



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI 0714142-4 A2**

(22) Data de Depósito: 17/07/2007
(43) Data da Publicação: 26/12/2012
(RPI 2190)



(51) Int.Cl.:

C07C 211/42
A61K 31/13
A61K 31/381
A61K 31/404
A61K 31/435
A61K 31/4453
A61P 25/00
A61P 25/04
A61P 25/16
A61P 25/28
A61P 43/00
C07C 215/42
C07C 215/44
C07C 217/52
C07C 255/58
C07D 209/40
C07D 221/16
C07D 295/12
C07D 307/82
C07D 333/78

(54) Título: DERIVADO DE AMINOINDANO OU SAL DO MESMO

(30) Prioridade Unionista: 18/07/2006 JP 2006195307

(73) Titular(es): Astellas Pharma Inc

(72) Inventor(es): Daisuke Suzuki, Hiroaki Hoshii, Junya Ohmari, Kazushi Watanabe, Nobuki Shiraishi, Satoshi Hayashibe, Shingo Yamasaki, Takatoshi Kanayama

(74) Procurador(es): Ricardo Pinho

(86) Pedido Internacional: PCT JP2007064072 de 17/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/010481 de 24/01/2008

(57) Resumo: DERIVADO DE AMINOINDANO OU SAL DO MESMO. Fornece um composto que é um antagonista receptor de NMDA tendo uma margem ampla de segurança, e é útil como um agente para tratamento ou prevenção de mal de Alzheimer, demência cerebro-vascular, mal de Parkinson. Apoplexia isquêmica ou dor. Um novo composto ou um sal do mesmo, que é caracterizado pelo fato que ele tem um grupo amino e R¹ (alquila inferior), cicloalquila, alquileno-arila inferior, arila que pode ser substituída, e outros) ou átomos de carbono de indano, ciclopenta[b]tiofeno, ciclopentarb]furano, ciclopenta[b]piridina, ou anel ciclopenta[c]piridina, ou 2,3-dihidro-1-benzofurano, 2,3-dihidro-1-benzotiofeno, anel de indolina, e outros, e tem R e R³ (o mesmo ou diferente, cada alquila inferior ou arila) em átomos de carbono além deles, e um antagonista receptor NMDA compreendendo o mesmo como um componente ativo.

“DERIVADO DE AMINOINDANO OU SAL DO MESMO”

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um derivado de aminoindano ou um sal do mesmo que é útil como um medicamento, especialmente, como um antagonista receptor NMDA, e para um antagonista receptor NMDA compreendendo o mesmo como um ingrediente ativo. O derivado de aminoindano ou um sal do mesmo e o antagonista receptor NMDA compreendendo o mesmo como ingrediente ativo, da presente invenção, são úteis para o tratamento ou prevenção do mal de Alzheimer, demência cérebro-vascular, mal de Parkinson, apoplexia isquêmica dor e outros.

FUNDAMENTOS DA TÉCNICA

O ácido glutâmico age como um neurotransmissor no sistema nervosa central de seres mamíferos, e controla a atividade dos neurocitos ou o liberar dos neurotransmissores através do receptor existente nas sinapses. No momento, o receptor glutamato é classificado em “receptor glutamato ionotrópico” e um “receptor glutamato metabotrópico” a partir de muitos estudos biológicos e farmacológicos (Hollmann M. e Heinemann S., *Annu. Rev. Neurosci.*, 17 (1994) 31-108). Um receptor (metila-D-aspartato) é um receptor glutamato de ion-canal especificamente sensitivo ao NMDA agonista (Moriyoshi K. et al., *Nature*, 354 (1991) 31-37; Meguro H. et al., *Nature*, 357 (1992) 70-74); e isto tem alta permeabilidade de Ca^{2+} (Iino M. et al., *J. Physiol.*, 424 (1990) 151-165). O receptor NMDA está expresso em um padrão específico no sistema nervoso central (Ozawa S. et al., *Prog. Neurobiol.*, 54 (1998) 581-618).

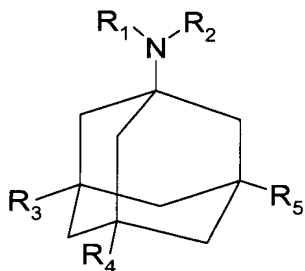
A partir de muitos estudos biológicos e farmacológicos, acredita-se que um receptor NMDA pode participar em funções neurológicas de alto desempenho tais como memória e aprendizagem (Morris RG., et al., *Nature*, 319 (1986) 774-776; Tsien JZ. et al., *Cell*, 87 (1996) 1327-1338). De outra forma, sugere-se que a hiperatividade ou hipoatividade receptora do NMDA aguda ou crônica pode participar em várias doenças do sistema nervoso, por exemplo, apoplexia isquêmica, dano por hemorragia cerebral, dano por trauma cerebral distúrbios neurodegenerativos (por exemplo mal de Alzheimer, demência cérebro-vascular, mal de Parkinson, mal de Huntington, esclerose lateral amiotrófica), glaucoma, SIDA encefalopática, dependência, esquizofrenia, depressão, mania, doenças relativas a estresse, epilepsia e dor (Beal MF., *FASEB J.*, 6 (1992) 3338-3344; Heresco-Levy U. e Javitt DC., *Euro. Neuropsychopharmacol.*, 8 (1998) 141-152; Hewitt DJ., *Clin. J. Pain*, 16 (2000) S73-79). Em consequência, fármacos capazes de controlar a atividade de um receptor NMDA poderiam ser extremamente úteis na aplicação clínica.

Como fármacos capazes de controlar a atividade de um receptor NMDA, um grande número de antagonistas receptores de NMDA não competitivos são relatados, porém muitos deles não têm sido usados em aplicações clínicas devido seus efeitos colaterais com base

no efeito do receptor antagonizante NMDA do mesmo, por exemplo aberração mental tal como alucinação ou confusão, e vetigem. Alguns dos já existentes antagonistas receptores de NMDA, por exemplo quetamina e dextrometorfan foram experimentados contra dor em aplicação clínica (Fisher K. et al., J. Pain Symptom Manage., 20 (2000) 358-373), porém a margem de segurança no tratamento com os mesmos é reduzido, e seus usos clínicos é limitado (Eide PK., et al., Pain, 58 (1994) 347-354). Memantina é conhecida como um antagonista receptor de NMDA não competitivo tem comparativamente poucos efeitos colaterais. (Parsons CG., et al., Neuropharmacol., 38 (1999) 735-767); e recentemente, foi relatado que este pode ser eficaz para o mal de Alzheimer (Reisberg B., et al., N. Engl. J. Med., 348 (2003) 1333-1341). Contudo, a margem de segurança do memantina como um medicamento não é ainda satisfatória, e um antagonista receptor NMDA tendo uma ampla margem é desejada (Ditzler K., Arzneimittelforschung, 41 (1991) 773-780; Maier C., et al., Pain, 103 (2003) 277-283; Riederer P., et al., Lancet, 338 (1991) 1022-1023). Espera-se que a criação de tal tipo de antagonista receptor de NMDA tendo uma ampla margem de segurança pode trazer novas utilidades clínicas do antagonista receptor de NMDA.

O Documento de Patente 1 descreve uma composição farmacêutica para prevenção e tratamento de isquêmica cerebral, que compreende um derivado adamantina representado pela seguinte fórmula geral ou seu sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável:

[Formula 1]

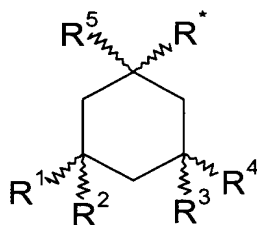


(em que R_1 e R_2 são os mesmos ou diferentes, e cada um representa hidrogênio, um grupo alquila linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono, ou algo assim; R_3 e R_4 são os mesmos ou diferentes, e cada um representa hidrogênio, um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou algo assim, e R_5 representa hidrogênio ou um grupo alquila ou linear tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Veja a publicação oficial para outros símbolos na fórmula).

No Documento de Patente 1, a supra mencionada memantina é descrita como Composto de Teste No. 1 (memantina é um composto da fórmula em que R_1 , R_2 e R_3 são átomos de hidrogênio, e R_4 e R_5 são metila).

Adicionalmente, o Documento de Patente 2 descreve 1-amino-alquilciclohexano representado pela seguinte fórmula como um antagonista receptor NMDA.

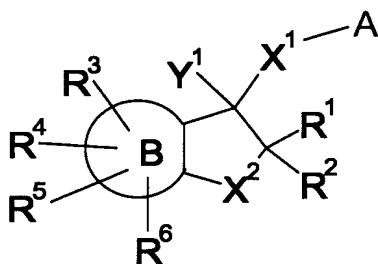
[Fórmula 2]



(em que R^{*} é $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$; $n + m = 0, 1$ ou 2 ; R¹ a R⁹ são cada independentemente selecionado do grupo consistindo de um átomo de hidrogênio e alquila inferior C₁₋₆ e pelo menos R¹, R⁴ e R⁵ são alquila inferior. Veja a publicação oficial para outros símbolos na formula).

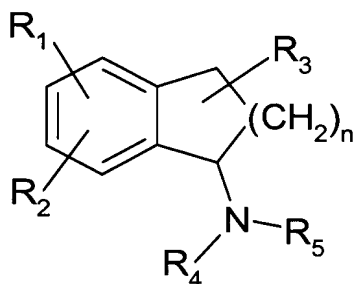
Aditivamente, o presente Pedido relata um derivado de amina cíclica representado pela formula geral seguinte, como um antagonista receptor de NMDA no Documento de Patente 3.

[Formula 3]



(em que A representa uma amina cíclica de 5- a 8-membros opcionalmente tendo uma ligação dupla, e opcionalmente tendo uma estrutura de ponte e opcionalmente tendo um substituinte de R⁷ a R¹¹ no anel, -NH₂, -NH(alquila inferior) ou -N(alquila inferior)₂; o anel B representa benzeno, tiofeno, furano pirrola, um cicloalcano de 5- a 7-membros, ou cicloalqueno de 5- a 7-membros; X¹ representa uma ligação, um alquilenio inferior, ou -L³-D-L⁴-; e Y¹ representa -OH, alquila -O-inferior, -NH₂, ou -N₃. Veja a publicação oficial para outros símbolos na formula).

Em adição, o Documento de Patente 4, descreve 1-aminoindana representada pela seguinte formula geral como um agente terapêutico para mal de Parkinson e outros.



(em que R_1 e R_2 independentemente representam hidrogênio, hydroxi, alquila, alcoxi, ou análogos; R_3 representa hidrogênio, alquila, hidroxí, alcoxi, e outros, R_4 e R_5 independentemente representam hidrogênio, alquila, arila ou outros; e n representa 0, 1, ou 2).

5 Documento de Patente 1: JP-A-2821233

Documento de Patente 2: Panfleto de Publicação de Patente Internacional WO 99/01416

Documento de Patente 3: Panfleto de Publicação de Patente Internacional WO 2006/033318

10 Documento de Patente 4: Panfleto de Publicação de Patente Internacional WO 95/18617

REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM SOLUCIONADOS PELA INVENÇÃO

15 Com o aumento do envelhecimento da população, ocorrência do mal de Alzheimer, da demência cérebro-vascular, apoplexia isquêmica e outros males nos dias atuais e desta forma deseja-se ganhar no campo médico para se criar um antagonista receptor de NMDA, tendo uma ampla margem de segurança, que é eficaz para tratamento ou prevenção tais males como mal de Parkinson, dor, e outros. É um objetivo da presente invenção prover um novo derivado de aminoindano ou um sal do mesmo tendo uma

20 excelente atividade antagonista receptora de NMDA e tendo uma ampla margem de segurança, e é um outro objeto prover um medicamento compreendendo o mesmo.

MEIOS PARA SOLUÇÃO DOS PROBLEMAS

Os presentes inventores descobriram que um novo derivado de aminoindano representado pela seguinte fórmula geral (I) ou (II), ou sal do mesmo, que é caracterizado

25 pelo fato de que tem um grupo amino R^1 (alquila inferior, cicloalquila, alquilenarila inferior, arila, que pode ser substituída e outros) em átomos de carbono de indano, ciclopenta[b]tiofeno, ciclopenta[b]furano, ciclopenta[b]piridina ou anel de ciclopenta[b]piridina, 2,3-dihidro-1-benzofurano, 2,3-dihidro-1-benzotiofeno, anel indolina, ou outros, e tem R^2 e R^3 (o mesmo ou diferente, cada alquila ou arila inferior) em átomos de

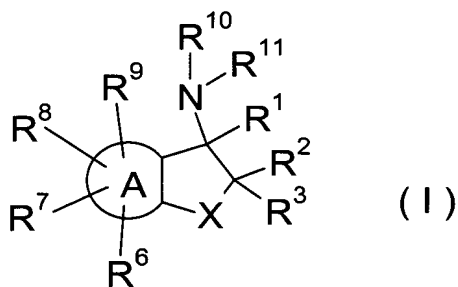
30 carbono além deles em uma excelente atividade antagonista receptora de NMDA em uma ampla margem de segurança, e assim completaram a presente invenção. De modo

específico, a presente invenção refere-se a um derivado de aminoindano representado pela fórmula (I) ou (Ia), ou um sal do mesmo (doravante este pode ser referido como “o composto” da presente invenção ou o “composto (Ia) da presente invenção”). Adicionalmente, a presente invenção também se refere a um antagonista receptor, de modo especial um agente terapêutico ou um agente de prevenção para o mal de Alzheimer, demência cérebro-vascular, apoplexia isquêmica, dor etc. que compreende o composto (I) ou (Ia), ou um sal do mesmo da presente invenção como um componente ativo. Aditivamente, o termo “derivado de aminoindano” conforme usado na presente invenção incorpora uma ampla faixa de “análogos aminoindano” tendo anéis outros que um anel indano, tal como anéis ciclopenta[b]tiofeno, ciclopenta[b]furano, ciclopenta[b]piridina e ciclopenta[c]piridina conforme descrito acima, e não são limitativos.

O composto (I) ou (Ia) da presente invenção é distinguido a partir dos compostos conforme descritos nos Documentos de 3 e 4 em que tem um grupo amino, bem como R¹ (alquila inferior, alquila, cicloalquila, alquila-arila –inferior arila que pode ser substituída, e outros) outro que um átomo de hidrogênio no anel indano, e outros e tem R² e R³ (que pode ser o mesmo ou diferente, e cada um representa alquila inferior ou arila) outros que átomos de hidrogênio em uma posição α do mesmo.

