

Modalidade e n.º (11) 99605	T. D.	Data do pedido: (22) 91.11.26	Classificação Internacional (51) C07C 60/30
Requerente (71): E.R. SQUIBB & SONS, INC., norte-americana, industrial organizada segundo as leis do Estado de Delaware com sede em Lawrenceville, Princeton Road P.O.Box 4000, Princeton, New Jersey, Est. Unid. da América			
Inventores (72): Karnail Atwal, 92 Valley View Way, Newtown, PA. USA			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
26/11/90	U.S.A.	618.357	
Epígrafe: (54) "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE INDANO E DE QUINOLINA"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral			

(I)

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS



DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

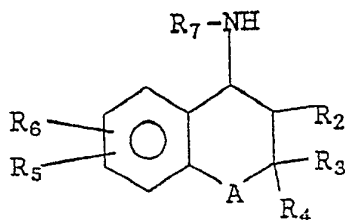
AMPO DAS GEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 19356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

Modalidade e n.º (11)	T.D.	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	------	---------------------	----------------------------------

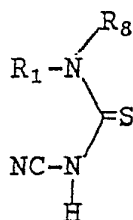
Resumo (continuação) (57)

que consiste, por exemplo, em fazer reagir um composto de fórmula geral



(II)

com um composto de fórmula geral



(III)

no seio de um dissolvente e na presença de um agente de acoplamento.

Estes compostos actuam como activadores dos canais de potássio.

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.605

REQUERENTE: E.R.SQUIBB & SONS INC., americana, industrial,
organizada segundo as leis do Estado de
Delaware, com sede em Lawrenceville, Princeton
Road, P.O.Box 4000-Princeton, New Jersey-E.U.A

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS
DE INDANO E DE QUINOLINA"

INVENTORES: Karnail Atwal, residente em 92 Valley View
Way, Newtown, PA- E.U.A

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

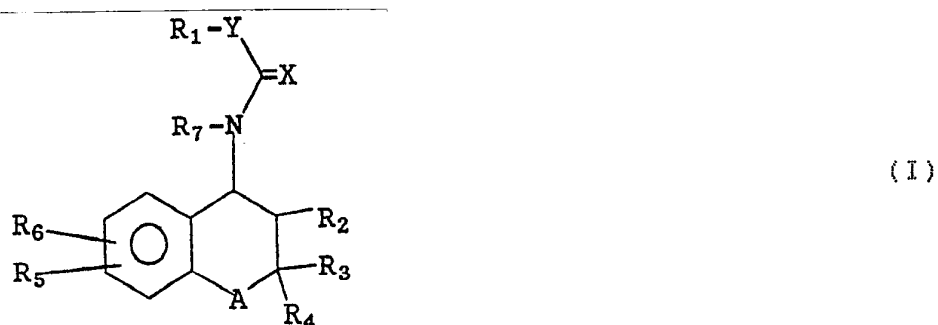
26 de Novembro de 1990 sob o Ser.No. 618,357

76

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS
DE INDANO E DE QUINOLINA"

A presente invenção diz respeito a novos activadores dos canais de potássio e mais especialmente a derivados de indano e de quinolina com acção activadora dos canais de potássio.

Os compostos de acordo com a presente invenção são novos e exibem acção activadora dos canais de potássio utilizando-se, por exemplo, como agentes cardiovasculares e anti-isquémicos. Estes compostos exibem a fórmula geral



na qual

X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo NCN;

A representa uma ligação simples quando X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou A representa uma ligação simples, um átomo de enxofre, um grupo -CH₂-, -SO- ou -SO₂- ou um grupo de fórmula geral -NR₉- na qual R₉ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior C₁₋₄ quando X representa um grupo NCN;

Y representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou

um grupo de fórmula geral -NR_9 ou -CH- em que R_9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ou arilalquilo e R_{10} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil, alquilo ou O-alquilo;

R_1 representa um grupo arilo, arilalquilo, heterociclo ou (heterociclo)alquilo;

R_2 representa um átomo de hidrogénio, ou um grupo hidroxil ou -OCCH_3 ;

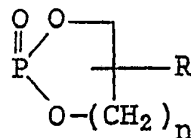


R_3 e R_4 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ou arilalquilo ou R_3 e R_4 formam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono a que estão ligados, um núcleo carbocíclico com 5 a 7 membros;

R_5 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, um grupo alquilo, halogeno-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, -CN , -NO_2 , -CF_3 , S-alquilo,

-SO-alquilo , $\text{-SO}_2\text{alquilo}$, -P(O-alquilo)_2 , OCF_3 ou OCH_2CF_3 , ou um grupo de fórmula geral -COR ,

-COOR , -CONHR , -CONR_2 ou



em que R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo,

(cicloalquil)alquilo ou halogenoalquilo e n representa um número inteiro de 1 a 3;

R_6 representa um átomo de hidrogénio ou de halogénio, um grupo alquilo, hidroxil, O-alquilo, amino eventualmente substituído, -OCOalquilo, -CONR-alquilo, -NRCOalquilo ou NRCOOalquilo ou um grupo de fórmula geral $NRCON(R)_2$ na qual cada um dos símbolos R tem os significados definidos antes; e R_7 tem os significados definidos antes para o símbolo R_6 ; ou

R_1 e R_6 ou R_1 e R_7 ou R_7 e R_6 formam, considerados conjuntamente, um núcleo com 5 a 7 membros que pode incluir ainda um grupo anel condensado com 2 átomos de carbono desse núcleo penta-, hexa- ou heptagonal.

O termo "alquilo" utilizado na definição de diversos símbolos diz respeito a radicais hidrocarbonados saturados de cadeia linear ou ramificada com até oito átomos de carbono, de preferência com um a cinco átomos de carbono. De um modo similar os termos "alcoxi" e "alquil-tio" dizem respeito aos grupos alquilo ligados a um átomo de oxigénio ou de enxofre.

O termo "alcenilo" diz respeito a radicais hidrocarbonados de cadeia linear ou ramificada com dois a oito átomos de carbono e uma ligação dupla, de preferência três a cinco átomos de carbono. O termo "alcinilo" diz respeito a radicais hidrocar-

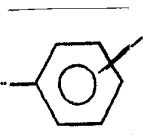
bonados de cadeia linear ou ramificada com dois a oito átomos de carbono e uma ligação tripla, de preferência três a cinco átomos de carbono.

O termo "cicloalquilo" diz respeito a grupos carbocíclicos saturados com 3 a 7 átomos de carbono dos quais os mais preferidos são os grupos ciclopropilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo.

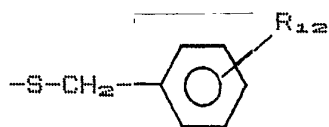
O termo "halogéneo" diz respeito a um átomo de cloro, bromo, iodo e flúor.

A expressão "alquilo comportando como substituinte um átomo de halgéneo" diz respeito aos grupos alquílicos em que um ou mais átomos de hidrogénio foram substituídos por átomos de cloro, bromo ou flúor como, por exemplo, grupos trifluorometilo dos quais se preferem os grupos pentafluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, clorometilo, bromometilo, etc..

O termo "arilo" diz respeito a grupos fenilo, 1-naftilo ou 2-naftilo comportando eventualmente um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo, grupos alquilo C_{1-4} , alquil(C_{1-4})-tio, alcoxi C_{1-4} , nitro, ciano, hidroxí, amino, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquil) $_2$ em que cada um dos grupos alquilo comporta um a quatro átomos de carbono, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-O-CH_2$ -cicloalquilo ou $-S-CH_2$ -cicloalquilo ou grupos de fórmula geral $N(R_{11})COR_{11}'$, $N(R_{11})CO$ -halogenoalquilo, $N(R_{11})CO$ -amino,

$N(R_{11})CO$ -amino substituído, COR_{11} , $COOR_{11}$, $-O-CH_2-$  ou

17,



em que R₁₁ e R₁₁' representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, halogenoalquilo, arilo ou arilalquilo e R₁₂ representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil(C₁₋₄)tio, hidroxí ou CF₃; e a grupos fenilo, 1-naftilo ou 2-naftilo di-substituídos em que os substituintes são escolhidos entre átomos de halogéneo ou grupos metilo, metoxi, metil-tio, CF₃, nitro, amino ou OCHF₂.

Os grupos arilo preferidos incluem grupos fenilo insubstituídos e grupos fenilo monosubstituídos em que o substituinte é escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos nitro, -CF₃, alquilo, ciano ou metoxi.

