

MEMÓRIA DESCRITIVA  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO  
Nº 94.468

NOME: UNIVERSITY OF BATH e UNIVERSITY OF CINCINNATI

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de novos indeno-indolos e de composições farmacêuticas que os contêm e processo para a estabilização de compostos"

INVENTORES: Malcolm Sainsbury e Howard G. Shertzer

Reivindicação do direito de prioridade (ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883):  
Suécia em 22 de Junho de 1989 sob o nº 8902274.3

71 171  
N.60563

PATENTE Nº 94 468

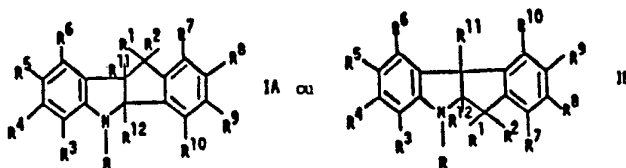
"Processo de preparação de novos indeno-indolos e de composições farmacêuticas que os contêm e processo para a estabilização de compostos"

para que

UNIVERSITY OF BATH e UNIVERSITY OF CINCINNATI, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

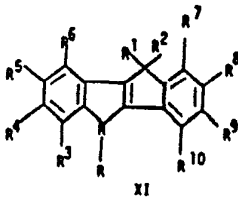
### R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de um composto de fórmula IA ou IB



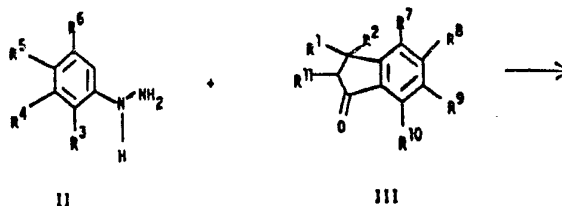
e dos seus sais e enantiómeros, o qual compreende:

a) a redução de 5,10-di-hidro-indeno[1,2-b]indolo (DHII)

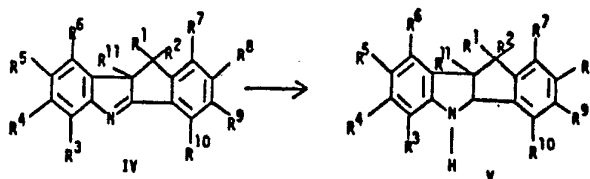


se adequado precedida por N-alquilação do iso-DHII antes da redução ou seguida por N-alquilação do iso-THII com um R-halogeneto ou R-sulfato,

b) indolização de Fischer de uma fenil-hidrazina de fórmula II e de uma 1-indanona substituída na posição 2, de fórmula III, seguida pela redução das indoleninas de fórmula IV

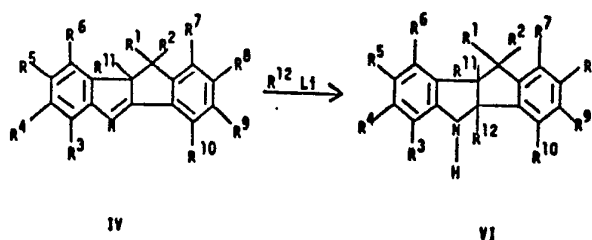


-2-



e, se adequado, seguida de N-alquilação com um R-halogeneto ou R-sulfato,

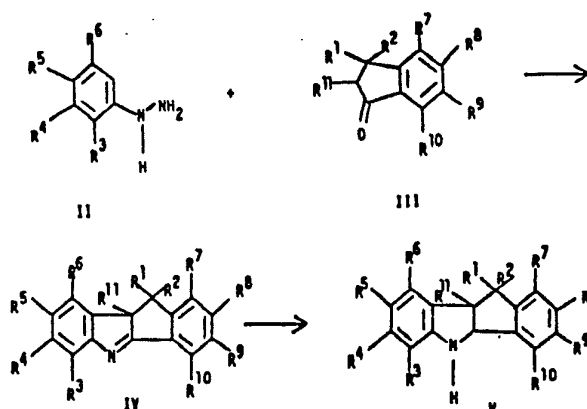
c) reacção de indoleninas de fórmula IV com alquil-lítio ( $R^{12}-Li$ )



e, se adequado, seguida por N-alquilação com um R-halogeneto ou R-sulfato,

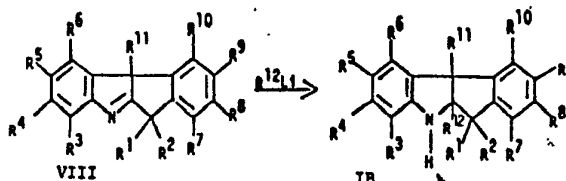
d) redução de 5,6-di-hidro-indeno[2,1-b]indolo (iso-DHII), se adequado, precedida por N-alquilação de iso-DHII antes da redução, ou seguida de N-alquilação de iso-THII com um R-halogeneto ou R-sulfato,

e) para 5,5a,6,10b-tetra-hidro[2,1-b]indolos (IX) substituídos na posição 10b e análogos, a utilização de indan-2-onas (XII), na indolização de Fischer com fenil-hidrazinas de fórmula (II), seguida por reacção do intermediário VIII com um agente de fechamento



ou, se adequado, seguida por N-alquilação com um R-halogeneto ou R-sulfato,

f) para 5,5a,6,10b-tetra-hidro[2,1-b]indolos substituídos nas posições 5a, 10b, por reacção de indoleninas de fórmula VIII com alquil-lítio  $R^{12}Li$ ,



ou se adequado, seguida por N-alquilação com um R-halogeneto ou R-sulfato,

g) para 5-alkuil-THII ou 6-alkuil-iso-THII por N-alkuilação dos correspondentes 5-alkuil-DHII ou 6-alkuil-iso-DHII com um R-halogeneto ou R-sulfato,

h) para 5-alkuil-THII ou 6-alkuil-iso-THII por redução dos correspondentes 5-akil-THII ou 6-akil-iso-THII,

i) para THII ou iso-THII por redução dos correspondentes componentes nitro de 5-akil-THII ou 6-akil-iso-THII, seguida por N-alkuilação e opcionalmente por hidrólise ácida,

j) para THII ou iso-THII por desalkuilação com éter dos compostos THII ou iso-THII substituídos com alcoxi, correspondentes,

k) para THII ou iso-THII por sequência de metalização do análogo correspondente não substituído em 4b, seguida por alquilação com  $R^{12}$ -halogeneto ou  $R^{12}$ -sulfato e uma hidrólise final.

O invento refere-se também ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo os compostos referidos acima.

Estes compostos podem ainda ser feitos contactar com um composto susceptível de ser deteriorado oxidativamente, de modo a estabilizá-lo.

MEMORIA DESCRITIVA

**Âmbito do Invento**

O presente invento diz respeito a um novo tipo de antioxidante hidrofóbico, baseado na estrutura do indeno-indolo, a qual é altamente eficiente na redução, isto é, na desactivação, de radicais livres em lípidos ou bifases lipídicas, impedindo, assim, o processo de peroxidação dos lípidos e prevenindo estados ou doenças iniciadas por este processo ou por processos afins. O invento também diz respeito a composições, especialmente composições farmacêuticas, contendo pelo menos um composto do invento, ou um seu sal, principalmente um seu sal terapêuticamente aceitável, como ingrediente activo. Como aspecto adicional, a invenção diz respeito a processos de preparação de tais compostos e à utilização dos compostos activos em terapia médica e prevenção, bem como em aplicações não médicas. Especialmente importante, nas aplicações não médicas, é o uso no controlo ou na terminação de processos mediados por radicais livres.

**Antecedentes do Invento**

Alguns processos biológicos produzem intermediários mais ou menos estáveis que contêm um electrão desemparelhado, o qual pode ser doado ou emparelhado com um electrão adicional, disponível nas proximidades. Tais intermediários são chamados radicais livres, e podem ser os produtos de diversas reacções enzimáticas e não enzimáticas, algumas das quais são vitais para as funções do corpo, por exemplo, a redução de ribonucleósido-difosfatos para a síntese do ADN e a produção de prostaglandinas, na reacção da prostaglandina-sintase. Esta última é essencial na resposta inflamatória que se segue a lesões nas células, bem como em diversas outras funções. Outras reacções por radicais incluem a reacção da mieloperoxidase em neutrófilos e macrófagos, que destrói bactérias e outras partículas invasoras, e o transporte de electrões na cadeia respiratória das mitocôndrias. A maioria dos organismos contêm antioxidantes químicas, tais como o  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), o ácido ascórbico e diferentes enzimas

inactivadores de radicais e de peróxidos, por exemplo, a superóxido-dismutase, a catalase e a glutationala-peroxidase.

Radicais livres de diversos tipos estão a ser, cada vez mais, associados a uma larga gama de estados e de doenças, tais como lesões isquémicas ou de reperfusão, aterosclerose, trombose e embolia, estados inflamatórios/alérgicos, tais como a asma brônquica e a artrite reumatoide, estados relacionados com a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e envelhecimento, cataratas, diabetes, neoplasias e toxicidade de agentes ou produtos químicos anti-neoplásicos ou imunossuppressores. Uma explicação possível para estes estados e doenças é que, por razões desconhecidas, os agentes endógenos de protecção contra danos causados por radicais não são suficientemente activos para protegerem os tecidos contra esses danos. A peroxidação dos lípidos, causada por produção excessiva de radicais, pode constituir uma etapa prejudicial significativa dos estados e doenças mencionadas acima. A administração de antioxidantes adicionais, que inibam reacções por radicais, por exemplo, a peroxidação dos lípidos, proporcionaria um modo de prevenir ou curar os estados e condições mencionados acima. O presente invento descreve novos antioxidantes do tipo indeno-indolo, que preenchem quer o requisito de se acumularem nas membranas, isto é, são suficientemente hidrofóbicos, quer o de serem inibidores poderosos da peroxidação dos lípidos. Estes novos antioxidantes ganham na comparação com outros antioxidantes, como, por exemplo, o  $\alpha$ -tocoferol. Os compostos do presente invento, também podem ser usados em aplicações não médicas, para estabilizar compostos susceptíveis de deterioração oxidativa, por exemplo, produtos para tratamento da pele, produtos para a conservação de alimentos e aditivos alimentares, e para a conservação de outros produtos. O presente invento compreende um método de estabilização que utiliza tetra-hidro-indeno-indolos e as composições estabilizadas resultantes.

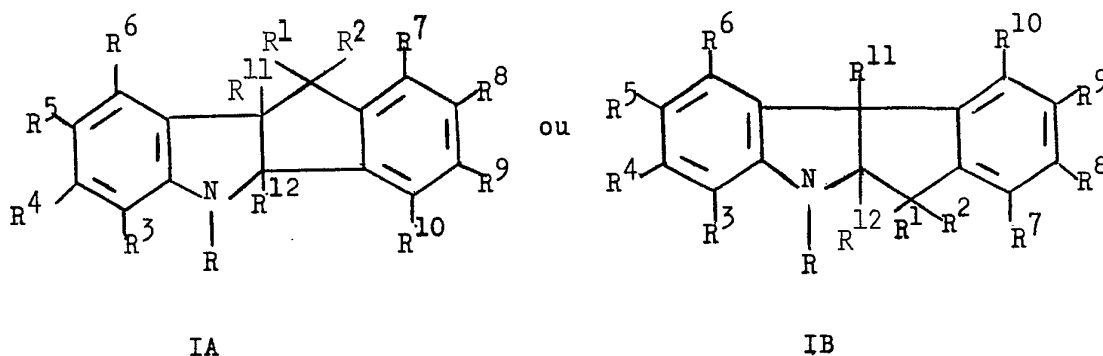
#### **Arte anterior**

O N-metil-4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno [1,2-b] indolo é descrito em J. Chem. Soc. Chem. Commun., p. 647/648 (1981).

O 4b,5,9b,10-tetra-hidro-9b-etilindeno [1,2-b] indolo é descrito em Beilsteins Handbuch Der Organischen Chemie, 4:e Auflage, It.20 EII, páginas 310/311 (1953).

### Descrição do invento

Foi verificado que os compostos com as estruturas de tetra-hidro-indeno-indolo das fórmulas IA (THII) e IB (iso-THII), são eficazes como inibidores do processo de peroxidação dos lípidos e úteis como antioxidantes, podendo IA e IB estar presentes como uma mistura racémica ou na forma enantiomérica,



nas quais R é hidrogénio, um grupo alquilo ou COR<sup>15</sup>,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio ou um grupo alquilo inferior,

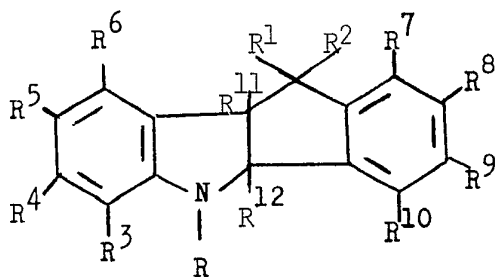
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio, hidroxí, halogéneo, grupo alquilo inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo mono- ou di-alquilamino inferior, NH<sub>2</sub> ou NR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio, hidroxí, um grupo alquilo inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo mono- ou di-alquilamino inferior, NH<sub>2</sub> ou NR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, com a condição de que, quando R é COR<sup>15</sup>, então, pelo menos um dos R<sup>3</sup> a R<sup>10</sup> será hidroxí ou um grupo mono- ou di-alquilamino inferior,

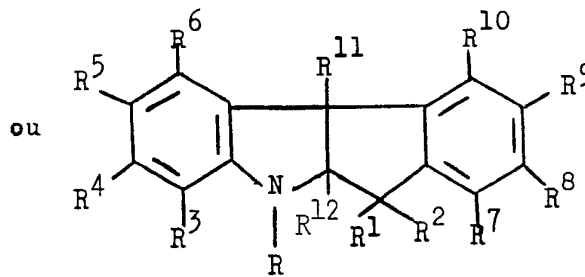
e os seus enantiómeros e sais.

Os novos compostos do presente invento apresentam quer a

fórmula IA quer a IB



IA

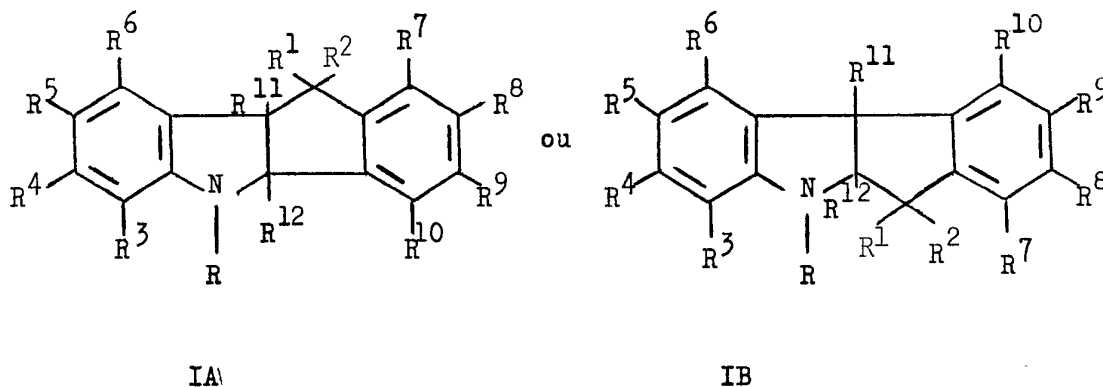


IB

nas quais R é hidrogénio, um grupo alquilo ou COR<sup>15</sup>,  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio ou um grupo alquilo inferior,  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio, hidroxí, halogénio, um grupo alquilo inferior, um grupo alcoxi inferior, um grupo mono- ou di-alquilamino inferior, NH<sub>2</sub> ou NR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>,  
R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio, hidroxí, um grupo alquilo inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo mono- ou di-alquilamino inferior, NH<sub>2</sub> ou NR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, com as condições seguintes:

- i) quando R é metilo na fórmula IA, então pelo menos um dos radicais R<sup>1</sup> a R<sup>12</sup> não é hidrogénio;
- ii) quando R é hidrogénio e R<sup>11</sup> é etilo, na fórmula IA, então, pelo menos um dos radicais R<sup>1</sup> a R<sup>10</sup> ou R<sup>12</sup> não é hidrogénio, e os seus enantiómetros e sais.

Os compostos seguintes de fórmula IA (THII) e IB (iso-THII), que são eficazes como inibidores do processo de peroxidação dos lípidos, são particularmente úteis como anti-oxidantes na terapia médica,



nas quais, R é hidrogénio, um grupo alquilo ou COR<sup>15</sup>,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio ou um grupo alquilo inferior,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio,, hidroxí, halogénio um grupo alquilo inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo mono- ou di-alquilamino inferior, NH<sub>2</sub> ou NR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>,

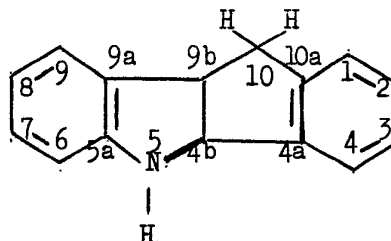
R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio, hidroxí, um grupo alquilo inferior, grupo alcoxi inferior, um grupo mono- ou di-alquilamino, NH<sub>2</sub> ou NR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>,

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio ou grupo alquilo inferior, com a condição de que, quando R é COR<sup>15</sup>, então, pelo menos um dos R<sup>3</sup> a R<sup>10</sup>, são o grupo hidroxí ou um grupo mono- ou di-alquilamino inferior,

e os seus enantiómeros e sais, farmacêuticamente aceitáveis.

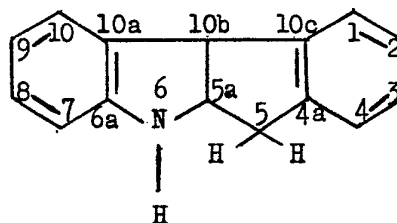
As estruturas de indeno-indolo e de iso-indeno-indolo do presente invento, apresentam a seguinte numeração nos anéis.

ESTRUTURA DE INDENO-INDOLO



4b,5,9b,10-Tetra-hidro-indeno[1,2-b]indolo (THII)

ESTRUTURA DE ISO-INDENO-INDOLO



5,5a,6,10b-tetra-hidro-indeno[2,1-b]indolo (iso-THII)

O grupo alquilo referido na definição de R, é um grupo alquilo contendo 1 - 24 átomos de carbono, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexadecilo, octadecilo.

O termo "inferior" utilizado na definição dos substituintes dos compostos do presente invento, significa um número de átomos de carbono não superior a 6, de preferência não superior a 4.

O grupo alquilo inferior, referido na definição de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup>, é um grupo alquilo contendo 1 - 6 átomos de carbono, de preferência 1 - 4 átomos de carbono, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo ou terc-butilo, sendo metilo e etilo preferidos.

O grupo alcoxi inferior, referido na definição de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup>, é um grupo alcoxi contendo 1 - 6 átomos de carbono, de preferência 1 - 4 átomos de carbono, por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, iso-propóxi, n-butóxi, sec-butóxi ou

terc-butóxi, sendo metóxi e etóxi preferidos.

O halogénio referido na definição de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$ , é o cloro, o bromo, o iodo ou o flúor.

Os grupos mono- ou di-alquilamino inferior, referidos na definição de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  e  $R^{10}$ , incluem metilamino, dimetilamino, etilamino, di-etilamino, propilamino, dipropilamino, butilamino e dibutilamino, sendo preferidos os grupos etilamino e di-etilamino.

Os grupos de compostos preferidos neste invento são aqueles nos quais  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  e  $R^{10}$  são hidrogénio e  $R^5$  e/ou  $R^8$  são um grupo alcóxi inferior, em particular metóxi e/ou  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$  e/ou  $R^{12}$  são um grupo alquilo inferior, em particular o metilo, etilo e i-propilo e aqueles compostos nos quais  $R^5$  e/ou  $R^8$  são um grupo mono- ou di-alquilamino, em particular etilamino ou di-etilamino.