[1] Um composto representado pela seguinte fórmula geral (I) ou um sal do mesmo:

[Fórmula 5]



(em que os símbolos na fórmula (I) têm os seguintes significados respectivamente,):

Anel A: um anel hetero de 5- ou 6-membros, ou um anel de benzeno,

X: C(R⁴)(R⁵), O, S, ou N(R¹²),

R¹: alquila inferior, cicloalquila, alquileno-arila –inferior, arila que pode ser substituída, hetero arila que pode ser substituída, ou alquila inferior substituída com um ou mais halogenos

R² e R³: os mesmos ou diferentes, cada alquila inferior ou arila,

R⁴ e R⁵: os mesmos ou diferentes, cada átomo de hidrogênio, alquila inferior, alquila -O-inferior, -OH, alquileno-OH –inferior ou alquil alquileno-O- inferior,

R⁶ a R⁹: os mesmos ou diferentes, cada átomo de hidrogênio alquila inferior, alquila -O-inferior, um átomo halogeno, alquila inferior substituída com um ou mais halogenos, OH,

CN, alquênil inferior ou um grupo heterocíclico contendo hidrogênio.,

R^{10} , e R^{11} : os mesmos ou diferentes, cada átomo de hidrogênio ou alquila inferior, e

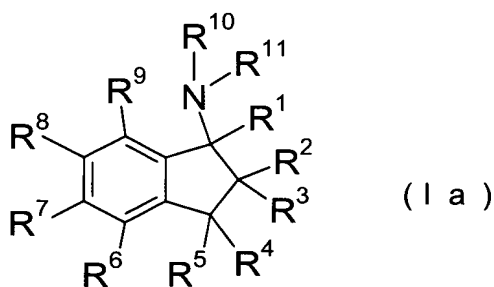
R^{12} : um átomo de hidrogênio ou alquila inferior,

contanto que R^2 e R^3 possam ser tomados juntos com o carbono adjacente para

5 formar cicloalquila).

[2] Um composto A representado pela seguinte formula geral (Ia) ou um sal do mesmo:

[Formula 6]



(em que os símbolos na formula (Ia) acima têm os seguintes significados, respectivamente:

R^1 : alquila inferior, cicloalquila, alquênio-arila –inferior, arila que pode ser substituída, heteroarila que pode ser substituída, ou alquila inferior substituída com um ou mais halogenos,

R^2 e R^3 : os mesmos ou diferentes, cada alquila inferior, ou arila,

15 R^4 e R^5 : os mesmos ou diferentes, cada átomo de hidrogênio, alquila inferior, alquila -O-inferior, -OH, alquênio-OH -inferior, ou alquênio-O-inferior alquil inferior,

R^6 a R^9 : o mesmo ou diferente, cada átomo de hidrogênio, alquila inferior, alquila –O-inferior, um átomo de halogeno, alquila inferior substituída com um ou mais halogenos, OH, CN, alquênio inferior, ou um grupo heterocíclico contendo nitrogênio,

20 R^{10} e R^{11} : os mesmos ou diferentes, cada átomo de hidrogênio ou alquila inferior,

Contanto que R^2 e R^3 possam ser tomados juntos com o carbono adjacente para formar cicloalquila)

[3] Um composto ou sal do mesmo conforme descrito em [2], em que R^4 , R^5 , R^{10} , e R^{11} na formula (Ia) acima são cada átomo de hidrogênio.

25 [4] Um composto ou um sal do mesmo conforme descrito em [3], em que R^2 e R^3 na fórmula (Ia) acima são os mesmos ou diferentes um do outro, cada são alquila inferior ou cicloalquila formada em combinação com o átomo de carbono adjacente.

[5] Um composto ou um sal do mesmo, conforme descrito em [1], o qual é selecionado de 2,2-dimetil-1-fenilindano-1-amina, 1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilindano-1-amina, 30 1-(2-metoxifenil)-2,2-dimetilindano-1-amina, 1-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilindano-1-amina,

1,2,2-trimetilindan-1-amina, 1,2,2,5-tetrametilindan-1-amina, 1,2,2,6-tetrametilindan-1-amina, 4-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 5-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 7-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 5-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 6-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 6-isopropoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 1-etil-2,2-dimetilindano-1-amina, 1-isopropila-2,2-dimetilindano-1-amina, 1'-metil-1',3'-dihidrospiro[ciclopropan-1,2'-indano]-1'-amina, 2,4,5,5-tetrametil-5,5-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-4-amina.

[6] Uma composição farmacêutica compreendendo um composto ou um sal do mesmo conforme descrito em [1] ou [2].

[7] Uma composição farmacêutica conforme descrito em [6], a qual é um antagonista receptor NMDA.

[8] Uma composição farmacêutica conforme descrito [6], a qual é um agente terapêutico para demência.

[9] Um uso de um composto ou um sal do mesmo conforme descrito em [1] ou [2] para preparação de um antagonista receptor de NMDA ou um agente terapêutico para demência.

[10] Um processo para tratamento de demência, caracterizado pelo fato de compreender a administração uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou de um sal do mesmo conforme descrito em [1] ou [2] a um paciente.

EFEITOS DA INVENÇÃO

Os compostos da presente invenção têm uma atividade antagonista receptora de NMDA e assim é útil para tratamento ou prevenção do mal de Alzheimer, demência cerebrovascular, mal de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor ou outros.

MELHOR MODO PARA EXECUTAR A INVENÇÃO

Em seguida abaixo, a presente invenção é descrita em detalhe.

Exceto se de outra forma especificado, o termo "inferior" conforme usado na definição das formulas na presente especificação significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Em consequência, "alquila inferior" é preferivelmente alquila C_{1-6} linear ou ramificada, e exemplos dos mesmos incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butil, tert-butila, pentila, isopentila, hexila e isohexila. Dentre estes, os preferidos são alquilas tendo de 1 a 4 átomos de carbono, e particularmente preferidos são metila e etila.

Exemplos de "alquilenos inferiores" incluem metileno, etileno, propileno, butileno e também outros alquilenos inferiores tendo de 1 a 3 átomos de carbono. Mais preferidos são metileno e etileno; e particularmente preferido é metileno.

Exemplos dos "átomos de halogênio" incluem um átomo de fluorina, um átomo de clorina, um átomo de bromo e um átomo de iodina. Dentre estes, preferidos são um átomo de fluorina, um átomo de clorina e um átomo de bromo.

A “alquila inferior” substituída com um ou mais halogenos “ significa qualquer dos átomos de hidrogênio de “alquila inferior” conforme descrito acima que é substituída com um ou mais “átomos de halogeno”. Particularmente é CF_3 .

A “cicloalquila” significa cicloalquila tendo de 3 a 8 átomos de carbono.

5 O “ R^2 e R^3 ” são tomados juntos com o átomo de carbono para formar cicloalquila” especificamente significa que ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclohexila são formados como tais. Preferidos são ciclopropila.

Exemplos de “alquenil inferior” incluem vinila, 1- ou 2-propenila, isopropenila, 2-metila-1-propenila, 2-metila-2-propenila, 1-metila-1-propenila, e 1-metila-2-propenila.
10 Preferido é vinila.

Exemplos da “alquinila inferior” preferivelmente incluem etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, e 1-metila-2-propinila.

A “arila” significa um grupo de anel hidrocarboneto aromático mono a tri-cíclico tendo de 6^a 14 átomos de carbono. Preferivelmente, exemplos dos mesmos incluem fenila, 15 naftila, antrila e fenantrila, e particularmente preferido é fenila.

A “heteroarila” significa um grupo de anel hetero aromático de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 átomos hetero selecionado de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre. Preferivelmente exemplos dos mesmos incluem tienila, furila, pirrolila, tizaolila, piridila e pirimidila, e particularmente preferida é tienila.

20 Como a “alquilenio-arila –inferior” particularmente preferida são benzila e fenetila.

Exemplos do “substituinte” da “arila que pode ser substituída” ou da “heteroarila que pode ser substituída” incluem alquila inferior, alquila –O-inferior, um átomo de halogeno, OH, CN, CF_3 , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquila inferior})$, e $-\text{N}(\text{alquila inferior})_2$, porém não limitados ao mesmo.

O “grupo de anel hetero contendo nitrogênio” significa um grupo de anel hetero 25 contendo nitrogênio monocíclico de 3 a 8 membros compreendendo de 1 a 3 átomos de nitrogênio. Preferido é um grupo de anel hetero saturado monocíclico de 4 a 6-membros e mais preferidos são azetidila, pirrolidila e piperidila.

O “anel hetero de 5- ou 6-membros” significa tiofeno, furano, anéis de piridina e outros. Desta forma, na presente invenção é tomado junto com um anel ciclopentano 30 adjacente para formar anéis 5,6-dihidro-5H-ciclopenta[b]tiofena, 5,6-dihidro-5H-ciclopenta[b]furano, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina e outros.

Aditivamente “X” significa átomos hetero tais como O e S, ou NR^{12} , assim como $\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$. Aqui, $\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ significa que átomos de carbono têm substituintes de R^4 e R^5 .

35 Adicionalmente, os compostos da presente invenção incluem misturas de vários isômeros tais como tautômeros e isômeros óticos, assim como isômeros individuais isolados dos mesmos.

Os compostos da presente invenção podem formar sais de adição de ácido. Dependendo do tipo dos substituintes no mesmo, os compostos podem formar sais com bases. De modo específico, os sais incluem sais de adição de ácido com ácidos minerais tais como ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido hidroiódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, e ácido fosfórico; sais orgânicos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propionico, ácido oxálico, ácido malonico, ácido succinico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfônico e ácido etanossulfônico; ou amino ou ácidos amino tais como ácido aspártico e ácido glutâmico; assim como os sais com uma base inorgânica tais como sódio, potássio, magnésio, cálcio e alumínio; uma base orgânica como metilamina, etilamina, e etanolamina; ou um ácido amino básico como lisina, ornitina e sais de amônio.

Aditivamente, os compostos da presente invenção incluem hidratos, vários solvatos farmacologicamente aceitáveis, e substâncias polimórficas cristalinas.

Em adição, naturalmente, os compostos da presente invenção não são limitados àqueles descritos nos Exemplos como descritos abaixo, e incluem todos os compostos da fórmula geral (I) ou (Ia), e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Em adição, os compostos da presente invenção incluem pró-farmacos que são metabolizados em organismos vivos para produzir os compostos da fórmula supra (I) ou (Ia), ou compostos a serem convertidos aos seus sais. Exemplos dos grupos para formar pró-farmacos dos compostos da presente invenção, incluem os grupos conforme descritos Prog. Med., 5:2157-2161 (1985), e os grupos conforme descritos em Pharmaceutical Research, Drug Design, Hirokawa Publishing Company (1990), Vol. 7, Molecular Planning, p. 163-198.

[Processo de Produção]

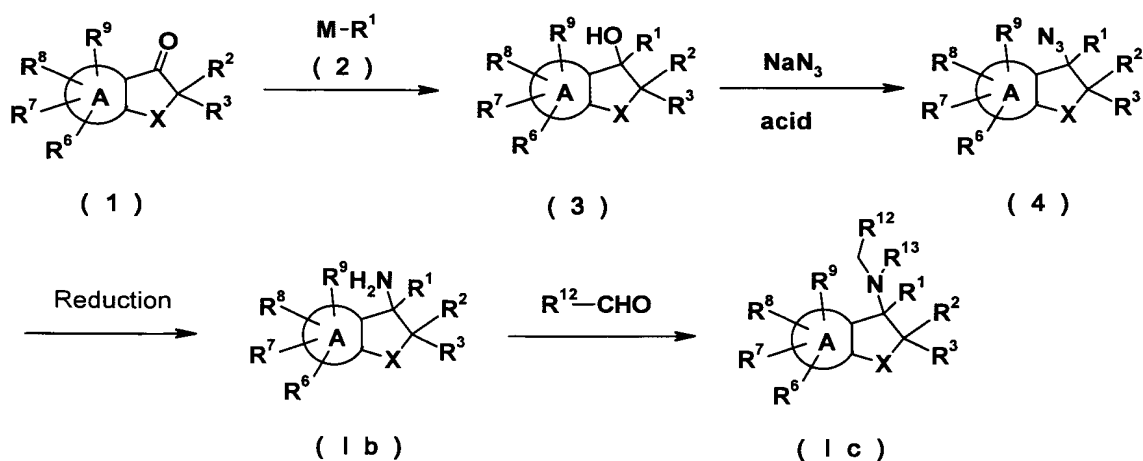
Considerando-se as vantagens das características com base na estrutura básica ou do tipo de substituinte no mesmo, os compostos da presente invenção podem ser preparados por processos de produção conhecidos. Dependendo do tipo de grupo funcional, o grupo funcional nos compostos de partida ou intermediários podem ser modificados em grupo protegido adequado, ou um grupo que pode ser prontamente convertido em um grupo funcional, que pode ser tecnicamente eficaz na preparação dos compostos. Após o processo, os grupos protetivos podem ser opcionalmente removidos e um composto pretendido pode ser assim obtido, se necessário. Exemplos do grupo funcional incluem um grupo hidroxila e um grupo carboxila. Exemplos de seus grupos protetivos incluem os grupos protetivos descritos em Greene & Wuts' "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed. Dependendo da condição de reação, estes podem ser usados adequadamente.

Processos de produção típicos para os compostos (I) da presente invenção estão descritos abaixo, porém não sem dizer que os compostos (Ia) da presente invenção podem também ser preparados pelos processos.

(Processo de Produção)

O composto (Ib) da presente invenção pode ser preparado pelo processo representado pelo Esquema 1. Que é, indanona (1), e um reagente Grignard ou um reagente de lítio orgânico (2) podem ser reagido em um solvente inerte tal como tetrahidrofurano (doravante referido como THF, éter dietil e diclorometano, a partir de sob resfriamento à temperatura ambiente e se desejado, sob aquecimento para produzir um álcool(3). Em seguida (3) pode ser adicionalmente reagido com um agente azidizante tal com azido de sódio e azido de trimetilsilila, em um solvente tal como clorofórmio, 1,2-dicloroetano, e tolueno na presença de um ácido tal com ácido trifluoracético, ácido sulfúrico, e ácido sulfônico metano, de sub-resfriamento à temperatura ambiente, e se desejado, sob aquecimento para dar um azido(4). Adicionalmente, (4) pode ser submetido à redução de hidrogênio catalítico, sob uma atmosfera de hidrogênio a partir de uma pressão normal para sob uma condição pressurizado, em solvente inerte tal como etanol, acetato de etila, THF e ácido acético, usando um catalisador tal como paládio-carbono, níquel Raney, e óxido de platina, a partir de uma temperatura ambiente para sub condição de aquecimento, ou submetido à redução de hidreto em um solvente tal como THFA e éter dietil, a partir de sub resfriamento sob aquecimento, usando-se um agente redutor hidreto de alumínio de lítio, e (4) pode ser adicionalmente com um reagente fosfina tal como trifenilfosfina e fosfina tributila, em um solvente tal como THF, metanol, tolueno, água, ou solvente misturado do mesmo, de uma temperatura para um sub aquecimento de modo a preparar um composto (Ib) em que o composto(I) da presente invenção, ambas de R^{10} e R^{11} são todas átomos de hidrogênio. Aditivamente, (Ib) pode ser reagido com aldeído na presença de paládio-carbono, um catalisador carbono ródio, ou outro em um solvente tal como etanol e THF, sob uma atmosfera de hidrogênio, de uma temperatura ambiente para uma sub aquecimento para preparar um composto (Ic) em que o composto (I) da presente invenção, pelo menos um de R^{10} e R^{11} é grupo alquila inferior. Em adição, o composto (I) da presente invenção está representado por indistintamente a formula geral (Ib) ou (Ic).

[Formula 7]



Esquema 1

(em que A, X, R¹ a R³, e R⁶ a R⁹ cada têm os mesmos significados conforme descrito acima. Adicionalmente, R¹² representa um grupo alquila inferior ou hidrogênio, R¹³ representa —CH₂-R¹² ou átomo de hidrogênio, e M representa metais álcali tais como lítio e hálidos)

5 Os compostos (I) da presente invenção podem ser submetidos à reação para modificação de grupo conhecido para qualquer um versado na técnica para dar um composto tendo um substituinte desejado. Reações típicas para tal estão descritas abaixo.

