

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93.362

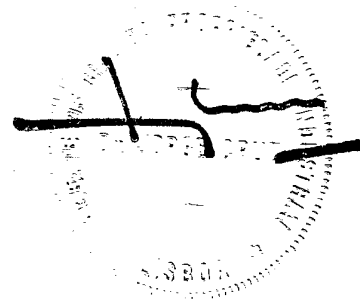
NOME: MERCK SHARP & DOHME LIMITED, inglesa, industrial,
com sede em Hertford Road, Hoddesdon, Inglaterra

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS TETRA-
-HIDROQUINOLINA ÚTEIS PARA DISTÚRBIOS NEURODE-
GENERATIVOS"

INVENTORES: Raymond Becker William R. Carling; Paul D.
Leeson e Julian D. Smith

**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.**
Reino Unido, em 8 de Março e 22 de Novembro de 1989, sob
os Nos.89 05334.2 e 89 26431.1

93.302



MERCK SHARP & DOHME LIMITED

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS TETRA-HIDROQUINOLINA
ÚTEIS PARA DISTÚRBIOS NEURODEGENERATIVOS"

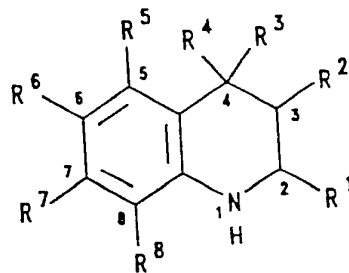
=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de uma classe de 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinas possuindo pelo menos um substituinte, ou uma porção espirocíclica, na posição 4, e um grupo ácido ou um grupo nele convertível in vivo na posição 2, as quais são antagonistas específicas de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) e são portanto úteis no tratamento e/ou prevenção de distúrbios neurodegenerativos.

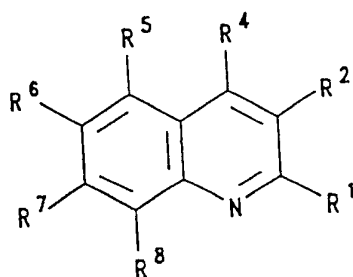
Estes compostos apresentam a fórmula geral (I):



(I)

ou um seu sal, em que R^1 representa um grupo ácido ou um grupo que é nele convertível in vivo; R^2 representa hidrogénio ou hidrocarboneto; R^3 representa, por exemplo, hidrogénio ou hidrocarboneto; R^4 representa, por exemplo, hidrocarboneto; R^3 e R^4 em conjunto com o átomo de carbono interveniente representam carbonilo, tiocarbonilo, imino, ou um anel de 3 a 8 membros contendo de zero a 4 heteroátomos seleccionados entre oxigénio, azoto, enxofre e fósforo; e R^5 , R^6 , R^7 e R^8 independentemente representam, por exemplo, hidrogénio, hidrocarboneto ou halogénio.

O referido processo consiste, por exemplo, na redução de um derivado de quinolina de fórmula IV:



(IV)

em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como anteriormente definidos.

Este invento diz respeito a uma classe de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas as quais são antagonistas selectivos não competitivoss de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) e são portanto uteis no tratamento e/ou prevenção de desordens neurodegenerativas que provem como uma consequencia de condições patológicas tal como enfarte de miocárdio, hipoglicémia, paralisia cerebral, ataque isquémico cerebral transiente, isquemia cerebral durante a cirurgia cardiaca pulmonar ou paragem cardiaca, asfixia perinatal, epilepsia, coreia de Huntington, doença de Alzheimer, atrofia Olivo-ponto-cerebelar, anoxia tal como proveniente de afogamento, lesão da espinal medula ou da cabeça e envenenamento por antagonistas receptores NMDA exógenos e neurotoxinas.

São conhecidos vários derivados N-acil substituídos de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-2-carboxílico, opcionalmente substituídos sobre a metade benzo da estrutura tetrahydroquinolina, como tendo actividade inibidora da enzima de conversão de angiotensina (ACE) e são assim agentes hipertensivos efectivos. Tais compostos são descritos em, por exemplo, DE-A-2937779, US-4273927, US-4374246, US-4390700, US-4401818, US-4461896, EP-A-0029488, J. Med. Chem., 1983, 26, 1267 e J. Med. Chem., 1985, 28, 1606. O composto origem nesta série, ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-2-carboxílico, é conhecido da Chem. Ber., 1928, 61, 2377. Nenhum dos compostos especificamente divulgados em qualquer dos documentos acima mencionados, possui, no entanto, um substituinte na posição 4 da metade tetrahydroquinolina. Além disso, não há nenhuma sugestão em qualquer destes documentos que os compostos aí descritos podem ser uteis no tratamento e/ou prevenção de desordens neurodegenerativas.

Os compostos ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-2-carboxílico e o seu ester metílico, e ácido 8-hidroxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-2-carboxílico, são descritos in J.



Am. Chem. Soc., 1967, 89, 1017. No entanto, não é aí divulgada qualquer actividade terapeutica para esses compostos.

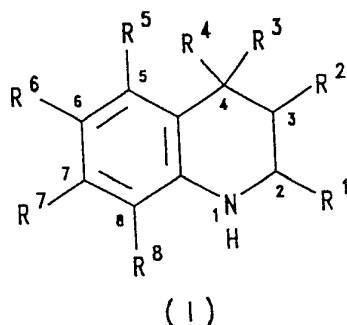
A preparação de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-2,4--dicarboxílico e seu ester dietílico, por redução de zinco/ácido fórmico do correspondente ácido quinolinedicarboxílico e subsequente esterificação, é descrita in Collect. Czech. Chem. Commun., 1978, 43, 1413. De novo, no entanto, foi divulgada qualquer actividade terapeutica para estes compostos.

Nós observamos agora que uma classe de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, substituídas na posição 4 do sistema em anel tetrahydroquinolina, são antagonistas NMDA não competitivos potentes e selectivos. Eles tem portanto actividade neuroprotectiva util. Os compostos actuam por inibição selectiva da modulação de glicina de receptores NMDA.

A EP-A-0203891 e US-4746653 descrevem inter alia certos derivados ácido fosfónico de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-2--carboxílico. Os compostos descritos in EP-A-0203891 e US-4746653 é afirmado serem antagonistas competitivos do receptor de amino ácido NMDA-sensitivo.

Assim, o mecanismo de acção dos compostos descritos in EP-A-0203891 e US-4746653 difere do dos compostos de acordo com o presente invento no facto de os primeiros compostos serem inibidores competitivos de ligação do glutamato no local de reconhecimento do neurotransmissor, enquanto que, como acima mencionado, os ultimos compostos são antagonistas NMDA não competitivos, actuando como inibidores no local modulatório da glicina sobre o receptor NMDA.

O presente invento fornece um composto de fórmula I ou um seu sal :



em que

R^1 representa um grupo acidico ou um grupo que é nele convertivel in vivo;

R^2 representa hidrogénio ou hidrocarboneto;

R^3 representa hidrogénio, hidrocarboneto, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^iCXNR^aR^b$, $-CO_2R^a$ ou $-CONR^aR^b$;

R^4 representa hidrocarboneto, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^iCXNR^aR^b$, $-CO_2R^a$ ou $-CONR^aR^b$;

ou

R^3 e R^4 em conjunto com o átomo de carbono interveniente representam carbonilo ($C=O$), tiocarbonilo ($C=S$), imino ($C=N.R^a$), ou um anel de 3- a 8- membros contendo de zero a 4 heteroátomos seleccionados entre oxigénio, azoto, enxofre e fósforo;

R^5 , R^6 , R^7 e R^8 independentemente representam hidrogénio, hidrocarboneto, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$ ou $-CO_2R^a$;

R^a , R^b e R^i representam independentemente hidrogénio ou hidrocarboneto;

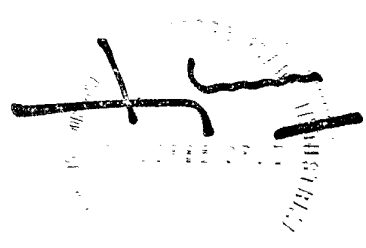
X representa oxigénio, enxofre ou um grupo de fórmula $=N.E$; e

E representa hidrocarboneto ou um grupo para retirada de electrões;

desde que quando R^2 , R^5 , R^6 e R^7 cada um represente hidrogénio e R^3 e R^4 em conjunto com o átomo de carbono interveniente represente carbonilo, quando R^8 não represente hidrogénio se R^1 representa carboxi ou metoxycarbonilo, e R^8 não represente hidroxi se R^1 representa carboxi;

desde que quando R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 cada um represente hidrogénio, então R^1 e R^4 não representam simultaneamente carboxi ou etoxycarbonilo.

As US-4390700 e US-4401818 pretendem descrever uma classe de intermediários que caem dentro da fórmula I anterior em que R^1 representa carboxi; R^2 , R^3 e R^4 são hidrogénio ou C_{1-7} alquilo; e um a tres de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados entre hidrogénio, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, C_{1-7} alquilenedioxi, hidroxi, halogénio e trifluorometilo, e os grupos restantes R^5 , R^6 , R^7 e/ou R^8 representam hidrogénio. Nenhum destes documentos, no entanto, divulga especificamente qualquer composto que tenha pelo menos um substituinte na posição 4, e



assim não se divulga qualquer composto que caia dentro do âmbito do presente invento.

Para uso em Medicina, os sais dos compostos de fórmula I serão sais não tóxicos farmacologicamente aceitáveis. Outros sais podem, no entanto, ser úteis na preparação dos compostos de acordo com o invento ou dos seus sais não tóxicos farmacologicamente aceitáveis. Sais farmacologicamente aceitáveis apropriados dos compostos deste invento incluem sais de metal alcalino, e.g. sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalino terroso, e.g. sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com ligantes orgânicos apropriados, e.g. sais amônio quaternário. Quando apropriado, os sais ácidos de adição podem, por exemplo, ser formados por mistura de uma solução do composto de acordo com o invento com uma solução de um ácido não tóxico farmacologicamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico ou ácido fosfórico.

O termo "hidrocarboneto" como aqui usado inclui grupos de cadeia linear, ramificada e cíclica, incluindo grupos heterocíclicos, contendo até 18 átomos de carbono, apropriadamente até 15 átomos de carbono, e convenientemente até 12 átomos de carbono. Grupos hidrocarboneto apropriados incluem C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6})-alquil, aril, aril(C_{1-6})alquil, C_{3-7} heterocicloalquil, C_{3-7} heterocicloalquil(C_{1-6})alquil, heteroaril e heteroaril(C_{1-6})alquil.

Grupos alquil apropriados incluem grupos alquil de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos típicos incluem grupos metil e etil, e grupos propil e butil de cadeia linear ou ramificada. Grupos alquil particulares



são metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e t-butil.

Grupos alquenil apropriados incluem grupos alquenil de cadeia linear ou ramificada contendo de 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos típicos incluem grupos vinil e alil.

Grupos alquinil apropriados incluem grupos alquinil de cadeia linear ou ramificada contendo de 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos típicos incluem grupos etinil e propargil.

Grupos cicloalquil apropriados incluem grupos contendo de 3 a 7 átomos de carbono. Grupos cicloalquil particulares são ciclopropil e ciclohexil.

Grupos aril apropriados incluem grupos fenil, naftil e fluorenil.

Um grupo aril(C_{1-6})alquil particular é o benzil.

Grupos heterocicloalquil apropriados incluem grupos piperidil, piperazinil e morfolinil.

Grupos heteroaril apropriados incluem grupos piridil, quinolil, isoquinolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, piranil, furil benzofuril, tienil, benzotienil, indolinil, imidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil e tetrazolil. Grupos heteroaril particulares são piridil, furil, tienil, indolinil e oxadiazolil.

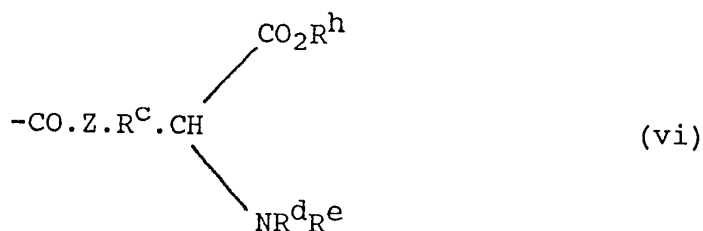
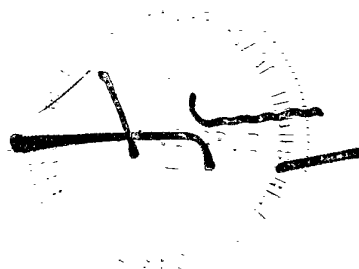
O grupo hidrocarboneto pode por sua vez ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos seleccionados entre C_{1-6} alquil, adamantil, fenil, halogénio, C_{1-6} haloalquil,

amino(C₁₋₆)alquil, mono- ou di(C₁₋₆)alquilamino(C₁₋₆)alquil, arilamino(C₁₋₆)alquil, amino(C₂₋₆)alquenil, amino(C₂₋₆)alquinil, trifluorometil, hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, ceto, C₁₋₃ alquilenedioxi, nitro, ciano, carboxi, C₁₋₆ alcóxicarbonil, C₁₋₆ alcóxicarbonil(C₁₋₆)alquil, C₁₋₆ alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi opcionalmente substituído, C₁₋₆ alquilcarbonil, arilcarbonil opcionalmente substituído, C₁₋₆ alquilsulfonil, amino, mono- ou di(C₁₋₆)alquilamino, arilamino, C₁₋₆ alquilcarbonilamino e C₁₋₆ alcóxicarbonilamino.

Quando o grupo E representa um grupo de retirada de electrões, este grupo é apropriadamente ciano, nitro, -COR^a, -CO₂R^a ou -SO₂R^a, nos quais R^a é como acima definido.

O grupo ácido R¹ pode representar carboxi, carboxialquil, ou um grupo nele convertível in vivo tal como um éster hidrolizável in vivo ou grupo amido. Tais grupos podem ser representados pela metade -(CH₂)_nCO^T em que n é zero, 1 ou 2, e T é OR ou NR^PR^Q, onde R é hidrogénio ou um residuo éster hidrolizável in vivo e R^P e R^Q são independentemente hidrogénio, hidrocarboneto ou residuos amido hidrolizáveis in vivo.

Exemplos de grupos R¹ éster ou amido apropriados hidrolizáveis in vivo incluem os que se partem com prontidão no corpo humano para libertar o ácido origem ou o seu sal. Éster e grupos amino R¹ apropriados deste tipo incluem os de fórmulas (i)-(vi):



em que Z é O ou NH; R^X é hidrogénio, C₁₋₆ alquil ou fenil; R^Y é C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi ou fenil, podendo qualquer um dos quais ser opcionalmente substituído por um grupo de fórmula -NR^dR^e; ou R^X e R^Y em conjunto formam um grupo 1,2-fenileno; R^C representa C₁₋₆ alquileno opcionalmente substituído por C₁₋₆ alquil ou por um grupo carbonil; R^a e R^e representam independentemente hidrogénio, C₁₋₆ alquil, amino (C₁₋₆) alquil, mono- ou dialquil-amino (C₁₋₆) alquil, aril ou aril (C₁₋₆) alquil, ou R^d e R^e em conjunto com o átomo de azoto interveniente representa um grupo pirrolidino, piperidino ou morfolino; Y representa oxigénio ou enxofre; R^f representa C₁₋₆ alquil, aril ou aril(C₁₋₆)alquil; e R^h representa hidrogénio ou C₁₋₆ alquil. Assim, os resíduos esterres e amido apropriados hidrolizáveis in vivo incluem, por exemplo, grupos aciloxialquil tal como grupos acetoximetil,

pivaloiloiloximetil, α -acetoxietil, e α -pivaloiloiloxietil; grupos alcóxicarboniloxialquil tal como etóxicarboniloximetil e α -etóxicarboniloxietil; grupos dialquilaminoalquil em especial di- α -alquilaminoalquil inferior tal como dimetilaminometil, dimetilaminoetil, dimetilaminopropil, dietilaminometil ou dietilaminoetil; e grupos heterociclilalquil tal como pirrolidiniletil ou morfolinoetil.

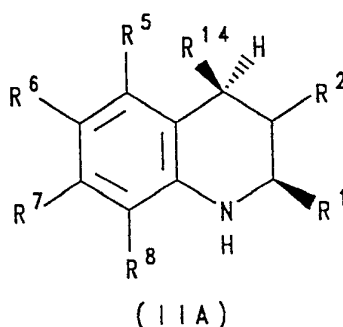
Alternativamente, o grupo ácido R^1 pode representar qualquer outro grupo o qual pode fornecer um anião. Tais grupos incluem apropriadamente tetrazolil ou tetrazolil(C_{1-3})alquil; 5-pirazolon-3-il; grupos de fórmula $-\text{CONR}^p\text{OR}^a$, $-\text{CONR}^p\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{CONR}^p\text{E}^1$, ou $-\text{COCHR}^a\text{E}^1$, nos quais E^1 representa um grupo de retirada de electrões como acima definido para E , e R^a e R^p são como acima definidos; ou um derivado de qualquer um destes grupos o qual é nele hidrolizável in vivo.

A metade benzo do sistema em anel tetrahydroquinolina apresentado na fórmula I anterior pode ser substituído ou não substituído. Substituintes particulares incluem halogénio, ciano, trifluorometil, nitro, hidroxil, amino, carboxil, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio e C_{1-6} alcóxicarbonil. Apropriadamente, R^8 representa hidrogénio e R^5 , R^6 e R^7 independentemente representam hidrogénio, halogénio ou C_{1-6} alquil. De preferéncia, R^6 e R^8 cada um representa hidrogénio e R^5 e R^7 representam independentemente metil, etil ou halogénio, em particular cloro, bromo ou iodo.

Os compostos de acordo com o invento tem um número de centros assimétricos, e podem por consequéncia existir ambos como enantiómeros e como diastereoisómeros. Em particular, a orientação relativa dos substituintes nas posições 2- e 4- do sistema em anel tetrahydroquinolina pode dar origem aos isómeros cis e

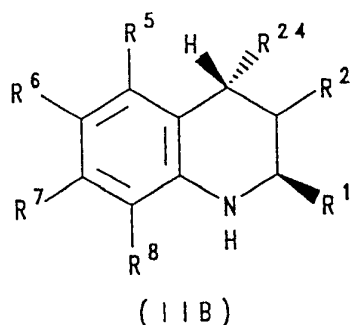
trans. Deve compreender-se que todos estes isómeros e suas misturas estão englobadas dentro do âmbito do presente invento.

Um sub-grupo particular de compostos dentro do âmbito do presente invento é representado pelos compostos de fórmula IIA e seus sais:



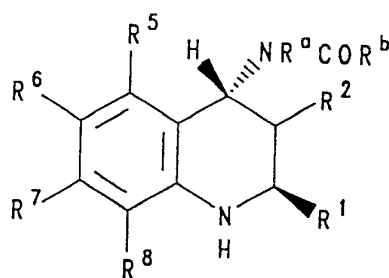
em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como definidos acima; e R^{14} representa hidrocarboneto, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-CO_2R^a$ ou $-CONR^aR^b$ nos quais R^a e R^b são como definidos acima, em particular em que R^a e R^b representam independentemente hidrogénio, C_{1-6} alquil, fenil ou benzil. De preferencia, R^{14} representa amino, benzoilamino, t-butoxicarbonilamino, amido, C_{1-4} alcóxicarbonil ou benzilóxicarbonil, ou um grupo heteroaril opcionalmente substituído. Quando R^{14} representa um grupo heteroaril opcionalmente substituído, este grupo é apropriadamente 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il.

Outro sub-grupo de compostos dentro do âmbito do presente invento é representado pelos compostos de fórmula IIB e seus sais:



em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como definidos acima; e R^{24} representa hidrocarboneto, $-NR^aR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSO_2R^b$, $-CO_2R^a$ ou $-CONR^aR^b$ nos quais R^a e R^b são como definidos acima, em particular em que R^a e R^b representam independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquil opcionalmente substituído ou benzil opcionalmente substituído. Appropriadamente R^{24} representa amino, benzil-amino, fenilaminocarbonilmetilamino, diclorfenilamino, t-butoxicarbonilamino, metanosulfonilamino, C_{1-4} alcóxicarbonil, benziloxicarbonil ou amido. Um valor preferido para o substituinte R^{24} é metoxicarbonil.

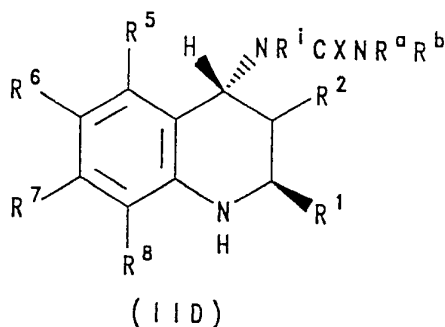
Um outro sub-grupo de compostos dentro do âmbito do invento é representado pelos compostos de fórmula IIC e seus sais:



(IIC)

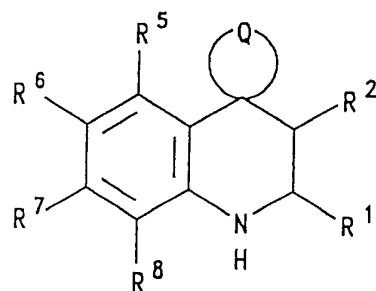
em que R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são como acima definidos; e R^a e R^b representam independentemente hidrogénio, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquênio, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo(C₁₋₆)alquilo, aril, aril(C₁₋₆)alquilo, C₃₋₇ heterocicloalquilo, C₃₋₇ heterocicloalquilo(C₁₋₆)alquilo, heteroaril ou heteroaril(C₁₋₆)alquilo, podendo qualquer um destes grupos ser opcionalmente substituído. Valores apropriados para R^a e R^b incluem hidrogénio, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, etenil, ciclohexil, ciclohexilmetil, fenil, naftil, fluorenil, benzil, fenetil, fenilpropil, naftilmetil, piperidilmetil, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil, piridil, furil, indolinil e tienilmetil. Substituintes apropriados sobre a metade R^a e/ou R^b incluem grupos metil, etil, fenil, cloro, aminometil, amino propil, aminobutil, metilaminometil, dimetilaminometil, aminopropil, aminobutil, hidroxil, metoxil, fenoxil, nitro, ciano, carboxil, acetil, amino e acetilamino. De preferencia, R^a é hidrogénio e R^b representa fenil ou benzil, opcionalmente substituído por um grupo aminometil ou aminoetil.

Um outro sub-grupo de compostos dentro do âmbito do invento é representado pelos compostos de fórmula IID e seus sais:



em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como definidos acima; e R^a e R^i representam independentemente hidrogénio, C_{1-6} alquil ou aril; R^b representa C_{3-7} cicloalquil, aril ou aril(C_{1-6})alquil, podendo qualquer um destes grupos ser opcionalmente substituído; e X representa oxigénio ou enxofre. Appropriadamente, R^a e R^i representam independentemente hidrogénio, metil, etil ou fenil; e R^b representa ciclohexil, fenil, naftil ou benzil. De preferencia, R^a e R^i representam ambos hidrogénio; e X representa oxigénio. Substituintes apropriados sobre a metade R^b incluem metil, etil, cloro, iodo, metoxi e nitro.

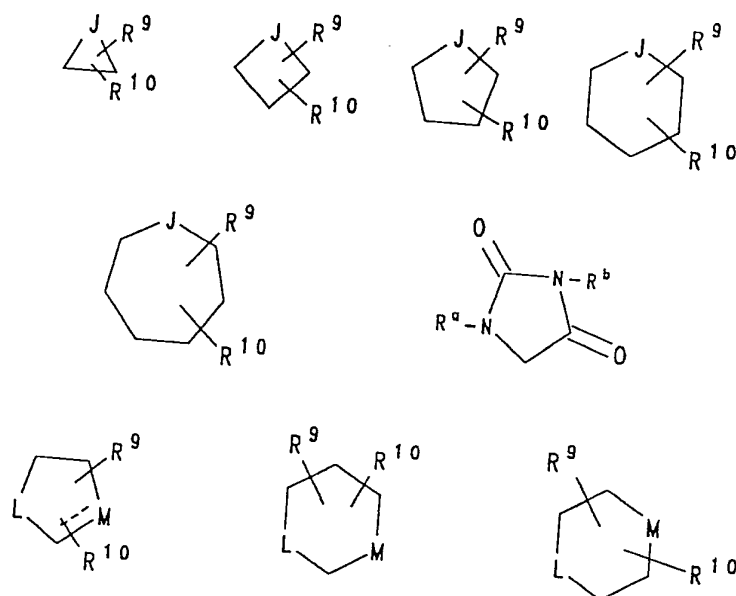
Um outro sub-grupo de compostos dentro do âmbito do invento é representado pelos compostos de fórmula IIE e seus sais:



(I I E)

em que R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são como definidos acima; e Q representa o residuo de um anel de 3- a 8- membros contendo de zero a 4 heteroátomos seleccionados entre oxigénio, azoto, enxofre e fósforo.

O anel de 3- a 8- membros no qual Q é o residuo é um anel não aromático opcionalmente substituido. Exemplos de anéis apropriados completados por Q incluem os seguintes:



em que

a linha a tracejado representa uma ligação química opcional;

J , L e M representam independentemente $-CH_2-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-CO-$, $-N(R^a)-$, $-CO_2-$, $-CON(R^a)-$, $-SO_2N(R^a)-$ ou $-C(=N.R^a)N(R^b)-$;

R^9 e R^{10} representam independentemente hidrogénio, hidrocarboneto, halogénio, $-OR^a$ ou $-CO_2R^a$; ou R^9 e R^{10} em conjunto com um átomo de carbono do anel representam carbonil;

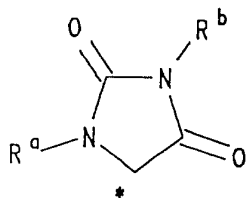
m é zero, 1 ou 2; e

R^a e R^b são como acima definidos.

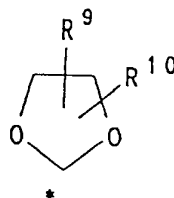
Será apreciado que os substituintes R^9 e R^{10} podem estar presentes em qualquer posição disponível no anel do qual Q é o resíduo. Será ainda apreciado que o ponto de ligação do spiro deste anel ao sistema em anel tetrahydroquinolina pode ser em qualquer posição disponível do anel completado por Q.

Apropriadamente, R^9 representa hidrogénio ou metil; e R^{10} representa hidrogénio, hidroxi, C_{1-4} alquil ou C_{1-4} alcoxi, de preferencia hidroxi, metil ou metoxi. Preferivelmente, um ou ambos de R^9 e R^{10} é hidrogénio.

Na fórmula IIE anterior, os aneis preferidos dos Q é o resíduo são as estruturas hidantoina e dioxolano representadas pelas fórmulas IIIA e IIIB respectivamente:



(IIIA)

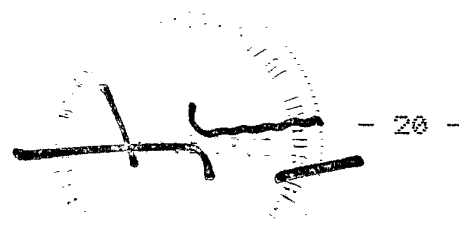


(IIIB)

em que R^a , R^b , R^9 e R^{10} são como acima definidos; e o asterisco indica em cada caso o ponto de ligação spiro ao sistema em anel tetrahydroquinolina. De preferencia, R^a , R^b , R^9 e R^{10} representa cada um hidrogénio.

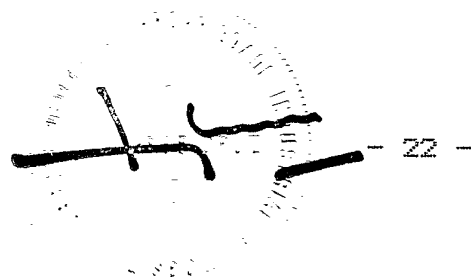
Os compostos especificos dentro do ambito do presente invento incluem:

2-carboxi-5,7-dicloro-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-3,5,7-trimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-t-butoxicarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-amino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-benzoilamino-2-carboxi-5,7-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-acetilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
5,7-dicloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(2-hidroxi-etoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2,4-imidazolidinediona-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2,4-dicarboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3,5-diclorofenilamino)-4-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-benziloxicarbonil-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-aminocarbonil-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dimetil-4-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-4-metoxicarbonil-5,6,7-tricloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;



2-carboxi-7-cloro-5-iodo-4-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroqui-
nolina;
2-carboxi-7-cloro-4-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5-cloro-4-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dibromo-4-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroqui-
nolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-metanesulfonilamino-1,2,3,4-tetrahydro-
quinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-ciclohexilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolina;
4-benzilcarbonil-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoli-
na;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-naftilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolina;
2-carboxi-4-(2-clorofenilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquino-
lina;
2-carboxi-4-(4-clorofenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
trahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-piridilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-[2-(2-aminofenetil)]-carbonilamino-1,2,3-
,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-n-propilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydro-
quinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilaminocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolina;
2-carboxi-4-(4-clorofenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
trahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(metoxifenilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-
hydroquinolina;
4-benzilaminocarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metoxibenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metilbenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(α -metoxibenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-nitrobenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-nitrofenilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metoxifenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metilfenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-4-(2-clorofenilaminocarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-(4'-bifenilcarbonilamino)-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-isopropilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-4-(2-clorofenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-naftilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-naftilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-furilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metilfenilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-fenetilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;



2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-feniletilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-
hidroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(tienilmetilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-
hidroquinolina;
2-carboxi-4-(3-clorofenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-fenilpropilcarbonilamino)-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(9-fluorofenilcarbonilamino)-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina;
2-carboxi-4-ciclohexilmetilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina;
2-carboxi-4-(2-clorobenzilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina;
2-carboxi-4-(2-clorofenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina;
2-carboxi-4-(3-clorobenzilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina;
2-carboxi-4-(4-clorobenzilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-metilbenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(metoxibenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-nitrobenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina;
2-carboxi-4-(3-cianofenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina;
2-carboxi-4-(4-clorofenilaminocarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-
-trahidroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(metilfenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-
trahidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-metoxifenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-nitrofenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-iodofenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-[fenilaminocarbonil(N-metil)amino]-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-[(N-metil-N-fenil)aminocarbonilamino]-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2,3-dihidroindol-1-ilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

2-carboxi-4-[2-(carboxietil)carbonilamino]-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

4-[3-(aminometil)fenilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

4-[3-(aminometil)fenilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

4-[4-(aminometil)fenilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

4-[4-(aminometil)fenilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

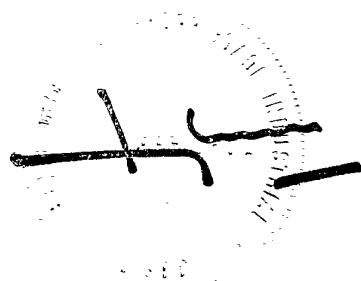
4-[4-(aminoetil)fenilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

4-[4-(2-aminoetil)fenilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dimetil-4-(3-metilbenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

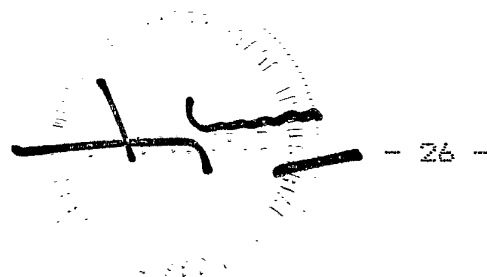
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-nitrobenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetraidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-metoxibenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetraidroquinolina;



2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-naftilmetilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-naftilmetilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-tienilmetilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2,6-diclorobenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilaminotiocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-benzilcarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-metoxifenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-metilfenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-4-(3-clorofenilaminocarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-nitrofenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-(3-aminopropil)carbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-(2-aminoetil)carbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-(4-aminobutil)carbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-piperidilmetilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-[4-(aminometil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-[4-(aminometil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

4-[4-(2-aminoetil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-[4-(2-aminoetil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-[4-(N-metilaminometil)benzilcarbonilamino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-4-[4-(N-metilaminometil)benzilcarbonilamino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
5,7-dicloro-4-[4-(N,N-dimetilaminometil)benzilcarbonilamino]-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-[4-(N,N-dimetilaminoetil)benzilcarbonilamino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-[4-(3-aminoprop-2-inil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-[4-(3-aminoprop-2-inil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-[4-(3-aminopropil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-[4-(3-aminopropil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-[4-(4-aminobut-2-inil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-[4-(4-aminobut-2-inil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-[4-(4-aminobutil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-[4-(4-aminobutil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-[3-(aminometil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
4-[3-(aminometil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;



4-[2-(aminometil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

4-[2-(4-(aminometil)fenil)etilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

4-[2-(4-(aminometil)fenil)etilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

4-(4-aminobenzilcarbonilamino)-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-3-ilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-carboxi-4-(2-carboxifenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-carboxi-4-(4-cloro-3-nitrobenzilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-hidroxi-3-nitrobenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(difenilmetilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-feniletil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

4-(4-acetilbenzilcarbonilamino)-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

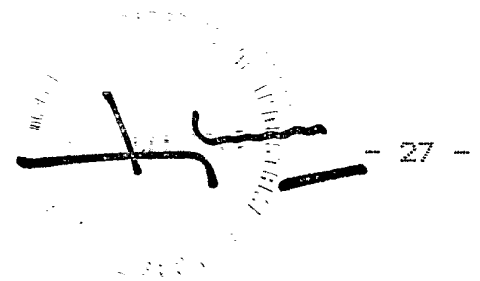
2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenoximetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-etilbenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-hidroxibenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

4-(4-acetamidobenzilcarbonilamino)-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-naftilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;



2-carboxi-4-ciclohexilaminocarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-[N-metil-N-(4-metilfenil)amino]carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(N,N-difenilamino)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-etilfenil)aminocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(N-etil-N-fenil)aminocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

4-benzilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(fenilaminocarbonilmetil)-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

4-benzilcarbonilamino-2-(t-butilcarboniloxi)metoxicarbonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

4-benzilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-(metilaminocarbonil)metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

4-benzilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-[2-(N,N-dimetilamino)etilaminocarbonil]metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

4-benzilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-[2-(N,N-dimetilamino)etoxicarbonil]metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

4-benzilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-[2-(N,N-dimetilamino)propoxicarbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

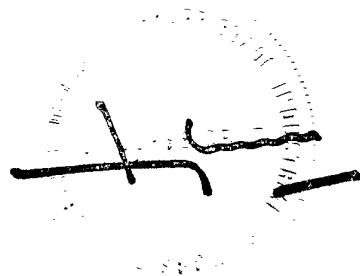
4-benzilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-[2-(N,N-dimetilamino)etilaminocarbonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

5,7-dicloro-2-[2-(N,N-dimetilamino)etilaminocarbonil]-4-fenilaminocarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

4-[4-(aminometil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-(metilaminocarbonil)metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

4-[4-(aminometil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-hexiloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-metoxicarbonilmetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;



2-carboxi-4-carboximetil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilaminocarbonilmetilo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
e seus sais.

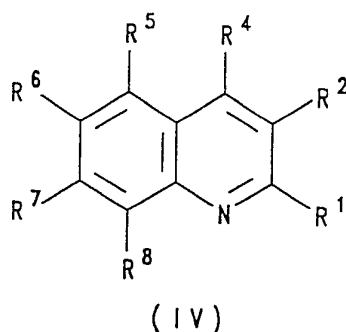
O invento também fornece composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos deste invento em associação com um suporte farmacêuticamente aceitável. De preferencia estas composições estão em formas de dosagem unitária tal como pastilhas, pilulas, cápsulas, pós, granulos, soluções ou suspensões parenterais estereis, ou supositórios, para administração oral, parenteral ou rectal. Para a preparação de composições sólidas tal como pastilhas, o ingrediente activo principal é misturado com um suporte farmacêutico, e. g. ingredientes convencionais para formação de pastilhas tal como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato dicálcico ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, e. g. água, para formar uma composição pre-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto do presente invento, ou um seu sal não tóxico farmacêuticamente aceitável. Quando nos referimos a estas composições de pre-formulação como homogêneas, pretende-se significar que o ingrediente activo está uniformemente disperso através da composição de tal modo que a composição pode ser prontamente subdividida em formas de dosagem igualmente efectivas tal como pastilhas, pilulas e cápsulas. Esta composição pre-formulação sólida é a seguir subdividida em formas de dosagem unitárias do tipo acima descrito contendo de 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente activo do presente invento. As pastilhas ou pilulas da nova composição podem ser revestidas ou por outro lado compostas para fornecer a vantagem de acção prolongada. Por exemplo, a pastilha ou pilula pode compreender um componente de dosagem interna e um componente de dosagem externa, estando o ultimo na forma de um envelope sobre o primeiro. Os

dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estomago e permite que o componente interno passe intacto através do duodeno ou atravessar-lhe a sua libertação. Podemos usar uma variedade de materiais para tais camadas ou revestimentos entéricos, incluindo tais materiais um numero de ácidos ou misturas poliméricas de ácidos poliméricos com materiais tal como laca, alcool cetílico e acetato de celulose.

As formas liquidas nas quais se podem incorporar as composições do presente invento para administração oral ou por injeção incluem soluções aquosas, apropriadamente xaropes fragrantes, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões aromáticas com óleos comestíveis tal como óleo de semente de algodão, óleo de sezamo, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires ou veiculos farmaceuticos similares. Agentes de dispersão ou suspensão apropriados para suspensões aquosas incluem gomas naturais e sintéticas tal como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose de sódio, metil celulose, polivinilpirrolidona ou gelatina.

No tratamento de neurodegeneração, um nivel de dosagem apropriado é cerca de 0,01 a 250 mg/kg por dia, de preferencia cerca de 0,05 a 100 mg/kg por dia, e em especial cerca de 0,05 a 5 mg/kg por dia. Os compostos podem ser administrados um regime de 1 a 4 vezes por dia.

Os compostos de acordo com o invento em que R^3 representa hidrogénio podem ser preparados por um processo que compreende a redução de um derivado quinolina de fórmula IV:

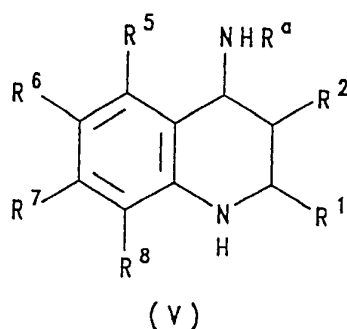


em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como acima definidos.

Um agente de redução apropriado para efectuar a transformação é o cianoborohidreto de sódio. A reacção é convenientemente efectuada na presença de um solvente apropriado, por exemplo ácido acético, a uma temperatura elevada, e.g. uma temperatura na região de 50°C.

Um método alternativo para redução do intermediário de fórmula IV é a hidrogenação catalítica. Um catalizador apropriado é o óxido de platina, e a reacção é convenientemente efectuada em metanol como solvente. Tendo em vista a natureza da reacção de hidrogenação, este método é particularmente apropriado para preparação de produtos tendo uma configuração de substituição toda-cis na metade piperidina do sistema em anel tetrahydroquinolina.

Os compostos do invento em que R^3 é hidrogénio e R^4 é um grupo de fórmula $-NR^aCOR^b$ podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula $A-COR^b$ com um composto de fórmula V:



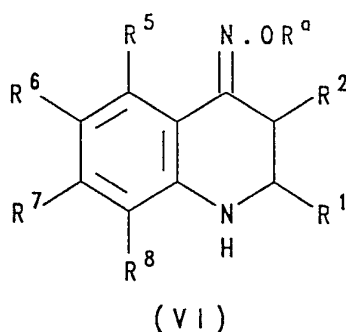
em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^a e R^b são como acima definidos; e A representa um grupo de libertação. Neste contexto, A representa apropriadamente halogénio, C_{1-6} alcoxi ou $-OCOR^b$.

A reacção é convenientemente efectuada por tratamento do composto de fórmula V com o cloreto de ácido apropriado na presença de tietylamina num solvente inerte, e.g. diclorometano. Alternativamente, a reacção pode ser efectuada por tratamento do composto de fórmula V com um ácido carboxílico apropriado na presença de um agente de condensação apropriado, e.g. 1,3-diciclohexilcarbodiimida. Métodos adicionais para efectuar esta transformação incluem reacções padrão de formação de ligação amida usadas em síntese peptídea.

Os compostos do invento em que R^3 é hidrogénio e R^4 é um grupo de fórmula $-NR^aCO_2R^b$ podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula V como acima definido com um composto de fórmula $A-CO_2R^b$ em que A e R^b são como acima definidos. Neste contexto, A apropriadamente representa halogénio ou $-OCO_2R^b$, e a reacção é convenientemente efectuada num solvente inerte, e.g. diclorometano.

Os compostos do invento em que R^3 é hidrogénio e R^4 é um grupo de fórmula $-NR^aSO_2R^b$ podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula V como acima definido com um composto de fórmula $A-SO_2R^b$ em que A e R^b são como acima definidos. Neste contexto, A apropriadamente representa halogénio, particularmente cloro; e a reacção é convenientemente efectuada na presença de trietilamina num solvente inerte, e.g. diclorometano.

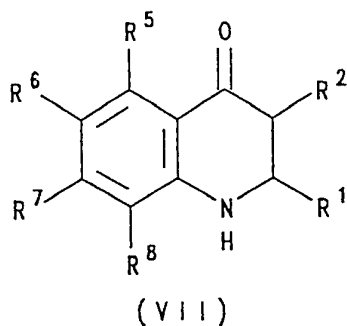
Os compostos de fórmula V anterior em que R^a é hidrogénio podem ser preparados por redução de um composto de fórmula VI:



em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^a são como acima definidos.

Um agente de redução apropriado para este fim é zinco em ácido acético, e a reacção é convenientemente efectuada à temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula VI anterior podem ser preparados por tratamento de um composto de fórmula VII:

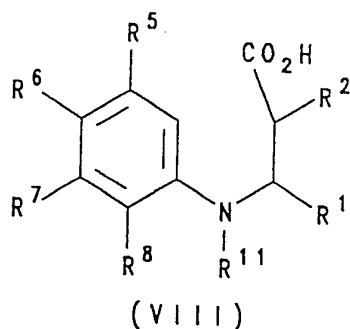


em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como acima definidos; com um derivado hidroxilamina de fórmula $H_2N.O.R^a$ em que R^a é como acima definido, ou um seu sal, em particular o sal hidrocloreto.

A reacção é convenientemente efectuada num solvente apropriado, e.g metanol, à temperatura de refluxo, na presença de uma quantidade estequiométrica de piridina.

Num processo alternativo, os compostos de fórmula V podem ser preparados directamente a partir de compostos de fórmula VII por aminação redutora. Este processo compreende o tratamento de um composto de fórmula VII como acima definido com uma amina de fórmula R^aNH_2 , na qual R^a é como acima definido, na presença de um agente de redução. Agentes de redução apropriados incluem borohidreto de sódio, cianoborohidreto de sódio, e hidrogénio na presença de um catalizador tal como paládio sobre carvão, ou óxido de platina.

Os compostos de fórmula VII anterior podem ser preparados por um processo que compreende a ciclização de um derivado reactivo de um ácido carboxílico de fórmula VIII:



em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como acima definidos e R^{11} representa um grupo de protecção amino; e remoção subsequente do grupo R^{11} de protecção amino.

Os derivados reactivos do ácido carboxílico VIII incluem apropriadamente esteres, por exemplo esteres de C_{1-4} alquil; anidridos ácidos, por exemplo anidridos misturados com ácidos C_{1-4} alcanóicos; ácidos halogenados, por exemplo cloretos de ácido; ortoesters; e amidas primárias, secundárias e terciárias.

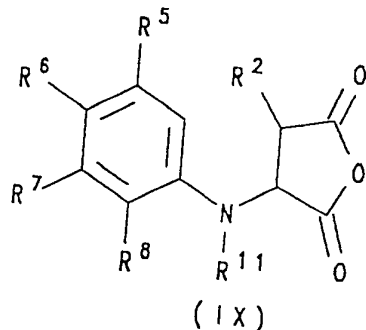
Exemplos apropriados de grupos de protecção amino para o substituinte R^{11} incluem grupos de ácido carboxílico tal como acetil, cloroacetil, trifluoroacetil, formil, benzoil, ftaloil, fenilacetil ou piridinecarbonil; grupos ácidos derivados de ácido carbónico tal como etoxycarbonil, benziloxycarbonil, t-butoxycarbonil, bifenilisopropoxycarbonil, p-metilbenziloxycarbonil, p-nitrobenziloxycarbonil, p-bromobenziloxycarbonil, p-fenilazobenziloxycarbonil, p-(p'-metoxifenilazo)benziloxycarbonil ou t-amiloxycarbonil; grupos ácidos derivados de ácido sulfónico,

e.g. ácido p-toluenosulfónico; e outros grupos tal como benzil, tritil, o-nitrofenilsulfenil ou benzilideno.

Um grupo de protecção amino preferido é o acetil.

A remoção do grupo de protecção amino presente no composto resultante pode ser efectuada por um processo apropriado dependendo da natureza do grupo de protecção. Um processo típico para o grupo acetil envolve o aquecimento à temperatura de refluxo na presença de ácido clorídrico 3N.

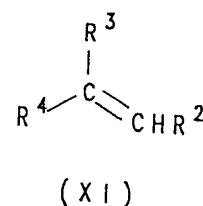
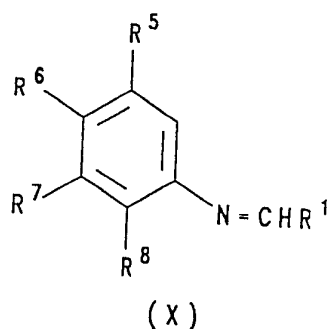
Quando R^1 nos compostos de acordo com o invento representa carboxi, é conveniente substituir o ácido carboxílico VIII na reacção anterior com um anidrido cíclico de fórmula IX:



em que R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^{11} são como acima definidos.

A reacção é apropriadamente efectuada na presença de um catalizador ácido Lewis tal como um cloreto de alumínio; e é convenientemente efectuada a uma temperatura elevada, por exemplo uma temperatura na gama de 160°C, apropriadamente na fusão.

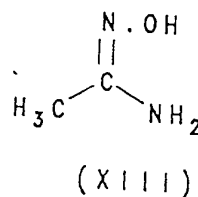
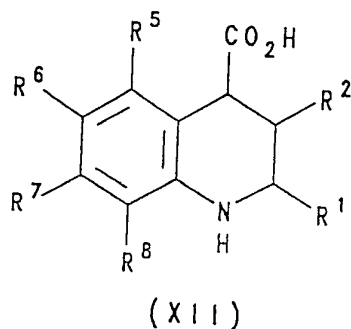
Num processo alternativo, os compostos de acordo com o invento podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula X, ou um seu derivado protegido, com um composto de fórmula XI, ou um seu derivado protegido.



em que R^1 a R^8 são como acima definidos; seguidos, onde necessário, por remoção dos grupos de protecção.