O termo "heterociclo" diz respeito a núcleos insaturados ou totalmente saturados com cinco a seis átomos e comportando um ou dois átomos de oxigénio e de enxofre e/ou um a quatro átomos de azoto com a condição do número total de heteroátomos no núcleo ser quatro ou inferior. O heteronúcleo liga-se por meio de um átomo disponível. Heterogrupos monocíclicos preferidos incluem grupos 2- e 3-tienilo, 2- e 3-furilo, 2-, 3- e 4-piridilo e imidazolilo. O termo hetero inclui também núcleos bicíclicos em que o núcleo penta ou hexagonal comportando átomos de oxigénio, enxofre e azoto como definidos antes liga-se a um núcleo benzénico e o grupo bicíclico liga-se por meio de um átomo de carbono disponível. Heterogrupos bicíclicos preferidos incluem grupos 4-, 5-, 6- ou 7-indolilo, 4-, 5-, 6- ou

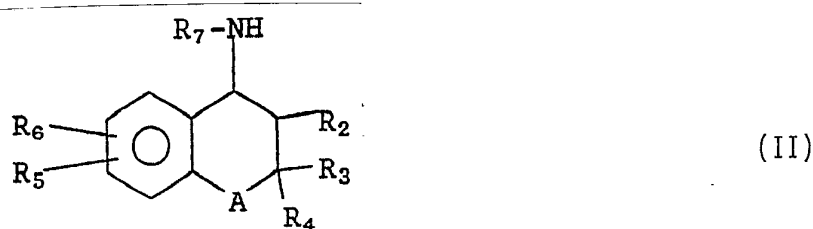
7-isoindolilo, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolinilo, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolilo, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- ou 7-benzimidazolilo, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxadiazolilo ou 4-, 5-, 6- ou 7-benzofuranzanilo.

O termo heterociclo inclui também núcleos monocíclicos e bicíclicos em que um átomo de carbono disponível é substituído por um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo inferior C_{1-4} , alquil(inferior)-tio com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior C_{1-4} , nitro, ceto, ciano, hidroxí, amino, $-NH$ -alquilo comportando o grupo alquilo 1 a 4 átomos de carbono, $-N$ (alquilo)₂ comportando o grupo alquilo 1 a 4 átomos de carbono, CF_3 ou $OCHF_2$ ou núcleos monocíclicos e bicíclicos em que dois ou três átomos de carbono disponíveis comportam substituintes escolhidos entre átomos de halogéneo ou grupos metilo, metoxi, metil-tio, CF_3 , nitro, hidroxí, amino e $OCHF_2$.

A expressão "amino substituído" diz respeito a um grupo de fórmula geral $-NZ_1Z_2$ na qual Z_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo ou cicloalquilalquilo e Z_2 representa um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo ou cicloalquilalquilo ou Z_1 e Z_2 representam, considerados conjuntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, um grupo 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo ou 1-azepinilo comportando eventualmente como substituinte um

átomo de halogéneo ou um grupo alquilo, alcoxi, alquil-tio, trifluorometilo ou hidroxí.

Os compostos de fórmula geral na qual X representa um grupo NCN e Y representa um grupo de fórmula geral NR_8 podem preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral



na qual

A, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 e R_7 têm os significados definidos antes,

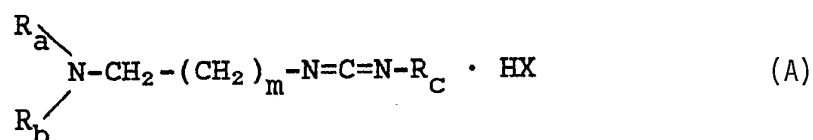
com um composto de fórmula geral



na qual

R_1 e R_8 têm os significados definidos antes,

na presença de um agente de acoplamento como, por exemplo, a carbodiimida, no seio de um dissolvente orgânico como, por exemplo, a dimetilformamida, o tetra-hidrofurano, o acetonitrilo ou o diclorometano. Se se utilizar, por exemplo, a dicitclo-hexil-carbodiimida deve utilizar-se também uma fonte ácida. Utiliza-se de preferência uma carbodiimida de fórmula geral



na qual X representa um átomo de halogéneo e R_a , R_b e R_c representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo, cicloalquilo, fenilo, fenilalquilo ou cicloalquilalquilo ou R_a e R_b formam, considerados conjuntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, um núcleo 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 4-alquil-1-piperazinilo ou 4-fenilalquil-1-piperazinilo. De preferência utiliza-se como carbodiimida o cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida.

A tioureia de fórmula geral III pode preparar-se mediante aquecimento de um isotiocianato de fórmula geral



quer com cianamida monossódica quer com cianamida na presença de uma base como, por exemplo, a trietilamina.

A preparação de compostos de fórmula geral II pode conseguir-se utilizando técnicas descritas na literatura da especialidade. Por exemplo, compostos de fórmula geral II na qual A representa um grupo NH podem preparar-se utilizando os métodos descritos na patente de invenção WO 85/00602A.

Compostos de fórmula geral II na qual A representa um átomo de enxofre ou um grupo SO ou SO₂ podem preparar-se utilizando os métodos descritos na patente de invenção europeia 322-251-A.

Compostos de fórmula geral II na qual A representa um grupo CH₂ podem preparar-se utilizando os métodos descritos na patente de invenção europeia 168-619-A.

Compostos de fórmula geral II na qual A representa uma ligação simples podem preparar-se utilizando os métodos descritos na patente de invenção europeia 321-175.

Os compostos de fórmula geral I na qual X representa um átomo de oxigénio e Y representa um grupo de fórmula geral NR₈ podem preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral



com 4-nitrofenilcloroformato para se obter um composto intermédio de fórmula geral



Os compostos de fórmula geral VI podem, consequentemente, fazer-se reagir com uma amina de fórmula geral II no seio de um dissolvente orgânico como, por exemplo, a dimetilformamida, o tetra-hidrofurano, o acetonitrilo ou o diclorometano para se

obterem compostos de fórmula geral I na qual X representa um átomo de oxigénio e Y representa um grupo de fórmula geral NR_a .

Os compostos de fórmula geral I na qual X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre e Y representa um grupo de fórmula geral NR_a na qual R_a representa um átomo de hidrogénio podem preparar-se também a partir de compostos de fórmula geral II mediante tratamento com um isocianato ou um isotiocianato de fórmula geral



na qual

Z representa um átomo de oxigénio ou de enxofre.

Os compostos de fórmula geral I na qual X e Y representam, cada um, um átomo de oxigénio podem preparar-se a partir de um composto de fórmula geral II mediante tratamento com um cloroformato de fórmula geral



no seio de um dissolvente orgânico e na presença de uma amina com catalisadora.

Os compostos de fórmula geral I na qual X representa um átomo

de oxigénio e Y representa um grupo de fórmula geral



podem preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral II com um ácido de fórmula geral



na qual

X' representa um átomo de cloro ou um grupo hidroxil,

e uma carbodiimida ou um cloreto de acilo de fórmula geral XIX no seio de um dissolvente orgânico e de uma base tal como a trietilamina ou a piridina.

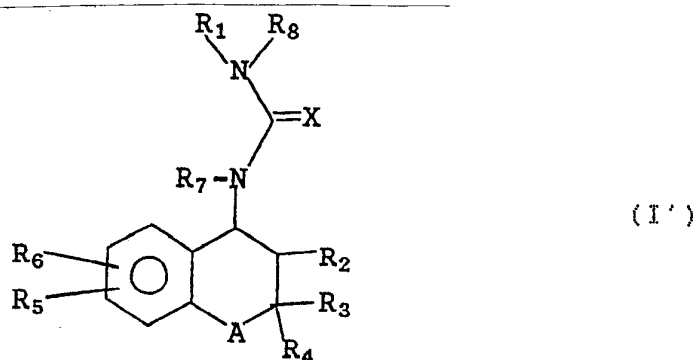
Os compostos de fórmula geral I na qual X representa um átomo de enxofre podem preparar-se mediante tratamento de compostos de fórmula geral I na qual X representa um átomo de oxigénio com o reagente de Lawesson ou com P_4S_{10} no seio de dissolventes orgânicos tal como o tetra-hidrofurano ou o tolueno.