10 Dentre os compostos (I) da presente invenção, um composto em que qualquer um de R⁶ a R⁹ é um grupo ciano pode ser preparado processando o composto correspondente onde R⁶ a R⁹ são grupos bromo Zn(CN)₂ na presença de um catalisador tal como Pd(PPh₃)₄ em um solvente tal como DMF e N-metilpiperidona sob aquecimento.

15 Dentre os compostos (1) da presente invenção no caso onde X é C(R⁴)(R⁵), um composto em que qualquer um de R³ a R⁶ é um grupo arila que pode ser substituído, grupo alquenila inferior, ou um grupo alquinil inferior pode ser preparado pela reação do correspondente composto onde qualquer de R³ a R⁶ é um grupo bromo ou um grupo iodo, com um ácido arilborônico, um ácido alquenilborônico, ácido alquenilborônico, um ácido alquinilborônico ou um ester boronato do mesmo na presença de um catalisador tal como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf), ou Pd₂(dba)₃ estendido com uma base tal como K₂CO₂, Na₂CO₂, KOH, CsF, e NaOEt, em um solvente tal como DMF, N-metilpiperidona, DME, e tolueno, ou
20 um solvente do mesmo misturado com água, sob aquecimento (Reação de Suzuki)

Adicionalmente, a desproteção pode ser atingida em um solvente adequado na presença de uma base adequada. Exemplos específicos da base incluem NaOH, KOH, NaOMe, e NaOEt. Exemplos específicos do solvente incluem éteres tais como THF, dioxano, e diglima; álcoois tais como MeOH, EtOH, e i-PrOH; MeCN, água; ou um solvente
25 misturado.

Dependendo do tipo de substrato de reação e da condição de reação, o solvente

pode se adequadamente selecionado. A temperatura de reação pode variar dependendo do tipo de composto de partida e da condição de reação, geralmente cobrindo do resfriamento para o sub refluxo, preferivelmente de cerca de 0°C a cerca de 100°C.

Em adição, a desproteção pode ser atingida na presença de um catalisador metálico tal como Pd-C, Pd(OH)₂, e PtO₂ em solvente adequado sob uma atmosfera de hidrogênio, porém podem ser atingidos na presença de um ácido Lewis adequado em um solvente adequado. Exemplos de ácido Lewis são BCl₃, BBr₃, e AlCl₃, e exemplos dos solventes são éteres tais como THF, dioxana; ésteres tais como acetato de etila; álcoois tais como MeOH, EtOH; MeCN; e uma mistura dos mesmos. Dependendo do tipo de substrato de reação e da condição de reação, solvente pode ser adequadamente selecionado. A temperatura de reação pode variar dependendo do tipo de composto de partida e a condição de reação, geralmente cobrindo do resfriamento a sub refluxo, preferivelmente de cerca de -80°C a cerca de 30°C.

Assim preparado, os compostos (I) da presente invenção pode ser isolado como compostos livres ou como seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Um sal dos compostos (I) da presente invenção pode ser preparado pelo processamento dos compostos (I) da presente invenção que estão na forma de bases livres para reações ordinárias para sal de formação.

Os compostos (I) da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável pode ser isolado e purificado com seus hidratos, solvatos o substancias polimórficas cristalinas. A isolamento e purificação pode ser atingida através de tratamento químico ordinário, concentração evaporação, cristalização, filtração, recristalização e, vários tipos de cromatografia.

Vários isômeros podem ser isolados pela seleção de adequados compostos de partida, ou por separá-los com base nas diferenças entre os isômeros nas propriedades químicas ou físicas dos mesmos. Por exemplo, isômeros óticos podem ser conduzidos a isômeros estereoquimicamente puros pela seleção de adequados compostos de partida ou por resolução racêmica de compostos racêmicos (por exemplo, conduzi-los a sais diastereomeros com ácido ativo óticamente ordinário para resolução ótica)

2,2-Dimetil-1-fenilindano-1-amina, 1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilindano-1-amina, 1-(2-metoxifenil)-2,2-dimetilindano-1-amina, 1-(3-metoxi fenila)-2,2-dimetilindano-1-amina 1,2,2-trimetilindan-1-amina, 1,2,2,5-tetrametilindan-1-amina, 1,2,2,6-tetrametilindan-1-amina, 4-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 5-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 7-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 5-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 6-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 6-isopropoxi-1,2,2-trimethilindan-1-amina, 1-etil-2,2-dimetilindano-1-amina, 1-iso propila-2,2-dimetilindano-1-amina, 1'-metil-1',3'-dihidrospiro[cilopropan-1,2'-indano]-1'-amina, 2,4,5,5-tetrametil-5,5-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-4-amina do composto da presente

invenção ou um sal do mesmo pode ser submetido à resolução ótica para seu (R)-isômeros e (S)-isômeros pelo acima descrito processo.

A atividade antagonista receptor NMDA dos compostos da presente invenção foi confirmada pelos seguintes processos de teste.

5 1. MK-801 teste de ligação:

1) Preparação de Espécies de Meninges de Rato:

O cérebro inteiro foi retirado de ratos SD de 30 10-semanas (Nippon SLC), e o cerebelo foi removido deles. Uma solução de sucrose d32 foi adicionado à parte contendo o cérebro, cortado em um misturador e homogeneizado com um homogeneizador Teflon™
 10 (marca registrada). Este foi centrifugado a 2800 rpm e 4°C por 15 minutos, e o sobrenadante resultante foi novamente centrifugado a 15000 g e 4°C por 20 minutos. As pelotas foram suspensas em 50 mM Tris-HCL (pH 7.5) contendo 0.08% Triton X-100, e mantidas estaticamente em gelo por 30 minutos, então centrifugados a 15000 g e 4°C por 20 minutos. As pelotas foram suspensas em 50 mM Tris-HCl (pH 7.5) adicionados ao
 15 mesmo, e centrifugada a 15000 g e 4°C por 20 minutos. 50 mM Tris-HCl (pH 7.5) foi novamente adicionados às pelotas, e centrifugados da mesma maneira como antes. As pelotas foram suspensas em 20 ml de 0 mM Tris-HCl (pH 7.5) adicionados ao mesmo, e homogeneizado com o homogeneizador Teflon™ (marca registrada). A espécie de membrana foi dividida em pequenos tubos e armazenados em um congelador profundo(-
 20 80°C). Antes do uso, esta foi lavada duas vezes com 5 mM Tris-HCl (pH 7.5) de cinco vezes aquele da espécie de membrana. Sua concentração foi controlada a 1 mg proteína/ml com 5 mM Tris-HCl (pH 7.5) adicionada a este, e este foi usada por ensaio.

2) [³H] MK-801 Ensaio de ligação:

50 µl da espécie de membrana (1 mg proteína/ ml) foi adicionada a uma solução de
 25 um composto de teste dissolvido em 1 µl de DMSO. Em seguida, 50 µl de uma solução ligante (600 nM glutamato, 600 nM glicina, 8 nM [³H] MK-801 (Perkin-Elmer) foi adicionado a ele e bem agitado, e reagido à temperatura ambiente por 45 minutos. Usando Uni Filter Plate GF/B 96 (Perkin-Elmer) previamente revestido com 0.2% poletilenoimina, a espécie de membrana foi coletada, e o filtro foi bem lavado com 5 mM Tris-HCl (pH 7.5). 30 µl de
 30 Microscinti 20 (Perkin-Elmer) foi adicionado ao filtro e a radioatividade capturada pelo filtro foi determinada por um contador de escintilação de microplaca (TopCount™, por Beckman). Com base na inibição MK-801 (final 1 µM), 100%, de um recipiente de controle de DMSO isolado, a concentração do composto para inibição de 50%, IC₅₀ foi computado. A afinidade de ligação [³H]MK-801 para a espécie de membrana de rato foi obtida para ser Kd = 1.6 nM
 35 através de análise Scatchard. O valor Ki do composto foi computado de acordo com a equação de calculo: $K_i = IC_{50} / (1 + \text{concentração radioligante (4 nM) em ensaio} / K_d \text{ valor (1.6 nM)})$.

Como um resultado, os compostos da presente invenção exibiram boa afinidade receptora de NMDA. Os valores K_i da afinidade receptora de NMDA de alguns compostos típicos da presente invenção são mostrados na Tabela abaixo.

[Tabela 1]

Composto da presente invenção	K_i (μ M)	Composto da presente invenção	K_i (μ M)
Exemplo 2	0.4	Exemplo 38	0.3
Exemplo 10	0.4	Exemplo 41	0.8
Exemplo 17	0.8	Exemplo 42	0.3
Exemplo 18	0.3	Exemplo 43	0.3
Exemplo 21	0.1	Exemplo 44	0.6
Exemplo 23	0.9	Exemplo 48	0.6
Exemplo 36	0.4	Exemplo 59	0.9
Exemplo 37	0.1	Exemplo 61	0.5

5 2. Teste de Determinação de Concentração de Cálcio Intracelular por FLIPR (Leitor de Placa de Imagem Fluorométrica):

1) Preparação de Neurocites de Rato de Primeira Geração

Anestesiados com éter, ratos Wistar Nippon SLC) de gestação de 19 dias foram deixados morrer por perda de sangue por incisão peitoral. O abdômen foi aberto, e o útero
 10 foi retirado, e o feto foi retirado do mesmo. O cérebro foi totalmente tirado, em seguida o hemi-cérebro foi isolado em um meio Neurobasal (Glu, Asp-free) (Gibco), e a meninge foi removida. O hemi-cérebro foi recuperado por centrifugação, e suspenso em uma solução de dispersão de célula (0.36 mg/ml papaína, 150 U/ml DNase 1, 0.02% monohidrato de monohidrocloreto de L-cisteína, 0.02% de albumina de soro bovino, 0.5% glicose, Ca^{2+} ,
 15 Mg^{2+} -livre PBS), e processada a 37°C por 15 minutos. Esta foi centrifugada a 400 g por 5 minutos e o sobrenadante foi removido por sucção. Esta foi suspensa em um meio de cultura neurocitica(Sumitomo Bakelite), e as massas de células foram removidas por filtração. O numero de células vivas foi contada, e 100,000 células/recipientes foram encubadas 96-placa recipiente (Biocoat PDL96W negro/claro, pela Nippon Becton
 20 Dickinson) (a 37°C em 5% de CO_2).

2) Determinação de Concentração de Cálcio Intracelular por FLIPR (Leitor de Placa de Imagem Fluorométrica):

A cultura de neurocites de ratos de primeira geração (DIV7-9) foi removida por sucção, e as células foram lavadas uma vez com um tamponador de ensaio 100 μ l (Hank's

Balanced Salt Solution (Ca^{2+} , Mg^{2+} -livre), 20 mM Hepes-NaOH (pH 7.4), 1 mM CaCl_2). 100 μl do tamponador de ensaio contendo Fluo3 (Dojin Chemical) foi adicionado ao mesmo, e incubado por 1 hora (37°C, 5% CO_2). As células foram lavadas três vezes com 100 μl do tamponador, e em seguida uma solução de composto de teste dissolvida em 1 μl de DMSO, e 100 μl do tamponador de ensaio contendo 2.5 μM (concentração final) de tetrodotoxina foram adicionados a ele e incubado por 30 minutos (37°C, 5% CO_2). A intensidade fluorescente foi medida em intervalos de segundos. Dez segundos após a medição começar, 50 μl de uma solução ligante (Hank's Balanced Salt Solution (Ca^{2+} , Mg^{2+} -livre), 20 mM Hepes-NaOH (pH 7.4), 1 mM CaCl_2 , 9 μM NMDA, 30 μM glicina) contendo a solução de composto de teste dissolvida em 0.5 μl de DMSO foi adicionada a ele, e a intensidade fluorescente do sistema foi medido por 120 segundos a partir do início da medição. Os dados medidos por 120 segundos (60 vezes no total) foram medidos. Com base na inibição de 10 μM MK-801 com um recipiente de controle de DMSO isolado de 100%, a concentração do composto para inibição de 50%, IC_{50} , foi computado.

Como um resultado, os compostos da presente invenção exibiram bom efeito antagonizante de receptor de NMDA.

A composição farmacêutica que contém, como um componente ativo do mesmo, um ou mais dos compostos da presente invenção e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser formulados, em conjugação com condutores e veículos para aplicações farmacêuticas ordinárias e outros aditivos, como tabletes, pós, grãos infinitesimais, grânulos, cápsulas, pílulas, líquidos, injeções, supositórios, ungüentos e fomentações e é administrado oralmente ou parenteralmente.

A dose clínica para o ser humano do composto da presente invenção pode ser adequadamente determinada, dependendo do sintoma, do peso corporal, da idade e do sexo do paciente para o qual o composto se aplica. Pode ser comumente de 0.1 a 500 mg/adulto/dia por administração oral, e de 0.01 a 100 mg/adulto/dia para administração não oral, e isto pode ser administrada toda de uma vez ou em diversas vezes. A dose pode variar debaixo de várias condições, e conforme o caso, pode ser menor que a faixa de dose acima mencionada.

A composição sólida para administração oral do da presente invenção pode ser em tabletes pós, grânulos o outros. Na composição sólida, uma ou mais substancias ativas podem ser misturadas com pelo menos um diluente inerte, tal como lactose, manitol, glicose, hidroxipropila, celulose, celulose microcristalina, amido, polivinilpirrolidona, e aluminato metasilicato de magnésio. De acordo com um processo rotineiro, composição pode conter qualquer outro aditivo que o tipo diluente inerte, por exemplo, um lubrificante como estearato de magnésio, um desintegrador tal como glicolato de celulose de cálcio, um estabilizador tal como lactose, um solubilizador, e um adjuvante solubilizante tal como ácido glutâmico e

ácido aspártico. Os tabletes e pílulas podem ser revestidas com um açúcar ou com uma película de revestimento gástrico ou de revestimento entérico.

A composição líquida para administração inclui emulsões farmacologicamente aceitáveis, soluções, suspensões, xaropes, e elixires, e contêm diluentes inertes ordinários tais como água purificada e álcool etílico. A composição pode conter qualquer outro aditivo que o diluente inerte, por exemplo, agentes auxiliares tais como solubilizador, um promotor de dissolução, um agente umectante, um agente de suspensão, bem como um adoçante, um flavorizante, uma fragrância e um preservativo. A injeção para administração não oral inclui soluções aquosas esterilizadas ou não aquosas, suspensões e emulsões. O diluente para a solução não aquosa e suspensão incluem, por exemplo, água destilada para injeção e soro fisiológico. O diluente para a solução não aquosa e suspensão inclui, por exemplo, propileno glicol, polietilenoglicol, óleo vegetal tal como azeite de oliveira, álcoois tais como álcool etílico, Polysorbate 80 (nome de registro).

A composição pode adicionalmente conter qualquer outro aditivo tal como um isotonzador, um preservativo, um agente umectante, um emulsificador, um dispersante, um estabilizador, um solubilizador e um promotor de dissolução. Estes podem ser esterilizados por filtração através de filtro de captação de bactéria por adição de um germicida, ou através de irradiação com luz. Conforme possa ser o caso uma composição sólida livre de germe pode ser dissolvida em água livre de germe ou solvente livre de germe para injeção para dar a composição líquida pretendida antes do uso.