Apresentam-se, a seguir, exemplos de compostos do tipo tetra-hidro-indeno-indolo, de fórmula IA e IB, incluídos no presente invento.

cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-6,8-dimetilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5,8-dimetilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,6,8,9b-tetrametilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-isopropilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-5-metilindeno-[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxiindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-10,10-dimetilindeno-[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-9b-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,9b-dimetilindeno-[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,5,9b-trimetilindeno-[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-metoxi-1,3-dimetilindeno-[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-metoxi-1,3-dimetil-8-iso-propilindeno[1,2-b]indolo

71 171  
N. 60563

-11-

cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-hidroxi-1,3-dimetil-8-iso-  
propilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-hidroxi-1,3-dimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,8,9b-trimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-isopropil-4b,9b-dimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-isopropil-4b-metilindeno[1,2-b]in-  
dolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2,8-dimetoxi-1,3-dimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,5,8,9b-tetrametilindeno[1,2-b]-  
indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-t-butilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-7,9-dimetilindeno[1,2-b]-  
indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-6-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-dietilamino-5-etilindeno[1,2-b]-  
indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-dietilamino-indeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-t-butil-4b-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-fluoro-indeno[1,2-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-indeno[2,1-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-metoxi-indeno[2,1-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-isopropilindeno[2,1-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-4b,6-dimetilindeno[1,2-b]in-  
dolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-4b,5,6-trimetilindeno[1,2-b]-  
indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-5,6-dimetilindeno[1,2-b]indo-  
lo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-6-isopropilindeno[1,2-b]indo-  
lo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-4b-metil-6-isopropilindeno-

71 171  
N.60563

-12-

[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-4,6-dimetilindeno[1,2-b]-  
indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-4,4b,6-trimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,5,6,8,9b-pentametilindeno[1,2-b]-  
indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-dietilamino-6-metilindeno[1,2-b]-  
indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-dietilamino-4b,6-dimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-dietilamino-4b,5,6-trimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-6,10,10-trimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-4b,6,10,10-tetrametilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-dietilamino-6,10,10-trimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-dietilamino-4b,6,10,10-tetrametil-  
indeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-hidroxi-7,9-dimetilindeno[1,2-b]-  
indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-hidroxi-4b,7,9-trimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-hidroxi-7,9-di-t-butylindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-hidroxi-6,7,9-trimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-hidroxi-4b,6,7,9-tetrametilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-4b,6,9b-trimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-4b,5,6,9b-tetrametilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-dietilamino-4b,6,9b-trimetilindeno-  
[1,2-b]indolo

71 171  
N.60563

-13-

cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-dietilamino-4b,5,6,9b-tetrametil-  
indeno[1,2-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-metoxi-7-metilindeno[2,1-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-metoxi-5a,7-dimetilindeno[2,1-b]-  
indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-dietilamino-7-metilindeno[2,1-b]-  
indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-dietilamino-5a,7-dimetilindeno-  
[2,1-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-hidroxi-8,10-dimetilindeno[2,1-b]-  
indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-hidroxi-7,8,10-trimetilindeno-  
[2,1-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-hidroxi-5a,7,8,10-tetrametilindeno-  
[2,1-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-dietilamino-indeno[2,1-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-6-isopropilindeno[1,2-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-metoxi-5,5,7-trimetilindeno-  
[2,1-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-dietilamino-5,5,7-trimetilindeno-  
[2,1-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-dietilamino-8-metoxi-6-metilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-4b-isopropilindeno[1,2-b]-  
indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-4b-isopropil-6-metilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-isopropil-5-metilindeno[1,2-b]-  
indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-6-etilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-3-metoxi-4b-metilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-7-metoxi-4b-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-5,5b,6,10b-tetra-hidro-3-hidroxi-2,4-dimetilindeno[2,1-b]-  
indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-acetamido-6-metilindeno[1,2-b]-  
indolo

cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-acetamido-8-metoxi-6-metilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-t-butil-5-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-5,5b,6,10b-tetra-hidro-3-acetamido-indeno[2,1-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-acetamido-indeno[1,2-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-6-metilindeno[2,1-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-6-etil-9-  
-isopropilindeno[2,1-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-fluoro-indeno[2,1-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-t-butilindeno[2,1-b]indolo

Compostos do tipo tetra-hidro-indeno-indolo com actividade anti-oxidante, preferidos são os seguintes:

cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-6,8-dimetilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5,8-dimetilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,6,8,9b-tetrametilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-isopropilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-5-metilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-indeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-10,10-dimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-9b-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,9b-dimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,5,9b-trimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-metoxi-1,3-dimetilindeno-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-metoxi-1,3-dimetil-8-isopropil-  
[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-hidroxi-1,3-dimetil-8-iso-  
propilindeno[1,2-b]indolo

- cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-hidroxi-1,3-dimetilindeno[1,2-b]-indolo
- cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,8,9b-trimetilindeno[1,2-b]indolo
- cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-isopropil-4b,9b-dimetilindeno[1,2-b]indolo
- cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-isopropil-4b-metilindeno[1,2-b]-indolo
- cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2,8-dimetoxi-1,3-dimetilindeno[1,2-b]indolo
- cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,5,8,9b-tetrametilindeno[1,2-b]-indolo
- cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-t-butilindeno[1,2-b]indolo
- cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-7,9-dimetilindeno[1,2-b]-indolo
- cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-6-metilindeno[1,2-b]indolo
- cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-di-etilamino-5-etilindeno[1,2-b]-indolo
- cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-di-etilamino-indeno[1,2-b]indolo
- cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-t-butil-4b-metilindeno[1,2-b]-indolo
- cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-fluoro-indeno[1,2-b]indolo
- cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-indeno[1,2-b]indolo
- cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-metoxi-indeno[1,2-b]indolo
- cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-isopropilindeno[2,1-b]indolo

Os compostos de fórmula IA e IB podem existir tal e qual ou na forma de sais farmacêuticamente aceitáveis.

Quanto aos compostos de fórmula geral IA e IB que sejam assimétricos, quer os enantiómeros puros, quer as misturas de enantiómeros, quer as misturas racémicas, estão compreendidos no âmbito do presente invento.

#### **Preparações farmacêuticas**

Os compostos de fórmula IA ou IB serão, normalmente, administrados, oralmente, rectalmente, dermicamente ou por injeção, na forma de preparações farmacêuticas que compreendem o ingrediente activo, quer na forma de base livre quer na forma de



um sal de adição de ácido, não tóxico, farmacologicamente aceitável, por exemplo hidrocloreto, hidrobrometo, lactato, acetato, fosfato, sulfato, sulfamato, citrato, tartarato, oxalato e outros, em formas de dosagens farmacologicamente aceitáveis. As formas de dosagem podem ser uma preparação sólida, semi-sólida ou líquida. Normalmente, a substância activa constitui entre 0,1 e 99%, em peso, da preparação, mais especificamente, entre 0,5 e 20%, em peso, para preparações destinadas a injeção, e entre 0,2 e 50%, em peso, nas preparações adequadas a administração oral. A administração dérmica, usa, normalmente, 0,1 - 5%, em peso do ingrediente activo, num veículo adequado.

Para produzir preparações farmacêuticas contendo um composto de fórmula I, na forma de unidades de dosagem para administração oral, o composto seleccionado pode ser misturado com um excipiente sólido, por exemplo, lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos tais como o amido da batata, o amido de milho ou a amilopectina, derivados da celulose, um aglutinante tal como a gelatina ou a poli-vinilpirrolidona, e um lubrificante tal como o estearato de magnésio, o estearato de cálcio, o polietileno-glicol, ceras, parafina e similares, sendo, depois, sujeito a compressão, por forma a obterem-se comprimidos. Se forem necessários comprimidos revestidos, os núcleos, preparados como se descreveu acima, podem ser revestidos com uma solução concentrada de açúcar, a qual pode conter, por exemplo, goma arábica, gelatina, talco, dióxido de titânio e similares. Em alternativa, o comprimido pode ser revestido com um polímero, conhecido dos especialistas da arte, dissolvido num solvente orgânico ou numa mistura de solventes orgânicos de volatilização rápida. Podem adicionar-se corantes a esses revestimentos, por forma a diferenciar com facilidade os comprimidos que contêm substâncias activas distintas ou quantidades diferentes dos compostos activos.

Para preparar cápsulas de gelatina mole, a substância activa pode ser misturada com, por exemplo, óleo vegetal ou polietileno-glicol. As cápsulas de gelatina dura, podem conter grânulos da

substância activa, utilizando também os excipientes mencionados acima, para os comprimidos, por exemplo, lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos (por exemplo, amido da batata, amido de milho ou amilopectina), derivados da celulose ou gelatina. Também podem ser introduzidos líquidos ou semi-sólidos da droga, nessas cápsulas de gelatina dura.

As unidades de dosagem para aplicação rectal, podem ser soluções ou suspensões, ou podem ser preparadas na forma de supositórios, incluindo a substância activa misturada numa base gorda neutra, ou na forma de cápsulas de gelatina para aplicação rectal, incluindo a substância activa misturada com um óleo vegetal ou uma parafina líquida.

As preparações líquidas para administração oral, podem apresentar-se na forma de xaropes ou suspensões, por exemplo, soluções contendo de cerca de 0,2% a cerca de 20%, em peso, da substância activa aqui descrita, sendo o restante, açúcar e uma mistura de etanol, água, glicerol e propileno-glicol. Opcionalmente, essas preparações líquidas podem conter corantes, agentes aromatizantes, sacarina e carboximetil-celulose, como agente espessante, ou outros excipientes conhecidos dos especialistas na arte.

As soluções para aplicação parenteral, por injeção, podem ser preparadas como soluções aquosas de um sal da substância activa, farmacologicamente aceitável e solúvel em água, de preferência numa concentração de cerca de 0,5% a cerca de 10%, em peso. Estas soluções também podem conter estabilizantes e/ou agentes de tamponação e podem ser apresentadas em ampolas de unidades de dosagem diversas.

As doses diárias adequadas dos compostos do invento, no tratamento terapêutico de seres humanos, são cerca de 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal, na administração oral, e cerca de 0,001 - 100 mg/kg de peso corporal, na administração por via parenteral.

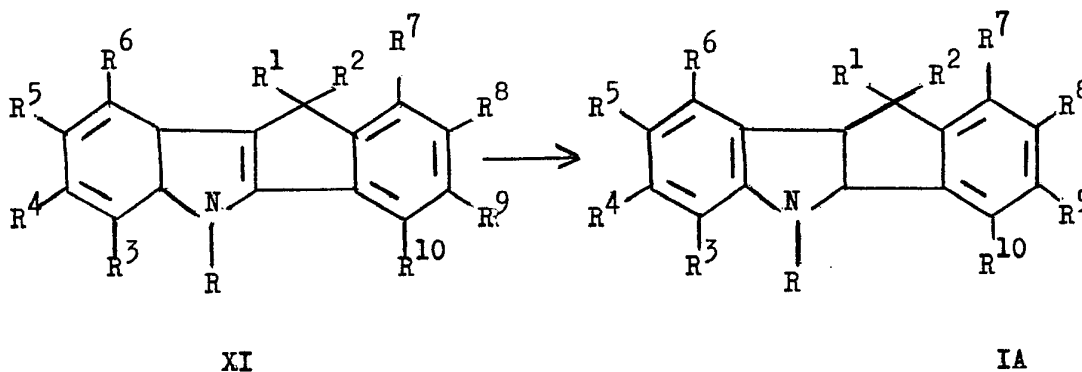
#### **Método de preparação**

Os compostos da invenção podem ser preparados conforme se

descreve a seguir, contudo, a invenção não se limita a esses métodos, podendo os compostos ser preparados conforme se encontra descrito na arte conhecida.

**Métodos envolvendo a preparação de compostos do THII e do iso-THII, a partir de substâncias que não o THII ou o iso-THII**

a) o 4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno[1,2-b]indolo (THII, IA) e os seus análogos, contendo grupos funcionais nos átomos dos anéis benzénicos e/ou radicais em C-10, tal como alquilo inferior, alcoxi inferior, podem ser preparados por redução do 5,10-di-hidro-indeno[1,2-b]indolo (DHII) correspondente

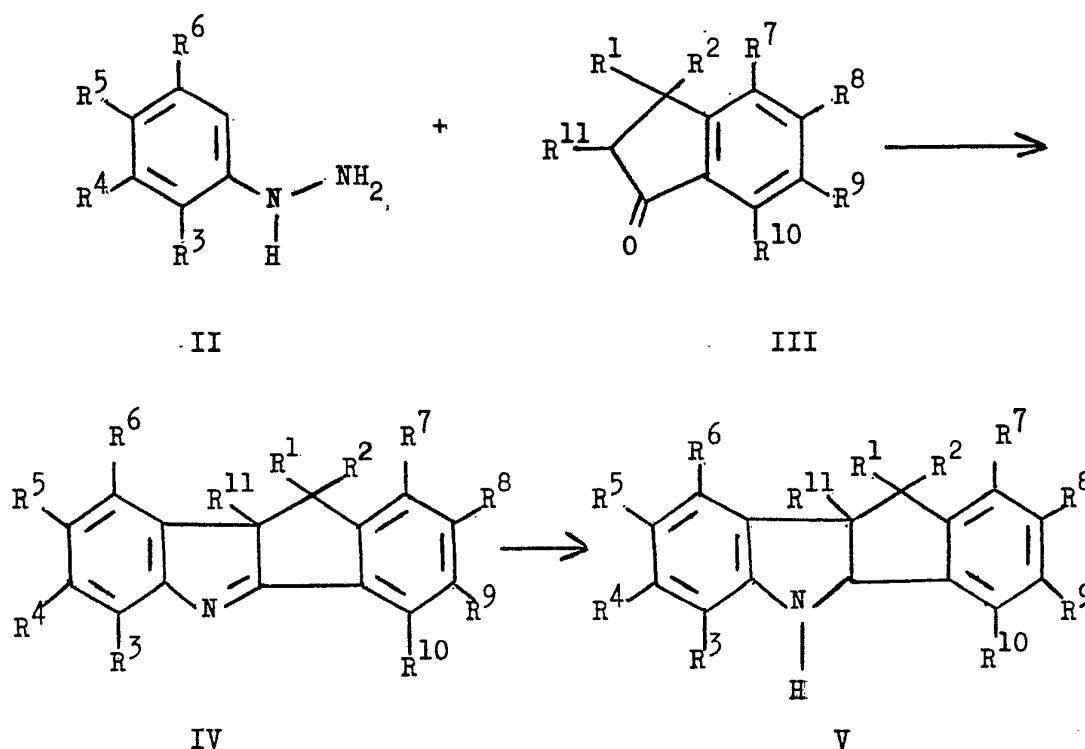


R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup>, são como foi definido para a fórmula IA.

O DHII ou um seu análogo, é reduzido por reacção com zinco e um ácido inorgânico em solução aquosa, tal como o ácido clorídrico ou, mais eficientemente, por reacção com um redutor à base de boro, tal como o cianoboro-hidreto de sódio num determinado solvente, frequentemente o ácido acético ou BH<sub>3</sub> em tetra-hidrofurano. Alternativamente, pode ser usado morfolino-borano, num determinado solvente, frequentemente tetra-hidrofurano ou dioxano, e na presença de um ácido forte, por exemplo o ácido clorídrico. Em alternativa, pode ser usado um tri-alquilsilano. No final da reacção, o produto é isolado, por diluição da mistura reaccional com água, neutralização e filtração ou extracção por solventes. Alternativamente, a redução é conseguida por hidrogenação sobre um catalizador, tal como o paládio, sendo o composto DHII dissolvido, neste caso, num

solvente adequado, por exemplo etanol, ácido acético ou acetato de etilo. Neste caso, o produto é isolado por remoção do catalizador e evaporação do solvente sob pressão reduzida. O THII e os seus análogos, podem ser purificados por cristalização a partir de um solvente conveniente ou por cromatografia em coluna, utilizando sílica. O DHII e os seus análogos, são sintetizados através da reacção de indolização de Fischer, a partir de fenil-hidrazinas de fórmula II e 1-indanonas de fórmula III, onde R<sup>11</sup> é hidrogénio. Os 5-alkil-4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno[1,2-b]-indolos (N-alkil THIIs), são obtidos, quer por N-alkilação dos compostos DHII correspondentes, antes da redução, quer a partir dos compostos 5H-THII correspondentes, por N-alkilação directa. Em ambos os casos, é preferível formar os anões intermediários das aminas tetracíclicas, tratando-as com uma base antes da reacção com um halogeneto de alquilo ou um sulfato de alquilo.

b) O 4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno[1,2-b]indolo e os seus análogos, contendo um substituinte na posição C-9<sub>b</sub>, podem ser sintetizados através da indolização de Fischer, seguida de redução das indoleninas intermediárias (IV)



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup>, são tal como definidos para a fórmula IA, e, se apropriado, seguida por N-alquilação com R-halogeneto ou R-sulfato, onde R é tal como foi definido para a fórmula IA.

As 2-substituinte-1-indanonas (III) ou substâncias de partida equivalentes, com uma substituição por grupo funcional apropriada no anel benzénico e na posição C-3, podem fazer-se reagir com fenil-hidrazinas (II), quer como bases livres quer como sais, frequentemente os hidrocloreto. Normalmente, os reagentes são dissolvidos num solvente, de preferência um solvente alcoólico, como o etanol ou o propanol. Em alguns casos, não é necessário calor, enquanto noutros é necessário aquecer a mistura reaccional, sob refluxo, durante uma hora ou mais. O produto fenil-hidrazona pode ser isolado por diluição da mistura reaccional com água e separado por filtração ou por extracção com um solvente adequado. Purificação adicional será conseguida por cristalização ou por cromatografia. Neste último caso, é satisfatória a cromatografia de coluna sobre sílica, podendo ser usada uma gama de solventes na eluição.

A ciclização das fenil-hidrazonas, para se obterem as indoleninas (IV), é conseguida através da sua redissolução num solvente apropriado, de preferência num álcool, tal como o etanol ou o propanol, e do tratamento da solução com um ácido, por exemplo, o ácido clorídrico, o ácido acético ou o ácido trifluoro-acético. O calor pode ser ou não necessário. Outros reagentes para a ciclização, incluindo ácidos de Lewis, tal como o cloreto de zinco, ou reagentes contendo um átomo de fósforo, por exemplo, o tricloreto de fósforo, o oxitricloreto de fósforo, o ácido polifosfórico ou polifosfonatos, também podem ser utilizados.

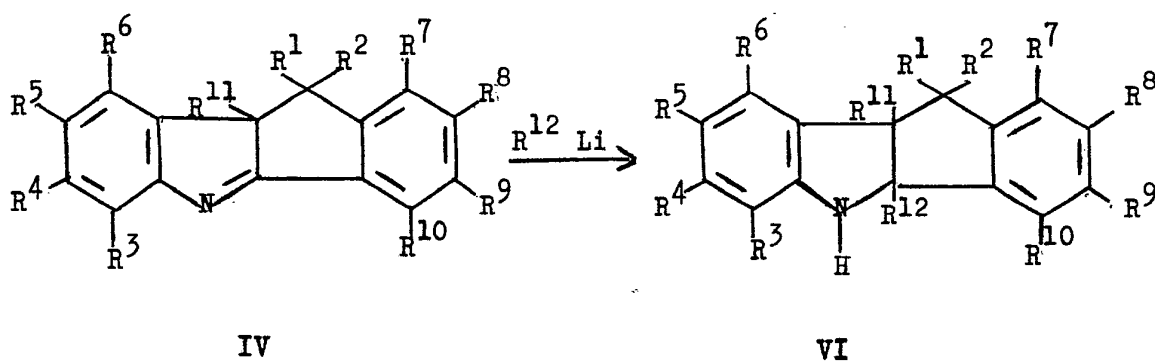
No caso de se usarem os sais de fenil-hidrazinas, em lugar das fenil-hidrazinas, nas reacções com as indanonas, então, a ciclização das fenil-hidrazonas intermediárias, para se obterem as indoleninas, poderá ocorrer espontaneamente.