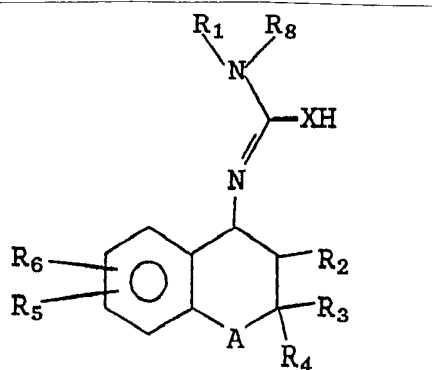
Se um qualquer dos reagentes descritos nas reacções citadas antes comportarem um ou mais grupos hidroxil ou amino ou heterocíclicos em que o núcleo heterocíclico comporta um radical NH tal como um grupo imidazolilo então as funções hidroxil, amino ou mercaptano devem ser protegidas durante a reacção. Grupos protectores apropriados incluem grupos benziloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, benzilo, benzidrido, etc.. O grupo

protector é eliminado utilizando meios convencionais após a conclusão da reacção.

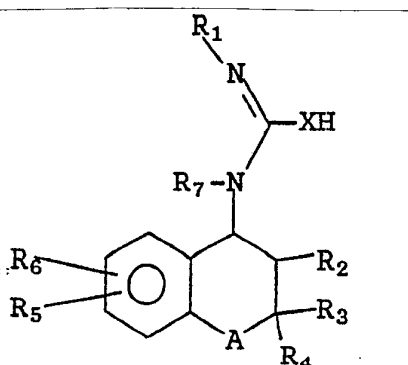
Os compostos de acordo com a presente invenção podem exhibir centros assimétricos nos átomos de carbono do núcleo. Também qualquer um dos reagentes pode comportar um átomo de carbono assimétrico. Consequentemente, os compostos de fórmula geral I podem existir sob a forma de diastereoisómeros ou das suas misturas. O processo descrito antes pode utilizar racematos, enantiómeros ou diastereoisómeros como compostos iniciais. Quando se preparam produtos diastereoisoméricos estes podem separar-se utilizando métodos cromatográficos ou de cristalização fraccionada convencionais.

Os compostos de acordo com a presente invenção em que R_7 representa um átomo de hidrogénio e Y representa um grupo de fórmula geral NR_8 na qual R_8 representa um átomo de hidrogénio podem existir sob a forma de misturas de tautómeros representados pelas estruturas seguintes. Os tautómeros obtêm-se em quantidades relativas que diferem de composto para composto. Todas estas formas estão incluídas no âmbito dos compostos de fórmula geral I.





(I'')



(I''')

É também possível obterem-se tautômeros de fórmula geral I similares aos de fórmula geral I' e I'' em que Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo de fórmula geral

$$\begin{array}{c} R_{10} \\ | \\ -CH- \end{array}$$
 estando estes compostos incluídos no âmbito da presente invenção.

Os compostos de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico actuam como activadores dos canais de potássio. Assim, os compostos de acordo com a presente invenção são úteis como agentes cardiovasculares, por exemplo, como agentes anti-arritmicos e anti-isquémicos.

Como se descreveu anteriormente os compostos de fórmula geral I são particularmente úteis como agentes anti-isquémicos uma vez que se observou que eles possuíam pouca ou nenhuma acção anti-hipertensora. Assim, os compostos de fórmula geral I são úteis no tratamento de situações isquémicas como, por exemplo, isquémia do miocárdio, isquémia cerebral, isquémia dos membros inferiores ou outras similares. Preferem-se os compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo arilo. Estes compostos parecem ser agentes anti-isquémicos "selectivos", isto é, exibem pouca ou nenhuma acção vasodilatadora no tecido normal. Por agentes com pouca ou nenhuma acção vasodilatadora entendem-se aqueles que exibem valores de CI_{50} (aorta do rato) superiores ao do cromakalim, um activador dos canais de potássio conhecido. De preferência, estes compostos exibem valores de CI_{50} (aorta do rato) 10 vezes superiores ao do cromakalim e preferivelmente 50 vezes superiores. A selectividade, isto é, a acção anti-isquémica com pouca ou nenhuma acção anti-hipertensora significa que no tratamento de, por exemplo, coração isquémico estes compostos são menos capazes de provocar seqüestro coronário, hipotensão profunda e hipoperfusão coronária.

Assim, por exemplo, mediante adição de uma composição farmacêutica contendo um ou uma associação de compostos de acordo com a presente invenção as condições isquémicas de um mamífero como, por exemplo, o homem, podem regressar ao normal. Uma dose única, ou de preferência duas a quatro doses diárias fracionadas, na base de, aproximadamente, 0,001 a 100 mg por kg

de peso do corpo do doente e por dia, de preferência entre, aproximadamente, 0,1 a 25 mg por kg e por dia são as quantidades apropriadas para melhorar as condições isquémicas. A substância activa administra-se, de preferência, por via oral mas podem também utilizar-se a via parentérica como, por exemplo, a via subcutânea, intramuscular ou intravenosa ou qualquer outro sistema de libertação conveniente como, por exemplo, soluções para inalação ou para aplicação nasal ou pensos transdérmicos. As doses citadas antes são também apropriadas para outras utilizações cardiovasculares ou com outra finalidade.

Como resultado da acção activadora dos canais de potássio os compostos de acordo com a presente invenção são também úteis no tratamento de perturbações cardiovasculares. Por exemplo, os compostos de acordo com a presente invenção são úteis como agentes terapêuticos na insuficiência cardíaca congestiva, como agentes anti-anginosos, como agentes anti-fibrilhantes, como agentes trombolíticos e no enfarte de miocárdio limitante.

Espera-se também que os compostos de acordo com a presente invenção sejam úteis no tratamento de perturbações do sistema nervoso central como, por exemplo, no Parkinsonismo como agentes anti-tremor e na epilepsia.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem incorporar-se também, em composições farmacêuticas, em associação com um diurético tal como, a clorotiazida, a hidroclorotiazida, a flumetiazida, a hidroflumetiazida, a bendroflumetiazida, a me-

tilclorotiazida, a triclorometiazida, a politiazida ou a benzitiazida bem como o ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamterena, amilorida e espironolactona ou os sais destes compostos; um inibidor da enzima conversora da angiotensina tal como o captopril, o zofenopril, o fosinopril, o enalapril, o ceranopril, o cilazopril, o delapril, o pentopril, o quinapril, o ramipril, o lisinopril e sais destes compostos; um agente trombolítico tal como o activador do plasminogénio residual (tPA), o activador do plasminogénio residual recombinante, estreptoquinase, uroquinase, prouroquinase e complexo activador da estreptoquinase do plasminogénio anisoilado (APSAC, Eminase, Beecham Laboratories); ou um agente bloqueador dos canais do cálcio tal como a nifedipina ou o diltiazem. Estas associações, quando estabelecidas sob a forma de composições farmacêuticas que as contêm em uma dose fixa, utilizam os compostos de acordo com a presente invenção entre os valores descritos antes e os outros agentes activos do ponto de vista farmacêutico entre as posologias convencionais.

Os compostos de fórmula geral I e as suas associações podem incorporar-se em uma composição farmacêutica como se descreveu antes como, por exemplo, comprimidos, cápsulas ou elixires para administração oral, soluções ou suspensões estéreis para administração parentérica e também pensos transdérmicos ou soluções para inalação nasal. Incorporam-se, aproximadamente, 10 a 500 mg de um composto de fórmula geral I com um veículo, exceptante, aglutinante, conservante, estabilizante, aromati-

7.

zante, etc., aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em uma forma de dosagem unitária convencional. A quantidade de substância activa nestas composições farmacêuticas é tal que se obtém a quantidade apropriada incluída nos limites indicados antes.

Compostos preferidos são aqueles em que A representa uma ligação simples ou um grupo CH_2 ; R_1 representa um grupo arilo ou aril-metilo; R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil trans; R_3 e R_4 representam, cada um, um grupo metilo; R_5 , R_7 e R_8 representam, cada um, um átomo de hidrogénio; R_6 representa um grupo CN ou NO_2 ; X representa um átomo de oxigénio ou de azoto ou um grupo NCN ; e Y representa um grupo CH_2 ou um grupo de fórmula geral NR_9 .

Mais preferidos são os compostos em que A representa uma ligação simples; R_1 representa um grupo fenilo ou fenil-metilo; R_2 representa um grupo hidroxil trans; R_3 e R_4 representam, cada um, grupo metilo; R_5 , R_7 e R_8 representam, cada um, um átomo de hidrogénio; R_6 representa um grupo CN ou NO_2 ; X representa um átomo de oxigénio ou um grupo NCN ; e Y representa um grupo de fórmula geral NR_9 .

Exemplos específicos da presente invenção são aqueles que se descrevem seguidamente.

