

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93 977

NOME: HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N-HETERO-ARIL-4-
-QUINOLINAMINAS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE
AS CONTÊM"

INVENTORES: Richard Charles Effland, Joseph Thomas Klein
Larry Davis, Gordon Edward Olfen, residentes
nos E.U.A.).

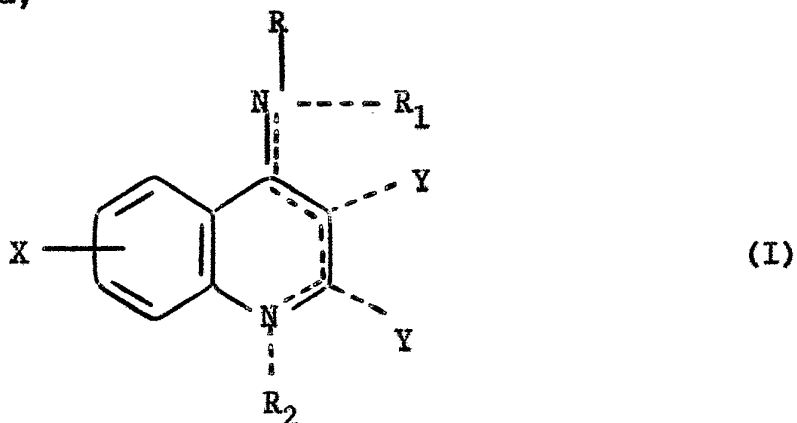
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América, 8 de Maio de 1989, sob o
número de série 348.937.

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 : Richard Charles Effland, Joseph Thomas Klein Larry Davis, Gordon Edward Olfen, residentes nos E.U.A.) para : "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N-HETERO-ARIL-4-QUINOLINAMINAS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTEM"

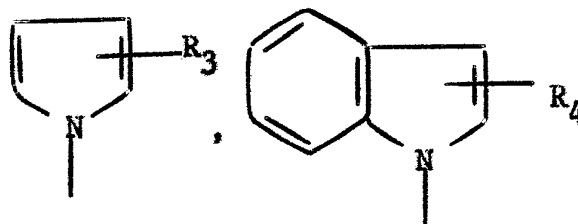
DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula,

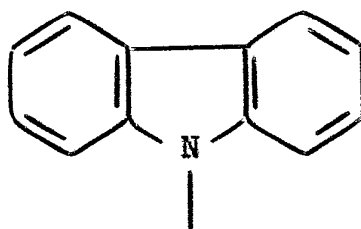


em que

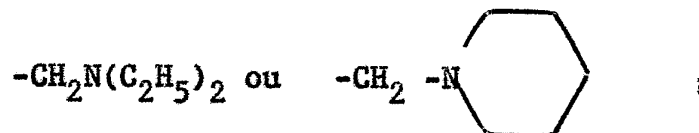
- R representa,



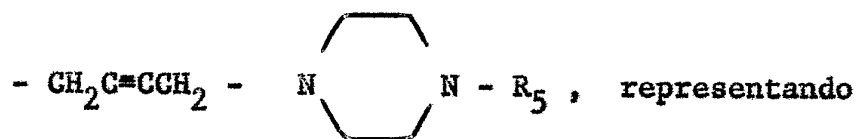
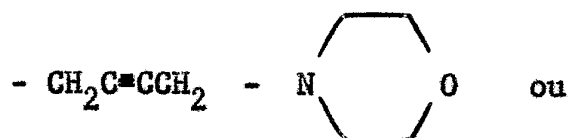
ou



- R_3 e R_4 representam independentemente -H, alquilo inferior, -CHO, -CH=CH₂, -CH=CH-alquilo inferior, -CH=CHCO₂C₂H₅,



- R_1 se existir representa -H, alquilo inferior, -CH₂C≡CH



R_5 o grupo metilo ou fenilo opcionalmente mono-substituído com alquilo inferior ou alcoxi inferior;

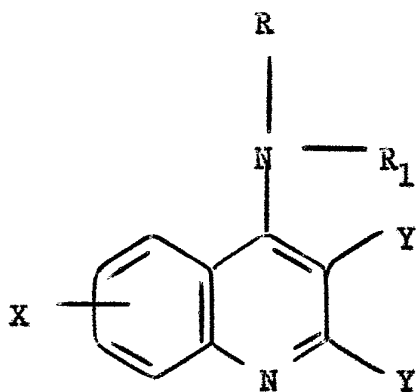
- R_2 se existir representa alquilo inferior ou $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$;

- X representa -H, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo ou trifluoro-metilo; e os dois grupos -Y se existirem representam ambos-H ou combinados formam um grupo $-(\text{CH}_2)_4-$;

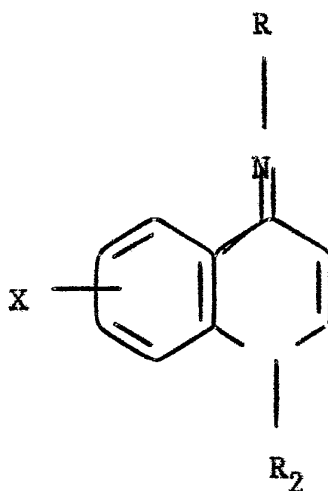
compostos esses que são úteis como agentes analgésicos e para o tratamento de diversas disfunções da memória caracterizada pela diminuição da função colinérgica tal como sucede com a doença de Alzheimer.

Em toda a memória descritiva e reivindicações anexas, uma determinada fórmula ou designação química abrangerá todas as formas estereoméricas, ópticas e geométricas dos isômeros possíveis no caso destes existirem, e também os seus solvatos e seus sais por adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, como por exemplo os hidratos.

As linhas a traço interrompido existentes na fórmula I significam o facto de a fórmula I englobar a fórmula Ia e a fórmula Ib representadas a seguir. Deste modo, no caso de o grupo R_1 estar presente, o grupo R_2 está ausente e os dois grupos Y estão presentes. No caso de o grupo R_1 estar ausente, os dois grupos Y também estão ausentes e o grupo R_2 está presente.

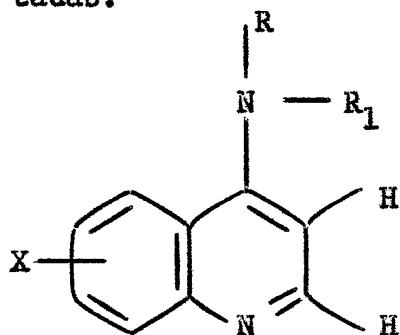


(Ia)

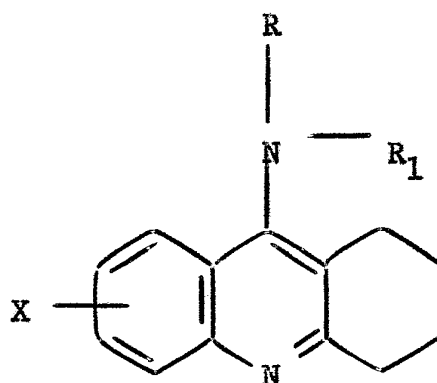


(Ib)

Na definição breve do grupo Y, a fórmula Ia engloba a fórmula Ic e a fórmula Id a seguir representadas.

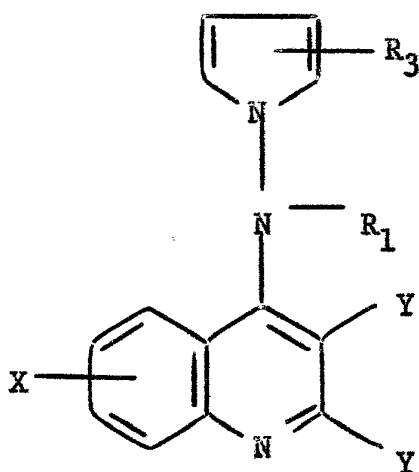


(Ic)

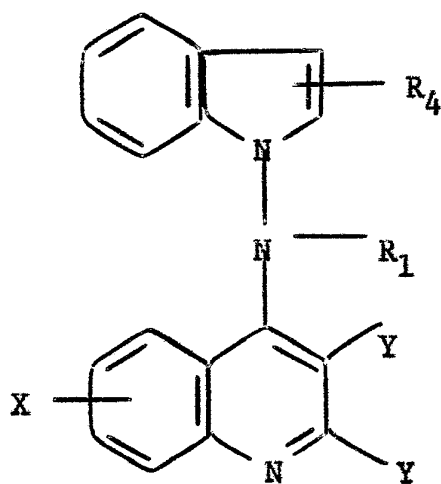


(Id)

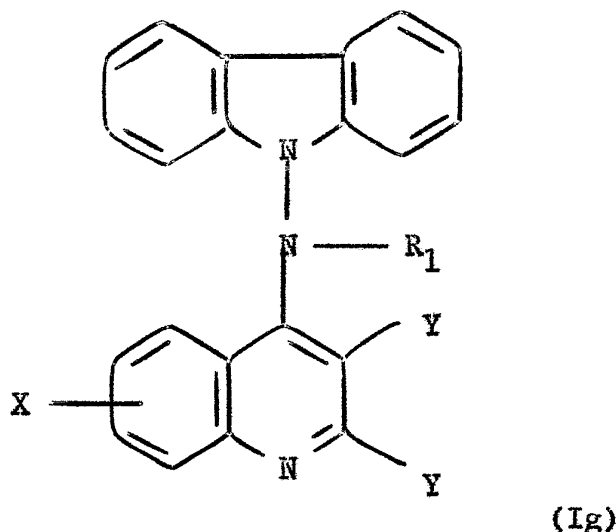
Na definição breve do grupo R, a estrutura da fórmula Ia engloba também a fórmula Ie, a fórmula If e a fórmula Ig a seguir representadas.



(Ie)



(If)



Em toda a memória descritiva e reivindicações anexas utilizar-se-ão as regras gerais de terminologia que se indicam a seguir.

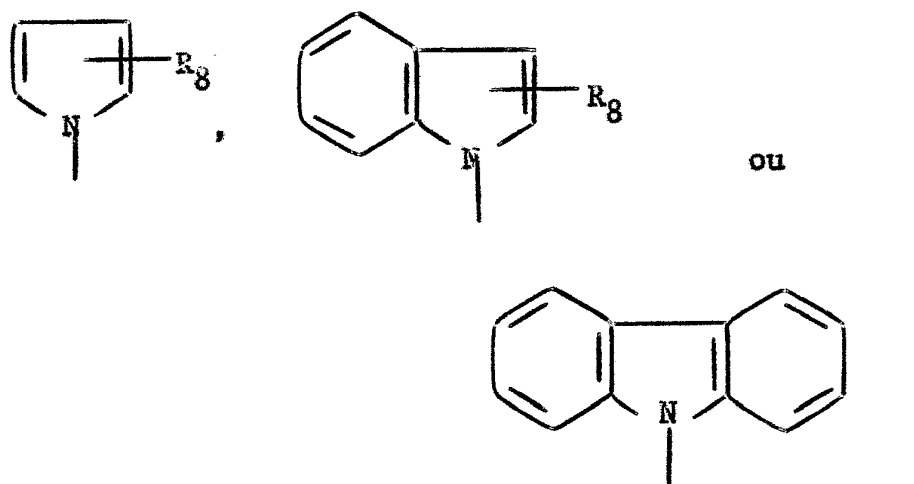
Salvo quando especificado de outro modo, o termo alquilo inferior significa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono. Os exemplos desses grupos alquilo inferior englobam os grupos metilo, etilo, n-propilo iso-propilo, sec-butilo e os grupos pentilo e hexilo de cadeia linear e ramificada.

Salvo quando especificado ou referido de outro modo, o termo alcoxi inferior significa um grupo alcoxi de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono. Os exemplos desses grupos alcoxi inferior englobam os grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi e os grupos pentoxi e hexoxi de cadeia linear e de cadeia ramificada. Salvo quando especificado ou referido de outro modo, o termo "halogêneo" significa fluor, cloro, bromo ou iodo. Os compostos da fórmula I da presente invenção podem ser sintetizados segundo um ou vários passos adiante descritos ou segundo uma combinação desses passos. Ao fazer-se a descrição dos passos de síntese, as definições dos radicais X, Y, R e dos radicais desde R_1 até R_5 são as anteriormente apresentadas salvo quando especificado ou referido de outro modo, e toda a nomencla-

tura que apareça daqui em diante possui as significações anteriormente definidas salvo quando especificado ou indicado de outro modo.

PASSO A

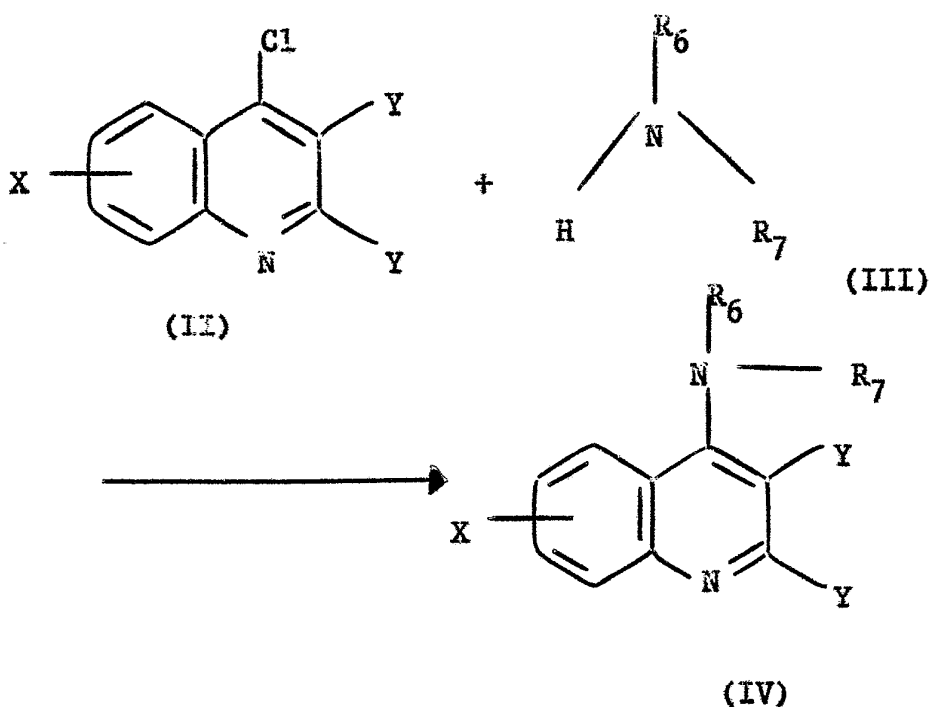
Faz-se reagir um composto de fórmula II com um composto de fórmula III em que R_6 representa

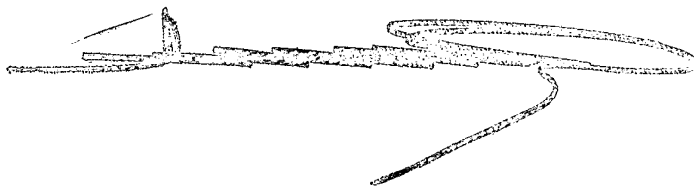


em que

R_8 representa-H ou alquilo inferior; e

R_7 representa-H ou alquilo inferior, para proporcionar um composto de fórmula IV.

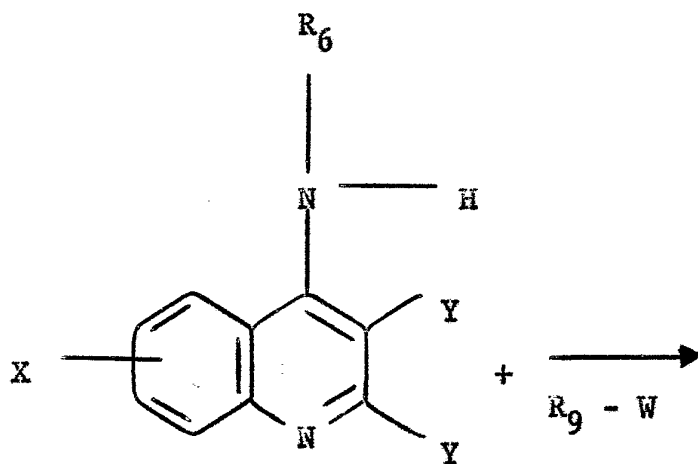




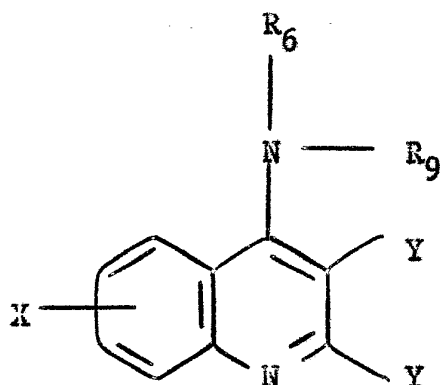
A referida reacção efectua-se tipicamente num solvente adequado tal como o isopropanol a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 20°C e 150°C. É conveniente adicionar uma pequena quantidade de HCl etéreo ao sistema de reacção.

