C₄H₆O₆:

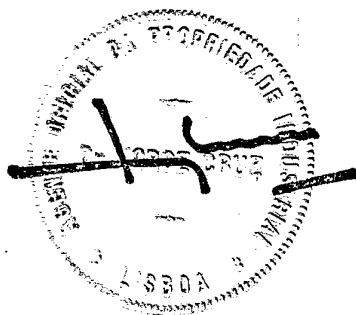
C-61,38; H-6,09; N-6,51.

R.M.N.-¹H (CDCl₃) δ = 9,00-7,50 (brs, 4H); 7,40-7,10 (m, 11H); 6,90-6,80 (brs, 1H); 3,90 (s, 2H); 3,90-3,70 (m, 1H); 3,50-3,35 (m, 1H); 3,25-3,00 (m, 1H); 2,75-2,60 (m, 1H); 2,55-2,40 (m, 2H); 2,15-2,00 (m, 1H); 1,40-1,30 (m, 1H) ppm.

(B) Preparação de 3-(S)-(-)-(1-carbamóil-1,1-difenil-metil)pirrolidina



L-(+)-Tartarato de 3-(S)-(+)-(1-carbamóil-1,1-difenil-metil)pirrolidina da parte (A) (0,95 g) foi dissolvido em água (40 ml) e basificado (pH = 12) pela adição gota a gota de hidróxido de sódio aquoso a 10 %. A mistura foi extractada com diclorometano (2 x 50 ml) e os extractos foram combinados, secos



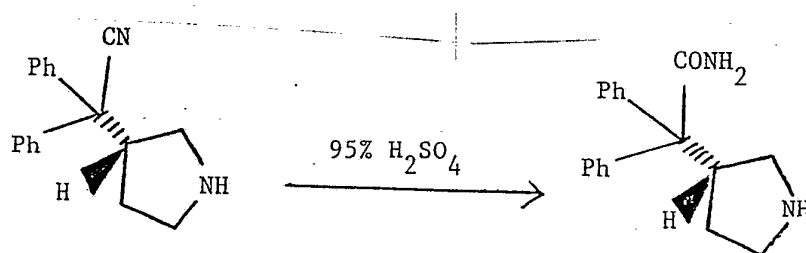
(MgSO_4) e concentrados in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor.

Rendimento: 0,64 g.

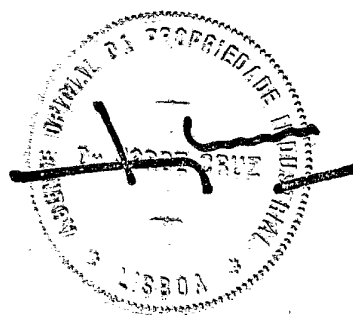
R.M.N.- ^1H (CDCl_3) δ = 7,50-7,20 (m, 11H); 6,35-6,20 (brs, 1H); 5,90-5,75 (brs, 1H); 3,55-3,45 (m, 1H); 3,25-3,10 (m, 2H); 3,05-2,95 (m, 1H); 2,95-2,85 (m, 1H); 2,15-2,05 (m, 1H); 1,90-1,80 (m, 1H) ppm.

Preparação 11

Preparação de 3-(R)-(+)-(1-carbamóil-1,1-difenilmetil)pirrolidina



3-(R)-(-)-(1-ciano-1,1-difenilmetil)pirrolidina [9,2 g - ver Preparação 9(B)] foi dissolvida em ácido sulfúrico a 95 % (85 ml) e a mistura foi aquecida, com agitação, a 80 °C durante 4 horas, em seguida, a 90 °C durante 1 hora. Foi adicionado gelo (1 kg) e a mistura foi basificada (pH = 12) pela adição de uma solução fria de hidróxido de sódio (120 g) em água (100 ml). A mistura resultante foi extractada com diclorometano (4 x 100 ml) e os extractos combinados foram secos (MgSO_4) e, em seguida, concentrados in vacuo para dar uma espuma que foi purificada por cromatografia em coluna sobre alumina eluindo com diclorometano.