Exemplo 1

(trans)-N''-ciano-N-(2-hidroxi-3,3-dimetil-6-nitro-1-indanil)-
-N'-fenil-guanidina

A. 4-metil-4-fenil-2-pentonona

A uma pasta de 40,0 g (0,3 mole) de cloreto de alumínio em 90 ml de benzeno, mantida à temperatura de 10°C sob atmosfera de árgon, adicionaram-se, gota a gota, 19,63 g (0,2 mole) de óxido de mesitilo. Após conclusão da adição agitou-se a reacção durante 90 minutos à temperatura ambiente. Ver-teu-se a mistura reaccional sobre gelo/ácido clorídrico a 10% (350 g). Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com 100 ml de acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com água destilada, uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio e secaram-se sobre sulfato de sódio. Evaporou-se o dissolvente sob vazio e destilaram-se 31,6 g do produto bruto também sob vazio (p.e. = 107°C a 3,0 mmHg) obtendo-se 24,5 g do composto A do título sob a forma de um óleo incolor.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,38-7,19 (m, 5H), 2,74 (s, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,43 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 207,94, 148,16, 128,26, 125,95, 125,46, 56,96, 37,29, 31,76, 28,88.

B. Ácido 3-metil-3-fenil-butanóico

A uma solução de 47,2 g (1,18 mmoles) de hidróxido de sódio em gelo/água (270 g) e mantida a uma temperatura entre 4-5°C adicionaram-se 68,7 g (0,43 mole) de bromo e depois 23,7 g (0,135 mole) do composto A. Agitou-se a mistura reaccional durante 18

horas à temperatura ambiente. Extraíu-se depois com tetracloreto de carbono (que se rejeitou), acidificou-se até pH 1-2 com uma solução concentrada de ácido clorídrico e extraíu-se com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de sódio e evaporaram-se sob vácuo obtendo-se 22,5 g do composto B do título sob a forma de um sólido esbranquiçado. Este sólido utilizou-se tal e qual na fase seguinte.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,88-7,16 (m, 5H), 2,64 (s, 2H), 1,46 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 177,87, 147,96, 128,23, 126,04, 125,38, 47,97, 36,97, 28,79.

C. 3,3-dimetil-1-indanona

A uma solução de 17,1 g (95,5 mmoles) do composto B em 70 ml de benzeno adicionaram-se, pouco a pouco e mediante arrefecimento, 23,0 g (0,11 mole, 1,15 equiv.) de pentacloreto de fósforo. Após a conclusão da adição aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante 30 minutos e arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Em quantidades crescentes adicionaram-se 13,1 g (98,3 mmoles) de cloreto de alumínio e aqueceu-se a mistura reaccional durante 30 minutos à temperatura de refluxo. Verteu-se a mistura reaccional sobre gelo; separou-se a camada oleosa e extraíu-se a camada aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com uma solução a 5% de ácido clorídrico, uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio e secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o dissolvente sob vácuo e submeteram-se 14,3 g do

7.

produto bruto a uma destilação sob vazio (p.e. = 103°C a 2,3 mmHg) obtendo-se 9,98 g do composto C do título sob a forma de um óleo incolor.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,70 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 2,59 (s, 2H), 1,42 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 205,78, 163,76, 135,26, 134,88, 127,34, 123,45, 123,28, 52,93, 38,47, 29,92, 29,48.

D. 1,1-dimetil-5-nitro-3-indanona

Uma mistura de 35 ml de ácido azótico fumante a 90% e de 0,17 g de ureia arrefeceu-se até à temperatura de -10°C e fez-se borbulhar no seu seio ar durante 20 minutos; adicionaram-se 8,68 g (54,2 mmoles) do composto C e agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas uma temperatura compreendida entre -10°C e 5°C. Verteu-se a mistura reaccional sobre água gelada e extraiu-se com acetato de etilo. Lavaram-se os extractos reunidos com água destilada, uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio e secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o dissolvente sob vazio obtendo-se 10,0 g de um sólido amarelo. Recritalizou-se o produto bruto no metanol obtendo-se, após duas sementeiras, 8,08 g composto D do título sob a forma de agulhas amarelas.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,49 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 2,34$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 2,71 (s, 2H), 1,49 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 203,36, 169,15, 147,84, 136,29, 129,24, 124,84, 118,82, 52,96, 39,13, 29,63.

E. 1,1-dimetil-5-nitro-indan-3-ol

Uma solução de 6,75 g (32,9 mmoles) do composto D em 200 ml de metanol arrefeceu-se até à temperatura de 0°C e tratou-se com 1,77 g (32,9 mmoles) de hidreto de boro e de potássio. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora a uma temperatura compreendida entre 0°C e 10°C e concentrou-se sob vazio. Partilhou-se o resíduo entre acetato de etilo e água destilada; extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporaram-se sob vazio obtendo-se 6,61 g do composto E do título sob a forma de um sólido amarelo. Este produto bruto utilizou-se tal e qual na fase seguinte.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,21, 1H), 7,22 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 2,39 (dd, J = 7,04 e 12,90 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 7,04 e 12,90 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,17 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 159,16, 147,49, 145,36, 124,14, 122,99, 119,79, 73,31, 51,69, 42,56, 29,40, 29,23.

F. 1,1-dimetil-5-nitro-2-indeno

Durante 18 horas, aqueceu-se à temperatura de refluxo uma solução de 6,58 g (31,8 mmoles) do composto E e de 0,5 g do ácido p-toluenossulfónico em 165 ml de benzeno eliminando a água mediante uma mistura azeotrópica. Arrefeceu-se a mistura reaccional, lavou-se com hidróxido de sódio 2N, uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Separou-se o dissolvente sob vazio obtendo-se 5,91 g

do composto F do título sob a forma de um sólido esbranquiçado. Este produto reaccional utilizou-se tal e qual na fase seguinte.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 5,86$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 5,86$ Hz, 1H), 1,26 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 160,22, 150,06, 147,44, 143,92, 126,64, 121,36, 120,74, 116,14.

G. 1,1-dimetil-2,3-epoxi-5-nitro-indano

Uma solução de 4,5 g (23,8 mmoles) do composto F em 100 ml de diclorometano, arrefecida até à temperatura de 0°C , tratou-se com 5,64 g (26,2 mmoles, 1,1 equiv.) de ácido m-cloroperbenzóico a 80% e agitou-se durante 18 horas à temperatura ambiente. Eliminou-se o dissolvente sob vazio e partilhou-se o resíduo entre acetato de etilo e bissulfito de sódio a 10%. Lavou-se a camada orgânica com uma solução 2N de hidróxido de sódio (até à obtenção de um soluto de lavagem alcalino) e uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o dissolvente sob vazio obtendo-se 4,84 g do composto G do título sob a forma de um sólido branco. Este produto utilizou-se tal e qual na fase seguinte.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,23 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 2,35$ e 8,21 Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 2,93$, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 160,22, 147,00, 141,24, 124,43, 120,45, 120,31, 64,90, 56,50, 44,43, 26,69, 22,08.

7.

H. (trans)-3-amino-1,1-dimetil-2-hidroxi-5-nitro-indano

Utilizando um recipiente de vidro com paredes espessas resistentes à pressão, aqueceu-se a uma temperatura compreendida entre 55 e 60°C, durante 24 horas, uma solução de 4,80 g (23,4 mmoles) do composto G em uma mistura de 24 ml de etanol, 24 ml de tetra-hidrofurano e 24 ml de uma solução saturada de hidróxido de amónio. Evaporaram-se as fracções voláteis sob vácuo obtendo-se 5,16 g de um sólido verde. Recristalizou-se este sólido no etanol quente, obtendo-se a partir de duas sementeiras 4,40 g do composto H do título sob a forma de um sólido cristalino amarelo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,02 (s, 3H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 156,67, 146,91, 145,36, 123,41, 122,87, 118,89, 88,40, 59,40, 44,02, 25,22, 22,37.

I. (trans)-N"-ciano-N-(2-hidroxi-3,3-dimetil-6-nitro-1-indanil)-N'-fenil-guanidina

A temperatura ambiente e sob atmosfera de argon, agitou-se durante 3 horas uma solução de 1,0 g (4,5 mmoles) do composto H, 1,04 g (5,85 mmoles) de N-ciano-N'-fenil-tioureia e 1,12 g (5,85 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida em 8,5 ml de N,N-dimetilformamida. Partilhou-se a mistura reaccional entre acetato de etilo e uma solução 1N de ácido clorídrico. Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e

4.

uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de sódio e evaporaram-se sob vácuo obtendo-se 0,58 g de um sólido esbranquiçado. Neutralizou-se a fase aquosa contendo ácido clorídrico com carbonato de hidrogênio e de sódio e extraiu-se com acetato de etilo obtendo-se mais 0,44 g do produto bruto. Reuniram-se as frações contendo o produto, recristalizaram-se na mistura metanol/isopropanol e trituraram-se com éter isopropílico obtendo-se 0,70 g do composto do título sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.F. 249-251°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 158,86, 156,64, 146,85, 140,92, 137,61, 129,03, 124,77, 123,99, 123,62, 123,50, 118,63, 116,99, 83,82, 60,06, 43,99, 24,90, 22,51.