PASSO B

Em alternativa ao passo A, trata-se um composto de fórmula IVa a partir do PASSO A, utilizando uma base forte tal como o hidreto de sódio ou o hidreto de potássio num solvente adequado tal como um solvente aprótico polar (dimetil-formamida, dimetil-sulfóxido, éteres, etc.) ou num hidrocarboneto aromático, a uma temperatura compreendida entre -100°C e 50°C, de preferência compreendida entre 0°C e 25°C, para formar o anião de fórmula IVa, o qual se faz reagir com um composto cloreto ou brometo de fórmula R_9-W , em que R_9 representa alquilo inferior ou $-CH_2C\equiv CH$ e W representa cloro ou bromo, a uma temperatura compreendida entre -100°C e 80°C, de preferência compreendida entre 0°C e 25°C, para proporcionar um composto de fórmula V.

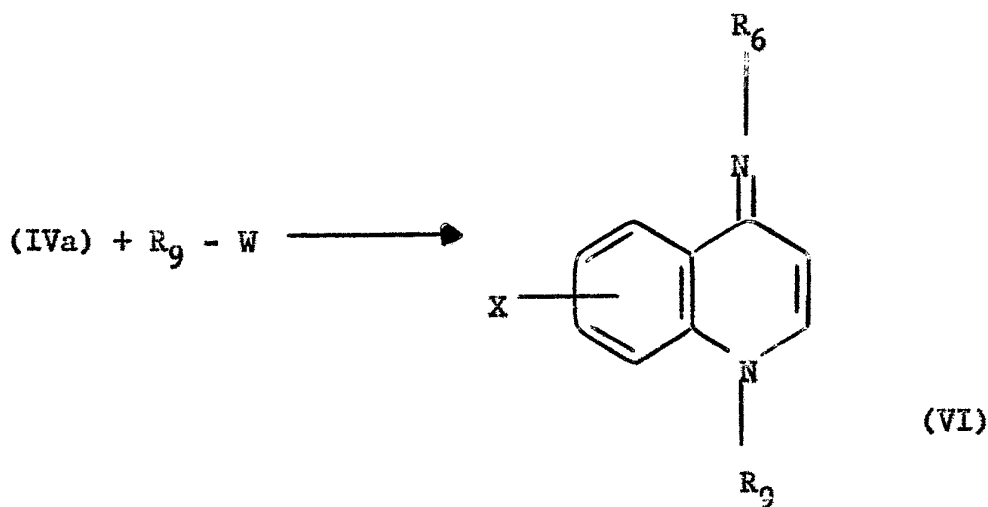


(IVa)



(V)

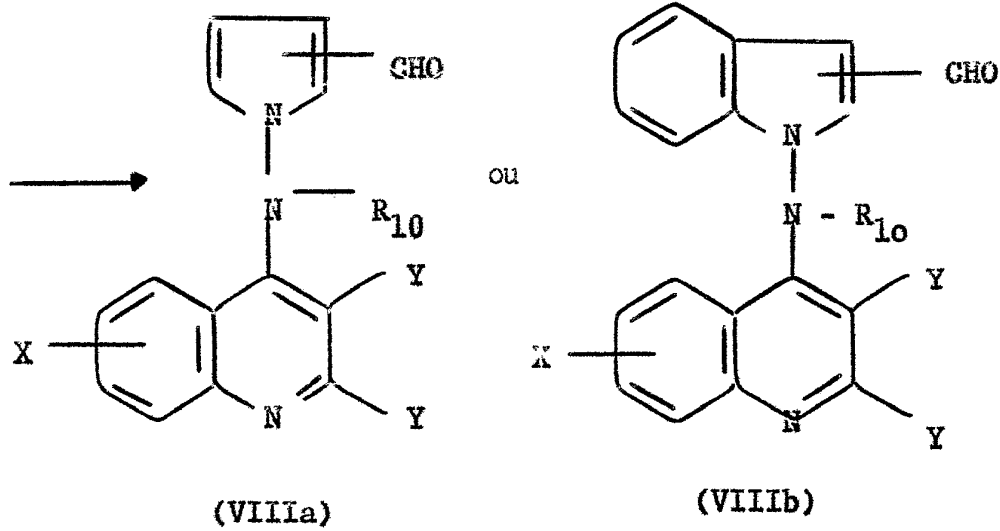
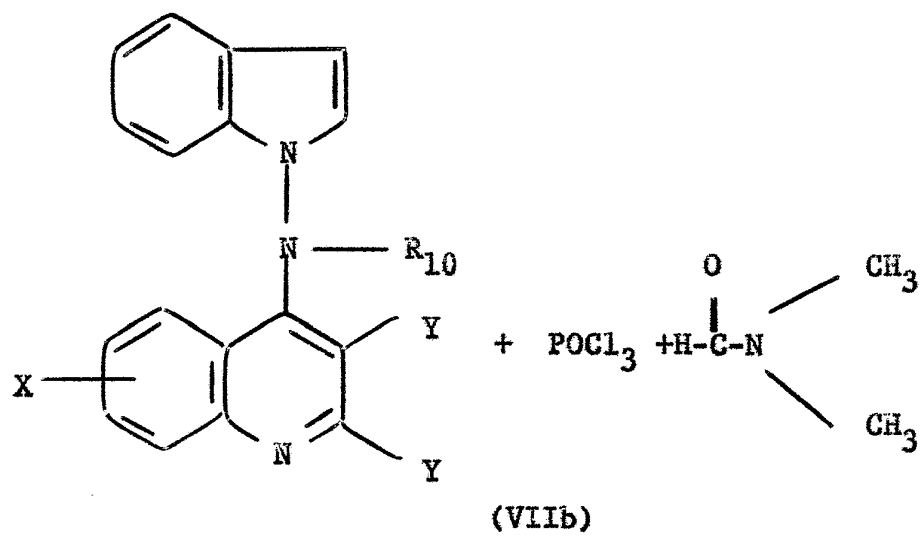
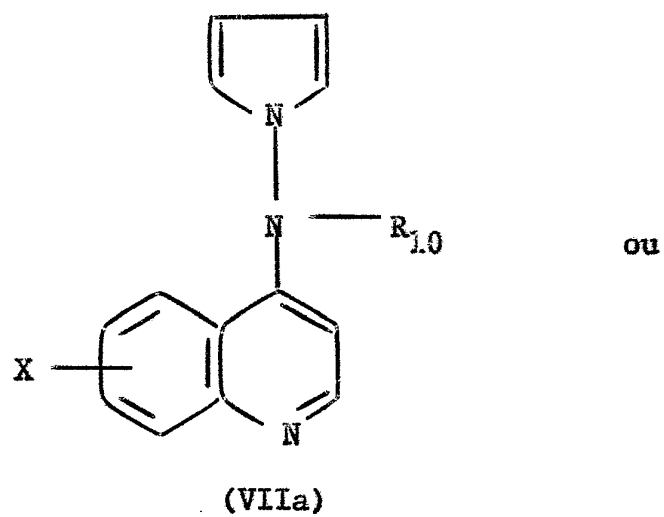
No decurso da reacção anteriormente descrita, obtem-se também outro produto que possui a fórmula VI em conjunto com o composto de fórmula V. É possível separar os dois produtos um do outro recorrendo a um processo adequado conhecido na especialidade.



PASSO C

Faz-se reagir um composto de fórmula VIIa ou VIIb em que

- R₁₀ representa -H, alquilo inferior ou -CH₂C=CH, obtido num dos PASSOS anteriormente descritos, com oxiclureto de fósforo e com dimetil-formamida para proporcionar um composto de fórmula VIIIa ou VIIIb, respectivamente.



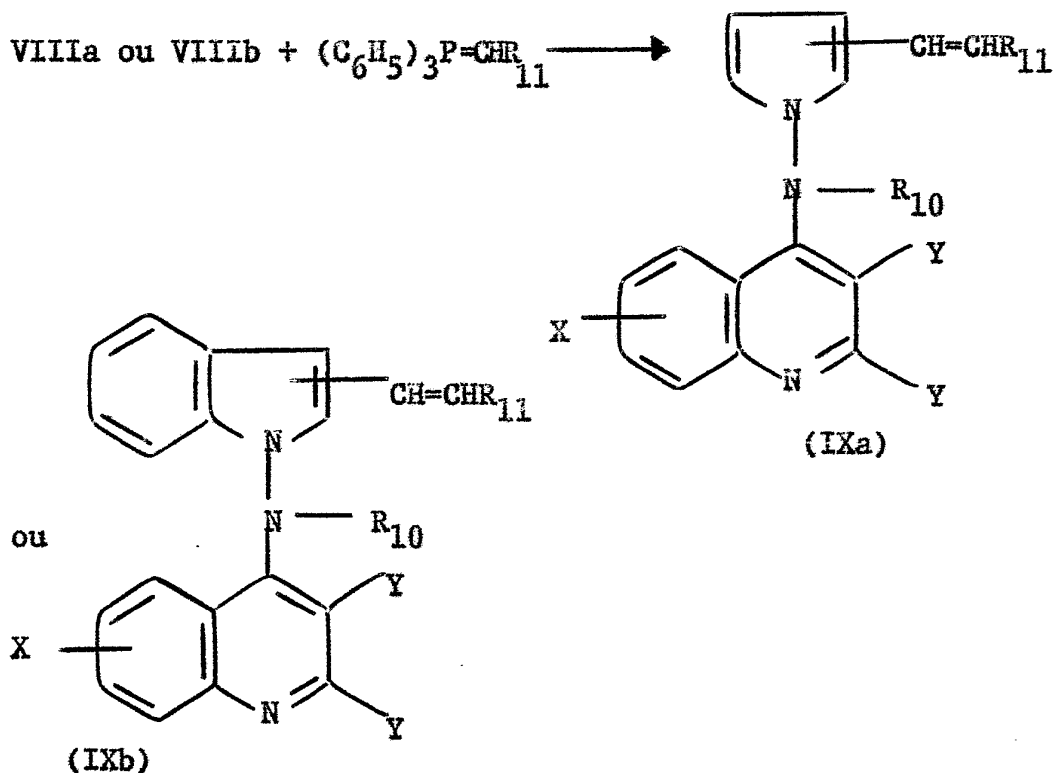
A referida reacção pode ser efectuada sob as condições normalmente utilizadas para se realizarem as reacções de Vilsmeier. Tipicamente efectua-se a reacção num solvente adequado tal como um hidrocarboneto halogenado e a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 20 e 100º.

Os dois isómeros posicionais anteriormente obtidos (designadamente o produto no qual o grupo formilo se encontra na posição 2 do anel do pirrol e o produto no qual o grupo formilo se encontra na posição 3) podem ser separados um do outro recorrendo a um processo adequado conhecido na especialidade.

PASSO D

Submete-se um composto de fórmula VIIIb a uma reacção de Wittig com um ileto de fórmula $(C_6H_5)_3P=CHR_{11}$ em que

R_{11} representa hidrogénio ou alquilo inferior, para proporcionar um composto de fórmula IXa ou IXb, respectivamente.

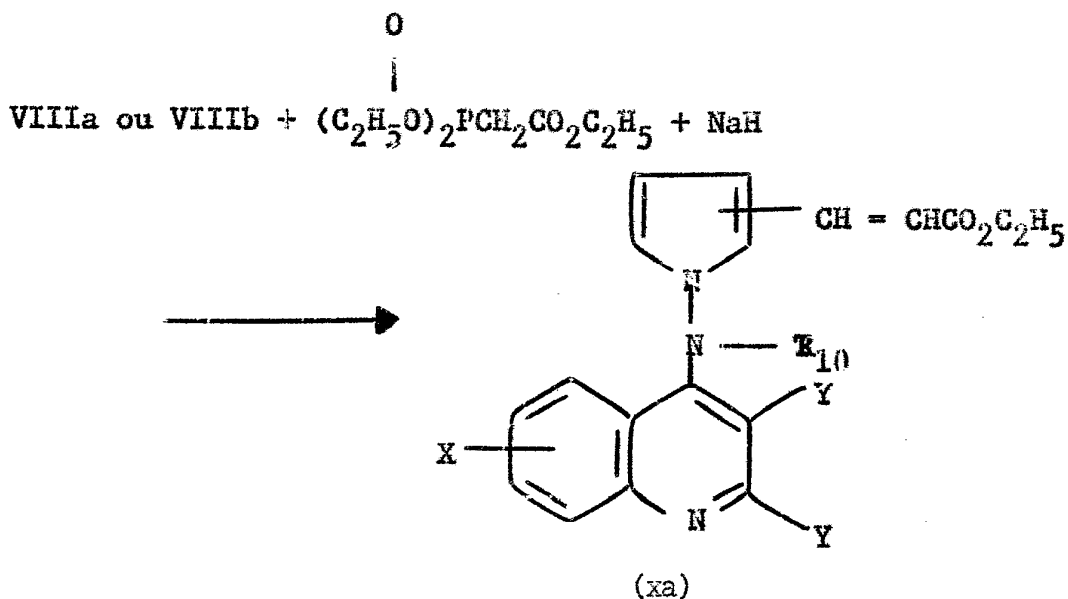


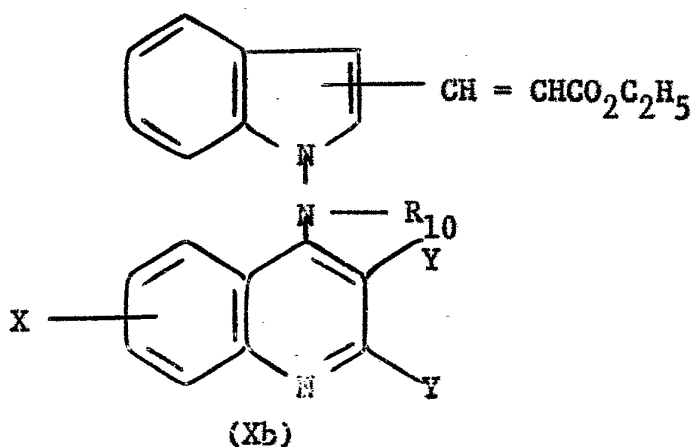
A reacção anterior pode ser efectuada sob as condições normalmente utilizadas para se realizarem as reacções de Wittig.

Deste modo, prepara-se o ileto por um processo habitual conhecido na especialidade, a partir de brometo de metil- ou (alquil inferior)-trifenil-fosfônio e utilizando uma base adequada tal como o hidreto de sódio, o terc-butóxido de potássio ou n-butil-lítio num solvente adequado incluindo os solventes etéreos anidros tais como o 1,2-dimetoxi-etano e o éter dietílico. Depois adiciona-se uma solução do composto de fórmula VIIIa ou VIIIb num solvente adequado tal como o éter anidro, à solução do ileto recentemente preparada e agita-se a mistura a uma temperatura compreendida aproximadamente entre -10°C e 80°C.

PASSO E

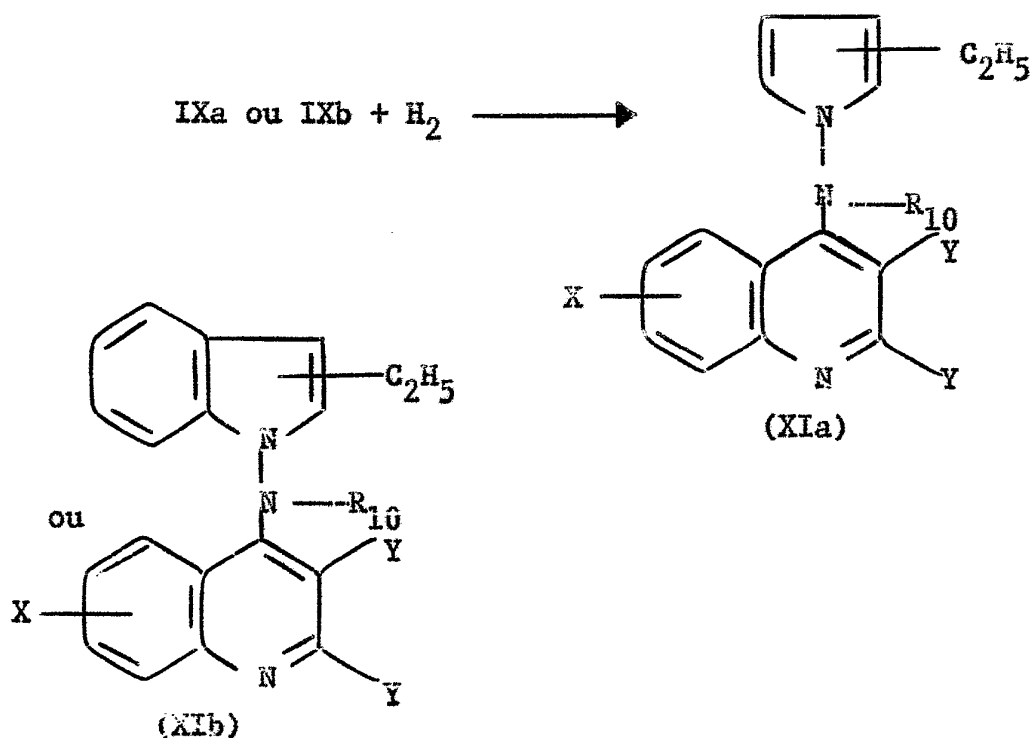
Faz-se reagir um composto de fórmula VIIIa ou VIIIb com fosfono-acetato de trietilo e com uma base forte tal como o hidreto de sódio por um processo essencialmente idêntico ao descrito no PASSO D para proporcionar um composto de fórmula Xa ou Xb, respectivamente (reacção de Horner-Emmons).