A reacção é convenientemente efectuada à temperatura ambiente num solvente inerte, e.g. diclorometano, na presença de um catalizador ácido Lewis tal como eterato trifluoreto de boro. Detalhes experimentais ilustrativos desta reacção são descritos in J. Heterocycl. Chem., 1988, 25, 1831.

Os compostos do invento em que R^3 é hidrogénio e R^4 é um substituinte 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il podem ser preparados por um processo que compreende a reacção de um derivado reactivo de um ácido carboxílico de fórmula XIII, ou um seu sal:



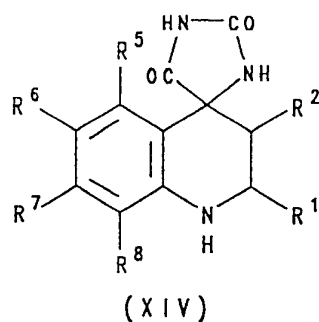
em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como acima definidos.

Derivados reactivos apropriados do ácido carboxílico XII correspondem aos do ácido carboxílico VIII anterior.

A reacção é convenientemente efectuada em tetrahidrofuran, dimetilformamida ou num alcanol inferior tal como etanol, propanol ou isopropanol a uma temperatura entre 20 e 60°C durante 1 a 6 horas, apropriadamente na presença de uma base tal como hidreto de sódio.

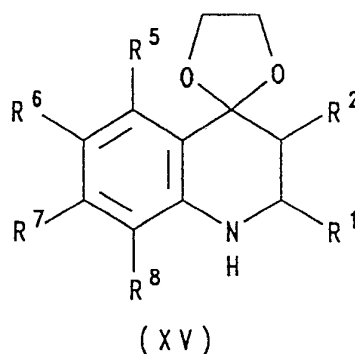
Será apreciado que substituinte 3 sobre o anel oxadiazol do produto pode ser variado por escolha de um intermediário de fórmula XIII possuindo um substituinte apropriado em vez de metil.

Os compostos de fórmula IIE em que Q é o residuo de um anel de fórmula IIIA nos quais R^a e R^b representam ambos hidrogénio, i.e. os derivados hidantoina spirociclica de fórmula XIV:



em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como acima definidos; podem ser preparados por tratamento de um composto de fórmula VII, como acima definido, com cianeto de sódio na presença de carbonato de amónio. A reacção é convenientemente efectuada por aquecimento dos reagentes em conjunto sob refluxo em água.

Os compostos de fórmula IIE em que Q é o residuo de um anel de fórmula IIIB, i.e. os derivados dioxolano spirociclica de fórmula XV:



em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como acima definidos; podem ser preparados por tratamento de um composto de fórmula VII, como acima definido, com etileno glicol. A reacção é convenientemente efectuada à temperatura de refluxo num solvente apropriado, e.g. tolueno, de preferencia na presença de um catalizador apropriado, por exemplo ácido p-toluenosulfónico ou, mais particularmente, p-toluenosulfonato de piridina.

Como será apreciado, os compostos de fórmulas V, VI, VII e XII como acima definidos, usados como intermediários na preparação dos compostos de acordo com este invento, são eles próprios compostos do presente invento. De facto, qualquer composto de fórmula I inicialmente obtido pode, onde apropriado, ser subsequentemente elaborado num composto adicional de fórmula I por técnicas conhecidas da arte.

Os intermediários de fórmulas IV, VIII e IX podem ser convenientemente preparados por métodos análogos aos descritos nos Exemplos acompanhantes.

Excepto onde explicitamente de outro modo afirmado, os processos acima descritos para a preparação dos compostos de acordo com o invento tem probabilidade de dar origem a misturas de estereoisómeros. Numa etapa apropriada, estes isómeros podem ser separados por técnicas convencionais tal como cromatografia preparativa.

Os novos compostos podem ser preparados na forma racémica, ou os enantiómeros individuais podem ser preparados quer por síntese enantioespecífica ou por decomposição. Os novos compostos podem, por exemplo, ser decompostos nos seus componentes enantiómeros por técnicas padrão, tal como a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com um ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido por cristalização fraccionada e regeneração da base livre. Os novos compostos podem também ser decompostos por formação de esteres ou amidas diastereoméricos, seguidos por separação cromatográfica e remoção do chiram auxiliar.

Durante qualquer das sequencias sintéticas anteriores pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos reactivos ou reactivos sobre qualquer das moléculas respeitantes. Isto pode ser conseguido por meio de grupos de protecção convencionais, tal como os descritos in Protective Groups in Organic Chemistry, ed. F. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981. Os grupos de protecção podem ser removidos numa etapa subsequente conveniente usando métodos conhecidos da arte.

Os compostos uteis neste invento bloqueiam potencial e selectivamente as respostas a NMDA numa fatia do cortex do rato,

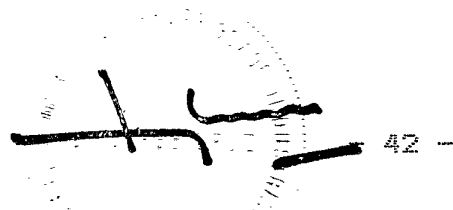
e inibem a ligação da glicina ao local insensível à estricnina presente no receptor NMDA.

Estudos sobre Fatias de Cortex

Os efeitos de compostos do invento sobre as respostas a NMDA foram avaliados usando uma fatia de cortex de rato como descrito por Wang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, 83, 7104. Calculamos a constante de equilíbrio aparente (K_b) a partir do lado direito na curva de concentração NMDA-resposta produzida pelo composto em teste. Os compostos dos Exemplos acompanhantes foram testados e foi observado cada um possuir um valor K_b inferior a 100 μM .

Inibição de Ligação Glicina

A capacidade dos compostos de teste para deslocar a ligação de ^3H -glicina ao local insensível à estricnina presente no receptor NMDA das membranas da parte anterior do cérebro foi determinada pelo método de Donald et al., proceedings of The British Pharmacological Society, University of Nottingham, September 1988, Abstract P122. A concentração dos compostos de cada um dos Exemplos acompanhantes necessária para deslocar 50% da ligação específica (IC_{50}) é 100 μM .



EXEMPLO 1

2-Carboxi-5,7-dicloro-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

a) Metil-2-(3,5-diclorofenilamino)-3-metoxicarbonilpropionato

Dissolvemos 3,5-dicloroanilina (104 g) e dicarboxilato de dimetilacetileno (79 ml) em metanol seco (100 ml) e aquecemos sob refluxo durante 14 h. Por arrefecimento cristalizou um sólido amarelo que foi recolhido por filtração. As águas mãe foram concentradas in vacuo para obtermos um residuo a partir do qual obtivemos uma segunda colheita de produto por recristalização a partir de éter dietílico/gasolina 60-80. O conjunto do material das colheitas pesou 167,5 g (após secagem a 40°C sob uma pressão de 20 mmHg durante 18 h). Uma porção deste material foi dissolvida (105 g) em acetato de etilo (1000 ml) e hidrogenada a 50 psi sobre um catalizador de 10% de paládio sobre carbono (4 g) durante 40 h. O catalizador foi removido por filtração e o solvente evaporado sob vácuo para obtermos um residuo o qual foi recristalizado a partir de éter dietílico/hexano para obtermos o composto em titulo como um sólido branco cristalino (84,8 g, m.p. 66-67 °C); δ (360MHz, CDCl_3) 2,88 (2H, m, CH_2H_2), 3,71 (3H, s, CH_3), 3,78 (3H, s, CH_3), 4,36 (1H, t, $J = 5,4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C$), 4,71 (1H, br, s, NH), 6,51 (2H, d, $J = 1,8\text{Hz}$, 2-H e 6-H), 6,73 (1H, t, $J = 1,8\text{Hz}$, 4-H); m/e 305 (M^+), 246 (100%, $\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_2$); Observado C, 47,14; H, 4,27; N, 4,56. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C, 47,08; H, 4,28; N, 4,58%.

b) Ácido 3-carboxi-2-(3,5-diclorofenilamino)-propiónico

Dissolvemos metil-2-(3,5-diclorofenil)amino-3-metoxicarboxilpropionato (131,4 g) em metanol (800 ml) e juntamos

hidróxido de sódio (51,5 g em 600 ml de água). A mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente durante 5 h e a seguir o metanol foi removido sob vácuo e a solução residual foi acidificada a pH 1 de adição cuidadosa de ácido clorídrico concentrado. A solução aquosa foi extraída com acetato de etilo (2x600 ml) e o conjunto das camadas orgânicas foi seco (MgSO_4), filtrado e concentrado in vacuo para obtermos o composto necessário como um sólido branco (11,6 g, m.p. 217°C dec); δ (360MHz), NaOD) 2,47 (1H, dd, $J = 15,1$ e $10,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C$), 2,73 (1H, dd, $J = 15,1$ e $3,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C$), 4,06 (1H, dd, $J = 10,1$ e $3,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C$), 6,62 (2H, d, $J = 1,5$ Hz, 2-H e 6-H), 6,79 (1H, t, $J = 1,5$ Hz, 4-H); m/e 277 (M^+); Observado C, 43,29; H, 3,28; N, 5,02. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C, 43,19; H, 3,26; N, 5,04%.

c) Ácido 2-[N-acetil-N-(3,5-diclorofenilamino)]3-carboxi-propiónico

Suspendemos ácido 3-carboxi-2-(3,5-diclorofenilamino)-propiónico (116 g) em anidrido acético (1000 ml) e aquecemos a 60-70°C sob azoto durante 6 h e a seguir arrefecemos e concentramos in vacuo. O residuo que se obteve foi dissolvido em metanol (500 ml) e juntamos solução de hidróxido de sódio (500 ml de 2,5 N). A mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente durante 14 h e a seguir o metanol foi removido por evaporação. A solução aquosa residual foi lavada com éter dietílico (2x200 ml) e acidificada a pH 1 com ácido clorídrico concentrado e extraída em acetato de etilo (2x500 ml), seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada sob vácuo. O residuo obtido foi digerido com éter dietílico e recolhido por filtração para obtermos o composto em titulo como um sólido branco (128,5 g, m.p. 181°C dec); δ (360MHz, DMSO) 1,79 (3H, s, CH_3), 2,72 (1H, DD, $J = 16,8$ e $6,8$ Hz, $CH_A-CH_B-H_C$), 2,90 (1H, dd, $J = 16,8$ e $6,8$ Hz, $CH_A-CH_B-H_C$), 4,78 (1H, dd, $J = 6,8$ Hz, $CH_A-CH_B-H_C$), 7,48 (2H, d, $J = 1,7$ Hz, 4-H); m/e (Cl^-) 320 ($M+1$).

d) 1-Acetil-2-carboxi-5,7-dicloro-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquivolina

Suspendemos ácido 2-[N-acetil-N-(3,5-diclorofenil)amino]-3-carboxi propiónico (128 g) em diclorometano (1000 ml) e juntamos cloreto de acetil (300 ml). A mistura reagente foi agitada durante a noite à temperatura ambiente sob uma atmosfera inerte, filtrada, e seguir concentrada in vacuo e a seguir seca sob vácuo elevado para obtermos como um sólido quase branco o necessário anidrido succínico substituído (119,8 g); δ (360MHz, $CDCl_3$) 1,97 (3H, s, CH_3), 3,27 (2H, m, $CH_A-CH_B-H_C$), 4,44 (1H, dd, $J = 9,4$ e $7,0$ Hz, $CH_A-CH_B-H_C$), 7,30 (2H, d, $J = 1,6$ Hz, 2-H e 6-H), 7,46 (1H, t, $J = 1,6$ Hz, 4-H). Uma porção deste material (60 g) e

tricloreto de alumínio finamente moído (168 g) foram conjuntamente misturados e aquecidos a 170 °C durante 30 min. Após estes tempo de reacção a mistura foi deixada a arrefecer e juntamos ácido clorídrico 1N arrefecido por gelo cuidadosamente até acabar a efervescencia. A camada aquosa foi decantada e o sólido residual retido e combinado com o produto da segunda reacção efectuada no anidrido remanescente (50,8 g). O sólido foi digerido com etanol absoluto e o composto em titulo foi recolhido por filtração (20,2 g, m.p. 212-213°C); δ (360MHz, DMSO) 2,32 (3H, s, CH₃), 3,04 (1H, dd, J = 17,4 e 1,7Hz, CH_ACH_BH_C), 3,21 (1H, dd, J = 17,4 e 6,6Hz, CH_ACH_BH_C), 5,59 (1H, m, CH_ACH_BH_C), 7,54 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), m/e 301 (M⁺); Observado C, 47,48; H, 3,18; N, 4,49. C₁₂H₉Cl₂NO₄ precisa de C, 47,71; H, 3,00; N, 4,64%.

e) 2-Carboxi-5,7-dicloro-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Suspendemos 1-acetil-2-carboxi-5,7-dicloro-4-oxo-1,2,3,4-terahidroquinolina (21,17 g) em ácido clorídrico 3N (500 ml) e aquecemos a refluxo durante a noite. Após arrefecimento, a solução aquosa foi extraída com acetato de etilo (3x300 ml) e o conjunto das camadas organicas foi lavado com água salgada (1x300 ml), seco (MgSO₄), filtrado e evaporado in vacuo para obtermos o composto em titulo como um sólido amarelo (17,45 g, m.p. 218-219°C); δ (360MHz, DMSO) 2,73 (1H, dd, J = 15,7 e 6,8Hz, CH_ACH_BH_C), 2,92 (1H, dd, J = 15,7 e 6,2Hz, CH_ACH_BH_C), 4,36 (1H, m, CH_ACH_BH_C), 6,67 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H); 6,69 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H); 7,62 (1H, br, s, NH); m/e (FAB) 260 (M+1); Observado: C, 46,10; H, 2,85; N, 5,26. C₁₀H₇Cl₂NO₃ precisa de C, 46,18; H, 2,71; N, 5,39%.

EXEMPLO 2

2-Carboxi-5,7-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Este composto foi preparado pela via apresentada no Exemplo 1 partindo de 3,5-dimetilanilina [m.p. 154-155°C (acetato de etil/hexanol); δ 2,14 (3H,s,CH₃), 2,65 (1H,dd, J = 15,9 e 6,7Hz, CH_ACH_BCH_C), 2,79 (1H,dd, J = 15,9 e 6,2Hz, CH_ACH_BCH_C), 4,18 (1H,ddd, J = 6,7, 6,2 e 2,1Hz, NHCH_ACH_BCH_C), 6,21 (1H,s,6-H ou 8-H); 6,83 (1H,br.s,NH); m/e (FAB) 220 ($M+1$); Observado: C,61,58; H,6,26; N,5,96. C₁₂H₁₃NO₃·0,8H₂O precisa de C,61,69; H,6,30; N,5,99%.

EXEMPLOS 3 E 4

Trans e cis-2-Carboxi-5,7-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Estes compostos foram preparados pela via apresentada no Exemplo 1 usando 3,5-dimetil anilina e dietiloxalpropionato como materiais de partida na primeira etapa. Os isômeros cis e os trans foram distinguidos por cristalografia de raios X. O isômero trans (Exemplo 3) [m.p. 156-157°C (éter dietílico)]; δ (360MHz,CDCl₃), 1,35(3H,d, J = 7,2Hz,CH₃CH_BCH_A), 2,23(3H,s,CH₃Ar), 2,97(1H,m,CH₃CH_BCH_A), 3,97(1H,d, J = 4,9Hz,CH₃CH_ACH_B), 6,40(2H,s,6-H e 8-H); m/e 233 (M^+), 188(100%,-CO₂H); Observado: C,66,73; H,6,50; N,5,95. C₁₃H₁₅NO₃ precisa de C,66,94; H,6,48; N,6,00%. O isômero cis (Exemplo 4) (óleo); δ (250MHz,CDCl₃), 1,17(3H,d, J = 7,2Hz,CH₃CH_BCH_A), 2,24(3H,s,CH₃Ar), 2,57(3H,s,CH₃Ar), 2,95(1H,dq, J = 7,2 e 4,0 Hz,CH₃CH_BCH_A), 4,43(1H,d, J = 4,0Hz,CH₃CH_BCH_A), 4,90(1H,br.s,NH), 6,40(1H,s,6-H e 8-H); m/e 233 (M^+), 188(100%,-CO₂H); Observado: C,64,97; H,6,53; N,5,72. C₁₃H₁₅NO₃·0,4H₂O precisa de C,64,93; H,6,62; N,5,82%.

EXEMPLO 5

Trans-4-terciário-butiloxicarbonilamino-2-carboxi-5,7-
-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) 5,7-Dicloro-4-hidroxiimino-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-
tetrahydroquinolina

A uma solução de 2-carboxi-5,7-dicloro-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 1) (14,85 g, 57,1 mmol) em metanol (300 ml) juntamos hidrocloreto de hidroxilamina (4,17 g, 60,0 mmol) seguida por piridina seca (4,85 ml, 60,0 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 2 horas. A mistura foi a seguir arrefecida, e juntamos uma solução de metanol saturado com ácido clorídrico (50 ml) e a reacção foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto durante 17 horas. O solvente foi removido in vacuo e o residuo foi dividido entre água (300 ml) e éter dietílico (300 ml). a fase aquosa foi de novo extraída com éter dietílico (2 x 300 ml) e o conjunto das camadas organicas foi lavado com solução aquosa de ácido citrico 0,5 M (1 x 200 ml), solução saturada de hidrogeno bicarbonato de sódio (2 x 200 ml), água salgada (1 x 200 ml), e a seguir seca ($MgSO_4$) e o solvente foi removido sob vácuo para obtermos o composto em titulo (15,1 g) como um sólido castanho (m.p. 216-217°C); δ (360 MHz, DMSO) 2,79 (1H, dd, $J = 15,4$ e 6,1 Hz, $CH_ACH_BH_C$), 3,25 (1H, dd, $J = 15,4$ e 5,8 Hz, $CH_ACH_BH_C$), 3,64 (3H, s, CO_2CH_3), 4,23 (1H, m, $CH_ACH_BH_C$), 6,70 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,82 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,01 (1H, br, s, NH), 11,41 (1H, s, NOH); m/e 288 (M^+); 213 (100%); Observado: C, 45,75; H, 3,50; N, 9,51; $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O_3$ precisa de C, 45,70; H, 3,49; N, 9,69%.

b) Cis e trans-4-terciário-butiloxicarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de 5,7-dicloro-4-hidroximino-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (8,0 g, 27,7 mmol) em ácido acético glacial (240 ml) juntamos zinco em pó (12,0 g, 18 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 60-65°C, sob uma atmosfera de azoto, com agitação durante 4 horas. A mistura reagente foi deixada arrefecer, e a seguir filtrada e o filtrado foi evaporado in vacuo. O residuo foi redissolvido em acetato de etilo (400 ml), lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 200 ml) e solução saturada de água salgada (1 x 200 ml) e a seguir seco (MgSO₄), filtrado e concentrado sob vácuo para obtermos uma espuma castanha (6,60 g). A uma solução desta espuma em dicloroetano (350 ml) juntamos di-terciário-butildicarbonato (12,0 g, 55 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 65 horas sob uma atmosfera de azoto. A mistura reagente juntamos N,N-dimetiletilenediamina (6,6 ml, 60 mmol) e a agitação continuou durante mais 2 horas. A mistura reagente foi lavada sucessivamente com solução de ácido citrico 0,5M (2 x 200 ml) e água salgada (1 x 200 ml), seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi removido sob vácuo para obtermos um sólido oleoso (5,8 g). Este foi purificado por cromatografia "flash" usando 20% de acetato de etilo em éter de petróleo (bp 60-80°C) como eluente para obtermos uma mistura de isómeros cis e trans. A digestão desta mistura com éter dietílico originou um sólido o qual foi recolhido por filtração e foi recristalizado a partir de acetato de etilo quente/éter de petróleo (bp 60-80°C) para obtermos, como agulhas incolores, o isómero menos polar Trans-4-terciáriobutiloxicarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1,33 g, m.p. 210-211 °C). A purificação das águas-mãe por cromatografia Lobar de fase normal usando 15% de acetato de etilo em éter de petróleo (bp 60-80°C) seguida por recristalização a

partir de acetato de etilo quente/éter de petróleo (bp 60 -80°C) para obtermos, o isómero mais polar Cis-4-terciáriobutiloxicarbonil-amino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,43 g, m.p. 172-173 °C). Dados para trans: δ (360MHz, CDCl₃), 1,66 (1H, ddd, J = 13,1, 12,7 e 3,6Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 1,48 (9H, s, C(CH₃)₃), 2,61 (1H, dm, J = 13,1Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,00 (1H, dd, J = 12,7 e 3,0Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,52 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,84 (1H, br, s, NH), 4,98 (1H, br, s, NH), 6,53 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H); m/e (CI⁺) 375 (M⁺); Observado: C, 51,34; H, 5,43; N, 7,46; C₁₆H₂₀Cl₂N₂O₄ precisa de C, 51,21; H, 5,37; N, 7,47%. Dados para isómero cis: δ (360MHz, CDCl₃), 1,43 (9H, s, C(CH₃)₃), 2,05 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,88 (1H, dm, J = 14,2Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,08 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,34 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,58 (1H, br, s, NH), 4,90 (1H, br, s, NH), 6,56 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H); m/e 374 (M⁺), 198 (100%, M-NHCO₂tBu, C₂H₅ e H); Observado: C, 51,37; H, 5,40; N, 7,55; C₁₆H₂₀Cl₂N₂O₄ precisa de C, 51,21; H, 5,37; N, 7,47%.

c) Trans-4-terciário-butiloxicarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-4-terciário-butiloxicarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,153 g, 0,408 mmol) em tetrahydrofurano (10 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (0,45 ml de uma solução 1,0 M, 0,45 mmol) seguidos por água destilada (3 ml) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi a seguir evaporada à securo sob vácuo e o residuo foi redissolvido em água (40 ml). A solução foi ajustada a pH 1 com ácido clorídrico diluído e a mistura foi extraída com acetato de etilo (2 x 30 ml). O conjunto dos extractos orgânicos foi lavado com água salgada e a seguir seco (MgSO₄), e concentrado in vacuo para obtermos um óleo a partir do qual obtivemos duas colheitas do

produto em bruto por recristalização a partir de éter dietílico/éter de petróleo (bp 60-80°C). O material combinado foi dissolvido em metanol e evaporado sob vácuo para originar um óleo o qual foi recristalizado a partir de éter dietílico para obtermos o composto em título puro na forma de cristais incolores (0,071 g, m.p.193-195°C); δ (360MHz, DMSO) 1,40 (9H,s,C(CH₃)₃), 1,61 (1H,ddd, J = 12,6, 11,9 e 4,0Hz,CH_ACH_BH_CCH_D), 2,10 (1H,dm, J = 12,6Hz,CH_ACH_BH_CCH_D), 3,84 (1H,dm, J = 11,9Hz,CH_ACH_BH_CCH_D), 4,75 (1H,m,CH_ACH_BH_CCH_D), 6,63 (1H,d, J = 2,0 Hz,6-H ou 8-H), 6,68 (1H,d, J = 7,4Hz,CONHCH); m/e (FAB) 361 (M +1); Observado: C,49,82; H,5,10; N,7,62; C₁₅H₁₈Cl₂N₂O₄ precisa de C,49,88; H,5,02; N,7,76%.

EXEMPLO 6

Cis-4-terciário-butiloxicarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de cis-4-terciário-butiloxicarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (220 mg, 0,587 mmol) em tetrahydrofurano (10 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (0,65 ml de uma solução 1,0 M, 0,65 mmol) seguidos por água destilada (5 ml) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas. A mistura foi a seguir evaporada à secura e o residuo foi redissolvido em água (50 ml). A solução foi lavada com éter dietílico (20 ml) e a camada aquosa foi acidificada a pH 1 com ácido clorídrico diluído e a mistura foi extraída com acetato de etilo (2 x 30 ml). O conjunto das camadas orgânicas foi lavado com água (30 ml) e água salgada (30 ml) e a seguir seco (MgSO₄) e evaporado para obtermos um sólido o qual foi digerido com éter dietílico/éter de petróleo bp 60-80°C (1:6) para obtermos o composto em título puro na forma de um sólido incolor (0,161 g, m.p.186-188°C); δ (250MHz, CDCl₃) 1,54

(9H, s, C(CH₃)₃), 1,76 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,92 (1H, dm, J = 14,0 Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 3,82 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,86 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,00 (1H, br, s, NH), 6,56 (1H, d, J = 3,0 Hz, 6-H ou 8-H), 6,63 (1H, br, s, 6-H ou 8-H); m/e (FAB) 361 (M⁺); Observado: C, 49,69; H, 5,03; N, 7,73; C₁₅H₁₈Cl₂N₂O₄ precisa de C, 49,88; H, 5,02; N, 7,76%.

EXEMPLO 7

Hidrocloreto de trans-4-amino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de trans-4-terciário-butiloxicarbonil-amino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (80 mg, 0,222 mmol) em acetato de etilo (3 ml) juntamos ácido clorídrico em acetato de etilo (3 ml de uma solução aproximadamente 5M) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi digerido com acetato de etilo. O sólido obtido foi recolhido por filtração para obtermos o composto em título puro na forma de um sólido incolor (0,054 g, m.p. 184-188°C); δ (360MHz, D₂O) 2,10 (1H, ddd, J = 14,8, 3,4 e 2,4 Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,62 (1H, ddd, J = 14,8, 3,4 e 2,4 Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,09 (1H, dd, J = 13,3 e 3,4 Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,91 (1H, dd, J = 4,3 e 2,4 Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,80 (1H, d, J = 2,0 Hz, 6-H ou 8-H), 6,89 (1H, d, J = 2,0 Hz, 6-H ou 8-H); m/e (FAB) 261 (M+1); Observado: C, 39,11; H, 3,81; N, 9,20; C₁₀H₁₀Cl₂N₂O₃.HCl.0,4H₂O precisa de C, 39,04; H, 3,90; N, 9,19%.

EXEMPLO 8

Hidrocloreto de cis-4-amino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de cis-4-terciário-butiloxicarbonil-amino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (100 mg, 0,277 mmol) em acetato de etilo (5 ml) juntamos ácido clorídrico em acetato de etilo (5 ml de uma solução aproximadamente 5M) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas. O solvente foi removido in vácuo e o resíduo foi digerido com acetato de etilo. O sólido obtido foi recolhido por filtração para obtermos o composto em título (0,073 g, m.p. 176-178°C); δ (360MHz, D₂O) 2,42 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,67 (1H, dm, J = 15,6Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,27 (1H, dd, J = 6,6 e 1,7Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,90 (1H, dd, J = 5,6 e 1,4Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,77 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,88 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H); m/e (FAB) 261 ($M+1$); Observado: C, 40,17; H, 3,79; N, 9,23; C₁₀H₁₀Cl₂N₂O₃·HCl precisa de C, 40,36; H, 3,73; N, 9,41%.

EXEMPLO 9

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-benzoilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) Hidrocloreto de trans-4-amino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de trans-4-terciário-butiloxicarbonil-amino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

(1,2 g) em acetato de etilo (25 ml) juntamos uma solução de ácido clorídrico em acetato de etilo (25 M de uma solução aproximadamente 5M) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas após cujo tempo o solvente foi removido in vacuo. O residuo foi digerido com acetato de etilo e o sólido obtido foi recolhido por filtração para obtermos o composto em titulo na forma de um sólido incolor (0,96 g, m.p.192-194°C [sublimado]); δ (360MHz, D_2O) 2,13 (1H,ddd, J = 14,8, 13,2 e 4,4Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,65 (1H,dm, J = 14,8Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,85 (3H,s, CH_3), 4,22 (1H,dm, J = 13,2 e 3,4Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,92 (1H,dd, J = 4,4 e 2,4Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,81 (1H,d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,92 (1H,d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H); m/e (FAB) 275 ($M+1$); Observado: C,42,14; H,4,27; N,8,92. $C_{11}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$ precisa de C,42,40; H,4,21; N,8,99%.

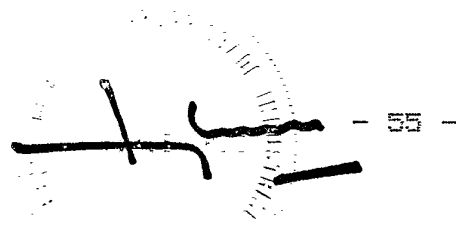
b) Trans-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-4-benzoilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de hidrocloreto de trans-4-amino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,2 g, 0,642 mmol) em diclorometano anidro (15 ml) juntamos trietilamina seca (220ml, 1,4 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto até dissolução completa. A esta solução juntamos cloreto de benzoilo (82 ml, 0,706 mmol) e a agitação continuou durante 17 horas. O solvente foi removido in vacuo e o residuo foi dividido entre acetato de etilo (100 ml) e ácido citrico diluido (150 ml). A camada organica foi sucessivamente lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 50 ml) e água salgada (50 ml) e seca ($MgSO_4$) e evaporada para obtermos o produto em bruto (0,26 g) o qual foi recristalizado a partir de acetato de etilo/éter de petróleo (bp 60-80°C) para obtermos o composto puro em titulo na forma de cristais incolores (0,201 g, m.p.258-259°C); δ (360MHz, DMSO)

1,79 (1H,ddd, $J = 13,3, 12,6$ e $4,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,28 (1H,dm, $J = 13,3$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,73 (3H,s,- CO_2CH_3), 4,09 (1H,dm, $J = 12,6$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,28 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,70 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,91 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H); 6,93 (1H,s,NH), 7,42-7,55 (3H,m,ArH), 7,89 (2H,d, $J = 7,1$ Hz, ArH), 8,72 (1H,d, $J = 7,6$ Hz, PhCONH-); m/e (Cl^+) 379 ($\text{M}+1$)⁺, 122 (100%); Observado: C,56,95; H,4,30; N,7,37; $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ precisa de C,57,01; H,4,25; N,7,39%.

c) Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-benzoilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-5,7-dicloro-2-metoxi-carbonil-4-benzoilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,189 g, 0,499 mmol) em tetrahydrofurano (10 ml) juntamos água destilada (5 ml) seguida por hidróxido de lítio aquoso (1,10 ml de uma solução 0,50 M, 0,549 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente orgânico foi removido sob vácuo e ao residuo aquoso juntamos solução saturada de bicarbonato de sódio (20 ml) e água desionizada (50 ml). A mistura foi lavada com acetato de etilo (2 x 50 ml), e a seguir acidificada a pH 1 com ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etilo (2 x 50 ml). O conjunto dos extractos orgânicos foi lavado com água salgada (50 ml) e a seguir seco (Na_2SO_4), e evaporado para obtermos o produto em bruto (0,16 g) o qual foi digerido com éter dietílico para obtermos duas colheitas do composto em título puro na forma de um sólido cristalino incolor (0,11 g, m.p.233-236°C); δ (360MHz, metanol) 1,82 (1H,ddd, $J = 13,4, 12,7$ e $4,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,55 (1H,dm, $J = 13,4$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,99 (1H,dd, $J = 12,7$ e $2,7$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,41 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,68 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,74 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,40-7,53 (3H,m,ArH), 7,80 (2H,m,ArH), 8,78 (1H,d, $J = 7$ Hz, NH-CO); m/e (FAB⁺) 365 ($\text{M}+1$);



Observado: C,55,62; H,3,90; N,7,56; $C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_3$ precisa de C,55,91; H,3,86; N,7,67%.

EXEMPLO 10

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-acetilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) Trans-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-4-acetil-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de hidrocloreto de trans-4-amino-5,7-dicloro-2-metoxi-carbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,15 g, 0,481 mmol) em diclorometano anidro (15 ml) juntamos trietilamina seca (0,141 ml, 1,01 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto até a dissolução estar completa. A esta solução juntamos cloreto de etilo (38 ml, 0,529 mmol) e a mistura reagente foi agitada sob uma atmosfera de azoto durante mais 5 horas à temperatura ambiente. O precipitado foi recolhido por filtração e foi lavado com diclorometano para obtermos o composto em titulo na forma de um sólido incolor (0,133 g, m.p.280-282°C) (dec.); δ (360MHz, DMSO) 1,64 (1H,ddd, J = 13,0, 12,6 e 3,9Hz, $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$), 1,81 (3H,s, $COCH_3$), 2,15(1H,dm, J = 14,8Hz, $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$), 3,73 (3H,s, CO_2CH_3), 3,93(1H,dd, J = 12,6 e 2,8Hz, $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$), 5,00(1H,m, $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$), 6,68 (1H,d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 6,86(1H,d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 6,88(1H,s,NH), 8,18(1H,d, J = 7,1Hz, $CH_3CONH-CH$); m/e 316 (M^+), 198 (100%, $M-NHCOCH_3$, CO_2Me e H); Observado: C,48,86; H,4,48; N,8,73. $C_{13}H_{14}Cl_2N_2O_3 \cdot 0,1H_2O$ precisa de C,48,95; H,4,49; N,8,78%.

b) Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-acetilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de trans-5,7-dicloro-2-metoxi-carbonil-4-acetilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,12 g, 0,379 mmol) em metanol (5 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (0,42 ml de uma solução 1,0M, 0,42 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 7 horas. A esta mistura juntamos mais hidróxido de lítio aquoso (0,20 ml de uma solução 1,0M, 0,20 mmol) e a mistura foi agitada durante mais 16 horas. A solução foi evaporada à secura in vacuo e o residuo obtido foi redissolvido em água (50 ml). A solução foi acidificada a pH 1 com ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etilo (2 x 30 ml). O conjunto dos extractos foi lavado com água salgada (30 ml) e seco (Na_2SO_4) e evaporada para obtermos o produto em título puro (0,108 g, 223-225pc); δ (360MHz, metanol) 1,70 (1H,ddd, $\underline{J}$ = 13,3, 12,8 e 4,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 1,95 (3H,s, COCH_3), 2,41 (1H,dm, $\underline{J}$ = 13,3Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,92 (1H,dd, $\underline{J}$ = 12,8 e 3,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,17 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H,d, $\underline{J}$ = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,72 (1H,d, $\underline{J}$ = 2,0Hz, 6-H ou 8-H); m/e 302 ($\underline{M}^+$), 198 (100%, $\underline{m}$ - NHCOCH_3 , CO_2H , H)); Observado: C,47,65; H,4,11; N,9,07; $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ precisa de C,47,55; H,3,99; N,9,24%.

EXEMPLO 11

5,7-Dicloro-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-(2-hidroxietoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de 2-carboxi-5,7-dicloro-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1,0 g, 3,85 mmol) em tolueno seco (100 ml) juntamos etano-1,2-diol (2,1 ml, 3,85 mmol) e piridínio tolueno-4-sulfonato (0,19 g, 0,77 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 18 h sob uma atmosfera de azoto. A

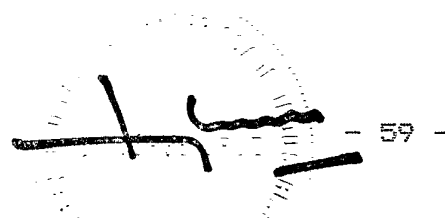
mistura foi arrefecida e diluída com acetato de etilo (100 ml). A solução foi lavada com água (2 x 70ml), seca (Na_2SO_4) e o solvente foi removido sob vácuo para obtermos um óleo (1,28 g) o qual foi purificado por cromatografia "flash" (usando 5% de isopropanol em diclorometano como eluente) para obtermos o produto em bruto na forma de óleo o qual foi recristalizado a partir de éter dietílico para obtermos o composto em título como cristais incolores (0,105 g, m.p. 118-120°C); δ (360MHz, DMSO) 2,16 (1H, dd, $J = 13,6$ e 4,5Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}_C$), 2,29 (1H, dd, $J = 13,6$ e 7,0Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}_C$), 3,57-3,61 (2H, m, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), 4,00-4,15 (7H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}_C$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,83 (1H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 6,63 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,78 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,92 (1H, s, NH); m/e (FAB) 348(M+1); Observado: C, 48,32; H, 4,39; N, 3,95. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ precisa de C, 48,29; H, 3,34; N, 4,02%.

EXEMPLO 12

2-Carboxi-5,7-dicloro-4-(2,4-imidazolidindiona-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de carbonato de amónio mono-hidratado (2,64g, 23,1mmol) em água destilada (50ml) juntamos 2-carboxi-5,7-dicloro-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 1), (1,0g, 3,85mmol) e cianeto de potássio (0,5g, 7,7mmol) e a solução resultante foi aquecida a refluxo durante 48 horas. A mistura reagente foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 48 horas e a seguir levada a refluxo durante mais 24 horas. A esta solução juntamos outra porção de cianeto de potássio (300mg, 4,6mmol) e carbonato de amónio mono-hidratado (1,6g, 14,0mmol) e a solução foi aquecida a refluxo durante 48 horas. A mistura reagente foi arrefecida, acidificada a pH 1 com ácido clorídrico concentrado e agitada à temperatura ambiente durante 80 horas. A mistura foi extraída com acetato de etilo (2 x 50 ml), e o conjunto das camadas orgânicas foi lavado com água

salgada (50ml), seco ($MgSO_4$) e evaporado in vacuo para obtermos um sólido oleoso (0,48g). Este sólido foi dissolvido em solução diluída de hidróxido de sódio (50ml) e a solução resultante foi lavada com éter dietílico (2 x 30 ml). A fase aquosa foi acidificada a pH 1 com ácido clorídrico diluído e o sólido que se formou foi removido por filtração. O filtrado foi extraído com éter dietílico (3 x 30 ml) e acetato de etilo (2 x 30 ml) e o conjunto das camadas orgânicas foi seco sobre sulfato de sódio anidro e evaporado in vacuo para obtermos uma mistura a qual foi purificada por cromatografia "flash" (usando 8% de metanol/5% de ácido acético em diclorometano como eluente) para obtermos um óleo o qual foi recristalizado a partir de éter dietílico/acetato de etilo. O sólido foi recolhido por filtração, redissolvido em metanol e evaporado sob vácuo para obtermos um sólido vítreo o qual foi suspenso em água destilada e seco por congelação para obtermos o composto em título (0,05g, aprox. uma mistura 1:1 de diastereoisômeros) como um sólido quase branco (m.p.: decompõe-se acima de 240°C); δ (360MHz, DMSO) 1,89-2,35(4H, m, 2 x CH_2-CH), 3,90(1H, m, 1 x CH_2CH), 4,18(1H, m, 1 x CH_2CH), 6,67(1H, d, $J = 2,1$ Hz, 1 x 6-H ou 8-H), 6,69(1H, d, $J = 2,1$ Hz, 1 x 6-H ou 8-H), 6,88(1H, d, $J = 2,1$ Hz, 1 x 6-H ou 8-H), 6,91(1H, s, 1 x NH), 6,95(1H, d, $J = 2,1$ Hz, 1 x 6-H ou 8-H), 7,01(1H, s, 1 x NH), 8,00(1H, s, 1 x NH), 8,62(1H, s, 1 x NH), 10,94(1H, s, 1 x CO_2H); m/e (alto T EI) 329 (M^+).



EXEMPLO 13

Cis-2-carboxi-5,7-dicloro-4-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) 5,7-Dicloro-2,4-dietoxicarbonilquinolina e 5,7-dicloro-4-(3,5-dicloroanilo)-2,4-dietoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos 3,5-dicloroanilina (10,95 g) e dietilglutaronato (13,5 g) em diclorometano seco e aquecemos a refluxo durante 14 h. Juntamos éter dietílico, saturado com ácido clorídrico (10 ml) e a mistura reagente foi aquecida a refluxo durante mais 24 h. Após este tempo a solução foi filtrada e o filtrado foi lavado com solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado in vacuo para obtermos um residuo oleoso o qual foi purificado por cromatografia sobre silica gel usando 15 % de acetato de etilo em hexano como eluente para obtermos na forma de um sólido incolor, 5,7-dicloro-2,4-dietoxicarbonilquinolina (2,4g, m.p. 104-106°C); δ (360MHz, CDCl_3), 1,44(3H, t, J = 7,2Hz, CH_3CH_2), 1,49(3H, t, J = 7,2Hz, CH_3CH_2), 4,51(2H, q, J = 7,2Hz, CH_3CH_2), 4,56(2H, q, J = 7,2Hz, CH_3CH_2), 7,77(1H, d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 8,17(1H, s, 3-H) e 8,32(1H, d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H); m/z 342($M+1$), 269 (100%, $M+1 - \text{CO}_2\text{Et}$); Observado: C, 52,58; H, 3,87; N, 4,04. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C, 52,65; H, 3,83; N, 4,09% e 5,7-dicloro-4-(3,5-dicloroanilino)-2,4-dietoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina (0,23g, m.p. 153-154°C); δ (360MHz, CDCl_3), 1,29(6H, t, J = 7,2Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2 \times 2$), 2,34(1H, dd, J = 14,4 e 2,9Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B - \text{CH}_C$), 2,65(1H, dd, J = 14,4 e 12,3Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B - \text{CH}_C$), 4,27(5H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2 \times 2$ e H_C), 4,91(1H, br, NH), 5,54(1H, br, NH), 6,28(2H, d, J = 1,8Hz, prótons orto anilino), 6,64(1H, d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 6,68(1H, d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H); m/z 506 e 504 (M^+), 433 (100%, $M - \text{CO}_2\text{Et}$); Observado: C, 49,95; H, 4,07; N, 5,51. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_4$ precisa de C, 49,83; H, 3,98; N, 5,53%.

b) 2-Carboxi-5,7-dicloro-4-etoxycarbonilquinolina

Dissolvemos 5,7-dicloro-2,4-dietoxycarbonilquinolina (0,5g) em 60% de metanol aquoso (70 ml) e juntamos hidróxido de sódio (0,42 g, 5 equivalentes molares). A mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h e a seguir aquecida sob refluxo durante 4 h e o metanol foi removido por evaporação rotativa. O residuo foi diluido para obtermos um volume de 50 ml, acidificado a pH 1 com ácido clorídrico concentrado, e extraído com éter dietílico (3 x 50 ml). Juntamos as camadas organicas, secamos (Na_2SO_4), filtramos e o solvente foi removido por evaporação para obtermos um residuo o qual foi purificado por cromatografia sobre silica gel com 10% de metanol e 1% de ácido acético em diclorometano como eluente para obtermos, como um sólido incolor, 2-carboxi-5,7-dicloro-4-etoxycarbonil-quinolina (0,35 g, m.p. 152-154°C); δ (360MHz, DMSO), 1,35(3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$, CH_3CH_2), 4,45(2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$, CH_3CH_2), 8,16(1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 8,18(1H, s, 3-H), 8,34(1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); m/e 313(M^+), 196 (100%, $\text{M}-\text{CO}_2\text{H}$ e CO_2Et); Observado: C, 49,55; H, 2,93; N, 4,44. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C, 49,71; H, 2,89; N, 4,46%.

c) Cis-2-carboxi-5,7-dicloro-4-etoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos 2-carboxi-5,7-dicloro-4-etoxycarbonilquinolina (1,6g) em etanol (100 ml) e suspendemos óxido de platina (0,16g) na solução. A mistura reagente foi agitada sob a pressão de uma atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente, e a seguir filtrada e concentrada in vacuo. A cromatografia sobre SiO_2 com 2,5% de metanol, 0,5% de ácido acético e 975 de diclorometano originou, na forma de um sólido incolor, cis-2-carboxi-5,7-dicloro-4-etoxi-carbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,9g, m.p. 160-162°C), δ (360MHz, DMSO) 1,15 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$, CH_3CH_2), 2,17(1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,52(1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,85 (1H, dd, $J =$

7,1 e 3,1Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,98 (3H,m, CH_3CH_2 e $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,70 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); 6,87 (1H,br,s, NH); m/e 317 (M^+), 198 (100%, $M - \text{CO}_2\text{H}$, CO_2Et e H); - Observado: C, 49,12; H, 4,18; N, 4,27; $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C, 49,08; H, 4,22; N, 4,40%.

EXEMPLO 14

2-Carboxi-5,7-dicloro-4-(3,5-dicloroanilino)-4-etoxi-carbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos 5,7-dicloro-4-(3,5-dicloroanilino)-2,4-di-etoxi-carbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,22g) em metanol aquoso (10 ml), juntamos hidróxido de sódio (0,087g, 5 equivalentes molares) e a mistura reagente foi agitada durante 14 h à temperatura ambiente. A solução foi concentrada in vacuo, e a seguir diluída com água (30 ml) e lavada com éter dietílico. A camada aquosa foi acidificada a pH 1 com ácido clorídrico concentrado e extraída com éter dietílico (2 x 30 ml). O conjunto das camadas orgânicas foi seco (Na_2SO_4), filtrado e evaporado para obtermos um resíduo o qual foi digerido com éter dietílico/hexano e recolhido por filtração para obtermos 2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3,5-dicloro-anilino)-4-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina na forma de um sólido incolor (0,15g, m.p. 92-94°C); δ (360MHz, CDCl_3) 1,28 (3H,t, $J = 7,1\text{Hz}$, CH_3CH_2), 2,37 (1H,dd, $J = 14,3$ e $3,1\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}_C$), 2,72 (1H,dd, $J = 14,3$ e $11,9\text{Hz}$, $\text{CH}_{A\text{HB}}\text{CH}_C$), 4,33 (2H,dq, $J = 7,1$ e $2,1\text{Hz}$, CH_3CH_2), 4,41 (1H,dd, $J = 11,9$ e $3,0\text{Hz}$, $\text{CH}_{A\text{HB}}\text{CH}_C$), 6,28 (2H,d, $J = 1,7\text{Hz}$, prótons orto anilina), 6,61 (1H,t, $J = 1,7\text{Hz}$, prótons para anilina), 6,66 (1H,d, $J = 2,1\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,69 (1H,d, $J = 2,1\text{Hz}$, 6-H ou 8-H).