Análise elementar para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$:

Calculado : C, 62,46; H, 5,24; N, 19,17;

Encontrado: C, 62,28; H, 5,17; N, 19,06.

Exemplo 2

(trans)-N-(2-hidroxi-3,3-dimetil-6-nitro-1-indanil)-N'-fenilureia

A uma solução de 0,75 g (3,37 mmoles) de trans-3-amino-1,1-dimetil-2-hidroxi-5-nitro-indano, preparado na alínea H do Exemplo 1, em 6 ml de etanol aquecido à temperatura de refluxo, adicionou-se 0,40 g (3,37 mmoles) de isocianato de fenilo.

Aqueceu-se a mistura reaccional durante 3 horas à temperatura de refluxo e arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Separou-se o produto que precipitou na solução mediante filtração por sucção e lavou-se com éter isopropílico. Deste modo obteve-se 0,82 g do composto do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 194-195°C.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,66 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 5,67 (d, $J = 5,28$ Hz, 1H), 5,00 (t, $J = 8,21$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 5,86$ e $8,79$ Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 156,53, 155,75, 146,91, 142,36, 140,26, 128,74, 123,96, 123,47, 121,37, 118,63, 117,91, 84,71, 57,70, 44,11, 25,07, 22,42.

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$:

Calculado : C, 63,33; H, 5,61; N, 12,31;

Encontrado: C, 63,21; H, 5,62; N, 12,38.

Exemplo 3

(*trans*)-N-(2-hidroxi-3,3-dimetil-6-nitro-1-indanil)-N'-(fenil-metil)ureia

A temperatura de refluxo, aqueceu-se durante 3 horas uma solução de 0,75 g (3,37 mmoles) de *trans*-3-amino-1,1-dimetil-2-hidroxi-5-nitro-indano, preparado na alínea H do Exemplo 1 e de 0,45 g (3,37 mmoles) de isocianato de benzilo em 6 ml de etanol e arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Separou-se o produto reaccional que precipitou na solução mediante filtração por sucção e secou-se sob vazio, obtendo-se 1,13 g do

17.

composto do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 202-204°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,14 (dd, $J = 2,34$ e $8,21$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 6,61 (m, 1H), 5,63 (d, $J = 5,28$ Hz, 1H), 4,93 (dd, $J = 8,21$ e $8,79$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 5,68$ Hz, 2H), 3,79 (dd, $J = 5,87$ e $8,79$ Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 158,63, 156,50, 146,85, 142,88, 140,81, 128,25, 127,01, 126,61, 123,87, 123,33, 118,66, 84,74, 57,93, 44,05, 44,07, 25,04, 22,42.

Análise elementar para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$:

Calculado : C, 64,21; H, 5,96; N, 11,82;

Encontrado: C, 64,07; H, 5,92; N, 11,66.

Exemplo 4

(trans)-N-(6-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-quinolinil)-N"-ciano-N'-fenil-guanidina

A. 3-cloro-3-metil-butino

Uma mistura de 98,8 ml (84,1 g, 100 mmoles) de 2-metil-3-butino-2-ol, 1,0 g de hidroquinona e 110 g (100 mmoles) de cloreto de cálcio em 420 ml de ácido clorídrico concentrado, agitou-se energeticamente (agitador aéreo) conservando mediante utilização de gelo a temperatura a 20°C. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente. Separou-se depois a camada orgânica e secou-se sobre carbonato de potássio anidro. A eliminação do exsicante e a destilação à pressão atmosférica forneceram 47,0 g do produto pretendido. p.e. 76-80°C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,6 (s, 1H), 1,85 (s, 6H).

B. 4-bromo-n-(1,1-dimetil-2-propinil)-anilina

A uma mistura energicamente agitada de 51,2 g (298 mmoles) de 4-bromoanilina, 41,0 g (406 mmoles) de trietilamina, 0,8 g de cloreto de cobre (I) e 0,8 g de bronze e cobre em uma solução aquosa de éter etílico (40:200 ml) adicionaram-se, gota a gota, 48,0 g (470 mmoles) do composto A, mantendo a temperatura compreendida entre 15 e 22°C. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4 horas. Verteu-se depois sobre uma mistura aquosa de éter etílico (100:200 ml). Separou-se a camada orgânica e lavou-se com 100 ml de água e 100 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre carbonato de potássio e hidróxido de potássio. A eliminação do agente exsicante e a evaporação do dissolvente forneceram um óleo castanho que destilou sob vácuo obtendo-se 70,0 g do composto B do título. p.e. 120-125°C a 0,1 mm.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,6 (s, 1H), 2,4 (s, 1H), 1,58 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 144,6, 131,6, 118,1, 110,8, 70,9, 40,1, 30,4.

C. 6-bromo-2,2-dimetil-2H-1-di-hidroquinolina

Em 250 ml de dioxano, dissolveram-se 70,0 g (295 mmoles) do composto B e trataram-se com 43,5 g de cloreto de cobre(I). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante quatro horas sob atmosfera de azoto. Arrefeceu-se a mistura reaccional e diluiu-se com 300 ml de éter etílico. Lavou-se depois com 3 x 100 ml de água e uma solução saturada de

7.

cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Concentrou-se depois sob vácuo e purificou-se por cromatografia rápida utilizando como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo (8/2). Obtiveram-se 70,0 g do composto C do título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,06 (m, 2H), 6,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,34 (s, 6H).
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 142,0, 132,0, 130,8, 128,8, 122,6, 121,7, 114,2, 108,3, 52,2, 31,0.

D. 1-acetil-6-bromo-2,2-dimetil-1,2-di-hidroquinolina

A temperatura de 0°C , adicionaram-se, gota a gota, 12 ml de cloreto de acetilo a uma solução agitada de 19,8 g (83,3 mmol) do composto C e de 24 ml de N,N-dimetilanilina em 200 ml de cloreto de metileno. Agitou-se a mistura reaccional durante mais 24 horas à temperatura ambiente e verteu-se depois sobre 100 ml de água. Separou-se a camada orgânica e lavou-se sucessivamente com ácido clorídrico 1N, uma solução 1N de carbonato de hidrogénio e de sódio, água e uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. A eliminação do agente exsicante e a evaporação do dissolvente forneceram 22,4 g do produto bruto sob a forma de uma goma.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,73 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 172,1, 140,3, 135,6, 129,6, 129,0, 128,4, 124,6, 121,4, 117,0, 58,3, 26,2, 25,8.

7.

E. 1-acetil-3,6-dibromo-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidroqui-
nolin-4-ol

A temperatura de 0°C, adicionaram-se 16,0 g (89,0 mmoles) de N-bromosuccinimida a uma solução agitada energeticamente de 22,4 g (80,0 mmoles) do composto D em 150 ml de uma solução aquosa a 10% de dimetilsulfóxido. Agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente e diluiu-se depois com 100 ml de água e extraiu-se com 3 x 150 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos orgânicos com água e uma solução saturada de cloreto de sódio e secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro. A eliminação do agente exsicante e a evaporação do dissolvente forneceram 30,0 g do composto E do título sob a forma de uma goma.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,0 & 7,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,13, (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 172,2, 135,8, 134,9, 130,9, 130,7, 128,4, 128,2, 126,5, 126,4, 118,9, 61,3, 26,4, 26,0, 22,8.

F. 1-acetil-6-bromo-3,4-epoxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetra-hi-
droquinolina

A temperatura ambiente, agitou-se energeticamente durante 72 horas, uma mistura de 30,0 g (80,0 mmoles) do composto E e de 25,0 g (438 mmoles) de hidróxido de potássio em lentilhas em 500 ml de éter etílico. Filtrou-se a solução e concentrou-se a solução mãe sob vazio obtendo-se 23,0 g do composto F do título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 2,0$ & 6,0 Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 173,3, 136,9, 132,0, 131,8, 128,0, 126,9, 117,6, 66,76, 56,1, 51,2, 26,4, 25,6, 22,4.

