

MEMÓRIA DESCRITIVA  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 94 573

NOME: HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED; norte-  
-americaca, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-(AMINOARIL)-  
INDÓIS E INDOLINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

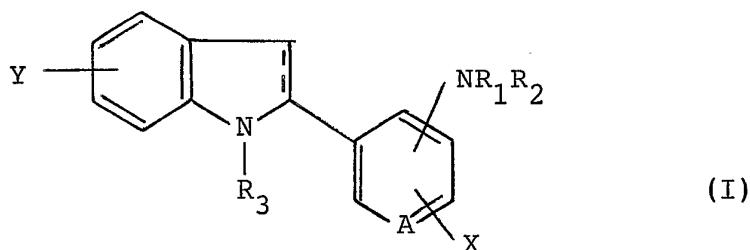
INVENTORES: John Joseph Tegeler, Eileen Mary Gardenheire e  
Grover Cleveland Helsley.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo  
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.  
Estados Unidos da América - 3 de Julho de 1989, sob o número de série 375,550.

Descrição referente à patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América, (inventores: John Joseph Tegel, Eileen Mary Gardenheire e Grover Cleveland Helsley, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-(AMINOARIL)INDÓIS E INDOLINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

DESCR I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a compostos com a fórmula I



na qual

A é CH ou N,

X é hidrogênio, alquilo inferior, halogênio, trifluorometilo,  
alcoxi inferior, arialcoxi inferior, hidroxí ou fenilamino,

Y é hidrogênio, alquilo inferior, halogênio, alcoxi inferior, arilalcoxi inferior ou hidroxi,

R<sub>1</sub> é hidrogênio ou alquilo inferior,

R<sub>2</sub> é hidrogênio, alquilo inferior, formilo, alquilcarbonilo, arilalquil inferior-carbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilalcoxi inferior-carbonilo ou ariloxicarbonilo,

R<sub>3</sub> é hidrogênio, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo inferior-carbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilalcoxi inferior-carbonilo, ariloxicarbonilo ou  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ,

compostos que são úteis como agentes anti-inflamatórios tópicos para o tratamento de várias dermatoses incluindo, por exemplo, dermatites exógenas (por exemplo queimaduras do sol, dermatite foto-alérgica, urticária, dermatite de contacto, dermatite alérgica, dermatites endógenas (por exemplo dermatite atópica, dermatite seborreica, dermatite numular), dermatites de etiologia desconhecida (por exemplo dermatite exfoliativa generalizada), e outras doenças cutâneas com um componente inflamatório (por exemplo psoríase).

A menos que se diga ou indique o contrário, aplicam-se as definições seguintes ao longo da especificação e das reivindicações anexas.

O termo alquilo pretende significar um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo 1 a 22 átomos de carbono. Exemplos do referido grupo alquilo incluem metilo, butilo, octilo, octadecilo, etc.

O termo alquilo inferior significa um grupo alquilo linear ou ramificado possuindo 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos do referido grupo alquilo inferior incluem metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo e pentilo e hexilo de cadeia linear e ramificada.

O termo halogênio pretende significar flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo arilo pretende significar um grupo fe

nilo opcionalmente mono-substituído com um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, halogênio ou trifluorometilo.

A linha a tracejado na Fórmula I significa uma dupla ligação opcional.

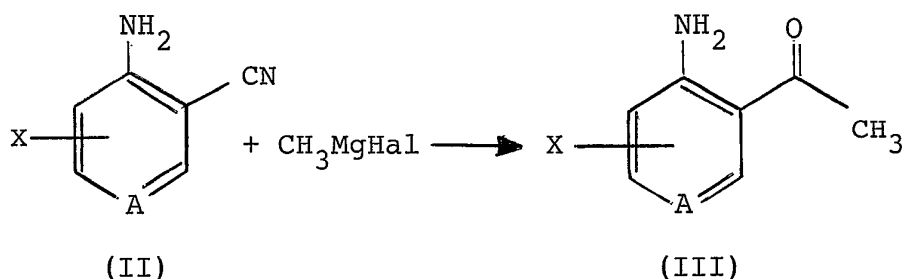
Ao longo da especificação e das reivindicações anexas, uma dada fórmula ou nome químico deve englobar todos os isômeros estereo, geométricos e ópticos quando esses isômeros existam.

Os compostos desta invenção são preparados utilizando um ou mais dos passos sintéticos descritos a seguir:

Ao longo da descrição dos passos sintéticos, as notações A, X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> têm as mesmas significações respectivas dadas acima a menos que se diga ou indique o contrário, e as outras notações devem ter as significações respectivas definidas durante o seu primeiro aparecimento a menos que se indique ou se diga o contrário.

#### FASE A:

Faz-se reagir um composto com a fórmula II com CH<sub>3</sub>MgHal em que Hal é Br, Cl ou I de modo habitual conhecido para se obter um composto com a fórmula III.

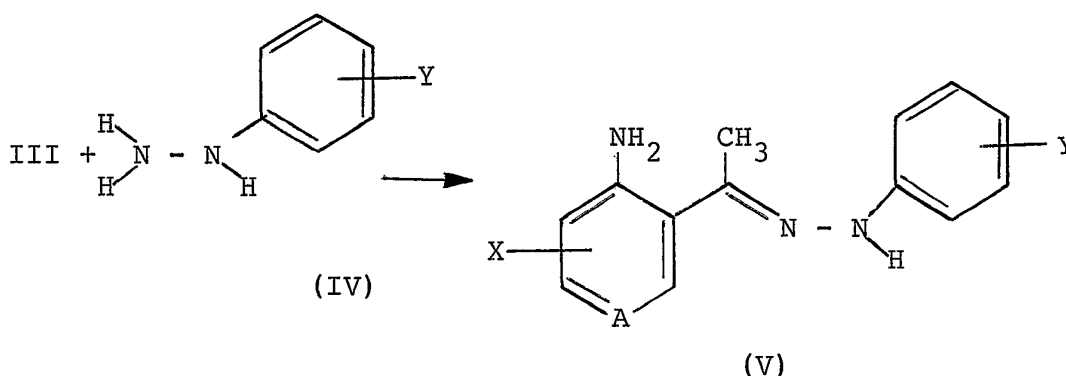


A reação anterior é tipicamente conduzida num solvente adequado como por exemplo tetrahydrofurano a uma temperatura de 0-65°C. Os compostos de partida com a fórmula II

em que A é CH são bem conhecidos e aqueles em que A é N são referidos por Marshik e col., Patente U.S. 3 517 021.

FASE B:

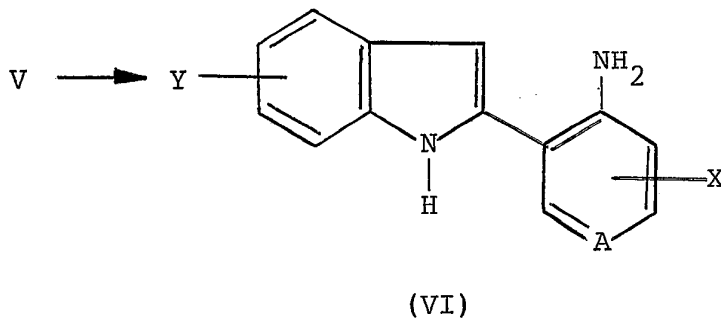
Faz-se reagir um composto com a fórmula III com uma hidrazina com a fórmula IV de modo habitual conhecido para se obter um composto com a fórmula V.



A reacção anterior é tipicamente conduzida num solvente adequado como por exemplo uma mistura de ácido acético e etanol a uma temperatura de 20 a 80°C.

FASE C:

Deixa-se o composto V sofrer uma reacção de síntese de índole de Fisher para se obter um composto com a fórmula VI.



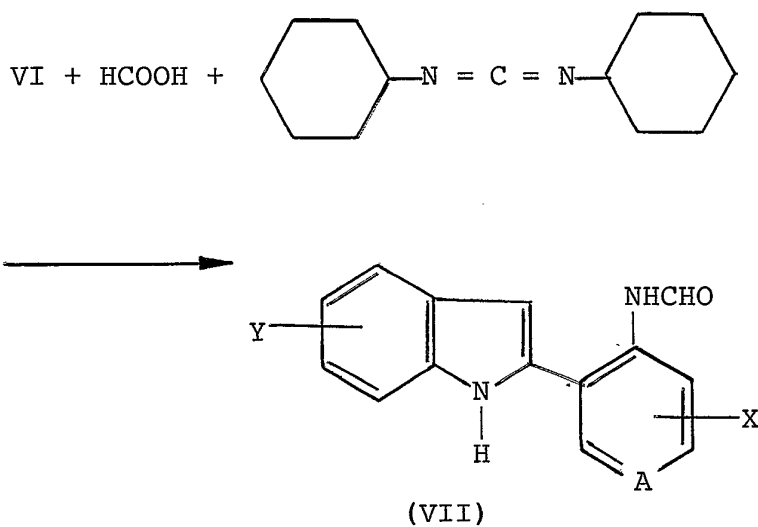
A reacção anterior é tipicamente conduzida na presença de ácido polifosfórico e a uma temperatura de 80 a 180°C. Nesta reacção, se o grupo Y do composto V estiver na posição

orto ou parte do anel fenilo, a reacção de ciclização produz apenas um isómero de posição, enquanto que se o grupo Y (diferente de hidrogénio) estiver na posição meta, a ciclização produz dois isómeros de posição.

Os compostos com a fórmula VI em que A é CH, Y é H e X é H, 5-cloro- ou 5-bromo são referidos por Duncan e col., J. Heterocyclic Chem., Volume 10, 65-70 (1973).

#### FASE D:

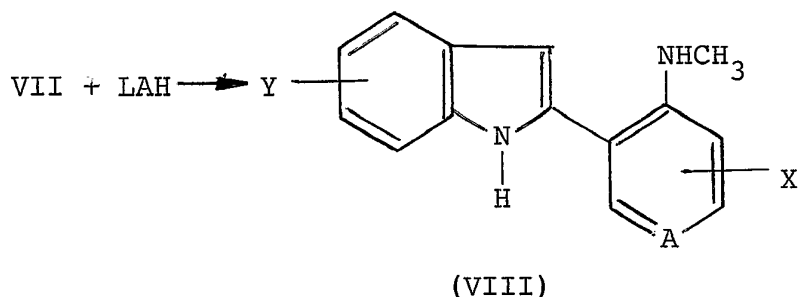
Faz-se reagir um composto com a fórmula VI com ácido fórmico e 1,3-diciclohexilcarbodiimida para se obter um composto com a fórmula VII.