Em alguns casos, constatou-se que as fenil-hidrazonas,

obtidas das reacções de fenil-hidrazinas com 2-substituinte-1-indanonas, quando aquecidas num solvente de ponto de ebulição elevado tal como dietileno glicol, dão origem aos derivados THII correspondentes.

A redução das indoleninas (IV), para se obterem os derivados THII (V), substituídos em C-9b, é conseguida utilizando agentes redutores usuais, tais como o boro-hidreto de sódio num solvente apropriado, como o etanol. Os produtos são, depois, isolados e purificados, da forma habitual.

c) Os 4b,9b-di-alkuil-4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno-[1,2-b]-indolos (VI) e os seus análogos, podem ser preparados directamente, fazendo reagir indoleninas (IV) com compostos do tipo alquil-lítio ( $R^{12}Li$ ), num solvente aprótico, tal como o tetra-hidrofurano seco.

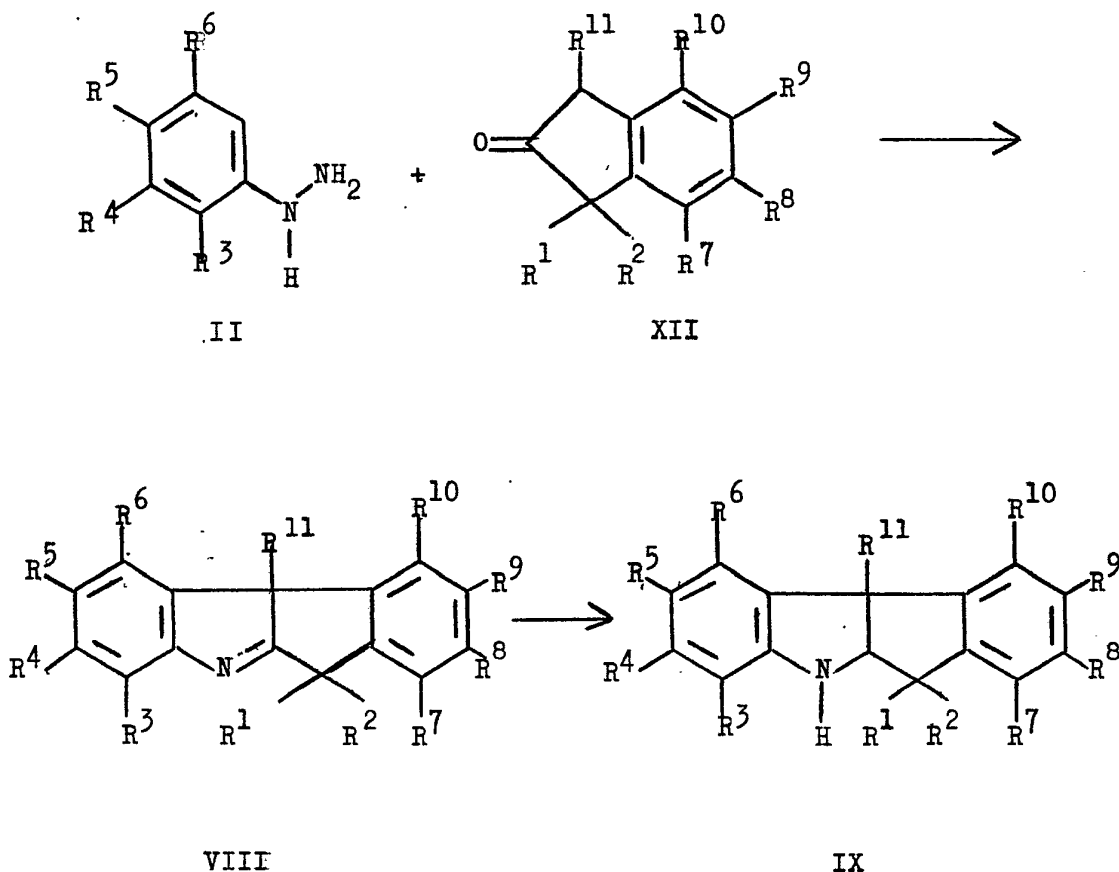


nas quais  $R^1$  a  $R^{12}$  são como foi definido para a fórmula IA; e, se apropriado, executando, em seguida, a N-alkilação, com R-halogeneto ou R-sulfato, onde R é tal como foi definido para a fórmula IA.

d) O 5,5a,6,10b-tetra-hidro-indeno[2,1-b]indolo (iso-THII) e os seus análogos, podem ser preparados por redução do 5,6-dihidro-indeno[2,1-b]indolo (iso-DHII) correspondente, através dos mesmos métodos descritos na alínea a).

e) Os 10b-substituinte-5,5a,6,10b-tetra-hidro-indeno [2,1-b]indolos (IX) e os seus análogos, podem ser sintetizados a

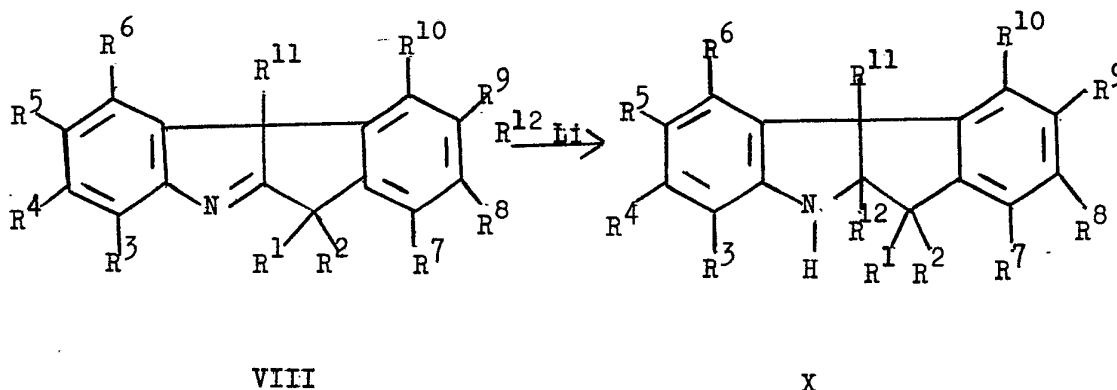
partir de indan-2-onas (XII) contendo um grupo substituinte na posição C-3, fazendo reagir estes últimos compostos com fenil-hidrazinas (II) adequadas, sob as mesmas condições descritas para a preparação das indoleninas (IV). Os produtos intermédios são as indoleninas (VIII) correspondentes, as quais, quando dissolvidas num solvente adequado, frequentemente etanol, e feitas reagir com um agente redutor, tal como o boro-hidreto de sódio, produzem compostos iso-THII (IX), contendo um substituinte alquilo na posição 10b. Estes compostos podem ser isolados das misturas reaccionais por diluição e filtração ou por extracção com um solvente apropriado.



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são tal como foi definido para as fórmulas IB.

f) Os compostos iso-THII (X), contendo substituintes alquilo nas posições C-5a e C-10b, são obtidos a partir das indoleninas

(VIII) correspondentes, através de reacção com compostos do tipo alquil-lítio ( $R^{12}Li$ ). Utilizando os mesmos procedimentos já descritos a propósito dos compostos 4b,9b-di-alkil-THII (VI).



$R^1$  a  $R^{12}$  são tal como foi definido a propósito da fórmula IB.

**Métodos envolvendo a preparação de compostos do THII ou do iso-THII, por modificação de outros compostos do THII ou do iso-THII.**

g) Os derivados 5-alkil-THII ou 6-alkil-iso-THII são sintetizados por N-alkilação dos compostos 5H-THII ou 6H-iso-THII correspondentes, dissolvidos num solvente aprótico, por exemplo, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), opcionalmente, mas sendo preferível, na presença de uma base forte, por exemplo, hidreto de sódio, sendo a mistura reaccional tratada com um halogeneto de alquilo ou um sulfato de alquilo. Alternativamente, os compostos 5-alkil-DHII ou 6-alkil-iso-DHII correspondentes, podem ser reduzidos por reacção com zinco e um ácido inorgânico em solução aquosa, como o ácido clorídrico ou, mais eficientemente, por redução com um redutor à base de boro, tal como o cianoboro-hidreto de sódio num determinado solvente, frequentemente o ácido acético ou  $BH_3$  em tetra-hidrofurano. Alternativamente, pode ser usado morfolino-borano, num determinado solvente, frequentemente tetra-hidrofurano ou dioxano, e na presença de um ácido forte, por exemplo o ácido clorídrico. Em alternativa, pode ser usado um tri-alkilsilano. No final da reacção, o produto é isolado, por diluição com água e filtração ou extracção por solventes.

Alternativamente, a redução é conseguida por hidrogenação sobre um catalizador, tal como o paládio, caso em que o composto 5-alquil-DHII ou 6-alquil-iso-DHII é dissolvido num solvente adequado, por exemplo, etanol, ácido acético ou acetato de etilo. Neste caso, o produto é isolado por remoção do catalizador e evaporação do solvente sob pressão reduzida. Os compostos 5-alquil-THII ou 6-alquil-iso-THII, podem ser purificados por cristalização, a partir de um solvente conveniente, ou por cromatografia em coluna, usando sílica.

h) Os compostos 5-alquil-THII ou 6-alquil-iso-THII, são sintetizados por simples redução dos derivados 5-aril ou 6-aril correspondentes, usando métodos habituais, por exemplo, através do tetra-hidreto-aluminato de lítio.

i) Os compostos THII ou iso-THII com grupos alquilamino em  $R^3-R^6$  e/ou  $R^7-R^{10}$ , podem ser preparados a partir dos compostos 5-acil-THII ou 6-acil-iso-THII nitrados correspondentes, através de técnicas de redução usuais, por exemplo, utilizando  $TiCl_3/HCl$ , seguido de uma N-alkilação normal, opcionalmente seguida de hidrólise ácida dos grupos 5-acil ou 6-acil, para formação de compostos não substituídos nas posições 5 e 6. Os compostos nitro utilizados, podem ser preparados a partir dos compostos DHII ou iso-DHII correspondentes, de acordo com os métodos a) ou d) já descritos, ou por intermédio de nitração de compostos THII ou iso-THII adequadamente substituídos.

j) Os compostos contendo hidroxí como substituinte, podem ser preparados a partir de compostos correspondentes que contenham alcóxi como substituinte, através de métodos usuais de di-alkilação de éteres; por exemplo, usando diferentes ácidos de Lewis.

k) Os compostos 4b-alkil THII e iso-THII, isto é, em que  $R^{12}$  é um grupo alkilo inferior e  $R$  e  $R^1$  a  $R^{11}$  são tal como foi definido a propósito da fórmula I, podem ser preparados a partir dos compostos análogos correspondentes, não substituídos na posição 4b, através de uma sequência de metalização, por exemplo, usando o butil-lítio, carbonação com dióxido de carbono, uma

segunda metalização dirigida, por exemplo, usando o butil-lítio, e uma alquilação com R<sup>12</sup>-halogeneto ou R<sup>12</sup>-sulfato, seguida de uma hidrólise final do produto intermediário N-carboxilado resultante.

Processos para a preparação de substâncias de partida, tais como o 5,10-di-hidro-indeno [1,2-b]indolo (DHII) e o 5,6-di-hidro-indeno [2,1-b]indolo e seus análogos contendo grupos funcionais, são descritos no pedido de patente co-pendente (nossa referência HX1008), que está a ser depositada no mesmo dia e nos mesmos países.

A seguir, ilustram-se os princípios e as adaptações do invento, sem que, contudo, este fique limitado ao que é apresentado. A temperatura é fornecida em graus Celsius.

#### **Exemplos de Trabalho**

##### **Exemplo 1**

##### **cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-indeno [1,2-b]indolo**

A uma suspensão de 5,10-di-hidro-indeno [1,2-b]indolo (19,16g ; 93 mmol) em ácido acético glacial (300 cm<sup>3</sup>), foram adicionadas pequenas quantidades de cianoboro-hidreto de sódio (24g, 400 mmol) ao longo de meia hora. A mistura foi agitada durante 3 horas, até que todas as substâncias se dissolveram. A solução foi vazada em água gelada (500 cm<sup>3</sup>) e agitada durante 1 hora, para quebrar o complexo com o hidreto de boro. A solução límpida foi cuidadosamente neutralizada com hidróxido de sódio, dando origem à formação de um precipitado branco. Efectuou-se uma filtração e fizeram-se lavagens sucessivas do sólido com água, até à obtenção de águas de lavagem livres do ião cianeto. Por secagem, obteve-se o composto do título, na forma de um sólido branco. Rendimento:

19 g, (98%). P.f. 107°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,20 (1H, dd), 3,51 (1H, dd), 3,99 (1H, br) 4,18 (1H, ddd), 5,25 (1H, d), 6,60 (1H, d), 6,74 (1H, dd), 6,99 (1H, dd), 7,15-7,22 (4H, m), 7,32 (1H, d).

##### **Exemplo 2**

##### **cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-5-metilindeno[1,2-b]indolo**

Num balão seco à chama, introduziram-se hidreto de sódio (60 mg; 2,5 mmol) e tetra-hidrofurano (THF) (5 cm<sup>3</sup>), sob a protecção de uma atmosfera de azoto. Adicionou-se depois, gota a gota, numa solução de cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno [1,2-b]indolo (500 mg; 2,4 mmol) em THF (5 cm<sup>3</sup>), sobre a solução anterior, sujeita a agitação. O meio reaccional foi agitado durante 1 hora, desenvolvendo-se uma coloração rosa. Adicionou-se iodometano (0,2 cm<sup>3</sup>) e a solução ficou sob agitação durante a noite. Adicionou-se água (5 cm<sup>3</sup>) e removeu-se o THF in vacuo. O sólido incolor assim obtido foi filtrado e seco num dessecador sob vácuo. O produto foi dissolvido numa solução a 5% de acetato de etilo em éter de petróleo (60-80°C) e filtrado, através de um enchimento de sílica numa coluna "flash". Depois da evaporação do solvente in vacuo, o composto do título foi obtido na forma de um sólido incolor. Rendimento: 450 mg (85%). P.f. 76-77°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,0 (3H, s), 3,1 (1H, dd), 3,4 (1H, dd), 4,1 (1H, ddd), 4,9 (1H, d), 6,4 (1H, d), 6,7 (1H, dd), 7,1-7,5 (6H, m).

### Exemplo 3

#### cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-8-metoxiindeno[1,2-b]indolo

Fez-se reagir 5,10-di-hidro-8-metoxiindeno [1,2-b]indolo (770 mg ; 3,3 mmol) com cianoboro-hidreto de sódio (1,0g ; 16 mmol), em solução de ácido acético (17 cm<sup>3</sup>). Após 30 minutos, a solução foi vazada em gelo/água, sujeita a agitação durante 1 hora e neutralizada com hidróxido de sódio. A mistura reaccional, incolor, foi sujeita a extracção com éter dietílico, as fases orgânicas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrados in vacuo. O resíduo, foi sujeito a cromatografia em coluna (10% de acetato de etilo/éter de petróleo 60-80°C), tendo sido obtido o composto do título, na forma de um sólido incolor. Rendimento: 520 mg (66%). P.f. 101°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,28 (1H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,80 (3H, s), 3,85 (1H, br), 4,24 (1H, dd), 5,30 (1H, d), 6,6-7,4 (7H, m).

**Exemplo 4**

**cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-8-metoxi-5-metilindeno[1,2-b]-  
-indolo**

Utilizando o procedimento descrito no Exemplo 2, efectuou-se a metilação do cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-indeno [1,2-b]indolo (239 mg ; 1,0 mmol), com iodometano, usando hidreto de sódio (25 mg ; 1,1 mmol) como base, em THF (2 cm<sup>3</sup>). A extracção (com éter dietílico) e a purificação através de cromatografia flash de "sucção", produziu uma goma transparente. Rendimento: 158 mg (63%). Essa goma solidificou após destilação ampola a ampola ("bulb to bulb") (180°C a 0,2 mm Hg), permitindo obter o composto do título. P.f. 72°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 2,87 (3H, s), 3,03 (1H, dd), 3,36 (1H, dd), 3,70 (3H, s), 4,08 (1H, ddd), 4,80 (1H, d), 6,28 (1H, d), 6,61 (1H, dd), 6,77 (1H, dd), 7,1-7,5 (4H, m).

**Exemplo 5**

**cis-5,5a,6,10b-Tetra-hidro-indeno[2,1-b]indolo**

Fez-se reagir o 5,6-di-hidro-indeno [2,1-b] indolo (185 mg ; 0,9 mmol) com cianoboro-hidreto de sódio (310 mg, 5 mmol), em ácido acético glacial (5cm<sup>3</sup>), durante seis horas. A solução foi vazada em gelo/água e sujeita a agitação durante uma hora. Foi, então, neutralizada com hidróxido de sódio, o sólido branco formado recolheu-se por filtração, lavou-se com água, secou-se e purificou-se, através de cromatografia "flash" (EtoAc 10%/éter de petróleo 60-80°C ; R<sub>f</sub> EtoAc a 30%/éter de petróleo (60-80°C)0,6). O composto em título foi obtido na forma de um sólido incolor. Rendimento: (81 mg, (43%) P.f. 85-86°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 3,09 (1H, dd), 3,33 (1H, dd), 3,45 (1H, br), 4,74 (1H, d), 4,82 (1H, ddd), 6,55 (1H, d), 6,73 (1H, ddd), 7,00 (1H, ddd), 7,1-7,4 (4H, m).

**Exemplo 6**

**cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-10,10-dimetilindeno[1,2-b]indolo**

Fez-se reagir 5,10-di-hidro-10,10-dimetilindeno [1,2-b]indolo (1,00 g ; 4,29 mmol) com cianoboro-hidreto de sódio (1,0 g ; 16 mmol), em ácido acético glacial (20 cm<sup>3</sup>), durante 10

minutos. A solução foi vazada em água, agitada durante 30 minutos e sujeita a extracção com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada 10 vezes com água e seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), o solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi dissolvido numa solução a 5% de acetato de etilo/éter de petróleo ( $60-80^\circ\text{C}$ ) após o que se fez uma filtração através de um enchimento "flash" de sílica. Removendo o solvente com uma bomba de vácuo, obteve-se uma goma, que acabou por solidificar na forma de um sólido incolor, correspondente ao composto do título. Rendimento: 0,98 g, (98%) P.f.  $57-59^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,17 (3H, s), 1,43 (3H, s), 3,86 (1H, d), 3,9 (1H, br), 5,29 (1H, d), 6,59 (1H, d), 6,71 (1H, ddd), 7,02 (1H ddd), 7,2-7,3 (5H, m).

#### Exemplo 7

##### **cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-9b-metilindeno[1,2-b]indolo**

A fenil-hidrazona da 2-metil-1-indanona (1,44 g ; 6,1 mmol) foi aquecida em di-etileno-glicol ( $20\text{ cm}^3$ ), até próximo da sua temperatura de refluxo até começar a escapar-se amónia através do condensador. Manteve-se o aquecimento durante a noite ou até que a amónia deixe de se evaporar. A solução foi arrefecida, vertida num volume igual de água e sujeita a extracção com éter dietílico. A solução etérea foi sujeita a uma extracção de retorno com ácido clorídrico 2M, tornada básica com hidróxido de sódio e novamente sujeita a extracção com éter dietílico. Os extractos foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica e eluindo com uma solução a 5% de acetato de etilo em éter de petróleo para se obter o composto do título, na forma de um sólido incolor ( $R_f$  EtoAC a 30%/éter de petróleo igual a 0,8). Rendimento: (28%). P.f.  $72^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46 (3H, s), 3,10 (1H, d), 3,30 (1H, dd), 4,05 (1H, s), 4,69 (1H, s), 6,52 (1H, dd), 6,71 (1H, ddd), 6,95 (1H, ddd), 7,0-7,2 (5H, m).