EXEMPLOS

Aqui abaixo, os compostos da presente invenção estão descritos com referência aos seguintes Exemplos. Os compostos de partida para os compostos da presente invenção incluem novos compostos, e assim seus exemplos de produção são ilustrados como

Exemplos de Referência

Exemplo de Referência 1

A uma solução de 3-hidroximetilindan-1-ona (1.23 g) e iodeto de metila (4.31 g) em THF (20 ml) foi adicionado 55% hidreto de sódio oleoso (1.33 g) sob resfriamento a gelo, seguido por agitação à mesma temperatura por 1 hora. Ao líquido de reação foi adicionado uma solução de cloreto de amônia aquosa saturada, seguida por extração com acetato de etila, lavada com salmoura saturada, e em seguida secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; n-hexano:acetato de etila=10:1) para se obter um composto do Exemplo de Referência 1 como uma substância oleosa.

Exemplo de Referência 2

A uma solução de t-BuOK (3.0 g) em THF (7 ml) foi adicionado uma solução de metil 3-oxoindano-1-carboxilato (1.0 g) em THF (2 ml) a -20°C , seguido por agitação à

mesma temperatura por 30 minutos. A isto foi adicionado iodeto de metila(4.5 g), seguido por agitação por 30 minutos enquanto aquecendo à temperatura ambiente. O liquido de reação foi resfriado a gelo, e partido entre ácido hidrolórico 1 N e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter um composto do Exemplo de Referencia 2 (1.2 g) como uma substancia oleosa.

Exemplo de Referência 3

A uma solução do composto do Exemplo de Referencia 2 (3.2 g) em DMSO (20 ml)foi adicionado LiCl (1.2 g), seguido por agitação a 200°C por 2 horas. Após resfriar a reação, ela foi partida entre ácido hidrolórico 1 N acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; n-hexano:acetato de etila=4:1) para se obter um composto do Exemplo de Referencia 3 (1.9 g) como uma substancia oleosa.

Exemplo de Referência 4

A uma solução do composto Exemplo de Referencia 2 (2.6 g) em metanol (30 ml) foi adicionado borohidreto de sódio (2.1 g) sob resfriamento a gelo, seguido por aquecimento sob refluxo durante 30 minutos.O liquido da reação foi resfriado, seguido por adição de uma solução de coreto de amônia aquosa e extração com acetato de etila. Em seguida, ela foi lavada com solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquosa saturada e saturada com salmoura, e em seguida secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter um composto do Exemplo de Referencia 4 (2.0 g) como uma substancia oleosa.

Exemplo de Referência 5

Um composto do Exemplo de Referencia 5 foi preparado a partir do composto do Exemplo de Referencia 4 da mesma maneira como no Exemplo de Referencia 1.

Exemplo de Referência 6

A uma solução do composto do Exemplo de Referencia 5 (0.99 g) em metanol (8 ml) foi adicionado 10 M de solução de hidróxido de sódio aquoso(8 ml), seguido por agitação a 60°C por 12 horas. O metanol foi evaporado sob pressão reduzida, em seguida resfriada a gelo, seguida por adição de ácido hidrolórico para neutralização e ulterior agitação à temperatura ambiente por 1 hora. O precipitado foi coletado por filtração, e secado sob pressão reduzida para se obter um composto do Exemplo de Referencia 6 (0.94 g) como uma substancia amorfa sem cor.

Exemplo de Referência 7

A uma solução do composto do Exemplo de Referencia 6 (0.94 g) e cloreto de amônia (0.64 g), 1-hidroxibenzotriazola(0.54 g) em DMF (10 ml) foi adicionado hidrocloreto

N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (1.2 g), seguido por agitação à temperatura ambiente por 3 dias. A esta foi adicionada uma solução de amônia aquosa, seguida por agitação por mais um dia, e então o precipitado foi coletado por filtração, e secado sob pressão reduzida pra se obter um composto do Exemplo de Referencia 7(0.62 g) como um cristal se cor.

Exemplo de Referência 8

O presente composto foi preparado de 4-metilindan-1-ona da mesma maneira como no Exemplo de Referencia 2.

Exemplo de Referencia 9

O presente composto foi preparado de 4-trifluorometilindan-1-ona da mesma maneira como no Exemplo de Referencia 2.

Exemplo de Referência 10

O presente composto foi preparado de 5-trifluorometilindan-1-ona da mesma maneira como no Exemplo de Referencia 2.

Exemplo de Referência 11

Para ácido propionico 3-(3-trifluorometilfenil) foi adicionado ácido trifluorometanosulfônico à temperatura ambiente, seguido por agitação a 60°C por 3 horas. O liquido de reação foi posto em água fria, seguido por extração com um solvente misturado de acetato de etila e THF. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e secada por sulfato de sódio anidro, e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi

Purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica(eluente; n-hexano:acetato de etila=9:1 a 5:1) para se obter 5-trifluorometilindano (2.2 g) e um composto do Exemplo de Referencia 11 (0.70 g) como sólidos sem cor, respectivamente

Exemplo de Referência 12

O presente composto foi preparado do composto do Exemplo de Referencia 11 da mesma maneira como Exemplo de Referencia 2.

Exemplo de Referência 13

A uma solução de 7-bromo-4-fluoro-2,2-dimetilindano-1-ona(3.7 g) em tolueno (30 ml) foram adicionados tributila(vinila) estanho (7.0 g), tris(dibenzilidanoacetona)dipaladio (0.40 g), e um solução de 0.49 M de (2.7 ml) de tri(t-butil)fosfina em n-hexano, a seguir-se por agitação a 70°C por 12 horas. O liquido de reação foi resfriado, e uma solução de fluoreto de potássio aquoso saturado foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação a temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, os materiais insolúveis foram removidos por filtração por Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila, lavado com salmoura saturada, e então secada por sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica

(eluente; n-hexano:acetato de etila=10:1) para se obter um composto do Exemplo de Referencia 13 (1.7 g) como uma substancia oleosa.

Exemplo de Referência 14

5 A uma solução de 2-bromo-5-fluorobenzaldeido (1.5 g), ácido malônico (1.5 g), e piperidina (0.07 ml) em piridina (10 ml) foi aquecida por 1 dia sob refluxo. O líquido da reação foi concentrado sob pressão reduzida. Ácido hidrocloreto 1 N foi então adicionado ao mesmo para neutralização e os precipitados cristalizados foram coletados por filtração. Esta foi dissolvida em metanol (10 ml), e 5% de um catalisador de carbono de ródio (150 mg) foi adicionado ao mesmo seguido por agitação a temperatura ambiente por 12 horas sob uma
10 atmosfera de hidrogênio (1 atm). Os materiais insolúveis foram removidos por filtração através de Celite, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente, clorofórmio:metanol=10:1) para obter um composto do Exemplo de Referencia 14 (0.50 g) como um sólido sem cor.

Exemplo de Referência 15

15 O presente composto foi preparado do composto do Exemplo de Referencia 14 da mesma maneira como no Exemplo de Referencia 11.

Exemplo de Referência 16

O presente composto foi preparado do composto do Exemplo de Referencia 15 da mesma maneira como no Exemplo de Referencia 1.

20 Exemplo de Referência 17

O presente composto foi preparado de ácido propionico 3-(3-bromo-5-metoxi)fenil) da mesma maneira como no Exemplo de Referencia 11.

Exemplo de Referência 18

25 O presente composto foi preparado do composto do Exemplo de Referencia 1i da mesma maneira como no Exemplo de Referencia 2.

Exemplos de Referência de 19 a 25

O presente composto foi preparado de cada das indanonas correspondentes e um reagente Grignard da mesma maneira como Exemplo de Referencia 28.

Exemplo de Referência 26

30 O presente composto foi preparado de 1-bromo-2-fluorobenzeno e da indanona correspondente da mesma maneira como no Exemplo de Referencia 29.

Exemplo de Referência 27

O presente composto foi preparado de cada das correspondentes indanonas e um reagente Grignard da mesma maneira como Exemplo de Referencia 28.

35 Exemplo de Referência 28

A uma solução de 2,2-dimetilindano-1-ona (0.63 g) em THF foi adicionado solução de brometo de magnésio (4-fluorofenil) em THF (7.8 ml) a temperatura ambiente, seguido

por agitação à mesma temperatura por 2 horas. Ao líquido de reação foi adicionado solução de cloreto de amônio de aquoso saturado, seguido por extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente n-hexano:acetato de etila=30:1) para se obter um composto do Exemplo de Referência 28 (0.99 g) como uma substância oleosa.

Exemplo de Referência 29

A uma solução de 2-bromoanisole (1.4 g) em éter (10 ml) foi adicionado uma solução de 1.6 M (4.6 ml) de n-butil lítio em n-hexano a -78°C , seguido por agitação à mesma temperatura por 1 hora. À esta foi adicionado 2,2-dimetilindano-1-ona (0.60 g), seguido por adicional agitação à mesma temperatura por 1 hora. Uma solução de cloreto de amônio saturado foi adicionado ao mesmo, seguido por extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e secada por sulfato de magnésio anidro. Então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os resíduos foram purificados por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; n-hexano:acetato de etila=30:1) para se obter um composto do Exemplo de Referência 29 (0.62 g) como uma substância oleosa.

Exemplo de Referência 30

O presente composto foi preparado de cada uma das correspondentes indanonas e um reagente Grignard da mesma maneira como Exemplo de Referência 28.

Exemplos de Referências 31 e 32

O presente composto foi preparado de cada das correspondentes indanonas da mesma maneira como no Exemplo de Referência 29.

Exemplos de Referência 33 a 41

O presente composto foi preparado com cada indanona correspondente da mesma maneira como no Exemplo de Referência 42.

Exemplo de Referência 42

A uma solução de 2,2,6-trimetilindano-1-ona (1.8 g) em THF (35 ml) foi adicionado solução de 4 M (15 ml) de brometo de magnésio de metila em THF/tolueno (25:75), e aquecido à temperatura ambiente seguido por agitação por 2 horas. Após o completar da reação, uma solução de cloreto de amônia aquosa saturada foi adicionada ao mesmo sob resfriamento a gelo, seguido por agitação e extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida secada por sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzido. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; n-hexano:acetato de etila=10:1) para se obter um composto do Exemplo de Referência 42 (1.9 g) como uma substância oleosa.

Exemplo de Referência 43

A uma solução de 6-metoxi-2,2-dimetilindano-1-ona 2.2 g) em THF (40 ml) foi

adicionado uma solução de 1.4 M (17 ml) de brometo de metil de magnésio em THF/tolueno (25:75) sob resfriamento a gelo, e aquecido a temperatura ambiente seguido por agitação por 2 horas. Após o completar da reação, uma solução de cloreto de amônia aquosa saturada foi adicionada à mesma sob resfriamento a gelo, seguido por agitação e extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada, com salmoura saturada, e então secada por sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; n-hexano:acetato de etila=10:1) para se obter um composto do Exemplo de Referência do Exemplo 43 (2.3 g) como uma substância oleosa.

10 Exemplo de Referência 44

A uma solução de 6-fluoro-2,2-dimetilindano-1-ona (0.47 g) em THF (9 ml) foi adicionado uma solução de 0.96 M (5.5 ml) de brometo de magnésio de metila em THF sob resfriamento a gelo, seguido de aquecimento a temperatura ambiente e agitação por 2 horas. Após o completar da reação, uma solução de cloreto de amônia aquosa saturada foi adicionada ao mesmo sob resfriamento a gelo, seguido por agitação e extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; n-hexano:acetato de etila=10:1) para se obter um composto do Exemplo de Referência 44 (0.45 g) como uma substância oleosa.

20 Exemplo de Referência 45

A uma solução de 6-bromo-2,2-dimetilindano-1-ona (3.8 g) em THF (60 ml) foi adicionado uma solução de 1.4 M (17 ml) de brometo de magnésio de metila em THF/tolueno (25:75) sob resfriamento a gelo seguido por aquecimento à temperatura ambiente e agitação por 2 horas. Após o completar da reação, uma solução de cloreto de amônia aquosa saturada foi adicionada ao mesmo sob resfriamento a gelo seguido por agitação e extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; n-hexano:acetato de etila=5:1) para se obter um composto do Exemplo de Referência 45 (3.8 g) com uma substância oleosa.

30 Exemplo de Referência 46

A uma solução de 2,2-dimetil-6-trifluorometilindano-1-ona (1.7 g) em THF (15 ml) foi adicionada uma solução de 1.4 M (10 ml) de brometo de magnésio de metila em THF/tolueno (25:75) sob resfriamento a gelo, seguido por aquecimento a temperatura ambiente por 1 hora. Após o completar da reação, uma solução de cloreto de amônia aquosa saturada foi adicionada à mesma sob resfriamento a gelo, seguido por agitação e

extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e então secada por sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; n-hexano:acetato de etila=6:1) para se obter um composto do Exemplo de Referencia 46(1.7 g) como uma substancia oleosa.

Exemplo de Referencia de 47 a 54

O presente composto foi preparado da indanona correspondente da mesma maneira como no Exemplo de Referencia 42.

Exemplo de Referência 55

A uma solução de 2,2-dimetilindano-1-ona(2.0 g) e trimetil(trifluorometil)silano (2.7 g) em THF (20 ml) foi adicionado um solução de 1 M (12 ml) de fluoreto de tributil amônia em THF sob resfriamento a gelo, seguido por lento aquecimento à temperatura ambiente e agitação por 5 horas. Acido hidrolórico foi adicionado ao mesmo seguido por extração com éter dietil, lavando-se com solução de cloreto de amônia aquosa saturada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; n-hexano:acetato de etila=10:1) para se obter um composto do Exemplo de Referencia 55 (2.9 g) como uma substancia oleosa.

Exemplo de Referência 56

A uma solução de 2,2-dimetilindano-1-ona (2.0 g) em THF (20 ml) foi adicionada uma solução 0.5 M de etilitio em benzeno/ciclohexano (9:1) (37 ml) a -78°C, seguido por agitação à mesma temperatura por 2 horas. Ao liquido de reação foi adicionado solução de cloreto de amônia aquosa saturada , seguido por extração com acetato de etila e secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; n-hexano:acetato de etila=3:1) para se obter um composto do Exemplo de Referencia 56 (2.1 g) como uma substancia oleosa.

Exemplo de Referência 57

O presente composto foi preparado da indanona correspondente da mesma maneira como Exemplo de Referencia 56.

Exemplo de Referencia de 58 a 61

O presente composto foi preparado da correspondente indanona e reagente Grignard da mesma maneira como no Exemplo de Referencia 42.

Exemplo 1

Monofumarato de 2-Dimetil-1-fenilindano-1-amina

A uma solução de 2,2-dimetil-1-feilindan-1-ol (736 mg) em clorofórmio(10 ml) foram adicionados ázido de sódio (412 mg) e ácido trifluoracético (1.4 ml) sob resfriamento a gelo, seguido por agitação à mesma temperatura por 2 horas. Ela foi alcalificada por adição de

10% amônia aquosa e então extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter um
 5 ázido(798 mg). Logo a seguir, esta foi dissolvida em metanol (10 ml), e 10% de
 paládio/carbono (85 mg) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação à temperatura
 ambiente por 3 dias sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão normal). A mistura de reação
 foi filtrada por Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi
 purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica básica (eluente; n-hexano:acetato de
 etila=30:1 a 5:1) para se obter uma amina (437 mg). Uma porção do mesmo (119 mg) e
 10 ácido fumárico(59 mg) foram dissolvidos em metanol, e solvente foi então evaporado sob
 pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado da acetona para se obter um composto do
 Exemplo 1 (168 mg) como um cristal sem cor.