A reacção anterior é tipicamente conduzida num solvente adequado como por exemplo tetrahidrofurano e a uma temperatura de 0 a 40°C.

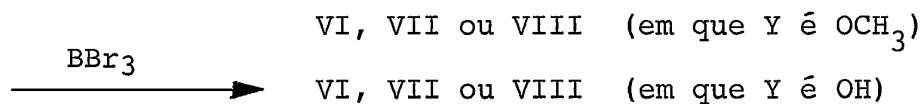
#### FASE E:

Faz-se a redução do composto com a fórmula VII com  $\text{LiAlH}_4$  de modo habitual conhecido para se obter um composto com a fórmula VIII.



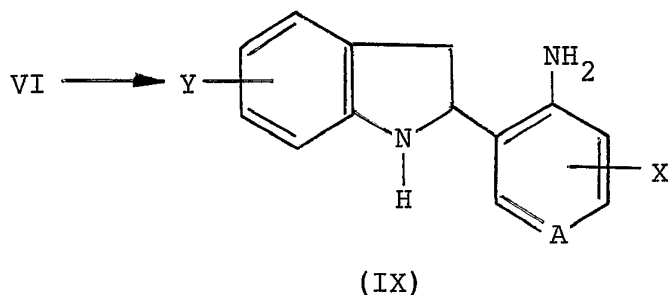
FASE F:

Alternativamente, quando se pretender um composto com a fórmula VI, VII ou VIII em que Y é hidroxí, deixa-se sofrer um composto com a fórmula VI, VII ou VIII em que Y é metoxi a uma reacção de clivagem para se obter o composto de hidroxí correspondente. A reacção de clivagem é tipicamente conduzida com auxílio de  $\text{BBr}_3$  e de um solvente adequado como por exemplo diclorometano e a uma temperatura de  $-40$  a  $30^\circ\text{C}$ .



FASE G:

Faz-se a redução do composto com a fórmula VI para se obter um composto com a fórmula IX.

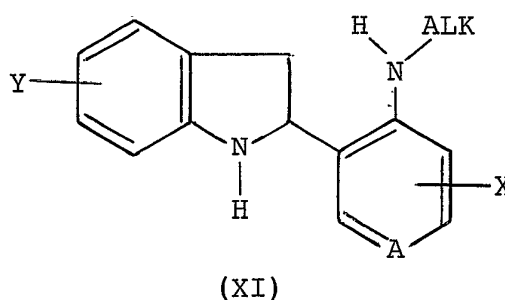
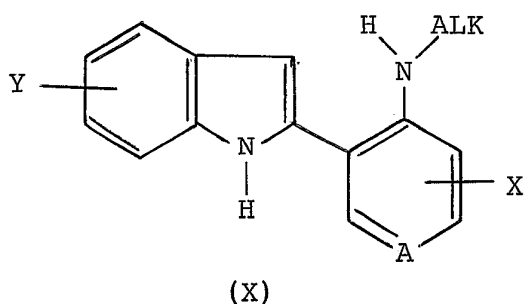


A reacção anterior é tipicamente conduzida com auxílio de  $\text{NaCNBH}_3$  (cianoborohidreto de sódio) na presença de um solvente adequado como por exemplo ácido acético e a uma temperatura de  $0$  a  $30^\circ\text{C}$ . Alternativamente, esta reacção pode tam-

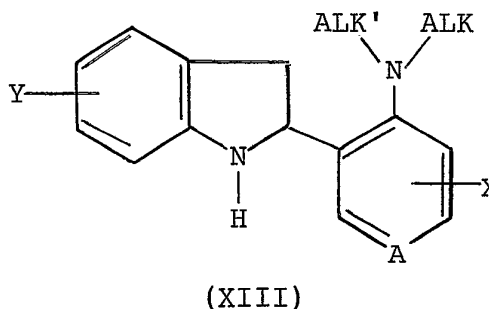
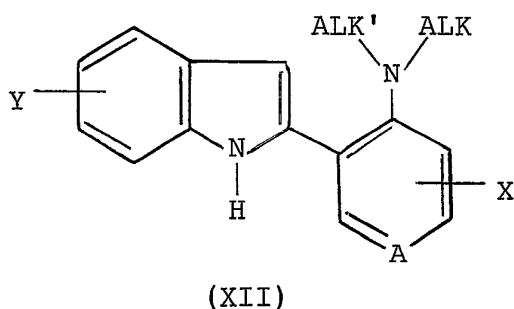
bém ser conduzida com auxílio de um composto de borano-tetrahidrofurano e ácido trifluoroacético num solvente adequado como por exemplo tetrahidrofurano e a uma temperatura de 0 a 30°C.

FASE H:

Para se introduzir um grupo alquilo no grupo pendente -NH<sub>2</sub> do composto com a fórmula VI ou IX, é conveniente efectuar a alquilação do grupo -NH<sub>2</sub> do composto com a fórmula III do modo habitual conhecido e efectuar as fases B, C e G anteriores da forma descrita acima para se obterem os compostos com a fórmula X ou XI, respectivamente (em que ALK significa um grupo alquilo).



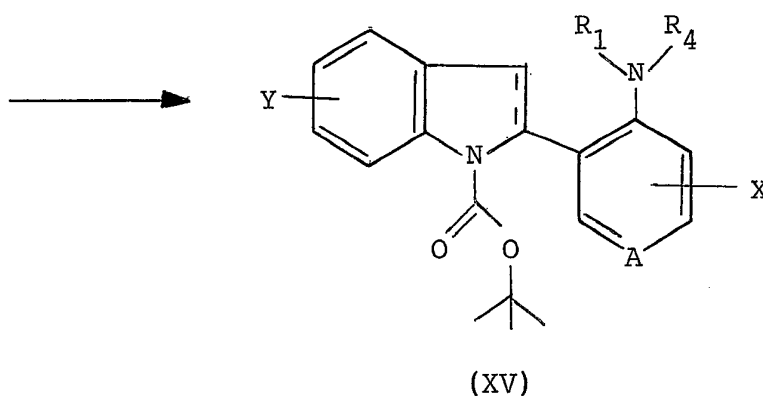
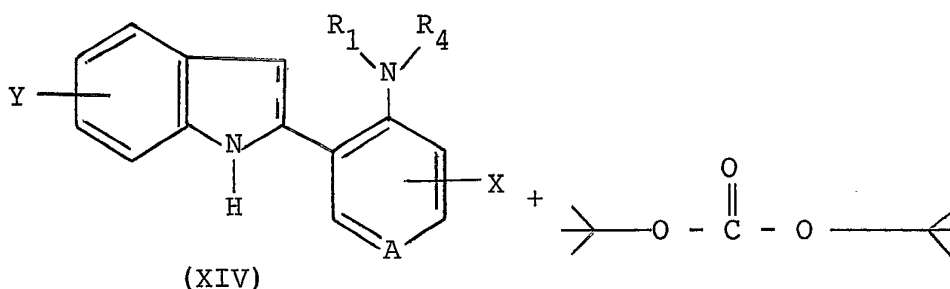
Pode introduzir-se um segundo grupo alquilo no grupo amino secundário pendente do composto com a fórmula X ou XI de modo essencialmente idêntico ao acima descrito para se obter um composto com a fórmula XII ou XIII, respectivamente (em que ALK' é um grupo alquilo que pode ser igual ou diferente de ALK).



FASE I:

Faz-se reagir um composto com a fórmula XIV

obtido de uma das fases anteriores em que  $R_4$  é hidrogênio, alquilo inferior ou fenilo com  $(CH_3)_3COC(O)OC(CH_3)_3$  para se obter um composto com a fórmula XV.



A reacção acima referida é tipicamente conduzida na presença de um solvente adequado como por exemplo diclorometano a uma temperatura de 0 a 30°C. Esta FASE pode ser considerada um caso especial da FASE J descrita a seguir.

#### FASE J:

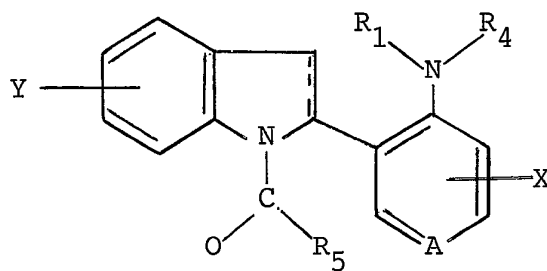
Para introduzir um grupo alquilcarbonilo, arilalquil inferior carbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilalcoxi inferior carbonilo ou arilcarbonilo com a fórmula  $R_5-CO-$  em que  $R_5$  é alquilo, arilalquilo inferior, arilo, alcoxi, arilalcoxi inferior ou ariloxi, no grupo amino do indole ou indolina com a fórmula XIV, assumindo que um ou ambos os radicais  $R_1$  e  $R_4$  é hidrogênio e  $R_4$  não é formilo (assim o grupo  $-N \begin{matrix} R_1 \\ R_4 \end{matrix}$  pode

ser escrito como  $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -N \\ | \\ H \end{matrix}$ , em primeiro lugar, o grupo  $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -N \\ | \\ H \end{matrix}$  é convertido para  $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -N \\ | \\ CO-O-CH_2-C_6H_5 \end{matrix}$  com a ajuda de cloreto

de benziloxicarbobilo ou N-(benziloxicarbonilo) succinimida de modo habitual conhecido, e em segundo lugar, substituir-se o hidrogênio do amino da indole ou indolina por  $-CO-R_5$  de modo habitual conhecido, e em terceiro lugar, submeter-se o produto resultante a uma reacção de hidrogenólise conduzida de modo habitual conhecido para converter de novo o grupo protegido

$\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -N \\ | \\ CO-O-CH_2-C_6H_5 \end{matrix}$  para o grupo original  $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -N \\ | \\ H \end{matrix}$ . Quando o

grupo  $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -N \\ | \\ R_4 \end{matrix}$  com a fórmula XIV não contiver qualquer hidrogênio ou já contiver um grupo formilo, o procedimento de protecção acima descrito não é necessário, mas em seu lugar a substituição do hidrogênio do anel de amino é conduzida directamente. Deste modo, obtém-se um composto com a Fórmula XVI.