PASSO F

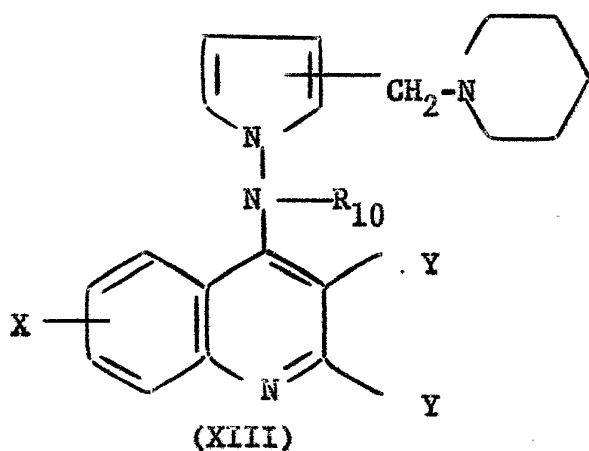
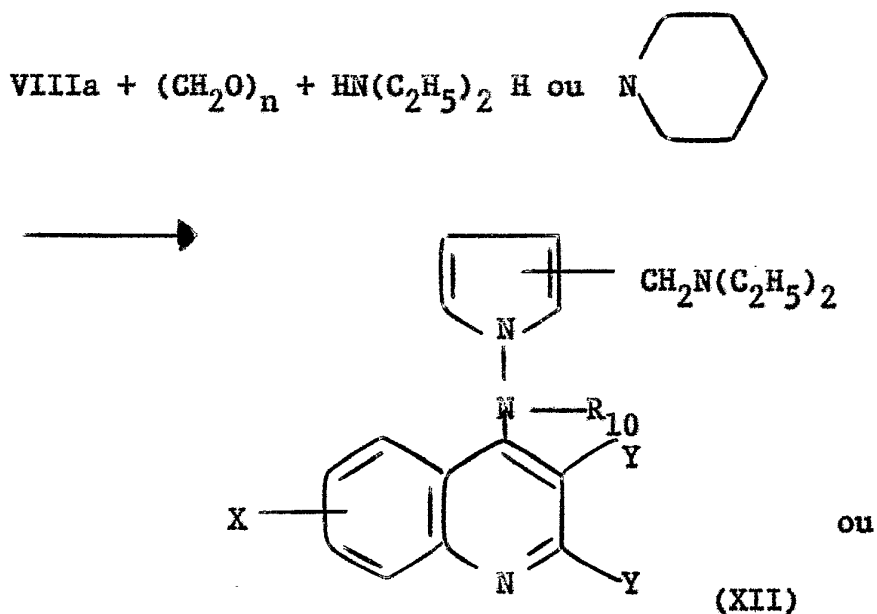
Faz-se a hidrogenação de um composto de fórmula IXa ou IXb na presença de um catalizador adequado tal como Pd/C ou Pt/C e utilizando um meio adequado tal como o etanol a uma temperatura compreendida entre 25 e 30°C para proporcionar um composto de fórmula XIa ou XIb, respectivamente.



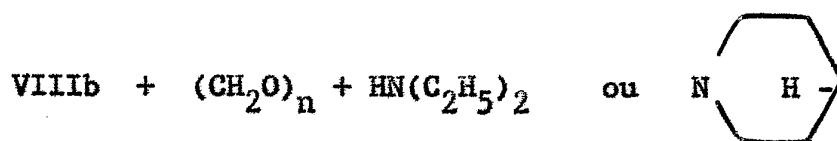
PASSO G

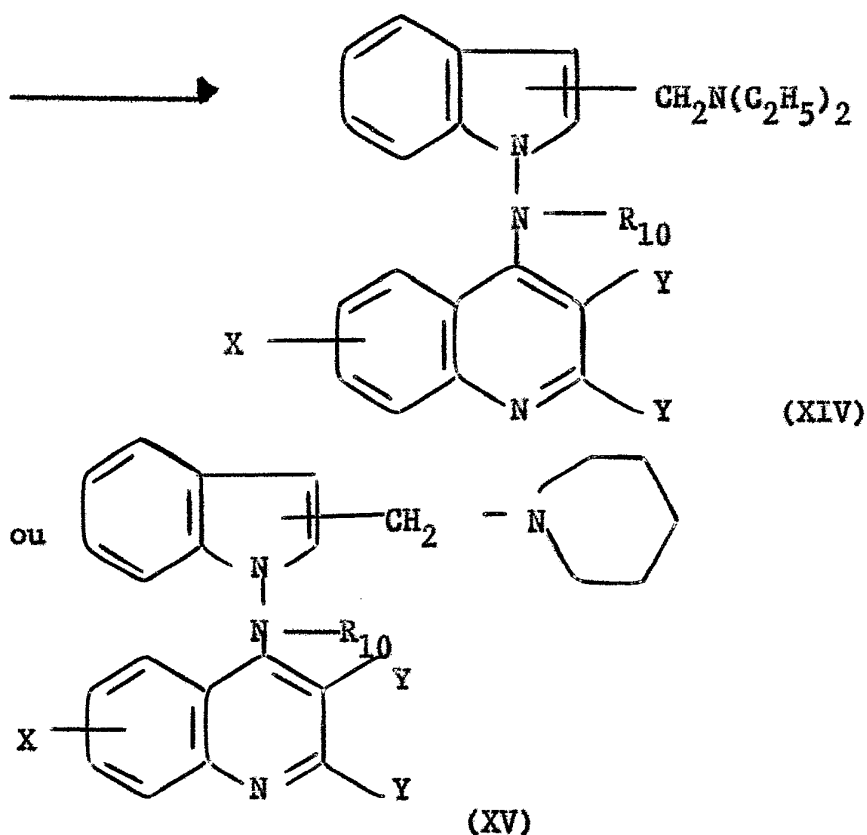
Faz-se reagir um composto de fórmula VIIla com formaldeído e com dimetil-amina ou com piperidina para proporcionar um composto de fórmula XII ou XIII, respec-

tivamente (Reacção de Mannich). Esta reacção efectua-se tipicamente num solvente adequado tal como o 1,4-dioxano ou etanol a uma temperatura compreendida entre 25 e 100°C.



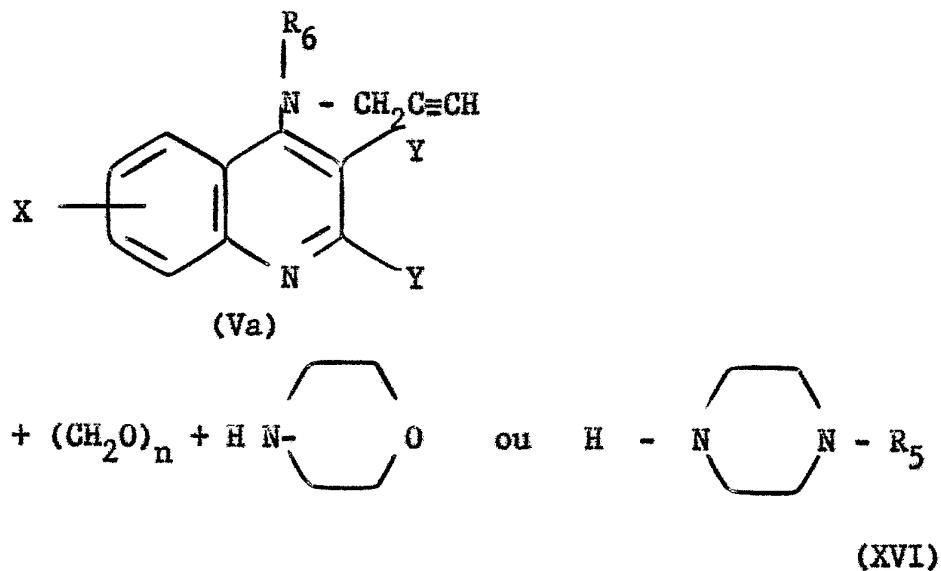
De modo idêntico, faz-se reagir um composto de fórmula VIIIb com formaldeído e com dietil-amina ou com piperidina para proporcionar um composto de fórmula XIV ou XV, respectivamente. Esta reacção efectua-se essencialmente por um processo idêntico ao anterior.

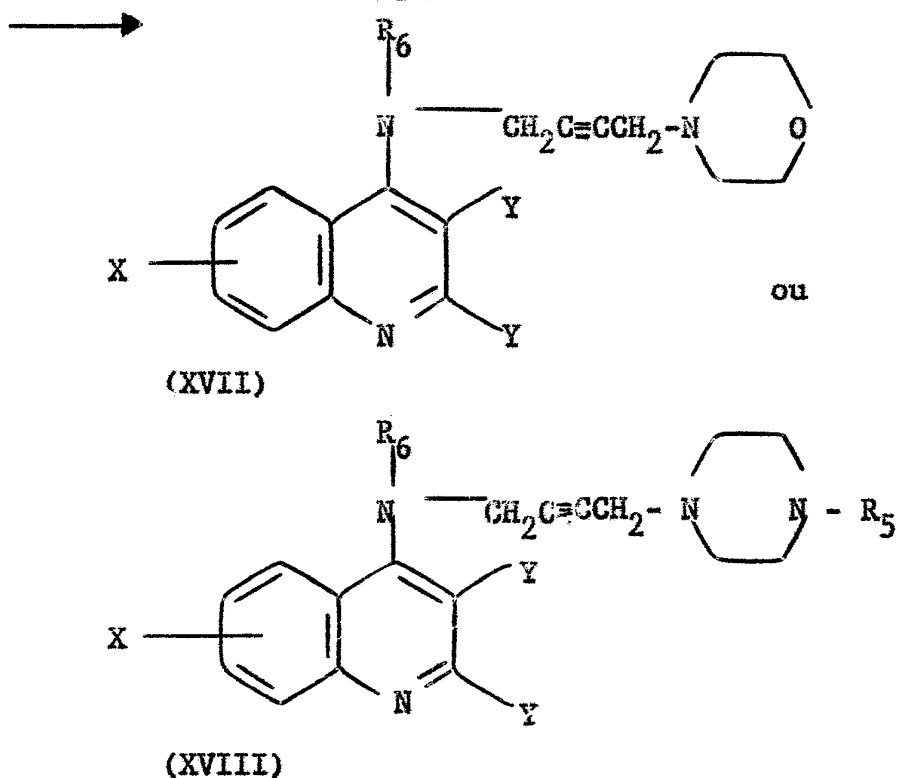




PASSO H

Faz-se reagir um composto de fórmula Va obtido no PASSO B, com formaldeído e com morfolina e com uma amina secundária de fórmula XVI para proporcionar um composto de fórmula XVII ou XVIII, respectivamente (reacção de Mannich). Esta reacção efectua-se por um processo essencialmente idêntico ao do PASSO G.





Os compostos de fórmula I de acordo com a presente invenção são úteis como agentes analgésicos devido à sua capacidade para aliviar a dor nos mamíferos. Demonstra-se a actividade desses compostos recorrendo ao teste das convulsões induzidas nos morangos com 2-fenil-1,4-benzoquinona -(CI F-B), o qual constitui um ensaio normalizado em analgesia [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1957)].

Os resultados obtidos com alguns compostos da presente invenção (expressos em termos de inibição percentual para a dose de 20 mg/Kg, s.c.) encontram-se representados no Quadro 1 em conjunto com os resultados obtidos com compostos proporcionados pela técnica anterior.

QUADRO 1ATIVIDADE ANALGÉSICACOMPOSTO

CIF-B

INIBIÇÃO PERCENTUAL PARA
A DOSE 20 mg/kg , s.c.

Cloridrato de N-(1H-pirrol- -1-il)-7-trifluoro-metil-4- -quinolinamina	48%
Maleato N-(1H-indol-1-il)-4- -quinolinamina	32%
Cloridrato de N-(1H-pirrol- -1-il)-4-quinolinamina	26%
Maleato de N-propil-N-(1H- -pirrol-1-il)-4-quinolinamina	33%
Cloridrato de N-(1H-pirrol-1- -il)-1,2,3,4-tetra-hidro-9- -acridinamina	43%
Cloridrato de N-(4-quinolinil)- -9H-carbazol-9-amina	30%
1-[(7-cloro-4-quinolinil)-pro- pil-amino]-1H-pirrol-2-carboxal- deído	31%
Maleato de 7-cloro-N-propil-N- (1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina	42%
1-[(7-cloro-4-quinolinil)-propil- -amino]-1H-pirrol-3-carboxaldeído	42%

QUADRO 1 (Cont.)

ACTIVIDADE ANALGÉSICA

COMPOSTO

CIF-B

INIBIÇÃO PERCENTUAL PARA
A DOSE 20 mg/kg , s.c.

7-cloro-1-(2-propinil)-N- -(1H-pirrol-1-il)-4-(1H)- -quinolinimina	48%
--	-----

7-cloro-N-(2-dietil-amino- -metil-1H-pirrol-1-il)-4- -quinolinamina	55%
---	-----

Cloridrato de N-(3-metil-1H- -indol-1-il)-4-quinolinamina	44%
--	-----

N-propil-N-(4-quinolinil)-9H- -carbazol-9-amina	55%
--	-----

N-(3-metil-1H-indol-1-il)-N- -propil-1,2,3,4-tetra-hidro- -9-acridinamina	42%
---	-----

7-cloro-N-[2-(1-piperidinil)- -metil-1H-pirrol-1-il]-4-qui- nolinamina	35%
--	-----

(Composto de Referência)

Propoxifeno	50% para a dose de 3,9 mg/kg, s.c.
-------------	--



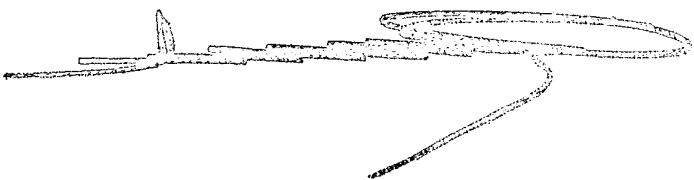
Os compostos de fórmula I de acordo com a presente invenção também são úteis para o tratamento de diversas disfunções da memória caracterizadas por uma diminuição da função colinérgica, tal como sucede na doença de Alzheimer.

Esta utilidade é demonstrada pela capacidade desses compostos para restaurar colinergicamente a deficiência de memória no Ensaio de Aversão pela Escuridão, verificando-se que esses compostos são geralmente activos num intervalo de dosagem mais amplo do que o intervalo correspondente dos compostos até agora conhecidos, o que constitui uma vantagem terapêutica distinta. Neste ensaio submete-se os organismos a um teste para verificação da sua capacidade de se recordarem de um estímulo desagradável durante um período de 24 horas. Coloca-se um organismo num recinto que contém um compartimento escuro; uma luz encandescente forte obriga o animal a deslocar-se para o compartimento escuro, onde se lhe administra um choque eléctrico através de placas de metal existentes no chão. Retira-se o animal do equipamento de teste e submete-se a nova experiência decorridas 24 horas, para se verificar a sua capacidade de se recordar do choque eléctrico.

No caso de se administrar escopolamina, um agente anti-colinérgico que é conhecido por provocar depreciação da memória, antes da exposição inicial do animal ao recinto de teste, o animal entra novamente no compartimento escuro decorrido pouco tempo após ter sido colocado no recinto de ensaio 24 horas mais tarde. Este efeito da escopolamina é bloqueado por um composto de ensaio activo observando-se a existência de um maior intervalo de tempo antes da reentrada do animal no compartimento escuro.

Os resultados para um composto activo exprimem-se como sendo a percentagem de um grupo de animais nos quais é bloqueado o efeito da escopolamina, conforme constatado pelo aumento do intervalo de tempo existentes entre a colocação do animal no recinto de teste e a sua reentrada no compartimento escuro.

Os resultados dos testes do Ensaio de



Aversão pela Escuridão induzida pela escopolamina, para os compostos representativos da presente invenção, encontram-se representados no Quadro II em conjunto com o resultado obtido para um composto de referência.

ENSAIO DA AVERSÃO PELA ESCURIDÃO

QUADRO 2

<u>COMPOSTO</u>	DOSE (mg)kg de peso do corpo s.c.)	% de animais com inversão de defi- ciência de memó- ria induzida pela escopolamina
Cloridrato de N-(1H-pir- rol-1-il)-7-trifluoro-me- til-4-quinolinamina	1.25	40%
Cloridrato de N-(1H-pir- rol-1-il)-4-quinolinami- na	0.16	47%
Maleato de N-propil-N- -(1H-pirrol-1-il)-4-qui- nolinamina	0.16	33%
Cloridrato de N-(1H-pir- rol-1-il)-1,2,3,4-tetra- -hidro-9-acridinamina	0.63	20%
Maleato de 7-cloro-N-pro- pil-N-(1H-pirrol-1-il)-4- -quinolinamina	0.31	20%
(Composto de Referência)		
-Fisostigmina	0.31	20%



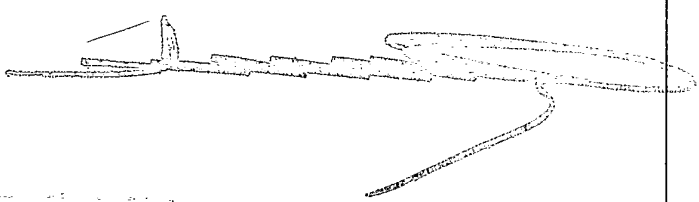
As quantidades eficazes dos compostos da presente invenção podem ser administradas a um paciente recorrendo a qualquer dos diversos métodos, por exemplo, oralmente na forma de cápsulas ou de pastilhas, parenteralmente na forma de soluções ou suspensões estéreis e em alguns casos intravenosamente na forma de soluções estéreis. Os produtos finais de base livre, apesar de serem eficazes por si próprios, podem ser formulados e administrados na forma dos seus sais por adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis para satisfazer objectivos de estabilidade, conveniência de cristalização, solubilidade acrescida e semelhantes.