Exemplo 2

O presente composto foi preparado da mesma maneira como no Exemplo 1.

Exemplo 3

15 Hidrocloreto cis-3-(Metoximetil)-2,2-dimetil-1-fenilindano-1-amina

Exemplo 4

Hidrocloreto trans-3-Hidroxi metal-2,2-dimetil-1-fenilindano-1-amina

A uma solução dos compostos do Exemplo de Referencia 20 (1.8 g) em cloreto de
 metileno (30 ml) foram adicionados ázido de sódio (1.3 g) e ácido trifluoracético (2.5 ml),
 20 seguido por agitação à mesma temperatura por 30 minutos. Ela foi alcalificada por adição
 10% amônia aquosa, e extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com
 salmoura saturada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter um ázido.
 Logo após, esta foi dissolvida em metanol(30 ml), e 10% de paládio/carbono (0.5 g) foi
 adicionado ao mesmo, seguido por agitação à temperatura ambiente 4 horas sob uma
 25 atmosfera de hidrogênio(pressão normal). A mistura de reação foi filtrada por Celite, e o
 filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de
 coluna de gel de sílica (eluente; clorofórmio:metanol=20:1) para se obter uma amina (1.2 g).
 Adicionalmente, uma porção do mesmo(1.1 g) foi dissolvida em cloreto de metileno (10 ml),
 e uma solução de 1 M (4.5 ml) de tribrometo de boro em cloreto de metileno foi adicionado
 30 ao mesmo sob resfriamento a gelo, seguido por agitação por 2 horas. Ao liquido de reação
 foram adicionados alumina e metanol, seguido por agitação à temperatura ambiente por 1
 hora, e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por
 cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; clorofórmio:metanol=4:1) para se obter
 formas livres dos compostos dos Exemplos 3 e 4, respectivamente. Para cada das soluções
 35 em acetato de etila foi adicionado uma 4 N soluções de HCl em acetato de etila, e o solvente
 foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado de n-hexano para se
 obter um composto do Exemplo 3 (350 mg), e um composto do Exemplo 4 (97 mg) como

cristais sem cor, respectivamente.

Exemplo 5

Hidrocloreto trans-2-Metil-1,2-difenilindan-1-amina

Exemplo 6

5 Hidrocloreto cis-2-Metil-1,2-difenilindan-1-amina Um hidrocloreto de uma mistura de diastereomeros obtida da mesma maneira como no Exemplo 17 de 1,2-difenilindano-1-foi recristalizado de etanol para se obter um composto do Exemplo 5, e adicionalmente, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e então foi purificado por cromatografia de coluna de gel de alumina/sílica (eluente; clorofórmio). Desta forma o resíduo obtido foi
10 cristalizado de n-hexano para se fazer seu hidrocloreto por um processo ordinário, daí obtendo-se um composto do Exemplo 6 como um cristal sem cor, respectivamente.

Exemplos 7 e 8

Os presentes compostos foram preparados da mesma maneira como no Exemplo 1.

15 Exemplo 9

O presente composto foi preparado da mesma maneira como no Exemplo 21.

Exemplo 10

Hidrocloreto de N,2,2-trimetil-1-fenilindano-1-amina

A uma solução de um composto dessalinizador do Exemplo 1 (125 mg) em etanol
20 (5 ml) foram adicionados uma solução e de fomaldeído de 37% aquosa (0.2 ml) e 10% de paládio/carbono, seguido por agitação à temperatura ambiente por 1 dia sob atmosfera de hidrogênio (pressão normal). A mistura de reação foi filtrada por Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e então partida entre solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com
25 salmoura saturada, e secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica básica (eluente; n-hexano:acetato de etila=20:1 a 5:1). Em seguida, o resíduo foi dissolvido em uma solução de 4 N de HCl em acetato de etila, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com um solvente misto e éter diisopropila e 1,4-dioxano para
30 se obter um composto do Exemplo 10 (115 mg) como um cristal sem cor.

Exemplo 11

Presente composto foi preparado pela reação por um longo tempo da mesma maneira como no Exemplo 10.

Exemplos de 12 a 16

35 Os presentes compostos foram preparados da mesma maneira como no Exemplo 17.

Exemplo 17

Monofumarato 1-(4-Fluorofenil)-2,2-dimetilindan-1-amina

A uma solução do composto do Exemplo de Referencia 28 (984 mg) em clorofórmio(12 ml) foram adicionados ázido de sódio(500 mg) e ácido trifluoracético (1.7 ml) sob resfriamento a gelo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 3 horas. Ela foi alcalificada por adição de 10% de amônia aquosa, e extraída com clorofórmio, e então a camada orgânica lavada com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro , e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente;n-hexano:acetato de etila=40:1) para se obter uma ázido(1.08 g). Logo após, esta foi dissolvida em metanol (13 ml), e 10% de paládio/carbono (102 mg) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 3 horas sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão normal). A mistura de reação foi filtrada por Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica básica (eluente; n-hexano:acetato de etila=30:1 to 5:1) para se obter uma amina (562 mg). Uma porção do mesmo (100 mg) e ácido fumárico (51 mg) foram dissolvidos em metanol, e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com um solvente misto de éter diisopropila e 1,4-dioxana para se obter um composto do Exemplo 17 (127 mg) como um cristal sem cor.

Exemplo 18

Hidrocloreto de 1-(2-Metoxi fenil)-2,2-dimetilindano-1-amina

A uma solução do composto do Exemplo de Referencia 29 (620 mg) em clorofórmio(9 ml) foram adicionados ázido de sódio (304 mg) e ácido trifluoracético (1 ml) sob resfriamento a gelo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 3 horas. Ela foi alcalificada por adição de 10% de amônia aquosa, e então extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; n-hexano:acetato de etila=30:1) para se obter um ázido (635 mg). Logo a seguir, esta foi dissolvida em metanol(8 ml), e 10% de paládio/carbono (62 mg)foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação á temperatura ambiente por 3 horas sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão normal). A mistura de reação foi filtrada por Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; clorofórmio:metanol=30:1) para se obter uma amina (357 mg). Adicionalmente, esta foi dissolvida em acetato de etila, uma solução 4N de HCl em acetato de etila foi adicionada ao mesmo, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com n-hexano para se obter um composto do Exemplo 18 (231 mg) como um cristal sem cor.

Exemplos 19 e 20

Os presentes compostos foram preparados da mesma maneira como no Exemplo

18.

Exemplo 21

1-(3-Hidroxifenil)-2,2-dimetilindan-1-amina

A uma solução de do composto do Exemplo 19 (150 mg) em cloreto de metileno(2
5 ml) foi adicionado uma solução de 1 M de tribrometo de boro em cloreto de metileno (0.67
ml) sob resfriamento a gelo, seguido por agitação por 2 horas. Uma solução de carbonato
de hidrogênio de aquoso saturado foi adicionado ao mesmo, seguido por extração com
clorofórmio, e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado
10 por cromatografia de coluna de gel de sílica básica (eluente; n-hexano:acetato de etila=1:1
to 0:1) para se obter um composto do Exemplo 21 (51 mg) como uma substancia amorfa
sem cor.

Exemplo 22

O presente composto foi preparado da mesma maneira como no Exemplo 18.

Exemplo 23

15 Hidrocloreto 1,2,2-Trimetilindan-1-amina

A uma solução de 1,2,2-trimetilindan-1-ol (406 mg) em clorofórmio (6 ml) foram
adicionados ázido de sódio(300 mg) e ácido trifluoracético (1 ml) sob resfriamento a gelo,
seguido por agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Ela foi alcalificada por adição de
10% de amônia aquosa, e em seguida extraída com clorofórmio, a camada orgânica foi
20 lavada com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro , e o solvente
foi então evaporado sob pressão reduzida para se obter um ázido. Então esta foi dissolvida
em metanol (6 ml), e 10% de paládio-carbono (40 mg) foi adicionado ao mesmo, seguido por
agitação à temperatura ambiente por 3 horas sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão
normal). A mistura de reação foi filtrada por Celite,e o filtrado foi concentrado sob pressão
25 reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica
básica(eluente; n-hexano:acetato de etila=30:1 a 5:1) para se obter um amina (140 mg)
como uma substancia oleosa. Adicionalmente, esta foi dissolvida em acetato de etila, uma
solução 4N de HCl em acetato de etila foi adicionada ao mesmo, e o solvente foi evaporado
sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado de éter diisopropila para se obter um
30 composto do Exemplo 23(153 mg) como cristal sem cor.

Exemplo 24

Hidrocloreto cis-1,2,2,3-Tetrametilindan-1-amina

Exemplo 25

Hidrocloreto de trans-1,2,2,3-Tetrametilindan-1-amina

35 O mesmo procedimento como no Exemplo 23 usando-se o composto do Exemplo
de Referencia 33 foi levado a efeito, o diastereomero resultante foi separado, e purificado
por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; clorofórmio:metanol:amônia aquosa

saturada=50:1:0.1 para 20:1:0.1), e cada uma foi feita em seus hidrocloreto por um processo ordinário, daí obtendo-se um composto do Exemplo 24, e um composto do Exemplo 25 como cristais sem cor, respectivamente.

Exemplo 26

5 O presente composto foi preparado da mesma maneira como no Exemplo 23.

Exemplo 27

Hidrocloreto de cis-3-Metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina

A uma solução aquosa de 3 N de (10 ml) de hidróxido de sódio foram adicionados brometo (0.18 ml) e o composto do Exemplo de Referencia 7 (0.62 g) sob resfriamento a
 10 gelo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 3 dias. Uma solução Na_2SO_3 aquosa foi adicionada ao mesmo, seguida por agitação, extração com cloreto de metileno, e lavando-se com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por
 15 cromatografia de coluna de gel de sílica básica (eluente; n-hexano:acetato de etila=4:1), e logo a seguir, por cromatografia de coluna de gel de sílica neutra (eluente; clorofórmio:metanol:salmoura saturada=50:1:0.1) para se obter uma amina (179 ml) como uma substancia oleosa. Esta foi feita em seu hidrocloreto, e então cristalizado de n-hexano para se obter um composto do Exemplo 27 (89 mg) como um cristal sem cor.

Exemplo 28

20 Hidrocloreto de 1,2,2,4-Tetrametilindan-1-amina

Exemplo 29

Hidrocloreto de 4-Fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina

Exemplo 30

Hidrocloreto de 4-Trifluorometil-1,2,2-trimetilindan-1-amina

25 Exemplo 31

Hidrocloreto de 1,2,2,5-Tetrametilindan-1-amina

Exemplo 32

Hidrocloreto de 5-Metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina

Exemplo 33

30 Hidrocloreto de 5-Fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina

Exemplo 34

Hidrocloreto de 5-Cloro-1,2,2-trimetilindan-1-amina

Exemplo 35

Hidrocloreto de 5-Trifluorometil-1,2,2-trimetilindan-1-amina

35 Os compostos dos Exemplos 28 a 35 conforme descrito acima foram preparados a partir dos álcoois correspondentes da mesma maneira como no Exemplo 23

Exemplo 36

Hidrocloreto de 1,2,2,6-Tetrametilindan-1-amina

A uma solução do composto do Exemplo de Referencia 42 (1.9 g) em clorofórmio (38 ml) foram adicionados ázido de sódio (1.3 g) e ácido trifluoracético (4.6 mg) sob resfriamento a gelo, seguido por agitação à mesma temperatura por 1 hora. Ela foi alcalificada por adição de 10% de amônia aquosa e então extraída com clorofórmio, e camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter um ázido, este foi dissolvido em metanol(38 ml), e 10% de paládio-carbono (200 mg) foi adicionado ao mesmo, seguido, por agitação à temperatura ambiente por 12 horas sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão normal). A mistura de reação foi filtrada por Celite, e o resíduo foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; clorofórmio: metanol=10:1) para se obter uma amina (720 mg) como uma substancia oleosa. Aditivamente, este foi dissolvida em acetato de etila, uma solução de 4 N HCl em acetato de etila foi adicionado ao mesmo, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado de n-hexano/dietileter para se obter um composto do Exemplo 36(227 mg) como um cristal sem cor.

Exemplo 37

Hidrocloreto de 6-Hidroxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina

A uma solução de uma forma livre(96 mg) do composto do Exemplo 38 em 1,2-dicloroetano (2 ml) foi adicionado uma solução de tribrometo de boro 1 M em cloreto de metileno (0.5 ml) sob resfriamento a gelo seguido por agitação à temperatura ambiente por 3 horas. Ao liquido de reação foi lentamente adicionado água sob resfriamento e agitado, seguido de extração com acetato de etila, e em seguida lavando com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de éter diisopropila para se obter uma amina(48 mg) como um cristal sem cor. Adicionalmente, esta foi feita em seu hidrocloreto por processo ordinário, e então cristalizado de um solvente misto de dietileter e n-hexano para se obter um composto do Exemplo 37 (47 mg) como um cristal sem cor.

Exemplo 38

Hidrocloreto de 6-Metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina

A uma solução do composto do Exemplo de Referencia 43 (2.3 g) em clorofórmio(40 ml) foram adicionados ázido de sódio (1.4 g) e ácido trifluoracético (4.8 ml) sob resfriamento a gelo por agitação à mesma temperatura por 1 hora. Ela foi alcalificada por adição de 10% amônia aquosa, e então extraída com clorofórmio,e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida para se obter um ázido. Então, este foi dissolvido em metanol(25 ml), e 10% de paládio-carbono (330 mg) foi adicionado ao mesmo,

seguido por agitação à temperatura ambiente por 12 horas sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão normal). A mistura de reação foi filtrada por Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente;clorofórmio:metanol=10:1) para se obter uma amina (1.1 g) como uma substancia oleosa. Em seguida, um porção do mesmo(270 mg) foi feita em seu hidrocloreto por um processo ordinário, e recristalizado de um solvente misto de dietileter e acetato de éter para se obter um composto do Exemplo 38(107 mg) como um cristal sem cor.

Exemplo 39

O presente composto foi preparado da mesma maneira como no Exemplo 40.

Exemplo 40

Hidrocloreto de 6-Isopropoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina

A uma solução de uma forma livre (179 mg) do composto do Exemplo 37 em THF (3 ml) foram adicionados 2-propanol (5 ml), dietilazodicarboxilato (0.55 ml), e trifenilfosfina (300 mg), seguido por agitação à temperatura ambiente por 1 dia. O liquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida e então partido entre acetato de etila e ácido hidrolórico 1 N. A camada aquosa foi neutralizada com uma solução de hidróxido de sódio aquoso 1 N seguido por extração com acetato de etila, lavado com salmoura saturada, e então secada por sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado por pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica básica(eluente;n-hexano:acetato de etila=10:1) para se obter um derivado de isopropoxi (171 mg) como um substancia oleosa. Esta foi feita em seu hidrocloreto por um processo ordinário, e então cristalizado de dietileter para se obter um composto do Exemplo 40 (128 mg) como um cristal sem cor.