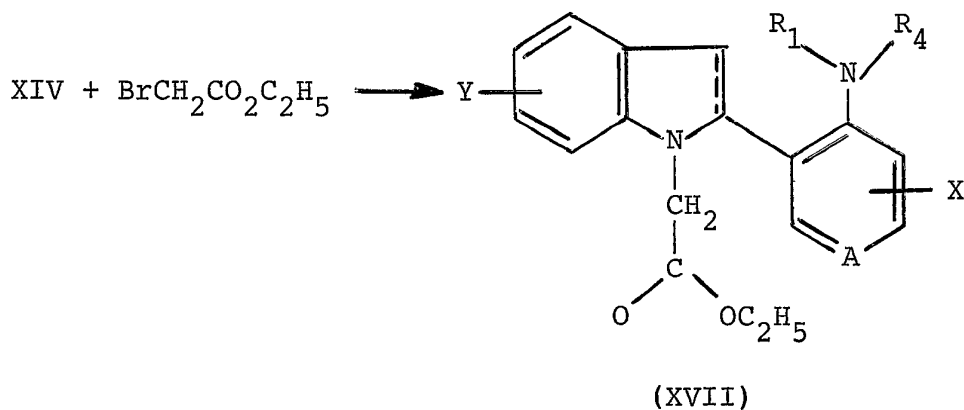


(XVI)

FASE K:

Faz-se reagir um composto com a fórmula XIV com bromoacetato de etilo para substituir o hidrogênio do anel de amino com um grupo etoxicarbonilmetilo para se obter um composto com a Fórmula XVII. Quando necessário, o grupo amino pendente é protegido e o grupo protector é depois reduzido de for-

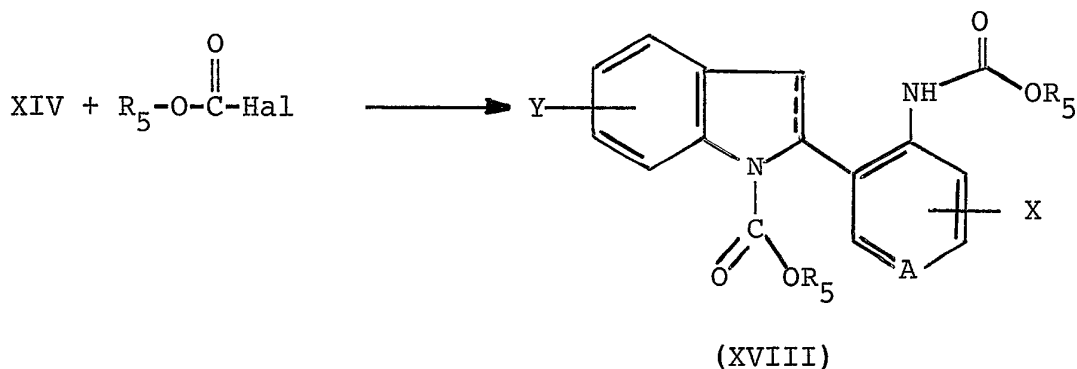
ma substancialmente idêntica à descrita na FASE J acima descrita.



A reacção acima descrita é tipicamente conduzida na presença de carbonato de potássio, de um solvente adequado como por exemplo dimetilformamida a uma temperatura de 5 a 80°C.

FASE L:

Faz-se reagir um composto XIV preferivelmente com pelo menos dois (2) equivalentes de um composto com a fórmula  $R_5-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Hal$ , em que Hal é cloro ou bromo para se obter um composto com a fórmula XVIII

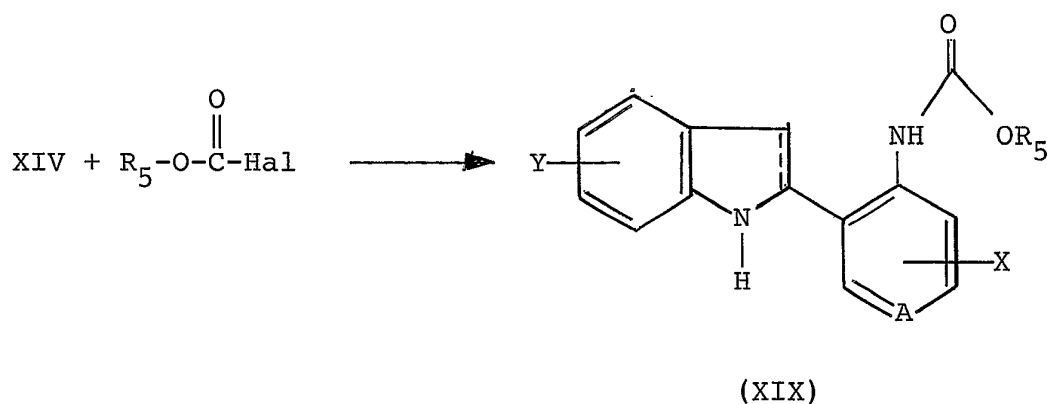


A reacção acima referida é tipicamente conduzida na presença de uma amina adequada como por exemplo trietilamina e de um solvente adequado como por exemplo diclorometano

a uma temperatura de 0 a 30°C.

FASE M:

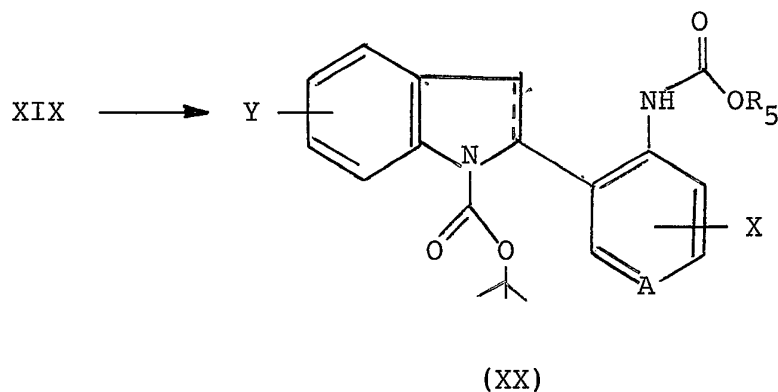
Faz-se reagir um composto com a fórmula XIV com cerca de um (1) equivalente (ou menos) de um composto com a fórmula  $R_5-O-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-\text{Hal}$  em que Hal é Cl ou Br para se obter um composto com a Fórmula XIX.

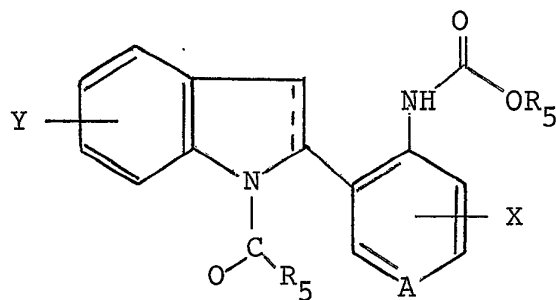


A reacção acima referida é conduzida de forma essencialmente idêntica à da FASE L.

FASE N:

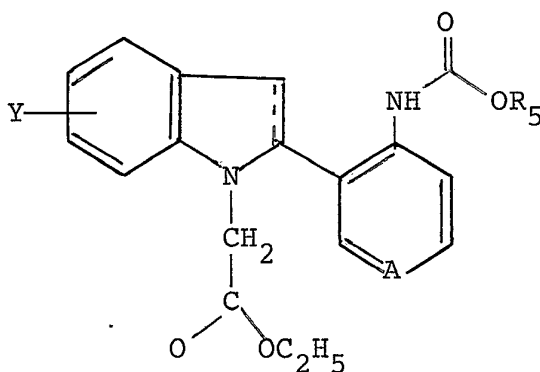
Faz-se reagir um composto com a fórmula XIX segundo numa fase de reacção substancialmente igual à das FASES I, J ou K para se obter um composto com a fórmula XX, XXI ou XXII seguintes.





ou

(XXI)



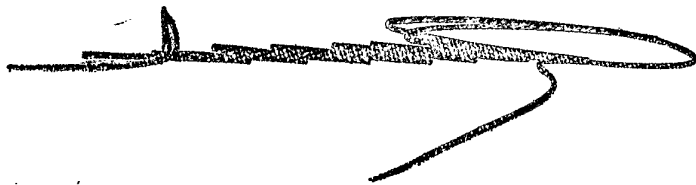
(XXII)

Os compostos com a Fórmula I de acordo com esta invenção são úteis como agentes tópicos para o tratamento de doenças da pele. As actividades dermatológicas dos compostos desta invenção foram avaliadas com referência aos seguintes métodos.

#### MÉTODOS DE ENSAIO DERMATOLÓGICO

##### Edema da Pata Induzido por Fosfolipase A<sub>2</sub> (PIPE)

Mediu-se a capacidade dos compostos para evitarem o edema da pata induzido por naja (veneno de cobra) fosfolipase A<sub>2</sub> em ratos Wistar machos (100-125 g). Injectou-se PLA<sub>2</sub> (3 unidades/pata) isoladamente ou com 0,1M do composto de ensaio na região subplantar do calcanhar da pata esquerda do



rato. Imediatamente a injeção e duas horas após a administração mergulhou-se a pata num banho de mercúrio e mediu-se o deslocamento da pata num registador através de uma sonda. (Padrão: hidrocortisona  $ED_{50}=0,46M$ ). Ver Giessler, A.J. e col., Agents and Actions, Vol. 10, Trends in Inflation Research (1981), p. 195.

#### Edema da Orelha Induzido pelo Ácido Araquidónico (AAEE)

O objectivo deste ensaio era determinar a capacidade de um composto aplicado topicamente para evitar o edema da orelha do rato induzido pela aplicação tópica de ácido araquidónico. Ratos Webster Swiss fêmeas receberam veículo ou o composto de ensaio (1,0 mg/orelha) em ambas as orelhas (10  $\mu$ l na parte externa e interna da orelha). Passados 30 minutos, a orelha direita de todos os grupos recebeu o ácido araquidónico (4 mg/orelha) e a orelha esquerda recebeu apenas veículo. Após mais 1 hora, sacrificaram-se os ratos e retirou-se um pedaço da orelha (4 mm de cada orelha). Determinou-se a diferença dos pesos dos pedaços retirados da orelha esquerda e direita para cada animal para avaliar a actividade. (Padrão: indometacina  $ED_{50}=1,5$  mg/orelha). Ver Yong, J.M. e col., Invest. Dermatol., 80, (1983) pp 48-52.