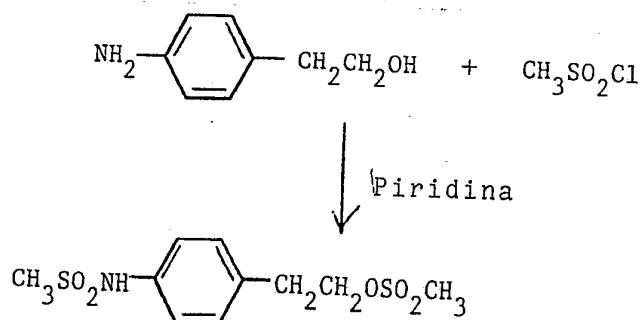
que continha metanol (0 % até 10 %). As fracções que continham o produto foram combinadas e concentradas in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma.

Rendimento: 4,5 g; $[\alpha]_D^{25} +16,9^\circ$ (c 1,0, CH_2Cl_2).

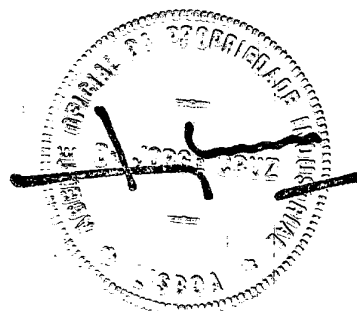
R.M.N.- ^1H (CDCl_3) δ = 7,45-7,20 (m, 10H); 6,10-5,90 (brs, 1H); 3,20-3,10 (m, 1H); 3,05-2,95 (m, 1H); 2,90-2,65 (m, 3H); 2,10-2,00 (m, 1H); 1,95-1,75 (m, 2H) ppm.

Preparação 12

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



Foi adicionado gota a gota cloreto de metanossulfonilo (50,4 g) a uma solução agitada de álcool 4-aminofenético (27,44 g) em piridina seca (300 ml) a 0 °C e a solução foi agitada a 0 °C durante 30 minutos e, em seguida, à temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura foi em seguida vertida em água e o sólido foi separado por filtração, lavado com água, seco e cristalizado a partir de acetato de etilo para dar o composto mencionado em título.



Rendimento: 39,0 g, 66 %; p.f. 136-137 °C.

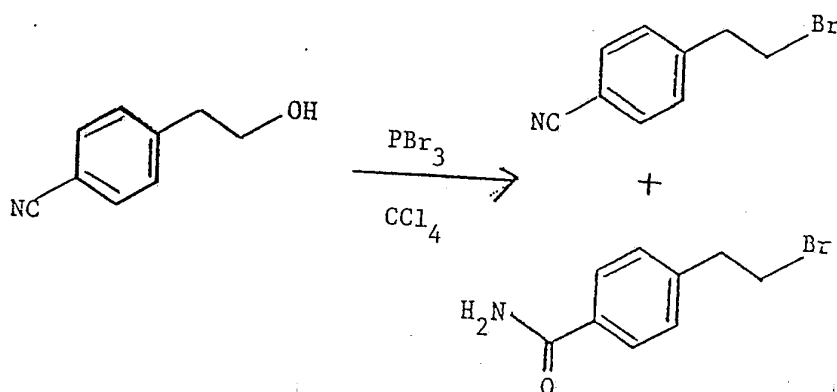
Análise %:

Encontrado: C-40,6; H-5,2; N-4,9;

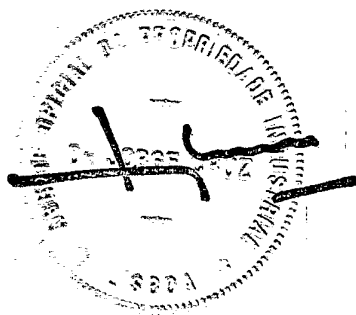
Calculado para $C_{10}H_{15}NO_2S$: C-40,9; H-5,1; N-4,8.

Preparação 13

Preparação de brometo de 4-(2-carbamoilfenetilo e
brometo de 4-cianofenetilo



Foi adicionada, gota a gota, uma solução de tribrometo de fósforo (5 g) em tetracloreto de carbono (10 ml) a uma solução de álcool 4-cianofenético (8,06 g) em tetracloreto de carbono (60 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo durante 4 horas. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi vertida em gelo (200 g). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com carbonato de sódio aquoso a 10 % (50 ml) e água salgada (50 ml), seca ($MgSO_4$) e concentrada in vacuo para dar um óleo incolor que solidificou após repouso. O sólido foi cromatografado sobre sílica eluindo com acetato de etilo que



continha hexano (20 %). As fracções que continham o produto menos polar (R_f mais alto) foram combinadas e concentradas in vacuo para darem brometo de 4-cianofenetilo na forma de um óleo amarelo que solidificou após repouso.