EXEMPLO 15

Cis-2-carboxi-5,7-dicloro-4-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) 5,7-Dicloro-2,4-dimetoxycarbonilquinolina

Dissolvemos 3,5-dicloroanilina (73,35g) e glutaconato de dimetilo (100g, 1,25meq) em diclorometano (800 ml) e agitamos à temperatura ambiente durante 36h após cujo tempo juntamos eterato trifluoreto de boro (100ml) e a mistura reagente foi agitada durante mais 48 h. A reacção foi arrefecida com solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio (100ml) e a camada organica foi separada, lavada com água salgada (2 x 200ml), seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada in vacuo. O residuo foi purificado por cromatografia sobre silica gel, com 15% de acetato de etilo em hexano como eluente, e a recristalização a partir de metanol originou um sólido incolor 5,7-dicloro-2,4-dimetoxycarbonil-quinolina (28g, m.p. 116-118°C); δ (360MHz, $CDCl_3$) 4,04(3H, s, CH_3), 4,10(3H, s, CH_3), 7,77(1H, d, $J = 2,2Hz$, 6-H ou 8-H), 8,19(1H, s, 3-H), 8,31(1H, d, $J = 2,2Hz$, 6-H ou 8-H), m/e 313 (M^+), 255 (100%, $M+1-CD_2CH_3$); Observado: C, 49,43; H, 2,91; N, 4,42; $C_{13}H_9NO_4Cl_2$ precisa de C, 49,71; H, 2,89; N, 4,46%.

b) 2-Carboxi-5,7-dicloro-4-metoxycarbonil-quinolina

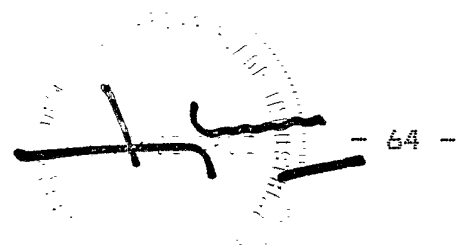
Dissolvemos 5,7-dicloro-2,4-dimetoxiquinolina (5g) em 50% metanol aquoso e juntamos hidróxido de sódio (0,7g, 1,1 equivalentes molar). Após agitação à temperatura ambiente durante 24 h a mistura reagente foi evaporada sob vácuo e o residuo dissolvido em água (5000 ml). A parte aquosa foi lavada com éter dietílico (250 ml) e a seguir acidificada a pH 1 com ácido clorídrico concentrado e extraída com diclorometano (3 x 200 ml).

O conjunto das camadas diclorometano foi seco (Na_2SO_4), filtrado, e concentrado in vacuo para obtermos o composto em título como um sólido amarelo (4,8g, m.p. 169-171°C); δ (360MHz, CDCl_3), 4,05(3H, s, CH_3), 7,82(1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 8,20(1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 8,28(1H, s, 3-H) m/e 299 (M^+), 264 (100%, $\text{M}-\text{Cl}$); - Observado: C, 46,92; H, 2,57; N, 4,59; $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_4 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 46,90; H, 2,56; N, 4,56%.

c) Cis-2-carboxi-5,7-dicloro-4-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos 2-carboxi-5,7-dicloro-4-metoxycarbonil-quinolina (4,8g) em metanol (300 ml) e suspendemos óxido de platina (0,48g) na solução. A agitação rápida sob uma atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente durante 75 minutos, seguida por filtração e evaporação originou um produto em bruto o qual foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com 2,5% de metanol, 0,5% de ácido acético e 97% de diclorometano como eluente para obtermos o produto em título como um sólido incolor (1,3g, m.p. 154-156°C); δ (360MHz, DMSO), 2,23(1H, ddd, $J = 13,9, 7,1$ e $5,3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,66(1H, dt, $J = 13,9$ e $4,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,57(3H, s, CH_3), 3,86 (1H, dd, $J = 7,1$ e $4,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,91 (1H, multiplo amplo, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,74(1H, s amplo, NH), 6,56(1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,58(1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); m/e 303 (M^+), 198 (100%, $\text{M}-\text{H}$, CO_2H e CO_2Me); Observado: C, 47,62; H, 3,60; N, 4,66; $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C, 47,39; H, 3,65; N, 4,61%.

Também isolado como sub-produto principal foi o ester dimetilico correspondente (2,4g, m.p. 152-153°C); δ (360MHz, DMSO), 2,28(1H, ddd, $J = 14,0, 7,1$ e $5,4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,80(1H, dt, $J = 14,0$ e $3,5\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,64(3H, s, CH_3), 3,67(3H, s, CH_3), 3,94(1H, dd, $J = 7,0$ e $3,1\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,06(1H, dd,



$\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,63(1H,d, J = 1,8Hz,6-H ou 8-H), 6,67(1H,d, J = 1,8Hz,6-H ou 8-H); m/e 317 (M^+), 198 (100%, $M-H$, CO_2Me e CO_2Me);
Observado: C,49,05; H,4,13; N,4,41; $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C,49,08; H,4,12; N,4,40%.

EXEMPLO 16

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

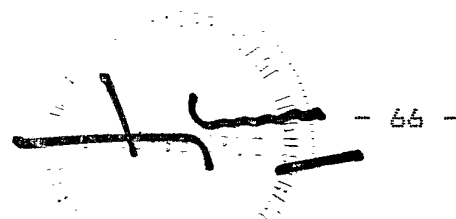
a) Trans-5,7-dicloro-2,4-dimetoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos 5,7-dicloro-2,4-dimetoxycarbonilquinolina (2g) em ácido acético glacial (15ml) e juntamos cianoborohidreto de sódio (2,4g, 6 equivalentes molares) em porções durante um período de 15 minutos. A mistura reagente foi aquecida a 50°C durante 1h e a seguir agitada à temperatura ambiente durante 14 h. A solução foi diluída com diclorometano (30 ml) e juntamos uma solução de hidróxido de sódio a 50% arrefecida por gelo até atingirmos o pH de 14. A mistura bifásica foi agitada vigorosamente durante 2h e a seguir juntamos mais diclorometano (50ml) e as duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 100 ml) e o conjunto das camadas orgânicas foi lavado com água salgada, seco, (Na_2SO_4), filtrado e concentrado in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando primeiro 70% de diclorometano em hexano e a seguir 100% de diclorometano como eluentes para obtermos o isômero menos polar, trans-5,7-dicloro-2,4-dimetoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, como um sólido incolor (1,3g,m.p. 113-114°C); δ (360MHz, CDCl_3), 1,88(1H,ddd, J = 13,4, 12,2 e 5,9Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,67(1H,dt, J = 13,4 e 2,6Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,74(3H,s, CH_3), 3,827(3H,s, CH_3), 4,04(1H,dd, J = 12,2 e 3,2Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$),

4,06(1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,74(1H,s amplo,NH), 6,56 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$,6-H ou 8-H), 6,73(1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$,6-H ou 8-H); m/e 317 (M^+), 198 (100%, $\text{M}-\text{H}$, CO_2Me e CO_2Me); Observado: C,49,13; H,4,17; N,4,35; $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C,49,08; H,4,12; N,4,40%. Foi também isolado o diester cis (0,64g) o qual era identico ao sub-produto isolado no Exemplo 15c.

b) Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-metoxi-carbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos trans-5,7-dicloro-2,4-dimetoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1,13g) em 50% de metanol aquoso (80 ml) e juntamos hidróxido de sódio (0,16g, 1,1 equivalentes molares). A solução foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente e a seguir foi concentrada in vacuo e redissolvida em água (40 ml). A solução aquosa foi lavada com éter dietílico (2 x 20 ml) e a seguir foi acidificada a pH 1 com ácido clorídrico 1N e extraída com éter dietílico (2 x 50 ml), seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente evaporado para obtermos um óleo. Este foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com 2,5% de metanol, 0,5% de ácido acético e 97% de didlorometano como eluente para obtermos, como sólido incolor trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,85g, .p. 160°C dec); δ (360MHz, DMSO), 1,91 (1H,ddd, $J = 13,4, 11,7$ e $6,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,41(1H,ddd, $J = 13,4, 11,7$ e $6,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,65 (3H,s, CH_3), 3,79(1H,dd, $J = 11,7$ e $3,2\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,96 (1H,dd, $J = 6,0$ e $2,5\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66(1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,83(1H,d, $J = 2,1\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); m/e 303 (M^+), 198 ($\text{M}-\text{H}$, CO_2H , CO_2Me); Observado: C,47,31; H,3,70; N,4,57. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C,47,39; H,3,65; N,4,61%.



EXEMPLO 17

Cis-4-benziloxicarbonil-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) Cis-2,4-dicarboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos cis-5,7-dicloro-2,4-dimetoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,55g) (obtido como um sub-produto descrito nos Exemplos 15c e 16a) em 50% de metanol aquoso (60ml) com hidróxido de sódio (1g) e aquecemos a refluxo durante 14h. Os solventes foram evaporados in vacuo e o residuo foi redissolvido em água (50 ml) e lavado com éter dietílico (1 x 30 ml). A camada aquosa foi acidificada a pH 1 com ácido clorídrico 1N e extraída com éter dietílico (3 x 100 ml). O conjunto das camadas orgânicas foi seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado in vacuo para obtermos um residuo o qual foi purificado por recristalização a partir de éter dietílico/hexano para obtermos, na forma de um sólido branco, cis-2,4-dicarboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, (0,37g, m.p. 225-227°C); δ (360MHz, DMSO), 2,19(1H, m, $-\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{H}_\text{C}\text{CH}_\text{D}-$), 2,55(1H, dm, $\text{J} = 13,8\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{H}_\text{C}\text{CH}_\text{D}$), 3,76(1H, dd, $\text{J} = 7,3$ e $3,5\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{H}_\text{C}\text{CH}_\text{D}$), 3,99(1H, m, $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{H}_\text{C}\text{CH}_\text{D}$), 6,64(1H, d, $\text{J} = 2,1\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,71(1H, d, $\text{J} = 2,1\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,81(1H, br, d, $\text{J} = 2,6\text{Hz}$, NH); m/e 289 (M^+), 198 (100%, $\text{M}-\text{H}$, CO_2H e CO_2H); Observado: C, 45,54; H, 3,20; N, 4,75. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C, 45,54; H, 3,13; N, 4,83%.

b) Cis-2,4-dibenziloxicarbonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina e trans-2,4-dibenziloxi-carbonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos cis-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,47g) em dimetilformamida (30 ml) com carbonato de potássio (1,12g). Após 15 minutos de agitação à temperatura ambiente juntamos brometo de benzilo (0,43 ml) e a mistura reagente foi agitada durante 14 h à temperatura ambiente. A dimetilformamida foi removida sob vácuo elevado num evaporador rotativo e o residuo foi dividido entre água (50 ml) e diclorometano (2 x 75 ml). O conjunto das camadas organicas foi seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado in vacuo para obtermos um óleo o qual foi purificado por cromatografia sobre sílica gel para obtermos, como sólido incolor, o isômero mais polar cis-2,4-dibenziloxicarbonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,23g, m.p. 112-114°C); e o solvente menos polar trans-2,4-dibenziloxicarbonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,35g, m.p. 150-152°C).

Dados para cis: δ (360MHz, CDCl_3), 2,43 (1H,ddd, J = 13,9, 7,2 e 5,1Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,80 (1H,dt, J = 13,9 e 4,4Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,01 (1H,dd, J = 7,2 e 4,4Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,05 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,64 (1H,br,s,NH), 5,04 (4H,m, $\text{PhCH}_2 \times 2$), 6,56 (1H,d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,77 (1H,d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H); 7,31 (10H,m, $\text{Ph} \times 2$); m/e 469 (M^+) (91, 100% PhCH_2).

Dados para trans: δ (360MHz, CDCl_3), 1,89 (1H,ddd, J = 13,5, 11,2 e 5,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,68 (1H,dm, J = 13,5Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,02 (1H,dd, J = 12,2 e 3,1Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,09 (1H,dd, J = 5,9 e 2,1Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,72 (1H,br,s,NH), 5,16 (2H,s, PhCH_2), 5,21 (2H,s, PhCH_2), 6,54 (1H,d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 6,72 (1H,d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 7,35 (10H,m, $\text{Ph} \times 2$); m/e 469 (M^+).

c) Cis-2-benziloxicarbonil-2-carboxi-1,2,3,4--tetra-
hidroquinolina

Dissolvemos cis-2,4-dibenziloxicarbonil-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,23g) em 50% de metanol aquoso (30 ml) e juntamos hidróxido de sódio 1N (0,54 ml, 1,1 equivalentes molares) e a mistura reagente foi agitada durante 14h à temperatura ambiente. Os solventes foram evaporados in vacuo e o residuo obtido foi dissolvido em água (30 ml) e lavado com éter dietílico (2 x 20 ml). A camada aquosa foi acidificada a pH 1 com ácido clorídrico e extraída com éter dietílico (2 x 30 ml) e a seguir foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada in vacuo para obtermos um residuo o qual foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com 2,5% de metanol, 0,5% de ácido acético e 97% de dicloro-
metano como eluente. O sólido obtido por evaporação foi recristalizado a partir de éter dietílico/hexano para obtermos, na forma de um sólido incolor, cis-4-benziloxicarbonil-2-carboxi-
-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, (0,027g, m.p. 144°C dec); δ (360MHz, CDCl_3), 2,35 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,81 (1H, dm, $\underline{J} = 13,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,03 (2H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,07 (2H, s, PhCH_2), 6,57 (1H, d, $\underline{J} = 1,5\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,77 (1H, d, $\underline{J} = 1,5\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,32 (5H, m, Ph), m/e 379 (M^+), 198 (100%); Observado: C, 56,53; H, 4,00; N, 3,65. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C, 56,86; H, 3,98; N, 3,68%.

EXEMPLO 18

Trans-4-benziloxicarbonil-1,2-carboxi-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

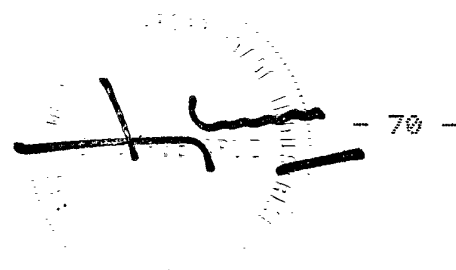
Tratamos trans-2,4-dibenziloxicarbonil-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,35 g) (Exemplo 17b) sob as condições descritas no Exemplo 17c para obtermos o composto em titulo (0,045 mg, m.p. 124-126°C) (éter dietílico/hexano); δ (360MHz, CDCl_3), 1,95 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,71 (1H, dm, $\underline{J} =$

12,6Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,08 (1H, dd, $J = 12,3$ e $3,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,13 (1H, dd, $J = 5,8$ e $2,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,19 (2H, s, PhCH_2), 6,56 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,75 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, 6-H ou 8-H); 7,33 (5H, m, Ph); m/e 380 ($M+1$) (91, 100% PhCH_2); Observado: C, 56,12; H, 4,07; N, 3,56. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_4 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 56,33; H, 4,04; N, 3,65%.

EXEMPLO 19

(Cis/trans)-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Juntamos cis-2-carboxi-5,7-dicloro-4-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 13) (0,317g, 0,001mol) a uma solução pre-formada de ácido de acetamida (0,148, 0,002mol) e hidreto de sódio (0,075g de 80% de dispersão em óleo, 0,0025m) em THF seco (30 ml) à temperatura ambiente. A mistura reagente foi aquecida a 60°C durante 2h, arrefecida e deitada em ácido clorídrico diluído (20ml). A solução foi extraída com éter dietílico (3 x 50 ml), seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada in vacuo para obtermos um residuo o qual foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com 5% de metanol e 1% de ácido acético em diclorometano para obtermos (na forma de uma espuma incolor) uma mistura 1:1 dos compostos em título (0,105 g); δ (360MHz, CDCl_3), 2,07-2,91 (2H, m, 2 x $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,30 e 2,38 (3H, 2s, 2 x CH_3), 4,12 (1H, m, 2 x $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,68 (1H, dd, $J = 6,8$ e $3,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,77 (1H, dd, $J = 5,8$ e $2,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,62 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,65 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H); 6,75 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H); m/e (Cl^+) 328 ($M+1$) 198 (100%, $M-H$, CO_2H , oxadiazol); Observado: C, 47,40; H, 3,48; N, 12,66. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ precisa de C, 47,58; H, 3,38; N, 12,81%.



EXEMPLO 20

Cis-4-aminocarbonil-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) 2,4-Dicarboxi-5,7-dicloroquinolina

Dissolvemos 5,7-dicloro-2,4-dimetoxicarbonilquinolina (Exemplo 15a) (20 g) em 50% de metanol aquoso (700 ml) com hidróxido de sódio (35,8 g) e a solução foi aquecida a refluxo durante 18 h. Após arrefecimento, o metanol foi removido por evaporação e o residuo foi diluido com água a um volume de aproximadamente 700 ml. Juntamos ácido clorídrico concentrado à solução aquosa a 90°C e o sólido branco produzido foi filtrado enquanto o filtrado ainda estava quente. O sólido foi seco numa mufla de vácuo a 100°C (20 mm de Hg) durante 48 h para obtermos o composto em título (19,5 g, m.p. 246°C); δ (360MHz, DMSO) 8,07 (1H, s, 3-H), 8,13 (1H, d, J = 2,2Hz, 6-H ou 8-H), 8,32 (1H, d, J = 2,2Hz, 6-H ou 8-H); m/e 354 (M^+); Observado: C, 43,48; H, 2,45; N, 4,58. $C_{11}H_5Cl_2NO_4 \cdot H_2O$ precisa de C, 43,45; H, 2,32; N, 4,61%.

b) 4-Carboxi-5,7-dicloro-2-metoxicarbonilquinolina

Juntamos 2,4-dicarboxi-5,7-dicloroquinolina a metanol (pre-saturado com ácido clorídrico seco) (500 ml) e a solução foi deixada à temperatura ambiente durante 1 h. Após este tempo o volume de solvente foi reduzido a aproximadamente 100 ml e o sólido branco que precipitou foi recolhido por filtração e seco numa mufla de vácuo a 100°C (20 mm de Hg) durante 2 h para obtermos o composto em título (18,5 g, m.p. 260-262°C); δ (250MHz, DMSO) 3,98 (3H, s, CH_3), 8,11 (1H, s, 3-H), 8,15 (1H, d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 8,36 (1H, d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H); m/e 299

- 71 -

(M^+) 241 (100%, $M-CD_2CH_3 + H$); Observado: C, 47,58; H, 2,42; N, 4,62. $C_{12}H_7Cl_2NO_4 \cdot 0,2H_2O$ precisa de C, 47,46; H, 2,46; N, 4,61%.

c) 4-Clorocarbonil-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-quinolina

Dissolvemos 4-carboxi-5,7-dicloro-4-metoxycarbonil-quinolina (15,2 g) em cloreto de tionilo (300 ml) e a solução foi aquecida a 60°C durante 3h. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo seco sob um vácuo elevado durante 14 h para obtermos, na forma de um sólido branco, o composto em título (16,5 g) o qual era puro por nmr; δ (360MHz, $CDCl_3$) 4,12 (3H, s, CH_3), 7,83 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 8,25 (1H, s, 3-H), 8,35 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H); m/e 317 (M^+), 282 (100%, $M-Cl$).

d) Cis-4-aminocarbonil-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina e trans-4-aminocarbonil-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos 4-Clorocarbonil-5,7-dicloro-2-metoxycarbonilquinolina (1,5 g) em tetrahydrofurano seco (20 ml) a 0°C e juntamos de uma só vez uma solução de tetrahydrofurano arrefecida por gelo (150 ml), pre-saturada com gás amoníaco. Após 30 minutos de agitação à temperatura ambiente o sólido branco que precipitou foi recolhido por filtração e seco (1,4 g). Uma parte deste sólido (1 g) foi suspensa em ácido acético glacial (20 ml) e juntamos em porções cianoborohidreto de sódio (1,3 g). Após adição completa a mistura reagente foi aquecida durante 2 h à temperatura de 50°C. A solução foi diluída com diclorometano (até um volume total de 100 ml) e juntamos cuidadosamente uma solução de 50% de hidróxido de sódio arrefecida por gelo até atingirmos um pH de 14. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi re-extraída com diclorometano (2 x 100 ml). O conjunto das

camadas orgânicas foi seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado in vacuo para obtermos um residuo o qual foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com 2% de metanol em diclorometano para obtermos, como o isômero menos polar trans-4-aminocarbonil-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,15g, m.p. 217-229°C [recristalizado a partir de metanol]); δ (360MHz, DMSO), 1,83 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,32 (1H,dm, J = 13,2Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,72 (3H,s, CH_3), 3,78 (1H, dd, J = 5,8 e 2,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,01 (1H,dd, J = 12,2 e 2,1Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,63 (1H,d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 6,66 (1H,br,s,NH), 6,78 (1H,d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H); 7,02 (1H,br,s,NH), 7,51 (1H,br,s,NH); m/e 302 (M^+), 198 (100%, $M-H$, CONH_2 e CO_2CH_3); Observado: C,47,46; H,3,95; N,9,18. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ precisa de C,47,55; H,3,99; N,9,24%; e como isômero mais polar o cis-4-aminocarbonil-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,14g, m.p. 203-204°C; δ (360MHz, DMSO), 2,05 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,52 (1H,m, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,54 (3H,s, CH_3), 3,71 (1H,dd, J = 7,2 e 3,4Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,11 (1H,dd, J = 5,2 e 3,2Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,61 (1H,d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 6,70 (1H,d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H); 6,84 (2H,br,s, CONH_2), 7,20 (1H,br,s,NH); m/e (Cl^+) 303 ($M+1$); Observado: C,47,38; H,3,98; N,9,14. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ precisa de C,47,55; H,3,99; N,9,24%.

e) Cis-4-aminocarbonil-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

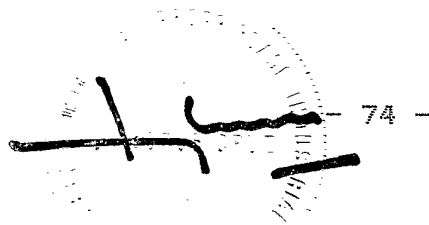
Dissolvemos cis-4-aminocarbonil-5,7-dicloro-2-metoxi-carbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,12 g) em 50% de metanol aquoso (20 ml) e juntamos solução de hidróxido de sódio 1N (0,6 ml). A mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente durante 14 h e a seguir os solventes foram removidos in vacuo para obtermos um residuo o qual foi redissolvido em água (20 ml)

e acidificado a pH 1 com ácido clorídrico concentrado. A solução aquosa foi extraída com acetato de etilo (3 x 40 ml), seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo para obtermos o composto em título (0,082 g, m.p. 220-222°C); δ (360MHz, DMSO) 2,28 (2H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,71 (1H, m, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,89 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,62 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,64 (1H, br, s, NH), 6,74 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,81 (1H, s, br, NH), 7,26 (1H, s, br, NH); m/e (FAB) 289 ($M+1$); Observado: C, 44,84; H, 3,67; N, 8,95. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 44,59; H, 3,67; N, 9,45%.

EXEMPLO 21

Trans-4-aminocarbonil-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Submetemos trans-4-aminocarbonil-5,7-dicloro-2-metoxi-carbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 20d) (0,12 g) às condições descritas no Exemplo 20e para obtermos o composto em título (0,104g, m.p. 168-170°C, éter dietílico/hexano); δ (360MHz, DMSO), 1,79 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,35 (1H, dm, $J = 13,4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,78 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,89 (1H, dm, $J = 11,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,55 (1H, br, s, NH), 6,61 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,81 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,02 (1H, s, NH) m/e (FAB) 289 ($M+1$); Observado: C, 44,83; H, 3,43; N, 9,29. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 44,59; H, 3,67; N, 9,45%.



EXEMPLO 22

Cis-2-carboxi-4-metoxicarbonil-5,7-dimetil-1,2,3,4-tetraidroquinolina

Este composto foi preparado pela via apresentada no Exemplo 13 usando 3,5-dimetilanilina como material de partida (m.p. 173°C, éter dietílico/hexano); δ (360MHz, DMSO), 1,95 (3H,s,CH₃), 2,10 (3H,s,CH₃), 2,14 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,56 (1H, d, J = 13,6Hz, CH_AH_BCH_CCH_D), 3,51 (3H,s, CH₃OCO), 3,76 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 3,87 (1H,dd, CH_ACH_BH_CCH_D), 5,93 (1H,br,s,NH), 6,19 (1H,s, 6-H ou 8-H), 6,29 (1H,s, 6-H ou 8-H); m/e 263 (M^+), 158 (100% $M-H$, CO₂Me); Observado: 263,1147. C₁₄H₁₇NO₄ precisa de 263,1158; Observado: C,63,61; H,6,69; N,5,27. C₁₄H₁₇NO₄·0,1H₂O precisa de C,63,43; H,6,54; N,5,28%.

EXEMPLO 23

Cis-2-carboxi-4-metoxicarbonil-5,6,7-tricloro-1,2,3,4-tetraidroquinolina

Este composto foi preparado pela via apresentada no Exemplo 13 usando 3,4,5-tricloroanilina como material de partida (m.p. 210°C, éter dietílico); δ (360MHz, DMSO), 2,17 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,61 (1H,dm, J = 14,1Hz, CH_AH_BH_CCH_D), 3,54 (3H,s, CH₃), 3,95 (1H,dd, J = 7,0 e 2,7Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,94 (1H,s, 8-H), 7,01 (1H,br,s,NH); m/e 337 (M^+) 232 e 234 (100% $M-H$, CO₂H, CO₂Me); Observado: C,41,93; H,3,03; N,4,02. C₁₂H₁₀Cl₃NO₄·0,25H₂O precisa de C,42,01; H,3,08; N,4,08%.

EXEMPLO 24

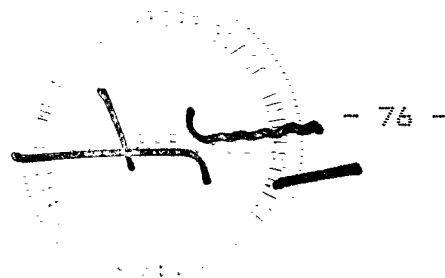
Cis-2-carboxi-7-cloro-5-iodo-4-metoxycarbonil-1,2,3,4- -tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pela via apresentada no Exemplo 15 usando 3-cloro-5-iodoanilina como material de partida (m.p. 188°C dec., diclorometano/hexano); δ (360MHz, CDCl_3), 2,29 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,92 (1H,dm, $\underline{J} = 14,2\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,65 (3H,s, CH_3), 3,91 (1H,dd, $\underline{J} = 6,4$ e $3,4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,10 (1H,dd, $\underline{J} = 6,1$ e $3,3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H,d, $\underline{J} = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,26 (1H,d, $\underline{J} = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); m/e 395 (M^+), 290 (100% $\text{M}-\text{H}$, CO_2H , CO_2Me); Observado: C,35,71; H,2,80; N,3,40. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClINO}_4 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ precisa de C,35,78; H,2,95; N,3,48%.

EXEMPLO 25

Trans-2-carboxi-7-cloro-5-iodo-4-metoxycarbonil- -1,2,3,4--tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pela via apresentada nos Exemplos 15 e 16 usando 3-cloro-5-iodoanilina como material de partida (espuma incolor); δ (360MHz, CDCl_3), 1,95 (1H,ddd, $\underline{J} = 14,4$, $12,2$ e $5,6\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,72 (1H,dm, $\underline{J} = 14,4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,76 (3H,s, CH_3), 3,98 (1H,dd, $\underline{J} = 5,6$ e $2,1\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,09 (1H,dd, $\underline{J} = 12,2$ e $3,4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,64 (1H,d, $\underline{J} = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,20 (1H,d, $\underline{J} = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); m/e 395 (M^+), 290 (100% $\text{M}-\text{H}$, CO_2H , CO_2Me); Observado: C,36,88; H,3,00; N,3,38. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClINO}_4$ precisa de C,36,44; H,2,80; N,3,54%.



EXEMPLO 26

Cis-2-carboxi-4-metoxicarbonil-7-cloro-1,2,3,4- -tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pela via apresentada no Exemplo 15 usando 3-cloroanilina como material de partida (m.p. 176-178°C, éter dietílico/hexano); δ (360MHz, DMSO), 2,44 (2H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,62 (3H,s, CH_3), 3,87 (1H,dd, $J = 7,0$ e $6,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,97 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,34 (1H,br,s,NH), 6,48 (1H,dd, $J = 8,2$ e $2,2\text{Hz}$, $J = 8,2\text{Hz}$, 5-H); m/e 269 (M^+), 164 (100% M-H, CO_2H , CO_2Me); Observado: 269,0447. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ precisa de 269,0455; Observado: C,53,74; H,4,59; N,5,18. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ precisa de C,53,44; H,4,49; N,5,19%.

EXEMPLO 27

Trans-2-carboxi-4-metoxicarbonil-7-cloro-1,2,3,4- -tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pela via apresentada nos Exemplos 13 e 16 usando 3-cloroanilina como material de partida (m.p. 122-124°C, éter dietílico); δ (360MHz, DMSO), 1,88 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,33 (1H,dm, $J = 13,5\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,65 (3H,s, CH_3), 3,75 (1H,t, $J = 5,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,99 (1H,dd, $J = 9,5$ e $3,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,37 (1H,br,s,NH), 6,49 (1H,dd, $J = 8,2$ e $2,2\text{Hz}$, 6-H), 6,74 (1H,d, $J = 2,2\text{Hz}$, 8-H), 6,94 (1H,d, $J = 8,2\text{Hz}$, 5-H); m/e 269 (M^+), 164 (100% M-H, CO_2H , CO_2Me); Observado: 269,0464. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ precisa de 269,0455; Observado: C,53,37; H,4,49; N,5,06. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ precisa de C,53,44; H,4,49; N,5,19%.

EXEMPLO 28

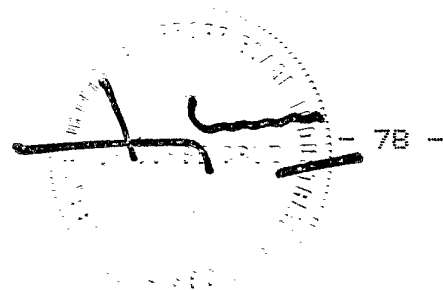
Trans-2-carboxi-4-metoxicarbonil-5-cloro-1,2,3,4-
-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pela via apresentada nos Exemplos 15 e 16 usando 3-cloroanilina como material de partida (m.p. 159-161°C, éter dietílico); δ (360MHz, DMSO), 1,93 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,39 (1H,dm, $\underline{J} = 13,4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,65 (3H,s, CH_3), 3,74 (1H,dd, $\underline{J} = 11,6$ e $3,1\text{Hz}$, $\text{CH}_{ACHB}\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,96 (1H,dd, $\underline{J} = 6,1$ e $2,7\text{Hz}$, $\text{CH}_{ACHB}\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,30 (1H,br,s,NH); 6,59 (1H,d, $\underline{J} = 7,7\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,72 (1H,d, $\underline{J} = 8,2\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,99 (1H,t, $\underline{J} = 8,0\text{Hz}$, 7-H); m/e 269 (M^+), 164 (100% $\text{M}-\text{H}$, CO_2H , CO_2Me); Observado: C,53,30; H,4,55; N,5,10. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ precisa de C,53,44; H,4,49; N,5,19%.

EXEMPLO 29

Trans-2-carboxi-4-metoxicarbonil-5,7-dibromo-1,2,3,4-
-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pela via apresentada nos Exemplos 15 e 16 usando 3,5-dibromoanilina como material de partida (m.p. 175-176°C, éter dietílico); δ (360MHz, DMSO), 1,90 (1H,dt, $\underline{J} = 13,4$ e $5,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,41 (1H,dm, $\underline{J} = 13,4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,66 (3H,s, CH_3), 3,76 (1H,dd, $\underline{J} = 11,9$ e $3,1\text{Hz}$, $\text{CH}_{ACHB}\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,92 (1H,dd, $\underline{J} = 4,5$ e 1Hz , $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H,br,s,NH), 6,91 (1H,d, $\underline{J} = 1,8\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,02 (1H,d, $\underline{J} = 1,8\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); m/e 393 (M^+), 288 (100% $\text{M}-\text{H}$, CO_2H , CO_2Me); Observado: 392,9041 e 394,9028. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_4$ precisa de 392,9034 e 394,9014 ; Observado: C,36,73; H,2,82; N,3,55. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{ClINO}_4$ precisa de C,36,67; H,2,82; N,3,56%.



EXEMPLO 30

Cis-2-carboxi-4-metoxycarbonil-5,7-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pela via apresentada no Exemplo 15 usando 3,5-dibromoanilina como material de partida (m.p. 171-173 °C, éter dietílico); δ (360MHz, DMSO), 2,15 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,59 (1H,dm, $\underline{J} = 13,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,53 (3H,s, CH_3), 3,82 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,00 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,89 (3H,br,m, 6-H e NH); m/e 393 (M^+), 288 (100% $\text{M}-1$, CO_2H , CO_2Me); Observado: 390,9055. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_4$ precisa de 390,9055; Observado: C,36,43; H,2,80; N,3,55. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_4$ precisa de C,36,67; H,2,82; N,3,56%.

EXEMPLO 31

Cis-2-carboxi-4-metoxycarbonil-5-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pela via apresentada no Exemplo 15 usando 3-cloroanilina como material de partida (m.p. 190-193 °C, éter dietílico); δ (360MHz, DMSO), 2,20 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,56 (1H,dm, $\underline{J} = 13,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,55 (3H,s, CH_3), 3,91 (1H,dd, $\underline{J} = 7,1$ e $3,3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,98 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,53 (1H,br,s, NH), 6,58 (1H,d, $\underline{J} = 7,8\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,64 (1H,d, $\underline{J} = 8,3\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,98 (1H,t, $\underline{J} = 8,0\text{Hz}$, 7-H); Observado: C,53,41; H,4,53; N,5,20. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ precisa de C,53,44; H,4,49; N,5,19%.

EXEMPLO 32

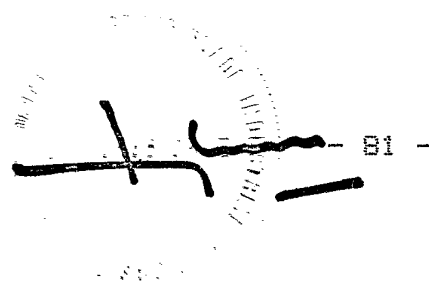
Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-metilsulfonilamino- -1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) Trans-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-4-metilsulfonil- amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de hidrocloreto de trans-4-amino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,15 g, 0,482 mmol) em diclorometano (15 ml) juntamos trietilamina (0,14 ml, 1,01 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto até dissolução completa. A esta solução juntamos cloreto de metanosulfonilo (0,039 ml, 0,50 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto durante 2,5 horas. Juntamos uma outra porção de cloreto de metanosulfonilo (0,039 ml, 0,50 mmol) e a agitação continuou durante 2 horas após cujo tempo juntamos mais trietilamina (0,07 ml, 0,50 mmol) e a mistura reagente foi agitada durante mais 18 horas. O solvente foi removido in vacuo e o residuo obtido foi dividido entre acetato de etilo (100 ml) e ácido cítrico diluído (50 ml). A camada organica foi sucessivamente lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 50 ml) e água salgada (50 ml) e seca ($MgSO_4$) e evaporada para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores (0,14 g, m.p. 143-146°C); δ (250MHz, $CDCl_3$) 1,69 (1H,m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,90 (1H,dm, $J = 13,6Hz$, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,17 (3H,s,- SO_2CH_3), 3,83 (3H,s,- CO_2CH_3), 4,26 (2H,m, $CH_ACH_BH_CCH_D$) e $CHNH_2SO_2CH_3$), 4,84 (1H,m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,57 (1H,d, $J = 1,9Hz$,6-H ou 8-H), 6,73 (1H,d, $J = 1,9Hz$,6-H ou 8-H); m/e 353 (M^+), 198 (100% $M-NH_2SO_2CH_3$, CO_2CH_3 e H).

b) Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-metilsulfonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-5,7-dicloro-2-metoxi-carbonil-amino-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina (0,127 g, 0,36 mmol) em tetrahydrofurano (10 ml) juntamos água (5 ml) seguida por hidróxido de lítio aquoso (0,80 ml de uma solução 0,50 M, 0,40 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente orgânico foi removido in vacuo e ao residuo aquoso juntamos solução diluída de hidrogenocarbonato de sódio (20 ml) e água desionizada (40 ml). A mistura foi lavada com acetato de etilo (30 ml), e o pH da camada aquosa foi ajustado a 1 com ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etilo (2 x 40 ml). O conjunto dos extractos orgânicos foi lavado com água salgada (40 ml) e a seguir seco (Na_2SO_4), e evaporado para obtermos o produto em bruto o qual foi digerido com éter dietílico para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores (0,08 g, m.p. 194-195°C); δ (360MHz, DMSO) 1,60 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,47 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,04 (3H,s, CH_3), 4,00 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,65 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,64 (1H,d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,76 (1H,br,s, ArNH), 6,84 (1H,d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H); 7,43 (1H,d, $J = 5,8$ Hz, $\text{CHNHSD}_2\text{CH}_3$); m/e (FAB) 337 (M-1); Observado: C,39,13; H,3,60; N,8,02; $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ precisa de C,38,95; H,3,57; N,8,26%.



EXEMPLO 33

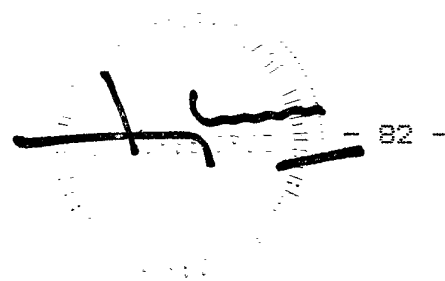
Trans-2-carboxi-4-ciclohexilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetraidroquinolina

a) Trans-4-ciclohexilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetraidroquinolina

Este material foi preparado pela mesmo método descrito no Exemplo 32a para obtermos o composto em título (m.p. 280-282°C dec.); δ (360MHz, DMSO), 1,11-1,44 (5H,m, 5 x H alifático), 1,54-1,75 (6H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e 5 x H alifático), 2,00-2,14 (2H,m, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e 1 x H alifático), 3,72 (3H,s, SO_2CH_3), 3,92 (1H,dd, $J = 12,4$ e $2,6\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,98 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,67 (1H,d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,85 (2H,m, 6-H ou 8-H e ArNH), 8,00 (1H,d, $J = 7,0\text{Hz}$, SO_2NH); m/e 384 (M^+).

b) Trans-2-carboxi-4-ciclohexilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetraidroquinolina

Este material foi preparado pela mesmo método descrito no Exemplo 32b para obtermos o composto em título (Et_2O , m.p. 190-195°C); δ 1,05-1,44 (5 x H alifático), 1,50-1,75 (6H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e 5 x H alifático), 2,02-2,15 (2H,m, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e 1 x H alifático), 3,80 (1H,dd, $H = 12,6$ e $2,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,98 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,63 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,73 (1H,br,s, ArNH), 6,86 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,98 (1H,d, $J = 7,2\text{Hz}$, SO_2NH); m/e (FAB⁺) 399 ($M+1$); Observado: C,54,63; H,5,47; N,7,27; $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ precisa de C,54,47; H,5,49; N,7,47%.



EXEMPLO 34

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilmetilcarbonilamino-
-1,2,3,4-tetraidroquinolina

a) Trans-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-4-fenilmetil-
carbonilamino-1,2,3,4-tetraidroquinolina

Este material foi preparado pela mesmo método descrito no Exemplo 32a usando cloreto de fenilacetilo para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores (m.p. 226-228°C); δ (360MHz, DMSO), 1,65 (1H,ddd, $J = 12,9, 12,6$ e $3,9$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,15 (1H,dm, $J = 12,9$ Hz, $CH_AH_BH_CCH_D$), 3,41 (2H,s, CH_2Ph), 3,72 (3H,s, CO_2CH_3), 3,95 (1H,dd, $J = 12,6$ e $2,8$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 5,00 (1H,m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,69 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,90 (1H,s, $ArNH$), 7,18-7,30 (5H,m, $5 \times ArH$), 8,45 (1H,d, $J = 7,1$ Hz, $CHNHCOPh$); m/e (CI^+) 393 ($M+1$).

b) Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-fenilmetilcarbonilamino-
-1,2,3,4-tetraidroquinolina

Este material foi preparado pela mesmo método descrito no Exemplo 32b para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores (m.p. 186-188°C dec) δ 1,60 (1H,ddd, $J = 13,2, 12,5$ e $3,8$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,16 (1H,dm, $J = 13,2$ Hz, $CH_AH_BH_CCH_D$), 3,41 (2H,s, CH_2Ph), 3,84 (1H,dd, $J = 12,5$ e $2,7$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 5,00 (1H,m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,66 (1H,d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H,s, $ArNH$), 6,88 (1H,d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,19-7,30 (5H,m, ArH), 8,43 (1H,d, $J = 7,1$ Hz, $CHNHCOPh$); m/e 378 ($M+1$), 91 (100%, $PhCH_2^+$); Observado: C, 56,98; H, 4,29; N, 7,38; $C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_3$ precisa de C, 57,01; H, 4,25; N, 7,39%.

EXEMPLO 35

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-piridil)carbonil amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) Trans-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-4-(4-piridil)car- bonil-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de hidrocloreto de trans-4-amino-5,7-
-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (exemplo
9a) (0,200g, 0,642 mmol) e cloreto de isonicotinoilo (0,124 g,
0,706 mmol) em diclorometano anidro (20 ml) sob uma atmosfera de
azoto juntamos trietilamina seca (0,307 ml, 2,2 mmol) e a mistura
resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A
mistura foi evaporada à secura in vacuo e o residuo obtido foi
dividido entre água (100 ml) e acetato de etilo (250 ml). A
camada organica foi separada, sucessivamente lavada com água (3 x
100 ml), solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 ml),
água salgada (1 x 100 ml), seca (MgSO₄). O sólido resultante foi
digerido com acetato de etilo e recolhido por filtração para
obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores
(0,200 g) m.p. 200°C (dec) δ (DMSO, 360MHz) 1,82 (1H, ddd, J =
13,2, 12,6 e 4,1Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,27 (1H, dm, J = 13,2Hz,
CH_ACH_BH_CCH_D), 3,72 (3H, s, CO₂CH₃), 4,07 (1H, dd, J = 12,6 e
2,9Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 5,27 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_DNHCO-), 6,70 (1H, d, J
= 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,91 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,97
(1H, s, ArNH), 7,77 (2H, dd, J = 4,5 e 1,6Hz, ArH), 8,70 (2H, dd, J =
4,5 e 1,6Hz, ArH), 9,02 (1H, d, J = 7,1Hz, -CH_DNCO-); m/e (CI⁺) 380
(M+1)⁺, 123 (100%).

b) Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-piridil)carbonil-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de trans-5,7-dicloro-2-metoxi-carbonil-4(4-piridil)-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,18 g, 0,47 mmol) numa mistura de tetrahydrofurano (15 ml) e água (5 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (1,04 ml de uma solução 0,50 M, 0,521 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente organico foi removido in vacuo e ao residuo aquoso juntamos solução diluida de bicarbonato de sódio (100 ml) e lavamos com acetato de etilo (2 x 75 ml). A camada aquosa foi a seguir acidificada a pH 6 com ácido clorídrico diluido e extraída com acetato de etilo (4 x 75 ml). O conjunto dos extractos organicos foi lavado com água salgada (1 x 100 ml) e a seguir seco (Na_2SO_4), e evaporado para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores (0,116 g), m.p. 270-275°C [dec]. δ (DMSO, 360MHz) 1,76 (1H, ddd, $J = 13,3, 12,7$ e 4,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,27 (1H, m, $J = 13,3$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,95 (1H, dd, $J = 12,7$ e 2,7 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,26 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO-}$), 6,66 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,84 (1H, s, ArNH), 6,92 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H); 7,78 (2H, dd, $J = 4,4$ e 1,6Hz, ArH), 8,99 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_D\text{NHCO-}$); m/e (Cl^+) 366 ($\text{M}+1$)⁺, 123 (100%); Observado: C, 52,05; H, 3,64; N, 11,25; $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 51,97; H, 3,65; N, 11,365%.

EXEMPLO 36

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-n-propilcarbonilamino- -1,2,3,4-tetraidroquinolina

a) Trans-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-4-n-propilcarbo- nil-1,2,3,4-tetraidroquinolina

A uma suspensão de hidrocloreto de trans-4-amino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetraidroquinolina (exemplo 9a) (0,200 g, 0,642 mmol) em diclorometano anidro (15 ml) sob uma atmosfera de azoto juntamos trietilamina seca (0,197 ml, 1,41 mmol) e a mistura resultante foi agitada até dissolução completa. A esta solução juntamos cloreto de butirilo (0,073 ml, 0,706 mmol) e a reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A mistura foi evaporada à secura in vacuo e o residuo obtido foi dividido entre acetato de etilo (50 ml) e ácido citrico aquoso 0,5M (30 ml). A camada organica foi separada, sucessivamente lavada com água solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 30 ml) e água salgada (1 x 30 ml), e a seguir seca ($MgSO_4$) e evaporada para obtermos um sólido o qual foi digerido com acetato de etilo. O sólido foi recolhido por filtração para obtermos o composto puro em titulo na forma de cristais incolores (0,187 g) m.p. 205-206°C. δ ($CDCl_3$, 360MHz) 0,96 (3H,t, J = 7,4Hz, $COCH_2CH_2CH_3$), 1,64-1,72 (3H,m, $CH_ACH_BH_CCH_D$ e $COCH_2CH_2CH_3$), 2,17 (2H,t, J = 7,4Hz, $COCH_2CH_2CH_3$), 2,68 (1H,dm, J = 14,0Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,81 (3H,s, CO_2CH_3), 3,94 (1H,dd, J = 12,6 e 2,9Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,85 (1H,br.s, $ArNH$), 5,26 (1H,m, $CH_ACH_BH_CCH_DNHCO-$), 5,37 (1H,br.d, J = $\approx$ 7Hz, CH_DNHCO), 6,56 (1H,d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,73 (1H,d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H). m/e (CI^+) 345 (100%, $(M+1)^+$).

b) Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-n-propilcarbonil-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-4-n-propilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,70 g, 0,493 mmol) numa mistura de tetrahydrofurano (15 ml) e água (5 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (1,1 ml de uma solução 0,50 M, 0,55 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. O solvente orgânico foi removido sob vácuo e ao residuo aquoso juntamos solução diluída de bicarbonato de sódio (50 ml) e a seguir lavamos com acetato de etilo (1 x 30 ml). A fase aquosa foi a seguir separada, acidificada com ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etilo (2 x 50 ml). O conjunto dos extractos orgânicos foi lavado com água salgada (1 x 50 ml) e a seguir seco ($MgSO_4$), e evaporado para obtermos um sólido o qual foi digerido com éter dietílico para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores (0,123 g), m.p. 174-176°C (dec). δ (DMSO, 360MHz) δ 0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz, $COCH_2CH_2CH_3$), 1,48-1,64 (3H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$) e $COCH_2CH_2CH_3$), 2,04 (2H, t, J = 7,2 Hz, $COCH_2CH_2CH_3$), 2,16 (1H, m, J = 13,1 Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,82 (1H, dd, J = 12,6 e 2,8 Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 5,01 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_DNHCO$), 6,64 (1H, d, J = 2,1 Hz, 6-H ou 8-H), 6,76 (1H, s, ArNH), 6,87 (1H, d, J = 2,1 Hz, 6-H ou 8-H), 8,10 (1H, d, J = 7,2 Hz, CH_DNHCO); m/e 330 (M^+), 198 (100%, $M-NHCOCH_2CH_2CH_3$, CO_2H e H); Observado: C, 50,09; H, 4,78; N, 8,41; $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_3 \cdot 0,2H_2O$ precisa de C, 50,22; H, 4,94; N, 8,37%.