#### Edema da orelha Induzido por TPA (TPAEE)

O objectivo deste ensaio era determinar a capacidade de um composto aplicado topicamente para evitar o edema da orelha induzido por aplicação tópica TPA de (12-miristato acetato de forbol). Ratos Webster Swiss fêmeas receberam topicamente TPA (10  $\mu$ g/orelha) na orelha direita a veículo na orelha esquerda. Aplicou-se o composto de ensaio (10  $\mu$ g/orelha) a ambas as orelhas. Passadas 5 horas, sacrificaram-se os animais e foi retirado um pedaço de cada orelha (4 mm). Determinou-se a diferença dos pesos dos pedaços da orelha direita e esquerda para avaliar a actividade. (Padrão: hidrocortisona  $ED_{50}=47$   $\mu$ g/orelha). Ver Yong, J.M. e col., J.Invest. Dermatol., 80 (1983) pp. 48-52.



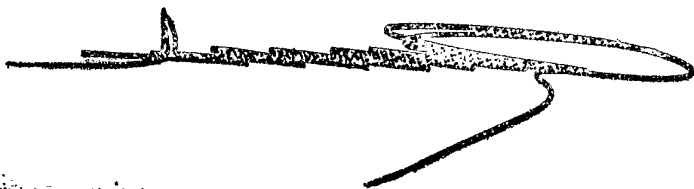
Apresentam-se na Tabela 1 as actividades dermatológicas para alguns dos compostos desta invenção.

<u>TABELA 1</u>			
<u>Composto</u>	<u>PIPE*</u>	<u>TPAEE*</u>	<u>AAEE*</u>
	0,1 M	10 µg	1 mg
2-(2-amino-5-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-indole	-55%		-36%
2-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-indole		-60%	
2,2-dimetil-N-[2-(1H-indol-2-il)fenil]propanamida	-43%		
2,2-dimetil-N-[2,3-dihidro-1H-indol-2-il)fenil]propanamida	-51%		
2-(2-aminofenil)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indole	-48%		
1-(1,1-dimetiletóxi-carbonil)-2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-indole	-46%	-49%	
2-[2-(octiloxicarbonil-amino)-fenil]-2,3-dihidro-1H-indole			-43%

\* diferença no edema vs. controlo

Os exemplos dos compostos desta invenção incluem:

- 2-(4-amino-3-piridinil)-1H-indole;
- 2-(2-aminofenil)-5-metoxi-1H-indole;



2-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-indole;  
2-(2-amino-4-trifluorometilfenil)-1H-indole;  
N-[2-(1H-indol-2-il)-4-clorofenil]formamida;  
2-(2-metilamino-5-clorofenil)-1H-indole;  
2,2-dimetil-N-[2-(1H-indol-2-il)fenil]propanamida;  
2-[4-(octiloxicarbonil)amino-3-piridinil]-1H-indole;  
2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-(2-amino-5-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-(2-aminofenil)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-(2-amino-5-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-indole;  
2,3-dihidro-2-(2-metilamino-5-clorofenil)-1H-indole;  
2,3-dihidro-2-(2-amino-4-trifluorometilfenil)-1H-indole;  
2-(2-aminofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indole;  
2,2-dimetil-N-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)fenil]propanamida;  
2,2-dimetil-N-[2-(5-metoksi-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)fenil]propanamida;  
2,2-dimetil-N-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-4-clorofenil]propanamida;  
2,2-dimetil-N-[2-(5-bromo-2,2-dihidro-1H-indol-2-il)fenil]propanamida;  
2-[2-(metoxicarbonilamino)fenil]-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-[2-(octiloxicarbonilamino)fenil]-2,3-dihidro-1H-indole;  
2,2-dimetil-N-[2-(2,3-dihidro-1-metil-1H-indol-2-il)fenil]propanamida;  
1-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)-2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-indole;  
2,2-dimetil-N-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)fenil]propanamida;  
2,2-dimetil-N-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-4-clorofenil]propanamida;  
2,2-dimetil-N-[2-[2,3-dihidro-1-(etoxicarbonil)metil-1H-indol-fenil]propanamida;  
2,2-dimetil-N-[4-cloro-2-[2,3-dihidro-1-(etoxicarbonil)metil-2-il]fenil]propanamida;  
1-metoxicarbonil-2-[2-(metoxicarbonil)aminofenil]-2,3-dihidro-1H-indole;



1-(2,2-dimetiletóxicarbonil)-2-[2-(1,1-dimetiletóxicarbonil)-aminofenil]-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-(2-amino-3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-(2-amino-5-hidroxifenil)-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-(2-amino-5-bromofenil)-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-(2-amino-4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-(2-amino-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-5-nitro-1H-indole;  
2-(2-aminofenil)-5-amino-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-(2-aminofenil)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-(2-amino-5-bromofenil)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-(2-aminofenil)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-[2-fenóxicarbonil) amino-4-(trifluorometil) fenil]-2,3-dihidro-1H-indole;  
2-[2-(1,1-dimetiletóxicarbonil) amino-5-clorofenil]-2,3-dihidro-1H-indole; e  
2-(2-amino-5-clorofenil)-2,3-dihidro-5-metoxi-1H-indole;

Os seguintes exemplos são apresentados para ilustrarem esta invenção:

#### EXEMPLO 1

#### 1-(4-Amino-3-piridinil)etanona

Adicionaram-se gota a gota 200 ml de cloreto de metilmagnésio 3,0 M em THF a uma solução de 17,72 g (4-amino-3-piridinil)carbonitrilo em 400 ml de THF (tetrahidrofurano) a 0°C. Após a adição completa, deixou-se a mistura reaccional arrefecer para a temperatura ambiente e agitou-se durante 24 horas. Parou-se a reacção com água. Adicionou-se uma solução saturada de ácido oxálico (350 ml) e em seguida refluxou-se a mistura durante uma hora e meia. Tornou-se básica esta mistura com solução diluída de NaOH, e extraiu-se com EtOAc. Lavou-se o extracto com uma solução saturada de NaCl, secou-se (MgSO<sub>4</sub>), e concentrou-se para se obterem 16,14 g de um sólido. A purificação de 1,5 g por cromatografia rápida e recristalização de to-

lueno produziu 0,71 g de um sólido, p.f. 161-163°C.

ANÁLISE:

Calculada para  $C_7H_8N_2O$ : 61,75%C 5,92%H 20,57%N

Determinada: 62,09%C 5,83%H 20,34%N

EXEMPLO 2

1-(4-Amino-3-piridinil)etanona fenilhidrazona

Adicionou-se fenilhidrazina (4,0 ml) a 5,00 g de 1-(4-amino-3-piridinil)etanona, e agitou-se a mistura a 100°C durante 17 horas. Seguiu-se um procedimento semelhante utilizando 4,0 g de 1-(4-amino-3-piridinil)etanona e 3,20 ml de fenilhidrazina. Combinaram-se os produtos das duas reacções e purificou-se por cromatografia rápida para se obterem 9,74 g de um sólido. Recristalizaram-se 1,24 g de  $CH_3OH$ /água para se obterem 0,28 g de um sólido, p.f. 168-170°C.

ANÁLISE:

Calculada para  $C_{13}H_{14}N_4$ : 69,00%C 6,24%H 24,76%N

Determinada: 68,78%C 6,27%H 24,53%N

EXEMPLO 3

2-Aminoacetofenona-3-clorofenilhidrazona

Refluxou-se durante uma hora uma mistura de 3,12 g de 2-aminoacetofenona e 3,29 g de 3-clorofenilhidrazina em 4 ml de HOAc e 20 ml de EtOH. Diluiu-se com água a mistura reaccional arrefecida e recolheu-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se para se obterem 5,16 g de um sólido. Recristalizou-se de metanol para se obterem 2,12 g de um sólido, p.f. 131-134°C.

ANÁLISE:

Calculado para  $C_{14}H_{14}ClN_3$ : 64,74%C 5,43%H 16,18%N

Determinado: 64,41%C 5,38%H 16,00%N



EXEMPLO 4

2-Aminoacetofenona 4-clorofenilhidrazona

Refluxou-se durante uma hora uma mistura de 10,43 g de 2-aminoacetofenona e 11,0 g de 4-clorofenilhidrazina em 30 ml de EtOH e 10 ml de HOAc. Diluiu-se com água a mistura reaccional arrefecida e recolheu-se o precipitado, lavou-se com água, secou-se para se obterem 16,83 g de um sólido. Recristalizou-se de metanol para se obterem 3,48 g de um sólido, p.f. 109-112°C.

ANÁLISE:

Calculada para $C_{14}H_{14}ClN_3$ :	64,74%C	5,43%H	16,18%N
Determinada:	64,92%C	5,40%H	16,17%N

EXEMPLO 5

2-Amino-5-bromoacetofgenona 3-clorofenilhidrazona

Refluxou-se durante 45 minutos uma mistura de 3,77 g de 2-amino-5-bromoacetofenona e 2,59 g de 3-clorofenilhidrazina em 20 ml de EtOH e 4 ml de HOAc. Diluiu-se a mistura reaccional arrefecida com 120 ml de água, e recolheu-se o precipitado, lavou-se com água, e secou-se para se obterem 5,40 g de um sólido. Recristalizou-se de metanol para se obterem 1,42 g de um sólido, p.f. 115-117°C.

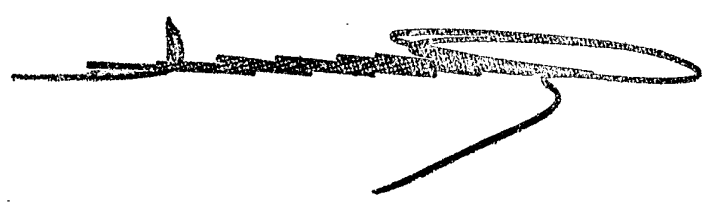
ANÁLISE:

Calculada para $C_{14}H_{13}BrClN_3$ :	49,66%C	3,81%H	12,41%N
Determinada:	49,61%C	4,07%H	12,21%N

EXEMPLO 6

2-Amino-5-bromoacetofenona-4-clorofenilhidrazona

Refluxou-se durante 45 minutos uma mistura de 2,00 g 2-amino-5-bromoacetofenona e 1,34 g de 4-clorofenil-



hidrazina em 6 ml de EtOH e 15 ml de HOAc. Diluiu-se a mistura reaccional arrefecida com água, e recolheu-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se para se obterem 2,83 g. Recristalizou-se de metanol para se obterem 1,42 g de um sólido, p.f. 191-193°C.