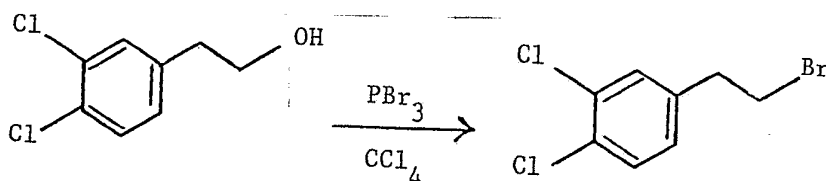
Rendimento: 8,9 g.

As fracções que continham o produto mais polar (R_f mais baixo) foram combinadas e concentradas in vacuo para darem brometo de 4-carbamoilfenetilo na forma de um sólido incolor.

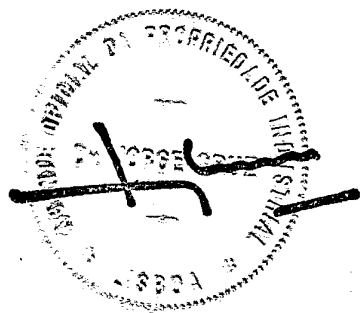
Rendimento: 0,47 g; p.f. 152-153 °C.

Preparação 14

Preparação de 3,4-diclorofenetilo



Foi adicionado, gota a gota, tribrometo de fósforo (2,17 g) a uma solução de álcool 4-cianofenetílico (4,26 g) em tetracloreto de carbono (30 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente e, em seguida, aquecida sob refluxo durante 2 horas. Foi adicionado, gota a gota, carbonato de sódio aquoso a 10 % (10 ml) e a mistura foi extractada com diclorometano (3 x 70 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para darem um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com diclorometano que continha hexano (30 % descendo até 0 %).



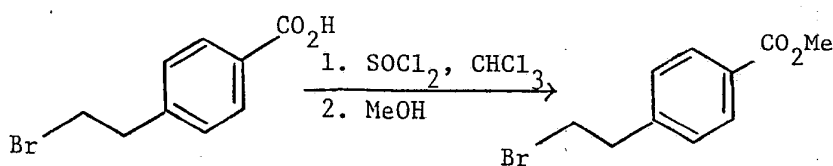
As fracções que continham o produto foram combinadas e concentradas in vacuo para darem o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor.

Rendimento: 1,8 g.

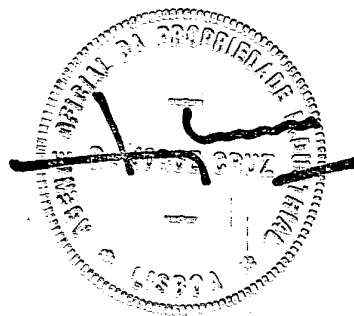
R.M.N.-¹H (CDCl₃) δ = 7,50-7,30 (m, 2H); 7,15-7,05 (m, 1H); 3,65-3,50 (t, 2H); 3,20-3,10 (t, 2H) ppm.

Preparação 15

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



Uma solução de cloreto de tionilo (4,8 g) em clorofórmio (10 ml) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido 4-(2-bromoetil)benzóico (5,72 g) em clorofórmio (40 ml) e dioxano anidro (20 ml). Quando a adição se completou, a mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 horas e, em seguida, foi arrefecida até à temperatura ambiente sendo-lhe adicionado mais cloreto de tionilo (2,4 g) em clorofórmio (10 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 horas e, em seguida, foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente e concentrada in vacuo para dar um óleo que foi dissolvido em metanol (50 ml) e aquecida sob refluxo durante 10 minutos. Durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi agitada durante 48 horas e, em seguida, concentrada in vacuo. O resíduo foi repartido entre acetato de



etilo (200 ml) e carbonato de sódio aquoso a 5 % (200 ml), as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (150 ml) e, em seguida, foi seca (MgSO_4) e concentrada in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo.

Rendimento: 5,7 g.