EXEMPLO 37

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilmetilcarbonilamino-
-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

a) Trans-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-4-fenilmetilcar-
bonilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A uma suspensão de hidrocloreto de 4-amino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (exemplo 9a) (3 g, 9,63 mmol) em tetrahidrofurano anidro (300 ml) sob uma atmosfera de azoto juntamos trietilamina seca (2,95 ml, 21,2 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 h. A esta suspensão juntamos ácido fenilacético (1,44 g, 10,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,43 g, 10,6 mmol) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,03 g, 10,6 mmol) e a agitação continuou durante 65 h. A mistura reagente foi concentrada in vacuo e o residuo obtido foi dividido entre acetato de etilo (1000 ml) e ácido cítrico aquoso 1M (300 ml). A camada organica foi separada, sucessivamente lavada com ácido cítrico aquoso 1M (1 x 300 ml), solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 300 ml) e água salgada (200 ml) e a seguir seca ($MgSO_4$) e evaporada. O produto em bruto resultante foi recristalizado a partir de metanol para obtermos o composto em titulo na forma de agulhas incolores (2 colheitas, 3,26 g) com propriedades fisicas identicas ao material obtido no exemplo 34 etapa a.

b) Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilmetilcarbonilami-
no-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A uma suspensão de trans-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3,11 g, 7,89 mmol) numa mistura de

tetrahidrofurano (100 ml) e água (50 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (17,4 ml de uma solução 0,5 M, 8,70 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. O solvente orgânico foi removido in vacuo e o residuo aquoso foi acidificado com ácido clorídrico concentrado e extraído com acetato de etilo (2 x 100 ml). O conjunto dos extractos foi lavado com água salgada saturada (1 x 100 ml) e a seguir seco (MgSO_4) e evaporado para obtermos o produto em bruto resultante o qual foi recristalizado a partir de acetato de etilo/éter de petróleo 60-80 para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores (2 colheitas, 2,65 g) com propriedades físicas idênticas ao material obtido no exemplo 34 etapa b.

EXEMPLO 38

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilaminocarbonilamino- -1,2,3,4-tetraidroquinolina

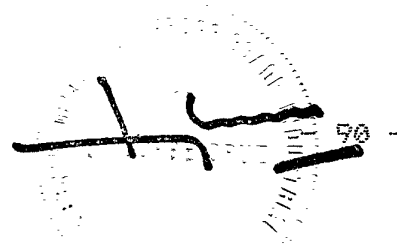
a) Trans-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-4-fenilamino- carbonil-1,2,3,4-tetraidroquinolina

A uma suspensão de hidrocloreto de trans-4-amino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetraidroquinolina (0,200 g, 0,642 mmol) em diclorometano anidro (20 ml) sob uma atmosfera de azoto juntamos trietilamina seca (0,098 ml, 0,706 mmol) e a mistura resultante foi agitada até dissolução completa. A esta solução juntamos isocianato de fenilo (0,077 ml, 0,706 mmol) e a mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi removido sob vácuo e o residuo obtido foi dividido entre acetato de etilo (150 ml) e ácido cítrico aquoso 1M (75 ml). A camada orgânica foi separada, sucessivamente lavada com ácido cítrico aquoso 1M (1 x 75 ml), solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 75 ml) e água salgada saturada (1 x 75 ml), e

a seguir seca (MgSO_4) e evaporada. O produto em bruto foi recristalizado a partir de metanol para obtermos o composto puro em titulo na forma de cristais incolores (0,185 g) m.p. 228-229°C (dec). δ (DMSO, 360MHz) 1,67 (1H, ddd, $J = 12,7, 12,4$ e $3,5\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,34 (1H, dm, $J = 12,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,73 (3H, s, CO_2CH_3), 4,00 (1H, dd, $J = 12,4$ e $2,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,94 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,53 (1H, d, $J = 6,4\text{Hz}$, $\text{CH}_D\text{NHCONAr}$), 6,72 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,88-6,93 (3H, m, 6-H ou 8-H, ArH e ArNH), 7,20-7,25 (2H, m, ArH), 7,39 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$, ArH), 8,15 (1H, s, $\text{CH}_D\text{NHCONHAr}$); m/e 393 (M^+), 198 (100%, $M - \text{NHCONHPh}$, CO_2CH_3 e H); Observado: C, 54,76; H, 4,39; N, 10,48; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ precisa de C, 54,84; H, 4,35; N, 10,66%.

b) Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilaminocarbonil-
-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de trans-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-
-4-fenilaminocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,185 g, 0,47 mmol) numa mistura de tetrahydrofurano (10 ml) e água (5 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (1,04 ml de uma solução 0,5 M, 0,52 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reagente foi concentrada in vacuo e o residuo aquoso foi dissolvido em solução diluída de bicarbonato de sódio (100 ml) e a seguir lavamos com éter dietílico (100 ml). A fase aquosa foi a seguir separada, acidificada com ácido clorídrico concentrado e extraída com acetato de etilo (2 x 100 ml). O conjunto dos extractos orgânicos foi lavado com água salgada (100 ml) e a seguir seco (MgSO_4), e evaporado para obtermos o produto em bruto o qual foi redissolvido em metanol e evaporado para obtermos um óleo o qual foi cristalizado com éter dietílico. O composto em titulo foi recolhido por filtração para obtermos cristais incolores (0,110 g), m.p. 148-150°C (começa a decompor-se acima de 120°C). δ (DMSO, 360MHz) 1,63 (1H, ddd, $J =$



13,2, 12,6 e 3,7Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,33 (1H, dm, $J = 13,2\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,89 (1H, dd, $J = 12,6$ e $2,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,94 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,51 (1H, d, $J = 6,5\text{Hz}$, $\text{CH}_D\text{NHCONAr}$), 6,69 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); 6,79 (1H, s, ArNH), 6,88-6,92 (2H, m, 6-H ou 8-H e ArH), 7,20-7,25 (2H, m, ArH); 7,37-7,40 (2H, m, ArH); 8,15 (1H, s, $\text{CH}_D\text{NHCONHAr}$); m/e FAB^+) 380 ($M+1$)⁺.

EXEMPLO 39

Trans-2-carboxi-4-(4-clorofenil)carbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetraidroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 36 usando cloreto de 4-clorobenzoilo em vez de cloreto de butirilo para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 228-229°C (dec). δ (DMSO, 360MHz) 1,75 (1H, ddd, $J = 13,2$, 12,5 e 4,2Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,26 (1H, dm, $J = 13,2\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,95 (1H, dd, $J = 12,5$ e $2,5\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,25 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,66 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,82 (1H, s, ArNH), 6,91 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,51 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$, ArH), 7,90 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$, ArH), 8,78 (1H, d, $J = 6,5\text{Hz}$, CH_DNHCO); m/e 399 ($M+1$), 198 (100%, $M-\text{NHCOOC}_6\text{H}_4\text{Cl}$, CO_2H e H); Observado: C, 51,21; H, 3,38; N, 7,01; $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3$ precisa de C, 51,09; H, 3,28; N, 7,01%.

EXEMPLO 40

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4(4-metoxifenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetraidroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 36 usando cloreto de para-anisoilo em vez de cloreto de

butirilo para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores m.p. 209-210°C (dec). δ (DMSO, 360MHz) 1,71 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,5$ e $4,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,26 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,79 (3H, s, ArOCH_3), 3,95 (1H, dd, $J = 12,5$ e $2,5$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,25 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,64 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H, brs, ArNH), 6,90 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,96 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, ArH), 7,86 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, ArH), 8,50 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, CH_DNHCO); m/e 394 ($M+1$), 135 (100%, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}$); Observado: C, 54,47; H, 4,16; N, 7,09; $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ precisa de C, 54,70; H, 4,08; N, 7,09%.

EXEMPLO 41

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilmetilcarbonil-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 38 usando isocianato de benzilo em vez de isocianato de fenilo para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores m.p. 163-164°C (dec). δ (DMSO, 360MHz) 1,57 (1H, ddd, $J = 12,9, 12,6$ e $3,5$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,26 (1H, dm, $J = 12,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,84 (1H, dd, $J = 12,6$ e $2,7$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,20 (1H, dd, $J = 15,5$ e $6,2$ Hz, $\text{PhCH}_E\text{H}_F\text{NHCO}$), 4,29 (1H, dd, $J = 15,5$ e $6,2$ Hz, $\text{PhCH}_E\text{H}_F\text{NHCO}$), 4,89 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,08 (1H, m, $\text{PhCH}_E\text{H}_F\text{NHCO}$), 6,34 (1H, d, $J = 6,5$ Hz, CH_DNHCO), 6,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,73 (1H, s, ArH), 6,85 (2H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8H), 7,19-7,32 (5H, m, ArH); m/e (FAB⁻) 392 ($M-1$)⁻; Observado: C, 54,77; H, 4,41; N, 10,57; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ precisa de C, 54,84; H, 4,35; N, 10,66%.

EXEMPLO 42

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metoxifenil)metilcar- bonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 37 usando ácido 2-metoxifenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 222-223°C (dec) δ (DMSO, 360MHz) 1,61 (1H, ddd, $J = 13,1, 12,6$ e $3,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,19 (1H, dm, $J = 13,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,37 (2H, s, ArCH_2CO), 3,73 (3H, s, ArOCH_3), 3,89 (1H, dd, $J = 12,6$ e $2,7$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,03 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,67 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,82-6,94 (4H, m, $2 \times \text{ArH}$, ArNH e 6-H ou 8-H), 7,16-7,22 (2H, m, $2 \times \text{ArH}$), 8,33 (1H, d, $J = 7,3$ Hz, CH_DNHCO); m/e (Cl^+) 409 ($M+1$)⁺, 166 (100%); Observado: C, 55,72; H, 4,51; N, 6,77; $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ precisa de C, 55,70; H, 4,43; N, 6,85%.

EXEMPLO 43

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metilfenil)metilcar- bonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 37 usando ácido orto-tolíacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 214-215°C (dec). δ (DMSO, 360MHz) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,7$ e $3,7$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,18 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,24 (3H, s, ArCH_3), 3,44 (2H, s, ArCH_2CO), 3,86 (1H, dd, $J = 12,7$ e $2,7$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,02 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,67 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,85 (1H, s, ArNH), 6,89 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,07-7,20 (4H, m, $4 \times \text{ArH}$), 8,46 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, CH_DNHCO); m/e 392 (M^+), 91 (100%,

$C_8H_4CH_3^+$); Observado: C, 57,97; H, 4,74; N, 7,01; $C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_3$ precisa de C, 58,03; H, 4,61; N, 7,12%.

EXEMPLO 44

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenil(metoxi)metilcar-
bonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Isômero A)

Etapa a): Trans-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-4-fenil-
(metoxi)metilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Isômeros
A e B)

A uma suspensão de hidrocloreto de trans-4-amino-5,7-
-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (exemplo
9a) (0,400 g, 1,28 mmol) em THF anidro (50 ml) juntamos trietil-
amina seca (0,393 ml, 2,82 mmol) e a mistura resultante foi
agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto durante
0,25 h. A esta suspensão juntamos ácido (+)- α -metoxifenilacético
(0,234 g, 1,41 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,191 g, 1,41 mmol) e
hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
(0,270 g, 1,41 mmol) e a agitação continuou durante 4 h. O
solvente foi a seguir removido sob vácuo e o residuo obtido foi
dividido entre acetato de etilo (100 ml) e ácido citrico aquoso
1M (100 ml). A camada organica foi separada, sucessivamente
lavada com ácido citrico aquoso 1M (1 x 75 ml), solução saturada
de bicarbonato de sódio (2 x 75 ml) e água salgada saturada (1 x
75 ml), e a seguir seca ($MgSO_4$) e evaporada para obtermos um
sólido. Os dois diastereoisômeros foram separados por cromatogra-
fia "flash" usando 30-40% de acetato de etilo em éter de petróleo
(bp 60-80°C) como eluente para obtermos, após recristalização a
partir de acetato de etilo quente-éter de petróleo (bp 60-80°C),
o isômero menos polar A (0,234 g, m.p. 228-229°C. Isômero A: δ
(360MHz, DMSO) 1,64 (1H, ddd, $J = 13,5, 12,7$ e $3,7$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$),

2,54 (1H, dm, $J = 13,5\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,36 (3H, s, $\text{NHCOCH}(\text{OCH}_3)\text{Ph}$), 3,75 (3H, s, CO_2CH_3), 3,84 (1H, dd, $J = 12,7$ e $2,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,66 (1H, m, $\text{NHCOCH}(\text{OCH}_3)\text{Ph}$), 4,86 (1H, s, ArNH), 5,28 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,58 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,67 (1H, d, $J = 6,2\text{Hz}$, CH_DNHCO), 6,76 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,30-7,40 (5H, m, ArH); m/e (EI) 422 (M^+), 198 (100%, $M - \text{NHCOCH}(\text{OCH}_3)\text{Ph}$, CO_2CH_3 e H); Isómero B: δ (360MHz, CDCl_3) 1,73 (1H, ddd, $J = 14,1$, $12,5$ e $3,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,72 (1H, dm, $J = 14,1\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,29 (3H, s, $\text{NHCOCH}(\text{OCH}_3)\text{Ph}$), 3,82 (3H, s, CO_2CH_3), 4,01 (1H, dd, $J = 12,5$ e $2,4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,64 (1H, s, $\text{NHCOCH}(\text{OCH}_3)\text{Ph}$), 4,89 (1H, s, ArNH), 5,20 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{HCO}$), 6,58 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,74 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,77 (1H, d, $J = 6,6\text{Hz}$, CH_DNHCO), 7,31-7,41 (5H, m, ArH); m/e (CI $^+$) 423 (M^+), 147 (100%).

Etapa b: Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenil(metoxi)metilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Isómero A)

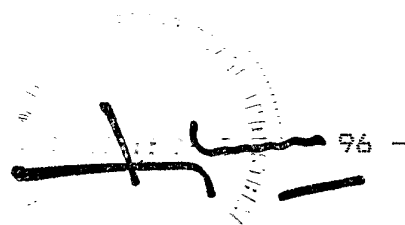
A uma solução de trans-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-4-fenil(metoxi)metilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Isómero A, 0,180 g, 0,426 mmol) numa mistura de tetrahydrofurano (10 ml) e água (5 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (0,904 ml de uma solução 0,50 M, 0,47 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi a seguir removido sob vácuo e o residuo foi diluído com solução de bicarbonato de sódio (50 ml) e a seguir lavamos com éter dietílico (1 x 30 ml). A fase aquosa foi a seguir separada, acidificada com ácido clorídrico concentrado e extraída com acetato de etilo (2 x 40 ml). O conjunto dos extractos orgânicos foi lavado com água salgada saturada (1 x 40 ml) e a seguir seco (MgSO_4), e evaporado para obtermos um sólido o qual foi recristalizado a partir de acetato de etilo quente/éter de petróleo (bp 60-80°) para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores

(0,102 g), m.p. 232-233°C. δ (360MHz, DMSO) 1,63 (1H, ddd, J = 13,2, 12,6 e 4,1 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,11 (1H, dm, J = 13,2 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,27 (3H, s, $\text{NHCOCH}(\text{OCH}_3)\text{Ph}$), 3,90 (1H, dd, J = 12,6 e 7,7 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,64 (1H, s, $\text{NHCOCH}(\text{OCH}_3)\text{Ph}$), 5,00 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,63 (1H, d, J = 2,0 Hz, 6-H ou 8-H); 6,78 (1H, s, ArNH), 6,88 (1H, d, J = 2,0 Hz, 6-H ou 8-H e ArH), 7,27-7,41 (5H, m, ArH); 8,48 (1H, d, J = 7,4 Hz, CH_DNHCO); m/e (Cl^+) 409 (M+H), 166 (100%); Observado: C, 55,83; H, 4,46; N, 6,81; $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ precisa de C, 55,76; H, 4,43; N, 6,85%.

EXEMPLO 45

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenil(metoxi)metilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Isómero B)

A uma solução de trans-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-4-fenil(metoxi)metilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Isómero B) (0,140 g, 0,331 mmol) (Exemplo 44a) numa mistura de tetrahydrofurano (10 ml) e água (5 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (0,73 ml de uma solução 0,50 M, 0,364 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente orgânico foi a seguir removido sob vácuo e o residuo foi diluído com solução de bicarbonato de sódio (50 ml) e a seguir lavamos com éter dietílico (1 x 30 ml). A fase aquosa foi a seguir separada, acidificada com ácido clorídrico concentrado e extraída com acetato de etilo (2 x 40 ml). O conjunto dos extractos orgânicos foi lavado com água salgada saturada (1 x 40 ml) e a seguir seco (MgSO_4), e evaporado para obtermos o produto em bruto o qual foi recristalizado a partir de acetato de etilo quente/éter de petróleo (bp 60-80°) para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores (0,070 g), m.p. 238-239°C. δ (360MHz, DMSO) 1,63 (1H, ddd, J = 13,2, 12,6 e 4,0 Hz,



$\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,07 (1H, dm, $J = 13,2\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,28 (3H, s, $\text{NHCOCH}(\text{OCH}_3)\text{Ph}$), 3,83 (1H, dd, $J = 12,6$ e $2,6\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,67 (1H, s, $\text{NHCOCH}(\text{OCH}_3)\text{Ph}$), 5,04 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,66 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); 6,88 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,26-7,40 (5H, m, ArH); 8,49 (1H, d, $J = 7,4\text{Hz}$, CH_DNHCO); m/e (CI^+) 409 (M^+H), 166 (100%); Observado: C, 55,77; H, 4,57; N, 6,64; $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ precisa de C, 55,76; H, 4,43; N, 6,85%.

EXEMPLO 46

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-nitrofenil)metilcarbo- nilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 37 usando ácido 2-nitrofenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 214-215°C (dec). δ (DMSO, 360MHz) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,0$, 12,7 e $3,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,18 (1H, dm, $J = 13,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,24 (3H, s, ArCH_3), 3,44 (2H, s, ArCH_2CO), 3,86 (1H, dd, $J = 12,7$ e $2,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,02 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,67 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,85 (1H, s, ArNH), 6,89 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,07-7,20 (4H, m, 4 x ArH), 8,46 (1H, d, $J = 7,1\text{Hz}$, CHDNHCO); m/e 392 (M^+), 91 (100%, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3^+$); Observado: C, 57,97; H, 4,74; N, 7,01; $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ precisa de C, 58,03; H, 4,61; N, 7,12%.

EXEMPLO 47

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-nitrofenil)aminocarbo- nilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 38 usando isocianato de 2-nitrofenil em vez de isocianato

de fenil para obtermos o composto em titulo na forma de cristais amarelos m.p. 214-215°C (dec). δ (DMSO, 360MHz) 1,68 (1H, ddd, $J = 13,1, 12,7$ e $3,7$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,30 (1H, dm, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,89 (1H, dd, $J = 12,7$ e $2,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,98 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,69 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,83 (1H, s, ArNH), 6,90 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,10-7,15 (1H, m, ArH), 7,64-7,70 (1H, m, ArH), 8,03 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, CHDNHCO); 8,08 (1H, dd, $J = 8,4$ e $1,5$ Hz, ArH), 8,52 (1H, m, ArH), 9,38 (1H, s, $\text{CH}_D\text{NHCONHAr}$); Observado: C, 48,04; H, 3,37; N, 13,13; $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$ precisa de C, 48,02; H, 3,32; N, 13,18%.

EXEMPLO 48

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metoxifenil)amino-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 38 usando isocianato de 2-metoxifenil em vez de isocianato de fenil para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores m.p. 198-199°C (dec). δ (360MHz, DMSO) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,3, 12,7$ e $3,5$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,32 (1H, dm, $J = 13,3$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,79 (3H, s, ArOCH_3), 3,85 (1H, dd, $J = 12,7$ e $2,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,94 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,69 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H, s, ArNH), 6,83-6,96 (4H, m, ArH e 6-H ou 8-H), 7,20 (1H, d, $J = 6,5$ Hz, $\text{CH}_D\text{NHCONHAr}$), 7,83 (1H, s, $\text{CH}_D\text{NHCONHAr}$), 8,14 (1H, m, ArH); m/e (FAB) 408 ($M-1$)⁺; Observado: C, 52,90; H, 4,27; N, 10,15; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ precisa de C, 52,70; H, 4,18; N, 10,24%.

EXEMPLO 49

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metilfenil)aminocarbo- nilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 38 usando isocianato de orto-tolil em vez de isocianato de fenil para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 196-197°C (dec). δ (360MHz, DMSO) 1,63 (1H, ddd, J = 13,2, 12,6 e 3,5Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,14 (3H, s, ArCH_3), 2,34 (1H, dm, J = 13,2Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,89 (1H, dd, J = 12,6 e 2,8 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,95 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,70 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,82-6,94 (4H, m, ArNH , ArH , 6-H ou 8-H), 7,08 (2H, m, ArH), 7,46 (1H, s, $\text{CH}_D\text{NHCONHAr}$), 7,96 (1H, d, J = 7,9Hz, $\text{CH}_D\text{NHCONHAr}$); m/e (FAB⁺) 394 ($M+1$)⁺; Observado: C, 54,83; H, 4,41; N, 10,53; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ precisa de C, 54,84; H, 4,35; N, 10,66%.

EXEMPLO 50

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-clorofenil)aminocarbo- nilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 38 usando isocianato de orto-clorofenil em vez de isocianato de fenil para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 203-204°C (dec). δ (360MHz, DMSO) 1,66 (1H, ddd, J = 13,2, 12,6 e 3,5Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,33 (1H, dm, J = 13,2Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,87 (1H, dd, J = 12,6 e 2,8 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,96 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCONH}$), 6,70 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,83 (1H, s, ArNH), 6,90 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,93-6,97 (2H, m, ArH), 7,23-7,28 (1H, m, ArH), 7,38-7,43 (2H, m, ArH e $\text{CH}_D\text{NHCONHAr}$), 7,88 (1H, s, $\text{CH}_D\text{NHCONHAr}$), 8,27 (1H, dd, J

- 99 -

= 8,3 e 1,3Hz, ArH); m/e (FAB⁻) 414 (M-H)⁻ [2x³⁵Cl + 1x³⁷Cl];-
Observado: C, 49,16; H, 3,52; N, 9,90; C₁₇H₁₄Cl₂N₂O₃ precisa de
C, 49,24; H, 3,40; N, 10,13%.

EXEMPLO 51

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-fenil)fenilcarbonil- amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 36 usando cloreto de 4-fenilbenzoil em vez de cloreto de butiril para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 267°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,74 (1H, ddd, J = 13,3, 12,9 e 3,8Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,30 (1H, dm, J = 13,3Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 3,97 (1H, dd, J = 2,6 e 12,6 Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 5,29 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,66 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,81 (1H, br, s, NH), 6,92 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 7,40 (1H, t, J = 7,3Hz, Ar-H), 7,49 (2H, dd, J = 7,3 e 8,3Hz, Ar-H), 7,71 (2H, d, J = 7,6Hz, Ar-H), 7,73 (2H, d, J = 7,6Hz, Ar-H), 7,98 (2H, d, J = 8,3Hz, Ar-H), 8,74 (1H, d, J = 7,2Hz, NHCO); m/e 440 (M⁺), 198 (100% M-H, CO₂H, NHCOC₆H₄C₆H₅); Observado: C, 61,44; H, 4,12; N, 6,24; C₂₃H₁₈Cl₂N₂O₃·0,4H₂O precisa de C, 61,57; H, 4,23; N, 6,25%.

EXEMPLO 52

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-isopropilcarbo- nilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 36 usando cloreto de isobutirilo em vez de cloreto de butirilo para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 197-198°C. δ (DMSO, 360MHz) 0,99 (3H, d, J = 5,2,

CH_3), 1,01 (3H,d, $J = 5,2\text{Hz}$, CH_3), 1,60 (1H,ddd, $J = 13,3$, 12,9 e 3,8Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,12 (1H,dm, $J = 13,3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,35 (1H,2q, $J = 6,8\text{Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,81 (1H,dd, $J = 12,6$ e $2,71\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,99 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H,d, $J = 2,1\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,75 (1H,br s, NH), 6,87 (1H,d, $J = 2,1\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 8,02 (1H,br,d, $J = 7,2\text{Hz}$, NHCO); m/e 330 (M^+), 198 (100%, M-H, CO_2H , $\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)_2$).

EXEMPLO 53

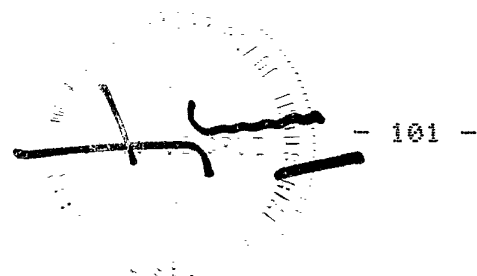
Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-clorofenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 36 usando cloreto de 2-clorobenzoil em vez de cloreto de butiril para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 141-143°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,74 (1H,dt, $J = 13,2$, 12,8 e 3,7Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,37 (1H,dm, $J = 13,2\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,97 (1H,dd, $J = 12,5$ e $2,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,23 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,75 (1H,brs, NH), 6,85 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,35-7,47 (4H,m, Ar-H), 8,82 (1H,d, $J = 7,4\text{Hz}$, NHCO); m/e 398 (M^+), 198 (100% M-H, CO_2H , $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); Observado: C, 53,18; H, 4,84; N, 6,02; $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_4\text{H}_{10}$ precisa de C, 53,24; H, 4,89; N, 5,91%.

EXEMPLO 54

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-naftalenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no exemplo 36 usando cloreto de naftoil em vez de cloreto de butiril



para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores m.p. 263-264°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,82 (1H, ddd, $J = 13,1, 12,6$ e 4,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,46 (1H, dm, $J = 13,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,97 (1H, dd, $J = 12,7$ e 2,7 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,38 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,77 (1H, br s, NH), 6,87 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,50-7,59 (4H, m, 5,6,7,8-naftoil), 7,97 (2H, m, 3,4-naftoil), 8,26 (1H, d, $J = 7,3$ Hz, 2-naftoil), 8,90 (1H, d, $J = 7,4$ Hz, NHCO); m/e 414 (M^+), 172 (100%). Observado: C, 60,21; H, 4,11; N, 6,56; $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 60,22; H, 3,95; N, 6,69%.

EXEMPLO 55

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-naftalenil)carbo- nilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 36 usando cloreto de 2-naftoil em vez de cloreto de butiril para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores m.p. 193-194°C. δ (360MHz, DMSO) 1,76 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,8$ e 3,7Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,33 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,01 (1H, dd, $J = 12,6$ e 2,6 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,33 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,67 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,83 (1H, br s, NH), 6,93 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,58 (2H, m, 3,4-naftoil), 7,97 (4H, m, 5,6,7,8-naftoil), 8,84 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, NHCO); m/e 414 (M^+) 198 (100%) M-H, CO_2H , NHCO (C_{10}H_7); Observado: C, 60,82; H, 4,35; N, 6,45; $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,3\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ precisa de C, 60,95; H, 4,38; N, 6,40%.

EXEMPLO 56

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-furanilcarbonil)amino- -1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 36 usando cloreto de 2-furoil em vez de cloreto de butiril para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 219-220°C. δ (360MHz, DMSO) 1,72 (1H, ddd, J = 13,2, 12,7 e 4,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,22 (1H, dm, J = 13,2Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,94 (1H, dd, J = 12,3 e 2,2 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,21 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,59 (1H, dd, J = 1,5Hz, 4-furoil), 6,65 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H, br s, NH), 6,90 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 7,17 (1H, d, J = 3,1Hz, 3-furoil), 7,79 (1H, d, J = 1,5Hz, 5-furoil), 8,62 (1H, br d, J = 7,2Hz, NHCO); m/e 355 (M^+) 198 (100% M-H, CO_2H , $\text{NHCOCC}_4\text{H}_3\text{O}$); Observado: C, 52,85; H, 4,99; N, 6,63; $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ - 0,85 $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ precisa de C, 52,98; H, 4,98; N, 6,70%.

EXEMPLO 57

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metilfenil)carbonil- amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 36 usando cloreto de 2-metilbenzoil em vez de cloreto de butiril para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 153-156°C. δ (360MHz, DMSO) 1,74 (1H, ddd, J = 13,7, 13,2 e 3,9Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,30 (1H, dm, J = 13,2Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,35 (3H, s, CH_3), 3,93 (1H, dd, J = 12,6 e 2,7 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,23 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,74 (1H, br s, NH), 6,86 (1H, d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 7,16-7,31 (4H, m, Ar-H), 8,60 (1H, br, d, J = 7,2Hz, NHCO);

m/e 378 (M^+), 91 (100% $C_6H_4CH_3^+$); Observado: C, 56,34; H, 4,30; N, 7,24; $C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_3 \cdot 0,2H_2O$ precisa de C, 56,47; H, 4,33; N, 7,32%.

EXEMPLO 58

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(fenilcarbonil)amino- -1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 36 usando cloreto de dihidrocinamoil em vez de cloreto de butiril para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 188°C. δ (360MHz, DMSO) 1,59 (1H, ddd, $J = 13,2, 13,0$ e $3,7$ Hz, $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$), 2,16 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$), 2,37 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2E-CH_2F), 2,83 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2E-CH_2F), 3,79 (1H, dd, $J = 12,6$ e $2,7$ Hz, $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$), 5,02 (1H, m, $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$), 6,63 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,75 (1H, br s, NH), 6,86 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,13-7,26 (5H, m, Ar-H), 8,16 (1H, br d, $J = 7,1$ Hz, NHCO); m/e 392 (M^+), 198 (100%, M-H), $CO_2H \cdot NHCOCH_2CH_2C_6H_5$; Observado: C, 57,72; H, 6,64; N, 7,10; $C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_3 \cdot 0,1H_2O$ precisa de C, 57,76; H, 6,64; N, 7,09%.

EXEMPLO 59

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(fenetenilcarbonil) amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 36 usando cloreto de cinamoil em vez de cloreto de butiril para obtermos o composto em título na forma de cristais amarelos m.p. 214-216°C. δ (360MHz, DMSO) 1,69 (1H, ddd, $J = 13,1, 12,9$ e $3,6$ Hz, $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$), 2,25 (1H, dm, $J = 13,1$ Hz, $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$),

3,87 (1H,dd, $J = 12,7$ e $2,7$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,16 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,61 (1H,d, $J = 15,8$ Hz, $\text{CH}=\text{CHPh}$), 6,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,83 (1H,br s, NH), 6,91 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,36-7,55 (6H,m, Ar-H e $\text{CH}=\text{CHPh}$), 8,46 (1H,br d, $J = 7,2$ Hz, NHCO); m/e 390 (M^+), 198 (100% M-H, CO_2H , $\text{NHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5$); Observado: C, 57,82; H, 4,26; N, 7,00; $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 57,82; H, 4,19; N, 7,09%.

EXEMPLO 60

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-tiofenilmetilcarbonil)-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 36 usando cloreto de tiofeno-2-acetil em vez de cloreto de butiril para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 166-169°C. δ (360MHz, DMSO) 1,61 (1H,ddd, $J = 13,3$, 13,0 e 3,71Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,17 (1H,dm, $J = 13,3$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,63 (2H,s, COCH_2 -tiofeno), 3,82 (1H,dd, $J = 12,6$ e 2,7 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,01 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H,b,s, NH), 6,88-6,94 (3H,m, 3,4-tiofeno e 6-H ou 8-H), 7,34 (1H,dd, $J = 5,0$ Hz, 1,2Hz, 5-tiofeno), 8,46 (1H,d, $J = 7,1$ Hz, NHCO); m/e 384 (M^+), 97 (100%, $\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_3\text{S}^+$); Observado: C, 49,52; H, 3,69; N, 7,24; $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,15\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 49,53; H, 3,72; N, 7,22%.

EXEMPLO 61

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-clorofenil)carbonil-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 36 usando cloreto de 3-clorobenzoil em vez de cloreto de

butiril para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores m.p. 262-263°C. δ (360MHz, DMSO) 1,74 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,9$ e 3,9Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,24 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,99 (1H, dd, $J = 12,6$ e 2,6 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,25 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,83 (1H, br s, NH), 6,92 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,48 (1H, t, $J = 7,9$ Hz, Ar-H), 7,59 (1H, dd, 1Hz, $J = 1$ Hz, Ar-H), 7,85 (1H, dd, $J = 1$ Hz, 7,7Hz, ArH), 7,94 (1H, d, $J = 1$ Hz, Ar-H), 8,82 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, NHCO); m/e 398 (M^+), 198 (100%, $M-H$, CO_2H , $\text{NHCO}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl})$); Observado: C, 51,24; H, 3,54; N, 6,85; $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3$ precisa de C, 51,09; H, 3,28; N, 7,01%.

EXEMPLO 62

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-fenilpropil)carbo- nilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 36 usando cloreto de 4-fenilbutiril em vez de cloreto de butiril para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 189-191°C. δ (360MHz, DMSO) 1,61 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,8$ e 3,7Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 1,80 (2H, qn, $J = \approx 7,5$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2,09 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2,17 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,56 (2H, t, $J = 8,0$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 3,83 (1H, dd, $J = 12,6$ e 2,7Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,03 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,76 (1H, br s, NH), 6,87 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,14-7,21 (5H, m, Ar-H), 8,16 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, NHCO); m/e 406 (M^+), 198 (100%, $M-H$, CO_2H , $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$); Observado: C, 57,83; H, 4,95; N, 6,73; $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,45\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 57,83; H, 5,07; N, 6,74%.

EXEMPLO 63

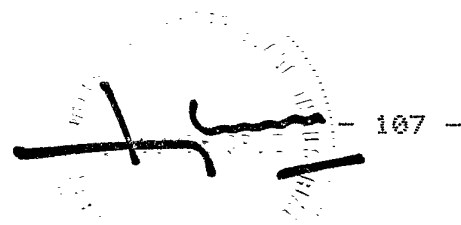
Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(9-fluorenil)carbonil-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 36 usando cloreto de 9-fluorenil em vez de cloreto de butiril para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 266-268°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,68 (1H, ddd, $J = 13,3$, 12,9 e 3,5Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,21 (1H, dm, $J = 13,3$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,05 (1H, dd, $J = 12,5$ e 2,6 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,79 (1H, s, NHCOCHAr_2), 5,07 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,75 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,89 (1H, br s, NH), 6,94 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,29-7,47 (6H, m, Ar-H), 7,87 (2H, d, $J = 7,5$ Hz, Ar-H), 8,98 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, NHCO); m/e 452 (M^+), 243 (100% M-H, $\text{NHCOC}_{13}\text{H}_9$); Observado: C, 62,63; H, 4,06; N, 6,03; $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 62,59; H, 4,11; N, 6,08%.

EXEMPLO 64

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(ciclohexilmetilcarbonil)-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 36 usando cloreto de ciclohexil acetilo em vez de cloreto de butirilo para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 197-200°C. δ (DMSO, 360MHz) 0,85-0,92 (2H, m, ciclohexil), 1,07-1,23 (3H, m, ciclohexil), 1,56-1,65 (7H, m, ciclohexil e $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 1,94 (2H, d, $J = 6,7$ Hz, NHCOCH_2), 2,16 (1H, dm, $J = 13,3$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,81 (1H, dd, $J = 12,6$ e 2,6Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,01 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,76 (1H, br s, NH), 6,86 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 8,11 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, NHCO); m/e 384 (M^+), 142 (100%).



Observado: C, 55,11; H, 5,64; N, 7,07; $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_3 \cdot 0,35H_2O$ precisa de C, 55,21; H, 5,84; N, 7,15%.

EXEMPLO 65

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-clorofenil)metilcarbo- nilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 37 usando ácido 2-clorofenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 244-245°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,61 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,9$ e 3,7Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,23 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,58 (2H, s, $COCH_2Ar$), 3,88 (1H, dd, $J = 12,6$ e 2,7Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 5,04 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,67 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H, br s, NH), 6,88 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,24-7,42 (4H, m, Ar-H), 8,48 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, $NHCO$); m/e 412 (M^+), 198 (100%, m- $NHCOCH_2C_6H_4Cl, CO_2H, H$); Observado: C, 52,00; H, 3,70; N, 6,62; $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O_3 \cdot 0,1H_2O$ precisa de C, 52,03; H, 3,69; N, 6,74%.

EXEMPLO 66

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-clorofenilmetil- -carbonil)-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 37 usando ácido 3-clorofenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 193-194°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,3, 13,1$ e 4,0Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,16 (1H, dm, $J = 13,3$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,44 (2H, s, $COCH_2Ar$), 3,88 (1H, dd, $J = 12,6$ e 2,7Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,99 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,67 (1H, d, $J = 2,1$ Hz,

6-H ou 8-H), 6,80 (1H, br s, NH), 6,89 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,19-7,34 (4H, m, $J = 7,3$ Hz, 2-naftoil), 8,90 (1H, d, $J = 7,4$ Hz, NHCO); m/e 412 (M^+), 198 (100%, M-H, CO_2H , $NHCOCH_2C_6H_4Cl$); Observado: C, 51,64; H, 3,69; N, 6,64; $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O_3 \cdot 0,25H_2O$ precisa de C, 51,70; H, 3,74; N, 6,70%.

EXEMPLO 67

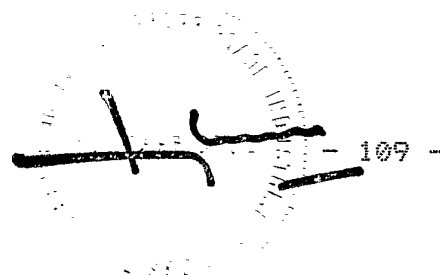
Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-clorofenilmetil-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 37 usando ácido 4-clorofenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 244-245°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,61 (1H, ddd, $J = 13,1, 12,6$ e $3,7$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,14 (1H, dm, $J = 13,1$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,41 (2H, s, $COCH_2Ar$), 3,82 (1H, dd, $J = 12,7$ e $2,8$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 5,00 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H, br s, NH), 6,88 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,27 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, Ar-H), 7,34 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, Ar-H), 8,44 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, NHCO); m/e 412 (M^+), 198 (100%, M-H, CO_2H , $NHCOCH_2C_6H_4Cl$); Observado: C, 52,36; H, 3,76; N, 6,69; $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O_3$ precisa de C, 52,26; H, 3,65; N, 6,77%.

EXEMPLO 68

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-metilfenilmetil-carbonil)amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 37 usando ácido 4-metilfenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 229-230°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,60 (1H, ddd,



$J = 13,2, 13,0$ e $3,6\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), $2,14$ ($1\text{H}, \text{dm}$, $J = 13,2\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), $2,26$ ($3\text{H}, \text{s}$, ArCH_3), $3,35$ ($2\text{H}, \text{s}$, COCH_2Ar), $3,83$ ($1\text{H}, \text{dd}$, $J = 12,6$ e $2,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), $5,00$ ($1\text{H}, \text{m}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), $6,67$ ($1\text{H}, \text{d}$, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), $6,83$ ($1\text{H}, \text{br s}$, NH), $6,88$ ($1\text{H}, \text{d}$, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), $7,07$ ($2\text{H}, \text{d}$, $J = 8,0\text{Hz}$, ArH), $7,13$ ($2\text{H}, \text{d}$, $J = 8,0\text{Hz}$, ArH), $8,43$ ($1\text{H}, \text{d}$, $J = 7,1\text{Hz}$, NHCO); m/e 392 (M^+) 105 (100% ; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3^+$); Observado: C, $58,07$; H, $4,74$; N, $7,03$; $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ precisa de C, $58,02$; H, $4,61$; N, $7,12\%$.

EXEMPLO 69

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-metoxifenilmetil)-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 37 usando ácido 2-metoxifenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. $245\text{-}247^\circ\text{C}$. δ ($\text{DMSO}, 360\text{MHz}$) $1,60$ ($1\text{H}, \text{ddd}$, $J = 13,3, 12,7$ e $3,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), $2,13$ ($1\text{H}, \text{dm}$, $J = 13,3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), $3,33$ ($2\text{H}, \text{s}$, COCH_2Ar), $3,72$ ($3\text{H}, \text{s}$, ArOCH_3), $3,82$ ($1\text{H}, \text{dd}$, $J = 12,6$ e $2,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), $4,98$ ($1\text{H}, \text{m}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), $6,67$ ($1\text{H}, \text{d}$, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), $6,84$ ($3\text{H}, \text{d}$, $J = 8,6\text{Hz}$, Ar-H), $6,88$ ($1\text{H}, \text{d}$, $J = 7,1\text{Hz}$, NHCO), $7,15$ ($2\text{H}, \text{d}$, $J = 8,6\text{Hz}$, ArH), $8,41$ ($1\text{H}, \text{d}$, $J = 7,1\text{Hz}$, NHCO); m/e 408 (M^+), 121 (100% ; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3^+$); Observado: C, $55,62$; H, $4,54$; N, $6,69$; $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ precisa de C, $55,76$; H, $4,43$; N, $6,84\%$.

EXEMPLO 70

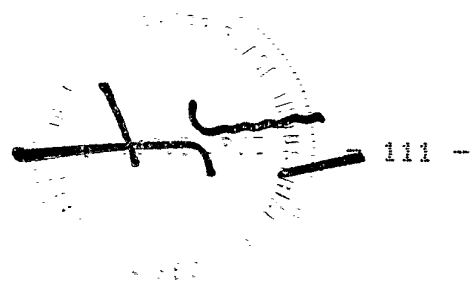
Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-nitrofenilmetilcarbonyl)amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 37 usando ácido 4-nitrofenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais amarelos, m.p. 246-248°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,2\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,15 (1H, dm, $J = 13,2\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,59 (2H, s, COCH_2Ar), 3,82 (1H, dd, $J = 12,7$ e $2,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,00 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,81 (1H, br s, NH), 6,89 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,53 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$, Ar-H), 8,17 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$, Ar-H), 8,55 (1H, d, $J = 7,1\text{Hz}$, NHCO); m/e (Cl^+ , NH_3), 424 ($M+1$), 198 (100%, $M - \text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, CO_2H , H); Observado: C, 50,86; H, 3,73; N, 9,63; $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 50,75; H, 3,60; N, 9,86%.

EXEMPLO 71

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-cianofenilcarbonil)-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 37 usando ácido 3-cianobenzóico em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 229-231°C. δ (DMSO, 360MHz), 1,76 (1H, dt, $J = 13,3$, $13,1$ e $4,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,30 (1H, dm, $J = 13,3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,97 (1H, dd, $J = 12,7\text{Hz}$ e $2,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,27 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,67 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,85 (1H, br s, NH), 6,93 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,68 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$, Ar-H), 7,99 (1H, dt, $J = 7,9$ e $1,3\text{Hz}$, Ar-H), 8,20 (1H, dt, $J = 7,9\text{Hz}$, NHCO); m/e (Cl^+ , NH_3), 390 ($M+1$), 130 (100%, $\text{COC}_6\text{H}_4\text{CN}$);



Observado: C, 54,96; H, 3,57; N, 10,43; $C_{18}H_{13}Cl_2N_3O_3 \cdot 0,2H_2O$ precisa de C, 54,90; H, 3,43; N, 10,67%.

EXEMPLO 72

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-clorofenil)amino-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 38 usando isocianato de 4-clorofenil em vez de isocianato de fenilo para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 199-200°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,3, 13,1$ e 4,0Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,33 (1H, dm, $J = 13,3$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,86 (1H, dd, $J = 12,9$ e 3,0Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,92 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,59 (1H, d, $J = 6,6$ Hz, $NHCONHAr$), 6,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,77 (1H, br s, NH), 6,89 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,26 (2H, m, $J = 8,9$ Hz, Ar-H), 7,42 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, Ar-H), 8,31 (1H, s, $NHCONHAr$); m/e 413 (M^+), 93 (100%); Observado: C, 47,77; H, 3,30; N, 9,81; $C_{17}H_{14}Cl_3N_3O_3 \cdot 0,6H_2O$ precisa de C, 47,99; H, 3,60; N, 9,88%.

EXEMPLO 73

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-metilfenil)-amino-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 38 usando isocianato de 4-metilfenil em vez de isocianato de fenilo para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 197-198°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,61 (1H, ddd, $J = 13,1, 13,1$ e 3,3Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,22 (3H, s, $Ar-CH_3$), 2,32 (1H, dm, $J = 13,1$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,87 (1H, dd, $J = 13,1$ e 3Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,93 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,44 (1H, d, $J = 6,5$ Hz,

NHCONHAr), 6,68 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,78 (1H,br s, NH), 6,88 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,03 (2H,d, $J = 8,3\text{Hz}$, Ar-H), 7,27 (2H,d, $J = 8,3\text{Hz}$, Ar-H), 8,03 (1H,s, NHCONHAr); m/e (FAB-) 392 (M-), 91 (100%, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 183 (100%); Observado: C, 54,27; H, 4,42; N, 10,37; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ precisa de C, 54,22; H, 4,42; N, 10,54%.

EXEMPLO 74

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-metoxifenil)amino-carbonil)amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 38 usando isocianato de 4-metoxifenil em vez de isocianato de fenilo para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 189-190°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,61 (1H,ddd, $J = 13,1, 12,8$ e $3,3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,32 (1H,dm, $J = 13,1\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,69 (3H,s, Ar-OCH₃), 3,88 (1H,dd, $J = 13,0$ e $3,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,92 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,39 (1H,d, $J = 6,5\text{Hz}$, NHCONHAr), 6,68 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,77 (1H,brs, NH), 6,82 (2H,d, $J = 8,9\text{Hz}$, ArH), 6,88 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,29 (2H,d, $J = 8,9\text{Hz}$, Ar-H), 7,95 (1H,s, NHCONHAr); m/e 410(M+1), 93 (100%); Observado: C, 52,30; H, 4,19; N, 10,12; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,15\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 52,35; H, 4,22; N, 10,18%.