Os ácidos úteis para a preparação dos sais por adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis de acordo com a presente invenção englobam os ácidos inorgânicos tais como os ácidos clorídrico aquoso, bromídrico aquoso, sulfúrico, nítrico, fosfórico e perclórico, e também os ácidos orgânicos tais como os ácidos tartárico, cítrico, acético, succínico, maleico, fumárico e oxálico.

Os compostos activos da presente invenção podem ser administrados oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com um veículo comestível, ou podem ser encerrados em cápsulas de gelatina, ou podem ser comprimidos em pastilhas. Para efeitos de administração terapêutica oral, os compostos activos da presente invenção podem ser incorporados com excipientes utilizados na forma de pastilhas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, goma de mascar e semelhantes. Estas preparações deverão conter pelos menos 0,5% de compostos activos, mas essa percentagem pode variar consoante a forma particular e pode estar compreendida convenientemente entre 4% e 70% do peso da unidade.

A quantidade de composto activo nessas condições é tal que proporcione uma dosagem adequada. As composições e preparações preferenciais de acordo com a presente invenção são preparadas de tal modo que uma unidade de dosagem oral contém entre 1,0 e 300 mg de composto activo.

As pastilhas, as pílulas, as cápsulas, os comprimidos e semelhantes podem conter também os ingredien



tes : um ligante tal como a celulose micro-cristalina, goma alcantira ou gelatina; um excipiente tal como o amido ou a lactose, um agente desintegrador tal como o ácido algínico, "Primogel", amido de cereais e semelhantes; um lubrificante tal como o estearato de magnésio ou "Sterotex"; um deslizante tal como o dióxido de silício coloidal; e é possível adicionar um agente edulcorante tal como a sacarose ou a sacarina ou um agente aromatizante tal como a hortelã-pimenta, salicilato de metilo ou aroma de laranja. No caso de a forma unitária de dosagem ser uma cápsula, esta pode conter, para além dos materiais do tipo anterior, um veículo líquido tal como um óleo gordo. As outras formas unitárias de dosagem podem conter materiais diversos que modifiquem a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, os revestimentos.

Deste modo, as pastilhas ou as pílulas podem ser revestidas com açúcar, goma-laca, ou com outros agentes de revestimento entérico. Um xarope pode conter, para além dos compostos activos, sacarose como agente edulcorante e ainda determinados conservantes, tintas, corantes e aromas. Os materiais utilizados para a preparação das diversas composições deverão ser farmacêuticamente puros e não tóxicos nas quantidades utilizadas.

Para efeitos de administração terapêutica parenteral, os compostos activos de acordo com a presente invenção podem ser incorporados numa solução ou numa suspensão. Estas preparações deverão conter pelo menos 0,1% de composto activo, mas essa percentagem pode variar entre 0,5% e 30% do seu peso. A quantidade de composto activo nessas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições e preparações preferenciais de acordo com a presente invenção são preparadas de tal modo que uma unidade de dosagem parenteral contém entre 0,5 e 100 mg de composto activo.

Os exemplos dos compostos da presente invenção englobam :

- N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina;
- 7-cloro-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina;
- N-(1H-pirrol-1-il)-7-trifluoro-metil-4-quinolinamina;

N-metil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina;
 7-cloro-N-metil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina;
 N-(1H-pirrol-1-il)-7-trifluoro-metil-4-quinolinamina;
 7-cloro-N-propil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina;
 N-(1H-indol)-1-il)-4-quinolinamina;
 N-(3-metil-1H-indol-1-il)-4-quinolinamina;
 7-cloro-N-(1H-indol-1-il)-N-propil-4-quinolinamina;
 N-(1H-pirrol-1-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-9-acridinamina;
 N-(1H-indol-1-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-9-acridinamina;
 N-(3-metil-1H-indol-1-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-9-acridinamina;
 N-(4-quinolinil)-9H-carbazol-9-amina;
 N-(2-metil-1H-indol-1-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-9-acridinamina;
 N-propil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina;
 1-propil-N-(1H-pirrol-1-il)-4(1H)-quinolinimina;
 7-cloro-N-(2-propinil)-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinimina;
 7-cloro-1-(2-propinil)-N-(1H-pirrol-1-il)-4(1H)-quinolinimina;
 N-(3-metil-1H-indol-1-il)-N-propil-1,2,3,4-tetra-hidro-9-acridina;
 N-propil-N-(4-quinolinil)-9H-carbazol-9-amina;
 N-(9H-carbazol-9-il)-1-propil-4(1H)-quinolinimina;
 1-(metil-4-quinolinamino)-1H-pirrol-2-carboxaldeído;
 1-(metil-4-quinolinamino)-1H-pirrol-3-carboxaldeído;
 1-[(7-cloro-4-quinolinil)metil-amino]-1H-pirrol-2-carboxaldeído
 1-[(7-cloro-4-quinolinil)metil-amino]-1H-pirrol-3-carboxaldeído
 1-[(7-cloro-4-quinolinil)propil-amino]-1H-pirrol-2-carboxaldeído;
 1-[(7-cloro-4-quinolinil)propil-amino]-1H-pirrol-3-carboxaldeído
 N-metil-N-(2-etenil-1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina;
 7-cloro-N-(2-etenil-1H-pirrol-1-il)-N-metil-4-quinolinamina;
 7-cloro-N-propil-N-(2-etenil-1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina;
 ester etílico do ácido 3-[1-(metil-4-quinolinil-amino)-1H-pirrol-2-il]-2-propenóico;
 ester etílico do ácido 3-[1-[(7-cloro-4-quinolinil)metil-amino]-1H-pirrol-2-il]-2-propenóico;
 N-metil-N-(2-etil-1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina;

7-cloro-N-(2-etil-1H-pirrol-1-il)-N-metil-4-quinolinamina;
7-cloro-N-(2-dietil-amino-metil-1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina;
N-(2-dietil-amino-metil-1H-pirrol-1-il)-N-metil-7-trifluoro-metil-4-quinolinamina;
7-cloro-N-[2-(1-piperidinil)metil-1H-pirrol-1-il]-4-quinolinamina;
7-cloro-N-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-butinil]-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina; e
7-cloro-N-[4-[4-(2-metoxi-fenil-piperazin-1-il)-2-butinil]-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina.

Os exemplos que se seguem são apresentados no sentido de ilustrar a presente invenção.

EXEMPLO 1

Cloridrato de N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina

Durante 30 minutos agitou-se à temperatura de 30°C uma solução de 4-cloro-quinolina (10g) e de 1-amino-pirrol (6 g) em 100 ml de isopropanol contendo 1 ml de uma solução de HCl saturada com éter, depois arrefeceu-se, agitou-se com água, alcalinizou-se com carbonato de sódio e extraiu-se com dicloro-metano.

Lavou-se o extracto orgânico sucessivamente com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se ($MgSO_4$ anidro), filtrou-se e concentrou-se para proporcionar 12 g de um sólido, p.f. 165-168°C. Converteu-se 4 g em sal cloridrato e fez-se a recristalização duas vezes a partir de metanol/éter para proporcionar 2,9 de cristais p.f. 233-234°C.

Análise :

Calculado para :	$C_{13}H_{11}N_3 \cdot HCl$	: 63.54% C	4.92% H	17.11% N
Encontrado		: 63.10% C	5.01% H	16.99% N

EXEMPLO 2

Cloridrato de 7-cloro-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina

A uma solução de 4,7-dicloro-quinolina (5,0 g) em 100 ml de isopropanol adicionou-se 1-amino-pirrol

(2,46 g) e 1 ml de éter/HV1. Aqueceu-se a mistura à temperatura de 80°C e agitou-se durante uma hora. Depois verteu-se a mistura em água e extraíu-se com DCM (3x). Os extractos combinados foram lavados com água e depois secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO₄ anidro).

Após filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um sólido (5,54 g) o qual recristalizou a partir de 10/ de acetato de etilo/DCM para proporcionar um sólido (3,3g). Dissolveu-se este material em metanol e acidificou-se a solução para pH 1 utilizando éter/HCl. Recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar 2,7 g de um sólido, p.f. 250-251°C (decomposição).

Análise

Calculado para	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ .HCl	: 55.71%C	3.93%H	15.00%N
Encontrado		: 55.56%C	3.98%H	14.95%N

EXEMPLO 3

Cloridrato de N-(1H-pirrol-1-il)-7-trifluoro-metil-4-quinolinamina

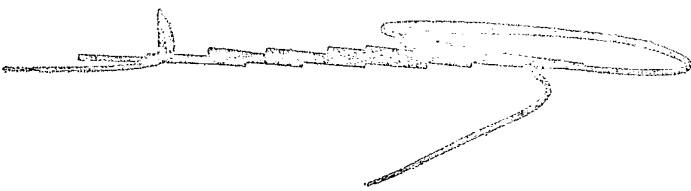
Durante 30 minutos agitou-se ao refluxo uma solução de 4-cloro-7-(trifluoro-metil)quinolina (5g) e de 1H-pirrol-1-amina (2,1g) em 100 ml de isopropanol contendo 1 ml de uma solução saturada de éter/HCl e depois arrefeceu-se, agitou-se com água, alcalinizou-se com carbonato de sódio e extraíu-se com éter.

Lavou-se o extracto orgânico sucessivamente com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO₄ anidro), filtrou-se e concentrou-se para proporcionar 6,5 g de um sólido.

Convertreu-se este sólido em sal cloridrato e fez-se a recristalização duas vezes a partir de metanol/éter para proporcionar 2,4 g de cristais brancos, (decomposição a 260°C).

Análise:

Calculado para	C ₁₄ H ₁₀ F ₃ N ₃ .HCl	: 53.60%C	3.53%H	13.40%N
Encontrado		: 53.68%C	3.39%H	13.64%N



EXEMPLO 4

Maleato de N-metil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina

A uma solução agitada preparada a partir de 4-cloro-quinolina (25g), éter/HCl (1 ml) e 150 ml de isopropanol adicionou-se gota a gota 1-metil-amino-pirrol(15,86 G) em 20 ml de isopropanol. Depois aqueceu-se esta mistura à temperatura de 70°C e agitou-se durante três horas.

Seguidamente arrefeceu-se a mistura, verteu-se em água e alcalinizou-se com Na_2CO_3 (solução aquosa). Depois extraiu-se a mistura com acetato de etilo e lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO_4 anidro).

Após filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (37,83 g), tendo-se feito a purificação por HPLC (Cromatografia Líquida de Pressão Elevada) em coluna de gel de sílica tendo-se utilizado como eluente 50% de acetato de etilo/DCM. Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar um óleo que solidificou em repouso (30,7 g) p.f. 101-104°C. Dissolveu-se em metanol uma amostra de 3g deste material e acidificou-se com ácido maleico; recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar um sólido (4,02 g) o qual recristalizou a partir de etanol (100%). Recolheu-se os cristais resultantes para proporcionar 3,3 g de um sólido, p.f. 190-192°C.

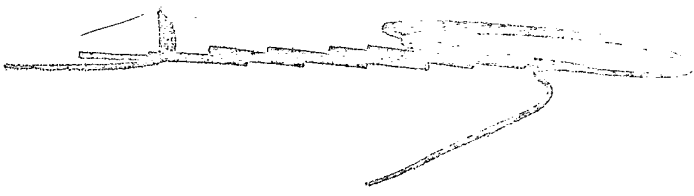
Análise:

Calculado para	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:	63.72%C	5.01%H	12.39%N
Encontrado		63.57%C	5.09%H	12.32%N

EXEMPLO 5

Cloridrato de 7-cloro-N-metil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina

A 275 ml de isopropanol adicionou-se 4,7-dicloro-quinolina (25 g), seguindo-se a adição de 2 ml de uma solução etérea de HCl. Depois, adicionou-se à solução resultante outra solução de N-metil-amino-pirrol(15g) em 25 ml de isopropanol.



Agitou-se a mistura ao refluxo (95°C) durante 5 horas e depois verteu-se sobre 1 litro de gelo/água e agitou-se durante 5 minutos. Ajustou-se o pH para 10 utilizando Na_2CO_3 e extraiu-se a mistura com acetato de etilo (2x). Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl , MgSO_4 anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (32g) tendo-se feito a purificação por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente acetato de etilo/DMC (1:1). Combinou-se as frações desejadas e concentrou-se para proporcionar um óleo o qual solidificou em repouso, tendo-se obtido 29,6 g, p.f. 82-83°C.

Dissolveu-se em 100 ml de etanol uma amostra deste material (3,5 g) e acidificou-se a solução para pH 1 utilizando uma solução etérea de HCl . Após diluição com 30 ml de éter, recolheu-se o precipitado resultante e secou-se para proporcionar 3,4 g, decomposição a 225°C. Este material recristalizou a partir de etanol/éter (1:1) para proporcionar 2,5 g de um sólido, decomposição a 230°C. Análise:

Calculado para	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3 \cdot \text{HCl}$:	57.16%C	4.45%H	14.28%N
Encontrado	:	56.75%C	4.47%H	14.14%N

EXEMPLO 6

Maleato de N-(1H-pirrol-1-il)-7-trifluoro-metil-4-quinolina- mina

A uma solução preparada a partir de 4-cloro-7-trifluoro-metil-quinolina (25g), de 1 ml de uma solução etérea de HCl e de 150 ml de isopropanol adicionou-se gota a gota 1-metil-amino-pirrol (11,63 g) em 40 ml de isopropanol.

Aqueceu-se a mistura à temperatura de 90°C e agitou-se durante quatro horas, depois arrefeceu-se, verteu-se em água e alcalinizou-se com Na_2CO_3 (solução aquosa).

Seguidamente extraiu-se a mistura aquosa utilizando acetato de etilo e lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl , MgSO_4 anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um sólido (33g) tendo-se feito a purificação por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente 10% de acetato de etilo/DMC. Concentrou-se as frações desejadas para proporcionar um óleo (33g). Dissolveu-se em etanol uma amostra de 5,5 g deste material e acidificou-se com ácido maleico. Recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar 3,3g de um sólido, p.f. 165-167°C.

Análise :

Calculado para $C_{15}H_{12}F_3N_3 \cdot C_4H_4O_4$:	56.02%C	3.93%H	10.32%N
Encontrado	: 56.02%C	3.94%H	10.30%N

EXEMPLO 7

Maleato de 7-cloro-N-propil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina

A uma mistura de 4,7-dicloro-quinolina (5,0g) e de éter/HCL (1 ml) em 100 ml de isopropanol adicionou-se gota a gota N-propil-amino-pirrol (3,47g) em 20 ml de isopropanol. Aqueceu-se esta mistura à temperatura de 70°C e agitou-se durante seis horas.

Verteu-se a mistura em água, alcalinizou-se com Na_2CO_3 (solução aquosa) e agitou-se durante cinco minutos. Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo e lavou-se a camada orgânica com água e depois secou-se (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (8,83 g) o qual foi purificado por cromatografia por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente 10% de acetato de etilo/DCM. Concentrou-se as frações desejadas para proporcionar um óleo que solidificou em repouso (3,5 g). Dissolveu-se este material em acetato de etilo/metanol (10:1) e acidificou-se com ácido maleico. Recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar 3,18g de um sólido, p.f. 156-159°C.

Análise :

Calculado para $C_{16}H_{16}ClN_3 \cdot C_4H_4O_4$:	59.78%C	4.98%H	10.46%N
Encontrado	: 59.74%C	5.12%H	10.43%N

EXEMPLO 8

Maleato de N-(1H-indol-1-il)-4-quinolinamina

Preparou-se uma solução a partir de 4-cloro-quinolina (5g), de 1H-indol-1-amina (5g), de 100 ml de isopropanol e de 1 ml de uma solução saturada de éter/HCl e agitou-se ao refluxo durante três horas, depois arrefeceu-se, agitou-se com água, alcalinizou-se com carbonato de sódio e extraiu-se com dicloro-metano. Lavou-se o extracto orgânico sucessivamente com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO_4 anidro), filtrou-se e concentrou-se para proporcionar um sólido. Purificou-se este sólido por cromatografia intermitente (sílica, 10% de acetato de etilo em dicloro-metano) para proporcionar 6,5 g de um sólido, p.f. 128°C. Converteu-se este sólido em sal maleato utilizando metanol, para proporcionar 7,4g de cristais, p.f. 207-208°C (decomposição). Fez-se a recristalização de 3 gramas a partir de metanol/éter para proporcionar 2,6 gramas de cristais p.f. 209-210°C (decomposição).

Análise:

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:	67.19%C	4.57%H	11.20%N
Encontrado	: 67.17%C	4.80%H	11.43%N

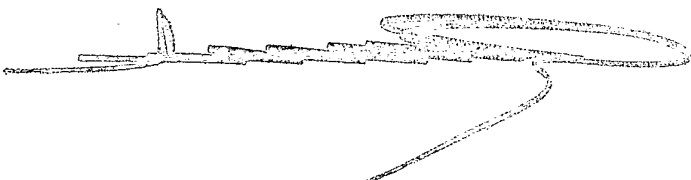
EXEMPLO 9

Cloridrato de N-(3-metil-1H-indol-1-il)-4-quinolinamina

A uma solução preparada a partir de 4-cloro-quinolina (9,81g), de 200 ml de isopropanol e de 1 ml de éter/HCl adicionou-se 3-metil-1H-indol-amina (19 g; 45% pura) e aqueceu-se a mistura à temperatura de 80°C e agitou-se durante 6 horas.