G. 1-acetil-6-bromo-3-hidroxi-4-amino-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Tratou-se uma solução de 18,0 g (61,0 mmoles) do composto F em 150 ml de etanol com 150 ml de hidróxido de amónio concentrado e aqueceu-se à temperatura de refluxo durante 24 horas. Concentrou-se depois sob vazio e triturou-se com éter etílico obtendo-se 14,0 g do composto G do título sob a forma de um sólido.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,9 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,71 (t, $J = 9,0$ & 10,0 Hz, 1H), 3,33 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 170,2, 143,3, 130,0, 129,8, 123,2, 115,5, 106,2, 73,5, 53,6, 50,3, 27,4, 23,0, 20,5.

H. 6-bromo-3-hidroxi-4-amino-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

A uma solução de 20,0 g (64,1 mmoles) do composto G do título em 100 ml de dioxano, adicionaram-se 20 g de ácido sulfúrico concentrado em 50 ml de água e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante 16 horas. Eliminou-se o dioxano por destilação e diluiu-se a mistura reaccional com 50 ml

η.

de água, alcalinizou-se até pH 13 mediante a adição de hidróxido de sódio 10N e extraiu-se com 3 x 150 ml de acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com água e secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro. Concentrou-se o resíduo sob vácuo e triturou-se com éter isopropílico obtendo-se 13,0 g do composto H do título sob a forma de um sólido.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,55 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 2,0$ & $6,0$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,60 (singuleto largo, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 171,9, 142,3, 130,1, 129,8, 115,2, 107,3, 75,5, 53,5, 50,8, 26,7, 22,4, 19,9.

I. (trans)-N-(6-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-quinolinil)-N"-ciano-N'-fenil-guanidina

Sob atmosfera de argon, tratou-se uma solução de 4,3 g (24,2 mmoles) de N-ciano-N'-fenil-tioureia e de 5,0 g (18,6 mmoles) do composto H em 30 ml de dimetilformamida com 4,6 g (24,2 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e partilhou-se depois entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Extraíu-se a fase aquosa novamente com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o dissolvente e submeteu-se o resíduo a uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo

7.

(1:1/2 1, 1:2/2 1) e acetato de etilo (2 l). Obtiveram-se 3,4 g do composto do título. P.F. 232-233°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,2 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,16 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,0 (s, 1H), 5,6 (s largo, 2H), 4,92 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,6 (m, 1H), 1,27, 1,10 (s, cada um de 3H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 159,1, 143,2, 137,8, 130,2, 129,6, 128,9, 124,3, 122,9, 122,2, 117,2, 115,5, 106,0, 73,0, 53,8, 27,2, 20,5. IV(KBr) 3419,2, 2968,0, 2927,7, 2174,7, 1581,5, 1489,6, 1456,0, 1383,9, 1076,7 cm^{-1} .

Análise elementar para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}$:

Calculado : C, 55,08; H, 4,87; N, 16,91;

Encontrado: C, 55,59; H, 4,92; N, 16,67.

Exemplo 5

(trans)-N-(6-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-quinolinil)-N"-ciano-N'-fenil-guanidina

A. 1-acetil-6-bromo-3-hidroxi-4-amino-N-acetil-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Tratou-se uma suspensão de 2,6 g (8,0 mmoles) de 1-acetil-6-bromo-3-hidroxi-4-amino-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina, preparada de acordo com a técnica descrita na parte G do Exemplo 4, em 30 ml de anidrido acético com 2,4 g de acetato de sódio e aqueceu-se à temperatura de 90°C durante 3 horas. Verteu-se depois sobre água e extraiu-se com 3 x 150 ml de acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com água, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se

47.

sob vazio. Triturou-se o resíduo com éter isopropílico obtendo-se 2,0 g do composto A do título sob a forma de um sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,31 (s, 1H), 7,18 (dd, $J = 3,0$ & $7,0$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,36 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

B. 1-acetil-6-ciano-3-hidroxi-4-amino-N-acetil-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

A temperatura de 200°C , aqueceu-se durante 4 horas uma solução de 2,0 g (5,6 mmoles) do composto A e 1,0 g de cianeto de cobre(I) em 15 ml de N-metilpirrolidona. Após arrefecimento, verteu-se a mistura sobre 100 ml de uma solução de hidróxido de amónio 6N e extraiu-se com 3 x 150 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos reunidos com água e secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro. A eliminação do dissolvente sob vazio forneceu 1,6 g do composto B do título sob a forma de um óleo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,18 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 171,0, 170,8, 146,2, 132,4, 120,0, 119,6, 114,0, 99,2, 75,1, 53,5, 49,3, 48,5, 30,6, 26,9, 23,1, 22,3, 20,7.

C. 6-ciano-3-hidroxi-4-amino-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

A uma solução de 1,6 g (5,3 mmoles) do composto B em 15 ml de dioxano, adicionaram-se 1,6 g de ácido sulfúrico concentrado em 10 ml de água e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante 16 horas. Eliminou-se o dioxano por destilação e diluiu-se a mistura reaccional com 50 ml de água, alcalinizou-se até pH 13 com hidróxido de sódio 10N e extraiu-se com 3 x 150 ml de acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com água e secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o dissolvente sob vazio e triturou-se o resíduo com éter isopropílico obtendo-se 0,7 g do composto C do título sob a forma de um sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,58 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,5 (s, 1H), 3,55 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,06, (s, 3H).
RMN ^{13}C (CDCl $_3$) δ 146,3, 131,9, 131,5, 113,2, 76,8, 53,9, 51,8, 27,9, 22,4, 21,9.

D. (trans)-N-(6-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-quinolinil)-N"-ciano-N'-fenil-guanidina

Sob atmosfera de árgon, tratou-se uma solução de 0,72 g (4,1 mmoles) de N-ciano-N'-fenil-tiourea e de 0,68 g (3,1 mmoles) do composto C em 10 ml de dimetilformamida com 0,89 g (4,7 mmoles) do cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e partilhou-se depois entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Extraiu-se a fase aquosa novamen-

7.

te com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o dissolvente e triturou-se o resíduo com éter obtendo-se 1,0 g de um sólido incolor. Recristalizou-se este sólido no acetato de etilo obtendo-se o composto do título. P.F. 218-219°C.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,32 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,22 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,6 (s largo, 2H), 4,91 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 1,30, 1,13 (s, cada um de 3H). RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 159,2, 147,5, 137,8, 131,7, 129,0, 124,4, 123,2, 120,2, 117,3, 113,5, 95,4, 54,0, 53,2, 27,1, 21,3. IV (KBr) 3427,7, 2214,4, 2175,8, 1610,7, 1581,7, 1510,4 cm^{-1} .

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$:

Calculado : C, 65,35; H, 5,70; N, 22,87;

Encontrado: C, 65,24; H, 5,45; N, 23,07.

Exemplo 6

N-(6-ciano-3,3-dimetil-1-indanil)-N'-fenilureia

A. 5-amino-1,1-dimetil-indan-3-ona

Sob atmosfera de hidrogénio à pressão de 1,055 kg/cm^2 , agitou-se durante quatro horas uma solução de 6,5 g (3,17 mmoles) de 1,1-dimetil-5-nitro-indan-3-ona, preparada de acordo com a técnica descrita na parte D do Exemplo 1, em 150 ml de metanol contendo 0,75 g de paládio a 5% sobre carvão. Separou-se o catalisador por filtração e eliminou-se o metanol sob vazio

7.

obtendo-se 5,72 g de um sólido verde. Este produto reaccional utilizou-se tal e qual na fase seguinte.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,26 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 3,82 (s largo, 2H), 2,55, (s, 2H), 1,36 (s, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 206,25, 154,53, 146,05, 135,27, 124,04, 123,03, 107,14, 53,41, 37,74, 30,04.

B. 5-ciano-1,1-dimetilindan-3-ona

A uma solução de 5,70 g (32,5 mmoles) do composto A em 28,5 ml de etanol arrefecida até à temperatura de 0°C adicionou-se, gota a gota, uma solução aquosa diluída e fria de ácido clorídrico (7,98 ml de ácido clorídrico concentrado em 57 ml de água) e depois uma solução de 2,51 g de nitrito de sódio dissolvidos em 17 ml de água até se observar uma reacção positiva com iodeto de amido. Transferiu-se a solução do sal de diazónio para um funil de carga revestido (arrefecido até à temperatura de 0°C) e adicionou-se, gota a gota, a uma suspensão de 8,44 g (0,13 mole) de cianeto de potássio e 11,57 g (0,13 mole) de cianeto de cobre em 115 ml de água aquecida até à temperatura de 90°C . Agitou-se a mistura reaccional durante mais 25 minutos à temperatura de 90°C , arrefeceu-se até à temperatura ambiente e partilhou-se entre água e éter etílico. Lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporou-se sob vazio obtendo-se 7,25 g de um sólido cor-de-laranja. Cristalizou-se o produto bruto no isopropanol obtendo-se 3,7 g do composto B do título sob a forma de um sólido amarelo. Submeteu-se o resíduo obtido após a evaporação da solução mãe (1,54

g) a uma cromatografia sobre sílica utilizando como agente de eluição hexano/ácido acético (4:1). Obteve-se mais 0,44 g do produto, rendimento total 70,2%.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 2,66 (s, 2H), 1,49 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 203,42, 167,45, 137,59, 135,89, 127,68, 124,86, 117,95, 111,79, 52,58, 39,16, 29,60. E.M.: (M+H) $^+$ $\approx$ 203, M $^-$ $\approx$ 185.