Exemplo 41

Hidrocloreto de 6-Fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina

A uma solução de um composto do Exemplo de Referencia 44 (444 mg) em clorofórmio(8 ml) foram adicionados ázido (300 mg) e ácido trifluoracético (1 or gelo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 1 hora. Ela foi alcalificada por adição de 10% de amônia aquosa, e então extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro , e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida para se obter um ázido. Então isto foi dissolvido em metanol(6 ml), e 10% de paládio-carbono (80 mg) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 3 horas sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão normal). A mistura de reação foi filtrada por Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; n-hexano:acetato de etila=1:1) para se obter uma amina(327 mg) como uma substancia oleosa. Aditivamente, esta foi dissolvida em acetato de etila, um solução de 4 N HCl em acetato de etila foi adicionada ao mesmo, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

O resíduo foi cristalizado de dietileter para se obter um composto do Exemplo 41 (310 mg) como um cristal sem cor.

Exemplo 42

Hidrocloreto de 6-Bromo-1,2,2-trimetilindan-1-amina

5 A uma solução de um composto do Exemplo 45 (3.8 g) em clorofórmio(60 ml) foram adicionados ázido de sódio (1.9 g) e ácido trifluoracético (3.4 ml) sob resfriamento a gelo, seguido por agitação à mesma temperatura por 1 hora. Ela foi alcalificada por adição de 10% de amônia aquosa, e então extraído com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro e o solvente foi então
10 evaporado sob pressão reduzida para se obter um ázido. Então, esta foi dissolvida em metanol(50 ml), e trifenilfosfina (7.8 g) foi adicionado ao mesmo, seguida por aquecimento sob refluxo por 1 dia.

À medida que a reação não foi completada, tributilfosfina(3.0 g) foi aditivamente adicionada ao mesmo, seguida por agitação à temperatura ambiente por 3 horas, e então o
15 liquido de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; clorofórmio: metanol=10:1) para se obter uma amina (1.2 g) como uma substancia oleosa. Aditivamente, uma porção do mesmo, (204 mg) foi feita em seu hidrocloreto por um processo ordinário, e recristalizado do acetato de etila para se obter um composto do exemplo 42,(222 mg) como um cristal sem cor.

20 Exemplo 43

Hidrocloreto de 6-Trifluorometil-1,2,2-trimetilindan-1-amina

A uma solução de um composto do Exemplo 46 (1.6 mg) em cloreto de metano (20 ml) foram adicionados ázido de sódio (0.85 g) e ácido trifluoracético (2.5 ml) sob resfriamento a gelo, seguido por agitação à mesma temperatura por 1 hora. Ela foi
25 alcalificada por adição de 10% de amônia aquosa, e então extraído com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida para se obter um ázido. Então este foi dissolvido em metanol(100 ml), e 10% de paládio-carbono (0,5 g) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 15 horas sob uma
30 atmosfera de hidrogênio (pressão normal). A mistura de reação foi filtrada por Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi partido entre ácido hidrocloreto 1 N e acetato de etila, e a camada aquosa foi alcalificada com carbonato de hidrogênio de sódio, extraído com acetato de etila, lavado com água e salmoura saturada,e então secada por sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se
35 obter um amina (1.1 g) como uma substancia oleosa. Aditivamente, esta foi feita em seu hidrocloreto por um processo ordinário, e então cristalizado de um solvente misto de n-hexano e dietileter para se obter um composto do Exemplo 43 (.1.1 g) como um cristal sem

cor.

Exemplo 44

Hidrocloreto de 6-Ciano-1,2,2-trimetilindan-1-amina

A uma solução de uma forma livre do composto do Exemplo 42(112 mg) em N-metilpirrolidona foram adicionados cianeto de zinco (63 mg), hidróxido de cálcio (40 mg) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(150 mg), seguido por agitação sob aquecimento a 110°C por 1 dia. O líquido de reação foi esfriado, e então acetato de etila e água foram adicionados ao mesmo, seguido por agitação. Os materiais insolúveis foram removidos por filtração por Celite. O filtrado foi separado, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e
 10 secada por sulfato de magnésio anidro e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente; clorofórmio:metanol=10:1) para se obter uma forma de derivado de ciano (78 mg) como uma substância oleosa. Depois, esta foi feita em seu hidrocloreto por um processo ordinário, e cristalizado de acetato de etila para se obter um composto do Exemplo 44 (79 mg) como um
 15 cristal sem cor.

Exemplo 45

Hidrocloreto de 1,2,2-Trimetil-6-vinilindan-1-amina

A uma solução de uma forma livre do composto do Exemplo 42 (0.67 g) em tolueno(7 ml) foram adicionados tributil(vinil)estanho(1.3 g),
 20 tris(dibenzilidanoacetona)dipaladio (0.15 g) e tri(t-butil)fosfina (0.32 g), seguido por agitação sob aquecimento a 70°C por 2 horas. Uma solução de fluoreto de potássio aquoso foi adicionada ao mesmo, seguido por agitação por 1 hora e os materiais insolúveis foram removidos por filtração por Celite.O filtrado foi extraído com acetato de etila, lavado com salmoura saturada, e secada por sulfato de magnésio anidro , e o solvente foi então
 25 evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente;n-hexano:acetato de etila=8:1) para se obter um amina (349 mg) como uma substancia oleosa. Depois, uma porção da mesma (157 mg) foi feita em seus hidrocloreto por processo ordinário, e cristalizado de n-hexano para se obter um composto do Exemplo 45 (38 mg) como um cristal sem cor.

30 Exemplo 46

Hidrocloreto de 1,2,2-Trimetil-6-(piperidina-1-il)indano-1-amina

A uma solução de uma forma livre do composto do Exemplo 42 (144 mg) em tolueno (3 ml) foram adicionados piperidina (0.07 ml), diacetato de paládio(7 mg), t-butoxido de sódio (81 mg), e tri(2-metilfenil)fosfina (18 mg), seguido por agitação sob aquecimento a
 35 80°C por 1 dia O líquido de reação foi esfriado, e em seguida partido entre acetato de etila e água, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi

purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica básica(eluente; clorofórmio:metanol=10:1) para se obter uma amina(75 mg) como uma substância oleosa. Depois, esta foi feita em seu dihidrocloreto por um processo ordinário, e cristalizado de acetato de etila para se obter um composto do Exemplo 46 (61 mg) como um cristal sem cor.

5 Exemplo 47

O presente composto foi preparado do composto do Exemplo 47 da mesma maneira como no Exemplo 41.

Exemplo 48

Hidrocloreto de 7-Fluoro-1,2,2-metilindan-1-amina

10 A uma solução do composto do Exemplo de Referencia 51 (774 mg) em clorofórmio(15 ml) foram adicionados ácido de sódio(370 mg) e ácido trifluoracético (1.3 ml) sob resfriamento a gelo, seguido por agitação à mesma temperatura por 1 hora. Ela foi alcalificada por adição de 10% de amônia aquosa, e então extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio

15 anidro, e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida para se obter um azido (700 g). Em seguida, um porção do mesmo(480 mg) foi dissolvida em metanol(10 ml), e 10% de paládio-carbono(50 mg) foi adicionado ao mesmo,seguido por agitação à temperatura ambiente agitação sob uma atmosfera de hidrogênio(pressão normal). A mistura de reação

20 foi filtrada por Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter uma substancia oleosa. Esta foi feita em seu hidrocloreto por um processo ordinário, e cristalizado de acetato de etila para se obter um composto do Exemplo 48(55 mg) como um cristal sem cor.

Exemplo 49

O presente composto foi preparado da mesma maneira como no Exemplo 41.

25 Exemplo 50

O presente composto foi preparado da mesma maneira como no Exemplo 42.

Exemplo 51

Hidrocloreto de 7-Etil-4-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina

30 A uma solução de uma forma livre do composto do Exemplo 52(79 mg) em metanol(20 ml) foi adicionado 10% de paládio-carbono (50 mg), seguido por agitação à temperatura ambiente por 12 horas sob atmosfera de hidrogênio (pressão normal). Os materiais insolúveis foram removidos por filtração por Celite, e o solvente foi então evaporado por pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente;clorofórmio: metanol=10:1) e então foi feito em seu hidrocloreto por um

35 processo ordinário para se obter um composto do Exemplo 51 (53 mg) como um substancia amorfa pálida.

Exemplos 52 e 53

Os presentes compostos foram preparados da mesma maneira como no Exemplo

43.

Exemplo 54

O presente composto foi preparado da mesma maneira como no Exemplo 41.

5

Exemplo 55

O presente composto foi preparado da mesma maneira como no Exemplo 42.

Exemplo 56

O presente composto foi preparado da mesma maneira como no Exemplo 41.

Exemplo 57

10

Hidrocloreto de 2,2-Dimetil-1-trifluorometilindan-1-amina

A uma solução do composto Exemplo 55 (2.3 g) em clorofórmio (30 ml) foram adicionados azido de sódio(1.3 g) e ácido sulfúrico concentrado (1.6 ml) sob resfriamento a gelo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 2 horas. A solução de reação foi em seguida resfriada a gelo, e 10% de amônia aquosa foi adicionada ao mesmo, seguido por extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e então secada por sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol (20 ml), e 10% de paládio-carbono (200 mg) foi adicionada ao mesmo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 12 horas sob atmosfera de hidrogênio (pressão normal). Os materiais insolúveis foram removidos por filtração através de Celite, e o solvente foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato d etila, seguido por extração com ácido hidrocloreto 1 M. a camada aquosa foi alcalificada com hidróxido de sódio e extraída com acetato de etila. Ela foi lavada com ácido hidrólico saturado, e secada por sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter uma amina(1.17 g). Esta foi feita em seu hidrocloreto por um processo ordinário, e então cristalizado de um solvente misto de dietileter e acetato de etila para se obter um composto do Exemplo 57 (234 mg) como um cristal sem cor.

15

20

25

Exemplo 58

Hidrocloreto de 1-Etil-2,2-dimetilindan-1-amina

A uma solução de um composto do Exemplo de Referencia 56 (606 mg) em clorofórmio (9 ml) foram adicionados azido de sódio (414 mg)e ácido trifluoracético (1.4 ml) sob resfriamento a gelo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 1 hora. Ela foi alcalificada por adição de 10% de amônia aquosa, e então extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida para se obter um azido. Então, este foi dissolvido em metanol(9 ml), e 10% de paládio-carbono (700 mg) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação á temperatura ambiente por 3 horas sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão normal). A mistura de reação foi filtrada por Celite, e o

30

35

filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica básica (eluente; n-hexano:acetato de etila =5:1) para se obter uma amina (339 mg) como uma substancia oleosa. Depois, esta foi feita em seu hidrocloreto por um processo ordinário, e então cristalizado de éter diisopropila para se obter um composto do Exemplo 58 (190 mg) como um cristal sem cor.

Exemplo 59

O presente composto foi preparado da mesma maneira como no Exemplo 58.

Exemplo 60

Hidrocloreto de 1-Isopropil-2,2-dimetilindan-1-amina

A uma solução de 1-isopropila-2,2-dimetilindan-1-ol (175 mg) em clorofórmio (3 ml) foram adicionados azido de sódio (114 mg) e ácido trifluoracético (0.4 ml) sob resfriamento a gelo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 3 dias. Ela foi alcalificada por adição de 10% de amônia aquosa, e então extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Ela foi secada por sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente;n-hexano:acetato de etila=30:1) para se obter um azido(106 mg) como uma substancia oleosa. Então, esta foi dissolvida em metanol(3 ml), e 10% de paládio-carbono (15 mg) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 1 dia sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão normal) A mistura de reação foi filtrada por Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter uma amina (71 mg) como uma substancia oleosa. Depois, uma porção do mesmo(20 mg) foi feita em seu hidrocloreto por um processo ordinário, e cristalizado de éter diisopropila para se obter um composto do Exemplo 60(16 mg) como um cristal sem cor.

Exemplos 61 a 63

O presente composto foi preparado da mesma maneira como no Exemplo 60.

Exemplo 64

Hidrocloreto de trans-2-Etil-1,2-dimetilindan-1-amina

Exemplo 65

Hidrocloreto de cis-2-Etil-1,2-dimetilindan-1-amina

O mesmo procedimento como no Exemplo usando-se o composto do Exemplo de Referência 60 foi realizado, e o diastereomero resultante foi separado e purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica básica(eluente; n-hexano:acetato de etila=20:1 to 10:1), e a amina resultante foi feita em seu hidrocloreto por um processo ordinário, daí obtendo-se um composto do Exemplo 64 e um composto do Exemplo 65, como uma substancia amorfa sem cor, respectivamente.

Exemplo 66

Hidrocloreto de 1'-Metil-1',3'-dihidrospiro[ciclopropan-1,2'-indano]-1'-amina

Exemplo 67

Hidrocloreto de 1'-Metil-1',3'-dihidrospiro[ciclopentan-1,2'-indano]-1'-amina

O presente composto foi preparado da mesma maneira como no Exemplo 58.

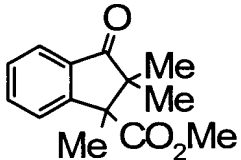
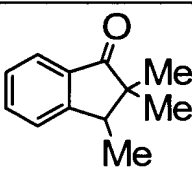
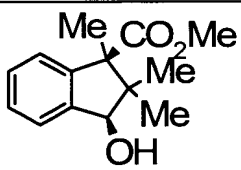
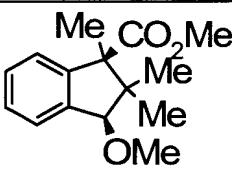
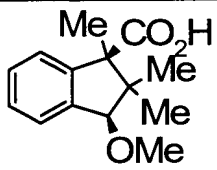
Exemplos 68 e 69

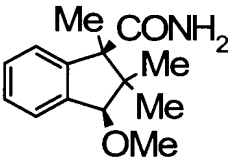
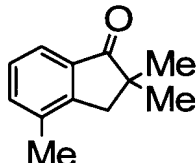
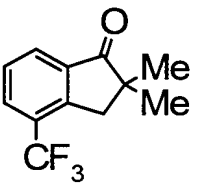
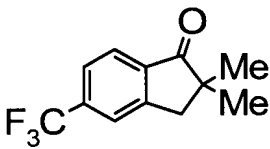
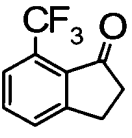
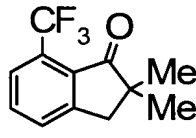
5 Os presentes compostos foram preparados da mesma maneira como no Exemplo 58.