EXEMPLO 75

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-nitrofenil)amino-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 38 usando isocianato de 4-nitrofenil em vez de isocianato

de fenilo para obtermos o composto em titulo na forma de cristais amarelos, m.p. 185-186°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,66 (1H, ddd, $J = 13,3, 12,8$ e $3,3$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,33 (1H, dm, $J = 13,3$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,88 (1H, dd, $J = 12,7$ e $2,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,97 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,78 (1H, br s, NH), 6,90 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,93 (1H, d, $J = 6,7$ Hz, NHCONHAr), 7,63 (2H, d, $J = 9,3$ Hz, Ar-H), 8,15 (2H, d, $J = 9,3$ Hz, Ar-H), 8,97 (1H, s, NHCONHAr); m/e (FAB-), 423 (M-1), 91 (100%, NHC_6H_4); Observado: C, 46,31; H, 3,32; N, 12,55; $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 46,44; H, 3,58; N, 12,74%.

EXEMPLO 76

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-iodofenil)aminocar-bonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Etapa a: Fenil-3-(4-Iodofenil)carbamato

A uma solução de 4-iodoanilina (1,94 g, 8,85 mmol) em diclorometano anidro (40 ml) juntamos fenilcloroformato (1,11 ml, 10,28 mmol) e trietilamina (1,42 ml, 10,28 mmol). A mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de azoto durante 18 h. O diclorometano foi a seguir removido in vacuo e o residuo sólido obtido foi dividido entre acetato de etilo (100 ml) e ácido citrico aquoso 0,5 M (150 ml). A camada organica foi separada, sucessivamente lavada com ácido citrico 0,5 M (100 ml), solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 150 ml) e água salgada (100 ml), e a seguir seca (Na_2SO_4). O solvente foi removido por evaporação rotativa e o residuo sólido recristalizado a partir de acetato de etilo /hexano para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores (2,61 g) m.p. 155-157°C. δ (DMSO, 250MHz) 7,21-7,47 (7H, m, Ar-H), 7,67 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, ArH).

Etapa b: Trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-(4-iodo-fenil)aminocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A uma solução de 1-fenil-3-(4-iodofenil)carbamato (760 mg, 7,61 mmol), em tolueno anidro (15 ml) juntamos trietilamina seca (0,670 ml, 4,33 mmol). A solução foi aquecida com agitação, num banho de óleo a 120°C e a seguir deixada a arrefecer a < 90°C antes da adição de cloreto de trimetilsililo (0,55 ml, 4,33 mol). A solução foi aquecida a refluxo (120 °C) durante 2 h. A mistura foi arrefecida abaixo de 30 °C e juntamos a solução de hidrocloreto de trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-amino-tetrahidro-quinolina (exemplo 9a) (750 mg, 2,41 mmol) na forma de uma solução em diclorometano anidro (10 ml) com trietilamina (0,403 ml, 2,87 mmol). A mistura foi agitada sob uma atmosfera de azoto durante 18 h. Os solventes organicos foram removidos in vacuo e o residuo sólido foi dividido entre ácido citrico 0,5 M (100 ml) e acetato de etilo (100 ml). A camada organica foi retirada e sucessivamente lavada com ácido citrico 0,5 M (100 ml), solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 100 ml) e água salgada (100 ml) antes de secarmos (Na₂SO₄). O solvente foi removido e o produto foi recristalizado a partir de acetato de etilo / hexano para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores (668 mg), m.p. 253-255°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,68 (1H, ddd, $J = 13,1, 12,0$ e $3,4$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,32 (1H, dm, $J = 13,1$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 3,73 (3H, s, CH₃), 4,01 (1H, dd, $J = 13,0$ e $3,0$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,93 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,62 (1H, d, $J = 6,5$ Hz, NHCONHAr), 6,72 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H); 6,89 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,92 (1H, s, ArNHCH), 7,25 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, ArH), 7,54 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, Ar-H), 8,27 (1H, s, NHCONHAr).

Etapa c: Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-iodo-fenil)aminocarbonil-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 38 usando trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-(4-iodo-fenilaminocarbonil)amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-(4-fenilaminocarbonil)-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 224-226°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,1, 12,9$ e $3,4$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,31 (1H, dm, $J = 13,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,87 (1H, dd, $J = 12,7$ e $2,7$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,92 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,58 (1H, d, $J = 6,6$ Hz, NHCONHAr), 6,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H, s, ArNHCH), 6,88 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,25 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, Ar-H), 7,54 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, Ar-H), 8,26 (1H, s, NHCONHAr); m/e (FAB⁺), 506 (M+1), 93 (100%); Observado: C, 40,14; H, 2,80; N, 8,20; $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{IO}_3 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 40,20; H, 2,82; N, 8,24%.

EXEMPLO 77

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-fenil)aminocarbonil-N-metil-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Etapa a: Trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-N-metil-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Agitamos hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 9a) (760 mg, 2,44 mmol) com uma solução de carbonato de potássio durante 5 min. O sólido em suspensão foi extraído em acetato de etilo (2 x 50 ml). O conjunto dos extractos orgânicos foi evaporado e o resíduo sólido foi redissolvido em tetrahydrofurano anidro (300 ml). Esta

solução foi arrefecida (-5 °C) e juntamos gota a gota uma solução de iodeto de metilo (19 µl, 2,56 mmol) em tetrahydrofurano (50 ml), sob uma atmosfera de azoto. a mistura foi deixada a aquecer à temperatura ambiente e foi agitada durante 70 h. O THF foi removido e o residuo sólido foi redissolvido em 30 ml de THF. Juntamos uma quantidade adicional de iodeto de metilo (159 µl, 2,56 mmol) como uma solução em THF (5 ml) e a mistura foi agitada durante mais 16 h numa atmosfera de azoto. O solvente foi evaporado e o residuo separado por cromatografia de silica gel (eluyente: metanol/diclorometano) para obtermos o composto em titulo na forma de um sólido cristalino incolor. δ (DMSO, 360MHz) 1,49 (1H, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$, parcialmente mascarado por H_2O), 2,46 (1H, dm, $\underline{J}$ = 13,3Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,55 (3H, s, NH_3), 3,81-387 (4H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$) e OCH_3), 4,29 (1H, dd, $\underline{J}$ = 12,3 e 2,2Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,80 (1H, br s, NHMe), 6,53 (1H, d, $\underline{J}$ = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,69 (1H, d, $\underline{J}$ = 2,0Hz).

Etapa b : Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-fenil)amino-carbonil-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 38 usando trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-N-metil-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de hidrocloreto de trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 139-140°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,75 (1H, ddd, $\underline{J}$ = 13,4, 12,8 e 3,8Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,37 (1H, dm, $\underline{J}$ = 13,4Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,65 (3H, s, NCH_3), 3,94 (1H, dd, $\underline{J}$ = 12,4 e 3,5Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,35 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,69 (1H, d, $\underline{J}$ = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,83 (1H, br s, ArNHCH), 6,93 (1H, d, $\underline{J}$ = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,95 (1H, m, Ar-H), 7,24 (2H, t, $\underline{J}$ = 8,5Hz, Ar-H), 7,54 (2H, dd, $\underline{J}$ = 2,1Hz, 8,8Hz, Ar-H), 8,23 (1H, br s, CONHAr); m/e 346

(M-CO₂H,H,H), 91 (100%); Observado: C, 55,08; H, 4,76; N, 10,12;
 C₁₈H₁₇Cl₂N₃O₃·0,2C₄H₁₀O precisa de C, 55,20; H, 4,68; N, 10,27%.

EXEMPLO 78

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(-N-metil)-(N-fenil)-
-amino-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Etapa a: Trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-(fenil-
oxi)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 36, etapa a, usando fenilcloroformato em vez de cloreto de butirilo para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 157-161°C. δ (360MHz, CDCl₃) 1,73 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,73 (1H,dm, J = 13,5Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 3,84 (3H,s,CO₂CH₃), 4,07 (1H,dd, J = 12,6 e 2,6Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,82 (1H,s,ArNH), 5,02-5,16 (2H,m, CH_ACH_BH_CCH_DNHCO e CH_DNHCO), 6,57 (1H,d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 6,77 (1H,d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 7,15-7,30 (3H,m,ArH), 7,35-7,43 (2H,m, ArH); m/e (Cl⁺), 395 (M+H), 258 (100%, M-NHCO₂Ph).

Etapa b: Trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-(N-metil)-
-(N-fenil)aminocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-
-(feniloxi)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (225mg, 0,587 mmol), em tolueno anidro (7 ml) juntamos trietilamina seca (245 µl, 1,76 mmol). A mistura foi aquecida com agitação, num banho de óleo a 120°C e a seguir deixada a arrefecer a < 90°C antes da adição de cloreto de trimetilsililo (186 µl, 1,47 mmol). A solução foi aquecida a refluxo (120 °C) durante 2 h. A mistura

foi arrefecida abaixo de 30 °C e juntamos mais um equivalente de trietilamina (81 µl, 0,587 mmol) seguido por N-metilanilina (126 mg, 1,174 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto durante 18 h. O solvente organico foi removido e o residuo sólido foi dividido entre ácido citrico 0,5 M (100 ml) e acetato de etilo (75 ml). A camada organica foi retirada e sucessivamente lavada com ácido citrico 0,5 M (100 ml), solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 100 ml) e água salgada (100 ml) antes de secarmos (Na_2SO_4). O solvente foi removido in vacuo para obtermos um óleo cor de laranja o qual foi isolado por cromatografia "flash" (solvente; acetato de etilo / hexano) para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores (89 mg), m.p. 185-189°C. δ (CDCl_3 , 250MHz) 1,64 (1H, ddd, $J = 13,4, 13,1$ e 3,6Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,73 (1H, dm, $J = 13,4$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,30 (3H, s, NCH_3), 3,80 (1H, dd, $J = 11,7$ e 2,8Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,81 (3H, s, OCH_3), 4,23 (1H, d, $J = 5,0$ Hz, NHCO), 4,77 (1H, s, ArNHCO), 5,11 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,47 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H); 6,68 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,22-7,40 (5H, m, Ar-H).

Etapa c: Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(N-metil)-(N-fenil)amino)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 38, etapa b, usando trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-(N-metil)-(N-fenil)aminocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-(fenil)N-metilaminocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 204-205°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,58 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,8$ e 3,8Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,27 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,15 (3H, s, NCH_3), 3,87 (1H, dd, $J = 12,6$ e 2,7 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,93 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,26 (1H, d, $J = 6,9$ Hz, NHCO), 6,62 (1H, d, J

= 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,67 (1H, br s, ArNHCH), 6,82 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 7,14 (2H, t, J = 7,3Hz, Ar-H), 7,25 (2H, d, J = 8,5Hz, Ar-H), 7,32 (2H, t, J = 7,2Hz, Ar-H); m/e 347 (M -CO₂H, H), 107 (100%, C₆H₅NHCH₃⁺); Observado: C, 53,96; H, 4,37; N, 10,37; C₁₈H₁₇Cl₂N₃O₃·0,35H₂O precisa de C, 53,95; H, 4,45; N, 10,49%.

EXEMPLO 79

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2,3-dihidroindol-1-carbonil)amino-1,2,3,4-tetraidroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 78, usando indolina em vez de N-metilanilina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 251-252°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,64 (1H, ddd, J = 13,2, 13,1 e 3,7Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,38 (1H, dm, J = 13,2Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 3,08 (2H, t, J = 8,7Hz, CH_EH_FCH₂), 3,76 (1H, q, J = 9,0Hz, CH_EH_FCH₂), 3,92 (1H, q, J = 9,0Hz, CH_EH_FCH₂), 3,98 (1H, dd, J = 12,9 e 2,7 Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 5,04 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,65 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,78-6,85 (3H, m, Ar-H e ArNHCH), 6,89 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 7,06-7,14 (2H, m, Ar-H), 8,76 (1H, d, J = 8,0Hz, NHCO); m/e 405 (M ⁺), 91 (100%); Observado: C, 55,66; H, 4,39; N, 10,02; C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₃·0,2H₂O precisa de C, 55,68; H, 4,28; N, 10,25%.

EXEMPLO 80Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-carboxietil)carbonil-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolinaEtapa a: trans-2-metoxicarbonil-5,7-dicloro-4-(2-carboxietil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de hidrocloreto de trans-2-metoxicarbonil-5,7-dicloro-4-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 9a) (225 mg, 0,819 mmol) em acetato de metilo (50 ml) juntamos uma solução de carbonato de potássio (50 ml). A mistura resultante foi agitada até não existir sólido. A camada orgânica foi separada e lavada com água salgada (50 ml) antes de ser seca (Na_2SO_4). O solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi redissolvido em xileno (20 ml) e juntamos anidrido succínico (90 mg, 0,901 mmol). A mistura foi aquecida, com agitação, num banho de óleo (80°C) durante 16 h. O precipitado foi removido por filtração e lavado com éter para obtermos o composto em título na forma de um sólido incolor. δ (DMSO, 250MHz) 1,65 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,7$ e $3,7$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,15 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,18-2,41 (4H, m, $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$), 3,73 (3H, s, CH_3), 3,94 (1H, dd, $J = 13,0$ e $3,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D^\#$), 5,01 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,69 (1H, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,86 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,91 (1H, s, ArNHCH), 8,23 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, NHCO).

Etapa b: Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-carboxietil)-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 36, usando

trans-2-metoxicarbonil-5,7-dicloro-4-(2-carboxietil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de hidrocloreto de trans-2-metoxicarbonil-5,7-dicloro-4-butilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 221-223°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,59 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,9$ e 3,8Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,15 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,31 (2H, t, $J = 6,7$ Hz, $\text{COCH}_{E2}\text{CH}_{F2}\text{CO}$), 2,41-2,45 (2H, m, $\text{COCH}_{E2}\text{CH}_{F2}$), 3,83 (1H, dd, $J = 12,5$ e 2,6Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,01 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,64 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,75 (1H, br s, ArNHCH), 6,87 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 8,16 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, NHCO); m/e 342 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$), 198 (100% $\text{M}-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$, H); Observado: C, 46,59; H, 4,02; N, 7,57; $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ precisa de C, 46,56; H, 3,91; N, 7,76%.

EXEMPLO 81

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-amino-metilfenil)-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Etapa a: Acido 3-(terc-butiloxicarbonilamino)metil benzóico

A uma solução de ácido 3-cianobenzóico (1,0 g, 6,79 mmol) em etanol (150 ml) juntamos 100 mg de 10% de paládio sobre carbono e a mistura foi hidrogenada a 50 psi durante aproximadamente 18 h. Juntamos dicarbonato de di-terc-butilo (1,63 g, 7,47 mmol) à mistura, com mais 110 mg de catalizador e a hidrogenação continuou sob as mesmas condições durante mais 20 h. Após este tempo todo o material de partida tinha sido consumido por t.l.c. (solvente: 1% de MeOH, 0,5% de AcoH, 98,5% de CH_2Cl_2). O catalizador foi removido por filtração, e o etanol foi removido por evaporação rotativa para obtermos um óleo cor de laranja o qual foi cristalizado após secagem sob vácuo elevado (1 h). O produto

foi recristalizado a partir de éter/hexano para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 127-128°C. δ (CDCl_3 , 250MHz) 1,47 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4,39 (2H, d, J = 5,9Hz, ArCH_2NH), 4,95 (1H, br s, NH), 7,44 (1H, br s, J = 7,8Hz, ArH), 7,56 (1H, m, Ar-H), 8,01 (2H, m, Ar-H).

Etapa b: Trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-(3-terc-butiloxycarbonilmetilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de hidrocloreto de 2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 9) (300 mg, 0,963 mmol), em diclorometano anidro (15 ml) sob uma atmosfera de azoto juntamos trietilamina seca (403 μl , 2,89 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5 min. A esta juntamos ácido 3-(terc-butiloxycarbonilamino)metil benzóico (etapa a) (920 mg, 1,16 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (156 mg, 1,16 mmol) seguida por hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (222 mg, 1,16 mmol) e a agitação continuou durante aproximadamente 18 h. A mistura foi a seguir concentrada in vacuo e o residuo sólido foi dividido entre ácido cítrico 0,5 M (150 ml) e acetato de etilo (100 ml). A camada organica foi retirada e sucessivamente lavada com ácido cítrico 0,5 M (150 ml), solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 150 ml) e água salgada (100 ml) antes de secarmos (Na_2SO_4). O solvente foi removido e o residuo foi recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores (351 mg), m.p. 222-223°C. δ (DMSO, 250MHz) 1,39 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,78 (1H, ddd, J = 12,8, 12,6 e 3,9Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,26 (1H, dm, J = 12,8Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,71 (3H, s, COOCH_3), 4,05 (1H, dd, J = 13,0 e 3,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,14 (2H, d, J = 5,8Hz, ArCH_2NH), 5,26 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,69 (1H, d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 6,90 (1H, d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 6,93

(1H,s, ArNHCH), 7,37 (3H,m, Ar-H e CH₂NHCO), 7,71-7,76 (2H,m, Ar-H), 8,68 (1H,d, J = 7,1Hz); m/e 507 (M⁺), 198 (100%, M-H, CO₂CH₃, NHCOOC₆H₄CH₂NHCOOC(CH₃)₃).

Etapa c: Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-terc-butil-oxicarbonilaminometilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-(3-terc-butiloxycarbonilaminometilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (etapa b) (430 mg, 0,846 mmol), em uma mistura de tetrahidrofurano (20 ml) e água (10 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (1,95 ml de uma solução 0,5 M, 0,973 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. O solvente orgânico foi removido in vacuo e o residuo aquoso foi diluído a 50 ml antes da acidificação a pH com HCl 1N. O precipitado branco foi extraído em acetato de etilo (150 ml), lavado com água salgada e seco (Na₂SO₄). A solução foi evaporada para obtermos um residuo o qual foi lavado com éter dietílico e recolhido por filtração para obtermos o composto em titulo na forma de um sólido incolor, m.p. 192-193°C. ¹H (DMSO, 250MHz) 1,39 (9H,s, C(CH₃)₃), 1,73 (1H,ddd, J = 13,2, 13,0 e 3,8Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,26 (1H,dm, J = 13,2Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 3,96 (1H,dd, J = 13,0 e 3,0Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,14 (2H,d, J = 5,6Hz, ArCH₂NH), 5,26 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,65 (1H,d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,91 (1H,d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 7,36-7,37 e 7,72-7,76 (5H,m, Ar-H e CH₂NHCO), 8,66 (1H,d, J = 7Hz, NHCOAr); m/e (FAB⁺) 494 (M+1), 93 (100%); Observado: C, 55,92; H, 5,22; N, 8,35; C₂₃H₂₅Cl₂N₃O₅ precisa de C, 55,88; H, 5,10; N, 8,50%.

Etapa d: Hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-aminometilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-terc--butiloxycarbonilaminometilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (85 mg) em acetato de etilo (20 ml) juntamos 25 ml de acetato de etilo saturado com ácido clorídrico gasoso e a mistura foi agitada num frasco com rolha durante 6 h. O acetato de etilo e o excesso de ácido clorídrico foram removidos em vácuo e o resíduo sólido foi recristalizado a partir de acetato de etilo/metanol para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores (46 mg), m.p. 199-200°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,76 (1H, ddd, $J = 13,2, 13,1$ e $3,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,26 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,96-4,06 (3H, m, ArCH_2NH_2 e $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,29 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,85 (1H, s, NH), 6,92 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,48 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, Ar-H), 7,63 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, Ar-H), 7,88 (1H, d, $J = 8$ Hz, Ar-H), 8,03 (1H, s, Ar-H), 8,38 (1H, br s, NH_2), 8,72 (1H, d, $J = 7$ Hz, NHCO); m/e (FAB⁺), 394 ($M+1$), 93 (100%).

EXEMPLO 82

Hidrocloreto de trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-(3-aminometilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Uma solução de ácido clorídrico em metanol foi preparada pela adição cuidadosa de cloreto de acetilo (6 ml) em metanol arrefecido por gelo (25 ml). Dissolvemos hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-aminometilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (87 mg, 0,202 mmol) (Exemplo 81) na solução de HCl/metanol e a mistura resultante foi agitada num frasco com rolha durante 2 h. O metanol e o excesso de ácido clorídrico foram removidos in vacuo e o produto foi recristalizado a partir

de metanol/éter para obtermos o composto em título na forma de um sólido cristalino incolor (80 mg), m.p. 173°C (dec). δ (DMSO, 360MHz) 1,94 (1H, ddd, J = 13,7, 13,4 e 3,8Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,51 (1H, dm, J = 13,7Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,81 (3H, s, CH_3), 4,10 (1H, dd, J = 12,6 e 2,7Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,23 (2H, s, CH_2NH_2), 5,36 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,81 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,91 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 7,56 (1H, t, J = 7,7Hz, Ar-H), 7,65 (1H, d, J = 7,8Hz, Ar-H), 7,77 (2H, m, Ar-H); m/e (FAB⁺), 408 (M+1), 93 (100%); Observado: C, 49,05; H, 4,43; N, 8,94; $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1,5\text{HCl}$ precisa de C, 49,29; H, 4,46; N, 9,08%.

EXEMPLO 83

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-aminometilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Etapa a: Ácido 4-(terc-butiloxycarbonilamino)metil benzóico

A uma suspensão agitada de ácido 4-aminometil benzóico (5,0 g, 0,0331 mol) em 10% de solução de carbonato de sódio (42 ml, 0,0394 mol) juntamos uma solução de dicarbonato de di-terc-butilo (7,43 g, 0,0364 mol) em dioxano (42 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi diluída com água a 300 ml e lavada com éter (100 ml). A fracção aquosa foi separada e acidificada a pH 3 com solução de ácido cítrico 1 N. O precipitado foi extraído em acetato de etilo, lavado com água (2 x 100 ml), água salgada (1 x 100 ml) e seco (Na_2SO_4). O solvente foi removido in vacuo para obtermos um sólido branco, m.p. 170-171°C. δ (DMSO, 250MHz) 1,33 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4,12 (2H, d, J = 6,0Hz, ArCH_2NH), 7,27 (2H, d, J = 8,1Hz, Ar-H), 7,41 (1H, t, J = 6,0Hz, NH), 7,82 (2H, d, J = 8,1Hz, Ar-H).

Etapa b: Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-aminometil-fenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 81, etapas b, c, e d, usando ácido 4-(terc-butiloxicarbonilamino)metil benzóico em vez de ácido 3-(terc-butiloxicarbonilamino)metil benzóico para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 219°C (dec). δ (DMSO, 360MHz) 1,74 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,9$ e $4,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,27 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,95 (1H, dd, $J = 12,5$ e $2,5$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,06 (2H, s, ArCH_2NH_2), 5,26 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,82 (1H, s, NH), 6,92 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,53 (2H, d, $J = 8,3$ Hz, Ar-H), 7,91 (2H, d, $J = 8,3$ Hz, Ar-H), 8,4 (2H, br s, NH_2), 8,70 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, NHCO ; m/e (FAB⁺), 394 ($M+1$), 93 (100%); Observado: C, 48,18; H, 4,07; N, 9,31; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1,5\text{HCl}$ precisa de C, 48,16; H, 4,15; N, 9,36%.

EXEMPLO 84

Hidrocloreto de trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-(4-aminometilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 82, usando hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-aminometilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, Exemplo 83, em vez de cloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-aminometilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de um sólido cristalino incolor, m.p. 238-240°C. δ (DMSO, 360MHz) 1,89 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,5$ e $4,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,26 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,71 (3H, s, CH_3), 4,07 (3H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e CH_2NH_2), 5,26 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,91 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,95 (1H, s, NH), 7,53 (2H, d, J

= 8,2Hz, Ar-H), 7,91 (2H,d, J = 8,2Hz, Ar-H), 8,38 (2H,br s, NH_2), 8,73 (1H,d, J = 7,2Hz, NHCO ; m/e (Cl^+ , NH_3), 408 ($M+1$), 15 (100%); Observado: C, 48,87; H, 4,37; N, 8,95; $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1,6\text{HCl}$ precisa de C, 48,91; H, 4,45; N, 9,10%.

EXEMPLO 85

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-amino-etilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de cloreto de ácido 4-aminoetilbenzóico (4,32 g, 0,0214 mol), em diclorometano anidro (50 ml) juntamos trietilamina (8,94 ml), 0,0642 mol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min. A esta solução juntamos di-terc-butil-dicarbonato (5,14 g, 0,236 mol) e a agitação continuou durante 18 h. Juntamos dimetil etilenediamina (2 ml) e após agitação durante mais 20 min o diclorometano foi removido in vacuo. O residuo foi dividido entre acetato de etilo (150 ml) e ácido citrico 0,5 M (100 ml). A camada organica foi separada e lavada sucessivamente com ácido citrico 0,5 M (100 ml), água (3 x 150 ml) e água salgada (100 ml) antes da secagem (Na_2SO_4). O solvente foi removido in vacuo e o residuo cristalizado a partir de acetato de etilo/hexano para obtermos o composto em titulo na forma de um sólido cristalino incolor, m.p. 163-164°C. δ (DMSO, 250MHz) 1,35 (9H,s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,75 (2H,t, J = 7,0 Hz, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3,17 (2H,m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 6,91 (1H,br t, J = 8,0 Hz, NH), 7,30 (2H,d, J = 8,2Hz, Ar-H), 7,85 (2H,d, J = 8,2Hz, Ar-H).

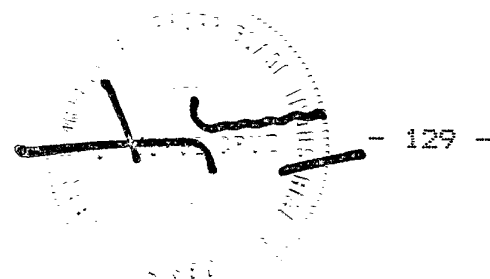
Etapa b: Hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-aminoetilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 81, etapas b, c, e d, usando ácido 4-(terc-butiloxicarbonilamino)etil benzóico como material de partida em vez de ácido 3-(terc-butiloxicarbonilamino)metil benzóico para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 204°C (dec). δ (DMSO, 360MHz) 1,71 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,9$ e $3,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,25 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,93 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}_2$), 3,04 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}_2$), 3,93 (1H, dd, $J = 12,5$ e $2,5$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,25 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,80 (1H, br s, NH), 6,91 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H), 7,87 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H), 8,0 (2H, br s, NH_2), 8,66 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, NHCO; m/e (FAB⁺), 408 (M+1), 93 (100%); Observado: C, 47,40; H, 4,30; N, 8,63; $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$ precisa de C, 47,42; H, 4,40; N, 8,73%.

EXEMPLO 86

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-aminoetilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo mesmo método dado no Exemplo 82, usando hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-aminoetilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina do Exemplo 85, no lugar de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-aminoetilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de um sólido cristalino incolor, m.p. 218°C (dec). δ (DMSO, 360MHz) 1,78 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,8$ e $4,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,25 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,92 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}_2$), 3,04 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}_2$),



3,71 (3H,s,CH₃), 4,06 (1H,dd, $J = 12,5$ e $2,4$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 5,26 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,69 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,91 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,94 (1H,s,Ar NHCH), 7,33 (2H,d, $J = 8,1$ Hz, Ar-H), 7,86 (2H,d, $J = 8,1$ Hz, Ar-H), 7,96 (2H,br s,NH₂), 8,70 (1H,d, $J = 7,1$ Hz, NHCO; m/e (Cl⁺, NH₃), 422 (M+1); Observa-
do: C, 48,59; , 4,55; N, 8,48; C₂₀H₂₁Cl₂N₃O₃.0,2HCl precisa de C, 48,51; H, 4,68; N, 8,48%.

EXEMPLO 87

Trans-2-carboxi-4-(3-metilfenil)metilcarbonilamino-5,7-- -dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 37 usando ácido 3-metilfenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 169-171°C. δ (360MHz,DMSO) 1,60 (1H,ddd, $J = 13,1$, $12,5$ e $4,0$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,16 (1H,dm, $J = 13,1$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,26 (3H,s,CH₃), 3,37 (2H,s,CH₂Ar), 3,84 (1H,dd, $J = 12,5$ e $2,3$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 5,00 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_DNHCO), 6,66 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H,s,br,ArNH), 6,88 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,00-7,17 (4H,m,ArH), 8,42 (1H,d, $J = 7,1$ Hz, CH_DNHCO); m/e 392 (M⁺), 105 (100%); Observado C, 58,39; H, 4,98; N, 6,92. C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₃ precisa de C, 58,03; H, 4,61; N, 7,12%.

EXEMPLO 88

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-nitrofenil)metil- carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

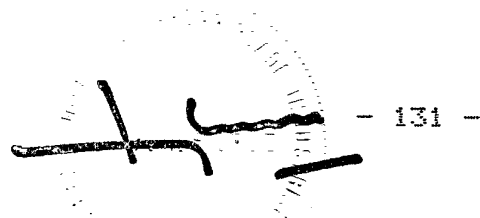
Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 37 usando ácido 3-nitrofenilacético em vez de ácido

fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais amarelos, m.p. 260°C. δ (360MHz, DMSO) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,1, 12,6$ e $3,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,14 (1H, dm, $J = 13,1$ Hz, $-\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,59 (2H, s, ArCH_2CO), 3,83 (1H, dd, $J = 12,6$ e $2,6$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 5,01 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H, s, br, ArNH), 6,88 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,82 (1H, s, ArNH), 6,89 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,60 (1H, dd, $J = 7,9$ e $7,8$ Hz, ArH), 7,71 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, ArH), 8,10 (1H, dd, $J = 8,2$ e $2,0$ Hz, ArH), 8,17 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, ArH), 8,59 (1H, d, $J = 8,2$ e $2,0$ Hz, CH_DNHCO); m/e 423 (M^+), 197 (100%); Observado C, 51,05; H, 3,78; N, 9,69. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$ precisa de C, 50,96; H, 3,56; N, 9,90%.

EXEMPLO 89

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-metoxifenil)metil-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 36 usando cloreto de 3-metoxifenilacético em vez de cloreto de butirilo para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 242-244°C. δ (360MHz, DMSO) 1,61 (1H, ddd, $J = 13,1, 12,6$ e $3,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,15 (1H, dm, $J = 13,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,38 (2H, s, ArCH_2CO), 3,72 (3H, s, CH_3OAr), 3,85 (1H, dd, $J = 12,6$ e $2,4$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,00 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,76-6,82 (3H, m, ArH), 6,88 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,18 (1H, dd, $J = 8,1$ e $7,6$ Hz, ArH), 8,43 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, CH_DNHCO); m/e (Cl^+), 409 ($\text{M}+1$), 166 (100%); Observado C, 55,57; H, 4,64; N, 6,47. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ precisa de C, 55,76; H, 4,43; N, 6,84%.



- 131 -

EXEMPLO 90

Trans-2-carboxi-4-(1-naftil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetraidroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 37 usando ácido 1-naftilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 257-258°C. δ (360MHz, DMSO) 1,61 (1H, ddd, J = 13,0, 12,5 e 4,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,19 (1H, dm, J = 13,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,92 (3H, m, CH_2Ar e $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,04 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,68 (1H, d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 6,83 (1H, s, br, ArNH), 6,90 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 7,43-8,08 (7H, m, ArH), 8,64 (1H, d, J = 7,1Hz, CH_DNHCO); m/e 428 (M^+), 141 (100%); Observado C, 61,25; H, 4,44; N, 6,35. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ precisa de C, 61,55; H, 4,23; N, 6,53%.

EXEMPLO 91

Trans-2-carboxi-4-(2-naftil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetraidroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 37 usando ácido 2-naftilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 217-219°C. δ (360MHz, DMSO) 1,63 (1H, ddd, J = 13,1, 12,5 e 3,9Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,19 (1H, dm, J = 13,1Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,60 (2H, s, CH_2Ar), 3,88 (1H, dd, J = 12,5 e 2,9Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,04 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,67 (1H, d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 6,81 (1H, br, s, ArNH), 6,89 (1H, d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 7,40-7,88 (7H, m, ArH), 8,53 (1H, d, J = 7,1Hz, CH_DNHCO); m/e (Cl^+), 429 ($M+1$), 186 (100%); Observado C, 61,93; H, 5,46; N,

5,58. $C_{22}H_{18}Cl_2N_2O_3 \cdot (C_2H_5)_2O$ precisa de C, 62,03; H, 5,61; N, 5,56%.

EXEMPLO 92

Trans-2-carboxi-4-(3-tiofenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetraidroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 37 usando ácido 3-tiofeneacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 198-200°C. δ (360MHz, DMSO) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,4$ e $4,0$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,17 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,42 (2H, s, CH_2Ar), 3,84 (1H, dd, $J = 12,4$ e $2,8$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 5,01 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H, s, br, $ArNH$), 6,88 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,00 (1H, dd, $J = 4,9$ e $1,1$ Hz, tiofeno 5-H), 7,21 (1H, dd, $J = 2,9$ e $1,1$ Hz, tiofeno 2-H), 7,43 (1H, dd, $J = 4,9$ e $2,9$ Hz, tiofeno 4-H), 8,39 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, CH_DNHCO); m/e 384 (M^+), 97 (100%); Observado C, 49,93; H, 3,78; N, 7,19. $C_{16}H_{14}Cl_2N_2O_3$ precisa de C, 49,88; H, 3,66; N, 7,27%.

EXEMPLO 93

Trans-2-carboxi-4-(2,6-diclorofenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetraidroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 37 usando ácido 2,6-diclorofenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 235-237°C; δ (360MHz, DMSO) 1,60 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,5$ e $3,9$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,22 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,76 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, $ArCH_2HFCO$), 3,82 (1H, d,

ArCH₂CH₂CO), 3,87 (1H,dd, $J = 12,5$ e $2,9$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 5,03 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,67 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,80 (1H,s,br,ArNH), 6,89 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,30 (1H,t, $J = 7,6$ Hz, para H), 7,44 (2H,d, $J = 7,6$ Hz, para H), 8,51 (1H,d, $J = 7,1$ Hz, CH_DNHCO); Observado C, 48,36; H, 3,44; N, 5,95. C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₃ precisa de C, 48,24; H, 3,15; N, 6,25%.

EXEMPLO 94

Trans-2-carboxi-4-(fenilamino)tiocarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 38 usando fenilisotioacetato em vez de fenilisocianato para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 186-187°C. δ (360MHz,DMSO) 1,64 (1H,ddd, $J = 13,0$, $12,5$ e $3,9$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,63 (1H,dm, $J = 13,0$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 3,86 (1H,dd, $J = 12,5$ e $2,7$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 5,51 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,69 (1H,d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,80 (1H,s,br,ArNH), 6,90 (1H,d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,04-7,49 (5H,m,ArH), 8,09 (1H,d, $J = 7,1$ Hz, CH_DNHCO), 9,31 (1H,s,br,ArNHCS); Observado C, 51,43; H, 3,88; N, 10,52. C₁₇H₁₅Cl₂N₂O₃S precisa de C, 51,52; H, 3,82; N, 10,60%.

EXEMPLO 95

Trans-2-carboxi-4-fenilmetoxycarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos hidrocloreto de trans-4-amino-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 9a) (0,3 g, 0,00096mol) em diclorometano (30 ml) juntamente com

triethylamina (0,4 ml, 3 equivalentes molares) e dicarbonato de dibenzilo (0,33 g, 1,2 equivalentes molares). A mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente durante 14 h e a seguir juntamos dimetiletilenediamina (0,3 ml) e a reação foi agitada durante mais 2 h. Os solventes foram removidos por evaporação e o residuo dissolvido em acetato de etilo (40 ml) e lavado com solução de ácido citrico 1 molar (2 x 30 ml), solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio (2 x 30 ml) e água salgada (1 x 30 ml). A camada organica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada in vacuo para obtermos um residuo o qual foi purificado por cromatografia sobre silica gel usando 20% de acetato de etilo em hexano como eluente para obtermos um sólido branco (0,24 g). Este foi suspenso em 50% de metanol aquoso (100 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 60 h na presença de hidróxido de sódio (0,2 g). O metanol foi removido in vacuo e o residuo aquoso acidificado a pH 1 com ácido cloridrico 1 M. O sólido que precipitou foi extraído em acetato de etilo (2 x 50 ml), lavado com água salgada (1 x 40 ml), seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado in vacuo. O residuo foi recristalizado a partir de éter dietilico/hexano para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 169°C; δ (360MHz, DMSO) 1,65 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,4$ e $4,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,17 (1H, dm, $J = 13,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,85 (1H, dm, $J = 12,4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,84 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,02 (1H, d, $J = 12,6\text{Hz}$, PhCH_EH_F), 5,11 (1H, d, $J = 12,6\text{Hz}$, PhCH_EH_F), 6,64 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,74 (1H, s, br, -ArNH), 6,85 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,32-7,36 (5H, m, ArH), 7,70 (1H, d, $J = 7,0\text{Hz}$, CH_DNHCO); m/e (Cl^-), 393 ($M-1$), 243 (100%); Observado C, 54,84; H, 4,24; N, 6,85. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ precisa de C, 54,70; H, 4,08; N, 7,09%.

EXEMPLO 96

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-metoxifenil)amino-carbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 38 usando 3-metoxifenilisocianato em vez de fenilisocianato para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 181-183°C; δ (360MHz, DMSO) 1,62 (1H, ddd, J = 13,0, 12,4 e 3,9Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,33 (1H, dm, J = 13,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,71 (3H, s, OCH_3), 3,88 (1H, dd, J = 12,4 e 2,9Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,93 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,47-7,16 (8H, m, 6-H, 8-H, 4x ArH, $\text{CH}_D\text{NHCONHAr}$ e ArNHCH_A), 8,16 (1H, s, $\text{CH}_D\text{NHCONHAr}$); m/e (FAB), 408 ($M-1$), 91 (100%); Observado C, 52,70; H, 4,25; N, 10,11. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ precisa de C, 52,70; H, 4,18; N, 10,24%.

EXEMPLO 97

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-metilfenil)amino-carbonil-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 38 usando 3-metilfenilisocianato em vez de fenilisocianato para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 172-174°C; δ (360MHz, DMSO) 1,61 (1H, ddd, J = 13,0, 12,5 e 3,9Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,24 (3H, s, CH_3), 2,32 (1H, dm, J = 13,1Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,85 (1H, dd, J = 12,5 e 2,8Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,92 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,49 (1H, d, J = 6,5Hz, $\text{CH}_D\text{NHCONHAr}$), 6,68 (1H, d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 6,72 (1H, d, J = 7,3Hz, ArH), 6,77 (1H, s, br, ArNHCH_A), 6,89 (1H, d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 7,07-7,23 (3H, m, ArH), 8,06 (1H, s, $\text{CH}_D\text{NHCONHAr}$); m/e (FAB), 392 ($M-1$), 392 (100%); Observado C,

54,24; H, 4,53; N, 10,10. $C_{18}H_{17}Cl_2N_3O_3 \cdot 0,3H_2O$ precisa de C, 54,10; H, 4,44; N, 10,51%.

EXEMPLO 98

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-clorofenil)aminocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 38 usando 3-clorofenilisocianato em vez de fenilisocianato para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 173-175°C; δ (360MHz, DMSO) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,5$ e $4,0$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,31 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,86 (1H, dd, $J = 12,5$ e $2,9$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,93 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,66 (2H, m, 6-H e $CH_DNHCONHAr$), 6,77 (1H, s, br, $ArNHCH_A$), 6,89 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,94 (1H, dm, $J = 7,9$ Hz, ArH), 7,16-7,26 (2H, m, 2 x ArH), 7,69 (1H, m, ArH), 8,37 (1H, s, $CH_DNHCONHAr$); m/e (FAB), 412 (M-1), 183 (100%); Observado C, 48,95; H, 3,44; N, 10,04. $C_{17}H_{14}Cl_3N_3O_3$ precisa de C, 49,24; H, 3,40; N, 10,13%.

EXEMPLO 99

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-nitrofenil)aminocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 38 usando 3-nitrofenilisocianato em vez de fenilisocianato para obtermos o composto em título na forma de cristais amarelos, m.p. 209-210°C; δ (360MHz, DMSO) 1,66 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,4$ e $3,9$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,33 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,90 (1H, dd, $J = 12,4$ e $3,0$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,97 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,90 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,80

(2H,m,ArNHCH_A), 7,49-7,64 (3H,m,ArH), 8,54 (1H,m, ArH), 8,69 (1H,s, CH_DNHCONHAr); m/e (FAB), 423 (M-1), 183 (100%); Observado C, 48,27; H, 3,59; N, 12,65. C₁₇H₁₄Cl₂N₄O₅·0,2EtOAc precisa de C, 48,28; H, 3,55; N, 16,65%.

EXEMPLO 100

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(3-aminopropil)car-
bonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) Ácido 4-(terciáriobutiloxycarbonilamino)butanóico

Suspendemos ácido 4-amino butírico (2,06 g, 0,02 M) numa solução de tetrahydrofurano (30 ml) e diclorometano (20 ml) com trietilamina (2,77 ml, 1 equivalente molar) e juntamos dicarbonato de diterciáriobutilo (4,36 g, 1 equivalente molar). Após agitação à temperatura ambiente durante 14 h os solventes foram evaporados e o residuo foi cromatografado sobre sílica gel usando 1 % de ácido acético, 4 % de metanol e 95 % de diclorometano como eluente para obtermos o composto necessário (1,9 g) na forma de um sólido oleoso; δ (250MHz,DMSO) 1,37 (9H,s, (CH₃)₃C), 1,58 (2H,m, HO₂CCH₂CH₂CH₂NHBoc), 2,19 (2H,t, J = 7,4Hz, HO₂CCH₂CH₂CH₂NHBoc), 2,92 (2H,m, HO₂CCH₂CH₂CH₂NHBoc), 6,82 (1H,m, NH), 11,8-12,3 (1H,br,s, CO₂H); m/e (FAB), 204 (M+1).

b) Hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(3-aminopropil)-carbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos Ácido 4-(terciariobutiloxycarbonilamino)butanóico (0,3 g, 1,5 equivalentes molares), hidrocloreto de 2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 9a) (0,3 g, 0,000963 M), hidroxibenzotriazol (0,156 g, 1,2 equivalentes molares) e trietilamina (0,4 ml, 3 equivalentes molares) em tetrahydrofurano anidro (40 ml) seguido por cloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,22 g, 1,2 equivalentes molares). Após agitação à temperatura ambiente durante 14 h os solventes foram removidos por evaporação e o residuo dissolvido em acetato de etilo (100 ml) e lavado com solução de ácido citrico 0,5 M (2 x 50 ml), solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio (2 x 30 ml) e água salgada (1 x 50 ml). A camada organica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada in vacuo para obtermos um residuo o qual foi dissolvido em 50% de metanol aquoso (100 ml) e tratado com hidróxido de sódio (0,5 g). Após agitação da solução durante 36 h à temperatura ambiente o metanol foi removido sob vácuo e a solução residual aquosa foi tratada com HCl 1 M até atingir o pH 1. O sólido que precipitou foi extraído em acetato de etilo (2 x 20 ml) e o conjunto das camadas organicas foi seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado in vacuo. O residuo obtido foi tratado com HCl 5 molar em acetato de etilo (30 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 60 h. Os solventes foram evaporados e o residuo recristalizado a partir de metanol/éter dietilico/acetato de etilo para obtermos o composto em titulo na forma de um sólido cristalino branco, m.p. 238-240°C; δ (360MHz, DMSO) 1,63 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,4$ e $3,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 1,80 (2H, m, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2,13-2.21 (3H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2,77 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 3,84 (1H, dd, $J = 12,4$ e $2,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$),

5,02 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H,d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,83 (1H,s,br,ArNH), 6,88 (1H,d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,97 (3H,s,br, NH_3^+), 8,31 (1H,d, $J = 7,3\text{Hz}$, CH_DNHCO); Observado C, 44,50; H, 4,95; N, 10,12. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25\text{EtoAc}$ precisa de C, 44,52; H, 4,98; N, 10,38%.

EXEMPLO 101

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(3-aminoetil)carbonil-amino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 100b usando ácido 3-(terciáriobutiloxycarbonilamino)-propanóico em vez de ácido 4-(terciáriobutiloxycarbonilamino)-butanóico para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 214-215°C; δ (360MHz,DMSO) 1,64 (1H,ddd, $J = 12,9, 12,5$ e $4,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,19 (1H,dm, $J = 12,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,49 (2H,t, $J = 7,2\text{Hz}$, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2,99 (2H,t, $J = 7,2\text{Hz}$, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 3,84 (1H,dd, $J = 12,5$ e $2,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,04 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,81 (1H,br,s,ArNH), 6,88 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,92 (3H,s,br, NH_3^+), 8,45 (1H,d, $J = 7,3\text{Hz}$, CH_DNHCO); m/e (FAB), 332 (M+1); Observado C, 42,23; H, 4,28; N, 11,36. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2 \cdot \text{HCl}$ precisa de C, 42,36; H, 4,37; N, 11,40%.

EXEMPLO 102

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(4-aminobutil)carbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

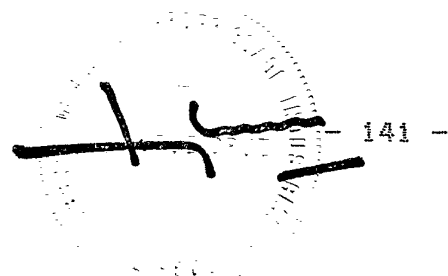
Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 100a e 100b usando ácido 5-amino valérico em vez de ácido

4-amino butirico para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 160°C (dec); δ (360MHz, DMSO) 1,56-1,65 (5H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2,08-2,17 (3H, dm, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2,75 (2H, m, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ e $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,83 (1H, dd, $J = 12,4$ e $2,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,02 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H, s, br, ArNH), 6,88 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,94 (3H, s, br, N_3^+), 8,20 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$, CH_DNHCO); Observado C, 44,60; H, 5,05; N, 10,10. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ precisa de C, 44,41; H, 5,22; N, 10,36%.

EXEMPLO 103

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(4-piperidilmetil)carbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 100 a e 100 b usando ácido 4-piperidina acético em vez de ácido 4-amino butirico para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 175°C (dec); δ (360MHz, DMSO) 1,33-3,21 (1H, m, prótons piperidilmetil e $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,81 (1H, dd, $J = 12,4$ e $2,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,02 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,80 (1H, br, s, ArNH), 6,88 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 8,27 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$, CH_DNHCO), 8,8 (2H, s, br, NH_2^+); Observado C, 46,75; H, 5,17; N, 9,42. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 46,80; H, 5,43; N, 9,63%.