ANÁLISE:

Calculada para $C_{14}H_{13}BrClN_3$ :	49,66%C	3,87%H	12,41%N
Determinada:	49,39%C	3,85%H	12,19%N

EXEMPLO 7

2-Aminoacetofenona-4-metoxifenilhidrazona

Produziu-se p-metoxifenilhidrazina localmente por titulação de 10 g de p-metoxifenilhidrazina. HCl em 65 ml de EtOH com uma solução de 21% de peso de etóxido de sódio em EtOH utilizando o indicador fenolftaleína. Adicionaram-se ácido acético (12 ml) e 7,04 g de 2-aminoacetofenona e em seguida refluxou-se a mistura resultante durante uma hora. Diluiu-se com água a mistura reaccional arrefecida, e recolheu-se o precipitado, lavou-se com água e hexano, e secou-se para se obterem 10,01 g de um sólido, p.f. 99-103°C (dec.)

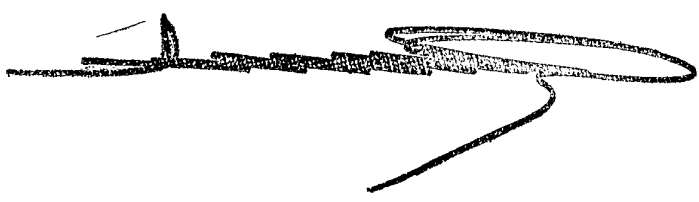
ANÁLISE:

Calculada para $C_{15}H_{17}N_3O$ :	70,56%C	6,71%H	16,46%N
Determinada:	70,29%C	6,63%H	16,02%N

EXEMPLO 8

2-Amino-5-cloroacetofenona 4-metoxifenilhidrazona

Obteve-se p-metoxifenilhidrazina localmente por adição de 30 ml de uma solução de 21% de peso de etóxido em EtOH a 11,32 g de p-metoxifenilhidrazina ·HCl em 80 ml de EtOH utilizando a fenolftaleína como um indicador.



Adicionaram-se à mistura anterior 38 ml de HOAc e 10 g de 2-amino-5-cloroacetofenona e refluxou-se em seguida esta mistura durante uma hora e meia. Diluiu-se com água a mistura reaccional arrefecida, e recolheu-se o precipitado resultante, lavou-se com água e hexano, e secou-se para se obterem 14,05 g de um sólido. Recristalizou-se de MeOH/água para produzir 7,60 g de um sólido, p.f. 124-128°C (dec.).

ANÁLISE:

Calculada para $C_{15}H_{16}ClN_3O$ :	62,18%C	5,57%H	14,50%N
Determinada:	62,16%C	5,45%H	14,15%N

EXEMPLO 9

2-Amino-5-metoxiacetofenona fenilhidrazona

Refluxou-se durante uma hora uma mistura de 8,3 g de 2-amino-5-metoxiacetofenona, 5,2 ml de fenilhidrazina, 3 ml de HOAc e 25 ml de EtOH. Arrefeceu-se o precipitado formado. Este foi recolhido, lavado com EtOH e hexano, e seco para se obterem 8,9 g de um sólido, p.f. 118-120°C.

ANÁLISE:

Calculada para $C_{15}H_{17}N_3O$ :	70,56%C	6,71%H	16,46%N
Determinada:	70,29%C	6,74%H	16,45%N

EXEMPLO 10

2-Amino-4-trifluorometilacetofenona fenilhidrazona

Adicionaram-se 2,4 ml de fenilhidrazina a uma solução de 4,50 g de 2-amino-4-trifluorometilacetofenona e 10 ml de ácido acético em 70 ml de EtOH. Refluxou-se a solução resultante durante duas horas e meia. Diluiu-se com gelo, arrefeceu-se a mistura reaccional, lavou-se o sólido precipitado com água e hexano. Recristalizou-se de MeOH/água para se obterem 2,58 g de um sólido, p.f. 129-132°C.

### ANÁLISE

Calculada para $C_{15}H_{14}F_3N_3$ :	61,43%C	4,81%H	14,33%N
Determinada:	61,29%C	4,90%H	14,38%N

### EXEMPLO 11

#### 2-Acetamido-5-cloroacetofenona 4-metoxifenilhidrazona

Obteve-se p-metoxifenilhidrazina localmente pela adição de 25 ml de uma solução de 21% de peso de etóxido de EtOH a 9,07 g de p-metoxifenilhidrazina ·HCl em 100 ml de EtOH utilizando fenolftaleína com um indicador.

Adicionaram-se à mistura anterior 38 ml de HOAc e em seguida 10,00 de 2-acetamido-5-cloroacetofenona. Re-fluxou-se a mistura durante duas horas e eluiu-se com água a mistura reaccional arrefecida para precipitar um sólido. Em seguida recolheu-se este sólido, lavou-se com água e hexano, e recriсталizou-se de MeOH para se obterem 3,16 g de um sólido p.f. 190-195°C desc..

### ANÁLISE:

Calculada para $C_{17}H_{18}ClN_3O_2$ :	61,54%C	5,47%H	12,66%N
Determinada:	61,38%C	5,54%H	12,56%N

### EXEMPLO 12

#### 2-(4-Amino-3-piridinil)-1H-indole

Adicionou-se em porções 1-(4-amino-3-piridinil)etanol fenilhidrazona (4,5 g) a 90 g de ácido polifosfórico a 100°C numa atmosfera de azoto. Após a adição completa, ajustou-se a temperatura a 125°C, e agitou-se a mistura por mais uma hora e meia. Adicionou-se água à mistura, tornou-se básica com NH<sub>4</sub>OH a 38%, e extraiu-se com acetato de etilo. Combinaram-se os extractos, lavaram-se com solução saturada de NaCl, e concentraram-se para se obterem 4,13 g de um sólido. Purifica-





2-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-indole como um sólido p.f. 97-99°C.

Adicionar am-se 1,8 g de NaCNBH<sub>3</sub> a uma solução de 1,8 g de 2-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-indole em 60 ml de ácido acético a 15°C, e agitou-se esta mistura à temperatura ambiente durante a noite. Depois de se deitad em excesso de NaOH a 50% em gelo, extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, secou-se (MgSO<sub>4</sub>), concentrou-se e efectuou-se a cromatografia rápida utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente para se obterem 0,6 g de um sólido, p.f. 99-101°C.

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O:	75,61%C	5,92%H	11,76%N
Determinada:	75,57%C	6,00%H	11,58%N

EXEMPLO 15

2-(2-Amino-4-trifluorometilfenil)-1H-indole

Adicionou-se em porções 2-amino-4-trifluorometilacetofenona fenilhidrazona (10 g) a 200 ml de ácido polifosfórico a 120°C em N<sub>2</sub>. Manteve-se a temperatura entre 120°C e 140°C. Após a adição completa, agitou-se a mistura durante mais trinta minutos à temperatura anterior e em seguida adicionou-se a excesso de água com agitação. Recolheu-se o sólido precipitado e triturou-se com solução 1:1 NH<sub>4</sub>OH/água.

Colheu-se o sólido resultante, lavou-se com água e hexano, e secou-se. Purificou-se por cromatografia rápida para se obter um sólido, que se recristalizou de EtOH/água para se obterem 2,66 g de um sólido, p.f. 164-166°C.

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> :	65,22%C	4,01%H	10,14%N
Determinada:	65,10%C	3,94%H	10,09%N

EXEMPLO 16



N-[2-(1H-Indol-2-il)-4-clorofenil]formamida

Adicionaram-se 5,4 ml de ácido fórmico e 11,1 g de 1,3-diciclohexilcarbodiimida a uma solução de 10,0 g de 2-(2-amino-4-clorofenil)indole em 230 ml de THF. Agitou-se a mistura resultante durante um dia à temperatura ambiente. Em seguida filtrou-se, lavou-se com NaHCO<sub>3</sub> a 7,5%, água e com solução saturada de NaCl, secou-se (MgSO<sub>4</sub>), e concentrou-se para se obter uma goma. Purificou-se por cromatografia rápida para se obterem 4,84 g de um sólido. Recristalizou-se de etanol/água para se obterem 2,72 g de um sólido, p.f. 129-131°C.

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O:	66,55%C	4,10%H	10,35%N
Determinada:	66,12%C	4,10%H	10,34%N

EXEMPLO 17

2-(2-Metilamino-5-clorofenil)-1H-indolo


Adicionou-se um total de LiAlH<sub>4</sub> 1M em THF a uma solução de 15,37 g de N-[2-(1H-indol-2-il)-4-clorofenil]-formamida em 230 ml de THF, enquanto a temperatura foi mantida inferior a 20°C. Agitou-se a mistura resultante durante três horas à temperatura ambiente e em seguida arrefeceu-se com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (140 ml). Em seguida filtrou-se através de celite, secou-se (MgSO<sub>4</sub>), e concentrou-se para se obter um sólido. Purificou-se por HPLC utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano (2:3) como eluente para se obterem 7,45 g de um sólido, p.f. 123-126°C.

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> :	70,18%C	5,10%H	10,19%N
Determinada:	70,17%C	5,07%H	10,92%N

EXEMPLO 18

2,2-Dimetil-N-[2-(1H-indol-2-il)fenil]propanamida



Adicionaram-se gota a gota 3,27 ml de cloreto de trimetilacetilo a 15°C a uma mistura de 5,00 g de 2-(2-aminofenil)-1H-indole, 13,08 g de NaDac·3H<sub>2</sub>O, 35 ml de água e 200 ml de HOAc. Após adição completa, agitou-se a mistura reaccional durante quatro horas à temperatura ambiente. Adicionou-se água para precipitar uma goma castanha que se extraiu em CH<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>. Lavou-se a fase orgânica com H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> a 7,5%, e solução saturada de NaCl, secou-se (MgSO<sub>4</sub>), e concentrou-se para se obterem 5,87 g de goma. Fez-se a cromatografia rápida utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para se obterem 3,12 g de um sólido, p.f. 132-136°C.

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O:	78,05%C	6,89%H	9,58%N
Determinada:	77,71%C	6,90%H	9,53%N

EXEMPLO 19

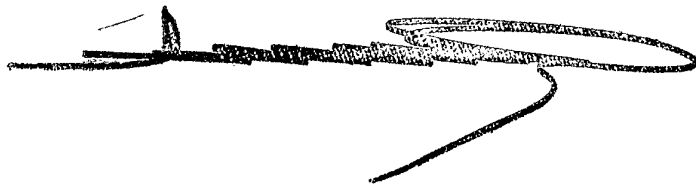
2-[4-(Octiloxicarbonil)amino-3-piridinil]-1H-indole

Adicionaram-se gota a gota 0,95 g de clorofornato de octilo a uma solução de 1,00 g de 2-(4-amino-3-piridinil)-1H-indole e 1,30 ml de trietilamina em 30 ml de THF a 0°C. Agitou-se a solução durante seis horas à temperatura ambiente e em seguida arrefeceu-se com água. Extrauiu-se a solução com acetato de etilo, e combinaram-se os extractos, lavou-se com uma solução saturada de NaCl, secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e concentrou-se para se obterem 1,76 g de um sólido. Repetiu-se o procedimento utilizando 0,20 g de 2-(4-amino-3-piridinil)-1H-indole para se obterem 0,33 g de um sólido. Combinaram-se os produtos das duas reacções e recristalizou-se de MeOH para se obterem 1,26 g de um sólido, p.f. 157-159°C.