10 As fórmulas estruturais e os dados físico-químicos dos compostos dos acima Exemplos de Referencia e os compostos do acima Exemplos são mostrados nas tabelas de 2 a 14 a seguir. Os compostos mostrados na Tabela 15 podem ser prontamente produzidos de modo similar aos Exemplos acima ou por Processos de Produção ou de acordo com as modificações aparentes a um versado na técnica. Os símbolos nas Tabelas têm os seguintes significados:

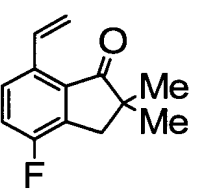
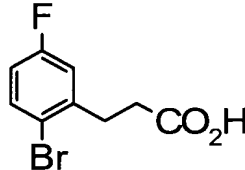
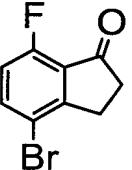
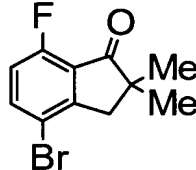
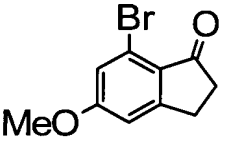
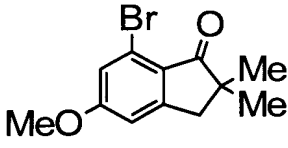
15 Rf.: Exemplo de Referencia, Ex.: Exemplo, STRUCTURE:Formula Estrutural, DATA: dados, SALT: sal, Ph: fenila, Me: metila, Et: etila, OMe: metoxi, thienyl: tienila, iPr: isopropila, vinyl: vinila, 1-Pip: 1-piperidinila, n-Bu: butila normal, c-Hex: ciclohexila, c-Pr: ciclopropila, c-Pn: ciclopentila, Bn: benzila, NMR: espectro de ressonância magnética nuclear;(TMS padrão interno), MS: espectrometria de massa, fumarate: ácido fumárico, HCl salt: hidrocloreto, 2HCl salt: 2hidroclorito; free base: base livre.

[Tabela 2]

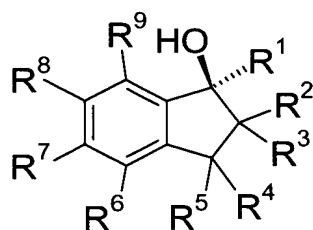
Rf.	ESTRUTURA	DADOS	Rf.	ESTRUTURA	DADOS
1		FAB-MS (m/z); 205 [(M+1) ⁺]	2		EI-MS (m/z); 232 [M ⁺]
3		EI-MS (m/z); 174 [M ⁺]	4		EI-MS (m/z); 234 [M ⁺]
5		EI-MS (m/z); 248 [M ⁺]	6		EI-MS (m/z); 234 [M ⁺]

7		FAB-MS (m/z); 234 [(M+1) ⁺]	8		EI-MS (m/z); 174 [M ⁺]
9		EI-MS (m/z); 228 [M ⁺]	10		EI-MS (m/z); 228 [M ⁺]
11		EI-MS (m/z); 200 [M ⁺]	12		EI-MS (m/z); 228 [M ⁺]

[Tabela 3]

Rf.	ESTRUTURA	DADOS	Rf.	ESTRUTURA	DADOS
13		EI-MS (m/z); 204 [M ⁺]	14		FAB-MS (m/z); 245, 247 [(M-1) ⁺]
15		EI-MS (m/z); 228, 230 [M ⁺]	16		EI-MS (m/z); 256, 258 [M ⁺]
17		EI-MS (m/z); 240, 242 [M ⁺]	18		FAB-MS (m/z); 269, 271 [(M+1) ⁺]

[Tabela 4]



Rf.	R ¹	R ² , R ³	R ⁴ , R ⁵	R ⁶ / R ⁷ / R ⁸ / R ⁹	DADOS
19	Ph	Et, Et	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 266 [M ⁺]
20	Ph	Me, Me	CH ₂ OMe, H	H / H / H / H	FAB-MS (m/z); 281 [(M-1) ⁺]
21	Ph	Me, Me	H, H	H / H / Me / H	EI-MS (m/z); 252 [M ⁺]
22	Ph	Me, Me	H, H	H / H / OMe / H	FAB-MS (m/z); 267 [(M-1) ⁺]
23	2-Me-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 252 [M ⁺]
24	3-Me-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	NMR(CDCl ₃): 0.65(3H, s), 1.20(3H, s), 2.35(3H, s) ppm.
25	4-Me-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	ESI-MS (m/z); 235 [(M-17) ⁺]
26	2-F-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 256 [M ⁺]
27	3-F-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	FAB-MS (m/z); 239 [(M-17) ⁺]
28	4-F-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 256 [M ⁺]
29	2-OMe-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 268 [M ⁺]
30	3-OMe-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	NMR(CDCl ₃): 0.67(3H, s), 1.20(3H, s), 3.79(3H, s) ppm.
31	4-OMe-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	FAB-MS (m/z); 251 [(M-17) ⁺]
32	2-thienyl	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 227 [(M-17) ⁺]

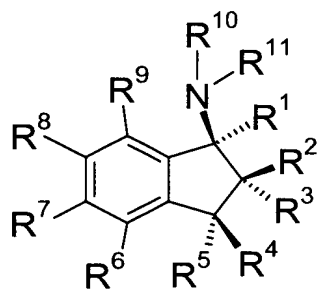
33	Me	Me, Me	Me, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 190 [M ⁺]
34	Me	Me, Me	Me, Me	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 204 [M ⁺]
35	Me	Me, Me	H, H	Me / H / H / H	EI-MS (m/z); 190 [M ⁺]
36	Me	Me, Me	H, H	F / H / H / H	EI-MS (m/z); 194 [M ⁺]
37	Me	Me, Me	H, H	CF ₃ / H / H / H	EI-MS (m/z); 244 [M ⁺]

[Tabela 5]

Rf.	R ¹	R ² , R ³	R ⁴ , R ⁵	R ⁶ / R ⁷ / R ⁸ / R ⁹	DADOS
38	Me	Me, Me	H, H	H / Me / H / H	EI-MS (m/z); 190 [M ⁺]
39	Me	Me, Me	H, H	H / F / H / H	EI-MS (m/z); 194 [M ⁺]
40	Me	Me, Me	H, H	H / Cl / H / H	ESI-MS (m/z); 193 [M ⁺ -17]
41	Me	Me, Me	H, H	H / CF ₃ / H / H	EI-MS (m/z); 244 [M ⁺]
42	Me	Me, Me	H, H	H / H / Me / H	EI-MS (m/z); 290 [M ⁺]
43	Me	Me, Me	H, H	H / H / OMe / H	EI-MS (m/z); 206 [M ⁺]
44	Me	Me, Me	H, H	H / H / F / H	EI-MS (m/z); 194 [M ⁺]
45	Me	Me, Me	H, H	H / H / Br / H	EI-MS (m/z); 254, 256 [M ⁺]
46	Me	Me, Me	H, H	H / H / CF ₃ / H	EI-MS (m/z); 244 [M ⁺]
47	Me	Me, Me	H, H	H / H / H / Me	EI-MS (m/z); 190 [M ⁺]
48	Me	Me, Me	H, H	H / H / H / CF ₃	EI-MS (m/z); 244 [M ⁺]

49	Me	Me, Me	H, H	F / H / H / Br	NMR(CDCl ₃): 1.18(3H, s), 1.43(3H, s) ppm.
50	Me	Me, Me	H, H	F / H / H / vinyl	EI-MS (m/z); 220 [M ⁺]
51	Me	Me, Me	H, H	Br / H / H / F	EI-MS (m/z); 272, 274 [M ⁺]
52	Me	Me, Me	H, H	H/OMe/OMe/ H	ESI-MS (m/z); 259 [M ⁺ +23]
53	Me	Me, Me	H, H	H /OMe/ H / Br	EI-MS (m/z); 284, 286 [M ⁺]
54	Me	Me, Me	H, H	H / H / F /OMe	ESI-MS (m/z); 247 [M ⁺ +23]
55	CF ₃	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 230 [M ⁺]
56	Et	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 173 [M ⁺ -17]
57	Et	Me, Me	H, H	Me / H / H / H	NMR(DMDO-d ₆): 0.80(3H, t), 0.87(3H, s), 1.06(3H, s) ppm.
58	c-Hex	Me, Me	H, H	H / H / H / H	FAB-MS (m/z); 245 [M ⁺ +1]
59	Bn	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 235 [M ⁺ -17]
60	Me	Me, Et	H, H	H / H / Me / H	EI-MS (m/z); 204 [M ⁺]
61	Me	c-Pn	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 202 [M ⁺]

[Tabela 6]



Ex.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶ / R ⁷	R ¹⁰	DADOS
-----	----------------	----------------	----------------	---------------------------------	-----------------	-------

		R ³	R ⁵	R ⁸ / R ⁹	R ¹¹	
1	Ph	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[fumarato] FAB-MS(m/z); 238 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 0.60(3H, s), 1.10(3H, s), 2.66(1H, d, J=15.7 Hz), 2.81(1H, d, J=15.7 Hz), 6.53(2H, s), 7.12(2H, d, J=7.33 Hz), 7.22-7.35(7H, m).
2	Ph	Et Et	H H	H / H H / H	H H	[fumarato] FAB-MS(m/z); 266 [(M+1) ⁺]
3	Ph	M e M e	CH ₂ OMe H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 282 [(M+1) ⁺]
4	Ph	M e M e	H CH ₂ OH	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 268 [(M+1) ⁺]
5	Ph	M e Ph	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 300 [(M+1) ⁺]
6	Ph	Ph M e	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 300 [(M+1) ⁺]
7	Ph	M e M e	H H	H / H Me / H	H H	[fumarato] FAB-MS(m/z); 252 [(M+1) ⁺]
8	Ph	M e M e	H H	H / H OMe / H	H H	[base livre] FAB-MS(m/z); 251 [(M-16) ⁺]

[Tabela 7]

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DADOS
-----	----------------	----------------------------------	----------------------------------	--	------------------------------------	-------

9	Ph	M e M e	H H	H / H OH / H	H H	[base livre] FAB-MS(m/z); 254 [(M+1) ⁺]
10	Ph	M e M e	H H	H / H H / H	Me H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 252 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 0.42(3H, s), 1.35(3H, s), 2.28(3H, t, J=5.07 Hz), 2.80(1H, d, J=16.6 Hz), 3.55(1H, d, J=16.6 Hz), 7.35-7.55(9H, m), 9.31-9.61(2H, br).
11	Ph	M e M e	H H	H / H H / H	Me Me	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 266 [(M+1) ⁺]
12	2-Me-Ph	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 252 [(M+1) ⁺]
13	3-Me-Ph	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[fumarato] FAB-MS(m/z); 252 [(M+1) ⁺]
14	4-Me-Ph	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 252 [(M+1) ⁺]
15	2-F-Ph	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 256 [(M+1) ⁺]
16	3-F-Ph	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[fumarato] FAB-MS(m/z); 256 [(M+1) ⁺]

17	4-F-Ph	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[fumarato] FAB-MS(m/z); 256 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(CD ₃ OD): 0.76(3H, s), 1.27(3H, s), 2.88(1H, d, J=16.6 Hz), 2.99(1H, d, J=16.6 Hz), 6.68(2H, s), 7.12-7.21(4H, m), 7.30-7.50(4H, m).
----	--------	------------------	------------	----------------	------------	---

[Tabela 8]

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DADOS
18	2-OMe-Ph	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 268 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(CD ₃ OD): 0.92(3H, s), 1.34(3H, s), 2.82(1H, d, J=15.9 Hz), 2.87(1H, d, J=15.9 Hz), 4.00(3H, s), 6.34(1H, d, J=8.05 Hz), 6.83(1H, t, J=7.63 Hz), 7.19(1H, d, J=7.93 Hz), 7.31-7.50(5H, m).
19	3-OMe-Ph	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[base livre] FAB-MS(m/z); 268 [(M+1) ⁺]
20	4-OMe-Ph	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 268 [(M+1) ⁺]
21	3-OH-Ph	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[base livre] FAB-MS(m/z); 254 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 0.58(3H, s), 1.01(3H, s), 2.62(1H, d, J=15.1 Hz), 2.70(1H, d, J=15.1 Hz), 6.49-6.65(3H, m), 7.01(1H, t, J=7.88), 7.15-7.27(4H, m), 9.08(1H, s).

22	2-thienyl	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[fumarato] FAB-MS(m/z); 243 [M ⁺]
23	Me	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 176 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.04(3H, s), 1.09(3H, s), 1.45(3H, s), 2.74(1H, d, J=15.9 Hz), 2.97(1H, d, J=15.9 Hz), 7.23-7.35(3H, m), 7.48- 7.55(1H, m), 8.27-8.46(3H, br).
24	Me	M e M e	Me H	H / H H / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺]
25	Me	M e M e	H Me	H / H H / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺]
26	Me	M e M e	Me Me	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 204 [(M+1) ⁺]

[Tabela 9]

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DADOS
27	Me	M e M e	OMe H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 206 [(M+1) ⁺]
28	Me	M e M e	H H	Me / H H / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺]

29	Me	M e M e	H H	F / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 194 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.07(3H, s), 1.11(3H, s), 1.46(3H, s), 2.78(1H, d, J=16.0 Hz), 2.99(1H, d, J=16.0 Hz), 7.13-7.19(1H, m), 7.33-7.43(2H, m), 8.56(3H, brs).
30	Me	M e M e	H H	CF ₃ / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 244 [(M+1) ⁺]
31	Me	M e M e	H H	H / Me H / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.02(3H, s), 1.09(3H, s), 1.43(3H, s), 2.30(3H, s), 2.67(1H, d, J=15.9 Hz), 2.95(1H, d, J=15.9 Hz), 7.05-7.10(2H, m), 7.40(1H, d, J=7.7 Hz), 8.38(3H, brs).
32	Me	M e M e	H H	H / OMe H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 206 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.00(3H, s), 1.09(3H, s), 1.41(3H, s), 2.66(1H, d, J=15.9 Hz), 2.98(1H, d, J=15.9 Hz), 3.75(3H, s), 6.80-6.86(2H, m), 7.38-7.42(1H, m), 8.20(3H, br).
33	Me	M e M e	H H	H / F H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 194 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.02(3H, s), 1.08(3H, s), 1.43(3H, s), 2.73(1H, d, J=16.2 Hz), 2.99(1H, d, J=16.2 Hz), 7.07-7.15(2H, m), 7.55(1H, dd, J=9.2, 5.4 Hz), 8.33(3H, br).
34	Me	M e M	H H	H / Cl H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 193 [(M-16) ⁺]

		e				
--	--	---	--	--	--	--

[Tabela 10]

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DADOS
35	Me	M e M e	H H	H / CF ₃ H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 244 [(M+1) ⁺]
36	Me	M e M e	H H	H / H Me / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.03(3H, s), 1.08(3H, s), 1.43(3H, s), 2.31(3H, s), 2.67(1H, d, J=15.6 Hz), 2.92(1H, d, J=15.6 Hz), 7.11(1H, brd, J=7.7 Hz), 7.15(1H, d, J=7.7 Hz), 7.34(1H, brs), 8.41(3H, brs).
37	Me	M e M e	H H	H / H OH / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.02(3H, s), 1.08(3H, s), 1.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=15.3 Hz), 2.83(1H, d, J=15.3 Hz), 6.72(1H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 6.87(1H, d, J=2.1 Hz), 7.04(1H, d, J=8.1 Hz), 8.24(3H, brs), 9.47(1H, s).
38	Me	M e M e	H H	H / H OMe / H H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 206 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.04(3H, s), 1.07(3H, s), 1.43(3H, s), 2.66(1H, d, J=15.6 Hz), 2.86(1H, d, J=15.6 Hz), 3.76(3H, s), 6.87(1H, dd, J=2.5, 8.2 Hz), 7.14-7.18(2H, m), 8.37(3H, brs).