C. 5-ciano-1,1-dimetil-indan-3-ol

A uma pasta de 3,50 g (18,89 mmoles) do composto B em 195 ml de etanol absoluto arrefecido até à temperatura de 0°C adicionou-se 0,72 g (18,89 mmoles) de hidreto de boro e de sódio. Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente e agitou-se durante três horas sob atmosfera de árgon. Eliminou-se o etanol por evaporação sob vazio; partilhou-se o resíduo entre o acetato de etilo e a água. Extraíu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se os extractos orgânicos reunidos com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporaram-se sob vazio obtendo-se 3,66 g de uma goma amarela. Cromatografou-se o produto bruto sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo (7:3). Obtiveram-se 3,15 g do composto C do título sob a forma de uma goma incolor.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 2,42 (dd, J = 7,04, 12,90 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 6,74, 13,20 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 157,13, 145,01, 132,38, 128,20,

123,15, 119,17, 110,20, 73,22, 51,18, 42,59, 29,32, 29,09.

EM: (M+NH₄)⁺ ≈ 205.

D. 3-cloro-5-ciano-1,1-dimetilindano

A uma solução de 3,15 g (16,82 mmoles) do composto C do título em 31,5 ml de piridina arrefecida até à temperatura de 0°C adicionaram-se, gota a gota, 3,85 g (33,6 mmoles, 2 eq.) de cloreto de metanossulfonilo. Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, agitou-se sob atmosfera de árgon durante mais quatro horas depois do que se partilhou entre acetato de etilo e uma solução aquosa diluída a 5% e gelada de ácido clorídrico. Extraíu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com uma solução a 5% de ácido clorídrico, uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporaram-se sob vácuo obtendo-se 3,01 g do composto D do título sob a forma de um óleo cor-de-laranja que solidificou após descanso. O produto reaccional obtido utilizou-se tal e qual na fase seguinte.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 1,10, 7,92 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 5,42, 7,13 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 7,48, 14,06 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 5,22, 13,92 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 156,89, 142,96, 133,01, 129,19, 123,45, 118,84, 111,06, 58,61, 51,41, 43,91, 29,20, 28,94. EM: (M+NH₄)⁺ ≈ 223, M⁻ ≈ 205.

17.

E. 3-azido-5-ciano-1,1-dimetilindano

Sob atmosfera de árgon, agitou-se durante 18 horas à temperatura ambiente uma solução de 3,0 g (14,6 mmoles) do composto D e de 1,9 g (29,2 mmoles, 2 eq.) de azida sódica em 30 ml de N,N-dimetilformamida. Partilhou-se a mistura reaccional entre água e acetato de etilo. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se os extractos orgânicos reunidos com água, uma solução a 10% de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporaram-se sob vazio, obtendo-se 2,14 g do composto E do título sob a forma de uma goma cor-de-laranja. O produto reaccional obtido utilizou-se tal e qual na fase seguinte.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,64 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 6,74 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 7,32, 13,20 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 6,15, 13,20 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 157,14, 140,67, 132,81, 128,06, 123,39, 118,55, 110,58, 62,69, 46,96, 42,53, 28,71. EM: $(\text{M}+\text{NH}_4)^+\approx 230$.

F. 3-amino-5-ciano-1,1-dimetilindano

Sob atmosfera de hidrogénio, agitou-se durante três horas à temperatura ambiente uma solução de 2,14 g (10,1 mmoles) do composto E em 55 ml de etanol contendo 0,29 g de paládio a 5% sobre carvão. Filtrou-se a mistura reaccional para eliminar o catalisador. Acidificou-se o filtrado até pH 1-2 com ácido clorídrico concentrado e concentrou-se sob vazio obtendo-se um semi-sólido esbranquiçado. Partilhou-se este produto bruto

17,

entre água e acetato de etilo. Rejeitou-se a fase orgânica; ajustou-se o pH da fase aquosa até 11-12 com uma solução a 50% de hidróxido de sódio e extraiu-se com éter etílico. Lavou-se o extracto com uma solução saturada de cloreto de sódio, seccou-se sobre sulfato de sódio e evaporou-se sob vazio obtendo-se 1,16 g do composto F do título sob a forma uma goma de cor verde pouco intensa.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 2,42 (dd, $J = 7,32, 12,60$ Hz, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 156,62, 147,15, 131,22, 127,05, 122,53, 119,01, 109,89, 53,96, 52,84, 41,92, 28,65, 28,07. EM: $(\text{M}+\text{H})^+ \approx 187$, $(\text{M}-\text{H})^- \approx 185$.

6. N-(6-ciano-3,3-dimetil-1-indanil)-N'-fenilureia

Sob atmosfera de árgon, aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante três horas, uma solução de 0,40 g (2,15 mmoles) do composto F e de 0,26 g (2,15 mmoles) de isocianato de fenilo em 3,5 ml de etanol. Eliminou-se o dissolvente sob vazio e cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo (7:3). Obteve-se 0,49 g de um sólido amorfo branco que se purificou ainda mais por cristalização no éter isopropílico obtendo-se 0,39 g do composto do título sob a forma de um sólido branco puro. P.F. 150-152°C.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,47 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 7,62$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 5,28 (m, 1H),

2,37 (dd, J = 7,62, 12,90 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,21 (s, 3H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 157,05, 155,12, 144,81, 140,26, 132,11, 128,68, 127,73, 123,59, 121,25, 119,06, 117,80, 109,48, 51,88, 48,72, 42,18, 28,64, 28,38.

Análise elementar para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$:

Calculado : C, 74,73; H, 6,27; N, 13,76;

Encontrado: C, 74,94; H, 6,34; N, 13,65.

Exemplo 7

N-(6-ciano-3,3-dimetil-1-indanil)-N'-(fenil-metil)ureia

Sob atmosfera de árgon, aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante três horas, uma solução de 0,40 g (2,15 mmoles) de 3-amino-5-ciano-1,1-dimetilindano, preparada de acordo com a técnica descrita na parte F do Exemplo 6, e de 0,29 g (2,15 mmoles) de isocianato de benzilo em 3,5 ml de etanol. Eliminou-se o dissolvente sob vácuo obtendo-se 0,87 g de uma goma amarela. Cromatografou-se o produto bruto sobre sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano (1:1) até à obtenção de 0,44 g de um sólido amorfo branco. Purificou-se ainda mais o sólido isolado por cromatografia mediante cristalização no éter isopropílico obtendo-se 0,40 g do composto do título sob a forma de um sólido branco puro. P.F. 130-132°C.

RMN ^1H δ 7,71 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,44 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 4,28 (d, J = 5,86, 2H), 2,30 (dd, J = 7,04, 12,90 Hz, 1H), 1,71

7.

(dd, $J = 9,38, 12,31$ Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,17 (s, 3H). RMN ^{13}C δ 157,97, 156,88, 145,38, 140,75, 131,88, 128,19, 127,59, 126,98, 126,58, 123,50, 119,06, 109,33, 52,06, 48,74, 42,98, 42,00, 28,64, 28,21.

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$:

Calculado : C, 75,21; H, 6,63; N, 13,16;

Encontrado: C, 75,31; H, 6,79; N, 12,95.

Exemplo 8

N"-ciano-N'-(6-ciano-3,3-dimetil-1-indanil)-N'-fenil-guanidina

A temperatura ambiente agitou-se, durante três horas, uma solução de 0,30 g (1,58 mmoles) de 3-amino-5-ciano-1,1-dimetil-indano, preparada de acordo com a técnica descrita na parte F do Exemplo 6, 0,36 g (2,05 mmoles) de N-ciano-N'-fenil-tiourea e 0,39 g (2,05 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida em 2 ml de N,N-dimetilformamida. Partilhou-se a mistura reaccional entre uma solução a 10% de ácido cítrico e acetato de etilo. Lavou-se a fracção orgânica com água destilada, uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporou-se sob vazio obtendo-se 0,54 g de um sólido esbranquiçado. Cristalizou-se o produto reaccional bruto em uma quantidade mínima de etanol obtendo-se 0,35 g do composto do título sob a forma de um sólido branco puro. P.F. 215-217°C.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,25 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,13

7.