Arrefeceu-se a mistura, verteu-se em água e alcalinizou-se com Na_2CO_3 (solução aquosa). A mistura aquosa alcalina foi extraída depois com acetato de etilo (3x) e efectuou-se a combinação dos extractos orgânicos, lavou-se com água e secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO_4 anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um sólido (26g) o qual foi purificado por HPLC em duas colunas de gel de sílica utilizando-se como eluente 20% de acetato de etilo/DCM. Concentrou-se as fracções



desejadas para proporcionar um sólido (3,5 g), o qual se dissolveu em etanol e depois acidificou-se com éter/HCl. Recolheu-se o precipitado resultante para precipitar um sólido (2,8g) o qual recristalizou a partir de metanol/éter (1:5) para proporcionar 2,2g de um sólido, p.f. 196-200°C.

Análise :

Calculado para $C_{18}H_{15}N_3 \cdot HCl$: 69.79%C 5.17%H 13.57%N

Encontrado : 69.32%C 5.13%H 13.34%N

EXEMPLO 10

Maleato de 7-cloro-N-(1H-indol-1-il)-N-propil-4-quinolinamina

A 50 ml de 1-metil-2-pirrolidinona adicionou-se sucessivamente 4,7-dicloro-quinolina (4,5 g), 1 ml de uma solução etérea de HCl e uma solução de N-(1H-indol-1-il)-N-propil-amina (4,0g) em 30 ml de 1-metil-2-pirrolidinona.

Agitou-se a mistura à temperatura de 130°C durante 7 horas e depois verteu-se em 500 ml de água gelada. Ajustou-se o pH para 10 utilizando uma solução de Na_2CO_3 e extraiu-se a mistura com éter (3 x). Lavou-se a solução etérea com água e secou-se (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar 2,3 g de um óleo espesso o qual foi purificado por HPLC em coluna de gel de sílica tendo-se utilizado como diluente 1% de metanol/DCM. Combinou-se as frações desejadas e concentrou-se para proporcionar 2,0g de um óleo o qual se dissolveu em etanol e acidificou-se para pH 1 utilizando uma solução etérea de ácido maleico. Recolheu-se o precipitado resultante e secou-se para proporcionar 2,1 g p.f. 137-138°C.

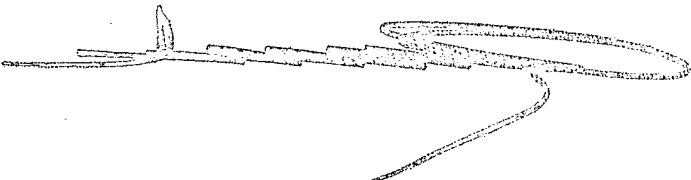
Análise:

Calculado para $C_{20}H_{18}ClN_3 \cdot C_4H_4O_4$: 63.79%C 4.91%H 9.30%N

Encontrado : 63.68%C 4.76%H 9.18%N

EXEMPLO 11

Cloridrato de N-(1H-pirrol-1-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-9-acridinamina



Durante 1 hora agitou-se ao refluxo uma solução preparada a partir de 9-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-acridina (5,5 g), de 1H-pirrol-1-amina (2,5 g), de 100 ml de isopropanol e de 1 ml de uma solução saturada de éter/HCl e depois arrefeceu-se, diluiu-se com éter e depois filtrou-se para proporcionar 5,7 g de um sólido. Este sólido recristalizou a partir de metanol/éter para proporcionar 4g de um sólido branco, p.f. 305°C (decomposição), J. Org. Chem. 11, 359 (1946).

Análise :

Calculado para $C_{17}H_{17}N_3.HCl$:	68.10%C	6.05%H	14.02%N
Encontrado	: 68.17%C	6.07%H	14.09%N

EXEMPLO 12

Cloridrato de N-(1H-indol-1-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-9-acridina

Durante 6 horas agitou-se ao refluxo uma solução preparada a partir de 9-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-acridina¹(16g) de 1H-indol-1-amina² (12g), de 125 ml de isopropanol e de 5 ml de uma solução saturada de éter/HCl, depois arrefeceu-se, agitou-se com água, alcalinizou-se com carbonato de sódio e extraiu-se com dicloro-metano. Lavou-se o extracto orgânico sucessivamente com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se ($MgSO_4$ anidro), filtrou-se e concentrou-se para proporcionar 30 g de um óleo. Purificou-se este óleo duas vezes por cromatografia intermitente para proporcionar 16g de um sólido, p.f. 190-194°C. Converteu-se 4 gramas desse sólido em sal cloridrato e fez-se a recristalização duas vezes a partir de metanol/éter para proporcionar 3g de um sólido, decomposição a 270-272°C.

¹J. Org. Chem. 11, 359 (1946).

²Tet. Lett. No. 5, 461 (1974).

Análise :

Calculado para $C_{21}H_{19}N_3.HCl$:	72.09%C	5.76%H	12.01%N
Encontrado	: 71.89%C	5.92%H	12.05%N

EXEMPLO 13

Cloridrato de N-(3-metil-1H-indol-1-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-9-acridinamina

A uma mistura de 3-metil-1H-indol-1-amina (11,03 g; 45% pura) e de 100 ml de isopropanol adicionou-se uma solução de cloridrato de 9-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-acridina (9,4 g) e aqueceu-se esta mistura à temperatura de 80°C e agitou-se durante seis horas. Arrefeceu-se a mistura, verteu-se em água, alcalinizou-se com Na₂CO₃ (solução aquosa) e depois extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO₄ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (16,79g) o qual se purificou por HPLC em coluna de gel de sílica tendo-se feito a eluição utilizando primeiro DCM e depois éter/éter do petróleo (1:1). Concentrou-se as frações desejadas para proporcionar 4,08g de um sólido. Dissolveu-se em etanol 3,0g desse material e acidificou-se com uma solução etérea de HCl. Recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar um sólido (3,3g) o qual recristalizou a partir de metanol/éter (1:10) para proporcionar 2,2 g de um sólido, p.f. > 250°C.

Análise :

Calculado para C ₂₂ H ₂₁ N ₃ .HCl :	72.62%C	6.05%H	11.55%N
Encontrado :	72.19%C	6.17%H	11.43%N

EXEMPLO 14

Cloridrato de N-(4-quinolinil)-9H-carbazol-9-amina

Durante 7 horas manteve-se ao refluxo uma solução de 9H-carbazol-9-amina (11 g, mistura não quantificada com carbazol) e de 4-cloroquinolina (10g) em 100 ml de isopropanol acidificada com éter/HCl, depois arrefeceu-se, agitou-se com água, alcalinizou-se com carbonato de sódio e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto orgânico sucessivamente com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO₄ anidro), filtrou-se e concentrou-se para proporcionar 20 g de um sólido.



Converteu-se este material num sal cloridrato em metanol/éter para proporcionar 6 g de um sólido p.f. > 260°C. Fez-se a recristalização de 3 g deste sólido a partir de metanol/éter para proporcionar 2,6 g de agulhas brancas (decomposição a 300-302°C).

Análise :

Calculado para	$C_{21}H_{15}N_3.HCl$	:	72.93%C	4.66%H	12.15%N
Encontrado		:	72.64%C	4.76%H	12.05%N

EXEMPLO 15

N-(2-metil-1H-indol-1-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-9-acridinamina

A 100 ml de N-metil-2-pirrolidona adicionou-se 2-metil-1H-indol-1-amina (3,5 g), 9-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-acridina (5,5g) e algumas gotas de uma solução etérea de HCl.

Agitou-se a mistura à temperatura de 160°C durante 5 horas e verteu-se em 500 ml de água gelada. Ajustou-se o pH para 10 utilizando uma solução de Na_2CO_3 e extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar cerca de 10g de um óleo escuro o qual foi purificado por HPLC em coluna de gel de sílica tendo-se utilizado como eluente 20% de acetato de etilo/DCM. Combinou-se as fracções desejadas e concentrou-se para proporcionar um óleo o qual solidificou em repouso, tendo-se obtido 2,4 g de um sólido, p.f. 134-137°C.

Este material recristalizou a partir de éter isopropílico/hexanos (1:3) para proporcionar 2,1g de cristais, decomposição a 156-158°C.

Análise:

Calculado para	$C_{22}H_{21}N_3$	:	80.70%C	6.47%H	12.83%N
Encontrado		:	80.11%C	6.48%H	12.40%N

EXEMPLO 16

Maleato de N-propil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina

Adicionou-se lentamente uma solução de N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina (8,2 g) em 60 ml de dimetil-formamida a uma suspensão de hidreto de sódio arrefecida com gelo, preparada lavando 1,9 g de uma dispersão de NaH a 60% em óleo com hexanos e fazendo uma suspensão do resíduo em 10 ml de dimetil-formamida.

Após a formação do anião, adicionou-se uma solução de 1-bromo-propano (5,8g) em 10 ml de dimetil-formamida. Agitou-se a mistura de reacção durante 2 horas e depois agitou-se com gelo/água e extraiu-se com dicloro-metano. Lavou-se o extracto orgânico com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO_4 anidro), filtrou-se e concentrou-se para proporcionar 12 gramas de um óleo. Purificou-se este óleo por cromatografia intermitente para proporcionar 4g de um óleo e 4,4g de 1-propil-N-(1H-pirrol-1-il)-4(1H)-quinolinimina no estado sólido. Conver-teu-se o produto oleoso em sal maleato e fez-se a recristali-zação duas vezes a partir de metanol/éter para proporcionar 3,7 gramas de agulhas, decomposição a 169-170°C.

Análise:

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:	65.38%C	5.76%H	11.44%N
Encontrado	: 65.43%C	5.79%H	11.51%N

EXEMPLO 17

1-propil-N-(1H-pirrol-1-il)-4(1H)-quinolinimina

Adicionou-se lentamente uma solução de N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolina (8,2g) em 60 ml de dimetil-formamida a uma suspensão de hidreto de sódio, arrefecida com gelo, preparada lavando 1,9g de uma dispersão NaH a 60% em óleo com hexanos e fazendo uma suspensão do resíduo em 10 ml de dimetil-formamida. Após a formação do anião adicionou-se uma solução de 1-bromo-propano (5,8g) em 10 ml de dimetil-formamida. Agitou-se a mistura de reacção durante 2 horas e depois agitou-se com gelo/água e extraiu-se com dicloro-metano. Lavou-se o extracto orgânico com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO_4

anidro), filtrou-se e concentrou-se para proporcionar 12g de um óleo. Purificou-se este óleo por cromatografia intermitente para proporcionar 4,4 g de 1-propil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-(1H)-quinolinimina no estado sólido, p.f. 115°C e 4 gramas de N-propil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina com o aspecto de um óleo. Purificou-se o sólido novamente por cromatografia intermitente para proporcionar 3,2 gramas de produto puro no estado sólido, p.f. 115-117°C.

Análise:

Calculado para $C_{16}H_{17}N_3$:	76.46%C	6.82%H	16.72%N
Encontrado	: 76.11%C	6.83%H	16.73%N

EXEMPLO 18

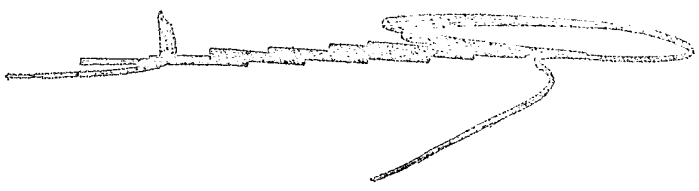
Maleato de 7-cloro-N-(2-propinil)-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina

A uma suspensão de NaH preparada lavando 4,8 g de uma dispersão de NaH a 60% em óleo, com hexanos, e fazendo uma suspensão do resíduo em 30 ml de DMF e mantida à temperatura do banho de gelo, adicionou-se gota a gota 7-cloro-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinilina (25g) em 200 ml de DMF. Após cessar a libertação de gás adicionou-se gota a gota uma solução de brometo de propargil (a 80% em tolueno; 13.4 ml) em 25 ml de DMF, para arrefecer a mistura.

Agitou-se a mistura de reacção à temperatura do gelo durante 2 horas. Depois verteu-se a mistura de reacção em água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$ anidro). Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (42 g), o qual foi purificado por HPLC em colunas de gel de sílica utilizando como eluente DCM. Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar um sólido (11,68g). Dissolveu-se 3,2 g deste sólido em acetato de etilo e acidificou-se com ácido maleico. Recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar 3,2g de um sólido, p.f. 147-149°C.

Análise :

Calculado para $C_{16}H_{12}ClN_3 \cdot C_4H_4O_4$:	60.23%C	4.27%H	10.54%N
Encontrado	: 59.83%C	4.08%H	10.53%N



EXEMPLO 19

7-cloro-1-(2-propinil)-N-(1H-pirrol-1-il)-4(1H)-quinolinimina

A uma suspensão de NaH preparada lavando 11,2 g de uma dispersão de NaH a 60% em óleo, com hexanos, e fazendo uma suspensão do resíduo em 50 ml de DMF e mantendo-se à temperatura do banho de gelo, adicionou-se gota a gota uma solução de 7-cloro-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina (61,5g) em 250 ml de DMF. Logo que cessou a liberação de gás adicionou-se gota a gota uma solução de brometo de propargilo (a 80% em tolueno; 31,2 ml) em 50 ml de DMF e deixou-se a reação processar durante 1 hora. Verteu-se a mistura em água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO₄ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um sólido (112,96g) o qual foi purificado por HPLC em colunas de gel de sílica utilizando como eluente DCM. Concentrou-se as frações desejadas para proporcionar um sólido (3,0 g). Este sólido recristalizou a partir de éter isopropílico/metanol e recolheu-se os cristais resultantes para proporcionar 2,15 gramas de um sólido, p.f. 181-183°C.

Análise :

Calculado para	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ :	68.21%C	4.26%H	14.92%N
Encontrado	:	68.18%C	4.03%H	14.83%N

EXEMPLO 20

N-(3-metil-1H-indol-1-il)-N-propil-1,2,3,4-tetra-hidro-9-acridinamina

A uma suspensão de NaH preparada lavando 0,64 g de uma dispersão de NaH a 60% em óleo, com hexanos, e fazendo uma suspensão do resíduo em 5 ml de DMF e mantendo-se à temperatura do banho de gelo, adicionou-se gota a gota N-(3-metil-1H-indol-1-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-9-acridinamina (4,2 g) em 30 ml de DMF. Agitou-se a mistura de reação durante 15 minutos à temperatura do banho de gelo e depois adicionou-se gota a gota uma solução de 1-bromo-propano (1,45 ml) em 20 ml de DMF. Deixou-se a reação em processa-

mento durante 20 horas à temperatura ambiente. Depois verteu-se a mistura e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO₄ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (6,36 g) o qual se purificou por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente 2,5% de acetato de etilo/DMC. Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar 2,76g de um sólido, p.f. 136-138°C. Dissolveu-se este material em acetato de etilo e acidificou-se como uma solução etérea de HCl.

Recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar 1,9 g tendo-se feito a recristalização a partir de acetato de etilo/éter (5:1) para proporcionar 1,3g de um sólido (p.f. 220-222°C). Converteu-se este material novamente em base livre utilizando Na₂CO₃ para proporcionar 1,1g de um sólido, p.f. 142-144°C.

Análise:

Calculado para C ₂₅ H ₂₇ N ₃	: 81.26%C	7.37%H	11.37%N
Encontrado	: 81.05%C	7.35%H	11.30%N

EXEMPLO 21

N-propil-N-(4-quinolinil)-9H-carbazol-9-amina

A uma suspensão de NaH preparada lavando 0,5g de uma dispersão de NaH a 60% em óleo, com hexanos, e fazendo a suspensão do resíduo em 20 ml de DMF mantendo-se à temperatura do banho de gelo, adicionou-se gota a gota N-(4-quinolinil)-9H-carbazol-9-amina (3,2g) em 30 ml de DMF. Agitou-se a mistura à temperatura de banho de gelo até cessar a libertação de gás. Depois adicionou-se gota a gota uma solução de 1-bromo-propano (1,09 ml) em 5 ml de DMF e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 20 horas. Verteu-se a mistura de reacção em água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO₄ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (4,9g) o qual foi purificado por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente 10%

de acetato de etilo/DCM.

Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar 0,49g de um sólido, p.f. 137-139°C.

Análise:

Calculado para $C_{24}H_{21}N_3$	:	82.02%C	6.02%H	11.96%N
Encontrado	:	81.86%C	6.05%H	11.94%N

EXEMPLO 22

N-(9H-carbazol-9-il)-1-propil-4(1H)-quinolinimina

A uma suspensão de NaH preparada lavando 0,5g de uma dispersão de NaH a 60% em óleo, com hexanos, e fazendo a suspensão o resíduo em 20 ml de DMF mantendo-se à temperatura do banho de gelo, adicionou-se gota a gota uma solução de N-(4-quinolinil)-9H-carbazol-9-amina (3,2 g) em 30 ml de DMF. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura do banho de gelo até terminar a libertação de gás. Depois adicionou-se gota a gota uma solução de 1-bromo-propano (1,09 ml) em 5 ml de DMF e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 20 horas. Verteu-se em água a mistura de reacção e extraiu-se com acetato de etilo.

Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (4,9 g) o qual foi purificado por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente 10% de acetato de etilo/DCM.

Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar 2,0g, p.f. 174-176°C.

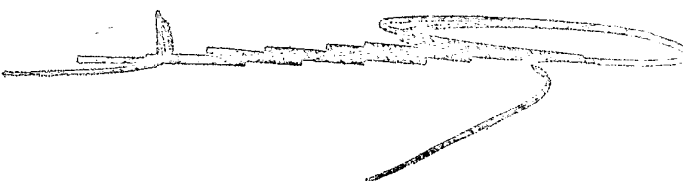
Análise :

Calculado para $C_{24}H_{21}N_3$	:	82.02%C	6.02%H	11.96%N
Encontrado	:	81.71%C	6.01%H	11.78%N

EXEMPLO 23

Maleato de 1-(metil-4-quinolinil-amino)-1H-pirrol-2-carboxaldeído

A uma quantidade de DMF seca (18,25 ml) à temperatura do banho de gelo, adicionou-se gota a gota oxicloreto fosforoso (24,48). Agitou-se esta mistura durante



5 minutos e depois adicionou-se rapidamente à mistura uma solução de N-metil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina (27g) em 250 ml de DCE. A seguir agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 1 hora e depois aqueceu-se à temperatura de 80°C e agitou-se durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura, tratou-se com uma solução aquosa de $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}$ (45 g) e depois agitou-se durante quinze minutos à temperatura de 70°C. A seguir arrefeceu-se a mistura e verteu-se em água gelada, tratando-se com uma solução aquosa de NaOH a 50% (90 ml) e depois extraiu-se com DCM (4x). Combinou-se os extractos orgânicos, lavou-se com água e secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO_4 anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (39,3 g) o qual foi purificado por HPLC em colunas de gel de sílica utilizando como eluente hexano/THF (1:2). Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar um sólido (27,4g) o qual foi purificado por cromatografia intermitente em coluna de gel de sílica utilizando como eluente 20% de hexano/éter. Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar 15 g de um sólido, p.f. 118-122°C. Dissolveu-se 3,0 g deste material em etanol e acidificou-se com ácido maleico. Recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar um sólido (3,7 g) o qual recristalizou a partir de acetato de etilo/metanol (5:1) para proporcionar 2,8g de um sólido, p.f. 158-160°C.

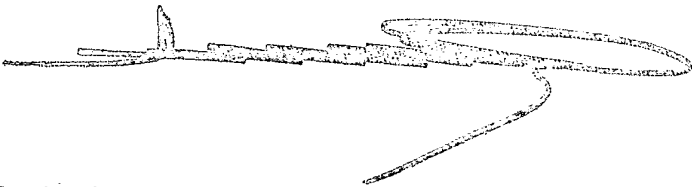
Análise:

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	: 62.13%C	4.63%H	11.44%N
Encontrado	: 62.30%C	4.74%H	11.49%N

EXEMPLO 24

Maleato de 1-metil-4-quinolinamino)-1H-pirrol-3-carboxaldeído

A uma quantidade de DMF seca (18,25 ml) à temperatura do banho de gelo, adicionou-se gota a gota oxicloreto fosforoso (24,48 ml). Agitou-se esta mistura durante 5 minutos e depois adicionou-se-lhe rapidamente uma solução de N-metil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina (27 g) em 250 ml de DCE. A seguir agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 1 hora e depois aqueceu-se à temperatura de 80°C e agitou-se durante três horas.



Arrefeceu-se a mistura, tratou-se com uma solução aquosa de $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (45g) e depois agitou-se durante 15 minutos à temperatura de 70°C. A seguir arrefeceu-se a mistura e verteu-se em água gelada, tratando-se com uma solução aquosa de NaOH a 50% (90 ml) e depois extraiu-se com DCM (4 x). Combinou-se os extractos orgânicos, lavou-se com água e secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO_4 anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (39,3g) o qual foi purificado por HPLC em colunas de gel de sílica utilizando como eluente hexano/THF (1:2). Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar um sólido (27,4 g) o qual foi purificado por cromatografia intermitente em coluna de gel de sílica utilizando como eluente 20% de hexano/éter. Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar um óleo (1,9 g).

Dissolveu-se este material em acetato de etilo e acidificou-se com ácido maleico. Recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar 1,4 g de um sólido p.f. 139-141°C.

Análise:

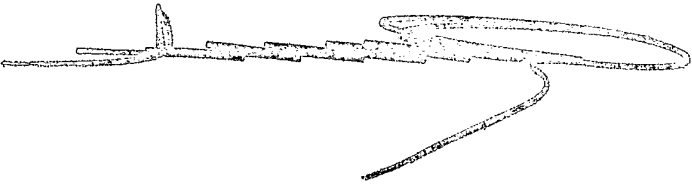
Calculado para	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:	62.13%C	4.63%H	11.44%N
Encontrado	:	62.26%C	4.60%H	11.38%N

EXEMPLO 25

Maleato de 1-[(7-cloro-4-quinolinil)metil-amino]-1H-pirrol-2-carboxaldeído

A uma quantidade de DMF (22 ml) arrefecida com gelo adicionou-se gota a gota POCl_3 (30 ml) durante um período de 15 minutos. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 15 minutos e depois adicionou-se, durante 10 minutos, uma solução de 7-cloro-N-metil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina (26 g) em 200 ml de DCE.

Agitou-se a mistura à temperatura de 90°C durante 2 horas, arrefeceu-se seguidamente e depois adicionou-se uma solução de $\text{NaOCOCH}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (90 g) em 200 ml de água e aqueceu-se a mistura à temperatura de 80°C durante 15 minutos.



Após o arrefecimento verteu-se a mistura em 200 ml de gelo/água, agitou-se durante 5 minutos e depois alcalinizou-se para pH 12 utilizando 80 ml de uma solução de NaOH a 50%. Combinou-se a camada de DCE com o extracto de acetato de etilo da camada aquosa, lavou-se com água e secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO₄ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar 30 g de um óleo, o qual foi purificado por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente acetato de etilo. Combinou-se as fracções desejadas e concentrou-se para proporcionar um óleo o qual solidificou para proporcionar 23,6 g de um sólido amarelo ténue, p.f. 99-100°C.

Dissolveu-se em éter uma amostra de 3,0g deste sólido, ajustou-se o pH para 1 utilizando ácido maleico e recolheu-se o precipitado resultante e secou-se para proporcionar 4,8 g ; decomposição a 165°C. Este material recristalizou a partir de etanol/éter (1:1) para proporcionar 3,4 g de cristais; decomposição a 168°C.

Análise:

Calculado para C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O.C ₄ H ₄ O ₄ :	56.79%C	4.01%H	10.46%N
Encontrado	: 56.86%C	3.99%H	10.53%N

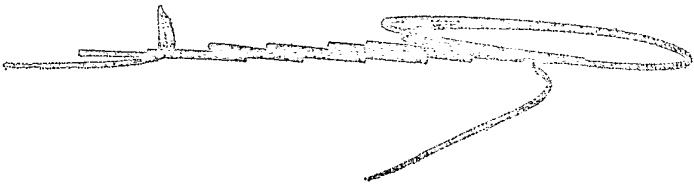
EXEMPLO 26

Maleato de 1-[(7-cloro-4-quinolinil)metil-amino]-1H-pirrol-3-carboxaldeído

A uma quantidade de DMF (22 ml) arrefecida com gelo adicionou-se gota a gota POCl₃ (30 ml) durante um período de 15 minutos. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 15 minutos e depois adicionou-se uma solução de 7-cloro-N-metil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina (26 g) em 200 ml de DCE durante 10 minutos.

Depois de se ter agitado à temperatura de 90°C durante 2 horas arrefeceu-se a mistura, adicionou-se-lhe uma solução de NaOCOCH₃.3H₂O (90 g) em 200 ml de água e depois aqueceu-se a mistura à temperatura de 80°C durante 15 minutos.

Após o arrefecimento verteu-se a mistura em 200 ml de gelo/água, agitou-se durante cinco minutos e



depois alcalinizou-se para pH 12 com 80 ml de uma solução de NaOH a 50%. Combinou-se a camada de DCE com o extracto de acetato de etilo proveniente da camada aquosa, lavou-se com água e secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO_4 anidro).

Após a filtração evaporou-se os solventes para proporcionar 30 g de um óleo o qual foi purificado por MPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente acetato de etilo. Combinou-se as fracções desejadas e concentrou-se para proporcionar um óleo o qual solidificou ao arrefecer para proporcionar 3,4 g de um sólido, p.f. 129-131°C.

Dissolveu-se este material em etanol e adicionou-se-lhe uma solução etanólica de ácido maleico (1,3g). Ao fazer-se a diluição com éter formou-se um precipitado que se recolheu e secou para proporcionar 2,3 g de um sólido, decomposição a 152°C. Este material recristalizou a partir de etanol/éter (1:10) para proporcionar 2,1 g de um sólido, decomposição a 151°C.

Análise:

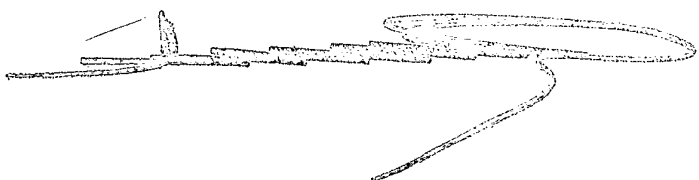
Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:	56.79%C	4.01%H	10.46%N
Encontrado	: 56.75%C	4.02%H	10.42%N

EXEMPLO 27

Maleato de 1-[(7-cloro-4-quinolinil)propil-amino]-1H-pirrol-2-carboxaldeído.

A uma quantidade de DMF (13,7 ml) à temperatura do banho de gelo, adicionou-se gota a gota POCl_3 (18,36 ml) e depois de se ter completado a adição agitou-se a mistura durante 5 minutos à temperatura do banho de gelo. Depois adicionou-se gota a gota uma solução de 7-cloro-N-propil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina (25,5 g) em 200 ml de DCE, durante 20 minutos. Depois de se ter completado a adição aqueceu-se a mistura de reacção à temperatura de 80°C e agitou-se vigorosamente durante 6 horas.

Depois arrefeceu-se a mistura e tratou-se com uma solução de $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (45g) em 200 ml de água. Após agitação durante 10 minutos alcalinizou-se a mistura com K_2CO_3 . Seguidamente extraiu-se a mistura aquosa



alcalina utilizando DCM, fez-se a combinação dos extractos orgânicos, lavou-se com água e secou-se (solução saturada de NaCl, e MgSO_4).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (28 g), o qual foi purificado por HPLC em colunas de gel de sílica utilizando como eluente 20% de hexano/éter. Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar um óleo (8,34 g). Dissolveu-se 3,0 g deste óleo em metanol e acidificou-se com ácido maleico.

Recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar um sólido (3,23 g) o qual recristalizou a partir de metanol/éter (5:1). Os cristais resultante foram recolhidos tendo proporcionado 2,35 g de um sólido, p.f. 180-181°C.

Análise:

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:	58.67%C	4.66%H	9.78%N
Encontrado	58.58%C	4.76%H	9.78%N

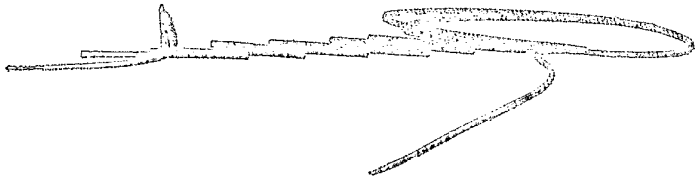
EXEMPLO 28

Maleato de 1-[(7-cloro-4-quinolinil)propil-amino]-1H-pirrol-3-carboxaldeído

A uma quantidade de DMF (13,7 ml) à temperatura do banho de gelo, adicionou-se gota a gota POCl_3 (18,36 ml) e depois de se ter completado a adição agitou-se esta mistura durante 5 minutos à temperatura do banho de gelo. Depois adicionou-se-lhe gota a gota uma solução de 7-cloro-N-propil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina (25,5 g) em 200 ml de DCE, durante 20 minutos. Depois de se ter completado a adição aqueceu-se a mistura de reacção à temperatura de 80°C e agitou-se vigorosamente durante seis horas.

Seguidamente arrefeceu-se a mistura e tratou-se com uma solução de $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (45 g) em 200 ml de água. Depois de se ter agitado durante 10 minutos alcalinizou-se a mistura com K_2CO_3 . Seguidamente extraiu-se a mistura aquosa alcalina utilizando DCM, combinou-se os extractos orgânicos, lavou-se com água e secou-se (solução saturada de NaCl, e MgSO_4).

Após a filtração evaporou-se o solvente



para proporcionar um óleo (28 g) o qual foi purificado por HPLC em colunas de gel de sílica utilizando como eluente 20% de hexanos/éter. Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar um óleo (6,0 g). Dissolveu-se este material em isopropanol e acidificou-se com ácido maleico. Recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar um sólido (6,5 g) o qual recristalizou a partir de acetato de etilo/metanol (5:1). Recolheu-se os cristais resultantes para proporcionar 4,06 g de um sólido, p.f. 172-174°C.

Análise:

Calculado para $C_{17}H_{16}ClN_3O \cdot C_4H_4O_4$:	58.67% C	4.66% H	9.78% N
Encontrado	58.41% C	4.65% H	9.68% N

EXEMPLO 29

Maleato de N-metil-N-(2-etetil-1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina

A uma mistura agitada de brometo de metil-trifenil-fosfônio (14,29 g) em 200 ml de éter, à temperatura do banho de gelo, adicionou-se t-butoxido de potássio e agitou-se esta mistura à temperatura do banho de gelo durante 10 minutos. Depois adicionou-se-lhe uma solução de 1-[(metil)-4-quinolinil-amino]-1H-pirrol-2-carboxaldeído (8,0 g) em 100 ml de éter. Agitou-se esta mistura durante 4 horas à temperatura do banho de gelo.

Verteu-se a mistura em água gelada e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se, (solução saturada de NaCl, Na_2SO_4 anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo o qual solidificou em repouso (20,66 g). Fez-se a purificação e por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente 10% de acetato de etilo/DCM. Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar um óleo o qual solidificou em repouso (10,45 g). Dissolveu-se 5,5 g deste material em acetato de etilo e acidificou-se com ácido maleico. Recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar um sólido (4,3 g) o qual recristalizou a partir de acetato de etilo/metanol (10:1). Recolheu-se os cristais resultantes para proporcionar 4,0 g de um sólido, p.f. 146-

-148°C.

Análise :

Calculado para $C_{16}H_{15}N_3O.C_4H_4O_4$: 65.75%C 5.21%H 11.51%N
Encontrado : 65.84%C 5.12%H 11.45%N

EXEMPLO 30

Maleato de 7-cloro-N-(2-etenil-1H-pirrol-1-il)-N-metil-4-quinolinamina

A uma solução arrefecida de brometo de metil-trifenil-fosfônio (14,3 g) em 100 ml de éter, adicionou-se progressivamente t-butóxido de potássio (4,4 g) durante 15 minutos. Agitou-se a solução resultante à temperatura de 0°C durante mais 15 minutos. A esta solução arrefecida adicionou-se uma solução de 1-[(7-cloro-4-quinolinil)-metil-amino]-1H-pirrol-2-carboxaldeído em 400 ml de éter, durante aproximadamente 20 minutos, e manteve-se em agitação à temperatura de 5°C durante uma hora.

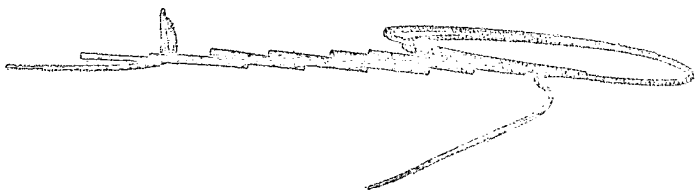
Verteu-se a mistura em 1 litro de água e agitou-se durante cinco minutos, recolheu-se a solução etérea, e extraiu-se a camada aquosa utilizando éter. As camadas etéreas combinadas foram lavadas com água e depois fez-se a secagem (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar 19 gramas de um óleo o qual foi purificado por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente acetato de etilo/DCM (1:1). Combinou-se as fracções desejadas e concentrou-se para proporcionar 13 g de um óleo.

Dissolveu-se este óleo em éter e acidificou-se para pH 1 utilizando uma solução etérea de ácido maleico. Recolheu-se o precipitado resultante, lavou-se com éter e secou-se para proporcionar 9,6 g de um sólido, decomposição a 155°C. Efectuou-se a recristalização de uma porção de 4,2 g deste material a partir de etanol/éter (1:10) para proporcionar 2,7 g de um sólido, decomposição a 160°C.

Análise :

Calculado para $C_{16}H_{14}ClN_3.C_4H_4O_4$: 60.08%C 4.54%H 10.51%N
Encontrado : 60.00%C 4.58%H 10.42%N



EXEMPLO 31

7-cloro-N-propil-N-(2-etenil-1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina

A uma mistura agitada de brometo de metil-trifenil-fosfônio (7,14 g) e de 150 ml de éter dietílico, à temperatura do banho de gelo, adicionou-se gota a gota n-butil-lítio (12 ml; 0,020 mol). Depois de se ter completado a adição agitou-se a mistura durante 15 minutos, à temperatura do banho de gelo, e depois adicionou-se gota a gota uma solução de 1-[(7-cloro-4-quinolinil)-propil-amino]-1H-pirrol-2-carboxaldeído (4,6 g) em 80 ml de éter. Agitou-se a mistura durante 4 horas à temperatura do banho do gelo.