#### Exemplo 8

##### **cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-4b,9b-dimetilindeno[1,2-b]indolo**

Adicionou-se, gota a gota, metil-lítio (1,5 ml ; 2eq de uma solução 1,5 M em hexanos), a  $-78^\circ\text{C}$ , a uma solução de 9b,10-di-

71 171  
N.60563

-29-

-hidro-9b-metilindeno [1,2-b]indolo (260 mg ; 1,19 mmol) em THF (10 cm<sup>3</sup>). Após agitação durante uma hora, a -78°C, adicionou-se água (1 cm<sup>3</sup>) à solução vermelha-escura, permitindo-se o aquecimento do meio reaccional. À medida que se aproximava a temperatura ambiente, a cor da solução foi desaparecendo. A reacção foi parada com uma solução saturada de cloreto de amónio (10 cm<sup>3</sup>), separou-se a fase orgânica e secou-se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). A evaporação do solvente e cromatografia "flash" (10% de EtOAc/éter de petróleo [60-80°C] originaram uma goma incolor (R<sub>f</sub> EtOAc [10%/éter de petróleo (60-80°C)] igual a 0,5), que solidificou, após remoção total do solvente remanescente com uma bomba de vácuo, obtendo-se o composto do título, na forma de um sólido incolor. Rendimento: 87 mg (31%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35 (3H, s), 1,46 (3H, s), 3,07 (1H, d), 3,36 (1H, d), 4,27 (1H, br), 6,53 (1H), 6,71 (1H, ddd), 6,96 (1H, ddd), 7,1-7,3 (5H, m).

#### Exemplo 9

##### cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-6,8-dimetilindeno[1,2-b]indolo

Fez-se reagir 5,10-di-hidro-6,8-dimetilindeno [1,2-b]indolo (323 mg ; 1,38 mmol) com cianoboro-hidreto de sódio (400 mg, 5eq), em solução de ácido acético glacial (7 cm<sup>3</sup>), durante 30 minutos. A solução foi vazada em gelo/água e agitada durante mais de 30 minutos. A solução aquosa foi neutralizada com hidróxido de sódio e a suspensão foi sujeita a extracção com éter dietílico. Os extractos orgânicos foram lavados com água, secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados in vacuo. A purificação, por cromatografia flash de "sucção", produziu o composto do título, na forma de um sólido 0 incolor. Rendimento: 2,44 mg (75%). P.f. 147°C (a partir de EtOAc/éter de petróleo [60-80°C]). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,03 e 2,07 (3H, s), 3,18, (1H, dd), 3,48 (1H, dd), 4,16 (1H, ddd), 5,24 (1H, d), 6,66 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,1-7,4 (4H, m).

#### Exemplo 10

##### cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-8-metilindeno[1,2-b]indolo

Misturou-se 5,10-di-hidro-8-metilindeno [1,2-b]indolo (10 g, 46 mmol) em ácido acético glacial (150 cm<sup>3</sup>), à temperatura ambiente. Adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (8,6 g ; 3

71 171  
N.60563

-30-

equivalentes), em pequenas porções, ao longo de 30 minutos. O meio reaccional foi agitado durante mais uma hora e, em seguida, vazado em gelo/água (200 cm<sup>3</sup>). Após agitação durante 30 minutos, a solução ácida foi tornada básica, através da adição de hidróxido de sódio, e o sólido incolor então formado, foi recolhido por filtração. Esse sólido foi lavado abundantemente com água, até que o residuo estivesse livre do ião cianeto, posto o que foi seco numa estufa de vácuo, resultando o composto do título, na forma de um sólido incolor. Rendimento: 7,5 g (73%). P.f. 110°C (a partir de etanol/água). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,24 (3H, s), 3,20 (1H, dd), 3,50 (1H, dd) 3,9 (1H, br), 4,16 (1H, dd), 5,23 (1H, d), 6,52 (1H,d), 6,80 (1H, d), 6,99 (1H, s), 7,1-7,4 (4H, m).

#### Exemplo 11

#### cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-5,8-dimetilindeno[1,2-b]indolo

Arrefeceu-se até -78°C uma solução de 4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metilindeno [1,2-b]indolo (1,8 g ; 8,1 mmol) em THF (20 cm<sup>3</sup>) e adicionou-se, gota a gota, n-butil-lítio (5,6 cm<sup>3</sup>) de uma solução 1,6 M em hexano; 9,0 mmol). Permitiu-se o aumento da temperatura da solução até à temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. O meio reaccional foi, então, arrefecido até -78°C e adicionou-se iodometano (0,6 cm<sup>3</sup> ; 0,9 mmol). Permitiu-se, novamente, o aumento lento da temperatura até à temperatura ambiente e suspendeu-se, então, a reacção, com uma solução saturada de cloreto de amónio (5 cm<sup>3</sup>). Após agitar a mistura durante a noite, a fase orgânica foi diluída com diclorometano, separada, lavada com salmoura e seca (MgSO<sub>4</sub>). Após remoção do solvente in vacuo, o residuo foi purificado por cromatografia em coluna, dando origem a uma goma que deu origem ao composto do título, na forma de um sólido incolor, após trituração com etanol. Rendimento: 1,0 g (53%). P.f. 54°C (a partir do etanol). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,25 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,07 (1H, dd), 3,41 (1H, dd), 4,11 (1H, m), 4;88 (1H, d), 6,30 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,1-7,4 (4H, m).

**Exemplo 12**

**cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-8-iso-propilindeno[1,2-b]indolo**

Misturou-se 5,10-di-hidro-8-iso-propilindeno [1,2-b]indolo (5,27 g ; 21,3 mmol) em ácido acético glacial (100 cm<sup>3</sup>), á temperatura ambiente. Adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (5 g, 3 equivalentes), em pequenas porções, ao longo de 30 minutos. O meio reaccional foi agitado durante mais 30 minutos e, em seguida, vertido em gelo/água (150 cm<sup>3</sup>). Após ser agitada durante 30 minutos, a solução foi neutralizada com hidróxido de sódio em solução aquosa e o sólido incolor então formado, foi recolhido por filtração. Esse sólido foi lavado abundantemente com água, até que o residuo estivesse livre do ião cianeto, posto o que foi seco num forno de vácuo, resultando o composto do título, na forma de um sólido incolor. Rendimento: 3,25 g (61%). P.f. 104°C (a partir de éter de petróleo 60-80°C). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19 (6H, d), 2,80 (1H, septeto), 3,20 (1H, dd), 3,48 (1H, dd), 4,07 (1H br), 4,15 (1H, ddd), 5,21 (1H, d), 6,53 (1H, d), 6,86 (1H, dd), 7,03 (1H, s), 7,1-7,4 (4H, m).

**Exemplo 13**

**cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-5-metil-8-iso-propilindeno[1,2-b]-indolo**

Adicionou-se uma solução de cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-iso-propilindeno [1,2-b]indolo (1,75 g : 7,0 mmol) em THF (10 cm<sup>3</sup>), a uma suspensão de hidreto de sódio (200 mg ; 1,2 equivalentes) em THF (7 cm<sup>3</sup>), a 0°C. O meio reaccional foi agitado durante duas horas, e adicionou-se iodometano (0,53 cm<sup>3</sup>) ; 1,2 equivalentes). A mistura reaccional foi agitada durante a noite, após o que se suspendeu a reacção, com uma solução saturada de cloreto de amónio. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa sujeita a extracção com éter dietílico. As fases orgânicas combinadas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente removido in vacuo, dando origem ao composto do título, na forma de uma goma incolor, que foi purificada através de destilação "bulb to bulb" Rendimento: 1,0 g (54%). P.e. 200°C a 0,4 mmHg. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (6H, d), 2,81 (1H, septeto), 2,94 (3H, s), 3,09 (1H, dd), 3,43 (1H, dd), 4,15 (1H, ddd), 4,90 (1H, d), 6,32

(1H, d), 6,93 (1H, dd), 7,02 (1H, br), 7,1-7,5 (4H, m).

**Exemplo 14**

**cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-2-metoxi-1,3-dimetilindeno-  
[1,2b]indolo**

Misturou-se 5,10-di-hidro-2-metóxi-1,3-dimetilindeno [1,2-b]indolo (1 g ; 3,80 mmol) em ácido acético glacial (15 cm<sup>3</sup>), à temperatura ambiente. Adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (0,75 g ; 3 equivalentes), em pequenas porções, ao longo de 15 minutos e o meio reaccional foi agitado durante mais duas horas. O meio reaccional foi vertido em gelo/água (30 cm<sup>3</sup>) e sujeito a agitação durante mais 30 minutos. A solução foi neutralizada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio e sujeita a extracção com éter dietílico. Os extractos orgânicos foram lavados com água abundante, até as águas de lavagem estarem livres do ião cianeto. O solvente foi removido in vacuo, dando origem ao composto do título. Este foi purificado, através de cromatografia em coluna, obtendo-se um sólido incolor. Rendimento: 0,8 g (79%). P.f. 117°C, a partir do EtoAc/éter de petróleo (60-80°). Análise elementar: detectado: C 81,6 ; H 7,3 ; N 5,8 ; C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO calculado para C 81,5 ; H 7,2 ; N 5,9 ; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,15 (3H, s); 2,25 (3H, s), 3,07 (1H, dd), 3,36 (1H, dd), 3,64 (3H, s), 4,1 (1H, br), 4,19 (1H, ddd), 5,20 (1H, d), 6,60 (1H, d), 6,74 (1H, ddd), 6,97 (1H, s), 7,00 (1H, ddd), 7,17 (1H, d).

**Exemplo 15**

**cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-4b,6,8,9b-tetrametilindeno-  
[1,2-b]indolo**

Colocou-se sob refluxo, durante 2 horas, uma mistura de 5,1 g (0,03 mol) de hidrocloreto de 2,4-dimetilfenil-hidrazina, 5,4 g (0,03 mol) de 2-metil-1-indanona, 100 ml de etanol (99,5%) e 2,5 ml de ácido clorídrico concentrado. A mistura resultante foi filtrada, o filtrado foi evaporado e o resíduo foi sujeito a partição entre éter e água. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de carbonato de sódio, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada. O resíduo foi sujeito a cromatografia flash, sobre sílica de 60 Å. Após eluição das impurezas não polares, com

diclorometano/iso-octano (1/1), eluíram-se 5 g de 9b,10-di-hidro-6,8,9b-trimetilindeno [1,2-b]indolo bruto, com uma mistura de metanol/acetato de etilo/hexano (1/4/5). Sem mais nenhuma purificação, esse material foi dissolvido em 100 ml de tetra-hidrofurano seco. Numa atmosfera de argon, adicionaram-se 50 ml de uma solução 1,6 M de metil-lítio em éter, a uma temperatura entre -65°C e -55°C. A mistura resultante, foi mantida a -78°C. durante 1 hora, sendo, depois, vertida numa solução aquosa fria de cloreto de amônio. A mistura foi sujeita a extração com éter e as fases orgânicas combinadas foram evaporadas, dando origem a 5 g de um óleo verde. Cromatografia, sobre sílica de 60 A, utilizando acetato de etilo a 7,5% em isooctano, deu origem a 1 g do composto do título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,37 (3H,s), 1,48 (3H,s), 2,07 (3H,s), 2,20 (3H, s), 3,00-3,35 (2H, sistema AB, J 15 Hz), 3,9 (1H,bs), 6,60 (1H,s), 6,88 (1H,s), 7,08-7,28 (4H,m).

**Exemplo 16**

**cis-5,5a,6,10b-Tetra-hidro-metilindeno[2,1-b]indolo**

Manteve-se sob agitação, durante a noite, à temperatura ambiente, uma mistura de 0,6 g (0,00289 mol) de 5,5a,6,10b-tetra-hidro-indeno [2,1-b] indolo, 0,9 g (0,00723 mol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 1,03 g (0,00723 g) de iodeto de metilo, em 10 ml de acetonitrilo. A mistura resultante foi filtrada e evaporada. O resíduo resultante foi dissolvido em éter e, em seguida, lavado duas vezes com água. Secagem ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporação deram origem a 0,25 g (39%) do composto do título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) , 2,78 (3H,s), 3,2 (2H,d), 4,3 (1H,m), 4,66 (1H,d), 6,37 (1H,d), 6,68(1H,t), 7,06 (1H, t), 7,13-7,18 (2H,m), 7,22-7,26 (1H,m), 7,3-7,37 (2H,m).

**Exemplo 17**

**cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-8-metoxi-6-metilindeno-[1,2-b]indolo**

A uma solução de 5,0 g (0,020 mol) de 5,10-di-hidro-8-metoxi-6-metilindeno [1,2-b]indolo em 50 ml de tetra-hidrofurano, foram adicionados 8,1 g (0,080 mol) de morfolino-borano e 6,3 ml de ácido clorídrico concentrado, este último gota a gota. A mistura reaccional, que é exotérmica na sua fase inicial de

71 171  
N.60563

-34-

reacção foi sujeita a agitação, à temperatura ambiente, durante 72 horas. Adicionaram-se, então, mais 6,3 ml de ácido clorídrico concentrado e a mistura manteve-se sob agitação durante a noite. Adicionaram-se então 25 ml de água e a mistura foi evaporada. O resíduo foi suspenso em 200 ml de água e 5 ml de ácido clorídrico concentrado e a mistura foi aquecida, num banho de água, até dissolução da maior parte dos sólidos. A solução foi, então, filtrada a quente, e o filtrado foi arrefecido e alcalinizado, por adição de solução 10 M de hidróxido de sódio. Filtração e lavagem com água, deram origem a 1,93 g (38,4%) do composto do título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,08 (3H,s), 3,15-3,25 (1H,dd), 3,42-3,55 (1H,dd), 3,7 (3H,s), 4,1-4,22 (1H,t), 5,22-5,28 (1H,d), 6,42-6,46 (1H,d), 6,6-6,65 (1H,d), 7,14-7,25 (3H,m), 7,3-7,4 (1H,m).

#### Exemplo 18

#### cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-8-metoxi-7,9-di-metilindeno- [1,2b]indolo

Adicionou-se, gota a gota, 1 ml de ácido clorídrico concentrado, a uma solução de 0,8 g (0,3 mmol) de 5,10-di-hidro-8-metóxi-7,9-dimetilindeno [1,2-b]indolo e 1,21 g de morfolino-borano em 4 ml de dioxano. A mistura foi sujeita a refluxo durante 30 minutos e, em seguida, arrefecida, após o que se adicionaram 3 ml de ácido clorídrico 6 M. A mistura resultante foi então mantida ao refluxo durante 15 minutos. Depois de arrefecida, a solução foi alcalinizada, com uma solução aquosa de hidróxido de sódio, e sujeita a três extracções, com éter. Secagem ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporação, originaram um produto bruto, que foi cristalizado por dissolução em acetato de etilo e adição de éter de petróleo (fracção leve), a  $-20^\circ\text{C}$ . Obtiveram-se 0,73 g (92%) do composto do título, após filtração.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,08 (3H,s), 3,15-3,25 (1H,dd), 3,42-3,55 (1H,dd), 3,7 (3H,s), 4,1-4,22 (1H,t), 5,22-5,28 (1H,d), 6,42-6,46 (1H,d), 6,6-6,65 (1H,d), 7,14-7,25 (3H,m), 7,3-7,4 (1H,m).

#### Exemplo 19

#### cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-6-iso-propilindeno[1,2-b]- indolo

Adicionaram-se, gota a gota, 7 ml de ácido clorídrico concentrado, a uma solução de 4,95 g (0,020 mol) de 5,10-di-hidro-6-iso-propilindeno [1,2-b] indolo e 8,08 g (0,080 mol) de morfolino-borano em 25 ml de dioxano. A mistura foi mantida ao refluxo durante 30 minutos, arrefecida até à temperatura ambiente e adicionada de 20 ml de ácido clorídrico 6 M. A mistura foi mantida ao refluxo durante mais 15 minutos. Após arrefecimento, a mistura foi alcalinizada, por adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio, e sujeita a três extracções, com éter. Secagem ( $MgSO_4$ ) e evaporação, originaram um produto bruto, que foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel, utilizando cloreto de metileno/éter de petróleo (fracção leve), (20/80) como eluente. Foram assim obtidos 3,53 g (71%) do composto em título.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,19 (3H,d), 1,29 (3H, d), 2,84 (1h,dq), 3,26 (1H,dd), 3,56 (1H,dd), 4,24 (1H,td), 5,31 (1H,d), 6,79 (1H,dd), 6,97 (1H, d), 7,05-7,09 (1H,m), 7,28-7,21 (3H,m), 7,36-7,40 (1H,m).

#### Exemplo 20

#### cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-4b-metilindeno[1,2-b]indolo

Num balão seco à chama, introduziram-se, sob uma atmosfera inerte, 4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno [1,2-b]indolo (1,04 g ; 5,02 mmol) e tetra-hidrofurano, destilado recentemente (30  $cm^3$ ). A solução foi arrefecida a  $-78^\circ C$  e, em seguida, adicionada gota a gota uma solução de n-butil-lítio (3,45  $cm^3$  de solução 1,6 M em hexanos; 1,1 eq). Permitiu-se o aquecimento da solução amarela-pálida até à temperatura ambiente, fazendo borbulhar uma corrente gasosa de dióxido de carbono seco, até perda da coloração. O solvente e o dióxido de carbono em excesso, foram, cuidadosamente, removidos, sob pressão reduzida, com uma bomba de vácuo, após o que se re-introduziu uma atmosfera de azoto seco. O sólido incolor foi redissolvido em tetra-hidrofurano seco (30  $cm^3$ ), arrefecido a  $-78^\circ C$  e adicionaram-se mais 1,1 equivalentes de n-butil-lítio. O meio reaccional foi agitado, a  $-78^\circ C$ , durante 1 1/2 horas, após o que se suspendeu a reacção, com iodometano (0,35  $cm^3$ ; 1,2 eq). Depois de se permitir que o meio reaccional atingisse a temperatura ambiente, removeram-se os solventes, tal

como antes, e adicionou-se solução 2M de HCl (20 cm<sup>3</sup>). Logo que terminou a evolução de gás (cerca de 20 minutos), a solução foi neutralizada, com carbonato de sódio sólido. O material orgânico foi extraído com acetato de etilo e o extracto foi lavado com salmoura e seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Após remoção do solvente, o produto foi purificado, por cromatografia flash [R<sub>F</sub>=0,4 (10% de acetato de etilo/éter de petróleo 60-80°C)], eluindo com uma solução a 5% de acetato de etilo/éter de petróleo 60-80°C. Apresentava-se como um óleo incolor, que solidificou a -20°C, originando um sólido côr-de-rosa. Rendimento: 0,76 g, 69% P.f. 52°C; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,3-7,1 (5H,m); 6,96(1H,ddd); 6,70(1H,ddd); 6,53(1H,d,J=7,7Hz), 4,2 (1H,br), 3,37 (1H,dm,J=8,2Hz), 3,48 (1H,dd,J=16,3, 7,2Hz), 3,14 (1H,dd,J=16,3;2,0Hz), 1,61 (3H,s).