(m, 1H), 5,49 (dd, J = 8,21, 16,42 Hz, 1H), 2,34 (dd, J = 7,62, 12,31 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 9,38, 12,32 Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 158,06, 156,96, 143,48, 137,61, 132,20, 128,94, 127,76, 124,77, 123,70, 123,56, 119,12, 116,96, 109,42, 54,22, 47,65, 42,12, 28,93, 27,87.

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5 \cdot 0,22\text{H}_2\text{O}$:

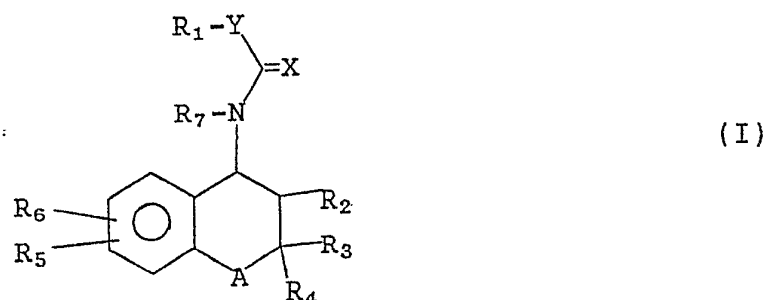
Calculado : C, 72,05; H, 5,88; N, 21,01;

Encontrado: C, 72,40; H, 5,92; N, 20,66.

7.

Reivindicações

1. Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo NCN;

A representa uma ligação simples quando X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou A representa uma ligação simples, um átomo de enxofre, um grupo $-CH_2-$, $-SO-$ ou $-SO_2-$ ou um grupo de fórmula geral $-NR_9-$ na qual R_9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior C_{1-4} quando X representa um grupo NCN;

Y representa um átomo de oxigénio ou de enxofre

ou um grupo de fórmula geral $-NR_8$ ou $-CH-\overset{R_{10}}{|}$ em que R_8 representa um átomo de hidrogénio ou um

27

grupo alquilo ou arilalquilo e R_{10} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil, alquilo ou O-alquilo;

R_1 representa um grupo arilo, arilalquilo, heterociclo ou (heterociclo)alquilo;

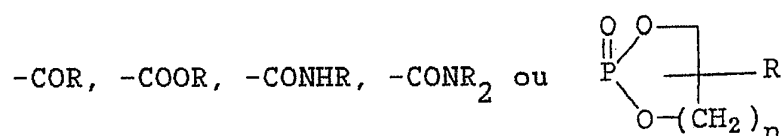
R_2 representa um átomo de hidrogénio, ou um grupo hidroxil ou $-OCCH_3$;

$$\begin{array}{c} || \\ O \end{array}$$

R_3 e R_4 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ou arilalquilo ou R_3 e R_4 formam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono a que estão ligados, um núcleo carbocíclico com 5 a 7 membros;

R_5 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, um grupo alquilo, halogeno-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, S-alqui-

lo, $-SO$ -alquilo, $-SO_2$ alquilo, $-P(O\text{-alquilo})_2$, OCF_3 ou OCH_2CF_3 , ou um grupo de fórmula geral



em que R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo ou halogenoalquilo e n representa um número inteiro de 1 a 3;

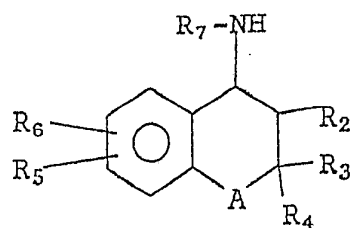
R_6 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, um grupo alquilo, hidroxil, O-alquilo, amino eventualmente substituído, -OCOalquilo, -CONR₁alquilo, -NRCOalquilo ou NRCOOalquilo ou um grupo de fórmula geral $\text{NRCON}(\text{R})_2$ na qual cada um dos símbolos R tem os significados definidos antes; e

R_7 tem os significados definidos antes para o símbolo R_8 ; ou

R_1 e R_8 ou R_1 e R_7 ou R_7 e R_8 formam, considerados conjuntamente, um núcleo com 5 a 7 membros que pode incluir ainda um grupo arilo condensado com 2 átomos de carbono desse núcleo penta-, hexa- ou heptagonal,

caracterizado pelo facto

(a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral

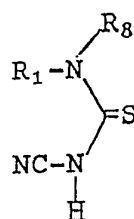


(II)

na qual

A, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ e R₇ têm os significados definidos antes,

com um composto de fórmula geral



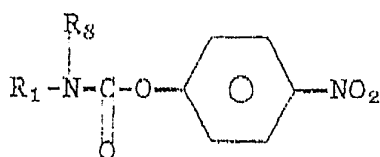
(III)

na qual

R₁ e R₈ têm os significados definidos antes,
no seio de um dissolvente e na presença de um agente de acoplamento;

ou

(b) de se fazer reagir um composto de fórmula geral II definida antes com um composto de fórmula geral



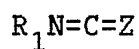
h.

na qual

R_1 e R_8 têm os significados definidos antes,
no seio de um dissolvente;

ou

(c) de se fazer reagir um composto de fórmula geral II
definida antes com um composto de fórmula geral



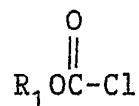
na qual

R_1 tem os significados definidos antes, e

Z representa um átomo de oxigénio ou de enxofre;

ou

(d) de se fazer reagir um composto de fórmula geral II
definida antes com um composto de fórmula geral



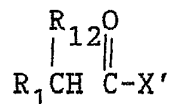
na qual

R_1 tem os significados definidos antes,

no seio de um dissolvente e na presença de um composto amino
como catalisador;

ou

(e) de se fazer reagir um composto de fórmula geral II
definida antes com um composto de fórmula geral



na qual

R_1 tem os significados definidos antes,

R_{12} representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-4} , alcoxi-
- C_{1-4} , alquil (C_{1-4})tio, hidroxi ou CF_3 , e

X' representa um átomo de cloro ou um grupo hidroxi,

e uma carbodiimida ou um cloreto de acilo no seio de um dissolvente e na presença de uma base;

ou

(f) de se fazer reagir um composto resultante de fórmula geral I na qual X representa um átomo de oxigénio com reagente de Lawesson ou P_4S_{10} no seio de um dissolvente.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A representa uma ligação simples ou um grupo CH_2 ; R_1 representa um grupo arilo ou aril-metilo; R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo trans-OH; R_3 e R_4 representam, cada um, um grupo metilo; R_5 representa um átomo de hidrogénio; R_6 representa um grupo CN ou NO_2 ; R_7 representa um átomo de hidrogénio; X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo NCN; Y representa um grupo CH_2 ou um grupo de fórmula geral NR_8 na qual R_8 representa um átomo de hidrogénio, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A representa uma ligação simples; R_1 representa um grupo fenilo ou fenilo-metilo; R_2 representa um grupo trans-OH; R_3 e R_4 representam, cada um, um grupo metilo; R_5 representa um átomo de hidrogénio; R_6 representa um grupo CN ou NO_2 ; R_7 representa um átomo de hidrogénio; X representa um átomo de oxigénio ou um grupo NCN e Y representa um grupo de fórmula geral NR_8 na qual R_8 representa um átomo de hidrogénio, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (trans)-N''-ciano-N-(2-hidroxi-3,3-dimetil-6-nitro-1-indanil)-N'-fenil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (trans)N-(2-hidroxi-3,3-dimetil-6-nitro-1-indanil)-N'-fenilureia, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (trans)-N-(2-hidroxi-3,3-dimetil-6-nitro-1-indanil)-N'-(fenil-metil)ureia, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (trans)-N-(6-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-quinolinil)-N''-ciano-N'-fenil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (trans)-N-(6-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-quinolinil)-N''-ciano-N'-fenil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de N-(6-ciano-3,3-dimetil-1-indanil)-N'-fenilureia, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10 Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de N-(6-ciano-3,3-dimetil-1-indanil)-N'-(fenil-metil)-

ureia, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11 Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de N''-ciano-N'-(6-ciano 3,3-dimetil-1-indanil)-N'-fenil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Lisboa, 26 de Novembro de 1991.

● AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

João Machado de Barros

JOÃO MACHADO DE BARROS
ADVOCADO

AGENTE OFICIAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
RUA BERNARDINO COSTA, Nº 40-1º
FAX 342 45 31
TELEF. 342 45 04 - 1200 LISBOA