39	Me	M e M e	H H	H / H OEt / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 219 [M ⁺]
40	Me	M e M e	H H	H / H OiPr / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 233 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.04(3H, s), 1.07(3H, s), 1.27(3H, d, J=6.0 Hz), 1.28(3H, d, J=6.0 Hz), 1.42(3H, s), 2.65(1H, d, J=15.5 Hz), 2.84(1H, d, J=15.5 Hz), 4.59(1H, m), 6.83(1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.10(1H, d, J=2.3 Hz), 7.14(1H, d, J=8.3 Hz), 8.37(3H, brs).
41	Me	M e M e	H H	H / H F / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 194 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.06(3H, s), 1.07(3H, s), 1.45(3H, s), 2.72(1H, d, J=15.6 Hz), 2.97(1H, d, J=15.6 Hz), 7.09-7.16(1H, m), 7.29(1H, dd, J=8.3, 5.2 Hz), 7.44(1H, dd, J=9.2, 2.6 Hz), 8.62(3H, brs).

[Tabela 11]

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DADOS
42	Me	M e M e	H H	H / H Br / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 253, 255 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.05(3H, s), 1.06(3H, s), 1.44(3H, s), 2.72(1H, d, J=16.1 Hz), 2.91(1H, d, J=16.1 Hz), 7.25(1H, d, J=8.1 Hz), 7.50(1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 7.74(1H, d, J=1.8 Hz), 8.53(3H, brs).

43	Me	M e M e	H H	H / H CF ₃ / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 244 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.06(3H, s), 1.08(3H, s), 1.46(3H, s), 2.84(1H, d, J=16.3 Hz), 3.02(16.3 Hz), 3.19-3.50(1H, br), 7.50(1H, d, J=7.8 Hz), 7.66(1H, brd, J=7.8 Hz), 7.94(1H, brs), 8.20-8.56(2H, br).
44	Me	M e M e	H H	H / H CN / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 200 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.04(3H, s), 1.08(3H, s), 1.49(3H, s), 2.85(1H, d, J=16.7 Hz), 3.07(1H, d, J=16.7 Hz), 7.51(1H, d, J=7.9 Hz), 7.80(1H, dd, J=7.9, 1.5 Hz), 8.00(1H, brs), 8.62(3H, br).
45	Me	M e M e	H H	H / H vinyl / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 201 [M ⁺]
46	Me	M e M e	H H	H / H 1-Pip/ H	H H	[2HCl sal] FAB-MS(m/z); 259 [(M+1) ⁺]
47	Me	M e M e	H H	H / H H / Me	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺]
48	Me	M e M e	H H	H / H H / F	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 193 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.06(3H, s), 1.10(3H, s), 1.51(3H, s), 2.79(1H, d, J=16.2 Hz), 3.03(1H, d, J=16.2 Hz), 7.05-7.15(2H, m),, 7.38(1H, dt, J=5.1, 7.8 Hz), 8.42(3H, br).
49	Me	M e	H H	H / H H / CF ₃	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 244 [(M+1) ⁺]

		M e				
--	--	--------	--	--	--	--

[Tabela 12]

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DADOS
50	Me	M e M e	H H	F / H H / Br	H H	[HCl sal] ESI-MS(m/z); 273 [(M+1) ⁺]
51	Me	M e M e	H H	F / H H / Et	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 221 [M ⁺]
52	Me	M e M e	H H	F / H H / vinyl	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 219 [M ⁺]
53	Me	M e M e	H H	Br / H H / F	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 271, 273 [M ⁺]
54	Me	M e M e	H H	H / OMe OMe / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 219 [(M-16) ⁺]
55	Me	M e M e	H H	H / OMe H / Br	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 267, 269 [(M-16) ⁺]
56	Me	M e M e	H H	H / H F / OMe	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 224 [(M+1) ⁺]
57	CF ₃	M e	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 230 [(M+1) ⁺]

		M e				
58	Et	M e M e	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 173 [(M-16) ⁺] ¹ H NMR(CD ₃ OD): 1.02(3H, t, J=7.5 Hz), 1.16(3H, s), 1.23(3H, s), 1.84-1.97(1H, m), 1.99-2.10(1H, m), 2.89(2H, t, 16.7 Hz), 7.25-7.41(4H, m).
59	Et	M e M e	H H	Me / H H / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 203 [M ⁺]

[Tabela 13]

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DADOS
60	i-Pr	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 204 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(CD ₃ OD): 0.90(3H, d, J=6.8 Hz), 1.10(3H, d, J=6.8 Hz), 1.10(3H, s), 1.39(1H, s), 2.29-2.40(1H, m), 2.71(1H, d, J=16.1 Hz), 3.05(1H, d, J=16.1 Hz), 7.23-7.40(4H, m).
61	n-Bu	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 218 [(M+1) ⁺]
62	c-Hex	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[fumarato] FAB-MS(m/z); 244 [(M+1) ⁺]
63	Bn	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[fumarato] FAB-MS(m/z); 252 [(M+1) ⁺]
64	Me	Me Et	H H	H / H Me / H	H H	[HCl sal EI-MS(m/z); 203 [M ⁺]

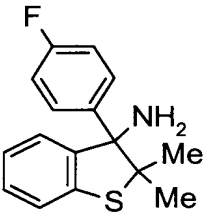
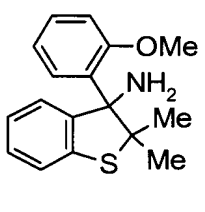
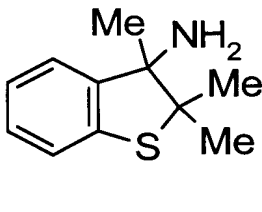
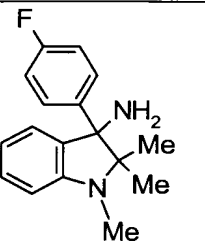
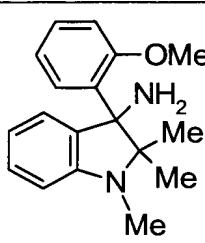
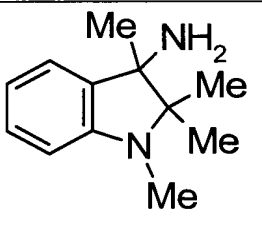
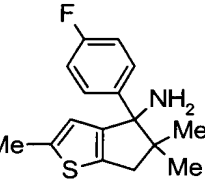
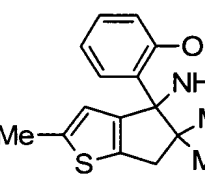
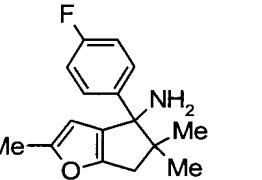
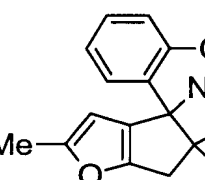
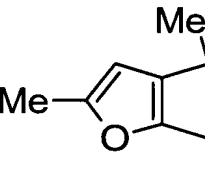
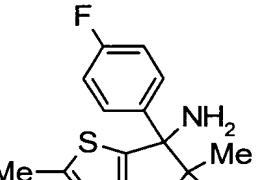
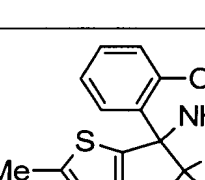
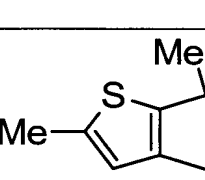
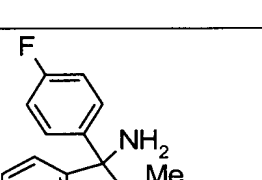
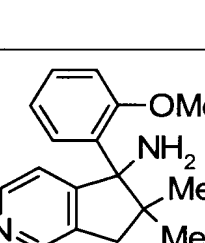
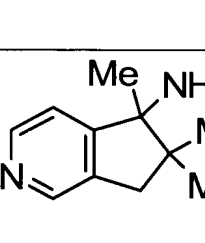
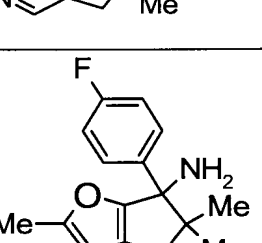
65	Me	Et Me	H H	H / H Me / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 203 [M ⁺]
66	Me	c-Pr	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] FAB-MS(m/z); 157 [(M-16) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 0.56-0.63(1H, m), 0.69-0.76(1H, m), 0.87-0.95(1H, m), 1.09-1.16(1H, m), 1.39(3H, s), 2.77(1H, d, J=16.5 Hz), 3.31(1H, d, J=16.5 Hz), 7.25-7.40(3H, m), 7.56-7.61(1H, m), 8.37(3H, brs).
67	Me	c-Pn	H H	H / H H / H	H H	[HCl sal] EI-MS(m/z); 201 [M ⁺]

[Tabela 14]

Ex.	ESTRUTURA	DADOS
68		[HCl sal] FAB-MS(m/z); 179 [(M-15) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.07(3H, s), 1.18(3H, s), 1.40(3H, s), 2.42(3H, s), 2.64(1H, d, J=15Hz), 2.96(1H, d, J=15 Hz), 6.76(1H, s), 8.35(3H, br).
69		[HCl sal] FAB-MS(m/z); 239 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 0.85(3H, s), 1.66(3H, s), 6.95-7.13(2H, m), 7.33-7.54(7H, m), 9.37(3H, br).

[Tabela 15]

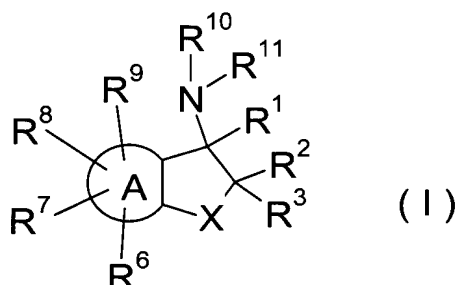
--	--	--

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela seguinte formula geral (I) ou um sal do mesmo:

[Form. 8]



5 (em que os símbolos na formula (I) têm os seguintes significados respectivamente:

anel A: um anel hetero de 5- ou 6-membros ou um anel de benzeno,

X: C(R⁴)(R⁵), O, S, ou N(R¹²),

R¹: alquila inferior, cicloalquila, alquilen-arila -inferior, arila que pode ser substituída, heteroarila que pode ser substituída, ou alquila inferior com um ou mais halogenos,

R² e R³: o mesmo ou diferente, cada alquila inferior, ou arila,

R⁴ e R⁵: o mesmo ou diferente, cada um átomo de hidrogênio, alquila inferior, alquila -O-inferior, -OH, -alquilen-OH inferior, ou alquil alquilen-O-inferior -inferior,

R⁶ a R⁹: o mesmo ou diferente, cada um átomo de hidrogênio, alquila inferior, alquila -O-inferior, um átomo de halogeno, alquila inferior substituída com um ou mais halogenos, OH, CN, alquenila inferior. Ou um grupo heterociclico contendo nitrogênio,

R¹⁰, e R¹¹: o mesmo ou diferente, cada um átomo de hidrogênio, ou alquila inferior,

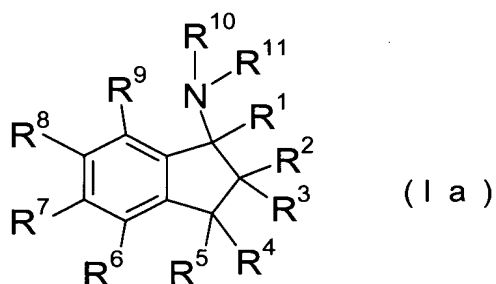
e

R¹²: um átomo de hidrogênio ou alquila inferior,

Contanto que R² e R³ possam ser tomados juntos com o átomo de carbono adjacente para formar cicloalquila).

2. Um composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela seguinte formula geral (Ia) ou um sal do mesmo:

[Form.9]



(em que os símbolos na formula (Ia) acima têm os seguintes significados, respectivamente:

R¹: alquila inferior, cicloalquila, arila-alquileno -inferior, arila que pode ser substituída, heteroarila que pode ser substituída, ou alquila inferior substituída com um ou mais halogenos,

R² e R³: o mesmo ou diferente, cada alquila inferior, ou arila,

R⁴ e R⁵: o mesmo ou diferente, cada um átomo de hidrogênio, alquila inferior, alquila -O-inferior, -OH, -alquileno inferior-OH, ou alquileno-O-alquila inferior -inferior ,

R⁶ a R⁹: o mesmo ou diferente, cada um átomo de hidrogênio, alquila inferior, alquila -O-inferior, um átomo de halogeno, alquila inferior substituída com um ou mais halogenos, OH, CN, alquenila inferior, ou um grupo heterocíclico contendo nitrogênio,

R¹⁰ e R¹¹: o mesmo ou diferente , cada um átomo de hidrogênio, ou alquila inferior, contanto que R² e R³ possam ser tomados juntos com o átomo de carbono adjacente para formar cicloalquila).

3. Um composto ou um sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que, R⁴, R⁵, R¹⁰, e R¹¹ na formula (Ia) acima são cada um átomo de hidrogênio.

4. Um composto ou um sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que, R² e R³ na formula (Ia) acima são os mesmos ou diferentes um do outro, e cada alquila inferior, ou cicloalquila formada em combinação com o átomo de carbono adjacente.

5. Um composto ou um sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado de 2,2-dimetil-1-fenilindano-1-amina, 1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilindano-1-amina, 1-(2-metoxifenil)-2,2-dimetilindano-1-amina 1-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilindano-1-amina, 1,2,2-trimetilindano-1-amina 1,2,2,5-tetrametilindano-1-amina, 1,2,2,6-tetrametilindano-1-amina, 4-fluoro-1,2,2-trimetilindano-1-amina, 5-fluoro-1,2,2-trimetilindano-1-amina, 7-fluoro-1,2,2-trimetilindano-1-amina 5-metoxi-1,2,2-trimetilindano-1-amina, 6-metoxi-1,2,2-trimetilindano-1-amina, 6-isopropoxi-1,2,2-trimetilindano-1-amina, 1-etil-2,2-dimetilindano-1-amina, 1-isopropila-2,2-dimetilindano-1-amina, 1'-metil-1',3'-dihidrospiro[ciclopropan-1,2'-indano]-1'-amina, 2,4,5,5-tetrametil-5,5-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-4-amina.

6. Uma composição farmacêutica, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2.

7. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é um antagonista receptor NMDA

5 8. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é um agente terapêutico para demência.

9. Uso de um composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para preparação de um antagonista receptor NMDA ou um agente terapêutico para demência.

10 10. Um processo para tratamento de demência, **CARACTERIZADO** por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou um sal do mesmo de acordo com as reivindicações 1 ou 2 a um paciente.

RESUMO

“DERIVADO DE AMINOINDANO OU SAL DO MESMO”

5 É proporcionado um composto que é um antagonista receptor de NMDA tendo uma margem ampla de segurança, e é útil como um agente para tratamento ou prevenção de mal de Alzheimer, demência cérebro-vascular, mal de Parkinson. Apoplexia isquêmica ou dor.

Um novo composto ou um sal do mesmo, que é caracterizado pelo fato que ele tem um grupo amino e R¹(alquila inferior), cicloalquila, alquileno-arila inferior, arila que pode ser substituída, e outros) ou átomos de carbono de indano, ciclopenta[b]tiofeno, ciclopenta[b]furano ciclopenta[b]piridina, ou anel ciclopenta[c]piridiano, ou
10 2,3-dihidro-1-benzofurano, 2,3-dihidro-1-benzotiofeno, anel de indolina, e outros, e tem R² e R³ (o mesmo ou diferente, cada alquil inferior ou arila) em átomos de carbono além deles, e um antagonista receptor NMDA compreendendo o mesmo como um componente ativo.