EXEMPLO 104

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(aminometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 100 a e 100 b usando ácido 4-aminometilfenilacético em vez de ácido 4-amino butirico para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 248-250°C; δ (360MHz, DMSO) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,6$ e $4,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,14 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,44 (2H, d, $J = 2,3$ Hz, $\text{COCH}_2\text{PhCH}_2\text{NH}_3^+$), 3,86 (1H, dd, $J = 12,6$ e $2,6$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,98 (2H, s, $\text{COCH}_2\text{PhCH}_2\text{NH}_3^+$), 5,00 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,67 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,82 (1H, s, br, ArH), 6,89 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,28 (2H, m, $J = 8,1$ Hz, 2 x ArH), 7,39 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, 2 x ArH), 8,34 (3H, br, s, NH_3^+), 8,50 (1H, d, $J = 7,3$ Hz, CH_DNHCO); Observado C, 50,10; H, 4,77; N, 8,98. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 50,29; H, 4,66; N, 9,26%.

EXEMPLO 105

Hidrocloreto de trans-2-metoxicarbonil-4-(4-aminometilfenil-metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 82 usando hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(4-aminometilfenil)metilcarbonilamino-5,7 dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 104) em vez de hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(3-aminometilfenil)carbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 172-174°C; δ (360MHz, DMSO) 1,66 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,5$ e $4,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,14 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,44 (2H, s, $\text{COCH}_2\text{PhCH}_2\text{NH}_3^+$), 3,73 (3H, s, CH_3), 3,98

(3H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e $\text{COCH}_2\text{PhCH}_2\text{NH}_3^+$), 5,00 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,70 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,88 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,28 (2H,d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2 x ArH), 7,40 (2H,d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2 x ArH), 8,36 (3H,br,s, NH_3^+), 8,51 (1H,d, $J = 7,4\text{Hz}$, CH_DNHCO); m/e (Cl^+), 422 (M+1), 165 (100%).

EXEMPLO 106

Hidrocloreto de trans-4-(4-aminocetilfenil)metilcarbo-
nilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Etapas: Metil-4-terciário-butiloxycarbonilamino
etilfenilacetato

A uma solução de ácido 4-cianometilfenilacético (1,0 g, 5,7 mmol) numa mistura de água (150 ml), 15% de hidróxido de potássio aquoso (20 ml) e amónia aquosa concentrada (50 ml) juntamos uma papa de níquel Raney em água (aprox. 0,5 g) e a mistura resultante foi hidrogenada à temperatura ambiente sob uma pressão de 50 psi durante 2,25 h. A mistura foi a seguir filtrada e evaporada à secura in vacuo. O residuo foi a seguir dissolvido em água (100 ml), acidificado com ácido clorídrico concentrado, lavado com acetato de etilo (2 x 75 ml) e a fase aquosa foi seca por congelação para obtermos um sólido. A uma solução deste sólido numa mistura de água (40 ml) e 1,4-dioxano (40 ml) juntamos carbonato de sódio anidro (2,01 g, 19,9 mmol) e dicarbonato de di-terciário butilo (2,62 g, 12,0 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente orgânico foi a seguir removido sob vácuo e o residuo aquoso foi diluído com água (100 ml) e lavado com éter dietílico (2 x 75 ml). A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico concentrado e extraída com acetato de etilo (2 x 75 ml). O conjunto dos extractos foi lavado com água salgada saturada (1 x 75 ml), seco

(MgSO₄) e evaporado para obtermos o intermediário em bruto na forma de um óleo. Esta preparação foi repetida usando 1,13 g de ácido 4-cianometilfenilacético (6,46 mmol) e juntamos o óleo resultante com o de cima. A uma solução deste material em bruto em éter dietílico (300 ml) juntamos uma solução de diazometano (16 mmol) em éter dietílico (80 ml) e deixamos repousar a mistura à temperatura ambiente durante 0,25 h. A reacção foi a seguir arrefecida com ácido acético glacial (0,5 ml) e a mistura foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 100 ml), água salgada saturada (1 x 100 ml), seca (MgSO₄) e evaporada. O sólido resultante foi purificado usando cromatografia "flash" (usando 30 % de acetato de etilo em éter de petróleo bp 60-80° como eluente) para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores (3,00 g), m.p. 77-78°C. δ (360MHz, CDCl₃) 1,43 (9H, s, C(CH₃)₃), 2,77 (2H, m, ArCH₂CH₂NHBoc), 3,36 (2H, m, ArCH₂CH₂NHBoc), 3,60 (2H, s, ArCH₂CO₂CH₃), 3,69 (2H, m, ArCH₂CH₂NHBoc), 4,54 (1H, br, s, ArCH₂CH₂NHBoc), 7,14 (2H, d, J = 8,0Hz, ArH), 7,21 (2H, d, J = 8,0Hz, ArH); m/e (CI⁻) 292 (100%, m-H).

Etapas b: Ácido 4-terciário butiloxycarbonilamino-metilfenilacético

A uma solução de metil 4-(terciário butiloxycarbonil-aminocetil)-fenilacetato (0,500g, 1,71 mmol) numa mistura de tetrahydrofurano (20 ml) e água (10 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (3,8 ml de uma solução 0,50 M, 1,90 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. O solvente orgânico foi removido sob vácuo e o residuo foi diluído com água (40 ml), acidificado com ácido clorídrico concentrado e extraído com acetato de etilo (2 x 30 ml). O conjunto dos extractos foi lavado com água salgada (1 x 30 ml), seco (MgSO₄) e evaporado para obtermos o composto puro em título

na forma de cristais incolores (0,460 g), m.p. 94-95°C. δ (360MHz, CDCl₃) 1,42 (9H, s, C(CH₃)₃), 2,77 (2H, br, m, ArCH₂CH₂NHBoc), 3,35 (2H, br, m, ArCH₂CH₂NHBoc), 3,61 (2H, s, ArCH₂CO₂H), 4,57 (2H, br, s, ArCH₂CH₂NHBoc), 7,14 (2H, d, J = 7,7Hz, ArH), 7,21 (2H, d, J = 7,7Hz, ArH); m/e (CI⁻) 278 (100%, m-H).

Etapa c: Trans-4-(4-terciário-butiloxicarbonilaminome-
fenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-
-tetrahydroquinolina

Este material foi preparado pelo método dado para o Exemplo 37 Etapa a usando ácido 4-(terciáriobutiloxicarbonil-aminoetil)fenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 219-221°C; δ (360MHz, DMSO) 1,37 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,65 (1H, ddd, J = 13,0, 12,6 e 3,8Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,15 (1H, dm, J = 13,0Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,66 (2H, m, ArCH₂CH₂NHBoc), 3,10 (2H, m, ArCH₂CH₂NHBoc), 3,37 (2H, m, ArCOCH₂Ar), 3,72 (3H, s, CO₂CH₃), 3,95 (1H, dd, J = 12,6 e 2,5Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 5,00 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_DNHCO), 6,69 (1H, d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 6,83 (1H, br, m, ArCH₂CH₂NHBoc), 6,87 (1H, d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 6,91 (1H, s, ArNH), 7,0-9 (2H, d, J = 8,0Hz, ArH), 7,15 (2H, d, J = 8,0Hz, ArH), 8,43 (1H, d, J = 7,0Hz, CH_DNHCOCH₂Ar); m/e (CI⁺) 536 (m + H), 179 (100%).

Etapa d: Hidrocloreto de trans-4-(4-aminoetilfenil)me-
tilcarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-
-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-4-(4-terciário butiloxicarbonil-aminoetilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,095 g, 0,177 mmol) numa mistura de tetrahidrofurano (10 ml) e água (5 ml) juntamos hidróxido de

litio aquoso (0,40 ml de uma solução 0,50 M, 0,20 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O solvente orgânico foi removido sob vácuo e o resíduo foi diluído com solução de bicarbonato de sódio (40 ml) e lavado com éter dietílico (1 x 30 ml). a fase aquosa foi a seguir acidificada com ácido clorídrico concentrado e extraída com acetato de etilo (2 x 40 ml). O conjunto dos extractos foi lavado com água salgada (1 x 40 ml), seco (MgSO_4) e evaporado para obtermos um óleo. A uma solução deste óleo em acetato de etilo (5 ml) juntamos uma solução saturada de ácido clorídrico em acetato de etilo (5 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 35 min. O sólido foi recolhido por filtração, lavado com acetato de etilo e seco para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores (0,075 g), m.p. 142-145°C. δ (360MHz, CDCl_3) 1,62 (1H, ddd, $J = 12,8, 12,5$ e $3,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,15 (1H, dm, $J = 12,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,85 (2H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3$), 3,01 (2H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3$), 3,40 (2H, s, NHCOCH_2Ar), 3,86 (1H, dd, $J = 12,5$ e $2,4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,00 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,66 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,82 (1H, s, m, ArNH), 6,89 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,17 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,21 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,98 (3H, br s, NH_3), 8,45 (1H, d, $J = 7,1\text{Hz}$, CH_DNHCO); m/e (FAB^+) 422 ($M + H$); Observado C, 50,87; H, 5,20; N, 8,55. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O} \cdot 0,2\text{EtOAc}$ precisa de C, 50,70; H, 5,18; N, 8,56%.

EXEMPLO 107

Hidrocloreto de trans-4-(4-aminoetilfenil)-metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-4-(4-terciário butiloxycarbonil-aminoetilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 106 c) (0,150 g, 0,28 mmol)

em acetato de etilo (5 ml) juntamos uma solução saturada de ácido clorídrico em acetato de etilo (5 ml) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 40 minutos. O solvente foi a seguir removido sob vácuo e o resíduo foi digerido com acetato de etilo quente. Um sólido gomoso foi recolhido por filtração, e dissolvido em água e seco por congelação para obtermos o composto em título na forma de um sólido incolor (0,121 g), m.p. 200°C. δ (360MHz, DMSO) 1,65 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,5$ e $3,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,14 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,86 (2H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3$), 3,00 (2H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3$), 3,36 (2H, s, NHCOCH_2Ar), 3,72 (3H, s, CO_2CH_3), 3,97 (1H, dd, $J = 12,5$ e $2,5$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,00 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{NHCO}$), 6,69 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,88 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,93 (1H, s, ArNH), 7,17 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,21 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 8,04 (3H, brs, NH_3), 8,49 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, CH_DNHCO); m/e 435 (M^+), 198 (100%, $\text{M}-\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, CO_2CH_3 e H); Observado C, 51,47; H, 5,37; N, 8,60. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 51,39; H, 5,34; N, 8,56%.

EXEMPLO 108

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-N-metilaminometilfenil)metil-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Etapa a): Ácido 4-N-terciário butiloxycarbonil-N-metilaminometilfenilacético

A uma solução de ácido 4-(bromometil)fenilacético (8,58g, 37,5 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (200 ml) juntamos cloreto de metilamina (25,3 g, 375 mmol) e trietilamina seca (63,0 ml, 450 mmol). A mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de azoto à temperatura ambiente durante 16,5 h. A

reacção foi a seguir concentrada in vacuo e o residuo resultante foi dividido entre acetato de etilo (200 ml) e ácido clorídrico 1 M (200 ml). A camada aquosa foi separada, lavada com acetato de etilo (200 ml) e o pH ajustado a 14 pela adição de hidróxido de sódio sólido. A solução alcalina foi lavada com éter dietílico (2 x 100 ml), e a seguir reacidificada com ácido clorídrico concentrado e evaporada in vacuo para obtermos o cloreto de amino ácido em bruto como uma mistura com material inorganico. A solução deste sólido em água (100 ml) juntamos 1,4-dioxano (100 ml), carbonato de sódio (13,1 g, 124 mmol) e dicarbonato de di-terciário butilo (18,0 g, 82 mmol) e a reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. O solvente organico foi removido sob vácuo e o residuo aquoso foi lavado com éter dietílico (2 x 75 ml), acidificado pela adição de ácido clorídrico concentrado e extraído com acetato de etilo (2 x 75 ml). O conjunto dos extrac-
 tos foi lavado com água salgada (1 x 75 ml), seco ($MgSO_4$) e evaporado in vacuo para obtermos o amino ácido N-prottegido em bruto na forma de óleo (0,91 g). A solução deste óleo (0,91 g, 3,3 mmol) em etanol (50 ml) à temperatura ambiente juntamos uma quantidade suficiente de uma solução de diazometano (≈ 5 mmol) em éter dietílico (≈ 90 ml) para permitir que uma cor amarela persista. O excesso de diazometano foi a seguir destruido pela adição de ácido acético glacial (1 ml) e a mistura foi concentra-
 da in vacuo. O residuo foi dissolvido em éter dietílico (5 ml), lavado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 25 ml), água salgada (1 x 25 ml), seca ($MgSO_4$) e evaporada para obtermos um óleo o qual foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica gel usando um gradiente de 10-15% de acetato de etilo em éter de petróleo bp (60-80°) como eluente, para obtermos o amino ácido puro completamente protegido na forma de um óleo limpo (0,549 g). A uma solução deste óleo 80,532 g, 1,82 mmol) numa mistura de tetrahidrofurano (30 ml) e água (15 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (4,0 ml de uma solução 0,50 M) e a

reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. O solvente orgânico foi removido sob vácuo e a mistura aquosa foi diluída com água (40 ml), acidificada com ácido clorídrico concentrado e extraída em acetato de etilo (2 x 25 ml). O conjunto dos extratos foi lavado com água salgada (1 x 25 ml), seco ($MgSO_4$) e evaporado in vacuo para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores (0,50 g), m.p. 122-125°C. δ (250MHz, $CDCl_3$) 1,47 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 2,80 (3H, brs, $N-CH_3$), 3,63 (2H, s, $ArCH_2CO_2H$), 4,40 (2H, s, $ArCH_2N-$), 7,18 (2H, d, $J = 8,2Hz$, ArH), 7,25 (2H, d, $J = 8,2Hz$, ArH); m/e (FAB⁺) 280 ($M+1$)⁺.

Etapa b): Trans-4-(4-N-terciário-butiloxicarbonil-N-metilaminometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este material foi preparado pelo método dado para o Exemplo 37 Etapa a) usando ácido 4-N-terciário-butiloxicarbonil-N-metil-aminometilfenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o produto em bruto o qual foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica gel, usando 45% de acetato de etilo em éter de petróleo bp (60-80°). A recristalização a partir de acetato de etilo-éter de petróleo bp (60-80°) originou o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 128-129,5°C. δ (360MHz, DMSO) 1,41 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 1,65 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,15 (1H, dm, $J = 13,2Hz$, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,73 (3H, s, $N-CH_3$), 3,39 (2H, s, $ArCH_2CO$), 3,72 (3H, s, CO_2CH_3), 3,94 (1H, dm, $J = 12,6Hz$, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,33 (2H, s, $ArCH_2N$), 5,00 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,68 (1H, d, $J = 2,0Hz$, 6-H ou 8-H), 6,87 (1H, d, $J = 2,0Hz$, 6-H ou 8-H), 6,91 (1H, s, $ArNH$), 7,13 (2H, d, $J = 8,0Hz$, ArH), 7,22 (2H, d, $J = 8,0Hz$, ArH), 8,44 (1H, d, $J = 7,1Hz$, CH_DNHCO); m/e (CI⁻) 535 (100%, M).

Etapa c): Hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-metilaminometilfenil)metilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este material foi preparado pelo método dado para o Exemplo 106, Etapa d) usando trans-4-(4-N-terciário-butiloxycarbonil-N-metilaminometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 140°C dec. δ (360MHz, CD₃OH) 1,69 (1H, dd, J = 13,3, 12,7 e 3,9 Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,37 (1H, dm, J = 13,3Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,68 (3H, s, N-CH₃), 3,53 (2H, s, ArCH₂CO), 3,90 (1H, dd, J = 12,7 e 2,8Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,14 (2H, s, ArCH₂N), 5,14 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,62 (1H, d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 6,71 (1H, d, J = 1,9Hz, 6-H ou 8-H), 7,40 (4H, s, ArNH); m/e (FAB⁺) 420 (M-1)⁺. Observado C, 50,95; H, 5,12; N, 8,61%; C₂₀H₂₁Cl₂N₃O₃.HCl.0,8H₂O.0,16CH₃CO₂Et precisa de C, 50,88; H, 5,15; N, 8,62%.

EXEMPLO 107

Hidrocloreto de trans-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-4-(4-N-metilaminometilfenil)metilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este material foi preparado pelo método dado para o Exemplo 107 usando trans-4-(4-N-terciário-butiloxycarbonil-N-metilaminometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de trans-4-(4-N-terciário-butiloxycarbonilaminoetilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 140°C dec. δ (360MHz, DMSO) 1,66 (1H, ddd, J = 13,1, 12,7 e 3,9 Hz,

CH_ACH_BH_CCH_D), 2,14 (1H,dm, J = 13,1Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,50 (3H,s,NCH₃), 3,45 (2H,s, ArCH₂CO), 3,73 (3H,s,CO₂CH₃), 3,98 (1H,dd, J = 12,7 e 2,8Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,03-4,07 (2H,m, ArCH₂N), 5,00 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,69 (1H,d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,88 (1H,d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 7,29 (2H,d, J = 8,0Hz, ArNH), 7,45 (2H,d, J = 8,0Hz, ArH), 8,56 (1H,d, J = 7,2Hz, CH_DNHCO), 9,20-9,43 (2H,m,br,-NH₂⁺Me); m/e (FAB⁺) 436 (M+H)⁺. Observado C, 51,03; H, 5,27; N, 8,37%; C₂₁H₂₃Cl₁N₃O₃.HCl.1,2H₂O precisa de C, 51,01; H, 5,38; N, 8,50%.

EXEMPLO 110

Trans-5,7-dicloro-4-(4-N,N-dimetilaminometilfenil)metilcarbonilamino-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

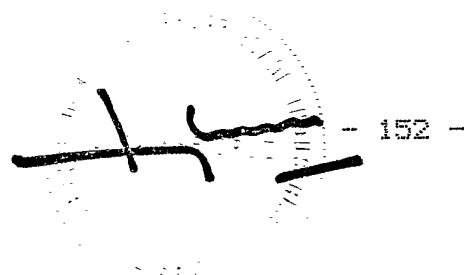
Etapa a): Etil 4-(terciário-butiloxicarbonilamino-metil)fenilacetato

A uma suspensão refluxante de ácido 4-(bromometil)fenilacético (20,63 g, 90,1 mmol) em clorofórmio (160 ml) juntamos lentamente uma solução de hexametenetetramina (13,4 g, 95,5 mmol) em clorofórmio (110 ml). A mistura resultante foi aquecida a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 2,5 h, e a seguir arrefecida à temperatura ambiente e o sólido incolor que se formou foi recolhido por filtração. Uma solução deste sólido numa mistura de ácido clorídrico concentrado (50 ml) e etanol (140 ml) foi aquecida a refluxo durante 1 h, a seguir arrefecida, filtrada e o filtrado foi concentrado in vacuo para obtermos um sólido oleoso. Este sólido foi dissolvido em etanol (300 ml) e a solução foi saturada com ácido clorídrico gasoso com arrefecimento em gelo e a seguir agitada à temperatura ambiente durante 18 h. Após evaporação do solvente sob vácuo, o residuo foi dissolvido em água (500 ml) e lavado com acetato de etilo (2 x 200 ml). A fase

aquosa foi separada, basificada com bicarbonato de sódio sólido, extraída com acetato de etilo (3 x 200 ml), e a seguir basificada de novo com carbonato de sódio sólido e de novo extraída com acetato de etilo (5 x 100 ml). O conjunto dos extractos foi lavado com água salgada (1 x 300 ml), seco (MgSO_4) e evaporado para obtermos o amino ester em bruto na forma de óleo (13,5 g). A solução deste óleo (13,5 g) em diclorometano (350 ml) juntamos dicarbonato de di-terciário de butilo (21,0 g, 96 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto durante 4 h. A reacção juntamos N,N-dimetil-etilenediamina (8,4 ml, 76 mmol) e a agitação continuou durante 0,5 h. A mistura foi sucessivamente lavada com ácido citrico aquoso 1 M (2 x 700 ml), solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 700 ml), água salgada (1 x 200 ml) e a seguir seca (MgSO_4) e evaporada para obtermos um óleo castanho. Este foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica gel usando 20% de acetato de etilo em éter de petróleo bp (60-80°) como eluente, para obtermos o composto em título na forma de um óleo incolor (13,46 g). δ (360MHz, CDCl_3) 1,25 (9H, t, J = 7,2Hz, CH_2CH_3), 1,46 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,59 (2H, s, ArCHCO), 4,14 (2H, q, J = 7,2Hz, CH_2CH_3), 4,29 (2H, br, ArCH_2N), 7,24 (4H, s, ArH); m/e (CI^-) 292 ($M-1$).

Etapa b): Hidrocloreto de 4-(aminometil)fenilacetato de etilo

A uma solução de etil 4-(terciário-butiloxycarbonil-aminometil)fenilacetato (1,50 g, 5,1 mmol) em acetato de etilo (10 ml) juntamos uma solução saturada de ácido clorídrico em acetato de etilo (20 ml) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente num frasco tapado durante 2 h. A reacção foi a seguir concentrada in vacuo e o residuo sólido foi digerido com acetato de etilo quente e recolhido por filtração para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores (1,11 g), mp



184-186°C. δ (360MHz, D_2O) 1,27 (3H, t, J = 7,2Hz, CH_2CH_3), 3,79 (2H, s, $ArCH_2CO$), 4,17-4,23 (4H, m, $ArCH_2N^+$ e CH_2CH_3), 7,39 (2H, d, J = 8,2Hz, ArH), 7,46 (2H, d, J = 8,2Hz, ArH); m/e (CI^+) 194 ($M+H$)⁺.

Etapa c): Acetato de etil 4-(N,N-dimetilaminometil)fenil-
nilo

Uma solução de hidrocloreto de 4-(aminometil)fenil-acetato de etilo (2,00 g, 8,71 mmol) em água (100 ml) foi basificada pela adição de carbonato de sódio, e a seguir saturada com cloreto de sódio e extraída com acetato de etilo (3 x 50 ml). O conjunto dos extractos foi seco ($MgSO_4$) e evaporado para obtermos um óleo. A uma solução deste óleo em acetonitrilo (50 ml) juntamos formaldeído aquoso (3,5 ml de uma solução a 37%, 43 mmol) e cianoborohidreto de sódio (aprox. 0,9 g, 14 mmol) e a mistura nebulosa resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 h. Juntamos a seguir ácido acético glacial suficiente para obtermos um pH de 5 (quando testado em papel indicador húmido) e a agitação continuou durante 1,2 h. A reacção foi arrefecida com carbonato de sódio aquoso diluído (50 ml), e os solventes orgânicos foram removidos sob vácuo para obtermos um residuo aquoso o qual foi extraído com acetato de etilo (3 x 20 ml). O conjunto dos extractos foi concentrado in vacuo e dividido entre ácido clorídrico 1 M (75 ml) e éter dietílico (30 ml). A fase aquosa foi separada, lavada com acetato de etilo (2 x 30 ml) e a seguir basificada com carbonato de sódio, saturada com cloreto de sódio e extraída com acetato de etilo (3 x 20 ml). O conjunto dos extractos foi lavado com água salgada saturada (30 ml), seco ($MgSO_4$) e evaporado para obtermos o composto em título na forma de um óleo (0,545 g). δ (360MHz, $CDCl_3$) 1,25 (3H, t, J = 7,1Hz, CH_2CH_3), 2,23 (6H, s, $N(CH_3)_2$), 3,40 (2H, s, $ArCH_2CO$), 3,59 (2H, s, $ArCH_2N$), 4,14 (2H, q, J = 7,1Hz, CH_2CH_3), 7,22-7,29 (4H, m, ArH); m/e (EI) 221 (100%, M^+).

Etapa d): Acido 4-(N,N-dimetilaminometil)fenilacético

A uma solução de etil 4-(N,N-dimetilaminometil)fenilacetato (0,470 g, 2,13 mmol) numa mistura de tetrahydrofurano (15 ml) e água (5 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (4,7 ml, 2,34 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. O solvente orgânico foi removido sob vácuo e o residuo aquoso foi seco por congelação para obtermos o sal de lítio em bruto. Este material foi aplicado a uma resina de permutação iónica (Dowex 50 W x 8), eluido com amónia aquosa diluída seco por congelação para obtermos o composto em título na forma de um sólido não cristalino (0,368 g). δ (360MHz, DMSO) 2,13 (4H, s, $N(CH_3)_2$), 3,36 (2H, s, $ArCH_2CO$), 3,49 (2H, s, $ArCH_2N$), 7,18 (4H, s, ArH); m/e (FAB⁻) 192 ($M-H$)⁻.

Etapa e): Trans-5,7-dicloro-4-(4-N,N-dimetilaminometil-fenil)metilcarbonilamino-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Uma solução de hidrocloreto de trans-4-amino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,35 g, 1,12 mmol) em água (50 ml) foi basificada com carbonato de sódio, saturada com cloreto de sódio e extraída com acetato de etilo (2 x 30 ml). O conjunto dos extractos foi lavado com água salgada (1 x 30 ml), seco ($MgSO_4$) e evaporado para obtermos a base livre na forma de um sólido (0,28 g). A uma solução deste material (0,28 g, 1,02 mmol) em tetrahydrofurano anidro (30 ml) juntamos ácido 4-N,N-dimetilaminometilfenilacético (0,216 g, 1,12 mmol) e N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,231 g, 1,12 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto durante 18 h. A reacção foi concentrada in vacuo e o residuo foi suspenso em acetato de etilo (50 ml) e extraído com ácido clorídrico 1 M (4 x 20 ml). O conjunto dos extractos

aqueosos foi lavado com acetato de etilo (1 x 20 ml), filtrado, basificado com carbonato de sódio, saturado com cloreto de sódio e extraído com acetato de etilo (3 x 20 ml). O conjunto dos extractos foi lavado com água salgada (20 ml), seco ($MgSO_4$) e evaporado sob vácuo para obtermos o produto em bruto o qual foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica gel usando diclorometano contendo 8% de metanol e 0,1 % de amónia como eluente, seguido por recristalização a partir de acetato de etilo/éter de petróleo bp (60-80°), para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores (0,261 g), m.p. 182-183°C. δ (360MHz, DMSO) 1,64 (1H, m, $CH_A-CH_B-H-CH_D$), 2,10-2,17 (7H, dm, $CH_A-CH_B-H-CH_D$ e $N(CH_3)_2$), 3,34 (2H, s, $ArCH_2N$ ou $ArCH_2CO$), 3,39 (2H, s, $ArCH_2N$ ou $ArCH_2CO$), 4,03 (1H, dm, $J = 12,2Hz$, $CH_A-CH_B-H-CH_D$), 5,00 (1H, m, $CH_A-CH_B-H-CH_D$), 6,69 (1H, d, $J = 2,0Hz$, 6-H ou 8-H), 6,87 (1H, d, $J = 2,0Hz$, 6-H ou 8-H), 6,90 (1H, s, $ArNH$), 7,16-7,21 (4H, m, ArH), 8,43 (1H, d, $J = 7,1Hz$, CH_DNHCO); m/e (FAB⁺) 450 (M)⁺. Observado C, 58,72; H, 5,65; N, 9,22%; $C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_3$ precisa de C, 58,67; H, 5,60; N, 9,33%.

EXEMPLO 111

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-N,N-dimetilaminometil-fenil)metilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-5,7-dicloro-4-(4-N,N-dimetilaminometilfenil)metilcarbonilamino-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 110, 0,120 g, 0,267 mmol) numa mistura de tetrahydrofurano (10 ml) e água (5 ml) juntamos hidróxido de lítio aquoso (0,58 ml de uma solução 0,50 M, 0,29 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A reacção foi a seguir evaporada à secura in vacuo para obtermos um sólido o qual foi aplicado a uma resina de permutação iónica (Dowex 50 W x 8), e eluída com amónia aquosa diluída. A

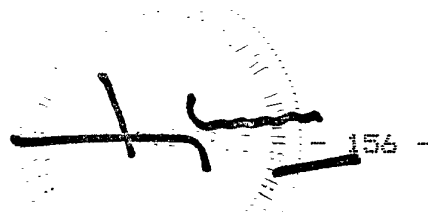
solução foi a seguir seca por congelação para obtermos o produto em bruto o qual foi digerido com metanol quente e recolhido por filtração para obtermos o composto em título na forma de um sólido incolor (0,032 g), m.p. 190-193°C. δ (360MHz, DMSO, 320°K) 1,57 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,18-2,22 (7H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,41 (2H, s, ArCH_2N ou ArCH_2CO), 3,43 (2H, s, ArCH_2N ou ArCH_2CO), 3,79 (1H, dd, $J = 12,6$ e $2,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,01 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,62 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,87 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,21 (4H, s, br, ArH), 8,27 (1H, d, $J = 7,0\text{Hz}$, CH_DNHCO); m/e (FAB⁺) 436 ($M+H$)⁺; Observado C, 54,54; H, 5,54; N, 9,15%; $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 54,44; H, 5,66; N, 9,07%.

EXEMPLO 112

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(4-(3-aminoprop-2-inil)fenil)-metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) éster metílico de ácido 4-(3-hidroxiprop-2-inil)-fenilacético

Dissolvemos éster metílico de ácido 4-bromofenilacético (23 g, 0,1 mol) em trietilamina seca (80 ml) com propinol (5,82 ml, 0,1 mol). Após a adição de iodeto cuproso (0,3 g) e cloreto e bis (trifenilfosfina)paládio (II) (1 g) a mistura reagente foi aquecida a 65°C sob azoto durante 14 h. O solvente foi evaporado sob vácuo e o residuo foi dissolvido em acetato de etilo (500 ml) e lavado sucessivamente com solução de ácido citrico 0,5 M (2 x 200 ml), solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio (2 x 200 ml) e água salgada (1 x 150 ml). A solução organica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada in vacuo para obtermos um óleo o qual foi purificado por cromatografia sobre silica gel usando 20%



de acetato de etilo em hexano como eluente para obtermos o composto necessário (5,6 g) na forma de um óleo. δ (360MHz, CDCl_3) 3,62 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,69 (3H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4,48 (1H, s, HOCH_2), 7,22 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,39 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH); m/e 204 (M^+).

b) Éster metílico de ácido 4-(3-cloroprop-2-inil)fenil-acético

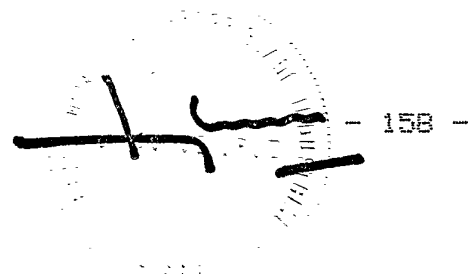
A uma solução de éster metílico de ácido 4-(3-Hidroxi-prop-2-inil)fenilacético (5,5 g, 0,027 M) em tetrahydrofurano (110 ml) e tetracloreto de carbono (110 ml) juntamos trifenilfosfina (7,81 g, 1,1 equivalentes molares). A mistura reagente foi aquecida a 60°C durante 3 h. Após arrefecimento, o sólido obtido foi removido por filtração e os licores mãe foram concentrados sob vácuo. O residuo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando 50% de éter dietílico em hexano como eluente para obtermos o composto necessário (5,35 g) na forma de um óleo incolor. δ (360MHz, CDCl_3) 3,62 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,69 (3H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4,36 (2H, s, CH_2Cl), 7,23 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,40 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH).

c) éster metílico de ácido 4-(3-azidoprop-2-inil)fenilacético

Dissolvemos éster metílico de ácido 4-(3-cloroprop-2-inil)fenilacético (5,3 g, 0,023 M) em dimetilformamida seca (30 ml) com azida de sódio (1,7 g, 1,1 equivalente molares) e agitamos à temperatura ambiente durante 14 h. A mistura reagente foi diluída com água (200 ml) e lavada com diclorometano (2 x 150 ml). O conjunto das camadas orgânicas foi lavado com água (2 x 100 ml) e água salgada (1 x 100 ml) e seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado in vacuo para obtermos um resíduo o qual foi purificado por passagem através de uma coluna de sílica gel, usando 20% de diclorometano em hexano como eluente e finalmente só diclorometano, para obtermos o composto necessário (5,3 g) na forma de um óleo incolor. δ (360MHz, CDCl_3) 3,63 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,70 (3H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4,14 (2H, s, CH_2N_3), 7,24 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH), 7,42 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH); m/e 229 (M^+).

d) éster metílico de ácido 4-(3-terciário-butiloxicarbonilamino)-prop-2-inil)fenilacético

Dissolvemos éster metílico de ácido 4-(3-azidoprop-2-inil)fenilacético (2,6 g, 0,0113 M) em metanol (60 ml) na presença de trietilamina (5,67 ml, 5 equivalente molares) e propano 1,3-ditioi (5,67 ml, 5 equivalentes molares). Após agitação à temperatura ambiente durante 14 h a mistura reagente foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia através de uma coluna de sílica gel, usando inicialmente só diclorometano e finalmente 5% de metanol em diclorometano. Após evaporação dos solventes o resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano (100 ml) e juntamos trietilamina (3,13 ml, 2 equivalentes molares). Após agitação à temperatura ambiente durante 14 h o solvente foi removido in vacuo e o óleo obtido foi



purificado por cromatografia sobre sílica gel usando diclorometano como eluente para obtermos o composto necessário na forma de um óleo viscoso (1,95 g). δ (360MHz, CDCl_3) 1,47 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3,61 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,69 (3H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4,13 (2H, br, d, $\underline{J}$ = 4,92Hz, CH_2NH), 4,76 (1H, br, NH), 7,21 (2H, d, $\underline{J}$ = 8,2Hz, ArH), 7,36 (2H, d, $\underline{J}$ = 8,2Hz, ArH).

e) Ácido 4-(3-terciário-butiloxicarbonilamino)prop-2-inil)fenilacético

Dissolvemos éster metílico de ácido 4-(3-terciário-butiloxicarbonilamino)-prop-2-inil)fenilacético (1,9 g) em 50% de metanol aquoso (100 ml) com hidróxido de sódio (1 g) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 14 h. Após este tempo o metanol foi removido sob vácuo e o resíduo aquoso foi tratado com ácido clorídrico 1 N até obtermos o pH de 1. O precipitado produzido foi extraído em acetato de etilo (2 x 200 ml), a camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada in vacuo para obtermos o produto necessário (1,7 g) na forma de sólido branco. δ (360MHz, CDCl_3) 1,47 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3,63 (2H, s, CH_2CO_2), 4,13 (2H, br, s, CH_2NH), 4,81 (1H, br, s, NH), 7,21 (2H, d, $\underline{J}$ = 8,1Hz, ArH), 7,35 (2H, d, $\underline{J}$ = 8,1Hz, ArH).

f) Hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(4-(3-aminoprop-2-inil)fenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

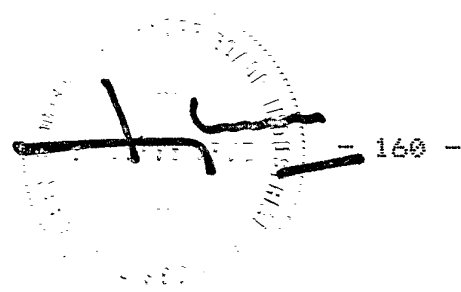
Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 100 b usando ácido 4-(3-(terciário-butiloxicarbonilamino)prop-2-inil)fenilacético em vez de ácido 4-(terciário-butiloxicarbonilamino)butanóico para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 162-164°C; δ (360MHz, DMSO) 1,61 (1H, ddd, $\underline{J}$ = 13,0, 12,6 e 4,0 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,14 (1H, dm, $\underline{J}$ =

13,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,46 (2H,s, $\text{CH}_2\text{CONHCH}_D$), 3,84 (1H,dd, $J = 12,6$ e $2,6\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,99 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,81 (1H,br,s,ArNH), 6,89 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,29 (2H,d, $J = 8,2\text{Hz}$,ArH), 7,39 (2H,d, $J = 8,2\text{Hz}$,ArH), 8,50 (1H,d, $J = 7,2\text{Hz}$, CH_DNHCO); m/e FAB 432 $M+1$. Observado C, 50,32; H, 4,31; N, 8,16%; $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2 \cdot 2\text{HCl}$ precisa de C, 49,92; H, 4,19; N, 8,32%.

EXEMPLO 113

Hidrocloreto de trans-2-metoxycarbonil-4-(4-(3-amino-prop-2-inil)fenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 82 usando hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(4-(3-amino-prop-2-inil)fenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (Exemplo 112) em vez de hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(4-(3-aminoprop-2-inil)fenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 202°C dec; δ (360MHz,DMSO) 1,66 (1H,ddd, $J = 13,0$, 12,4 e 3,9 Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,13 (1H,dm, $J = 13,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,46 (2H,s, CH_2CONH), 3,72 (3H,s, CO_2CH_3), 3,96 (3H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e CH_2NH_3^+), 4,99 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,69 (1H,d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,89 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,87 (1H,d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,30 (2H,d, $J = 8,2\text{Hz}$,ArH), 7,39 (2H,d, $J = 8,2\text{Hz}$,ArH), 8,56 (4H,m, ArNH e CH_2NH_3^+); m/e FAB 446 ($M+1$). Observado C, 48,11; H, 4,41; N, 7,68%. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2,5\text{HCl} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 47,88; H, 4,58; N, 7,61%.



EXEMPLO 114

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(4-(3-aminopropil)fenil)-metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) éster metílico de ácido 4-(3-(terciário-butiloxi-carbonilamino)propil)fenilacético

Dissolvemos éster metílico de ácido 4-(3-azidoprop-2-inil)fenilacético (Exemplo 112c) (2,6 g, 0,0113 mol) em acetato de etilo (100 ml) com dicarbonato de diterciário butilo (5,9 g, 2,4 equivalentes molares) e após a adição de catalizador 10% de paládio sobre carbono (0,25 g) a mistura reagente foi agitada sob uma pressão de 50 p.s.i. durante 14 h. O catalizador foi removido por filtração e a solução orgânica foi concentrada in vacuo para obtermos um resíduo o qual foi purificado por cromatografia sobre sílica gel, usando 10% de acetato de etilo em diclorometano como eluente, para obtermos o produto necessário (2,07 g) na forma de um óleo. δ (360MHz, CDCl_3) 1,44 (9H, s, CDCl_3), 1,79 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2,61 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3,14 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3,58 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,68 (3H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4,52 (1H, br, s, NH), 7,12 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,19 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH). m/e (CI) 308 (M+1).

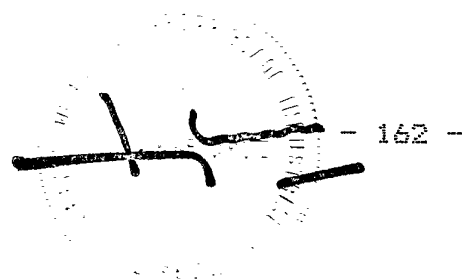
b) Ácido 4-(3-(terciário-butiloxicarbonilamino)propil)-fenilacético

Dissolvemos éster metílico de ácido 4-(3-terciáriobutiloxicarbonilamino)propil)fenilacético (2,0 g) em 50% de metanol aquoso (100 ml) e hidróxido de sódio (1 g) e agitamos à temperatura ambiente durante 14 h. O metanol foi removido sob vácuo e a solução de aquosa residual foi acidificada a pH 1 usando ácido clorídrico 1 N, e o precipitado resultante foi extraído em

acetato de etilo (2 x 100 ml). O conjunto dos extractos organicos foi seco (Na_2SO_4), filtrado e foi concentrado sob vácuo para obtermos o produto necessário na forma de um sólido branco (1,82 g). δ (360MHz, CDCl_3) 1,44 (9H, s, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 1,78 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2,60 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3,13 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3,60 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 4,57 (1H, br, s, NH), 7,12 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$, ArH), 7,19 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH). m/e (CI) 294 (M+1).

c) Hidrocloreto de trans-4-(4-(3-aminopropil)fenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 100 b usando ácido 4-(3-terciáriobutiloxycarbonilamino)-propil)fenilacético em vez de ácido 4-(terciáriobutiloxycarbonilamino)butanóico para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 161-164°C; δ (360MHz, DMSO) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,4$ e $4,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 1,85 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2,15 (1H, dm, $J = 13,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,61 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2,75 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 3,37 (2H, s, NHCOCH_2), 3,86 (1H, dd, $J = 12,4$ e $2,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,99 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,70 (1H, br, s, ArNH), 6,89 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,12 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$, ArH), 7,18 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$, ArH), 7,94 (3H, br, s, NH_3^+), 8,44 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$, NHCOCH_2); m/e (FAB) 436 (M+1). Observado C, 52,42; H, 5,48; N, 8,39%. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 52,16; H, 5,25; N, 8,69%.



EXEMPLO 115

Hidrocloreto de 4-metoxicarbonil-4-(4-(3-aminopropil)-fenil)-metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 82 usando hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(4-(3-aminopropil)fenil)metilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(3-aminometilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 140°C; δ (360MHz, DMSO) 1,65 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,5$ e $3,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 1,85 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2,14 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,61 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2,76 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 3,38 (2H, s, NHCOCH_2), 3,72 (3H, s, CO_2CH_3), 3,96 (1H, dd, $J = 12,5$ e $2,7$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,00 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,69 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,88 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,14 (2H, d, ArH), 8,01 (3H, br, s, NH_3^+), 8,49 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, NHCOCH_2); m/e (FAB) 450 (M+1). Observado C, 49,82; H, 5,10; N, 7,83%. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 49,64; H, 5,30; N, 7,89%.

EXEMPLO 116

Hidrocloreto de 2-carboxi-4-(4-(4-aminobut-2-inil)fenil)-metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 112 a), b), c), d) e e) e Exemplo 100 b) usando but-3-in-1-ol em vez de propinol (no Exemplo 112 a) para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 162°C dec; δ (360MHz, DMSO) 1,61 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,4$ e $4,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,16 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,79 (2H, t,

$J = 7,1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$, 3,03 (2H,t, $J = 7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 3,44 (2H,s, NHCOCH_2), 3,86 (1H,dd, $J = 12,4$ e $2,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,00 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H,d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,75 (1H,br,s,ArH), 6,89 (1H,d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,25 (2H,d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,37 (2H,d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 8,14 (3H,br,s, NH_3^+), 8,42 (1H,d, $J = 7,1\text{Hz}$, CH_DNHCO); m/e (FAB) 444 (M-1). Observado C, 52,92; H, 4,76; N, 8,08%. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 52,76; H, 4,83; N, 8,39%.

EXEMPLO 117

Hidrocloreto de trans-2-metoxycarbonil-4-(4-(4-amino-but-2-inil)fenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroqui-nolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 82 usando hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(4-(4-amino-but-2-inil)fenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina em vez de hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(3-amino-metilfenil)-metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 162°C dec; δ (360MHz,DMSO) 1,66 (1H,ddd, $J = 12,9$, $12,4$ e $3,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,14 (1H,dm, $J = 12,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,79 (2H,t, $J = 7,1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 3,03 (2H,m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 3,44 (2H,s, NHCOCH_2), 3,73 (3H,s, CO_2CH_3), 3,95 (1H,dd, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,00 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,70 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,89 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,25 (2H,d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,39 (2H,d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 8,15 (3H,br,s, NH_3^+), 8,51 (1H,d, $J = 7,2\text{Hz}$, NHCOCH_2); m/e 459 (M^+). Observado C, 50,41; H, 4,66; N, 7,62. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 50,11; H, 4,94; N, 7,62%.

EXEMPLO 118

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(4-(4-aminobutil)fenil)-metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 112 a), b), c), 114 a), b) e 100 b) usando para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 110°C dec; δ (360MHz, DMSO) 1,60 (5H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2,16 (1H, dm, $\underline{J} = 12,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,57 (2H, t, $\underline{J} = 6,8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2,78 (2H, t, $\underline{J} = 7,2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 3,38 (2H, s, NHCOCH_2), 3,86 (1H, dd, $\underline{J} = 12,4$ e $2,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,01 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H, d, $\underline{J} = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,74 (1H, br, s, ArNH), 6,89 (1H, d, $\underline{J} = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,11 (2H, d, $\underline{J} = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,17 (2H, d, $\underline{J} = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,86 (3H, br, s, NH_3^+), 8,37 (1H, d, $\underline{J} = 7,2\text{Hz}$, CH_DNHCO); m/e (FAB) 450 ($M+1$). Observado C, 52,73; H, 5,58; N, 7,87%. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 52,34; H, 5,59; N, 8,32%.

EXEMPLO 119

Hidrocloreto de trans-2-metoxycarbonil-4-(4-(4-aminobutil)-fenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 82 usando hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(4-(4-aminobutil)-fenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de hidrocloreto de trans-2-carboxi-4-(3-aminometilfenil)carbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 138-140°C; δ (360MHz, DMSO) 1,64 (5H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2,15 (1H, dm, $\underline{J} = 13,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,57

165 -

(2H,t, $J = 7,1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2,79 (2H,m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 3,39 (2H,s, NHCOCH_2), 3,74 (3H,s, CO_2CH_3), 3,98 (1H,dd, $J = 12,4$ e $2,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,01 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,70 (1H,d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,89 (1H,d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,15 (4H,m, $J = 7,6\text{Hz}$, ArH), 7,92 (3H,br,s, NH_3^+), 8,48 (1H,d, $J = 7,2\text{Hz}$, CH_DNHCO); m/e (FAB) 464 ($M+1$). Observado C, 50,04; H, 5,32; N, 7,51%. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 49,75; H, 5,62; N, 7,57%.

EXEMPLO 120

Hidrocloreto de trans-4-(3-aminometilfenil)metilcarbonylamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Etapa a): éster metílico de ácido 3-bromometilfenil

Uma solução de ácido 3-tolilacético (5 g, 33 mmol) e N-bromosuccinimida (5,9 g, 33 mmol) em tetracloreto de carbono (100 ml) foi refluxada durante 3 horas e a seguir arrefecida e filtrada. O solvente foi removido sob vácuo para obtermos um produto em bruto ao qual juntamos metanol (250 ml) o qual tinha sido saturado com ácido clorídrico (250 ml) e esta mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo em bruto foi purificado usando cromatografia "flash" (usando acetato de etilo em hexano como eluente) para obtermos o composto em título (7,3 g) na forma de óleo amarelo. δ (250MHz, CDCl_3) 3,58 (2H,s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,69 (3H,s, CO_2CH_3), 4,47 (2H,s, CH_2Br), 7,24 (4H,m, ArH).

Etapa b): éster metílico de ácido 3-azidometilfenil

A uma solução de éster metílico de ácido

3-bromometil-fenil acético (7,3 g, 30 mmol) em N,N-dimetilformamida (100 ml) juntamos azido de sódio (2,53 g, 33 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reagente foi deitada em água (600 ml), extraída em acetato de etilo (3 x 100 ml) e o conjunto dos extractos foi lavado com água (2 x 100 ml) e solução de água salgada (2 x 100 ml), seca (MgSO_4) e evaporada para obtermos um produto em bruto, o qual foi purificado usando cromatografia "flash" (usando acetato de etilo em hexano como eluente) para obtermos o composto em título (4,2 g) na forma de óleo amarelo. δ (360MHz, CDCl_3) 3,64 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,69 (3H, s, CO_2CH_3), 4,33 (2H, s, CH_2N_3), 7,31 (4H, m, ArH).