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> :	72,30%C	7,45%H	11,50%N
Determinada:	72,39%C	7,48%H	11,50%N

EXEMPLO 20



2-(2-Aminofenil)-2,3-dihidro-1H-indole

Adicionou-se em várias porções cianoborohidreto de sódio (6,4 g) a uma solução de 6,0 g de 2-(2-aminofenil)-1H-indole em 200 ml de HOAc a 5°C. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se água e concentrou-se a mistura reaccional. Diluiu-se o resíduo com água gelada e tornou-se básico com NaOH a 50%. Extraíu-se esta mistura com Et<sub>2</sub>O e lavaram-se os extractos com água e solução saturada de NaCl, e secou-se (MgSO<sub>4</sub>). Após concentração obtiveram-se 6,1 g de um produto bruto que se cromatografou por HPLC para se obterem 3,05 g de um sólido, p.f. 115-117°C.

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> :	79,96%C	6,71%H	13,33%N
Determinada:	79,88%C	6,77%H	13,12%N

EXEMPLO 21

2-(2-Amino-5-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-indole

Adicionou-se em porções cianoborohidreto de sódio (6,37 g) a uma solução de 7,00 g de 2-(2-amino-5-clorofenil)-1H-indole em 245 ml de HOAc a 15°C. Agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante um dia. Diluiu-se a mistura reaccional e tornou-se básica pela adição de NaOH a 50% em gelo. Extraíu-se a mistura com Et<sub>2</sub>O, e lavaram-se os extractos com água e solução saturada de NaCl e secou-se (MgSO<sub>4</sub>). Após concentração obtiveram-se 6,48 g de uma goma que se cromatografou por HPLC utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano (7:3) como eluente para se obterem 2,56 g de um sólido, p.f. 107-109°C.

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> :	68,71%C	5,35%H	11,45%N
Determinada:	68,52%C	5,34%H	11,30%N

EXEMPLO 22



2-(2-Aminofenil)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indole

Adicionou-se em porções cianoborohidreto de sódio (19,30 g) a uma solução de 20,50 g de 2-(2-aminofenil)-5-metoxi-1H-indole em 1500 ml de ácido acético a 15°C. Agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante um dia. Diluiu-se a mistura reaccional e tornou-se básica pela adição de NaOH a 50% em gelo. Extraíu-se a mistura com acetato de etilo e lavaram-se os extractos com solução saturada de NaCl e secou-se (MgSO<sub>4</sub>). Concentrou-se para se obterem 20,56 g de um sólido. Purificou-se uma porção de 10 g por HPLC para se obterem 2,33 g de um sólido, p.f. 94-98°C (dec.).

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O:	74,97%C	6,71%H	11,66%N
Determinada:	74,94%C	6,86%H	11,49%N

EXEMPLO 23

2-(2-Amino-5-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-indole

Adicionaram-se a ácido polifosfórico (30 ml) pré aquecido a 110°C pequenas porções de 1,95 g de 1-(2-amino-5-metoxifenil)-etanona fenilhidrazona em atmosfera de azoto. Manteve-se a mistura reaccional a 110-120°C durante 45 minutos. Deitou-se esta mistura directamente num excesso de água e tornou-se básica com NH<sub>4</sub>OH concentrado. Extraíu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e concentrou-se para se obterem 1,5 g de 2-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-indole como um sólido, p.f. 97-99°C.

Adicionaram-se 1,8 g de NaCNBH<sub>3</sub> a uma solução de 1,8 g de 2-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-indole em 60 ml de ácido acético a 15°C e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite e em seguida deitou-se num excesso de NaOH a 50% em gelo. Extraíu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, secou-se (MgSO<sub>4</sub>), concentrou-se e fez-se a cromatografia rápida utilizando EtOAc 1%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente para se obterem 0,23 g de um sólido, p.f. 120-123°C

ANÁLISE:

Calculada para $C_{15}H_{16}N_2O$ :	74,97%C	6,71%H	11,66%N
Determinada:	74,48%C	6,63%H	11,32%N

EXEMPLO 24

2,3-Dihidro-2-(2-metilamino-5-clorofenil)-1H-indole

Adicionou-se em porções cianoborohidreto de sódio (4,72 g) a uma solução de 5,36 g de 2-(2-metilamino-5-clorofenil)-1H-indole em 160 ml de HOAc a 10°C. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 20 horas. Em seguida diluiu-se e adicionou-se a um excesso de NaOH a 50% em gelo. Extrauiu-se a mistura com  $CH_2Cl_2$ , e lavaram-se os extractos com uma solução saturada de NaCl e secou-se ( $MgSO_4$ ). Concentrou-se para se obterem 5,31 g de um sólido. Purificou-se por HPLC utilizando  $CH_2Cl_2$ /hexano (1:1) como eluente para se obterem 2,65 g de um sólido, p.f. 106-108°C.

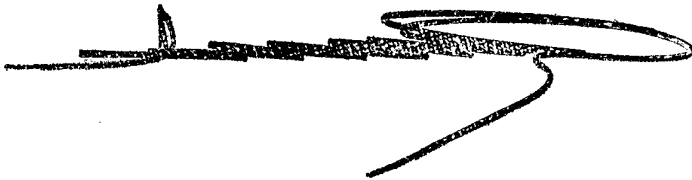
ANÁLISE:

Calculada para $C_{15}H_{15}ClN_2$ :	69,63%C	5,84%H	10,83%N
Determinada:	69,75%C	5,87%H	10,61%N

EXEMPLO 25

2,3-Dihidro-2-(2-amino-4-trifluorometilfenil)-1H-indole

Adicionou-se gota a gota um complexo de boro-tetrahidrofurano (1,0 M, 130 ml) a uma solução de 90 ml de THF e 90 ml de TFA (ácido trifluoroacético) a -5°C, e em seguida adicionaram-se 17,93 g de 2-(2-amino-4-trifluorometilfenil)-1H-indole. Agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante a noite. Arrefeceu-se a mistura reaccional com água e tornou-se básica com NaOH a 50%. Extrauiu-se a solução com  $Et_2O$ . Lavou-se a fase orgânica com água e solução saturada NaCl, secou-se ( $MgSO_4$ ), e concentrou-se para se obterem 3,65 g de um sólido. Purificou-se por HPLC e recristalizou-se de MeOH/água



para se obterem 1,93 g de um sólido p.f. 152-154°C.

ANÁLISE:

Calculada para $C_{15}H_{13}F_3N$ :	64,74%C	4,71%H	10,07%N
Determinada:	64,67%C	4,63%H	9,95%N

EXEMPLO 26

2-(2-Aminofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indole

Adicionou-se gota a gota uma solução de 5,25 g de 2-(2-aminofenil)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indole em 115 ml de  $CH_2Cl_2$  a 90,4 ml de  $BBr_3$  1,0 M, em  $CH_2Cl_2$  a 0°C. Agitou-se a solução a 0-5°C durante uma hora, e em seguida arrefeceu-se pela adição gota a gota de 135 ml de água. Adicionou-se gota a gota um total de 400 ml de  $NaHCO_3$  a 7,5% e agitou-se a solução resultante durante 30 minutos. Em seguida tornou-se básica para um pH de ~9 com  $K_2CO_3$  e extraiu-se com EtOAc. lavaram-se os extractos com solução saturada de NaCl, secou-se ( $MgSO_4$ ), e concentrou-se para se obterem 5,10 g de um sólido. Triturou-se com EtOAc a 5%/  $CH_2Cl_2$  e recristalizou-se de MeOH/água para se obterem 1,00 g de um sólido, p.f. 169-171°C.


ANÁLISE:

Calculada para $C_{14}H_{14}N_2O$ :	74,31%C	6,24%H	12,38%N
Determinada:	74,21%C	6,25%H	12,39%N

EXEMPLO 27

2,2-Dimetil-N-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)fenil]propanamida

Adicionou-se gota a gota cloreto de trimetilacetilo (3,6 ml) a uma solução de 5,8 g de 2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-indole e 4,3 ml de  $Et_3N$  em 75 ml de  $CH_2Cl_2$  com arrefecimento em banho de gelo. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante trinta minutos e em seguida arrefeceu-se com água. Lavou-se o extracto orgânico com água, solução



saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e solução saturada de  $\text{NaCl}$  e secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ). Concentrou-se para se obterem 7,7 g de um produto bruto em que se fez a cromatografia rápida utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente para se obterem 4,9 g de um sólido, p.f. 175-178°C.

ANÁLISE:

Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ :	77,51%C	7,53%H	9,52%N
Determinada:	77,67%C	7,52%H	9,65%N

EXEMPLO 28

2,2-Dimetil-N-[2-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-fenil]propanamida

Adicionou-se gota a gota cloreto de trimetilacetilo (2,40 ml) a uma solução de 4,68 g de 2-(2-aminofenil)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indole e 3,00 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  em 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0°C. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante duas horas e em seguida arrefeceu-se com água. Lavou-se o extracto orgânico com  $\text{NaHCO}_3$  a 7,5% e solução saturada de  $\text{NaCl}$ , secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ), e concentrou-se para se obterem 5,59 g de um sólido cristalino. Recristalizou-se de  $\text{MeOH}/\text{água}$  para se obterem 2,38 g de um sólido, p.f. 117-119°C.


ANÁLISE:

Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ :	74,05%C	7,46%H	8,63%N
Determinada:	74,15%C	7,48%H	8,65%N

EXEMPLO 29

2,2-Dimetil-N-[2-(2,3-dihidro-1H-indole-2-il)-4-clorofenil]propanamida

Adicionaram-se 3,14 ml de trietilamina e em seguida gota a gota 5,52 ml de cloreto de trimetilacetilo a uma solução de 5,00 g de 2-(2-amino-5-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-indole em 70 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 10°C. Agitou-se a solução resultante durante uma hora a 10°C e em seguida arrefeceu-se com água. Se-



parou-se a fase orgânica, lavou-se com  $\text{NaHCO}_3$  a 7,5% e solução saturada de  $\text{NaCl}$ , secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ), e concentrou-se para se obterem 5,67 g de um sólido. Recristalizou-se de ciclohexano para se obterem 3,09 g de um sólido, p.f. 195-198°C.