**Exemplo 21**

**cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-4b-metil-8-iso-propilindeno-  
[1,2-b]indolo**

Num balão seco à chama e sob atmosfera inerte, introduziram-se 4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-iso-propilindeno [1,2-b]indolo (1,49 g ; 5,98 mmol) e tetra-hidro-furano seco (THF, 20 cm<sup>3</sup>). A solução foi arrefecida até -78°C e adicionou-se, gota a gota, uma solução de n-butil-lítio em hexanos (4,0 cm<sup>3</sup> de uma solução 1,6 M). O meio reaccional foi aquecido até à temperatura ambiente e fez-se borbulhar uma corrente gasosa de CO<sub>2</sub> seco, até ao desaparecimento da côr do anião. O solvente e o CO<sub>2</sub> em excesso foram cuidadosamente removidos, por intermédio de uma bomba de vácuo, redissolveu-se o sólido resultante em THF seco (20 cm<sup>3</sup>) e arrefeceu-se até -78°C. Adicionou-se mais um equivalente de n-butil-lítio e promoveu-se a agitação do meio reaccional, a -20°C, durante 30 minutos. Adicionou-se iodometano (0,4 cm<sup>3</sup> ; 1 eq), a -78°C, e aqueceu-se o meio reaccional até à temperatura ambiente, sujeitando-o a agitação durante 3 horas. Os solventes foram removidos, por intermédio de uma trompa de água, e adicionou-se solução 2N de HCl (20 cm<sup>3</sup>). Após 20 minutos, a solução foi alcalinizada, com carbonato de sódio sólido, e sujeita a extracção, com acetato de etilo. O extracto orgânico foi lavado com salmoura, seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrado in vacuo. O

produto foi purificado através de cromatografia flash, na forma de um óleo amarelo-pálido instável. Rendimento: 1,01 g, 64%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,30-7,15 (4H, m), 7,00 (1H, s), 6,85 (1H, d,  $J = 7,9\text{Hz}$ ), 6,49 (1H, d,  $J = 7,9\text{Hz}$ ), 4,0 (1H, br), 3,73 (1H, d,  $J = 8,1\text{Hz}$ ), 3,49 (1H, dd),  $J = 16,1; 8,2\text{Hz}$ ), 3,16 (1H, d,  $J = 16,1\text{Hz}$ ), 2,79 (1H, septeto,  $J = 6,8\text{Hz}$ ), 1,61 (3H, s), 1,19 (6H, d,  $J = 6,8\text{Hz}$ ).

#### Exemplo 22

#### cis-4b,5,9b,10-Tetra-hidro-2-hidroxi-1,3-dimetilindeno-[1,2-b]indolo

Sob condições anidras, dissolveu-se 4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-metoxi-1,3-dimetilindeno [1,2-b]indolo (76 mg ; 0,29 mmol) em diclorometano seco (DCM, 1  $\text{cm}^3$ ), ao qual tinha sido adicionada uma pequena quantidade de etanol. A solução foi arrefecida até  $-78^\circ\text{C}$  e adicionou-se uma solução de tribrometo de boro em DCM (0,5  $\text{cm}^3$  de solução 1M). O meio reaccional foi lentamente aquecido até à temperatura ambiente, ocorrendo a reacção a  $0^\circ\text{C}$ . Após 30 minutos a  $10^\circ\text{C}$ , adicionou-se água (1  $\text{cm}^3$ ), cautelosamente, e agitou-se o meio reaccional durante 15 minutos. O material predominantemente sólido foi extraído exaustivamente, entre DCM e uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase DCM foi seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e filtrada, através de um enchimento de sílica em coluna "flash", obtendo-se um sólido incolor. Rendimento: 73 mg, 100%. P.f.  $178-180^\circ\text{C}$  (dec).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,16 (1H, d,  $J = 7,3\text{Hz}$ ), 6,99 (1H, ddm), 6,94 (1H, s), 6,73 (1H, ddm),  $J = 7,3; 1,1\text{Hz}$ ), 6,60 (1H, d,  $J = 7,7\text{Hz}$ ), 5,20 (1H, d,  $J = 8,4\text{Hz}$ ), 4,4 (2H, largo), 4,15 (1H, ddm), 3,38 (1H, dd,  $J = 16,1; 8,3\text{Hz}$ ), 3,09 (1H, dd,  $J = 16,2\text{Hz}$ ), 2,21 (3H, s), 2;12 (3H, s).

#### Exemplo 23

#### cis-5-acetil-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-metoxi-1,3-dimetilindeno [1,2-b]indolo

Agitou-se 4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-metoxi-1,3-dimetilindeno-[1,2-b]indolo (140 mg ; 0,53 mmol) em anidrido acético (2  $\text{cm}^3$ ), durante 5 minutos. Adicionou-se então, água (5  $\text{cm}^3$ ), mantendo-se a agitação durante mais 30 minutos. A solução foi

neutralizada com bicarbonato de sódio sólido e sujeita a extração com diclorometano. A fase orgânica foi seca ( $MgSO_4$ ), concentrada e sujeita a destilação azeotrópica, para remoção do diclorometano em excesso, num evaporador rotativo usando éter de petróleo 60-80°C. Obteve-se um ácido incolor. Rendimento: 170 mg, 100%. P.f. 201°C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : (mistura dos isómeros E/Z). 8,10 ( $1/2H$ , d,  $J = 7,9Hz$ ), 8/4-7,0 ( $4^{1/2}H$ , m) 6,24 e 5,75 (1H, d,  $J = 8,2$  e  $7,7Hz$ ), 4,23 e 4,13 (1H, ddd,  $J = 7,5$  e  $8,3Hz$ ), 3,64 (3H, s), 3,4 (1H, m), 3,13 (1H, 2 x dd,  $J = 15,5Hz$ ), 2,59 e 2,50 (3H, s), 2,53 e 2,22 (3H, s), 2,16 e 2,14 (3H, s).

#### Exemplo 24

##### **cis-5-acetil-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-hidroxi- -1,3-dimetil-indeno[1,2-b]indolo**

Sob condições anidras, arrefeceu-se uma solução de 5-acetil-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-metoxi-3,3-dimetilindeno [1,2-b]indolo (109 mg ; 0,35 mmol) em diclorometano ( $1\text{ cm}^3$ ), até -78°C, e adicionou-se uma solução de tribrometo de boro em diclorometano ( $0,7\text{ cm}^3$  de solução 1M). Permitiu-se o aquecimento da mistura reaccional até à temperatura ambiente e procedeu-se à sua agitação, durante 90 minutos, após o que se adicionou água ( $5\text{ cm}^3$ ), cautelosamente. Após ter sido agitada durante mais 10 minutos, a mistura foi diluída e sujeita a extração com diclorometano. Os extractos diclorometano combinados, foram secos ( $Na_2SO_4$ ) e filtrados, através de um enchimento de sílica em coluna "flash", eluindo depois com uma solução a 30% de EtOAc/éter de petróleo 60-80°C. Por remoção do solvente obteve-se um sólido incolor. Rendimento: 96 mg, 94%. P.f. 205°C (dec).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : (mistura dos enantiómeros E/Z) 8,06 ( $1/2H$ , d,  $J = 7,1Hz$ ), 8,05-7,00 ( $4^{1/2}H$ , m) 4,23 e 5,75 (1H, d,  $J = 8,1$  e  $7,5Hz$ ), 4,6 (1H, br), 4,22-4,08 (1H, 2 x ddd), 3,45-3,26 (1H, m), 3,25-3,05 (1H, 2 x dd), 2,63 e 2,52 (3H, s), 2,20 e 2,17 (3H, s), 2,13 e 2,11 (3H, s).

#### Exemplo 25

##### **cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-metoxi-1,3-dimetil- 8-iso-propilindeno [1,2-b]indolo**



Dissolveu-se 5,10-di-hidro-2-metóxi-1,3-dimetil-8-iso-propilindeno [1,2-b]indolo (1,68 g ; 5,5 mmol) em ácido trifluoro-acético (10 cm<sup>3</sup>) e agitou-se vigorosamente. Adicionou-se tri-etilsilano (1 cm<sup>3</sup> ; 1,1 eq) e agitou-se continuamente durante 4 horas. A mistura reaccional foi vertida em água, agitada durante 15 minutos e neutralizada, com NaOH 2M. Todo o material orgânico foi extraído para acetato de etilo, lavado com água e seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Após remoção do solvente, o material sólido foi recristalizado a partir de éter de petróleo 60-80°C, na forma de agulhas brancas. Rendimento: 1,18 g, 70%.P.f. 106°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,05 (1H, s), 6,97 (1H, s), 6,88 (1H, dd, J = 8,6Hz), 6,55 (1H, d, J = 8,1Hz), 5,19 (1H, d, J = 8,4Hz), 4,18 (1H, ddd), 3,8 (1H, br), 3,64 (3H, s), 3,36 (1H, dd, J = 16,5; 8,3Hz), 3,07 (1H, d(br) J = 16,5Hz), 2,81 (1H, septeto, J = 7,0Hz), 2,25 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,20 (6H, d, J = 7,0Hz).

**Exemplo 26**

**cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-hidroxi-1,3-dimetil-8-iso-propilindeno[1,2-b]indolo**

Arrefeceu-se, até -78°C, uma solução de 4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-metoxi-1,3-dimetil-8-iso-propilindeno[1,2-b]indolo (97 mg ; 0,32 mmol), em diclorometano (DCM, 1 cm<sup>3</sup>), à qual fora adicionado algum vapor de etanol. Adicionou-se tribrometo de boro (0,4 cm<sup>3</sup> de uma solução 1M em DCM) e aqueceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente. Adicionou-se água (1 cm<sup>3</sup>), cautelosamente, e efectuou-se a partição da mistura reaccional entre DCM e uma solução de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e filtrada, através de um enchimento de sílica em coluna "flash", eluindo com DCM. A remoção do solvente produziu um sólido branco. Rendimento: 88 mg, 94% P.f. 165°C (dec.). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,04 (1H, s), 6,95 (1H, s), 6,87 (1H, dd), 6,56 (1H, d, J = 8,1Hz), 5,20 (1H, d, J = 8,6Hz), 4,16 (1H, ddm), 4,6-4,0 (2H, br), 3,36 (1H, dd), 3,06 (1H, dd), 2,81 (1H, septeto, J = 7,0Hz), 2,20 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,19 (6H, d, J = 7,9Hz).

**Exemplo 27**

**cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2,8-dimetoxi-1,3-dimetilindeno-  
[1,2-b]indolo**

Dissolveu-se 5,10-di-hidro-2,8-dimetoxi-1,3-dimetilindeno [1,2-b]indolo (1,04 g ; 3,55 mmol) em ácido trifluoro-acético (5 cm<sup>3</sup>), adicionando-se depois tri-etilsilano (0,6 cm<sup>3</sup>), com agitação vigorosa. Prolongou-se a agitação durante 4 horas, verificando-se que a reacção não foi completa, devido à formação de impurezas, o que foi demonstrado por cromatografia em camada fina. A solução foi vertida em água, agitada e levada a pH 7,0, com bicarbonato de sódio sólido. O material orgânico foi extraído para DCM, que fora lavado com uma solução de bicarbonato de sódio, e a fase orgânica obtida foi filtrada, através de papel de filtro separador de fases. O produto e as substâncias de partida foram separados, por cromatografia em coluna, eluindo com uma solução a 20% de EtOAc/éter de petróleo 60-80°C, obtendo-se o indolo de partida (0,06 g ; 6%) e um sólido incolor. Rendimento: 0,57 g ; 58%.P.f. 149-50°C (a partir de EtOAc/ éter de petróleo).<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6,99 (1H, s), 6,79 (1H, m), 6,57 (2H, m), 5,18 (1H, d, J = 8,5Hz), 4,18 (1H, dd(br)), 3,74 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,35 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 8,4Hz), 3,06 (1H, d(d)), 2,25 (3H, s), 2,15 (3H, s).

**Exemplo 28**

**cis-5-acetil-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,9b-dimetil-  
indeno[1,2-b]indolo**

Dissolveu-se 4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,9b-dimetilindeno[1,2-b]indolo (0,2 g ; 0,85 mmol) em anidrido acético (1 cm<sup>3</sup>), e agitou-se a solução, à temperatura ambiente, durante 16 horas. Verteu-se a mistura reaccional numa solução saturada de bicarbonato de sódio e agitou-se durante mais 1/2 hora. A mistura foi, então, sujeita a extracção com éter (3 x 15 cm<sup>3</sup>) e os extractos orgânicos combinados recolhidos foram lavados com salmoura, secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados para dar o composto do título, na forma de um óleo. Este foi purificado, através de cromatografia flash sobre sílica-gel, eluindo com acetato de etilo 5-7%/éter de petróleo 60-80°C, para dar um sólido incolor.

71 171  
N.60563

-41-

Rendimento: 0,15 g, 64%.P.f. 81°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (1H, s), 6,99-7,29 (7H, m), 3,26 (1H, d, J = 15,9Hz), 2,97 (1H, d, J = 15,9Hz), 2,42 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,25 (3H, s).

#### Exemplo 29

#### cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,8,9b-trimetilindeno- [1,2-b]indolo

Num balão seco à chama e sob atmosfera de azoto adicionou-se, gota a gota, metil-lítio (solução 1,4M em éter dietílico ; 23,2  $\text{cm}^3$  ; 0,032 mol), a uma solução a  $-78^\circ\text{C}$ , de 9b,10-di-hidro-8,9b-dimetilindeno [1,2-b]indolo (5,05 g ; 0,022 mol) em tetra-hidrofurano seco ( $100 \text{ cm}^3$ ). A mistura foi sujeita a agitação, a  $-78^\circ\text{C}$ , durante 2 horas e, em seguida, a  $-15^\circ\text{C}$ , durante mais uma hora. Foi, então, adicionada solução saturada de cloreto de mónio ( $3 \text{ cm}^3$ ), e permitiu-se o aquecimento da mistura até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi sujeita a partição entre éter e uma solução saturada de cloreto de amónio, após o que se separaram as fases. A fase aquosa foi sujeita a extracção com éter dietílico ( 2 x  $25 \text{ cm}^3$ ) e o conjunto dos extractos orgânicos foi lavado com salmoura, seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporado, obtendo-se o composto do título, na forma de um sólido de cor branca desvanecida. Este, foi purificado através de cromatografia "flash", sobre sílica-gel, eluindo com acetato de etilo 3-10%/éter de petróleo  $60-80^\circ\text{C}$ , resultando um sólido incolor. Rendimento: 2,73 g, 51%. P.f.  $208-212^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,1-7,3 (4H, m), 6,94 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,46 (1H, d, J = 7,8Hz), 3,35 (1H, d, J = 15,9Hz), 3,06 (1H, d, J = 15,9Hz), 2,22 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,34 (3H, s).

#### Exemplo 30

#### cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,9b-dimetil-8-iso- -propilindeno [1,2-b]indolo

A uma solução de metil-lítio (1,4M em éter ; 14,5  $\text{cm}^3$  ; 12,4 mmol) em tetra-hidrofurano seco ( $20 \text{ cm}^3$ ), a  $-78^\circ\text{C}$ , sob atmosfera de azoto, contida num balão seco à chama, adicionou-se, gota a gota, ao longo de 1 hora, uma solução de 9b,10-di-hidro-9b-metil-8-isopropilindeno [1,2-b]indolo (1,62 g ; 6,20 mmol) em tetra-

-hidrofurano seco (30 cm<sup>3</sup>). Depois da adição, a mistura foi sujeita a agitação durante mais 1/2 hora, a -78°C. Foi, então, adicionada solução saturada de cloreto de amónio (2 cm<sup>3</sup>) e permitiu-se o aquecimento da mistura reaccional até, à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi então, sujeita a partição, entre éter dietílico (50 cm<sup>3</sup>) e uma solução saturada de cloreto de amónio (25 cm<sup>3</sup>), as fases separaram-se. A fase aquosa foi sujeita a extracção com éter dietílico (2 x 10 cm<sup>3</sup>) e os extractos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados. O material bruto assim obtido, foi purificado, através de cromatografia flash sobre sílica-gel, eluindo com acetato de etilo 3-10%/éter de petróleo 60-80°C, obtendo-se uma goma de côr amarelo-pálido. Rendimento: 0,77 g, 45%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,1-7,3 (4H, m), 6,98 (1H, d, J = 1,8Hz), 6,82 (1H, dd, J = 1,8Hz e 7,9Hz), 6,47 (1H, d, J = 7,9Hz), 3,36 (1H, d, J = 15,9Hz), 3,06 (1H, d, J = 15,9Hz), 2,78 (1H, septeto, J = 6,8Hz), 1,45 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,18 (6H, dd, J = 1,3Hz e 6,9Hz).

**Exemplo 31**

**cis-5-acetil-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,8,9b-trimetil-indeno 1,2-b]indolo**

Dissolveu-se 4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,8,9b-trimetilindeno [1,2-b]indolo (0,25 g , 1,00 mmol) em anidrido acético (1 cm<sup>3</sup>) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 16 horas. A mistura reaccional foi vertida numa solução saturada de bicarbonato de sódio (25 cm<sup>3</sup>) e sujeita a agitação durante 1/2 hora. A mistura foi sujeita a extracção com éter dietílico (3 x 10 cm<sup>3</sup>), e os extractos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados. O material bruto assim obtido, foi purificado, através de cromatografia "flash" sobre sílica-gel, eluindo com acetato de etilo 4%/éter de petróleo 60-80°C. Obteve-se uma goma de côr amarelo-pálido. Rendimento: 0,15 g, 53%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,84 (1H, s), 6,90-7,23 (6H, m), 3,26 (1H, d, J = 15,9Hz), 2,96 (1H, d, J = 15,9Hz), 2,40 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,32 (3H, s).

**Exemplo 32**

**cis-5-acetil-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,9b-dimetil-  
-8-iso-propilindeno [1,2-b]indolo**

Dissolveu-se 4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,9b-dimetil-8-iso-propilindeno [1,2-b]indolo (0,24 g ; 0,87 mmol) em anidrido acético (1 cm<sup>3</sup>) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 16 horas. A mistura reaccional foi vertida em solução saturada de bicarbonato de sódio (25 cm<sup>3</sup>) e agitada durante 1/2 hora. A mistura foi sujeita a extracção com éter (3 x 25 cm<sup>3</sup>). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados. O material bruto foi purificado, através de cromatografia flash sobre sílica-gel, eluindo com acetato de etilo 4%/éter de petróleo, obtendo-se uma goma de côr amarelo-pálido. Rendimento: 0,25 g, 89%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,84 (1H, s), 6,90-7,24 (6H, m), 3,27 (1H, d, J = 15,9Hz), 2,97 (1H, d, J = 15,9Hz), 2,88 (1H, septeto, J = 6,8Hz), 2,40 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,23 (6H, dd, J = 0,73Hz e 6,8Hz).

**Exemplo 33**

**cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5-etilindeno[1,2-b]indolo**

Misturou-se vigorosamente 5,10-di-hidro-indeno[1,2-b]indolo (60,0 g ; 0,29 M) em ácido acético glacial (1000 cm<sup>3</sup>) e adicionou-se-lhe, a pouco e pouco, cianoboro-hidreto de sódio (79 g ; 1,25M), ao longo de 40 minutos. Após 3 horas de agitação, a mistura reaccional foi vertida em gelo água (2000 cm<sup>3</sup>) e o sólido gelatinoso então formado, foi separado e misturado numa mistura de acetato de etilo (75 cm<sup>3</sup>) e água (100 cm<sup>3</sup>). Constatou-se que o sólido incolor residual assim obtido, era material de partida que não reagira (19,0 g). O filtrado anterior, foi sujeito a extracção com acetato de etilo (2 x 75 cm<sup>3</sup>) e as das fases orgânicas combinadas, secas e evaporadas. O resíduo foi, então, parcialmente dissolvido, numa mistura de éter de petróleo 60-80°C (20 cm<sup>3</sup>) e acetato de etilo (40 cm<sup>3</sup>). O sólido residual foi removido, constatando-se ser material de partida impuro (2,5 g). O filtrado foi sujeito a extracção com ácido clorídrico 2M (8 x 25 cm<sup>3</sup>) e o conjunto dos extractos ácidos foi lavado com acetato de etilo (2 x 15 cm<sup>3</sup>), antes de ser alcalinizado com amónia de

71 171  
N.60563

-44-

d=0,89. O óleo que se separou foi extraído para acetato de etilo (6 x 25 cm<sup>3</sup>) e as fases orgânicas combinadas foram então, secas e evaporadas, dando origem ao composto do título, na forma de um sólido incolor. Rendimento: 34 g, 75%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20 (3H, t, J = 7,0Hz), 3,05 (1H, dd, J = 16,5 e 5,0Hz), 3,38 (2H, q, J = 7,0Hz) 3,40 (1, dd, J = 16,5 e 9,0Hz), 4,12 (1H, ddd, J = 9,0; 5,0 e 5,0Hz), 5,11 (1H, d J = 9,0Hz), 6,33 (1H, d, J = 7,0Hz), 6,57 (1H, dt, J = 7,5 e 1,0Hz), 7,02 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,14-7,20 (3H, m), 7,34-7,40 (1H, m).