Etapa c): éster metílico de Ácido 3-(terciáriobutiloxi-carbonilaminometil)fenil

Este material foi preparado usando o método dado para o Exemplo 114, etapa a) usando éster metílico de ácido 3-azidometilfenil acético em vez de ácido 4-(3-azidoprop-2-inil)-fenil-acético para obtermos o composto em título na forma de um óleo. δ (360MHz, DMSO) 1,39 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,60 (3H, s, CO_2CH_3), 3,65 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4,10 (2H, d, $J = 6,2\text{Hz}$, CH_2NH), 7,22 (5H, m, ArH, ArCH_2NH).

Etapa d): Ácido 3-(terciáriobutiloxycarbonilaminometil)fenil

Este material foi preparado usando o método dado para o Exemplo 106, etapa b) usando metil 3-(terciáriobutiloxycarbonilaminometil)fenilacetato em vez de metil 4-(terciáriobutiloxycarbonilaminometil)fenilacetato para obtermos o composto em título na forma de um óleo incolor. δ (360MHz, DMSO) 1,39 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),

3,52 (2H,s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 4,10 (2H,d, $J = 6,2\text{Hz}$, ArCH_2NH), 7,22 (5H,m,ArH, ArCH_2NH), 12,10 (1H,vbs, CO_2H).

Etapa e): Trans-4-(3-terciário-butiloxicarbonilamino-metil)fenilmetilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Este material foi preparado pelo método dado para o Exemplo 37 etapa a) usando ácido 3-(terciáriobutiloxicarbonil-aminometil)fenil acético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 162-163,4°C; δ (360MHz,DMSO) 1,39 (9H,s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,65 (1H,ddd, $J = 13,3, 12,9$ e $3,9\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{H}_\text{C}\text{CH}_\text{D}$), 2,15 (1H,dm, $J = 13,3\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{H}_\text{C}\text{CH}_\text{D}$), 3,39 (2H,s, NHCOCH_2Ar), 3,72 (3H,s, CO_2CH_3), 3,96 (1H,dd, $J = 12,9\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{H}_\text{C}\text{CH}_\text{D}$), 4,09 (2H,d, $J = 5,9\text{Hz}$, ArCH_2NH), 5,00 (1H,m, $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{H}_\text{C}\text{CH}_\text{D}$), 6,68 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,87 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,90 (1H,s, ArNH), 7,22 (5H,m, ArH e ArCH_2H), 8,45 (1H,d, $J = 7,1\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{D}\text{NHCOCH}_2$); m/e (Cl^-) 521 (M).

Etapa f): Hidrocloreto de trans-4-(3-aminometilfenil)-metilcarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquino-lina

Este material foi preparado pelo método dado para o Exemplo 106 etapa d) usando trans-4-(3-terciário-butiloxicarbonil-aminometil)fenilmetilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina em vez de trans-4-(4-terciário-bu-tiloxicarbonilaminoetilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 163,7-165°C dec; m/e Cl^+ 409 (M+1); δ (360MHz,DMSO) 1,63 (1H,ddd, $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{H}_\text{C}\text{CH}_\text{D}$), 2,17 (1H,dm, $J = 13,2\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{H}_\text{C}\text{CH}_\text{D}$), 3,88 (1H,dd,

$J = 12,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,98 (2H,m, CH_2NH_3^+), 5,00 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,69 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,37 (4H,m, ArH), 8,35 (3H,bs, NH_3^+), 8,52 (1H,d, $J = 7,0\text{Hz}$, CHNHCOCH_2); Observado C, 46,28; H, 4,45; N, 8,09; $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,1\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ precisa de C, 46,68; H, 4,61; N, 8,42%.

EXEMPLO 121

Hidrocloreto de trans-4-(3-aminometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 107 usando trans-4-(3-terciário-butiloxicarbonilaminometil)fenilmetilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 120 e) em vez de trans-4-(4-terciário-butiloxicarbonilaminoetilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de um sólido incolor; m.p. 161-162°C; m/e (Cl^+) 422 ($M=1$); δ (360MHz, DMSO) 1,66 (1H,ddd, $J = 13,3, 12,7$ e $3,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,15 (1H,dm, $J = 13,3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,72 (3H,s, CO_2CH_3), 3,98 (3H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e $\text{ArCH}_2\text{NH}_3^+$), 5,00 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,69 (1H,d, $J = 2\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,88 (1H,d, $J = 2\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,34 (5H,m, 4 x ArH e ArNH), 8,40 (3H,bs, NH_3^+), 8,48 (1H,d, $J = 7,0\text{Hz}$, $\text{CH}_D\text{NHCOCH}_2$); Observado C, 47,67; H, 4,80; N, 8,33; $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 47,64; H, 4,80; N, 8,33%.

EXEMPLO 122

Hidrocloreto de trans-4-(2-aminometilfenil)metilcarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Etapa a): Acido 2-(azidometil)fenil acético

Este material foi preparado usando o método dado no Exemplo 120 etapas a), b) e d) usando ácido 2-tolilacético em vez de ácido 3-tolilacético para obtermos o composto em título na forma de um óleo incolor; δ (360MHz, DMSO) 3,67 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 4,46 (2H, s, CH_2N_3), 7,30 (4H, m, ArH).

Etapa b): Trans-4-(2-azidometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este material foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 etapa a), usando ácido 2-(azidometil)fenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 216-217°C; δ (360MHz, DMSO) 1,65 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,6$ e $3,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,19 (1H, dm, $J = 13,2\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,53 (2H, s, NHCOCH_2Ar), 3,72 (3H, s, CO_2CH_3), 3,97 (1H, d, $J = 12,6$ e $2,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,45 (2H, dd, $J = 13,7\text{Hz}$, COCH_2Ar), 5,00 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,71 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,86 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,3 (5H, m, ArNH e ArH); m/e (CI^+) 448 ($M+1$).

Etapa c): Trans-4-(2-terciário-butiloxycarbonilamino-metil)fenilmetilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-4-(2-azidometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinoli-

a (0,3 g, 6,7 mmol) em acetato de etilo (30 ml) juntamos dicarbonato de diterciário-butil (0,22 g, 1,0 mmol) e 10% de paládio sobre carbono e esta mistura foi hidrogenada sob uma pressão de 50 psi durante 18 horas. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido sob vácuo para obtermos o produto em bruto, o qual foi purificado por cromatografia "flash" (usando acetato de etilo em hexano como eluente) seguido por recristalização a partir de acetato de etilo/hexano para obtermos o composto em título, m.p. 224-225°C; δ (360MHz, DMSO) 1,38 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,6$ e $3,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,18 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,50 (2H, s, NHCOCH_2Ar), 3,73 (3H, s, CO_2CH_3), 3,95 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,17 (2H, dd, $J = 5,7$ Hz, ArCH_2NH), 5,00 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,70 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,87 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,92 (1H, s, ArNH), 7,19 (4H, m, ArH); 8,50 (1H, d, $J = 6,9$ Hz, $\text{CH}_D\text{NHCOCH}_2$); m/e (EI^+) 522 ($\text{M}+1$).

Etapa d): Hidrocloreto de trans-4-(2-amidometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroqui-nolina

Este material foi preparado usando o método dado no Exemplo 106 etapa d), usando trans-4-(2-terciáriobutiloxycarbonilaminometil)fenilmetilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de trans-4-(4-terciáriobutiloxycarbonilaminometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 182-185°C; δ (360MHz, DMSO) 1,42 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,6$ e $3,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,21 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,65 (2H, m, $\text{ArCH}_2\text{NH}_3^+$), 4,00 (3H, d, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$) e NHCOCH_2Ar), 4,94 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,65 (1H, s, ArNH), 6,59 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,92 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,31 (4H, m, ArH), 7,47 (1H, d, $J = 6,9$ Hz, $\text{CH}_D\text{NHCOCH}_2$), 7,9 (3H, vbs, NN_3^+); m/e (FAB^+) 408 ($\text{M}+1$).

EXEMPLO 123

Hidrocloreto de trans-4-(2-amidometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este material foi preparado usando o método dado no Exemplo 107 usando trans-4-(2-terciáriobutiloxycarbonilaminometil)fenilmetilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de trans-4-(4-terciário-butiloxycarbonilaminometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de um sólido incolor, m.p. 169-172°C dec; δ (360MHz, DMSO) 1,68 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,6$ e $3,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,09 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,67 (2H, s, NHCOCH_2Ar), 3,71 (3H, s, CO_2CH_3), 4,00 (1H, dd, $J = 12,6$ e $2,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,14 (2H, m, ArCH_2NH_3), 4,98 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,72 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,91 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,98 (1H, s, ArNH), 7,34 (4H, m, ArH), 8,03 (3H, bs, NN_3^+), 9,05 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_D\text{NHCOCH}_2$); m/e (Cl^+) 422 (M+1).

EXEMPLO 124

Hidrocloreto de trans-4-(2-(4-aminometilfenil)etilcarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Etapas a): éster metílico de ácido 3-(4-cianofenil)-propenóico

A uma solução de 4-cianobenzaldeído (10 g) em tolueno (100 ml) juntamos acetato de metil(trifenilfosforanilidina) (30,6 g) e a solução foi aquecida a refluxo durante quatro horas, e a seguir arrefecemos à temperatura ambiente. O solvente foi

removido sob vácuo e o produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" (usando acetato de etilo em hexano como eluente) para obtermos o composto em título (11,5 g). δ (360MHz, DMSO) 3,74 (3H, s, CO_2CH_3), 6,80 (1H, d, $J = 16,2\text{Hz}$, $\text{ArCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 7,70 (1H, d, $J = 16,2\text{Hz}$, $\text{ArCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 7,95 (4H, m, ArH).

Etapa b): Metil-4-terciáriobutiloxicarbonilaminometil-fenilproponato

A uma solução de éster metílico de ácido 3-(4-cianofenil)propenóico (10 g) em etanol (300 ml) juntamos ácido clorídrico 1 M (30 ml) seguida por 10% de paládio sobre carbono (2g) e a mistura resultante foi hidrogenada à temperatura ambiente sob uma pressão de 50 psi durante 18 hr. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. Ao residuo em bruto juntamos diclorometano (300 ml) e dicarbonato de diterciáriobutil (17,3 g, 80,5 mmol), seguido pela adição gota a gota de trietilamina (15 ml, 204 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. a mistura reagente foi lavada com água (2 x 100 ml), ácido cítrico aquoso (2 x 100 ml, 1 M), solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 100 ml) e água salgada (1 x 100 ml), seca (MgSO_4) e evaporada. O residuo em bruto foi purificado por cromatografia "flash" (usando acetato de etilo em hexano como eluente) para obtermos o composto em título (2,5 g); δ (360MHz, DMSO) 1,38 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,59 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2,81 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,29 (3H, s, CO_2CH_3), 4,07 (2H, d, $J = 6,2\text{Hz}$, ArCHNH), 7,13 (4H, m, ArH), 7,31 (1H, m, ArCH_2NH).

Etapa c): Ácido 4-terciáriobutiloxicarbonilaminometilfenilpropiónico

Este material foi preparado usando o método dado para o Exemplo 106, etapa b) usando metil 4-terciáriobutiloxicarbonil-aminometilfenilpropionato em vez de metil 4-(terciáriobutiloxi-carbonilaminoetil)fenilacetato para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 140-141,5°C; δ (360MHz, DMSO) 1,36 (9H, s, C(CH₃)₃), 2,50 (2H, t, J = 7,5Hz, ArCH₂CH₂CO₂H), 2,79 (2H, t, J = 7,5Hz, ArCH₂CH₂CO₂H), 4,07 (2H, d, J = 6,0Hz, ArCH₂NH), 7,13 (4H, m, ArH), 7,30 (1H, m, ArCH₂NH).

Etapa d): Trans-4-(2-(4-terciáriobutiloxicarbonilaminometilfenil)etil)carbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Este material foi preparado pelo método dado para o Exemplo 37 etapa a) usando ácido 4-(terciáriobutiloxicarbonil-aminometil)fenil propiónico em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 193-194°C; δ (360MHz, DMSO) 1,38 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,64 (1H, ddd, J = 13,1, 12,4 e 3,9Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,14 (1H, dm, J = 13,1Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,34 (2H, t, J = 8,0Hz, NHCOCH₂CH₂Ar), 2,80 (2H, t, J = 8,0Hz, NHCOCH₂CH₂Ar), 3,73 (3H, s, CO₂CH₃), 3,86 (1H, dd, J = 12,4Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,06 (2H, d, J = 5,7Hz, ArCH₂NH), 5,01 (1H, m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,66 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,85 (2H, m, 6-H ou 8-H e ArNH), 7,11 (4H, m, ArH), 7,27 (1H, m, ArCH₂NHC(CH₃)₃), 8,18 (1H, d, J = 7,1Hz, CHNHCOCH₂CH₂Ar); m/e Cl⁺ 536 (M+1).

Etapa e): Hidrocloreto de trans-4-(3-aminometilfenil)-metilcarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 106 etapa d) usando trans-4-(2-(4-terciário-butiloxycarbonilaminometilfenil)etil)carbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de trans-4-(4-terciário-butiloxycarbonilaminometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 156-159°C dec; δ (360MHz, DMSO) 1,59 (1H, ddd, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,15 (1H, dm, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,38 (2H, t, $\text{J} = 8,3\text{Hz}$, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2,84 (2H, t, $\text{J} = 8,3\text{Hz}$, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3,78 (1H, dd, $\text{J} = 10,7$ e $2,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,94 (2H, m, $\text{ArCH}_2\text{NH}_3^+$), 5,02 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,64 (1H, d, $\text{J} = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,87 (1H, d, $\text{J} = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,25 (2H, d, $\text{J} = 7,9\text{Hz}$, $2 \times \text{ArH}$), 7,36 (2H, d, $\text{J} = 7,9\text{Hz}$, $2 \times \text{ArH}$), 8,13 (1H, d, $\text{J} = 7,0\text{Hz}$, $\text{CHNHCOCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 8,30 (3H, bs, NH_3^+); m/e (FAB⁺) 520 (M-1); Observado C, 48,92; H, 4,71; N, 8,25; $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1,9\text{HCl}$ precisa de C, 48,87; H, 4,70; N, 8,55%.

EXEMPLO 125

Hidrocloreto de trans-4-(2-(4-aminometilfenil)etil)carbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado pelo método dado para o Exemplo 82 usando hidrocloreto de trans-4-(2-(4-aminometilfenil)etil)carbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-aminometilfenil)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores;

m.p. 172-173,2°C; δ (360MHz, DMSO) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,2, 10,1$ e 3,7Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,16 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,36 (2H, t, $J = 8,2$ Hz, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2,84 (2H, t, $J = 8,2$ Hz, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3,74 (3H, s, CO_2CH_3), 3,95 (3H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e $\text{ArCH}_2\text{NH}_3^+$), 5,02 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,68 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,80 (2H, m, 6-H ou 8-H), 7,24 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, 2 x ArH), 7,36 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, 2 x ArH), 8,10 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, $\text{CHNHCOCH}_2\text{CH}_2$), 8,34 (3H, bs, NH_3^+); Observado C, 49,69; H, 4,83; N, 8,35; $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$ precisa de C, 49,53; H, 4,95; N, 8,25%.

EXEMPLO 126

Hidrocloreto de trans-4-(4-aminofenilmetilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-carboxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Etapa a): Trans-4-(4-terciáriobutiloxycarbonilaminofenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este material foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 etapa a) usando ácido 4-terciáriobutiloxycarbonilaminofenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 236-239°C; δ (360MHz, DMSO) 1,47 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,64 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,4$ e 3,9Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,13 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,29 (2H, s, NHCOCH_2), 3,72 (3H, s, CO_2CH_3), 3,93 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,99 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,69 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,87 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,90 (1H, s, ArNH), 7,11 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,34 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 8,40 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, NHCOCH_2).

Etapa b): Hidrocloreto de trans-4-(4-aminofenil)metil-carbonilamino-5,7-dicloro-2-carboxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 106 etapa d) usando trans-4-(4-terciáriobutiloxicarbonil-aminofenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de trans-4-(4-terciáriobuti-loxicarbonilaminoetilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-meto-xycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 165-167°C. δ (360MHz, DMSO) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,6$ e $3,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,14 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,46 (2H, s, NHCOCH_2), 3,86 (1H, dd, $J = 12,6$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,00 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,89 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,33 (4H, 2d, $J = 8,6$ Hz, ArNH), 8,51 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, NHCOCH_2); m/e (FAB⁺) 394 (M⁺). Observado C, 46,28; H, 4,10; N, 8,99; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$ precisa de C, 46,28; H, 4,10; N, 8,99%.

EXEMPLO 127

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1,2,3,4--tetrahydroisoquinol-3-il)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquino-lina

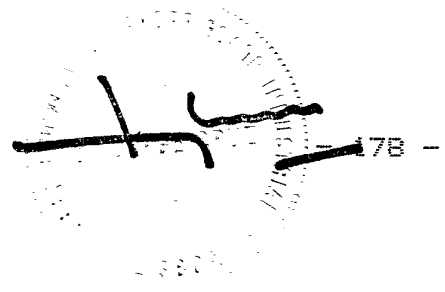
Etapa a): Trans-4-(4-terciáriobutiloxicarbonilaminofe-nil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-te-trahydroquinolina

Este material foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 etapa a) usando ácido 4-terciáriobutiloxicarbonilami-nofenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores m.p. 244-246°C; δ (360MHz, DMSO) 1,38 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,47 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$),

1,90 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 3,01 (2H,m, ArCH₂N), 3,70 (3H,s, CO₂CH₃), 3,93 (1H,m, ArCH₂CHCO), 4,45 (2H,m, ArCH₂CHCO), 4,90 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,64 (1H,d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,85 (1H,d, J = 2Hz, 6-H ou 8-H), 6,88 (1H,s, ArNH), 7,16 (4H,m, ArH), 8,30 (1H,m, CH_DNHCO).

Etapa b): Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-(N-terciário-butiloxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 106 etapa d) usando trans-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-4-(3-N-terciário-butiloxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina em vez de trans-4-(4-terciário-butiloxicarbonilaminoetilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 212-214°C dec; δ (360MHz, DMSO) 1,72 (1H,ddd, J = 13,2, 12,6 e 13,3Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,23 (1H,dm, J = 13,3Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 3,05 (1H,dd, J = 16,6 e 11,2Hz, ArCH_EH_FCHCO), 3,36 (1H,dd, J = 16,6 e 4,8Hz, ArCH_ECH_FCHCO), 3,93 (1H,dd, J = 3,9Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 4,14 (1H,m, CH_DNHCOCHNH₂), 4,33 (2H,m, NHCOCHNH₂CH₂Ar), 5,14 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,66 (1H,d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,91 (1H,d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 7,23 (4H,m, ArH), 8,98 (1H,d, J = 6,8Hz, CH_DNHCO), 9,7 (2H,bm, NH₂); m/e (Cl⁺) 420 (M+1). Observado C, 49,88; H, 4,33; N, 8,61; C₂₀H₁₉Cl₂N₃O₃·1,7HCl precisa de C, 49,81; H, 4,33; N, 8,71%.



EXEMPLO 128

Trans-4-(2-carboxifenil)carbonilamino-2-carboxi-5,7-
-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Etapa a): Trans-4-(2-carboxifenil)carbonilamino-5,7-di-
cloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma suspensão de trans-4-amino-5,7-dicloro-2-metoxi-
-carbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,5 g, 1,6 mmol) em tetra-
hidrofurano anidro (50 ml) sob uma atmosfera de azoto juntamos
triethylamina seca (0,49 ml, 3,5 mmol) e a mistura foi agitada até
dissolução completa. A esta solução juntamos anidrido ftálico
(0,28 g, 1,9 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (5 mg) e a mistura
reagente foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A
mistura foi a seguir evaporada à secura in vacuo e o residuo foi
dividido entre acetato de etilo (100 ml) e água (200 ml). A
camada organica foi separada e sucessivamente lavada com ácido
clorídrico diluido (2 x 50 ml, 1 M), água (1 x 50 ml) e água
salgada (1 x 50 ml), e a seguir seca ($MgSO_4$) e evaporada para
obtermos um sólido o qual foi recristalizado a partir de acetato
de etilo/hexano para obtermos o composto em titulo na forma de
cristais incolores, m.p. 241-243°C; δ (360MHz, DMSO) 1,71 (1H, ddd, J = 13,0, 12,5 e 4,1Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,45 (1H, dm, J = 13,0Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,74 (3H, s, CO_2CH_3), 4,05 (1H, dd, J = 12,6 e 4,1Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 5,19 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,68 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,82 (1H, s, ArNH), 6,84 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 7,54 (4H, m, ArH), 8,64 (1H, d, J = 7,0Hz, $CH_DNHCOCH_2$), 12,86 (1H, bs, CO_2H); m/e (FAB⁺) 423 (M+1).

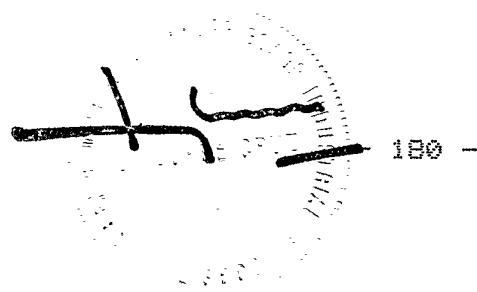
Etapa b): Trans-4-(2-carboxifenil)carbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este material foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 etapa b) usando trans-4-(2-carboxifenil)carbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de trans-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-4-fenilmetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 195-197°C dec; δ (360MHz, DMSO) 1,66 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,6$ e $4,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,49 (1H, dm, $J = 12,6$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,94 (1H, dd, $J = 12,6$ e $4,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,19 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,64 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,71 (1H, s, ArNH), 6,85 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,51 (4H, m, ArH), 8,62 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, CH_DNHCO); m/e (FAB⁺) 409 (M+1). Observado C, 52,71; H, 4,01; N, 6,19; $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0,3\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ precisa de C, 52,93; H, 3,80; N, 6,43%.

EXEMPLO 129

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-cloro-3-nitrofenil)metilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 usando ácido 4-cloro-3-nitrofenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 233-235°C. δ (360MHz, DMSO) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,3, 12,6$ e $3,7$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,15 (1H, dm, $J = 13,3$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,56 (2H, d, NHCOCH_2), 3,81 (1H, dd, $J = 12,6$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,99 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H, d, $J = 2$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,81 (1H, s, ArNH), 6,89 (1H, d, $J = 2$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,58 (1H, dd, $J = 8,3$ e $2,0$ Hz, 6-ArH), 7,71 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, 5-ArH), 8,57 (1H, d, $J = 7$ Hz, NHCOCH_2). m/e (CI⁻) 456 (M-1). Observado C,



47,21; H, 3,23; N, 9,02; $C_{18}H_{14}Cl_2N_2O_5$ precisa de C, 47,13; H, 3,08; N, 9,16%.

EXEMPLO 130

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-hidroxi-3-nitrofenil)- me-tilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 usando ácido 4-hidroxi-3-nitrofenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 245-247°C. δ (360MHz, DMSO) 1,61 (1H, ddd, $J = 13,1, 12,7$ e $3,8$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,14 (1H, dm, $J = 13,1$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,40 (2H, s, $NHCOCH_2$), 3,81 (1H, dd, $J = 12,7$ e $2,9$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,98 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,81 (1H, s, $ArNH$), 6,88 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,06 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, ArH), 7,42 (1H, dd, $J = 8,5$ e $2,1$ Hz, ArH), 7,80 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, ArH), 8,46 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, $NHCOCH_2$). m/e (Cl^+) 440 ($M+1$). Observado C, 49,24; H, 3,58; N, 9,35; $C_{18}H_{15}Cl_2N_2O_6$ precisa de C, 49,11; H, 3,43; N, 9,55%.

EXEMPLO 131

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(difenilmetilcarbonil)- amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 usando ácido difenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 238-239°C. δ (360MHz, DMSO) 1,63 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,6$ e $3,8$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,16 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,76 (1H, dd, $J = 12,6$ e $2,9$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,92 (1H, s, $NHCOCHPh_2$), 5,06 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,62 (1H, d, $J =$

2,0Hz, 6-H ou 8-H), 6,78 (1H,s,ArNH), 6,86 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,23 (10H,m,ArH), 8,62 (1H,d, $J = 7,1$ Hz, CHNHCOCHPh₂); m/e (FAB⁺) 455 (M+1). Observado C, 61,52; H, 5,07; N, 5,24; C₂₄H₂₀Cl₂N₂O₃.CH₃CO₂C₂H₅ precisa de C, 61,88; H, 5,19; N, 5,15%.

EXEMPLO 132

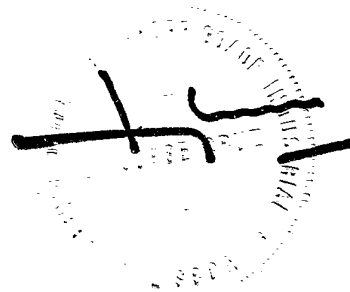
Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-feniletilcarbonil)-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (isômero A)

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 usando ácido (±) 2-fenilpropiónico em vez de ácido fenilacético. Os dois diastereoisômeros foram separados por cromatografia "flash" seguida por recristalização como os seus esteres metílicos. O isômero menos polar originou por tratamento com hidróxido de lítio, o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 210-212°C. δ (360MHz, DMSO) 1,33 (3H,d, $J = 7,0$ Hz, CHCH₃Ph), 1,54 (1H,ddd, $J = 13,4, 12,9$ e $3,8$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,03 (1H,dm, $J = 13,4$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 3,61 (2H,m, CH_ACH_BH_CCH_D e CHCH₃Ph), 5,00 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,60 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,73 (1H,s,ArNH), 6,86 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,20 (5H,m, ArH), 8,29 (1H,d, $J = 7,0$ Hz, CHNHCOCHMePh); m/e (CI⁺) 393 (M+1). Observado C, 57,13; H, 4,72; N, 6,71; C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₃.0,3H₂O precisa de C, 57,24; H, 4,70; N, 7,02%.

EXEMPLO 133

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-feniletilcarbonil)-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (isômero B)

O isômero mais polar do Exemplo 132 por tratamento com hidróxido de lítio originou o composto em título na forma de

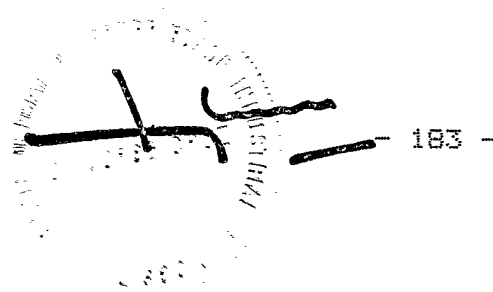


cristais incolores m.p. 248-249°C. δ (360MHz, DMSO) 1,32 (3H, d, J = 7,0Hz, CHCH_3Ph), 1,61 (1H, ddd, J = 13,2, 12,6 e 3,8Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,18 (1H, dm, J = 13,2Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,57 (1H, q, J = 7,0Hz, NHCOCHCH_3), 3,86 (1H, dd, J = 12,6Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,97 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,56 (1H, d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 6,76 (1H, s, ArNH), 6,84 (1H, d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 7,23 (5H, m, ArH), 8,26 (1H, d, J = 7,2Hz, CHNHCOCHMePh). m/e (EI^+) 243 (M^+). Observado C, 57,83; H, 4,62; N, 7,14; $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ precisa de C, 58,03; H, 4,61; N, 7,12%.

EXEMPLO 134

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-acetilfenilmetilcarbonyl)amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 usando ácido 4-acetilfenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 292-294°C. δ (360MHz, DMSO) 1,61 (1H, ddd, J = 13,2, 12,7 e 3,8Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,15 (1H, dm, J = 13,2Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,56 (3H, s, COCH_3), 3,51 (2H, s, NHCOCH_2Ph), 3,83 (1H, dd, J = 12,7 e 2,8Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,00 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H, d, J = 1,7Hz, 6-H ou 8-H), 6,81 (1H, s, ArNH), 6,88 (1H, d, J = 1,7Hz, 6-H ou 8-H), 7,39 (2H, d, J = 8,2Hz, ArH), 7,88 (1H, d, J = 8,2Hz, ArH), 8,50 (1H, d, J = 7,1Hz, CHNHCOCH_2). m/e (CI^+) 422 ($\text{M}+1$). Observado C, 56,70; H, 4,33; N, 6,55; $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ precisa de C, 57,02; H, 4,31; N, 6,66%.



EXEMPLO 135

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(feniloximetilcarbonil)-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 usando ácido fenoxiacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 254-256°C. δ (360MHz, DMSO) 1,66 (1H, ddd, J = 13,2, 12,6 e 4,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,18 (1H, dm, J = 13,2Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,87 (1H, dd, J = 12,6Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,50 (2H, 2d, J = 14,7Hz, NHCOCH_2O), 5,10 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H, d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 6,80 (1H, s, ArNH), 6,91 (4H, m, 6-H ou 8-H e 3 x ArH), 7,25 (2H, m, ArH), 8,49 (1H, d, J = 7,1Hz, $\text{CHNHCOCH}_2\text{OPh}$; m/e (Cl^-) 394 (M-1). Observado C, 54,38; H, 4,22; N, 6,82; $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ precisa de C, 54,70; H, 4,08; N, 7,09%.

EXEMPLO 136

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-etilfenilmetilcarbonil)amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 usando ácido 4-etilfenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 218-220°C. δ (360MHz, DMSO) 1,16 (3H, t, J = 7,6Hz, $\text{CH}_2\text{PhCH}_2\text{CH}_3$), 1,60 (1H, ddd, J = 13,1, 12,6 e 3,7Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,18 (1H, dm, J = 13,1Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,56 (2H, q, J = 7,6Hz, $\text{CH}_2\text{PhCH}_2\text{CH}_3$), 3,36 (2H, s, $\text{COCH}_2\text{PhCH}_2\text{CH}_3$), 3,83 (1H, dd, J = 12,6Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,00 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H, d, J = 2,1Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H, s, ArNH), 6,88 (1H, d, J = 2,0Hz, 6-H ou 8-H), 7,12 (4H, 2d, ArH), 8,40 (1H, d, J = 7,1Hz, $\text{CHNHCOCH}_2\text{PhCH}_2\text{CH}_3$; m/e (Cl^-) 406 (M-1). Observado C, 58,77; H,

5,04; N, 6,76; $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O_3$ precisa de C, 58,98; H, 4,95; N, 6,88%.

EXEMPLO 137

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-hidroxifenilmetilcarbonyl)amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 usando ácido 4-hidroxifenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. 257-261°C dec; δ (360MHz, DMSO) 1,59 (1H, ddd, $J = 12,6, 12,4$ e $3,8$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,14 (1H, dm, $J = 12,6$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,22 (2H, s, $COCH_2Ar$), 3,81 (1H, dd, $J = 12,4$ e $2,8$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,98 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,64 (3H, m, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H, s, $ArNH$), 6,67 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,02 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, ArH), 8,32 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, $CHNHCOCH_2Ar$), 9,16 (1H, bs, $ArOH$); m/e (CI^+) 395 (M+1). Observado C, 54,38; H, 4,20; N, 6,91; $C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_4$ precisa de C, 54,70; H, 4,08; N, 7,08%.

EXEMPLO 138

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-acetamidofenilmetilcarbonyl)amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 usando ácido 4-acetilaminofenilacético em vez de ácido fenilacético para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 279-281°C. δ (360MHz, DMSO) 1,60 (1H, ddd, $J = 13,2, 12,5$ e $3,7$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,15 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,34 (2H, s, $COCH_2PhNHCOCH_3$), 3,83 (1H, dd, $J = 12,5$ e $2,8$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 5,00 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,65 (1H, d, $J = 2,0$ Hz,

6-H ou 8-H), 6,78 (1H,s,ArNH), 6,88 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,14 (2H,d, $J = 8,5\text{Hz}$, ArH), 7,46 (2H,dd, $J = 8,5\text{Hz}$, ArH), 8,38 (1H,d, $J = 7,1\text{Hz}$, CHNHCOCH₂PhNHCOCH₃). m/e (FAB⁻) 434 (M⁻1). Observado C, 54,64; H, 4,48; N, 9,30; C₂₀H₁₉Cl₂N₃O₄·0,25H₂O precisa de C, 54,50; H, 4,46; N, 9,53%.

EXEMPLO 139

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-naftilamino)carbonil-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 38 usando 1-naftil isocianato em vez de fenil isocianato para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores m.p. 241-242°C. δ (360MHz,DMSO) 1,67 (1H,ddd, $J = 13,0$, 12,7 e 3,3Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 2,38 (1H,dm, $J = 13,0\text{Hz}$, CH_ACH_BH_CCH_D), 3,94 (1H,dd, $J = 12,7$ e 2,9Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 5,00 (1H,m, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,72 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,85 (1H,s,ArNH), 6,92 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,96 (1H,d, $J = 6,4\text{Hz}$, CH_DNHCO), 7,50 (4H,m,ArH), 7,88 (1H,m,ArH), 8,01 (1H,m,ArH), 8,12 (1H,m,ArH), 8,35 (1H,s,NHCONH); m/e (FAB⁺) 429 (M⁺). Observado C, 58,34; H, 4,07; N, 9,63; C₂₁H₁₇Cl₂N₃O₃ precisa de C, 58,62; H, 3,97; N, 9,77%.

EXEMPLO 140

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(ciclohexil)aminocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 38 usando ciclohexilisocianato em vez de isocianato de fenil para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores m.p. 217-219°C. δ (360MHz,DMSO) 1,18 (5H,m, 5 x C₆H₁₁),

1,53 (1H,ddd, $J = 13,0, 12,6$ e $3,5$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 1,59 (3H,m, $3 \times \text{C}_6\text{H}_{11}$), 1,74 (2H,m, $2 \times \text{C}_6\text{H}_{11}$), 2,22 (1H,dm, $J = 13,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,38 (1H,m, $\text{CH}_D\text{NHCONH-CH}$), 3,78 (1H,dd, $J = 12,6$ e $2,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,84 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,51 (1H,m, $J = 8,11$ Hz, CH_DNHCONH), 6,00 (1H,d, $J = 6,5$ Hz, CH_DNHCONH), 6,64 (1H,d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,72 (1H,s,ArNH), 6,84 (1H,d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H); m/e (FAB⁺) 386 (M+1). Observado C, 52,75; H, 5,56; N, 10,49; $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ precisa de C, 52,86; H, 5,48; N, 10,88%.

EXEMPLO 141

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-((N-metil-N-4-metilfenil-amino)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

O material foi preparado usando o método dado no Exemplo 78 etapa b) e c) usando N-metil-4-metil anilina em vez de N-metilanilina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 210-212°C. δ (360MHz,DMSO) 1,56 (1H,ddd, $J = 13,3, 12,5$ e $3,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,25 (4H,m,ArCH₃ e $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,12 (3H,s, NCH₃), 3,84 (1H,dd, $J = 12,5$ e $3,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,90 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,00 (1H,d, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_D\text{NHCONCH}_3$), 6,61 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,64 (1H,s,ArNH), 6,81 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,08 (4H,s, ArH). m/e (CI⁺) 408 (M+). Observado C, 55,69; H, 4,75; N, 10,18; $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ precisa de C, 55,89; H, 4,69; N, 10,29%.

EXEMPLO 142

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(N,N-difenilamino)-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Etapa a): Trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-(N,N-difenilamino)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 78 etapa b) usando N,N-difenilamina em vez de N-metilani-
lina para obtermos o composto em titulo na forma de cristais
incolores. δ (360MHz, DMSO) 1,67 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,2$ e $4,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,32 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$),
3,76 (3H, s, CO_2CH_3), 4,00 (1H, dd, $J = 12,2$ e $2,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$),
4,99 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H),
6,68 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, NHCO), 6,79 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou
8-H), 7,12 (5H, m, ArH), 7,16 (1H, s, ArNH), 7,31 (5H, m, ArH). m/e
(Cl^+) 470 (M+1).

Etapa b): Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(N,N-difenil-
amino)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no
Exemplo 37 etapa b) usando trans-2-metoxycarbonil-5,7-dicloro-4-
-(N,N-difenilamino)carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em
vez de trans-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-4-fenilmetilcarbonil-
amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em
titulo na forma de cristais incolores m.p. 214-216°C. δ
(360MHz, DMSO) 1,63 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,1$ e $3,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$),
2,33 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,88 (1H, dd, $J = 12,1$ e
 $2,86$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,99 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,63 (1H, d, $J =$
 $2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,65 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, NHCO), 6,80 (1H, d, $J =$
 $2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,12 (5H, m, ArH), 7,16 (1H, s, ArNH), 7,31

(5H,m,ArH); m/e (Cl^+) 456 (M+1). Observado C, 59,63; H, 4,36; N, 8,89; $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 59,37; H, 4,33; N, 9,03%.

EXEMPLO 143

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-etilfenil)aminocarbo- nilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Este composto foi preparado usando os métodos dados no Exemplo 78 etapas a-c) usando 4-etilanilina em vez de 4-iodoanilina para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores m.p. 195-197°C. δ (360MHz,DMSO) 1,14 (3H,t, $J = 7,6\text{Hz}$, $\text{NHPhCH}_2\text{CH}_3$), 1,55 (1H,ddd, $J = 13,2, 12,6$ e $3,7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,32 (1H,dm, $J = 13,2\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,50 (2H,q, $J = 7,6\text{Hz}$, CH_2CH_3), 3,79 (1H,dd, $J = 12,6\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,93 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,46 (1H,d, CHNHCONH), 6,65 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,68 (1H,s, ArNH), 6,87 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,05 (2H,d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH), 7,28 (2H,d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH), 8,09 (1H,s, CHNHCONH); m/e (Cl^+) 408 (M+1). Observado C, 55,24; H, 4,74; N, 9,93; $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,175\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 55,47; H, 4,74; N, 10,21%.

EXEMPLO 144

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-((N-etil-N-fenil)amino)- carbonilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Este material foi preparado usando os métodos dados no Exemplo 78 etapas b e c) usando N-etilanilina em vez de N-metilamina para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores m.p. 227-229°C. δ (360MHz,DMSO) 0,99 (3H,t, $J = 7,0\text{Hz}$, CH_2CH_3), 1,56 (1H,ddd, $J = 13,1, 12,6$ e $4,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,28



(1H, dm, $J = 13,1\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,63 (2H, m, CH_2CH_3), 3,84 (1H, dd, $J = 12,6$ e $4,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,92 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,96 (1H, d, $J = 6,9\text{Hz}$, CH_DNHCON), 6,61 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,64 (1H, s, ArNH), 6,80 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,20 (4H, m, ArH); m/e (Cl^+) 408 ($M+1$). Observado C, 55,82; H, 4,76; N, 10,0; $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,175\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 55,89; H, 4,69; N, 10,29%.

EXEMPLO 145

Trans-4-benzilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Etapa a): Trans-4-benzilamino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de hidrocloreto de trans-4-amino-5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,300 g, 0,96 mmol) em DMF anidro (10 ml) juntamos trietilamina (0,403 ml, 2,89 mmol), brometo de benzilo (0,230 ml, 1,92 mmol) e uma quantidade catalítica de iodeto de sódio. Esta mistura foi agitada sob uma atmosfera de azoto à temperatura ambiente durante 90 horas. O solvente foi removido in vacuo e o residuo obtido foi dividido entre água destilada (100 ml) e acetato de etilo (200 ml). A camada orgânica foi lavada com hidrogeno carbonato de sódio saturado (2 x 100 ml), água salgada (2 x 100 ml) e água destilada (2 x 100 ml), seca (MgSO_4) e concentrada in vacuo. O residuo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (usando como eluentes de 10% de acetato de etilo em hexano a 50% de acetato de etilo em hexano) para obtermos o composto em titulo na forma de cristais incolores, m.p. 112-114°C. δ (360MHz, DMSO) 1,41 (1H, ddd, $J = 13,4$, 12,3 e 3,1Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,33 (1H, dm, $J = 13,4\text{Hz}$,



$\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,73 (3H,s, CO_2CH_3), 3,84 (2H,2d, $J = 13,5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,13 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,27 (1H,dd, $J = 12,3$ e $2,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,60 (1H,d, $J = 2,1\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,73 (1H,s, ArNH), 6,78 (1H,d, $J = 2,1\text{Hz}$, 6H ou 8H), 7,28 (3H,m, ArH), 7,37 (2H,m, ArH), 7,69 (1H,m, CHNHCH_2); m/e (CI^+) 365 ($M+1$).

Etapa b): Trans-4-benzilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 37 etapa b usando trans-4-benzilamino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de trans-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-4-fenilmetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. $140-143^\circ\text{C}$. δ (360MHz, DMSO) 1,85 (1H,ddd, $J = 13,3$, 12,4 e $3,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,73 (1H,dm, $J = 13,3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,32 (2H,2d, $J = 13,4\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,46 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,48 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,70 (1H,d, $J = 2,1\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,90 (1H,d, $J = 2,1\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,12 (1H,s, ArNH), 7,43 (3H,m, ArH), 7,63 (2H,m, ArH); m/e (FAB^-) 349 ($M-1$). Observado C, 50,17; H, 6,22; N, 5,01; $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1,8\text{HCl} \cdot 0,2\text{C}_6\text{H}_{14}$ precisa de C, 50,06; H, 4,78; N, 6,45%.

EXEMPLO 146

Hidrocloreto de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-(fenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este material foi preparado usando os métodos dados no Exemplo 145 etapas a e b) usando iodeto de fenilaminocarbonilmetilo em vez de brometo de benzilo para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores, m.p. $163-164,5^\circ\text{C dec.}$; δ

(360MHz, DMSO) 1,93 (1H, ddd, $J = 13,3, 12,2$ e $3,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,73 (1H, dm, $J = 13,3$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,00 (2H, 2d, $J = 16,2$ Hz, $\text{NHCH}_2\text{CONHPh}$), 4,32 (1H, dd, $J = 12,2$ e $3,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,78 (1H, bs, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,73 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,92 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,10 (1H, m, ArNH), 7,18 (1H, s, ArNH), 7,35 (2H, m, 2 ArH), 7,60 (2H, m, 2 ArH), 9,5 (2H, bm, NH_2), 10,72 (1H, m, CH_DNHCH_2). m/e (FAB⁺) 394 (M+1). Observado C, 46,73; H, 4,28; N, 8,75; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ -1,9HCl precisa de C, 46,50; H, 4,32; N, 9,05%.

EXEMPLO 147

Trans-2-[(terciário-butilcarboniloxi)metiloxycarbonil]-5,7-dicloro-4-fenilbutilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilmetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,06 g, 0,16 mmol, Exemplo 34) em tetrahydrofurano (5 ml) juntamos trietilamina (0,027 ml, 0,19 mmol) seguida por uma solução de pivalato de iodometil (0,06 ml, 0,24 mmol) em tetrahydrofurano (2 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia "flash" (usando como eluente acetato de etilo em hexano) para obtermos o composto em título, m.p. 162,4-163°C. δ (360MHz, DMSO) 1,41 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,66 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,6$ e $3,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,12 (1H, dm, $J = 13,4$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,41 (2H, NHCOCH_2Ph), 3,97 (1H, dd, $J = 12,6$ e $3,8$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,02 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,81 (2H, 2d, $J = 5,9$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 6,71 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,86 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,97 (1H, bs, ArNH), 7,26 (5H, m, ArH), 8,45 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, CH_DNHCO); m/e (CI⁺) 493 (M+1). Observado C, 58,37; H, 5,33; N, 5,69; $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ precisa de C, 58,43; H, 5,31; N, 5,68%.

EXEMPLO 148

Trans-5,7-dicloro-2-[(N-metilaminocarbonilmetil)oxicar- -bonil]-4-fenilmetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilme-
-tilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,05 g, 0,13 mmol,
Exemplo 34) em tetrahydroquinolina (5 ml) juntamos trietilamina
(0,055 ml, 0,4 mmol), 1-hidroxi-N-metilacetamida (0,018 g, 0,2
mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,019 g, 0,16 mmol) e hidrocloreto
de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,03 g, 0,16
mmol). Esta mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18
horas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo obtido foi
dividido entre acetato de etilo (50 ml) e solução de ácido
citríco (1 M, 100 ml). A camada orgânica foi separada e sucessi-
vamente lavada com solução de ácido citríco (1 M, 2 x 75 ml),
solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 75 ml), água
salgada saturada (1 x 75 ml) e a seguir seca ($MgSO_4$) e evaporada
e o resíduo purificado por cromatografia "flash" (usando como
eluente acetato de etilo em hexano) para obtermos o composto em
título (0,037 g), m.p. 229-231°C; m/e (CI^+) 450 (M+1); δ
(360MHz, DMSO) 1,65 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,6$ e $3,8$ Hz, $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$),
2,26 (1H, dm, $J = 13,4$ Hz, $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$), 2,63 (3H, d, $J = 4,6$ Hz,
 $NHCH_3$), 3,42 (2H, s, $COCH_2Ph$), 4,07 (1H, dd, $J = 12,6$ Hz,
 $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$), 4,56 (2H, s, CO_2CH_2CO), 5,02 (1H, m, $CH_A-CH_B-H_C-CH_D$),
6,71 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,87 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou
8-H), 6,96 (1H, s, $ArNH$), 7,23 (5H, m, ArH), 8,00 (1H, m, $NHCH_3$), 8,50
(1H, d, $J = 7,1$ Hz, CH_DNHCO); Observado C, 55,11; H, 4,75; N, 9,09;
 $C_{21}H_{21}Cl_2N_3O_4 \cdot 0,5H_2O$ precisa de C, 54,91; H, 4,83; N, 9,15%.