Análise %:

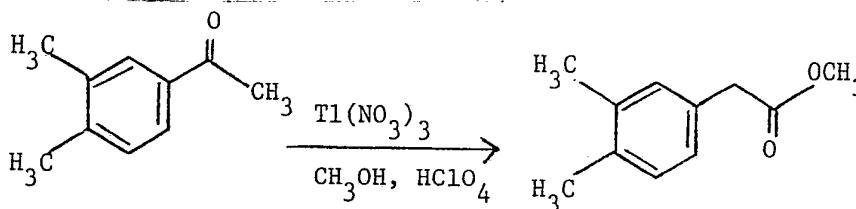
Encontrado: C-49,64; H-4,60;

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$: C-49,41; H-4,56.

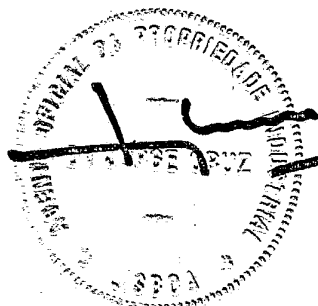
R.M.N.- ^1H (CDCl_3) δ = 8,05-8,00 (d, 2H); 7,35-7,25 (d, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,65-3,55 (t, 2H); 3,30-3,20 (t, 2H) ppm.

Preparação 16

Preparação de 3,4-dimetilfenilacetato de metilo



3,4-Dimetilacetofenona (4,59 g) foi adicionado a uma solução de nitrato de tálio (III) (13,75 g) em metanol (75 ml) e ácido perclórico a 70 % (5 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e, em seguida, filtrada e o filtrado foi diluído com água (100 ml). A solução turva resultante foi extractada com diclorometano (3 x 100 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados in

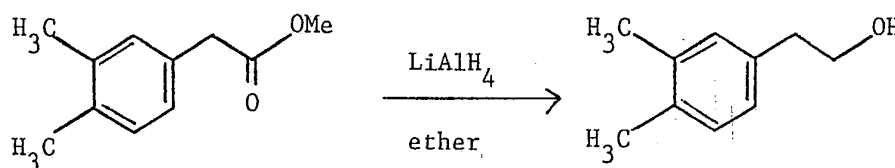


vacuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica eluindo com hexano que continha diclorometano (25 %). As fracções que continham o produto foram combinadas e concentradas in vacuo para darem o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor.

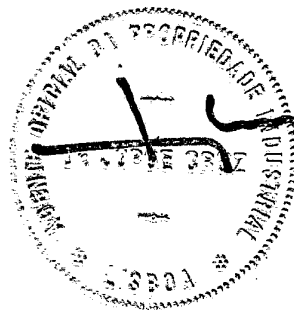
Rendimento: 3,0 g, que foi utilizado directamente - ver Preparação 17.

Preparação 17

Preparação de álcool 3,4-dimetilfenetílico

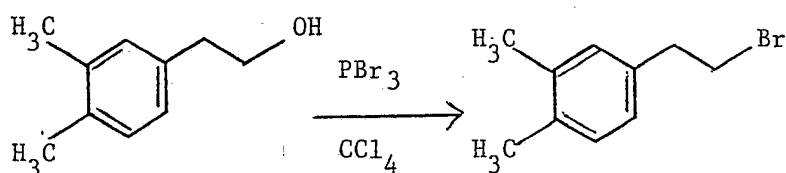


Hidreto de alumínio e lítio (0,4 g) foi adicionado, em porções, a uma solução de 3,4-dimetilfenilacetato de metilo (3,0 g - ver Preparação 16) em éter dietílico anidro (50 ml). Quando a adição se completou, a mistura foi aquecida sob refluxo durante 1 hora e, em seguida, foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 16 horas. Foi adicionada água (0,5 ml) cuidadosamente, gota a gota, seguida por hidróxido de sódio aquoso a 15 % (0,5 ml) e, finalmente, mais água (2 ml). O sólido precipitado resultante foi separado por filtração e lavado com éter dietílico (3 x 20 ml). O filtrado e as lavagens foram combinados, secos (MgSO₄) e concentrados in vacuo para darem o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor, que foi utilizado directamente - ver Preparação 18.