#### Exemplo 34

#### cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-(N,N-dietilamino)- -indeno[1,2-b]indolo

Dissolveu-se 5,10-di-hidro-2(N,N-dietilamino)-indeno[1,2-b] indolo (180 mg ; 0,65 mmol) em ácido trifluoro-acético (3 cm<sup>3</sup>) contendo trietilsilano (0,5 cm<sup>3</sup>), e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente, durante 3 horas. Foi, então, tratada com água (15 cm<sup>3</sup>) e amônia de d=0,89 (5 cm<sup>3</sup>), procedendo-se a agitação durante mais 0,5 hora. A mistura foi extractada com diclorometano (3 x 5 cm<sup>3</sup>) e os extractos combinados foram filtrados, através de um papel separador de fases, e evaporados, produzindo-se um óleo de cor amarelo-pálido (280 mg). O óleo foi submetido a cromatografia em coluna (sílica-gel ; acetato de etilo 7,5%/éter de petróleo 60-80°C), obtendo-se o composto do título, na forma de agulhas incolores. Rendimento: 65 mg, 35%. P.f. 116-118°C. Este produto foi recristalizado, a partir de éter dietílico e éter de petróleo 60-80°C, na forma de longas agulhas incolores. P.f. 118°C; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,08 (6H, t, J = 7,0Hz), 3,10 (1H, dd, J = 16,0 e 2,0Hz), 3,25 (4H, q, J = 7,0Hz), 3,42 (1H, dd, J = 16,0 e 8,5Hz), 3,55 (1H, br.s), 4,10 (1H, ddd, J = 8,5; 8,5 e 2,0Hz), 5,13 (1H, d, J = 8,5Hz), 6,46 (1H, d, J = 2,0Hz), 6,50-6,60 (2H, m), 6,70 (1H, ddd, J = 7,0; 7,0 e 1,0Hz), 6,95 (1H, ddd, J = 7,0; 7,0 e 1,0Hz), 7,06-7,13 (2H, m).

**Exemplo 35**

**cis-(E)- e (Z)-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5-acetil-8-  
-(N,N-dietilamino)-indeno[1,2-b]indolo**

Aqueceram-se em conjunto, ao refluxo, (E)- e (Z)-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5-acetil-8-amino-indeno[1,2-b]indolo (1,0 g), carbonato de sódio (1 g) e iodeto de etilo (2,0 cm<sup>3</sup>), numa mistura de tetra-hidrofurano (80 cm<sup>3</sup>) e água (15 cm<sup>3</sup>), com agitação, durante 24 horas. Foi, então, adicionado mais iodeto de etilo (0,5 cm<sup>3</sup>) e o aquecimento prolongou-se durante mais 3 horas. Os solventes evaporaram-se e adicionou-se diclorometano ao residuo. Os sólidos foram removidos por filtração e convenientemente lavados com éter dietílico. O filtrado e o líquido resultante das lavagens foram reunidos e o seu volume foi reduzido até cerca de 15 cm<sup>3</sup>. Por arrefecimento, os compostos do título separaram-se, na forma de prismas de côr amarelo-pálido. Rendimento: 0,75 g, 62% P.f. 176-178°C; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10 (6H, t, J = 7,0Hz), 1,13 (6H, t, J = 7,0Hz), 2,43 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,21 (1H, d, J = 16Hz), 3,29 (10H, m), 4,06 (1H, dd, J=J=8Hz), 4,16 (1H, dd, J=J=7,5Hz), 5,56 (1H, d, J = 2Hz), 5,72 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,27 (1H, d, J = 8Hz), 6,47 (2H, ddd, J = 7,5; J = 2Hz), 6,63 (1H, d, J = 2Hz), 6,90 (1H, d, J = 9Hz), 7,15-7,23 (6H, m), 7,41 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 9Hz).

**Exemplo 36**

**cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5-etil-8-(N,N-dietilamino)-indeno  
[1,2-b]indolo**

Fez-se reagir tetra-hidreto-aluminato de lítio (0,38 g ; 10 mmol) com cis-(E)- e (Z)-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5-acetil-8-(N,N-dietilamino)-indeno[1,2-b]-indolos (0,32 g ; 1 mmol) em tetra-hidrofurano seco (60 cm<sup>3</sup>), adicionando pequenas porções ao longo de 30 minutos. A mistura reaccional foi, então, aquecida ao refluxo, durante 3 horas, após o que o reagente em excesso foi destruído, pela adição de tartarato de sódio e amónio, a 30%. O solvente orgânico foi, então, decantado e o residuo foi sujeito a extracção com tetra-hidrofurano (3 x 10 cm<sup>3</sup>). O solvente e os extractos foram reunidos, secos e evaporados, produzindo um óleo

que foi adsorvido em sílica (1 g) e introduzido no topo de uma coluna de sílica (5 g), antes de ser eluído com acetato de etilo 10% em éter de petróleo 60-80°C. A coluna adquiriu a cor azul-escuro mas o composto do título foi eluído na forma de um óleo incolor. Rendimento: 0,2 g ; 65%. O composto é instável ao ar, tornando-se azul e, a seguir, vermelho escuro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,09 (6H, t, J = 7,0Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,0Hz), 3,1-3,3 (5H, m), 3,3-3,5 (3H, m), 4,18 (1H, br.s), 5,07 (1H, br.s), 6,40 (1H, d, J = 7,0Hz), 6,57 (1H, d, J = 7,0Hz), 6,74 (1H, s), 7,22 (3H, s), 7,43 (1H, m).

#### Exemplo 37

##### cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-t-butilindeno[1,2-b]indolo

Uma solução de 5,10-di-hidro-8-t-butilindeno-[1,2-b]indolo (0,57 g ; 2,2 mM) em ácido trifluoro-acético (5  $\text{cm}^3$ ), foi sujeita a agitação rápida e adicionou-se trietilsilano (0,7  $\text{cm}^3$ , 2 eq), de uma só vez. A mistura reaccional permaneceu sob agitação, durante a noite, após o que foi vertida em água (10  $\text{cm}^3$ ) e neutralizada, por adição de hidróxido de sódio. O produto foi extraído para éter dietílico (2 x 5  $\text{cm}^3$ ) e os extractos combinados foram lavados com água, secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporados, dando origem a um sólido cor-de-rosa. Este foi lavado com éter de petróleo (60-80°C) frio e cristalizado a partir de éter de petróleo, obtendo-se um sólido incolor. Rendimento: 0,47 g, 81% P.f. 103-105°C;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,4-6,9 (6H, m), 6,58 (1H, d, J = 8Hz), 5,25 (1H, d, J = 8,5Hz), 4,15 (2H, br.m), 3,5 (1H, dd, J = 16,0 e 9Hz), 3,2 (1H, d, J = 16Hz), 1,2 (9H, s).

#### Exemplo 38

##### cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5-metil-8-t-butilindeno [1,2-b]indolo

Num balão seco à chama, introduziram-se 4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-t-butilindeno[1,2-b]indolo (309 mg ; 1,17 mmol) e tetra-hidrofurano (2,5  $\text{cm}^3$ ). A solução foi arrefecida até -78°C e adicionou-se, gota a gota, uma solução de n-butillítio (0,75  $\text{cm}^3$  de uma solução 1,6 M em hexanos, 1,1 eq.). A mistura reaccional foi agitada, a -78°C, durante uma hora, após o que se adicionou

iodometano ( $0,1 \text{ cm}^3$  ; 1,3 eq). Depois de se permitir um aquecimento lento da mistura reaccional até à temperatura ambiente, introduziu-se uma solução saturada de cloreto de amónio, extraíndo, em seguida, o material orgânico, para éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca ( $\text{MgSO}_4$ ). A evaporação do solvente deu origem a um óleo castanho claro, que solidificou por arrefecimento, na forma de um sólido bege. Rendimento: 311 mg, 96%. P.f.  $74^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,5-7,0 (6H, m), 6,32 (1H, d,  $J = 8,3\text{Hz}$ ), 4,91 (1H, d,  $J = 8,8\text{Hz}$ ), 4,16 (1H, ddd,  $J = 9,0$ ; 8,8 e 5,3Hz), 3,44 (1H, dd,  $J = 16,3$  e 9,1Hz), 3,10 (1H, dd,  $J = 16,3$  e 5,3Hz), 2,95 (3H, s), 1,29 (9H, s).

### Exemplo 39

#### **cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b-metil-8-t-butilindeno- [1,2-b]indolo**

Utilizando uma corrente de azoto, foi retirado o ar de um balão seco à chama, após o que se introduziram 4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-t-butilindeno [1,2-b]indolo (240 mg ; 0,91 mM) e tetra-hidrofurano destilado recentemente ( $3 \text{ cm}^3$ ). A solução obtida foi arrefecida até  $-78^\circ\text{C}$ , adicionando-se, depois, gota a gota, n-butillítio ( $0,60 \text{ cm}^3$  de uma solução 1,6 M em hexanos, 1,1 eq). Permitiu-se o aquecimento da solução, de cor amarelo-pálido, até à temperatura ambiente, e fez-se borbulhar uma corrente gasosa de dióxido de carbono seco, até que a solução se tornou praticamente incolor. Removeu-se cuidadosamente o solvente, sob pressão reduzida, e introduziu-se uma atmosfera de azoto seco. O resíduo incolor foi redissolvido em tetra-hidrofurano seco ( $3 \text{ cm}^3$ ), arrefecendo-se a solução até  $-78^\circ\text{C}$ , após o que se adicionaram 1,1 equivalentes de n-butillítio. A mistura reaccional foi agitada, a  $78^\circ\text{C}$ , durante 2 h, e, em seguida, adicionada de iodometano ( $0,06 \text{ cm}^3$  ; 1,1 eq.). Depois de atingida a temperatura ambiente, os solventes foram removidos e adicionou-se uma solução de 2M de HCl ( $20 \text{ cm}^3$ ). Quando terminou a produção de gás (cerca de 20 minutos), a solução foi neutralizada com carbonato de sódio sólido. A matéria orgânica foi extraída para diclorometano ( $3 \times 5 \text{ cm}^3$ ) e os extractos combinados foram lavadas com salmoura e secos

71 171  
N.60563

-48-

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Após remoção do solvente, o produto sólido remanescente foi purificado, através de cromatografia flash [R<sub>f</sub> = 0,4 (EtOAc 10%/éter de petróleo 60-80°C)] eluindo com acetato de etilo 10%/éter de petróleo 60-80°C. Obteve-se, desse modo, um óleo de côr amarelo-pálido, que solidificou a -20°C na forma de um sólido ceroso. Rendimento: 0,86 mg, 34%. P.f. 82-84°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,4-7,0 (6H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,0Hz), 4,15 (1H, br.m), 3,71 (1H, br.m), 3,51 (1H, dd, J = 16,0 e 9,0Hz), 3,17 (1H, dd, J = 16,0 e 5Hz), 1,61 (3H, s), 1,27 (9H, s).

#### Exemplo 40

#### cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-fluoroindeno[1,2-b]- indolo

Uma solução de 5,10-di-hidro-8-fluoro-indeno[1,2-b]indolo (0,8 g ; 3,6 mmol) em ácido trifluoroacético (5 cm<sup>3</sup>) foi rapidamente agitada, adicionando-se, depois, de uma só vez, trietilsilano (0,86 cm<sup>3</sup> ; 1,5 eq.). A mistura reaccional foi agitada durante 4 horas e o excesso de ácido trifluoroacético removido in vacuo. Adicionou-se água (10 cm<sup>3</sup>) ao sólido e a suspensão foi neutralizada, através da adição de hidróxido de potássio. O produto foi extraído para éter dietílico, que fora lavado com água, seco e evaporado, obtendo-se um sólido branco desvanecido. Este foi cristalizado a partir de acetato de etilo/éter de petróleo 60-80°C, na forma de um sólido incolor. Rendimento: 0,53 g, 81% P.f. 92-94°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,34 (1H, m), 7;8-7,2 (3H, m), 6,87 (1H, m), 6,69 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J = 8,4 e 4,4Hz), 5,27 (1H, d, J = 8,8Hz), 4,16 (1H, ddm, J = 8,8 e 8,3Hz), 4,1 (1H, br.s), 3,51 (1H, dd, J = 16,5 e 8,3Hz), 3,18 (1H, dd, J = 16,5 e 2,0Hz).

#### Exemplo 41

#### cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-3,7-dinitro-indeno[1,2-b]- indolo

Uma solução de cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno[1,2-b]indolo (1,0 g ; 4,8 mmol) em ácido sulfúrico concentrado (20 cm<sup>3</sup>) foi agitada vigorosamente durante 45 minutos e, a seguir, arrefecida até 0°C e tratada com pequenas porções de nitrato de

71171  
N.60563

-49-

potássio 0,7 g; 6,9 mmol), ao longo de 15 minutos. A solução, de cor vermelho-cereja, foi agitada, a 0°C, durante mais 15 minutos e, em seguida, vertida sobre gelo. O sólido amarelo que se tinha formado, foi recolhido por filtração, e lavado, em primeiro lugar com água e, depois, com uma solução quente, a 25%, de etanol em água (30 cm<sup>3</sup>). O filtrado da última lavagem foi arrefecido, até que o composto do título se separou, na forma de palhetas de cor amarelo-escuro. Rendimento: =0,45 g, 31,5% P.f. 174-176°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,30 (1H, dd, J = 17,5 e 1,0Hz), 3,65 (1H, dd, J = 17,5 e 8,5Hz), 4,20 (1H, br.s), 4,33 (1H, t, J = 8,5Hz), 5,41 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,0 e 1,0Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,0 e 2,0Hz), 8,17 (1H, dd, J = 8,5 e 2,0Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,0Hz).

#### Exemplo 42

#### cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5-acetil,3,7-dinitroindeno-[1,2-b]indolo

Aqueceram-se a 90°C, durante 1 hora, cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-3,7-dinitro-indeno[1,2-b]indolo (0,40 g ; 1,35 mmol) e anidrido acético (1,5 cm<sup>3</sup>), após o que se arrefeceu e se verteu a mistura reaccional em água (7 cm<sup>3</sup>) gelo, agitando durante 30 minutos. O sólido incolor que se depositou, foi recolhido e adicionado a etanol quente. Depois de uma filtração a quente, o composto do título separou-se do filtrado arrefecido, na forma de prismas. Rendimento: 0,42 g ; 92%. P.f. 264-266°C.

#### Exemplo 43

#### cis-(E)- e (Z)-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5-acetil-3,7-diamino-indeno[1,2-b]indolo

Misturou-se cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5-acetil-3,7-dinitro-indeno[1,2-b]indolo (0,4 g ; 1,2 mmol) numa solução de ácido acético glacial (30 cm<sup>3</sup>) e água (5 cm<sup>3</sup>), com agitação. A esta mistura, foi adicionado tricloreto de titânio (3 cm<sup>3</sup> de uma solução a 30%, em ácido clorídrico aquoso a 24%), ao longo de um período de 5 minutos. Depois de mais 2 horas, a mistura reaccional tornou-se incolor e adicionou-se um pouco mais do reagente de tricloreto de titânio (0,5 cm<sup>3</sup>). O material de

partida que não reagira, foi separado por filtração (0,13 g) e o filtrado foi vertido em gelo moído. O pH da solução então formada, foi ajustado a 6 (15 cm<sup>3</sup> de amônia de d=0,89) e o produto, extraído para acetato de etilo (8 x 50 cm<sup>3</sup>). Esta extração foi extremamente lenta, devido à formação de emulsões, e realizou-se ao longo de 3 dias. Os extractos foram reunidos e evaporados, produzindo-se um sólido esverdeado, o qual foi triturado com éter dietílico originando-se micro-prismas incolores. Rendimento: 0,13 g ; 58%. P.f.254-256°C.

**Exemplo 44**

**cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5-acetil-3,7-di-(N,N-dietilamino)-  
-indeno [1,2-b]indolo**

Dissolveu-se cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5-acetil-3,7-diamino-indeno[1,2-b]indolo (0,13 g) em tetra-hidrofurano (18 cm<sup>3</sup>), contendo água (3,5 cm<sup>3</sup>), carbonato de sódio (0,3 g) e iodeto de etilo (0,8 cm<sup>3</sup>), e aqueceu-se ao refluxo, durante 24 horas. Foi, então, adicionado mais iodeto de etilo (0,8 cm<sup>3</sup>), prolongando-se o aquecimento por mais 4 horas. Removeram-se os solventes e o reagente em excesso, e o resíduo foi sujeito a extração com éter dietílico (6 x 10 cm<sup>3</sup>). Os extractos combinados foram evaporados, dando origem a uma goma castanha (0,33 g), que foi purificada através de cromatografia em coluna sobre sílica (4 g), eluindo com acetato de etilo 20% em éter de petróleo 60-80°C. Obteve-se o composto do título, na forma de prismas incolores. Rendimento: 0,023 g. 12,5% P.f. 137-138°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4 x [1,12 (6H, t, J = 7,0Hz)], 2,50 e 2,57; 2 x [(3H, s)], 3,05 (1H, d, J = 16,5Hz), 3,10 (1H, d, J = 16,0Hz), 3,26 e 3,30; 4 x [(4H, q, J = 7,0Hz)], 3,98 (1H, dd, J = 7,5 e 7,5Hz), 4,07 (1H, dd, J = 7,5 e 7,0Hz), 5,70 (1, d, J = 7,5Hz), 6,23 (1H, d, J = 7,0Hz), 6,32-6,40 (2H, m), 6,59 (2H, ddd, J = 8,0; 8,0; 1,5Hz), 6,96 (2H, d, J = 1, 0Hz), 6,95-7,10 (5H, m), 7,61 (1H, d, J = 1,5Hz).

**Exemplo 45**

**cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-metoxi-indeno[2,1-b]indolo**

Tratou-se 5,6-di-hidro-9-metoxi-indeno [2,1-b]indolo (0,56 g),

na forma de uma suspensão em ácido acético glacial (25 cm<sup>3</sup>), a 16°C, com cianoboro-hidreto de sódio (1,0 g), adicionado em pequenas porções, ao longo de 6 horas. A solução resultante, foi agitada durante mais uma hora e, em seguida, vertida sobre gelo/água (100 cm<sup>3</sup>). A solução foi separada de uma pequena quantidade de material resinoso e o filtrado foi tratado a seguir com carbonato de sódio (2,5 g), adicionado em pequenas porções com agitação vigorosa. O sólido incolor que se separou foi recolhido e cristalizado a partir de etanol, na forma de agulhas. Rendimento: 0,31 g, 55%. P.f. 129-130°. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,06 (1H, dd, J = 16,5 e 1,5Hz), 3,2-3,8 (1H, br.s), 3,31 (1H, dd, J = 16,5 e 6,0Hz), 3,76 (3H, s), 4,71 (1H, d, J = 8,0Hz), 4,80 (1H, ddd, J = 8,0; 6,0 e 2,0Hz), 6,5 (1H, d, J = 8,5Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,5 e 2,5Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,15-7,24 (3H, m), 7,33-7,36 (1H, m).