EXEMPLO 149

Hidrocloreto de trans-5,7-dicloro-2-[(N,N-dimetilamino)etilaminocarbonilmetil]oxycarbonil]-4-fenilmetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilmetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,1 g, 0,26 mmol, Exemplo 34) em tetrahydrofurano (20 ml) juntamos 1,1-carbonil-diimidazol (0,064 g, 0,4 mmol) e a mistura foi aquecida a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 3 horas. A mistura reagente foi arrefecida a -78°C e juntamos uma solução pré-formada de 1-hidroxi-N,N-dimetilaminoetilacetamida [formada a partir da adição de n-butilitio (0,63 ml de uma solução 1,6 M em hexano) a uma solução de 1-hidroxi-N,N-dimetilaminoetilacetamida (0,170 g, 1,1 mmol) em tetrahydrofurano (10 ml) a -78°C e aquecemos à temperatura ambiente e a seguir arrefecemos de novo a -78°C], e após agitação durante 3 minutos, juntamos ácido acético (0,3 ml, 5 mmol), e a mistura foi deixada a aquecer à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo e o residuo obtido foi dividido entre acetato de etilo (50 ml) e solução saturada de bicarbonato de sódio (100 ml). A camada organica foi separada e lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio saturado (1 x 75 ml), água salgada saturada (1 x 75 ml), a seguir seca (MgSO_4) e evaporada. Ao residuo juntamos ácido clorídrico em acetato de etilo (1 ml, 5 M), esta solução foi extraída com água (2 x 50 ml) e a camada aquosa foi seca por congelação para obtermos o composto em titulo na forma de um sólido branco (0,036 g). δ (360MHz, DMSO) 1,65 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,6$ e $3,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,26 (1H, dm, $J = 13,4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,76 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,10 (2H, m, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,46 (4H, m, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e NHCOCH_2Ph), 4,06 (1H, dd, $J = 12,6$ e $3,8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 5,02 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,70 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,92 (1H, d, $J =$

2,0Hz, 6-H ou 8-H), 7,60 (1H,s,ArNH), 7,24 (5H,m,ArH), 8,40 (1H,m,CH₂CONHCH₂), 8,50 (1H,d,J = 7,1Hz, CH₂NHCO). Observado C, 34,15; H, 5,39; N, 9,12; C₂₄H₂₉Cl₃N₄O₄.2HCl.1,5H₂O precisa de C, 47,46; H, 5,48; N, 9,22%.

EXEMPLO 150

Hidrocloreto de trans-5,7-dicloro-2-(2-N,N-dietilamino-
etil)-oxicarbonil-4-fenilmetil-carbonilamino-1,2,3,4-tetrahydro-
quinolina

Etapa a): Sal de litio de N,N-dietiletanolamina

A uma solução de N,N-dietiletanolamina (0,265 g, 2,0 mmol) em tetrahydrofurano (10 ml) arrefecia a -78°C sob uma atmosfera de azoto juntamos lentamente uma solução de n-butilitio 1,6 M em hexano (1,25 ml, 2,0 mmol). A mistura foi a seguir deixada a aquecer à temperatura ambiente e foi usada como tal na etapa b).

Etapa b): Hidrocloreto de trans-5,7-dicloro-2-(2-N,N-dietilaminoetil)oxicarbonil]-4-fenilmetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A uma solução de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilmetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,100 g, 0,264 mmol) em tetrahydrofurano (20 ml) juntamos carbonildiimidazol (0,065 g, 0,40 mmol) e a mistura foi aquecida a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 3 horas. A mistura reagente foi arrefecida a -78°C e juntamos lentamente uma solução de sal de lítio de N,N-dietiletanolamina em tetrahydrofurano (da etapa a), 4,60 ml, 0,80 mmol). A mistura resultante foi agitada a -78°C durante 5 mins e a seguir arrefecida com ácido acético glacial (0,1 ml), deixada a aquecer à temperatura ambiente e concentrada in vacuo. O residuo obtido foi suspenso em acetato de etilo (50 ml), lavado com bicarbonato de sódio saturado (2 x 20 ml), água salgada (1 x 20 ml), a seguir seco ($MgSO_4$) e evaporado sob vácuo para obtermos um sólido o qual foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica gel, usando 55 de metanol em diclorometano como eluente. a uma solução do material purificado em acetato de etilo (5 ml) juntamos ácido clorídrico em acetato de etilo (1 ml) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5 min. O solvente foi removido sob vácuo para obtermos o sal cloreto em bruto na forma de um óleo o qual foi dissolvido em água (10 ml), filtrado e seco por congelação para obtermos o composto em titulo na forma de uma espuma incolor (0,072 g). δ (360MHz, DMSO) 1,21 (6H, t, $J = 7,2\text{Hz}$, $N(CH_2CH_3)_2$), 1,68 (1H, ddd, $J = 13,3, 12,6$ e $4,0\text{Hz}$, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,32 (1H, dm, $J = 13,3\text{Hz}$, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 3,15 (4H, q, $J = 7,2\text{Hz}$, $N(CH_2CH_3)_2$), 3,37-4,43 (4H, m, $CO_2CH_2CH_2N^+$ e ArC_2CO), 3,96 (1H, dd, $J = 12,6$ e $2,8\text{Hz}$, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,42 (2H, t, $J = 5,0\text{Hz}$, $CO_2CH_2CH_2N$), 5,07 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,59 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou B-H), 6,68 (1H, d, $J =$

1,9Hz, 6-H ou 8-H), 7,12-7,21 (5H,m,ArH), 8,45 (1H,d, $J = 6,6$ Hz, CH_2NHCO); m/e (FAB⁺) 478 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EXEMPLO 151

Hidrocloreto de trans-5,7-dicloro-2-(3-N,N-dimetilaminopropil)oxicarbonil-4-fenilmetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Este material foi preparado usando o método dado no Exemplo 150 usando 3-dimetilamino-1-propanol em vez de N,N-dietiletanolamina (etapa a) para obtermos o composto em título na forma de uma espuma incolor. δ (360MHz,DMSO) 1,76 (1H,ddd, $J = 13,3, 12,6$ e $4,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,08-2,17 (2H,m, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,39 (1H,dm, $J = 13,3$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,88 (6H,s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,18-3,25 (2H,m, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,50 (2H,s, CH_2Ph), 4,01 (1H,dd, $J = 12,6$ e $3,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,22-4,36 (2H,m, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5,16 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,68 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,76 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,20-7,31 (5H,m,ArH), 8,55 (1H,d, $J = 6,5$ Hz, CH_2NHCO). m/e (EI) 463 (M^+), 198 (100%, $\text{M}-\text{PhCH}_2\text{CONH}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e H).

EXEMPLO 152

Trans-2-(2-(N,N-dimetilamino)etil)aminocarbonil-4-fenilmetilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

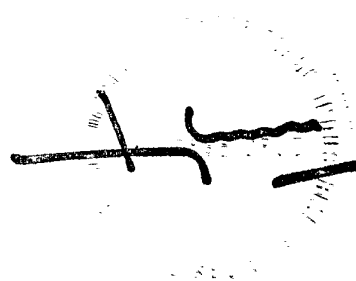
Dissolvemos trans-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-4-fenilmetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Exemplo 37 a) (0,3 g) em N,N-dimetiletilenodiamina (30 ml) e deixamos em repouso à temperatura ambiente durante 6 h. Após este tempo a mistura reagente foi filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O residuo foi dissolvido em acetato de etilo (100 ml) e

lavado com água (100 ml) e a seguir com água salgada. A solução orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada in vacuo para obtermos um sólido o qual foi digerido com éter dietílico e recolhido por filtração para obtermos o composto em título (0,19 g) na forma de um sólido incolor, m.p. 158-159°C; δ (360MHz, DMSO) 1,54 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,5$ e $4,0$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,08 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,16 (6H, s, $N(CH_3)_2$), 2,33 (2H, t, $J = 6,7$ Hz, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 3,21 (2H, m, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 3,37 (1H, d, $J = 14,0$ Hz, CH_EH_FPh), 3,74 (1H, dm, $J = 12,5$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,99 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,66 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,79 (2H, m, 6-H ou 8-H e $ArNH$), 7,26 (5H, m, ArH), 8,01 (1H, br, s, $CONHCH_2N(CH_3)_2$), 8,44 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, CH_DNHCO); m/e 488 (M^+); Observado C, 58,47; H, 5,84; N, 12,39. $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_2$ precisa de C, 58,80; H, 5,83; N, 12,47%.

EXEMPLO 153

Trans-2-(2-(N,N-dimetilamino)etil)aminocarbonil-4-fenilaminocarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 152 usando trans 5,7-dicloro-2-metoxycarbonil-4-fenilaminocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (exemplo 38 a) em vez de trans 5,7-dicloro-2-4-metoxycarbonil-fenilmetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título na forma de cristais incolores m.p. 223-224°C; δ (360MHz, DMSO) 1,55 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,4$ e $3,0$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,14 (6H, s, $N(CH_3)_2$), 2,21 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 2,31 (2H, t, $J = 6,7$ Hz, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 3,77 (1H, dd, $J = 12,4$ e $2,7$ Hz, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 4,94 (1H, m, $CH_ACH_BH_CCH_D$), 6,44 (1H, d, $J = 6,8$ Hz, $CH_DNHCONHPh$), 6,68 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,73 (1H, br, s, $ArNHCH_A$), 6,79 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,89 (1H, t, $J = 7,3$ Hz, prótão para), 7,22 (2H, t, $J = 7,3$ Hz, prótões



meta), 7,39 (2H,d, $J = 7,3\text{Hz}$, prótons orto), 8,05 (1H,m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 8,14 (1H,s, $\text{CH}_2\text{NHCONHPh}$); m/e 449 (M^+); Observado C, 53,74; H, 5,37; N, 14,87. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0,9\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 54,06; H, 5,79; N, 15,01%.

EXEMPLO 154

Hidrocloreto de trans-4-(4-aminometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-(N-metilaminocarbonilmetil)oxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Etapa a): Trans-4-(4-terciário-butiloxicarbonilaminofenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-(N-metilaminocarbonilmetil)oxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 148 usando trans-4-(4-terciário-butiloxicarbonilaminofenil)metilcarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 104) em vez de trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilmetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o composto em título.

Etapa b): Hidrocloreto de trans-4-(4-aminometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-(N-metilaminocarbonilmetil)oxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Este composto foi preparado usando o método dado no Exemplo 107 usando trans-4-(4-terciário-butiloxicarbonilaminofenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-(N-metilaminocarbonil)oxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina em vez de trans-4-(4-terciário-butiloxicarbonilaminoetilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina para obtermos o

composto em título, m.p. 195-197°C dec. δ (360MHz, DMSO) 1,69 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,6$ e $3,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,22 (1H, dm, $J = 13,0$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,62 (3H, d, $J = 4,5$ Hz, CONHCH_3), 3,44 (2H, q, $J = 14,0$ Hz, $\text{PhCH}_2\text{NH}_3^+$), 3,98 (2H, bs, NHCOCH_2Ph), 4,08 (1H, dd, $J = 12,6$ e $3,9$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 4,57 (2H, s, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2$), 5,01 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,70 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,00 (1H, s, ArNH), 7,33 (4H, m, ArH), 8,07 (4H, bm, $\text{ArCH}_2\text{NH}_3^+$ e $\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$), 8,21 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, CH_DNHCO). Observado C, 45,86; H, 4,56; N, 9,78. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$ precisa de C, 46,19; H, 4,95; N, 9,79%.

EXEMPLO 155

Hidrocloreto de trans-4-(4-aminometilfenil)metilcarbonylamino-5,7-dicloro-2-hexiloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

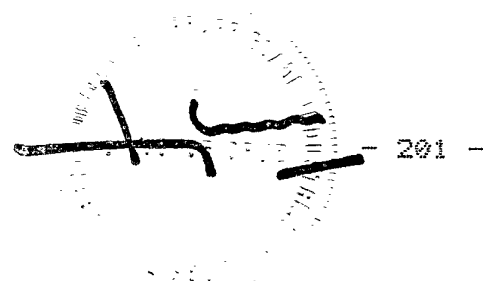
Este composto foi preparado usando os métodos dados no Exemplo 148 seguidos pelo Exemplo 107 usando n-hexanol em vez de 1-hidroxil-N-metilacetamida para obtermos o composto em título na forma de um sólido incolor, m.p. 249-251°C, δ 0,86 (3H, t, $J = 6,5$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,28 (6H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,62 (3H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ e $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,16 (1H, dm, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,45 (2H, q, $J = 14,1$ Hz, $\text{PhCH}_2\text{NH}_3^+$), 3,94 (3H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$ e NHCOCH_2Ph), 4,15 (2H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 5,01 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,69 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 6-H ou 8-H), 6,88 (2H, m, 6-H ou 8-H e ArNH), 7,28 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, $2 \times \text{ArH}$), 7,38 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, $2 \times \text{ArH}$), 8,29 (3H, bs, $\text{PhCH}_2\text{NH}_3^+$), 8,49 (1H, d, $J = 7,3$ Hz, CH_DNHCO). m/e (Cl^+) 492 (M+1);

EXEMPLO 156

Trans-2-carboxi-4-metoxicarbonilmetil-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) Trans-2-metoxicarbonil-4-metoxicarbonilmetil-5,7-
-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos trimetilfosfonoacetato (32,4 ml, 0,2 mol) em THF seco (700 ml) e juntamos sodamida (7,8 g, 0,2 mol). A mistura foi aquecida a 60°C sob azoto durante 1,5 h e a seguir arrefecida a 0°C. Juntamos 1-acetil-2-carboxi-5,7-dicloro-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 1d) (16 g) e a reacção foi deixada a aquecer lentamente à temperatura ambiente e agitada durante 14 h. Após este tempo a mistura reagente foi arrefecida com ácido acético glacial (10 ml) e os solventes removidos sob vácuo. O residuo foi dissolvido em solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (800 ml) e lavado com acetato de etilo (4 x 500 ml). A solução aquosa foi acidificada a pH 1 com ácido clorídrico 1 N e extraída com acetato de etilo (2 x 500 ml). O conjunto das camadas organicas foi lavado com água (4 x 300 ml), seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado in vacuo. O residuo em bruto (≈ 16 g) foi dissolvido em metanol (1400 ml) e juntamos óxido de platina (10 g). A mistura reagente foi agitada sob uma pressão de uma atmosfera de hidrogénio durante 60 h e a seguir filtrada e concentrada sob vácuo. O residuo oleoso foi dissolvido em metanol (1000 ml) o qual foi saturado com ácido clorídrico seco, e deixado à temperatura ambiente durante 8 dias. O solvente foi removido sob vácuo e o óleo obtido foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando 20% de hexano em diclorometano como eluente para obtermos o produto necessário na forma de um sólido branco (6,53 g, m.p. 131°C); δ (360MHz, DMSO) 1,69 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,3$ e 4,0Hz, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,16 (1H, dm, $J = 13,4$ Hz,



$\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,52 (2H,m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,46 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 3,65 (3H,s, CH_3), 3,72 (3H,s, CH_3), 4,11 (1H,dd, $J = 12,3$ e $2,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,64 (1H,d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,71 (1H,br,s, NH), 6,80 (1H,d, $J = 1,9\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); m/e 331 (M^+); Observado C, 50,52; H, 4,50; N, 4,31. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C, 50,62; H, 4,55; N, 4,22%.

b) Trans-2-carboxi-4-metoxycarbonilmetil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos trans-2-metoxycarbonil-4-metoxycarbonilmetil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,4 g, 0,0012 mol) em 50% de acetona aquosa e arrefecemos a 0°C após o que juntamos solução de hidróxido de sódio 0,5 N (2,42 ml, 1 equivalente molar). A mistura reagente foi deixada a aquecer lentamente à temperatura ambiente e agitada durante 14 h. A acetona foi removida sob vácuo e o residuo aquoso foi acidificado a pH 1 com ácido clorídrico 1 N e extraído com acetato de etilo (2 x 50 ml). O conjunto das camadas orgânicas foi seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado in vacuo para obtermos um residuo o qual foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando 4% de metanol/1% de ácido acético em diclorometano como eluente para obtermos o composto em título (0,26 g, m.p. $181-182^\circ\text{C}$) na forma de um sólido incolor; δ (250MHz, CDCl_3) 1,72 (1H,ddd, $J = 13,3$, $12,5$ e $4,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,36 (1H,dm, $J = 13,3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,39 (1H,dd, $J = 16,0$ e $11,2\text{Hz}$, $\text{CH}_E\text{H}_F\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2,72 (1H,dd, $J = 16,0$ e $3,5\text{Hz}$, $\text{CH}_E\text{H}_F\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,66 (1H,m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,73 (3H,s, CO_2CH_3), 3,99 (1H,dd, $J = 12,5$ e $5,1\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 5,15 (1H,br,s,NH), 6,56 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H NH), 6,62 (1H,d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); m/e 317 (M^+); Observado C, 49,17; H, 4,13; N, 4,42. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C, 49,08; H, 4,12; N, 4,40%.

EXEMPLO 157

Trans-2-carboxi-4-carboximetil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos trans-2-metoxycarbonil-4-metoxycarbonilmetil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 156 a) (0,4 g, 0,0012 mol) em 50% de metanol aquoso (80 ml) com hidróxido de sódio (1 g). A mistura reagente foi aquecida a 70°C durante 14 h e os solventes removidos sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em água (50 ml), acidificado a pH 1 com ácido clorídrico 1 N e extraído com acetato de etilo (2 x 50 ml). O conjunto das camadas orgânicas foi seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado in vacuo para obtermos um resíduo o qual foi purificado por recristalização a partir de éter dietílico/hexano para obtermos o composto em título na forma de um sólido incolor (0,24 g, m.p. 229-231°C); δ (250MHz, DMSO) 1,63 (1H, ddd, $J = 13,3, 12,4$ e $4,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,20 (1H, dm, $J = 13,3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,40 (2H, m, $\text{CH}_E\text{H}_F\text{CO}_2\text{H}$), 3,39 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{CH}_E\text{H}_F\text{CO}_2\text{H}$), 3,98 (1H, dd, $J = 12,4$ e $3,3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,57 (1H, br, s, NH), 6,61 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,80 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); m/e (FAB) 304 ($M+1$); Observado C, 47,56; H, 3,70; N, 4,57. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C, 47,39; H, 3,65; N, 4,61%.

EXEMPLO 158

Trans-2-carboxi-4-fenilaminocarbonilmetil-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

a) Trans-4-metoxycarbonilmetil-2-terciáriobutiloxicar-
bonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Suspendemos trans-2-carboxi-4-metoxycarbonil-5,7-di-
-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Exemplo 156) (4 g) em
diclorometano (50 ml) e o isobutileno (50 ml) foi condensado a
0°C. Juntamos ácido sulfúrico concentrado (10 gotas) e a mistura
reagente foi agitada durante 3 dias sob uma atmosfera de azoto a
30 p.s.i. A solução foi deitada em solução saturada de hidrogeno
carbonato de sódio e diluída com uma quantidade adicional de
diclorometano (100 ml). A camada organica foi separada e a
solução aquosa foi lavada com éter dietílico (100 ml). O conjunto
das camadas organicas foi seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado
sob vácuo. O residuo obtido foi purificado por cromatografia
sobre silica gel com 20% de hexano para obtermos o composto em
titulo na forma de um óleo incolor (4,07 g); δ (250MHz, DMSO) 1,45
(9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1,64 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,4$ e $4,0\text{Hz}$,
 $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,10 (1H, dm, $J = 13,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,49 (2H, m,
 $\text{CH}_E\text{CH}_F\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,44 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{CH}_E\text{CH}_F\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,65
(3H, s, CO_2CH_3), 3,97 (1H, dd, $J = 12,4$ e $3,4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 6,63
(2H, m, 6-H ou 8-H), 6,79 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); m/e (FAB)
374 ($M+1$); Observado C, 54,93; H, 5,67; N, 3,69. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4$
precisa de C, 54,56; H, 5,66; N, 3,74%.

b) Trans-carboximetil-2-terciáributiloxicarbonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos trans-4-metoxicarbonilmetil-2-terciáributiloxicarbonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4,0 g, 0,01072 mol) em 50% de acetona aquosa (300 ml) e arrefecemos a 0°C após adição de solução de hidróxido de sódio 0,5 normal (21,5 ml, 1 equivalente molar). A mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h e a acetona foi a seguir removida sob vácuo. O residuo aquoso foi acidificado a pH 1 com ácido clorídrico 1 normal e extraído em acetato de etilo (2 x 200 ml). A camada organica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada in vacuo. A cromatografia sobre sílica gel usando 4% de metanol, 1% de ácido acético em diclorometano originou a recuperação do material de partida (2,5 g) bem como do composto em titulo na forma de um sólido incolor (0,82 g, m.p. 160-162°C); δ (360MHz, DMSO) 1,45 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1,62 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,4$ e $4,0\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{HCH}_\text{D}$), 2,16 (1H, dm, $J = 13,0\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{HCH}_\text{D}$), 2,35 (1H, dd, $J = 16,5$ e $10,9\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{E}\text{H}_\text{F}\text{CO}_2\text{H}$), 2,45 (1H, dd, $J = 16,5$ e $2,9\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{E}\text{H}_\text{F}\text{CO}_2\text{H}$), 3,43 (1H, m, $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{HCH}_\text{D}\text{CH}_\text{E}\text{H}_\text{F}\text{CO}_2\text{H}$), 3,95 (1H, dd, $J = 12,4$ e $3,4\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{HCH}_\text{D}\text{CH}_\text{E}\text{H}_\text{F}\text{CO}_2\text{H}$), 6,56 (1H, s, br, NH), 6,62 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,78 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H); m/e (Cl^+) 360 ($M+1$); Observado C, 53,55; H, 5,30; N, 3,88. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ precisa de C, 53,35; H, 5,32; N, 3,89%.

c) Trans-4-fenilaminocarbonilmetil-2-terciáributiloxicarbonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos trans-4-carboximetil-2-terciáributiloxicarbonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,25 g, 0,000696M) em THF seco com trietilamina seca (0,29 ml, 3 equivalentes molares), hidroxibenzotriazol (0,141 g, 1,5 equivalentes

molares), anilina (0,0925 ml, 1,5 equivalentes molares) e a mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente durante 14 h. Os solventes foram removidos in vacuo e o residuo foi dissolvido em acetato de etilo (100 ml) e sucessivamente lavados com solução de ácido citrico 0,5 normal (3 x 50 ml), solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio (3 x 50 ml) e água salgada (1 x 50 ml), seco (Na_2SO_4), filtrado e evaporado sob vácuo. O residuo obtido foi purificado por cromatografia sobre silica gel usando 10% de acetato de etilo em hexano como eluente para obtermos o composto em titulo (0,14 g) na forma de um óleo incolor; δ (250MHz, DMSO) 1,48 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1,69 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,4$ e $4,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,47 (2H, dm, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{CH}_E\text{H}_F\text{CONHPh}$), 2,73 (1H, dd, $J = 16,5$ e $2,5\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{CH}_E\text{H}_F\text{CONHPh}$), 3,73 (1H, m, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{CH}_E\text{H}_F\text{CONHPh}$), 3,98 (1H, dd, $J = 12,4$ e $3,3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D\text{CH}_E\text{H}_F\text{CONHPh}$), 4,72 (1H, br, s, ArNHCH_A), 6,50 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 6,70 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, 6-H ou 8-H), 7,15 (2H, m, protões-p e PhNH), 7,33 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$, protões m), 7,50 (2H, d, $J = 7,5\text{Hz}$, protões o); m/e (FAB) 379 ($M+1$).

d) Trans-2-carboxi-4-fenilaminocarbonilmetil-5,7-di-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Dissolvemos trans-4-fenilaminocarbonilmetil-2-ter-ciá-riobutiloxicarbonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,12 g) em 10% de ácido trifluoroacético aquoso (30 ml) e deixamos à temperatura ambiente durante 30 mins. Os solventes foram removidos sob vácuo e o residuo cromatografado sobre silica gel usando 3% de metanol, 1% de ácido acético, 96% de diclorometano para obtermos um sólido o qual foi recristalizado a partir de éter dietilico/hexano para obtermos o composto em titulo na forma de um sólido incolor (0,035 g, m.p. 208°C dec); δ (360MHz, DMSO) 1,62 (1H, ddd, $J = 13,0, 12,4$ e $3,9\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,19 (1H, dm, $J = 13,0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{H}_C\text{CH}_D$), 2,49 (2H, m, $\text{CH}_E\text{H}_F\text{CONHPh}$), 3,58 (1H, m,

CH_ACH_BH_CCH_D), 4,08 (1H,dd, $J = 12,4$ e $3,4$ Hz, CH_ACH_BH_CCH_D), 6,62 (2H,m,6-H ou 8-H), 6,80 (1H,d, $J = 2,0$ Hz, 6-H ou 8-H), 7,04 (1H,t, $J = 7,4$ Hz, protão p), 7,31 (2H,t, $J = 7,4$ Hz, protões m), 7,59 (2H,d, $J = 7,4$ Hz, protões o); m/e (FAB) 379 (M+1); Observado C, 57,18; H, 4,31; N, 7,22. C₁₈H₁₆Cl₂N₂O₃ precisa de C, 57,01; H, 4,25; N, 7,39%.

EXEMPLO 159

Preparação de Pastilhas

Pastilhas contendo 1,0, 2,0, 25,0, 50,0 e 100,0 mg, respectivamente, de:

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilmetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-benzoilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Trans-2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilaminocarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Trans-2-metoxycarbonil-4-(4-aminometilfenil)metilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Trans-2-carboxi-4-fenilaminocarbonilmetil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

TABELA PARA DOSES CONTENDO DE

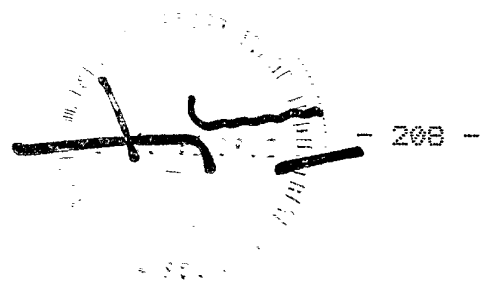
1-25 MG DO COMPOSTO ACTIVO

	Quantidade-mg.		
	1,0	2,0	25,0
Composto Activo			
Celulose Microcristalina	49,25	48,75	37,25
Amido de Milho para a Ali- mentação Modificado	49,25	48,75	37,25
	0,50	0,50	0,50

TABELA PARA DOSES CONTENDO DE

26-100 MG DO COMPOSTO ACTIVO

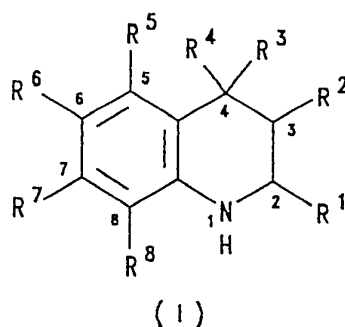
	Quantidade-mg.		
	26,0	50,0	100,0
Composto Activo			
Celulose Microcristalina	52,0	48,75	37,25
Amido de Milho para a Ali- mentação Modificado	2,21	4,25	8,5
Estearato de Magnésio	0,39	0,75	1,5



Todo o composto activo, lactose, e uma porção do amido de milho são misturados e granulados com uma pasta de 10% de amido de milho. A granulação resultante é peneirada, seca e misturada com o resto do amido de milho e do estearato de magnésio. A granulação resultante é a seguir comprimida em pastilhas contendo 1,0 mg, 2,0 mg, 25,0 mg, 26,0 mg, 50,0 mg e 100 mg de ingrediente activo por pastilha.

REIVINDICAÇÕES:

1a. - Processo para a preparação de um composto de fórmula I ou um seu sal :



em que

R^1 representa um grupo ácido ou um grupo que é nele convertível in vivo;

R^2 representa hidrogénio ou hidrocarboneto;

R^3 representa hidrogénio, hidrocarboneto, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^iCXNR^aR^b$, $-CO_2R^a$ ou $-CONR^aR^b$;

R^4 representa hidrocarboneto, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^iCXNR^aR^b$, $-CO_2R^a$ ou $-CONR^aR^b$;

ou

R^3 e R^4 em conjunto com o átomo de carbono interveniente representam carbonilo ($C=O$), tiocarbonilo ($C=S$), imino ($C=N.R^a$), ou um anel de 3 a 8 membros contendo de zero a 4

heteroátomos seleccionados entre oxigénio, azoto, enxofre e fósforo;

R^5 , R^6 , R^7 e R^8 independentemente representam hidrogénio, hidrocarboneto, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$ ou $-CO_2R^a$;

R^a , R^b e R^i representam independentemente hidrogénio ou hidrocarboneto;

X representa oxigénio, enxofre ou um grupo de fórmula $=N.E$; e

E representa hidrocarboneto ou um grupo que remove electrões;

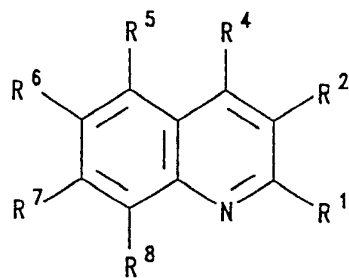
desde que quando R^2 , R^5 , R^6 e R^7 representarem cada um hidrogénio e R^3 e R^4 em conjunto com o átomo de carbono interviniente representarem carbonilo, então R^8 não representa hidrogénio se R^1 representar carboxi ou metoxycarbonilo, e R^8 não representa hidroxí se R^1 representar carboxi;

desde também que quando R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 representarem cada um hidrogénio, então R^1 e R^4 não representam simultaneamente carboxi ou etoxycarbonilo;

caracterizado por compreender:

(A) para a preparação de um composto em que R^3 representa hidrogénio:

a redução de um derivado de quinolina de fórmula IV:

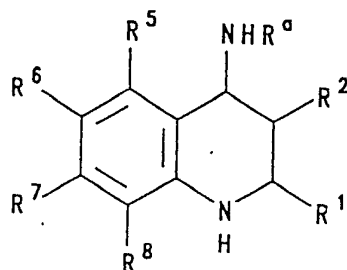


(IV)

em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como anteriormente definidos; ou

(B) para a preparação de um composto em que R^3 é hidrogénio e R^4 é um grupo de fórmula $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$ ou $-NR^aSO_2R^b$;

a reacção de um composto de fórmula $A-COR^b$, $A-CO_2R^b$ ou $A-SO_2R^b$ respectivamente com um composto de fórmula V:

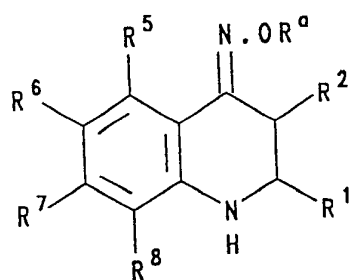


(V)

em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^a e R^b são como anteriormente definidos e A representa um grupo separável; ou

(C) para a preparação de um composto em que R^3 é hidrogénio e R^4 é $-NH_2$;

a redução de um composto de fórmula VI:

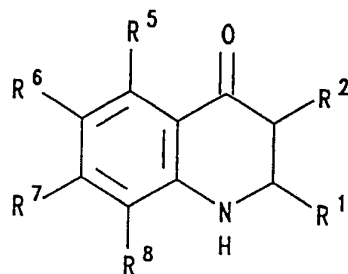


(VI)

em que R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^a e R^b são como anteriormente definidos; ou

(D) para a preparação de um composto em que R³ e R⁴ em conjunto com o átomo de carbono interveniente representam um grupo oximino (C=N.OR^a);

o tratamento de um composto de fórmula VII:



(VII)

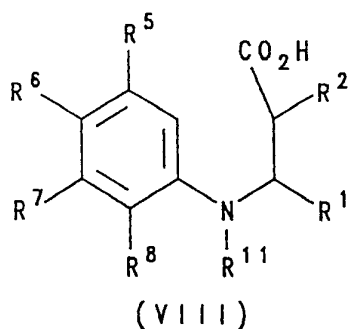
em que R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são como anteriormente definidos; com um derivado hidroxilamina de fórmula H₂N.OR^a em que R^a é como anteriormente definido, ou com um seu sal; ou

(E) para a preparação de um composto em que R³ é hidrogénio e R⁴ é -NH₂:

o tratamento de um composto de fórmula VII como anteriormente definido com uma amina de fórmula R^aNH_2 , na qual R^a é como anteriormente definido, na presença de um agente de redução; ou

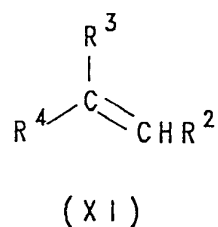
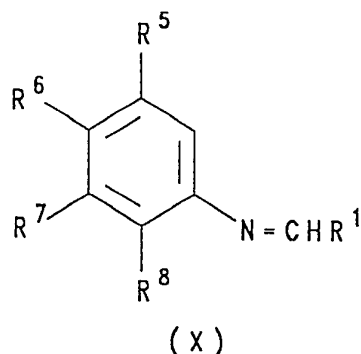
(F) para a preparação de um composto em que R^3 e R^4 em conjunto com o átomo de carbono interveniente representam um grupo carbonilo ($C=O$);

a ciclização de um derivado reactivo de um ácido carboxílico de fórmula VIII:



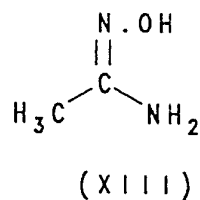
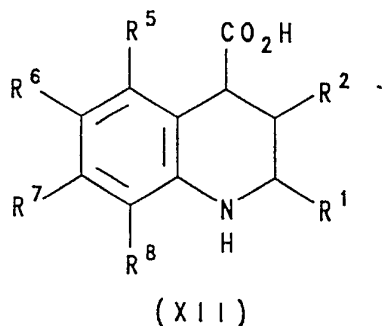
em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como anteriormente definidos e R^{11} representa um grupo de protecção de amino; e subsequente-mente a remoção do grupo R^{11} de protecção de amino; ou

(G) a reacção de um composto de fórmula X, ou de um seu derivado protegido, com um composto de fórmula XI, ou com um seu derivado protegido;



em que R^1 e R^8 são como anteriormente definidos; seguida, quando necessário, por remoção dos grupos de protecção; ou

(H) a reacção de um derivado reactivo de um ácido carboxílico de fórmula XII com o composto de fórmula XIII, ou com um seu sal:

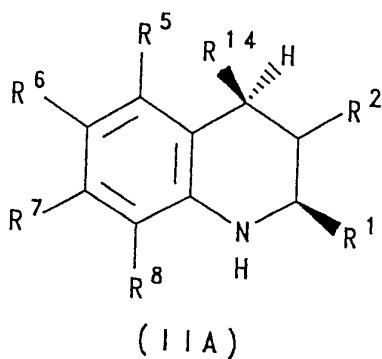


em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como anteriormente definidos; ou

(I) o tratamento de um composto de fórmula VII, como anteriormente definido, com cianeto de sódio na presença de carbonato de amónio; ou

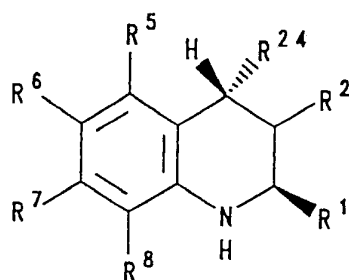
(J) o tratamento de um composto de fórmula VII, como anteriormente definido, com etileno-glicol.

2a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto representado pela fórmula IIA e seus sais:



em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como definidos na Reivindicação 1; e R^{14} representa hidrocarboneto, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-CO_2R^a$ ou $-CONR^aR^b$ nos quais R^a e R^b são como definidos na Reivindicação 1.

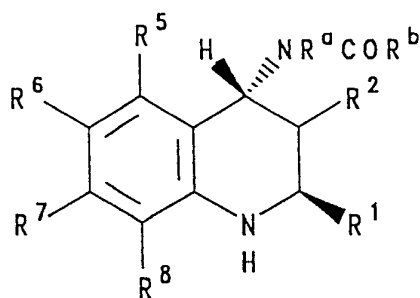
3a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto representado pela fórmula IIB e seus sais:



(I I B)

em que R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são como definidos na Reivindicação 1; e R²⁴ representa hidrocarboneto, -NR^aR^b, -NR^aCO₂R^b, -NR^aSO₂R^b, -CO₂R^a ou -CONR^aR^b nos quais R^a e R^b são como definidos na Reivindicação 1.

4a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto representado pela fórmula IIC e seus sais;

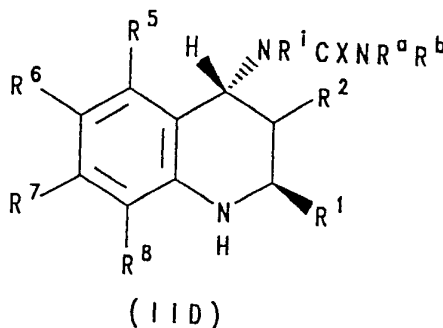


(I I C)

em que R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são como definidos na Reivindicação 1; e R^a e R^b representam independentemente hidrogénio, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₃₋₇ cicloalquilo,

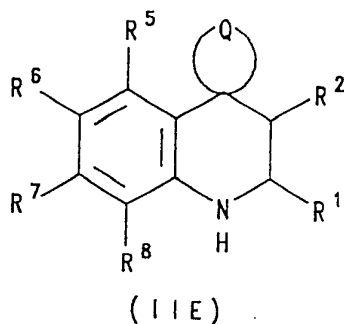
C₃₋₇ cicloalquil-(C₁₋₆)alquilo, aril, aril-(C₁₋₆)alquilo, C₃₋₇ heterocicloalquilo, C₃₋₇ heterocicloalquil-(C₁₋₆)alquilo, heteroarilo ou heteroaril-(C₁₋₆)alquilo, podendo qualquer um destes grupos ser opcionalmente substituído.

52. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto representado pela fórmula IID e seus sais:



em que R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são como definidos na Reivindicação 1; e R^a e Rⁱ representam independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquilo ou arilo; R^b representa C₃₋₇ cicloalquilo, arilo ou aril-(C₁₋₆)alquilo, podendo qualquer um destes grupos ser opcionalmente substituído; e X representa oxigênio ou enxofre.

62. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto representado pela fórmula IIE e seus sais:



em que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como definidos na Reivindicação 1; e Q representa o residuo de um anel de 3 a 8 membros contendo de zero a 4 heteroátomos seleccionados entre oxigénio, azoto, enxofre e fósforo.

7a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto seleccionado entre:

2-carboxi-5,7-dicloro-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

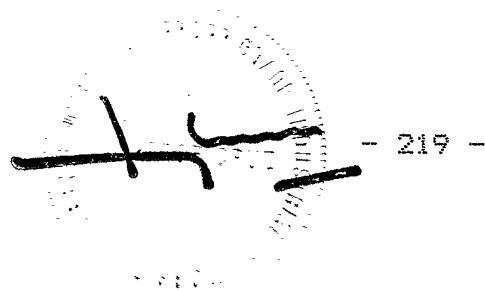
2-carboxi-3,5,7-trimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-t-butoxicarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-amino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-benzoilamino-2-carboxi-5,7-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-acetilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;



5,7-dicloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(2-hidroxi-etoxicarbonil)-
-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2,4-imidazolidinodiona-3-il)-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

2,4-dicarboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquino-
lina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3,5-diclorofenilamino)-4-etoxicarbonil-
-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquino-
lina;

4-benziloxicarbonil-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroqui-
nolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,3,4-
-tetra-hidroquinolina;

4-aminocarbonil-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquino-
lina;

2-carboxi-5,7-dimetil-4-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquino-
lina;

2-carboxi-4-metoxicarbonil-5,6,7-tricloro-1,2,3,4-tetra-hidroqui-
nolina;

2-carboxi-7-cloro-5-iodo-4-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-7-cloro-4-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5-cloro-4-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dibromo-4-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-metanossulfonilamino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-ciclo-hexilcarbonilamino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-benzilcarbonil-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-naftilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(2-clorofenilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(4-clorofenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-piridilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-[2-(2-aminofenetil)]-carbonilamino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;



2-carboxi-5,7-dicloro-4-n-propilcarbonilamino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilaminocarbonilamino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(4-clorofenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(metoxifenilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-benzilaminocarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metoxibenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

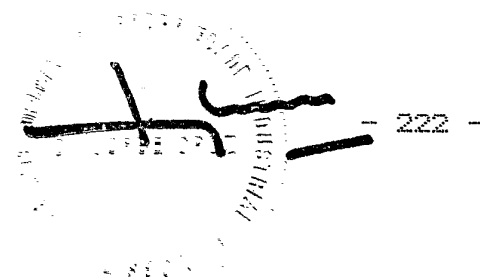
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metilbenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(α -metoxibenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-nitrobenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-nitrofenilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metoxifenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;



2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metilfenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(2-clorofenilaminocarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-(4'-bifenilcarbonilamino)-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-isopropilcarbonilamino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(2-clorofenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-naftilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-naftilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-furilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-metilfenilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-fenetilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-feniletilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;



2-carboxi-5,7-dicloro-4-(tienilmetilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-
-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(3-clorofenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-fenilpropilcarbonilamino)-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(9-fluorofenilcarbonilamino)-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-ciclo-hexilmetilcarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(2-clorobenzilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

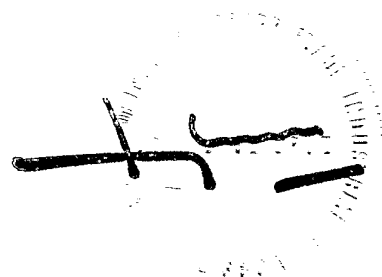
2-carboxi-4-(2-clorofenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(3-clorobenzilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(4-clorobenzilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-metilbenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(metoxibenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;



2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-nitrobenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(3-cianofenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(4-clorofenilaminocarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(metilfenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-metoxifenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-nitrofenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

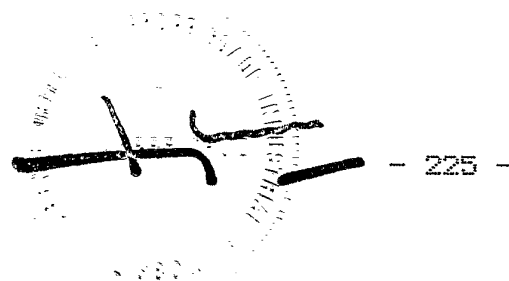
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-iodofenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-[fenilaminocarbonil(N-metil)amino]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-[(N-metil-N-fenil)aminocarbonilamino]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2,3-di-hidroindol-1-ilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-[2-(carboxietil)carbonilamino]-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;



4-[3-(aminometil)fenilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[3-(aminometil)fenilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxicarbo-
nil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(aminometil)fenilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(aminometil)fenilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxicarbo-
nil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(aminoetil)fenilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(2-aminoetil)fenilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dimetil-4-(3-metilbenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-
-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-nitrobenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-metoxibenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-naftilmetilcarbonilamino)-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2-naftilmetilcarbonilamino)-1,2,3,4-te-
tra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-tienilmetilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(2,6-diclorobenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilaminotiocarbonilamino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-benzilcarbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-metoxifenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-metilfenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(3-clorofenilsulfonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(3-nitrofenilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-(3-aminopropil)carbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-(2-aminoetil)carbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-(4-aminobutil)carbonilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;



2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-piperidilmetilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(aminometil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(aminometil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(2-aminoetil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(2-aminoetil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-[4-(N-metilaminometil)benzilcarbonilamino]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

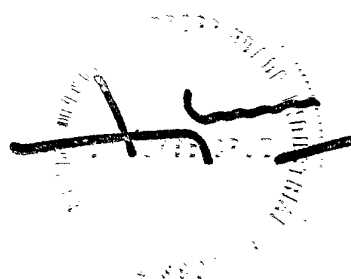
5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-4-[4-(N-metilaminometil)benzilcarbonilamino]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

5,7-dicloro-4-[4-(N,N-dimetilaminometil)-benzilcarbonilamino]-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-[4-(N,N-dimetilaminoetil)benzilcarbonilamino]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(3-aminoprop-2-inil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(3-aminoprop-2-inil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;



4-[4-(3-aminopropil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(3-aminopropil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxicar-
bonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(4-aminobut-2-inil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(4-aminobut-2-inil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-meto-
xicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(4-aminobutil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(4-aminobutil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-metoxicar-
bonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[3-(aminometil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[3-(aminometil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[2-(aminometil)benzilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[2-(4-(aminometil)fenil)etilcarbonilamino]-2-carboxi-5,7-dicloro-
-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[2-(4-(aminometil)fenil)etilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-meto-
xicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;



4-(4-aminobenzilcarbonilamino)-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinol-3-ilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(2-carboxifenilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-(4-cloro-3-nitrobenzilcarbonilamino)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-hidroxi-3-nitrobenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(difenilmetilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

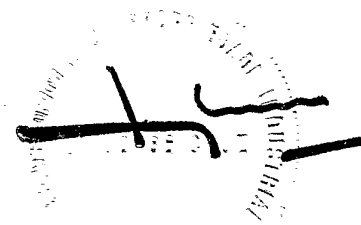
2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-feniletil)carbonilamino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-(4-acetilbenzilcarbonilamino)-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenoximetilcarbonilamino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-etilbenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-hidroxibenzilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;



4-(4-acetamidobenzilcarbonilamino)-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(1-naftilaminocarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-ciclo-hexilaminocarbonilamino-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-[N-metil-N-(4-metilfenil)amino]carbonilamino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(N,N-difenilamino)carbonilamino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(4-etilfenil)aminocarbonilamino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(N-etil-N-fenil)aminocarbonilamino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-benzilamino-2-carboxi-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-(fenilaminocarbonilmetil)-amino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-benzilcarbonilamino-2-(t-butilcarboniloxi)metoxicarbonil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-benzilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-(metilaminocarbonil)metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-benzilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-[2-(N,N-dimetilamino)etilaminocarbonil]metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-benzilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-[2-(N,N-dimetilamino)etoxicarbonil]metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-benzilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-[2-(N,N-dimetilamino)propoxicarbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

4-benzilcarbonilamino-5,7-dicloro-2-[2-(N,N-dimetilamino)etilaminocarbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

5,7-dicloro-2-[2-(N,N-dimetilamino)etilaminocarbonil]-4-fenilaminocarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(aminometil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-(metilaminocarbonil)metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

4-[4-(aminometil)benzilcarbonilamino]-5,7-dicloro-2-hexiloxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-5,7-dicloro-4-metoxicarbonilmetil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

2-carboxi-4-carboximetil-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

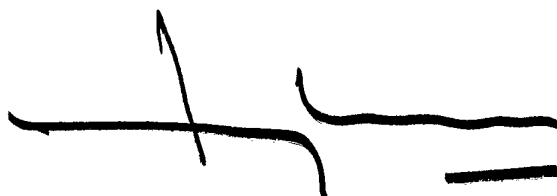
2-carboxi-5,7-dicloro-4-fenilaminocarbonilmetilo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina;

e seus sais.

8a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender a mistura de um composto preparado de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores com um suporte farmacêuticamente aceitável.

9a. - Método para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios neurodegenerativo, caracterizado por se administrar um composto preparado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, sendo a gama de dosagem de composto activo de 0,01 a 250 mg por quilograma de peso corporal por dia, de preferência de 0,05 a 100 mg por quilograma de peso corporal por dia, num regime de 1 a 4 vezes por dia.

Lisboa, 7 de Março de 1990



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