Verteu-se a mistura em água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica em água e secou-se (solução saturada de NaCl, e MgSO₄).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (5,6 g) o qual foi purificado por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente 10% de acetato de etilo/DCM. Concentrou-se as fracções desejadas para concentrar um óleo o qual solidificou em repouso, tendo-se obtido 2,45 g; p.f. 102-105°C.

Análise:

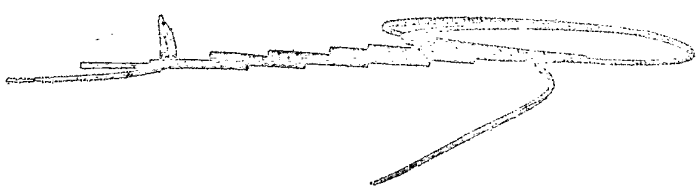
Calculado para	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ :	69.34% C	5.78% H	13.48% N
Encontrado	:	69.03% C	5.75% H	13.28% N

EXEMPLO 32

Maleatodo ester etílico do ácido 3-[1-(metil-4-quinolinil)-amino-1H-pirrol-2-il]-2-propenóico

A uma solução agitada de fosfono-acetato de trietilo (4,5 g) em 35 ml de 1,2-dimetoxi-etano (DME), à temperatura do banho de gelo, adicionou-se progressivamente uma suspensão de NaH (0,8 g de uma dispersão de NaH a 60% em óleo). Depois de se ter completado a adição agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante uma hora. Seguidamente adicionou-se gota a gota uma solução de 1-[(metil)-4-quinolinil-amino]-1H-pirrol-2-carboxaldeído (3,3g) em 50 ml de DMF e depois aqueceu-se a mistura à temperatura de 90°C e agitou-se durante 2 horas.

Verteu-se a mistura de reacção em água



e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, e $MgSO_4$).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (5,2 g), o qual foi purificado por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente 10% de acetato de etilo/DCM. Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar um óleo (4,6 g), o qual foi dissolvido em etanol e acidificado com ácido maleico. Recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar um sólido (4,0 g) o qual recrystalizou a partir de etanol para proporcionar 3,57 g de um sólido, p.f. 172-174°C.

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$:	63.16% C	5.26% H	9.61% N
Encontrado	: 62.90% C	5.21% H	9.63% N

EXEMPLO 33

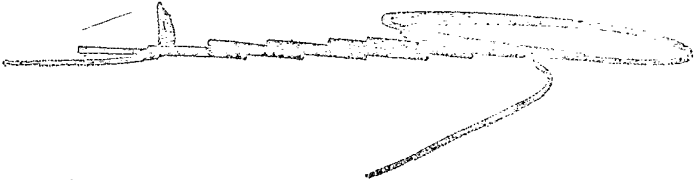
Maleato do ester etílico do ácido 3-[1-[(7-cloro-4-quinolinil)metil-amino]-1H-pirrol-2-il]-2-propenóico

A uma solução arrefecida de fosfono-acetato de trietilo (4,5 g) em 35 ml de DME, adicionou-se progressivamente, durante 5 minutos, uma suspensão de NaH (0,8 g de uma dispersão de NaH a 60% em óleo). Após agitação à temperatura ambiente durante uma hora adicionou-se uma solução de 1-[(7-cloro-4-quinolinil)metil-amino]-1H-pirrol-2-carboxaldeído (4,0 g) em 25 ml de DME, durante 5 minutos.

Depois de se ter agitado à temperatura de 90°C durante 2 horas, arrefeceu-se a mistura, verteu-se em 200 ml de água, agitou-se durante 5 minutos, e extraiu-se com acetato de etilo/DCM. Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar 7,0 g de um sólido, p.f. 140-145°C, o qual foi purificado por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente acetato de etilo/DCM (1:5). Combinou-se as fracções desejadas e concentrou-se para proporcionar 5,2 g de um sólido, p.f. 150-155°C, o qual foi triturado com éter para proporcionar 4,2 g de um sólido, p.f. 157-159°C.

Dissolveu-se este material em acetato de



etilo quente e acidificou-se a solução para pH 1 utilizando uma solução etérea de ácido maleico para proporcionar 5,0 g de um sólido, decomposição a 165-168°C, o qual recristalizou a partir de etanol/éter (1:4) para proporcionar 3,4 g de cristais, decomposição a 169°C.

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{19}ClN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$: 58.54%C 4.70%H 8.90%N
Encontrado : 58.36%C 4.59%H 8.87%N

EXEMPLO 34

Maleato de N-metil-N-(2-etil-1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina

Carregou-se uma garrafa de hidrogenação com uma massa de 10% de Pg/C (1,0 g) em 5 ml de etanol absoluto e com uma solução de N-metil-N-(2-etenil-1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina (4,0 g) em 245 ml de etanol absoluto. Pressurizou-se a garrafa com H_2 à pressão de 345×10^3 Pa (50 psi) e agitou-se num equipamento de Parr durante 45 minutos.

Filtrou-se a mistura através de "celite" e depois concentrou-se o filtrado para proporcionar um óleo (4,0 g). Dissolveu-se este material em acetato de etilo e acidificou-se com ácido maleico. Recolheu-se o precipitado resultante para 2,3 g de um sólido, p.f. 131-133°C.

Análise:

Calculado para $C_{16}H_{17}N_3 \cdot C_4H_4O_4$: 65.40%C 5.72%H 11.44%N
Encontrado : 65.36%C 5.66%H 11.52%N

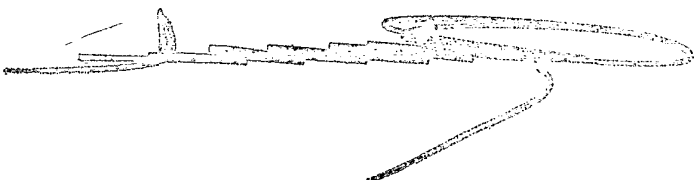
EXEMPLO 35

Maleato de 7-cloro-N-(2-etil-1H-pirrol-1-il)-N-metil-4-quinolinamina

A uma suspensão de 5% de Pt/C (1.0 g) em 25 ml de etanol adicionou-se uma solução de 7-cloro-N-(2-etenil-1H-pirrol-1-il)-N-metil-4-quinolinamina (3,9 g) em 200 ml de etanol.

Pressurizou-se a mistura com H_2 à pressão de 345×10^3 Pa (50 psi) e agitou-se à temperatura ambiente durante 5 horas.

Filtrou-se a mistura e retirou-se o sol-



vente para proporcionar 3,0 g de um sólido, p.f. 113-115°C. Dissolveu-se este material em éter e acidificou-se a solução para pH1 com uma solução etérea de ácido maleico. Recolheu-se o precipitado resultante e secou-se para proporcionar 4,0 g, p.f. 145-147°C, tendo-se feito a recristalização a partir de etanol/éter (1:20) para proporcionar 3,3 g; p.f. 145-147°C. Análise:

Calculado para $C_{16}H_{16}ClN_3 \cdot C_4H_4O_4$: 59.78%C 5.02%H 10.46%N
Encontrado : 59.75%C 4.91%H 10.44%N

EXEMPLO 36

7-cloro-N-(2-dietil-amino-metil-1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina

A uma solução de 7-cloro-N-(1H-pirrol-1-il)-quinolinamina (6,0g) em 120 ml de etanol absoluto adicionou-se gota a gota uma solução de cloridrato de dietil-amina (2,9 g) e de formaldeído a 37% (em peso) em água; 21,08 ml). Aqueceu-se a solução à temperatura de 60°C e agitou-se durante 2 horas. Verteu-se a mistura em água e alcalinizou-se com uma solução aquosa de Na_2CO_3 e extraiu-se com acetato de etilo e depois lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (11,5 g) o qual foi purificado por cromatografia intermitente em coluna de gel de sílica utilizando como eluente acetato de etilo. Concentrou-se as frações desejadas para proporcionar um sólido (3,04 g). Este material recristalizou a partir de hexano/éter (1:1) para proporcionar 1,84 g de um sólido, p.f. 151-152°C.

Análise :

Calculado para $C_{18}H_{21}ClN_4$: 65.75%C 6.39%H 17.05%N
Encontrado : 65.62%C 6.38%H 17.06%N

EXEMPLO 37

N-(2-dietil-amino-metil-1H-pirrol-1-il)-N-metil-7-trifluoro-metil-4-quinolinamina

A uma mistura de N-metil-N-(1H-pirrol-1-il)-7-trifluoro-metil-4-quinolinamina (9,0g) e de 200 ml



de 1,4-dioxano adicionou-se paraformaldeído (4 g), cloridrato de dietil-amina (4,5 g) e CuCl (0,2 g) e aqueceu-se esta mistura à temperatura de 80°C e agitou-se durante 5 horas. Arrefeceu-se a mistura e diluiu-se com acetato de etilo e depois lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO₄ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (11,0 g) o qual foi purificado por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente 50% de acetato de etilo/DCM. Concentrou-se as frações desejadas para proporcionar um óleo (2,8g). Dissolveu-se este óleo em etanol e acidificou-se com uma solução etérea de HCl. Recolheu-se o precipitado resultante para proporcionar 2,4 g de um sólido (p.f. 225-227°C) o qual recristalizou a partir de metanol/éter (1:5) para proporcionar um sólido. Depois converteu-se este material na sua base livre para proporcionar um óleo o qual solidificou em repouso, tendo-se obtido 1,1 g ; p.f. 64-66°C.

Análise:

Calculado para C ₂₀ H ₂₃ F ₃ N ₄	:	63.82%C	6.16%H	14.88%N
Encontrado	:	63.72%C	6.47%H	14.80%N

EXEMPLO 38

7-cloro-N-[2-(1-piperidinil)metil-1H-pirrol-1-il]-4-quinolinamina

A uma solução de 7-cloro-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina (5,0g) em 75 ml de etanol adicionou-se formaldeído (solução aquosa a 37%; 5 ml) e cloridrato de piperidina (2,1 g).

Depois de se ter agitado à temperatura de 70°C durante três horas, verteu-se a mistura em 200 ml de água, ajustou-se o pH para 10 utilizando uma solução de Na₂CO₃ e extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO₄ anidro).

Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar cerca de 8 g de um óleo o qual foi purificado por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como elu-

ente acetato de etilo. Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar 1,5 g de um sólido, p.f. 155-157°C.

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{21}ClN_4$: 66.95%C 6.21%H 16.44%N

Encontrado : 66.67%C 6.20%H 16.25%N

EXEMPLO 39

7-cloro-N-[4-[4-metil-piperazin-1-il]-2-butinil]-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina

A uma solução de 7-cloro-N-(2-propinil)-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina (8,0 g) em 150 ml de 1,4-dioxano adicionou-se N-metil-piperazina (3,11 g), paraformaldeído (4 g) e CuCl (0,2 g), e depois aqueceu-se esta mistura à temperatura de 80°C e agitou-se durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura, diluiu-se com acetato de etilo, lavou-se com água e secou-se (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$ anidro).

Após filtração evaporou-se o solvente para proporcionar um óleo (14,2 g) que foi purificado por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente 7,5% de metanol/DCM. Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar um óleo (10g) o qual foi purificado por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando novamente como eluente 5% de metanol/DCM. Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar um óleo o qual solidificou em repouso tendo-se obtido 6,7 g ; p.f. 85-88°C.

Análise:

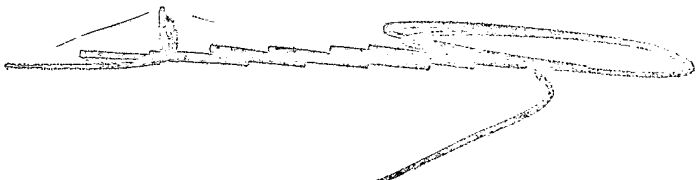
Calculado para $C_{22}H_{24}ClN_5$: 67.09%C 6.10%H 17.79%N

Encontrado : 66.73%C 6.16%H 17.63%N

EXEMPLO 40

7-cloro-N-[4-[4-(2-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-butinil]-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina

A uma quantidade de 1,4-dioxano (150 ml) adicionou-se 7-cloro-N-(2-propinil)-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina (6,0 g), 1-(2-metoxi-fenil)piperazina (4.42 g), paraformaldeído (4g) e CuCl (0,2 g) e aqueceu-se esta mistura à temperatura de 80°C e agitou-se durante seis horas. Após arrefecimento diluiu-se a mistura com acetato de etilo e fil-



trou-se e depois purificou-se o filtrado por HPLC em coluna de gel de sílica utilizando como eluente acetato de etilo. Concentrou-se as fracções desejadas para proporcionar um sólido (5,4 g). Fez-se a recristalização de 3,0 g deste material a partir de isopropil éter/metanol (5:1), e recolheu-se os cristais resultantes para proporcionar 2,2 g de um sólido, p.f. 120-122°C.

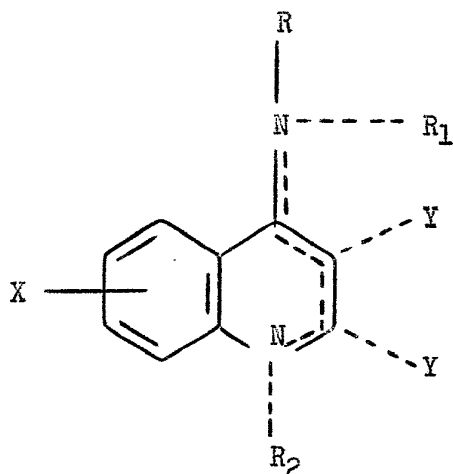
Análise:

Calculado para $C_{28}H_{28}ClN_5O$:	69.21%C	5.77%H	14.42%N
Encontrado	: 69.29%C	5.81%H	14.41%N

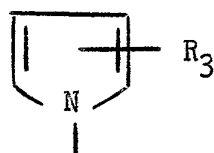
REIVINDICAÇÕES

- 1ª. -

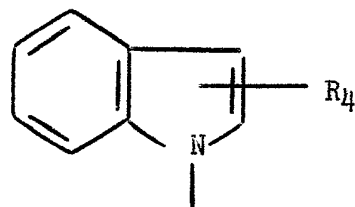
Processo para a preparação de um composto da fórmula geral :



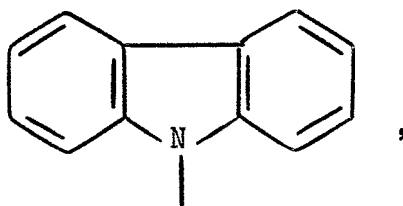
em que
R é



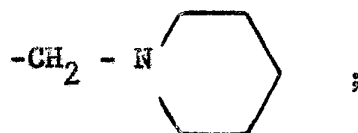
,



ou



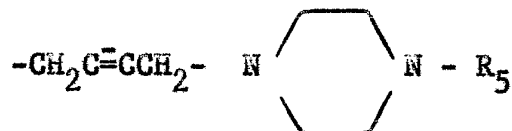
sendo R_3 e R_4 independentemente -H, alquilo inferior,
-CHO, -CH=CH₂, -CH=CH-alquilo inferior,
-CH=CHCO₂C₂H₅, CH₂N(C₂H₅)₂ ou



R_1 quando existente é -H, alquilo inferior,
-CH₂C=CH,



ou



sendo R_5 metilo ou fenilo opcionalmente mono- substituído
com alquilo inferior ou alcoxi inferior;

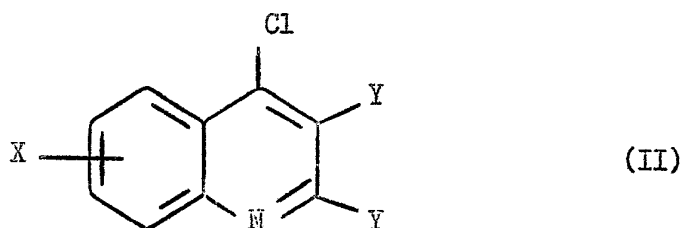
R_2 quando existente é alquilo inferior ou -CH₂C=CH;

X é H, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogêneo
ou trifluorometilo; e os dois grupos Y quando

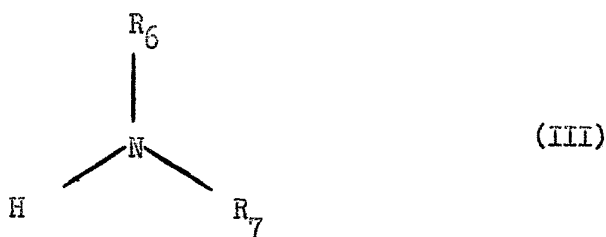
existente s são ambos H, ou em conjunto constituem $-(CH_2)_4-$;

ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, caracterizado por

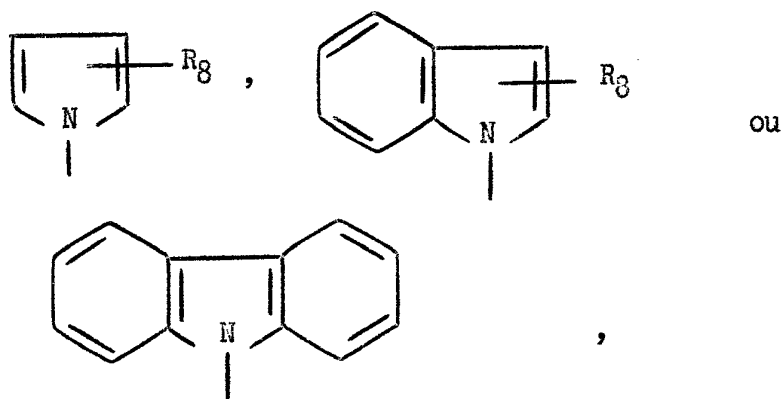
a) se fazer reagir um composto da fórmula II



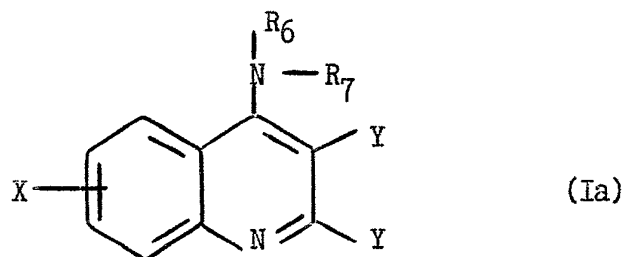
em que X e Y são como definido, com um composto da fórmula III



em que R_6 é

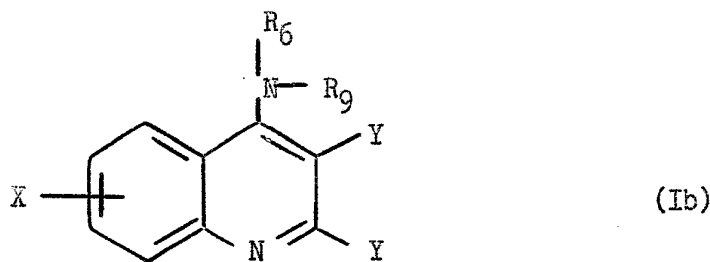


em que R_8 é hidrogênio ou alquilo inferior, e R_7 é hidrogênio ou alquilo inferior, para proporcionar um composto da fórmula Ia

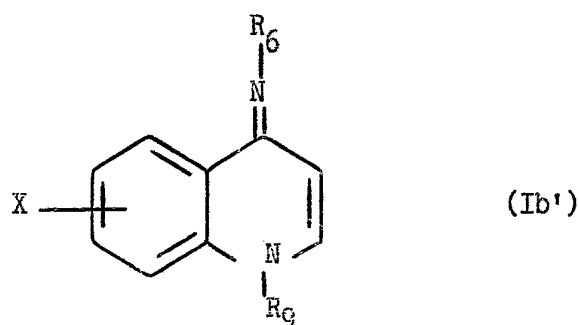


em que R_6 e R_7 são como definido anteriormente,

- b) se tratar opcionalmente um composto da fórmula Ia, em que R_7 é hidrogênio, com uma base forte para formar o anião do composto IVa e se fazer reagir este anião com um composto da fórmula R_9-W , em que W_9 é alquilo inferior ou $-CH_2C\equiv CH$ e W é cloro ou bromo, para se obter um composto da fórmula Ib

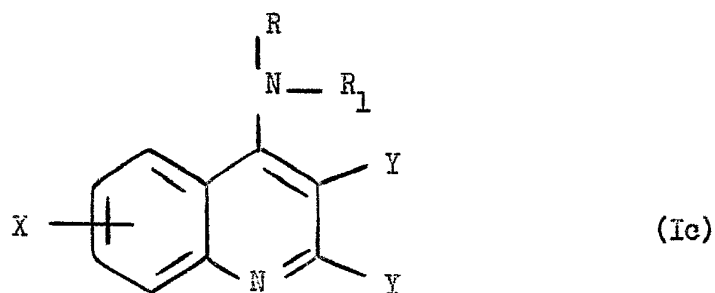


e um composto da fórmula Ib'

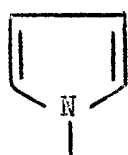


em que R_6 e R_9 são como definido anteriormente e se separar ambos os compostos um do outro,

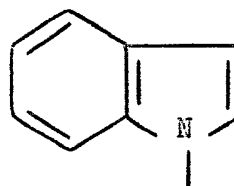
- c) se fazer reagir opcionalmente um composto da fórmula Ic



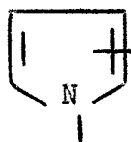
em que X é hidrogênio, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogênio ou trifluorometilo e os dois grupos Y são ambos hidrogênio ou em conjunto constituem $-(CH_2)_4$, R_1 é hidrogênio, alquilo inferior ou $-CH_2C=CH$ e R é



ou

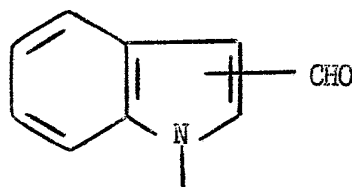


com oxiclureto de fósforo e dimetilformamida para proporcionar um composto da fórmula Ic, em que X, Y e R_1 são como definido anteriormente e R é



CHO

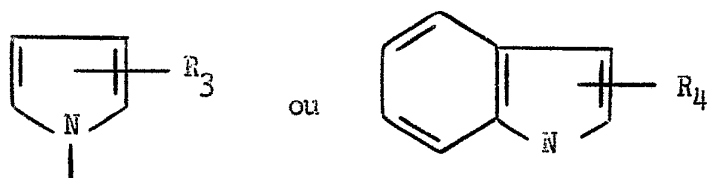
ou



CHO

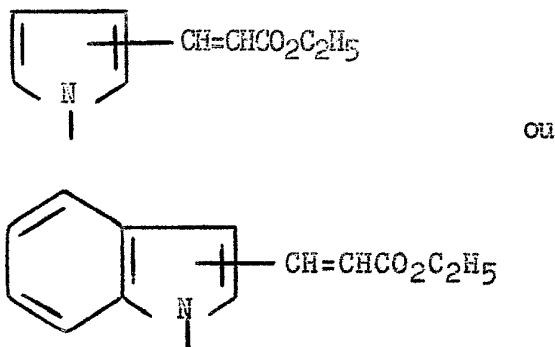
- d) se submeter opcionalmente um composto de fórmula Ic como obtido no passo c) a uma reação de Wittig com um ileto da fórmula $(C_6H_5)_3P=CHR_{11}$, em que R_{11} é hidrogênio ou alquilo inferior, para proporcionar um composto da fórmula Ic, em que X, Y e R_1 são

como definido no passo c) e R é

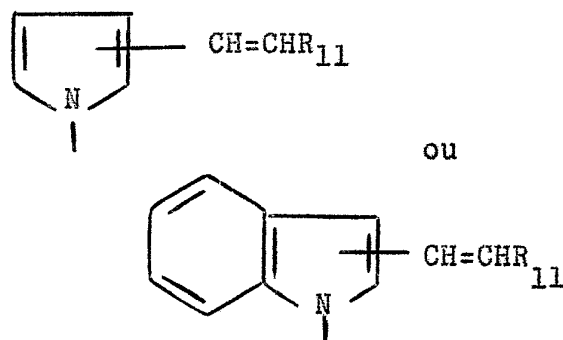


em que R_3 e R_4 são independentemente $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ou $-\text{CH}=\text{CH}$ -alquilo inferior,

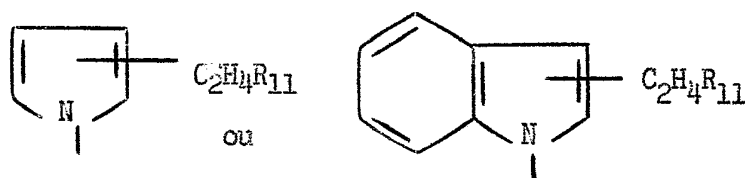
- e) se fazer reagir um composto da fórmula Ic como definido no passo c), com fosforo-acetato de trietilo e uma base forte para proporcionar um composto da fórmula Ic, em que X, I e R_1 são como definido no passo c) e R é



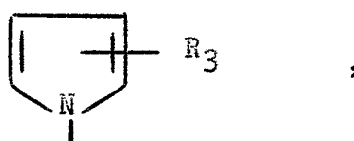
- f) se hidrogenar opcionalmente um composto da fórmula Ic, em que X, Y e R, são como definido no passo c) e R é



em que R_{11} é hidrogênio ou alquilo inferior, para proporcionar um composto da fórmula Ic, em que X, Y e R_1 são como definido e R é



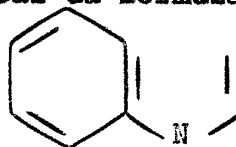
g) se fazer reagir opcionalmente um composto da fórmula Ic como obtido no passo c) com formaldeído e dietilamina ou piperidina para proporcionar um composto da fórmula Ic, em que X, Y e R_1 são como definido no passo c) e R é um radical da fórmula



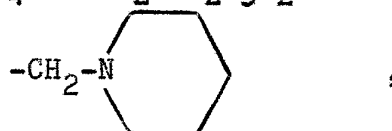
em que R_3 é $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ou



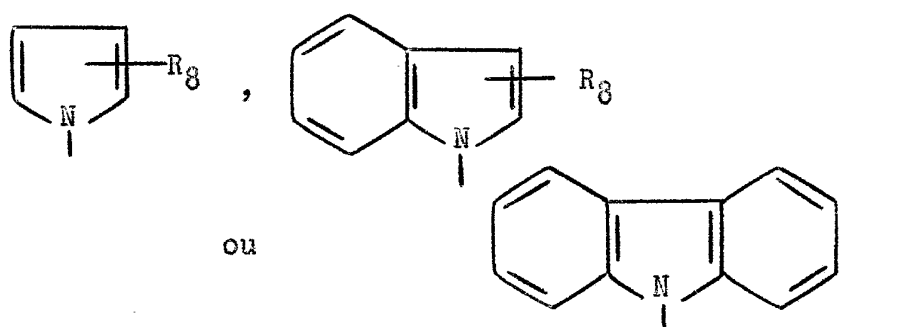
ou R é um radical da fórmula



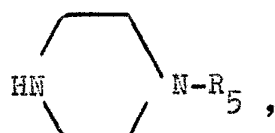
em que R_4 é $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ou



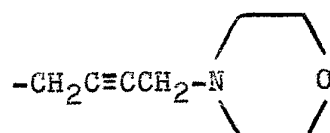
- h) se fazer reagir opcionalmente um composto da fórmula Ic, em que X é hidrogênio, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogênio ou trifluorometilo e os dois Y são ambos hidrogênio ou em conjunto constituem $-(CH_2)_4-$, R é



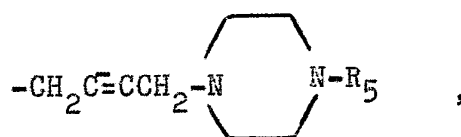
em que R_8 é hidrogênio ou alquilo inferior, e R_1 é $-CH_2C\equiv CH$, com formaldeído e morfolina ou um composto da fórmula

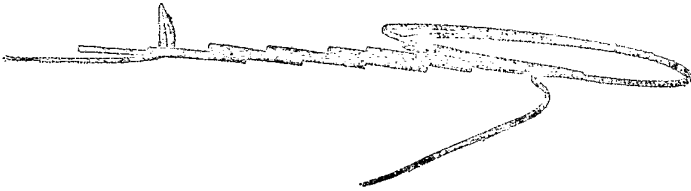


em que R_5 é metilo ou fenilo opcionalmente mono-substituído com alquilo inferior ou alcoxi inferior, para proporcionar um composto da fórmula Ic, em que X, Y e R são como definido anteriormente e R_1 é um grupo da fórmula



ou





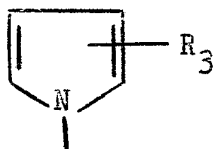
em que R_5 é como definido anteriormente.

- 2a. -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que ambos os Y são hidrogênio.

- 3a. -

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



- 4a. -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter N-(1H-pirrol-1-il)-7-trifluorometil-4-quinolinamina ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 5a. -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 7-cloro-1-(2-propinil)-N-(1H-pirrol-1-il)-4-(1H)-quinolinimina ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 6a. -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 7-cloro-N-(2-dietil-aminometil-1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 7a. -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter N-propil-N-(4-quinolinil)-9H-carbazol-9-amina ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 8a. -

Processo de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado por se obter N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 92. -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter N-propil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 102. -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 7-cloro-N-propil-N-(1H-pirrol-1-il)-4-quinolinamina ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 112. -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica analgésica e/ou com actividade intensificadora da memória caracterizada por se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula I quando preparado de acordo com a reivindicação 1.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 8 de Maio de 1989, sob o número de série 348.937.

Lisboa, 8 de Maio de 1990

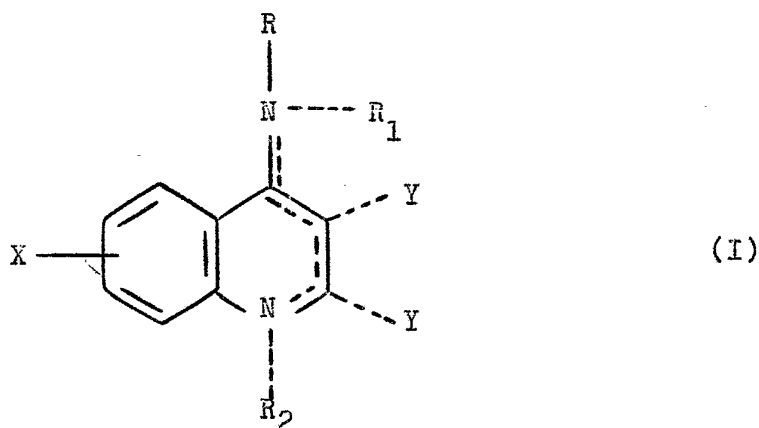
O AGENTE GRIFFIN DA PROTECTORIA DOS INVENTOS



R E S U M O

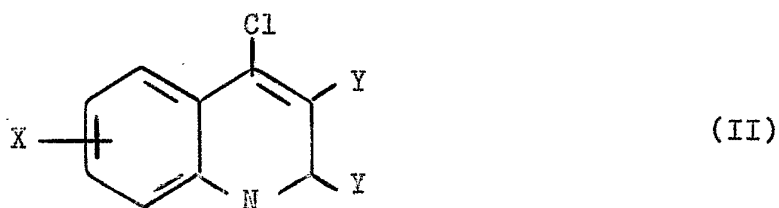
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N-HETERO-ARIL-4-QUINOLINAMINAS
E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula geral:

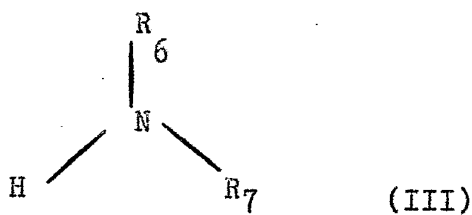


ou de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, que compreende nomeadamente:

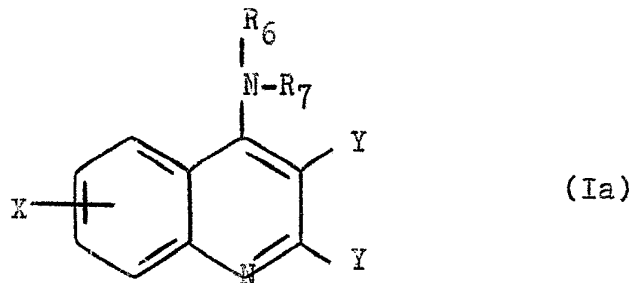
- a) fazer-se reagir um composto da fórmula II



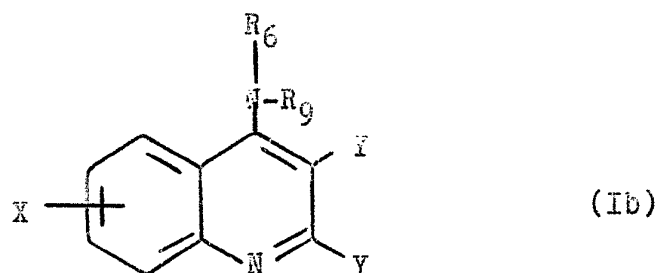
com um composto da fórmula III



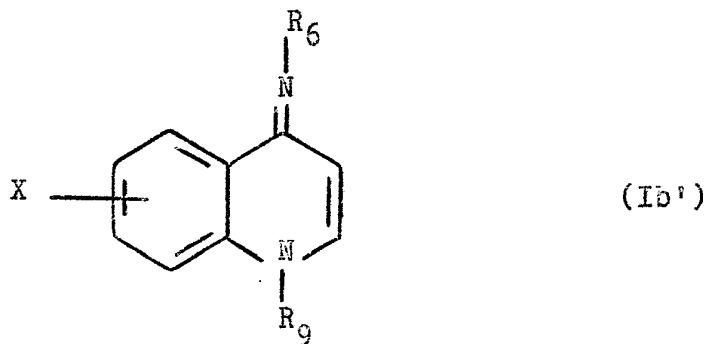
para proporcionar um composto da fórmula Ia



- b) tratar-se opcionalmente um composto da fórmula Ia, com uma base forte para formar o anião do composto IVa e fazer-se reagir este anião com um composto da fórmula R_9-W , para se obter um composto da fórmula Ib



e um composto da fórmula Ib'



e se separar ambos os compostos um do outro.