**Exemplo 46**

**cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-isopropilindeno[2,1-b]indolo  
e cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-6-etil-9-isopropilindeno[2,1-b]-  
indolo**

Adicionaram-se pequenas porções de cianoboro-hidreto de sódio (2 g) a uma suspensão de 5,6-di-hidro-9-isopropilindeno[2,1-b]indolo (2,3 g ; 9,3 mmol) em ácido acético glacial (30 cm<sup>3</sup>), ao longo de 30 minutos. A mistura foi agitada durante 3 horas e a solução, então, obtida foi vertida em gelo/água (50 cm<sup>3</sup>) e agitada durante 1 hora. A solução límpida foi cuidadosamente neutralizada com hidróxido de sódio, tendo lugar a formação de um precipitado branco. Este, foi extraído para éter dietílico (3 x 10 cm<sup>3</sup>) e os extractos combinados foram lavados abundantemente com água, secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados. A análise do resíduo, através de cromatografia em camada fina, demonstrou que se tinham formado dois produtos, que foram isolados através de cromatografia em coluna, eluindo com uma solução a acetato de etilo 10% em éter de petróleo (60-80°C). Obteve-se, primeiro, uma pequena quantidade de cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-6-etil-9-iso-propilindeno [1,2-b]indolo (0,07 g ; 3%) e, a seguir, o produto do título (0,93 g ; 40%), ambos na

forma de sólidos incolores. Conseguiu-se uma melhor purificação destes últimos produtos através de destilação.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,4-7,1 (5H, m), 6,87 (1H, dd,  $J = 8,1; 1,8\text{Hz}$ ), 6,50 (1H, d,  $J = 8,1\text{Hz}$ ), 4,81 (1H, ddd,  $J = 8,1; 6,2$  e  $2,0\text{Hz}$ ), 4,73 (1H, d,  $J = 8,1\text{Hz}$ ), 3,32 (1H, dd,  $J = 16,6$  e  $6,2$ ), 3,08 (1H, dd,  $J = 16,6$  e  $2,0\text{Hz}$ ), 2,83 (1H, septeto,  $J = 6,9\text{Hz}$ ), 1,23 (6H, d,  $6,9\text{Hz}$ ).

#### Exemplo 47

##### cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-fluoroindeno[2,1-b]indolo

Agitou-se uma solução de 5,6-di-hidro-9-fluoro-indeno-[2,1-b]indolo (0,55 g ; 2,5 mM) em ácido acético glacial (25  $\text{cm}^3$ ) e tratou-se com cianoboro-hidreto de sódio (2,1 g ; 36,5 mM), adicionado em pequenas porções ao longo de 10 horas, mantendo a temperatura abaixo dos  $18^\circ\text{C}$ . A quantidade do agente redutor revelou-se crucial, uma vez que se formam misturas se se adicionar uma quantidade maior. A mistura reaccional foi então vertida em gelo/água (100  $\text{cm}^3$ ), após o que se separou o óleo amarelo, entretanto formado, da fase aquosa. O pH da fase aquosa foi, então, ajustado a 6, através da adição de carbonato de sódio (30 g), e o óleo incolor que se libertou foi extraído para éter dietílico (4 x 20  $\text{cm}^3$ ). Os extractos combinados foram secos e evaporados, obtendo-se um óleo, o qual foi sujeito a extracção com éter de petróleo  $60-80^\circ\text{C}$  quente (6 x 10  $\text{cm}^3$ ) e o residuo foi triturado com etanol (1  $\text{cm}^3$ ). Este tratamento provocou a cristalização de um composto, na forma de prismas incolores, o qual foi recristalizado a partir de etanol, produzindo o composto do título. Rendimento: 60 mg, 11% P.f.  $116-117^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,06 (1H, dd,  $J = 16,5$  e  $1,5\text{Hz}$ ), 3,31 (1H, dd,  $J = 16,5$  e  $6,0\text{Hz}$ ), 3,67 (1H, br.s), 4,70 (1H, d,  $J = 8,0\text{Hz}$ ), 4,82 (1H, ddd,  $J = 8,0; 6,0$  e  $1,5\text{Hz}$ ), 6,43 (1H, dd,  $J = 8,5$  e  $4,0\text{Hz}$ ), 6,70 (1H, ddd,  $J = 8,5; 8,5$  e  $2,5\text{Hz}$ ), 7,07 (1H, dd,  $J = 8,5$  e  $2,5\text{Hz}$ ), 7,16-7,25 (3H, m), 7,33 (1H, m).

#### Exemplo 48

##### cis-9-t-butil-5,5a,6,10b-tetra-hidro-indeno[2,1-b]indolo

Uma solução de 9-t-butil-5,6-di-hidro-indeno[2,1-b]indolo (0,16 mg ; 0,6 mM) em ácido acético glacial (25  $\text{cm}^3$ ), foi agitada

71 171  
N.60563

-53-

e tratada com pequenas porções de cianoboro-hidreto de sódio (0,7 g ; 11 mM), ao longo de 3 horas, mantendo a temperatura abaixo dos 18°C. A mistura reaccional foi, então, adicionada a gelo/água (80 cm<sup>3</sup>), após o que se separou da fase aquosa o óleo amarelo entretanto formado. O pH da fase aquosa foi, então, ajustado a 6, através da adição de carbonato de sódio (25 g), e o óleo incolor que se libertou foi extraído para éter dietílico (6 x 10 cm<sup>3</sup>). Os extractos combinados foram secos e evaporados, produzindo um óleo que foi sujeito a cromatografia sobre sílica, eluindo com acetato de etilo 5% em éter de petróleo 60-80°C. Obteve-se, deste modo, o composto do título, na forma de prismas incolores. Rendimento: 0,11 g, 7% P.f. 92°C; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (9H, s), 3,05 (1H, d, J = 16,5Hz), 3,28 (1H, dd, J = 16,5 e 6,0Hz), 3,79 (1H, s), 4,70 (1H, d, J = 8,0Hz), 4,75 (1H, ddd, J = 8,0; 6,0 e 2,0Hz), 6,48 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,0 e 2,0Hz), 7,14-7,24 (3H, m), 7,34 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,0Hz).

#### Exemplo 49

#### 9b-10-di-hidro-9b-metilindeno[1,2-b]indolo

Num balão seco à chama, introduziu-se uma solução de fenil-hidrazona da 2-metil-1-indanona (1,47 g ; 6,22 mmol) em DCM (30 cm<sup>3</sup>), seguida de tricloreto de fósforo (3,4 cm<sup>3</sup> de uma solução 2,0M em DCM). A solução foi aquecida ao refluxo, durante duas horas, arrefecida e vertida numa solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Após se agitar durante 1 hora, o material orgânico foi extraído, com mais DCM. Os componentes básicos, foram sujeitos a uma extracção de retorno, para ácido clorídrico 2M. Esta solução aquosa foi alcalinizada e sujeita a nova extracção com DCM. A evaporação do solvente, in vacuo, e uma cromatografia em coluna do residuo (EtOAc 20%/éter de petróleo 60-80°C), produziram uma goma transparente ( R<sub>f</sub> [EtOAc 10%/éter de petróleo] 0,1), que podia ser purificada, através de destilação ampola a ampola ("bulb to bulb"), obtendo-se o composto em título, na forma de uma goma. Rendimento: 0,4 g (30%), P.e. 170°C (0,2 mmHg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39 (3H, s), 2,84 (1H, d), 3,11 (1H, d), 6,4; 8,4 (8H, m).

**Exemplo 50**

**cis-9b,10-di-hidro-8,9b-dimetilindeno[1,2-b]indolo**

A uma solução de hidrocloreto de 4-metilfenil-hidrazina (9,73 g ; 0,06 mmol) em etanol absoluto (240 cm<sup>3</sup>), foi adicionada, gota a gota, 2-metil-1-indanona (8,14 g ; 0,056 mmol), seguida de ácido clorídrico concentrado (3 cm<sup>3</sup>). A mistura foi mantida em ebulição durante 2 horas, os solventes removidos e o resíduo sujeito a partição, entre éter dietílico e água, após o que se separaram as fases. A fase aquosa foi extraída com éter dietílico 3 X 50 cm<sup>3</sup>). As fases orgânicas combinadas foram lavadas, sequencialmente, com solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporadas. O material bruto assim obtido, foi purificado, através de cromatografia flash sobre sílica-gel, eluindo com acetato de etilo 7-12%/éter de petróleo 60-80°C, obtendo-se um sólido (5,05 g ; 39%) <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,87 (1H, m) 7,51 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,39 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,0Hz), 3,07 (1H, d, J = 14,7Hz), 2,81 (1H, d, J = 14,7Hz) 2,41 (3H, s), 7,37 (3H, s).

**Exemplo 51**

**9b,10-di-hidro-9b-metil-8-iso-propilindeno[1,2-b]indolo**

A uma solução de hidrocloreto de 4-isopropilfenil-hidrazina (6,50 g ; 0,035 mmol) em etanol absoluto (140 cm<sup>3</sup>), foi adicionada, gota a gota, 2-metil-1-indanona (4,6 g ; 0,032 mmol), seguida de ácido clorídrico concentrado (2,5 cm<sup>3</sup>). A mistura foi levada ao refluxo durante 2 horas e o etanol evaporado. O resíduo foi sujeito a partição entre éter dietílico (100 cm<sup>3</sup>) e água (100 cm<sup>3</sup>), após o que se separaram as fases. A fase aquosa foi extraída com éter dietílico (2 x 30 cm<sup>3</sup>) e os extractos orgânicos foram lavados, sequencialmente, com solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, após o que foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). A remoção do solvente produziu o composto do título, o qual foi purificado, através de cromatografia flash sobre sílica-gel, eluindo com acetato de etilo 10%/éter de petróleo 60-80°C, obtendo-se uma goma amarela. (1,62 g; 25%); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,88 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,41 (3H, m), 7,30 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,23 (1H, dd, J = 1,8Hz e 7,1Hz), 3,10 (1H, d, J =

14,7Hz), 2,98 (1H, septeto, J = 7,0Hz), 2,85 (1H, d, J = 14,7Hz), 1,39 (3H, s), 1,30 (6H, d, J = 7,0Hz).

Os compostos de partida derivados do DHII e do iso-DHII são apresentados com mais detalhe nos exemplos de trabalhos incluídos no pedido de patente copendente.

#### Exemplo 52

**cis-(E)- e (Z)-5-acetil-8-amino-4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno[1,2-b]indolo**

Uma solução de (E)- e (Z)-5-acetil-8-nitro-4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno [1,2-b]indolo (4,2 g) em ácido acético glacial (250 cm<sup>3</sup>) e água (25 cm<sup>3</sup>), foi agitada e tratada com uma solução aquosa de tricloreto de titânio a 30% (42 cm<sup>3</sup>), ao longo de 5 minutos. Depois de mais 15 minutos, a mistura reaccional foi vertida em gelo e água (800 cm<sup>3</sup>) e o pH da solução ajustado a 4,5, com hidróxido de amónio. O produto foi, então, extraído para diclorometano (6 x 75 cm<sup>3</sup>), tão rapidamente quanto possível. Os extractos combinados foram secos e evaporados, dando origem a um sólido, que foi triturado com éter dietílico, produzindo os compostos do título na forma de um sólido incolor. Rendimento: 2,9 g; 77%. P.f. 196-198°C; <sup>1</sup>H RMN δ: 2,42(3H, s), 2,55(3H, ), 3,16(1H, d, J=16Hz), 3,22(1H, d, J=16Hz), 3,45(2H, m), 3,65(4H, substituído por D<sub>2</sub>O), 4,01(1H, dd, J=8Hz), 4,13(1H, dd, J=7,5Hz), 5,72(1H, d), 6,26(1H, d, J=8 Hz), 6,46(2H, d, J=8,5Hz) 6,57(1H, s) 6,64(1H, ), 6,82(1H, d, J=8,5Hz) 7,16-7,25(6H, m), 7,38(1H, d, J=7,5Hz), 7,64(1H, d, J=7,5Hz), 7,85(1H, d, J=8; 5Hz). Os compostos do título podem ser obtidos, com rendimento semelhante, através de hidrogenação catalítica de uma mistura dos nitro-compostos isómeros, sobre paládio a 10% num catalisador de carbono, utilizando clorofórmio como solvente.

#### Exemplo 53

**cis-(E)- e (Z)-5-acetil-8-(N-acetilamino)-4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno [1,2-b]indolo**

A mistura de cis-(E)- e (Z)-5-acetil-8-amino-4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno [1,2-b]indolo, do Exemplo 52, foi acetilada através de métodos convencionais, produzindo os compostos do título. [Detectado: C 74,1; H 5,8; N 90; C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> exige: C 74,5; H 5,9;

N 9,2%].

#### Propriedades farmacológicas

Os indeno-indolos descritos no presente invento, são estruturas hidrofóbicas e estáveis, que formam catiões, radicais catiónicos estáveis ou radicais, sob condições oxidativas. Constituem poderosos anti-oxidantes, tal como é medido pela inibição da peroxidação lipídica induzida in vitro por  $Fe^{2+}$ -ascorbato, com um  $CI_{50}$  tão reduzido como 10 nm. Os compostos de fórmulas (IA) e (IB) impedem, com eficiência, a oxidação das lipo-proteínas do plasma humano, na presença de células de músculo liso de coelho ou de macrófagos peritoneais de ratinhos. Impedem, também, lesões isquémicas de reperfusão no coração perfuso isolado de ratinhos, e protegem contra lesões no fígado de ratinhos, induzidas por tetracloreto de carbono, acetaminofeno, metil-metanossulfonato, menadiona hidroperóxido de t-butilo e N-metil-N<sup>1</sup>-nitro-N-nitrosoguanidina, ou em hepatócitos de ratazana, isolados.

Estas propriedades sugerem que as estruturas das fórmulas (IA) e (IB) têm um uso potencial na protecção ou no tratamento de lesões isquémicas ou de reperfusão, particularmente isquémia/enfarte cerebrais e cardíacos, aterosclerose, trombose, embolia, doença de Parkinson, envelhecimento, doença de Alzheimer, neoplasia e toxicidade de drogas anti-neoplásicas, agentes imunossupressores e inflamações, incluindo estados alérgicos/inflamatórios, como asma brônquica e artrite reumatóide. Outras aplicações potenciais são a protecção química contra toxicidade química ou danos causados por radiações. Os compostos indeno-indolo não são activados, apreciavelmente, por luz UV, tornando-os candidatos ao uso em produtos para o tratamento da pele. Uma outra característica interessante e importante dos compostos indeno-indolo do presente invento é a sua aptidão para estabilizar membranas.

#### Testes farmacológicos

A característica mais importante dos compostos da invenção é a sua eficácia como depuradores de radicais livres ou

antioxidantes. Utilizou-se um sistema de teste, medindo as concentrações dos compostos de fórmulas (IA) e (IB), requeridas para inibirem a peroxidação lipídica em 50% (IC<sub>50</sub>). O teste de peroxidação dos lípidos é descrito abaixo e os dados experimentais são apresentados na Tabela 1. Outros testes descritos abaixo são o teste da fragilidade celular dos eritrócitos, utilizado para medir a estabilização de membranas pelos indeno-indolos (Tabela 2); e a protecção contra a citotoxicidade da N-metil-N<sup>1</sup>-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG) em hepatócitos de ratazana (Tabela 3), através de indeno-indolos. O MNNG é um agente fortemente citotóxico, cujo mecanismo de acção pode envolver uma desestabilização da membrana mediada por radicais.

#### 1. Peroxidação lipídica dependente de ascorbato/Fe<sup>2+</sup>

Para o sistema de peroxidação lipídica ascorbato/Fe<sup>2+</sup>, adicionaram-se 6,25 ml de tampão fosfato de potássio 0,1 M (KP<sub>1</sub>), pH 7,4, a 12,5 mg de fosfolípidos de soja secos. Depois de se ter passado argon durante 2 minutos, a suspensão foi selada com cinco camadas de Parafilm e sonicada, até que a suspensão se tornou translúcida. A mistura reaccional final compunha-se de fosfolípidos 200µg/ml, FeNH<sub>4</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ou Fe(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> 10 µM e ácido ascórbico 100 µM em KP<sub>1</sub> 0,1M (pH 7,4), e o antioxidante a ser testado, em acetona ou DMSO. O volume do veículo nunca excedeu 1% do volume total. A reacção foi iniciada pela adição de ácido ascórbico e ferro. A reacção prosseguiu, à temperatura ambiente, num banho de água, vibratório, durante 30 minutos, sendo, então parada pela adição de 10 µmol de hidróxitolueno butilado em DMSO, 0,5 M. O procedimento descrito acima e a determinação subsquente do material reactivo ácido 2-tiobarbitúrico, é descrito em : Shertzer, H.G. et al, Biochem. Pharmacol. 37, 333 (1988). A Tabela 1 mostra os efeitos dos indeno-indolos e do α-tocoferol na peroxidação lipídica dependente do ascorbato/Fe<sup>2+</sup>.

71 171  
N.60563

-58-

Tabela 1

Compostos	PCI <sub>50</sub>
2,8-Dimetoxi-1,3,dimetil-THII	8,1
8-Metoxi-6-metil-THII	8,0
2-Hidroxi-1,3-dimetil-THII	7,9
8-Isopropil-4b,9b-dimetil	7,7
8-Isopropil-4b-metil-THII	7,7
9-Metoxi-iso-THII	7,7
4b,8,9b-Trimetil-THII	7,6
8-Fluoro-THII	7,5
4b,6,8,9b-Tetrametil-THII	7,4
9-Isopropil-iso-THII	7,4
6,8-Dimetil-THII	7,3
8-Isopropil-THII	7,3
4b,9b-Dimetil-THII	7,2
2-Metoxi-1,3-dimetil-THII	7,2
2-Dietilamino-THII	7,2
8-Metil-THII	7,1
4b-Metil-THII	7,1
8-Dietilamino-5-etil-THII	7,1
8-Metoxi-5-metil-THII	7,0
9b-Metil-THII	7,0
THII	6,9
iso-THII	6,9
10,10-Dimetil-THII	6,9
4b,5,8,9b-Tetrametil-THII	6,8
5,8-Dimetil-THII	6,4
6-Metil-iso-THII	6,1
5-Metil-THII	6,1
$\alpha$ -Tocoferol (Vitamina E)	5,0

## 2. Estabilização de membrana em glóbulos vermelhos

O efeito de estabilização de membrana dos indeno-indolos, foi testado através do teste de fragilidade celular dos glóbulos vermelhos. Anestesiaram-se ratas, com 65 mg de pentobarbital por kg de peso corporal, através de injeção i.p.. Recolheram-se amostras de sangue do ventrículo esquerdo para uma seringa heparinizada e diluíram-se 20 vezes com um tampão 140 mM em NaCl, 10 mM em citrato de sódio e 5 mM em glucose (pH 7,4), a 0°C. O sangue diluído foi conservado em gelo. Uma alíquota de 0,75 ml de sangue foi adicionada a um recipiente ("cuvette") de 4 ml, contendo 10 ul de DM50 ou 10 ul do antioxidante, dissolvido em veículo de DMSO. Após 1 minuto de agitação suave, foram adicionados ao recipiente 0,75 ml de uma solução de NaCl a 0,9% ou de água, pipetados de forma enérgica, e foi registada a absorvância a 656 nm, com um espectrofotómetro Beckman DU-70. Quando foi adicionada água na ausência de um agente estabilizador, a absorvância decresceu para 0,8, em 15 segundos. A adição de NaCl, em lugar de água, deu origem a uma absorvância de 2,2, independente do tempo. Na presença de concentrações crescentes de agentes estabilizantes, foi diminuído o decréscimo de absorvância observado depois da adição de água. A % de protecção relativamente à osmólise, foi obtida a partir da equação  $[E(2,2-0,8) - A/(2,2-0,8)] \times 100\%$ , onde  $A=2,2$  menos o decréscimo de observância, quando se adiciona água na presença de uma concentração conhecida do agente químico. A % de protecção, é então representada graficamente, em função de diversas concentrações do agente químico que está a ser tratado. O valor do índice de protecção da fragilidade dos glóbulos vermelhos, RBC-PIV, é o declive da regressão linear representativa dessa função, expresso como a percentagem de protecção relativamente à osmólise, por uM de agente protector. A Tabela 2 apresenta os valores de RBC-PIV, para diferentes indeno-indolos e  $\alpha$ -tocoferol.