ANÁLISE:

Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$ :	69,39%C	6,44%H	8,52%N
Determinada:	69,37%C	6,44%H	8,35%N

EXEMPLO 30

2,2-Dimetil-N-[2-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)fenil]propanamida

Adicionou-se gota a gota uma solução de 4,0 g N-bromossuccinimida em 40 ml de DMF (dimetilformamida) anidra a 5°C (banho de gelo) durante 20 minutos a uma solução de 6,0 g de 2,2-dimetil-N-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)fenil]propanamida em 60 ml de DMF. Após agitação adicional durante uma hora, deitou-se a solução resultante num excesso de água e recolheu-se o sólido precipitado, lavou-se e retomou-se em  $\text{Et}_2\text{O}$ . lavou-se o extracto com água e solução salina, secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrou-se para se obterem 7,2 g de um sólido. Recristalizou-se de ciclohexano para se obterem 2,2 g de cristais, p.f.173-175°C.


ANÁLISE:

Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2$ :	61,13%C	5,67%H	7,51%N
Determinada:	60,97%C	5,71%H	7,41%N

EXEMPLO 31

2-[2-metoxicarbonilamino)fenil]-2,3-dihidro-1H-indole

Adicionou-se gota a gota cloroformato de metilo (3,80 ml) a uma solução de 10,34 g de 2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-indole e 8,40 ml de piridina em 190 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0°C. Agitou-se a solução durante cinco horas e meia a 0°C, e em se



guida arrefeceu-se com água. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com HCl a 5% e solução saturada de NaCl, secou-se ( $MgSO_4$ ), e concentrou-se para se obterem 7,92 g de um sólido. Repetiu-se o procedimento utilizando 3,00 g de 2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-indole para se obterem 1,67 g de um sólido. Combinaram-se os sólidos das duas reacções e purificaram-se por HPLC. Recristalizou-se de MeOH/água para se obterem 2,20 g de um sólido p.f. 125-128°C.

ANÁLISE:

Calculada para $C_{16}H_{16}N_2O_2$ :	71,62%C	6,01%H	10,44%N
Determinada:	71,79%C	6,05%H	10,43%N

EXEMPLO 32

2-[2-(Octiloxicarbonilamino)fenil]-2,3-dihidro-indole

Adicionou-se gota a gota cloroformato de octilo (2,00 ml) a uma solução de 2,15 g de 2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-indole e 2,00 ml de piridina em 35 ml de  $CH_2Cl_2$  a 0°C. Agitou-se a mistura durante cinco horas a 0°C e em seguida arrefeceu-se com água. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com HCl a 5% e solução saturada de NaCl, secou-se ( $MgSO_4$ ), e concentrou-se para se obter um sólido. Purificou-se por cromatografia rápida utilizando  $CH_2Cl_2$ /hexano (1:2) como eluente para se obterem 1,74 g de um sólido, p.f. 99-102°C.


ANÁLISE:

Calculada para $C_{23}H_{30}N_2O_2$ :	75,38%C	8,25%H	7,64%N
Determinada:	75,31%C	8,29%H	7,30%N

EXEMPLO 33

2-2-Dimetil-N-[2-(2,3-dihidro-1-metil-1H-indol-2-il)fenil]propanamida

Adicionaram-se 3,64 ml de iodometano a uma mistura de 9,40 g de  $K_2CO_3$  e 10,05 g de 2,2-dimetil-N-[2-(2,3-di-



hidro-1H-indole-2-il)fenil]propanamida em 125 ml de DMF a 0°C. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante vinte e oito minutos. Após diluição com água precipitou um sólido que se recolheu e lavou com água. Recristalizou-se de EtOH/água para se obterem 4,86 g de um sólido, p.f. 133-135°C.

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O:	77,89%C	7,84%H	9,08%N
Determinada:	77,92%C	7,95%H	9,08%N

EXEMPLO 34

1-(1,1-Dimetiletoxicarbonil)-2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-indole

Adicionou-se gota a gota uma solução de 5,20 g de dicarbonato de di-terc-butilo em 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a uma solução de 5,00 g de 2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-indole em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 10°C. Agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante duas horas e meia. Em seguida lavou-se com NaOH a 5% e solução saturada de NaCl, secou-se (MgSO<sub>4</sub>), e concentrou-se para se obter um sólido. Purificou-se por HPLC utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para se obterem 3,71 g de um sólido, p.f. 114-117°C.

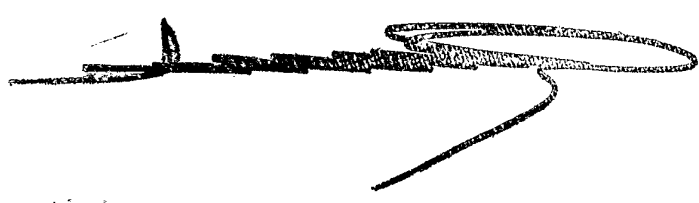
ANÁLISE:

Calculada para C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	73,52%C	7,14%H	9,02%N
Determinada:	73,57%C	7,17%H	8,95%N

EXEMPLO 35

2,2-Dimetil-N-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)fenil]propanamida

Adicionaram-se 8,4 ml de trietilamina a uma solução arrefecida com gelo de 3,5 g de 2,2-dimetil-N-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)fenil]propanamida em 35 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido da adição gota a gota de 4,2 ml de anidrido acético. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante duas



horas e em seguida arrefeceu-se com água. Lavou-se a fase orgânica sucessivamente com HCl aq. a 5%, água, solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e solução salina, e secou-se. Concentrou-se, triturou-se com hexano e recristalizou-se de tolueno/hexano para se obterem 3,1 g de um sólido, p.f. 184-186°C.

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	74,97%C	7,19%H	8,33%N
Determinada:	74,92%C	7,17%H	8,24%N

EXEMPLO 36

2,2-Dimetil-N-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-4-clorofenil]propanamida

Adicionaram-se 12,7 ml de Et<sub>3</sub>N e em seguida gota a gota 6,59 ml de anidrido acético a uma solução de 3,38 g de 2,2-dimetil-N-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-clorofenil]propanamida em 40 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 10°C. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante vinte e quatro horas. Parou-se a reação com água (30 ml). Separou-se a fase orgânica, lavou-se com HCl a 5%, água, NaHCO<sub>3</sub> e NaCl saturado (1x), e secou-se (MgSO<sub>4</sub>). Concentrou-se, triturou-se com hexano e recristalizou-se de ciclohexano para se obterem 2,10 g de um sólido, p.f. 131-134°C.


ANÁLISE:

Calculada para C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	69,01%C	6,25%H	7,55%N
Determinada:	68,28%C	6,40%H	7,46%N

EXEMPLO 37

2,2-Dimetil-N-[2-[2,3-dihidro-1-(etoxicarbonil)metil-1H-indol-2-il]fenil]-propanamida

Adicionou-se bromoacetato de etilo (4,4 ml) a uma mistura de 3,4 g de 2,2-dimetil-N-[2,3-dihidro-1H-indol-2-il]propanamida e 11,0 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em 35 ml de DMF anidra e agi-



tou-se à temperatura ambiente durante vinte e quatro horas. Deixou-se a mistura resultante num excesso de água e recolheu-se o sólido precipitado, lavou-se com água e hexano, e secou-se ao ar para se obterem 3,2 g de um sólido. Recristalizou-se de ciclohexano para se obterem 1,9 g de um sólido, p.f. 151-154°C.

ANÁLISE:

Calculada para $C_{23}H_{28}N_2O_3$ :	72,60%C	7,42%H	7,36%N
Determinada:	72,64%C	7,40%H	7,41%N

EXEMPLO 38

2,2-Dimetil-N-[4-cloro-2-[2,3-dihidro-1-(etoxicarbonil)metil-1H-indol-2-il]-fenil]propanamida

Adicionou-se bromoacetato de etilo (3,47 ml) a uma mistura de 2,0 g de 2,2-dimetil-N-[4-cloro-2-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)fenil]propanamida, 5,8 g de  $K_2CO_3$ , e 2,1 ml de diisopropiletilamina em 20 ml de DMF anidra, e agitou-se à temperatura ambiente durante três dias. Deitou-se a mistura resultante num excesso de água, e extraiu-se o sólido precipitado em  $CH_2Cl_2$  e lavou-se com HCl a 5% (2x), água (2x) e solução saturada de NaCl (1x), e secou-se ( $MgSO_4$ ). Concentrou-se e triturou-se com hexano para se obterem 0,90 g de um sólido. Repetiu-se o procedimento utilizando 4,0 g de 2,2-dimetil-N-[4-cloro-2-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)fenil]propanamida para se obterem 1,49 g de um sólido. Efectuou-se a cromatografia rápida dos sólidos das duas experiências utilizando  $Et_2O$  a 2,5%/tolueno para se obterem 1,87 g de um sólido, p.f. 177-179°C.

ANÁLISE:

Calculada para $C_{23}H_{27}ClN_2O_3$ :	66,58%C	6,56%H	6,75%N
Determinada:	66,72%C	6,50%H	6,76%N

EXEMPLO 39

• 1-Metoxicarbonil-2-[2-(metoxicarbonil)-aminofenil]-2,3-dihidro-  
• -1H-indole

~~CONFIDENTIAL~~

Adicionou-se gota a gota cloroformato de metilo (3,80 ml) a uma solução de 10,34 g de 2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-indole e 8,40 ml de piridina em 190 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C. Agitou-se a solução durante cinco horas e meia a 0°C e em seguida arrefeceu-se com água (170 ml). Separou-se a fase orgânica, lavou-se com HCl a 5% e solução saturada de NaCl, secou-se (MgSO<sub>4</sub>), e concentrou-se para se obterem 7,92 g de um sólido. Repetiu-se o procedimento utilizando 3,00 g de 2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-indole para se obterem 1,67 g de um sólido. Combinaram-se os sólidos das duas reacções e purificaram-se por HPLC. Recristalizou-se de MeOH/água para se obterem 2,10 g de um sólido, p.f. 153-155°C.