Preparação 18

Preparação de brometo de 3,4-dimetilfenetilo



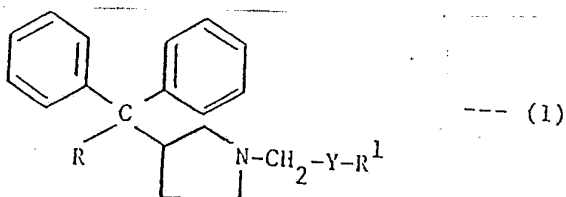
Foi adicionado, gota a gota, tribrometo de fósforo (0,82 g) a uma solução de álcool 3,4-dimetilfenetílico (1,27 g - ver Preparação 17) em tetracloreto de carbono (10 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo durante 2,5 horas e, em seguida, arrefecida até à temperatura ambiente e basificada (pH = 8) pela adição gota a gota de carbonato de sódio aquoso a 10 % (5 ml). A mistura foi em seguida diluída com água (20 ml) e extractada com diclorometano (3 x 100 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para darem o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor.

Rendimento: 0,5 g.

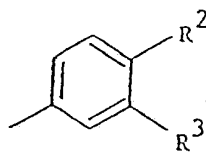
R.M.N.- ^1H (CDCl_3) δ = 7,20-6,95 (m, 3H); 3,65-3,55 (t, 2H); 3,20-3,10 (t, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,25 (s, 3H) ppm.

REIVINDICAÇÕES

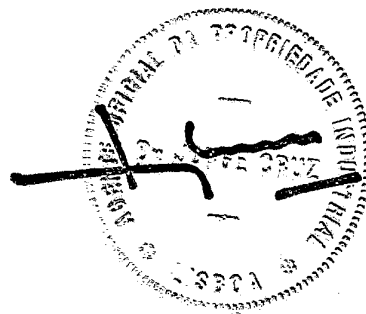
1a. Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura (I):



ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável,
 em que Y representa $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$
 ou $-\text{CH}_2\text{S}-$;
 R representa $-\text{CN}$ ou $-\text{CONH}_2$;
 e R^1 representa um grupo de fórmula de estrutura:



onde R^2 e R^3 representam, cada um independentemente, H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, halo, tri-fluorometilo, ciano, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{CO}(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{OCD}(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^6\text{R}^7$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{COO}(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)$;



R^4 representa H ou alquilo C_1-C_4 ;

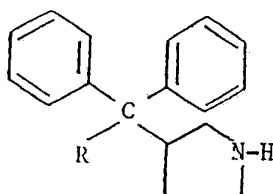
R^5 representa H, alquilo C_1-C_4 ou alquil(C_1-C_4)-sulfonilo;

R^6 e R^7 representam, cada um independentemente, H ou alquilo C_1-C_4

e n é 0, 1 ou 2;

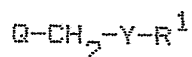
caracterizado por compreender

(a) a reacção de um composto de fórmula de estrutura (II):



--- (II)

onde R é definido do mesmo modo que anteriormente, com um composto de fórmula (III):

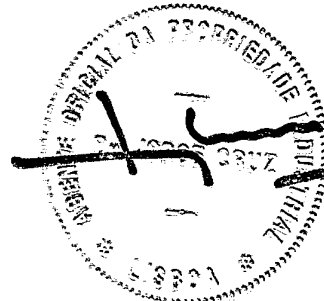


--- (III)

onde Y e R^1 são definidos do mesmo modo que anteriormente e Q é um grupo separável,

ou

(b), para a preparação de compostos em que R é $-CONH_2$, a hidrólise de um composto de fórmula de estrutura (I) em que R é $-CN$,



72 -

sendo os referidos processos (a) ou (b) seguidos, facultativamente, pela conversão do produto de fórmula de estrutura (I) num sal farmacêuticamente aceitável.

2a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por na parte (a), Q ser Cl, Br, I ou metanossulfonilo e a reacção ser levada a cabo na presença de um aceitador de ácido e por na parte (b), a hidrólise ser levada a cabo utilizando ácido sulfúrico aquoso concentrado.

3a. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por ser utilizado para preparar as formas 3-(R,S) ou 3-S de um composto de fórmula de estrutura (I) no qual R representa $-\text{CONH}_2$, R^2 e R^3 são, cada um independentemente, escolhidos de entre H, halo, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcóxido $\text{C}_1\text{-C}_4$, alceno($\text{C}_1\text{-C}_4$)-sulfonamido, sulfamido, carbamido, hidroximetilo, hidróxi e $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, e Y representa $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$.

Lisboa, 10 de Dezembro de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10 - A 3.ª
1200 LISBOA