Tabela 2

---

Composto	RBC-PIV (%/uM)
8-metoxi-THII	0,21
iso-THII	0,38
THII	0,41
9-Metil-THII	0,48
5-Metil-THII	0,64
$\alpha$ -Tocoferol	0,10

---

### 3. Protecção contra efeitos citotóxicos de MNNG em hepatócitos

Os efeitos protectores dos indeno-indolos na citotoxicidade induzida pelo MNNG, foram testados com hepatocitos de ratazanas. Os hepatocitos foram preparados a partir de ratazanas Sprague-Dawley machos, através de tratamento com colagenase, tal como foi descrito originalmente por Zahlten e Stratman (Zahlten, R.N. e Stratman, F.W., Arch Biochem. Biophys. 163, 600 (1988) e modificado por Reitman et al (Reitman, F.A., Shertzer, H.G. e Berger, M.L., Biochem. Pharmacol. 37, 3183 (1988)). Com o objectivo de aumentar a sua viabilidade, as células foram centrifugadas através de Percoll 0,508 g/ml (Pharmacia AB, Uppsala, Suécia) em NaCl 137 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 8,1 mM e KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,5 mM (pH 7,4). Agentes protectores reputados foram adicionados às células, na forma de soluções em DMSO, com a concentração final de DMSO nunca excedendo 5  $\mu$ l/ml de suspensão de células. Adicionou-se MNNG até uma concentração de 0,5 mM, na forma de uma solução em etanol, resultando numa concentração final de etanol de 1%; o etanol, por si só, não produzia qualquer efeito. A viabilidade foi determinada como a percentagem de células que excluam o azul de tripano. Os efeitos protectores dos indeno-indolos e do acetato de  $\alpha$ -tocoferil na citotoxicidade, são apresentados na Tabela 3. Os valores, são a concentração de composto requerida para aumentar de 1 hora o tempo necessário para o MNNG matar 50%

71 171  
N.60563

-61-



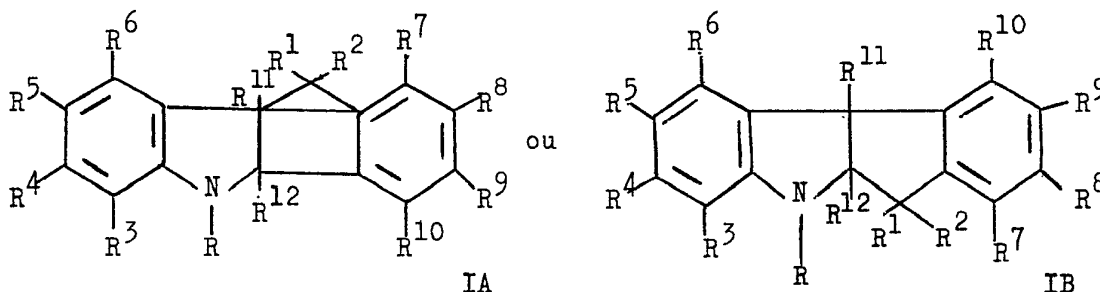
das células viáveis.

Tabela 3

Composto	IC <sub>50</sub> (µM)
iso-THII	2,0
THII	2,2
5-Metil-THII	2,2
α-Tocoferil-acetato	161

### REIVINDICAÇÕES

1a. - Processo de preparação de um composto de fórmula IA ou IB



na qual

R é hidrogéneo, um grupo alquilo ou COR<sup>15</sup>

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são escolhidos, independentemente um do outro, entre hidrogéneo ou um grupo alquilo inferior,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são escolhidos, independentemente uns dos outros, entre hidrogéneo, hidroxí, halogéneo, um grupo alquilo inferior, um grupo alcoxi inferior, um grupo mono- ou di-alquilamino inferior, NH<sub>2</sub> ou NR<sup>13</sup> COR<sup>14</sup>,

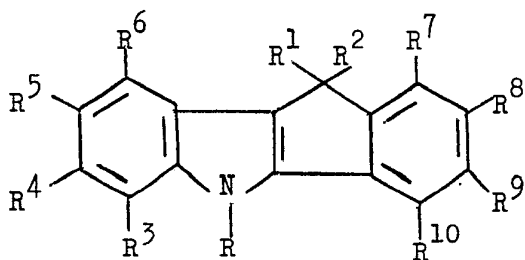
R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são escolhidos, independentemente uns dos outros, entre hidrogéneo, hidroxí, um grupo alquilo inferior, um grupo alcoxi inferior, um grupo mono- ou di-alquilamino inferior, NH<sub>2</sub> ou NR<sup>13</sup> COR<sup>14</sup>,

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> são escolhidos, independentemente uns dos outros entre hidrogéneo ou um grupo alquilo inferior, com as seguintes condições:

i) quando R é metilo, na fórmula IA, então pelo menos um dos radicais de R<sup>1</sup> a R<sup>12</sup> não é hidrogénio,

ii) quando R é hidrogénio e R<sup>11</sup> é etilo, na fórmula IA, então pelo menos um dos radicais de R<sup>1</sup> a R<sup>10</sup> ou R<sup>12</sup> não é hidrogénio, e dos seus sais e enantiómeros, caracterizado por compreender:

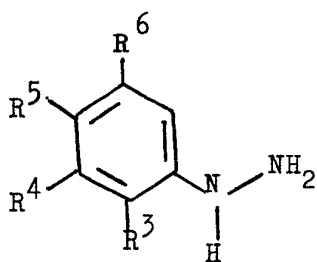
a) a redução de 5,10-di-hidro-indeno[1,2-b]indolo (DHII)



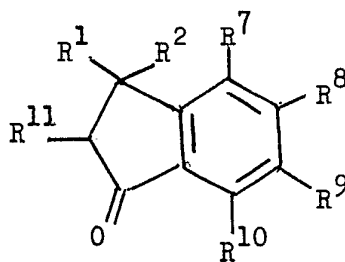
XI

na qual R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são como definidos como na fórmula IA, se adequado, precedida por N-alquilação do iso-DHII antes da redução ou seguida por N-alquilação do iso-THII com um R-halogeneto ou R-sulfato, sendo R como definido na fórmula I,

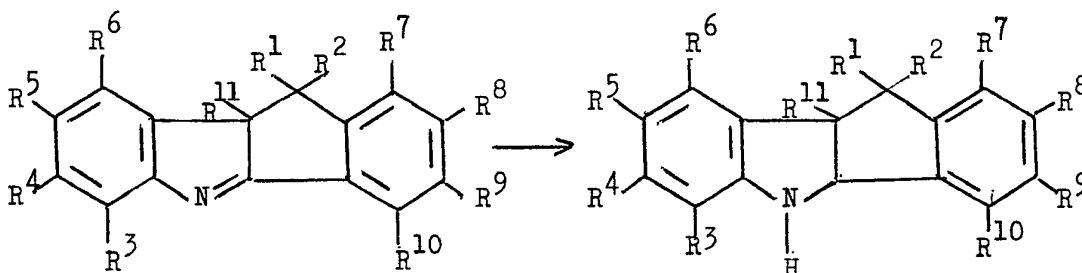
b) indolização de Fischer de uma fenil-hidrazina de fórmula II e de uma 1-indanona substituída na posição 2, de fórmula III, seguida pela redução das indoleninas de fórmula (IV)



II



III

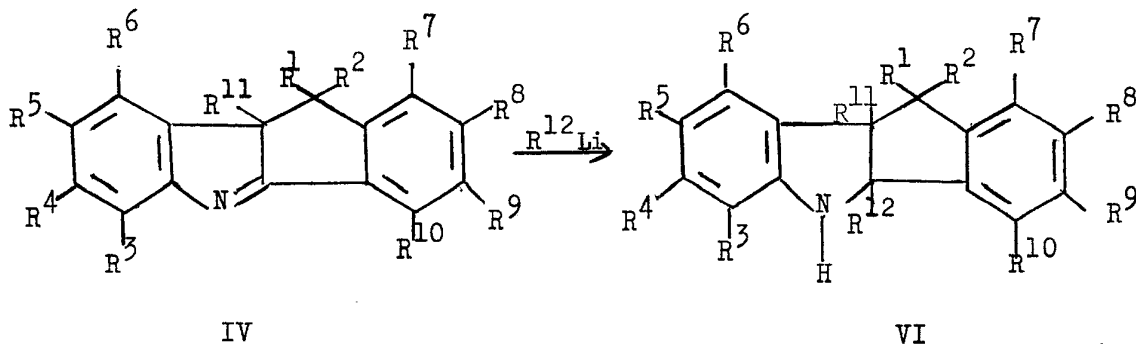


IV

V

onde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são definidos como para a fórmula IA e, se adequado, seguida de N-alquilação com um R-halogeneto ou R-sulfato, sendo R definido como para a fórmula IA; ou

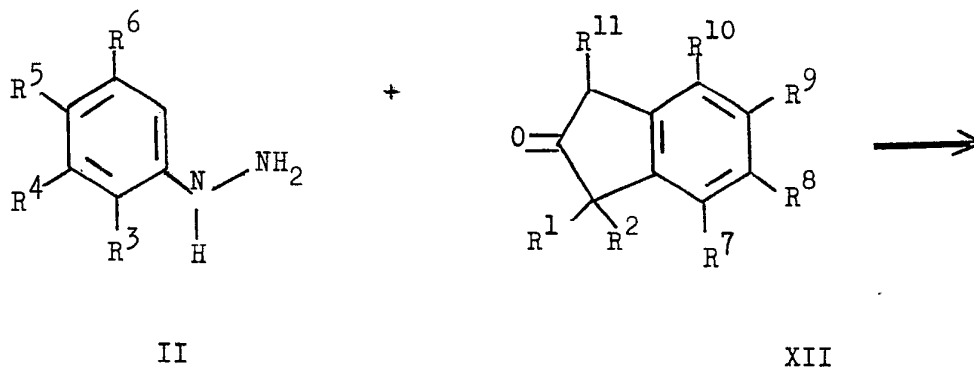
c) reacção de indoleninas de fórmula IV com alquil-lítio ( $R^{12}-Li$ )

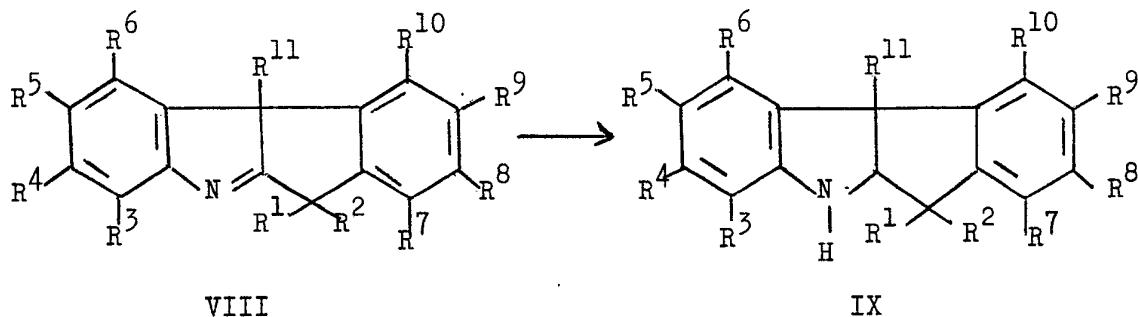


na qual  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  e  $R^{12}$  são definidos como na fórmula IA e, se adequado, seguida por N-alquilação com um R-halogeneto ou R-sulfato, sendo R definido como na fórmula IA,

d) redução de 5,6-di-hidro-indeno[2,1-b]indolo (iso-DHII), se adequado, precedida por N-alquilação de iso-DHII antes da redução, ou seguida de N-alquilação de iso-THII com um R-halogeneto ou R-sulfato, sendo R definido como na fórmula I,

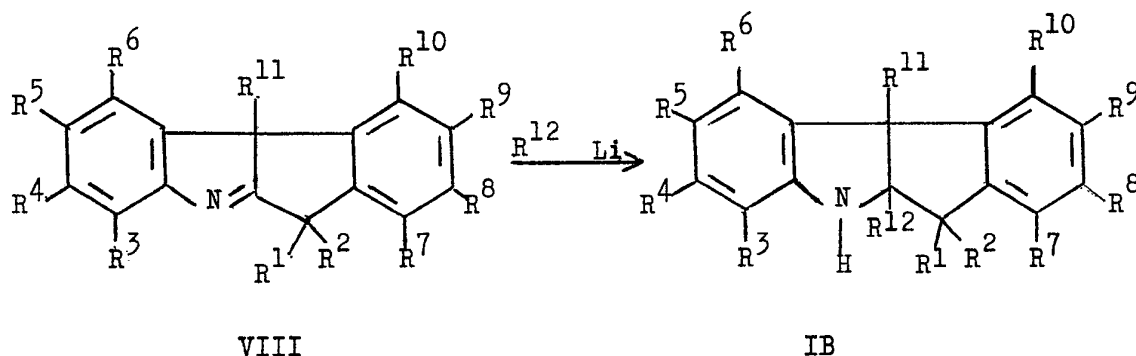
e) para 5,5a,6,10b-tetra-hidro-indeno[2,1-b]indolos (IX) substituídos na posição 10b e análogos a utilização de indan-2-onas (XII), comportando um grupo substituinte em C-3, na indolização de Fischer com fenil-hidrazinas de fórmula (II), seguida por reacção do intermediário VIII com um agente de fechamento





nas quais  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são definidos como para a fórmula IB ou, se adequado, seguida por N-alquilação com um R-halogeneto ou R sulfato, sendo R definido como para a fórmula IB;

f) para 5,5a,6,10b-tetra-hidro-indeno[2,1-b]indolos substituídos nas posições 5a, 10b, por reacção de indoleninas de fórmula VIII com alquil-lítio  $R^{12}Li$



na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são definidos como para a fórmula IB ou se adequado, seguida por N-alquilação com um R-halogeneto ou R-sulfato, sendo R definido como na fórmula IB,

g) para 5-alkil-THII ou 6-alkil-iso-THII, na qual  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  são definidos como para a fórmula I, por N-alquilação dos correspondentes 5-alkil-DHII ou 6-alkil-iso-DHII com um R-halogeneto ou R-sulfato,

h) para 5-alkil-THII ou 6-alkil-iso-THII na qual  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  são definidos como para a fórmula I por redução dos correspondentes 5-akil-THII ou 6-akil-iso-THII,

i) para THII ou iso-THII na qual  $R^3-R^6$  e/ou  $R^7-R^{10}$  são definidos como um grupo mono ou dialquilamino inferior e  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{11}$ , e  $R^{12}$  são definidos como para a fórmula I, por redução dos correspondentes componentes nitro de 5-acil-THII ou 6-acil-iso-THII, seguida por N-alkilação e opcionalmente por hidrólise ácida,

j) para THII ou iso-THII na qual  $R^3-R^6$  e/ou  $R^7-R^{10}$  são definidos como hidroxí e  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são definidos como para a fórmula I por desalkilação com éter dos compostos THII ou iso-THII substituídos com alcoxi, correspondentes,

k) para THII ou iso-THII na qual  $R^{12}$  é um grupo alquilo inferior e  $R$ ,  $R^1-R^{11}$  são definidos como para a fórmula I, por sequência de metalização do análogo correspondente não substituído em 4b, seguida por alkilação com  $R^{12}$ -halogeneto ou  $R^{12}$ -sulfato e uma hidrólise final.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por pelo menos um, entre  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$ , ser um grupo alquilo inferior, de preferência metilo, etilo ou i-propilo.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por pelo menos um de  $R^5$  e  $R^8$  ser um grupo mono- ou di-alkilamino inferior, de preferência etil- ou dietilamino.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, ou 2, caracterizado por, pelo menos um de  $R^5$  e  $R^8$  ser hidroxí ou um grupo alcoxi inferior, de preferência metoxi.

5a. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado por  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  e  $R^{10}$  serem hidrogénio.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser

cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-indeno[1,2-b]indolo

cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-6,8-dimetilindeno[1,2-b]indolo

cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-5,8-dimetilindeno[1,2-b]indolo

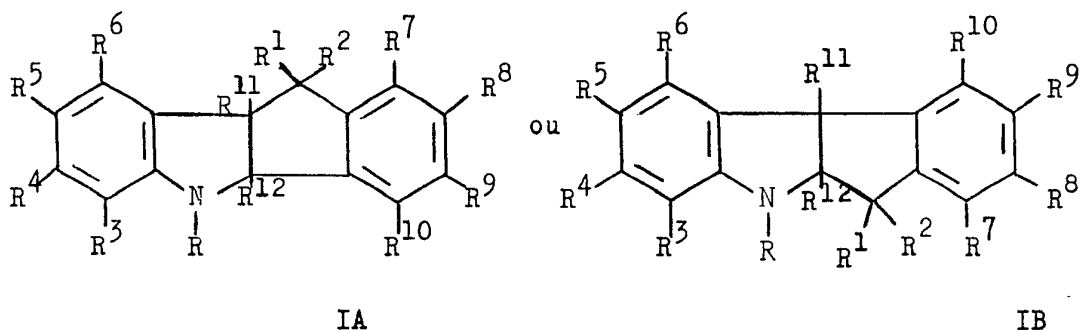
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metilindeno[1,2-b]indolo

71 171  
N.60563

-67-

cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,6,8,9b-tetrametilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-isopropilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-5-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-indeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-10,10-dimetilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-9b-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,9b-dimetilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,5,9b-trimetilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-metoxi-1,3-dimetilindeno[1,2-  
-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-metoxi-1,3-dimetil-8-  
-isopropilindeno-[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-hidroxi-1,3-dimetil-8-  
-isopropilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-hidroxi-1,3-dimetilindeno[1,2-  
-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,8,9b-trimetilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-isopropil-4b,9b-dimetilindeno[1,2-  
-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-isopropil-4b-metilindeno[1,2-  
-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2,8-dimetoxi-1,3-dimetilindeno[1,2-b]-  
-indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-4b,5,8,9b-tetrametilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-terc.butilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-7,9-dimetilindeno[1,2-  
-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-metoxi-6-metilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-dietilamino-5-etilindeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-2-dietilamino-indeno[1,2-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-terc.butil-4b-metilindeno[1,2-  
-b]indolo  
cis-4b,5,9b,10-tetra-hidro-8-fluoroindeno[1,2-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-indeno[2,1-b]indolo  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-metoxi-indeno[2,1-b]indolo ou  
cis-5,5a,6,10b-tetra-hidro-9-isopropilindeno[2,1-b]indolo

7a. - Processo de preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se formular um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável com um composto de fórmula IA ou IB



na qual R é hidrogénio, um grupo alquilo ou COR<sup>15</sup>,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são escolhidos, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio ou um grupo alquilo inferior,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são escolhidos, independentemente uns dos outros entre hidrogénio, hidroxí, halogéneo, um grupo alquilo inferior, um grupo alcoxi inferior, um grupo mono- ou di-alquilamino inferior, NH<sub>2</sub> ou NR<sup>13</sup> COR<sup>14</sup>,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são escolhidos, independentemente uns dos outros, entre hidrogénio, hidroxí, um grupo alquilo inferior, um grupo alcoxi inferior, ou um grupo mono- ou di-alquilamino inferior, NH<sub>2</sub> ou NR<sup>13</sup> COR<sup>14</sup>

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> são escolhidos independentemente uns dos outros entre hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, com a condição de que quando R é COR<sup>15</sup> então pelo menos um de R<sup>3</sup> a R<sup>10</sup> é hidroxí ou um grupo mono- ou di-alquilamino inferior ou com um enantiómero e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o composto de fórmula IA ou IB ser um tal como definido em qualquer das reivindicações 1 a 6.

9a. - Processo para a estabilização<sup>de</sup> um composto susceptível de deterioração oxidativa, caracterizado por se pôr em contacto o composto susceptível com um composto de fórmula IA ou IB, definido em qualquer das reivindicações 1-6 ou 7.

71 171  
N.60563

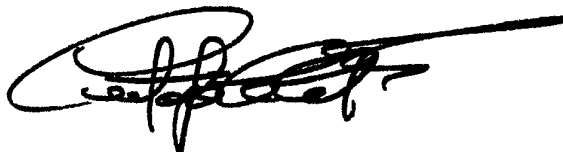
-69-

Lisboa

22 JUN 1950

Por UNIVERSITY OF BATH e UNIVERSITY  
OF CINCINNATI

- O AGENTE OFICIAL -

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'P' followed by several loops and a long horizontal stroke extending to the right.