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> :	66,25%C	5,56%H	8,58%N
Determinada:	66,00%C	5,37%H	8,49%N

EXEMPLO 40


1-(1,1-Dimetiletóxicarbonil)-2-[2-(1,1-dimetiletóxicarbonil)-aminofenil]-2,3-dihidro-1H-indole

Adicionaram-se 8,83 g de dicarbonato de di-terc-butilo a uma mistura de 5,00 g de 2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-indole em 110 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 5 ml de Et<sub>3</sub>N a 10°C. agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante três dias. Em seguida lavou-se com NaOH a 5%, água e solução saturada de NaCl e secou-se (MgSO<sub>4</sub>). Concentrou-se e purificou-se por HPLC utilizando 10% de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para se obter um sólido. Recristalizou-se de etanol/água para se obterem 2,98 g de um sólido., p.f. 148-150°C.

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> :	70,22%C	7,37%H	6,82%N
Determinada:	70,01%C	7,29%H	6,71%N

EXEMPLO 41



(4-Amino-6-fenilamino-3-piridil) carbonitrilo

Dissolveu-se 4-amino-3-ciano-1,2,5,6-tetrahidropiridina (15,0 g) em 300 ml de nitrobenzeno contendo 5,0 de Pd a 5% em alumina e 0,19 ml de ácido acético. Aqueceu-se a mistura reaccional a 170°C e ajustou-se a pressão para aproximadamente 230 mmHg, e manteve-se nestas condições durante duas horas. Separou-se a água formada durante a reacção por purga com azoto, Filtrou-se a mistura reaccional através de celite a 100°C e arrefeceu-se a solução resultante e diluiu-se com pentano para precipitar um sólido. Recolheu-se este sólido e secou-se. Purificou-se por HPLC utilizando 2% de CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para se obterem 1,75 g de um sólido, p.f. 209-211°C.

ANÁLISE:

Calculada para C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> :	68,56%C	4,79%H	26,65%N
Determinada:	68,11%C	4,83%H	26,48%N

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

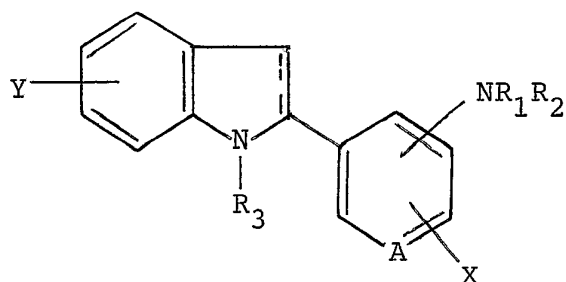
- 1a -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula I

---

•  
•  
•

- 37 -



(I)

na qual

A é CH ou N,

X é hidrogênio, alquilo inferior, halogéneo, trifluorometilo, alcoxi inferior, arilalcoxi inferior, hidroxí ou fenilamino,

Y é hidrogênio, alquilo inferior, halogéneo, alcoxi inferior, arilalcoxi inferior ou hidroxí,

R<sub>1</sub> é hidrogênio ou alquilo inferior,

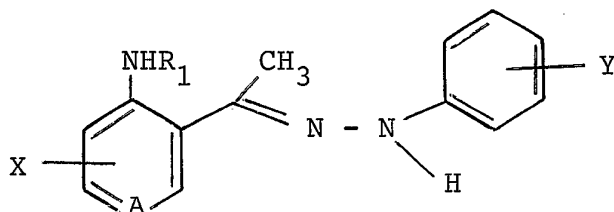
R<sub>2</sub> é hidrogênio, alquilo inferior, formilo, alquilcarbonilo, arilalquil inferior-carbonilo, arilcarbonilo, alcóxicarbonilo, arilalcoxi inferior-carbonilo ou ariloxicarbonilo,

R<sub>3</sub> é hidrogênio, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquil inferior-carbonilo, arilcarbonilo, alcóxicarbonilo, arilalcoxi inferior-carbonilo, ariloxicarbonilo ou -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

com a condição de que quando A for CH, Y ser hidrogênio, R<sub>3</sub> ser hidrogênio e -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> ser 2-amino, o grupo X não ser hidrogênio, 5-cloro ou 5-bromo, ou de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável,

caracterizado por

a) submeter-se um composto com a fórmula V



na qual A, X e Y são como atrás definidos, a uma síntese de indole de Fischer para se obter um composto com a fórmula Ia, em que A, X e Y são como atrás definidos, R<sub>1</sub> é hidrogênio ou alquilo inferior, R<sub>3</sub> é hidrogênio e existe uma dupla ligação na posição-2,3 no radical indole,



- b) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula Ia, tal como obtido na fase a), com ácido fórmico e 1,3-diciclohexilcarbodiimida, para se obter um composto com a fórmula I, em que A, X e Y são como atrás definidos,  $R_1$  é hidrogénio ou alquilo inferior,  $R_3$  é hidrogénio e  $R_2$  é formilo,
- c) reduzir-se opcionalmente um composto com a fórmula Ia tal como obtido na fase b) com  $LiAlH_4$  para se obter um composto com a fórmula I, em que A, X e Y são como atrás definidos,  $R_1$  é hidrogénio ou alquilo inferior,  $R_3$  é hidrogénio e  $R_2$  é metilo,
- d) tratar-se opcionalmente um composto com a fórmula Ia em que A,  $R_1$ ,  $R_2$  e X são como atrás definidos e Y é metoxi, com  $BBr_3$  para se obter um composto com a fórmula I, em que Y é hidroxí,
- e) reduzir-se opcionalmente um composto com a fórmula Ia em que A, X e Y são como atrás definidos,  $R_1$  é hidrogénio ou alquilo inferior,  $R_2$  é hidrogénio ou metilo e  $R_3$  é hidrogénio, com um borohidreto complexo para se obter um composto com a fórmula Ib, em que não há dupla ligação na posição-2,3 do radical indole,
- f) alquilar-se opcionalmente um composto com a fórmula I, em que A, X e Y são como atrás definidos,  $R_1$  é hidrogénio ou alquilo inferior,  $R_2$  é hidrogénio e  $R_3$  é hidrogénio, para se obter um composto com a fórmula I, em que  $R_1$  e  $R_2$  são independentemente alquilo inferior, A, X e Y são como atrás definidos e  $R_3$  é hidrogénio,
- g) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I em que A, X e Y são como atrás definidos,  $R_1$  é como atrás definido,  $R_2$  é hidrogénio, alquilo inferior ou formilo e  $R_3$  é hidrogénio, com  $(CH_3)_3COC(O)OC(CH_3)_3$  para se obter um composto com a fórmula I, em que  $R_3$  é  $-C-\overset{O}{\parallel}OC(CH_3)_3$ ,
- h) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I, em que A, X e Y são como atrás definidos,  $R_1$  é alquilo inferior,  $R_2$  é como atrás definido mas não é hidrogénio,  $R_3$  é hidrogénio, um composto com a fórmula  $R_5COCl$  ou o correspondente



dente anidro ácido, em que  $R_5$  é alquilo, arilalquilo inferior, arilo, alcoxi, arilalcoxi inferior ou ariloxi para se obter um composto com a fórmula I, em que  $R_3$  é  $R_5CO-$  em que  $R_5$  tem a mesma significação anterior,

- i) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I, em que  $R_3$  é hidrogênio, pelo menos um dos substituintes  $R_1$  e  $R_2$  não é hidrogênio e  $R_2$  não é formilo, com cloreto de benziloxicarbonilo ou N-(benziloxicarbonil)succinimida para se obter um composto com a fórmula I, em que  $R_1$  é como atrás definido e  $R_2$  é o grupo  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ , e em seguida fazer-se reagir o composto obtido com um composto com a fórmula  $R_5\text{COCl}$  ou o correspondente anidrido ácido para se obter um composto com a fórmula I, em que  $R_1$  é hidrogênio,  $R_2$  é o grupo  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$  e  $R_3$  é  $R_5\text{CO}-$  em que  $R_5$  é como definido na fase h) anterior, e opcionalmente submeter-se o composto obtido a hidrogenólise para se obter um composto com a fórmula I, em que  $R_1$  e  $R_2$  são ambos hidrogênio, e  $R_3$  é  $R_5\text{CO}-$ ,
- j) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I, em que A, X e Y são como atrás definidos,  $R_1$  é hidrogênio, alquilo inferior,  $R_2$  é hidrogênio, alquilo inferior ou formilo e  $R_3$  é hidrogênio, com bromoacetato de etilo para se obter um composto com a fórmula em que  $R_3$  é  $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$ ,
- k) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I, em que A, X e Y são como atrás definidos,  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são hidrogênio, com pelo menos 2 equivalentes de um composto com a fórmula  $R_5-\text{OC}-\text{Hal}$ , em que Hal é Cl ou Br e  $R_5$  é como definido na fase h) anterior, para se obter um composto com a fórmula I, em que  $R_1$  é hidrogênio e  $R_2$  e  $R_3$  são ambos  $R_5\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ,
- l) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I, em que A, X e Y são como atrás definidos e  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são hidrogênio, com um equivalente ou menos de um composto com a fórmula  $R_5\text{OC}-\text{Hal}$ , em que Hal é Cl ou Br e  $R_5$  é como definido na fase h) anterior, para se obter um composto com a



fórmula I, em que  $R_2$  e  $R_3$  são hidrogênio e  $R_2$  é  $R_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ , e m) introduzirem-se opcionalmente num composto com a fórmula I, em que A, X e Y são como atrás definidos,  $R_1$  é hidrogênio,  $R_2$  é  $R_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$  e  $R_3$  é hidrogênio, os grupos  $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_3)_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ ,  $R_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$  ou  $\text{C}_2\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-$  definidos nas fases g), h) e j) anteriores.

- 2a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que  $R_1$  é hidrogênio e  $R_2$  é hidrogênio, alquilo inferior, formilo, alquilcarbonilo ou alcóxicarbonilo.

- 3a -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se obter um composto em que A é CH.

- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente o 2-(2-amino-5-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-indole ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 5a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-

- 41 -



racterizado por se obter nomeadamente o 2-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-indole ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente o 2,2-dimetil-N-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-fenil]propanamida ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente o 2-(2-aminofenil)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indole ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente o 1-(1,1-dimetiletóxicarbonil)-2-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-indole ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 9ª -

• racterizado por se obter nomeadamente o 2-[2-(octiloxicarbonil-  
• amino)-fenil]-2,3-dihidro-1H-indole ou um seu sal de adição de

- 42 -

ácido farmacêuticamente aceitável.

- 10ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica para aplicação tópica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1 em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 3 de Julho de 1989, sob o número de série 375,550.

Lisboa, 3 de Julho de 1990.

© 1990 BY THE PATENT OFFICE OF THE UNITED KINGDOM

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a cursive name.

