

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

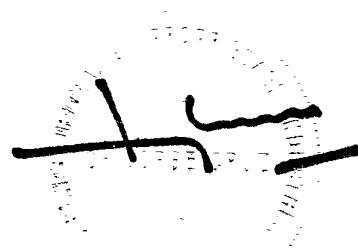
**N.º** 96.528

**REQUERENTE:** PFIZER INC., norte-americana, industrial, com sede em 235 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017 - E.U.A.

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTIALÉRGICOS E ANTI-INFLAMATÓRIOS DE BENZOQUINONA"

**INVENTORES:** TAKAFUMI IKEDA, HIROAKI WAKABAYASHI e MASAMI NAKANE

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. 22 de Janeiro de 1990 sob o No. 12341/90 no JAPÃO



PFIZER INC.

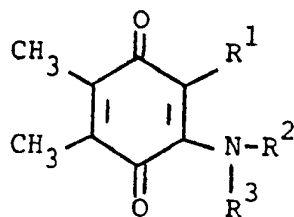
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTIALÉRGICOS E ANTI-INFLAMATÓRIOS DE BENZOQUINONA"

# MEMÓRIA DESCRITIVA

## RESUMO

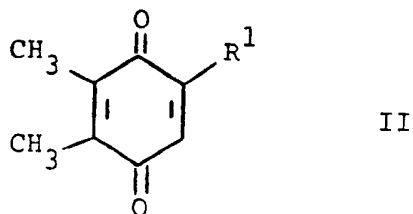
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de uma série de derivados de 2-amino-5,6-dimetil-1,4-benzoquinona, inibidores de ciclooxygenase e lipoxigenase e úteis como agentes antialérgicos e anti-inflamatórios.

Estes compostos apresentam a fórmula (I):

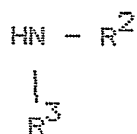


ou um seu sal por adição de ácido farmacêuticamente aceitável em que  $R^1$  representa, por exemplo, hidrogénio ou alquilo;  $R^2$  representa hidrogénio ou fenilo;  $R^3$  representa, por exemplo, cicloalquilo ou cicloalquilalquilo.

O referido processo de preparação consiste, por exemplo, na reacção de um composto de fórmula (II):



com um composto de fórmula



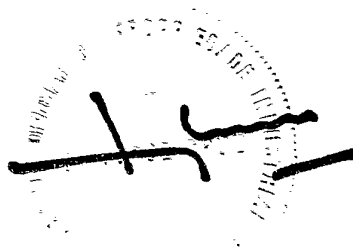
na presença de um agente de oxidação num solvente inerte na reacção à temperatura ambiente até a reacção estar substancialmente completa.



Este invento refere-se a novos compostos de benzoquinona e à sua utilização. Os novos compostos do presente invento são inibidores não só da enzima ciclooxigenase (CO) mas também da enzima lipoxigenase (LO) e têm utilização no tratamento ou alívio de condições alérgicas ou inflamatórias em mamíferos, incluindo humanos.

O ácido araquidónico é conhecido por ser o precursor biológico de vários grupos de metabolitos endógenos, prostaciclina que incluem prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. O primeiro passo do metabolismo do ácido araquidónico é a libertação do ácido araquidónico esterificado e ácidos gordos insaturados relacionados dos fosfolípidos da membrana, via acção da fosfolipase. Os ácidos gordos livres são em seguida metabolizados quer pela ciclooxigenase para produzir as prostaglandinas e tromboxanos quer pela lipoxigenase para gerar os ácidos gordos de hidroperoxi que podem ser ainda convertidos para os leucotrienos. As prostaglandinas exibem diversos efeitos fisiológicos devido à sua estrutura. Por exemplo, a PGE e a PGA inibem a secreção gástrica assim como baixam a pressão sanguínea arterial. O tromboxano, especialmente o tromboxano A<sub>2</sub>, é um vasoconstritor potente e uma substância agregadora de plaquetas. Os leucotrienos são a fonte biológica da substância da anafilaxia (SRS-A) de reacção lenta, um mediador químico na asma brônquica alérgica.

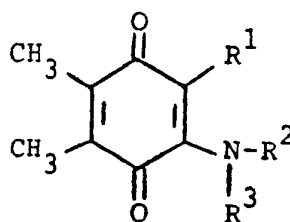
A aspirina e a maior parte das outras drogas anti-inflamatórias inibem a enzima ciclooxigenase. Não só a actividade anti-inflamatória mas também a actividade analgésica associadas com estas drogas são racionalizadas em termos da sua inibição da acção da ciclooxigenase. A actividade inibidora da lipoxigenase de um agente, o AAB61 [2,3,5-trimetil-6-(12-hidroxi-5,10-ciclododecadiinil)-1,4-benzoquinona], tem sido referida [ver Yoshimoto et al., Biochem, et Biophys. 713, 470-473 (1982)]. CGD-5391B [(C.



E. Hock et al., Prostaglandins, 28, 557-571 (1984) tornou-se recentemente conhecido como um inibidor da ciclooxygenase e lipooxygenase de combinação.

Outrossim, o Pedido de Patente PCT PCT/JP84/00452 (WO 85/01289) e o Pedido de Patente do Japonês Nº 107958/1988 descrevem e reivindicam numerosos derivados de benzoxazolona e benzotiazolona úteis para o tratamento de condições inflamatórias e da trombose.

Os compostos do presente invento têm a fórmula de estrutura (I)



ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que

$R^1$  representa hidrogénio, alquilo que tem de um até cinco átomos de carbono, cicloalquilo que tem de três até sete átomos de carbono, fenilalquilo que tem de sete até nove átomos de carbono,  $-CDR^4$  onde

$R^4$  representa alquilo que tem de um até cinco átomos de carbono, fenilo, hidroxil, amino, alcoxi que tem de um até cinco átomos de carbono,  $\Omega$ -carboxialquilo que tem de dois até cinco átomos de carbono,  $\Omega$ -alcoxi-carbonilalquilo que tem de três até oito átomos de carbono,  
ou  $-CH(OZ)R^8$  onde

$R^8$  representa hidrogénio, alquilo que tem de um até três átomos de carbono,  $\Omega$ -carboxialquilo que tem de dois até cinco átomos de carbono ou  $\Omega$ -alcóxicarbonilo que tem de três até oito átomos de carbono e

Z representa hidrogénio ou metoxietoximetilo;

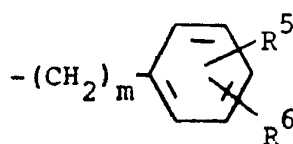
$R^2$  representa hidrogénio ou fenilo;

$R^3$  representa

(a) cicloalquilo que tem de três até sete átomos de carbono,

(b) cicloalquilalquilo que tem de cinco até sete átomos de carbono o qual contém facultativamente um átomo de oxigénio, enxofre ou azoto como membro do anel,

(c) uma porção de fórmula de estrutura



em que

$m$  é um inteiro de 0 até 3 e

$R^5$  e  $R^6$  representam, cada um deles, hidrogénio, halo, carboxi, carbamoilo, carboalcoxi que tem de dois até quatro átomos de carbono, alcóxicarbonilmetilo que tem de três até cinco átomos de carbono ou sulfamoilo,

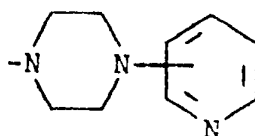
(d) alquilo substituído de fórmula  $R^7$ -alquilo em que o referido alquilo contém de cinco até doze átomos de carbono e

$R^7$  representa hidroxí, carboxi, carboalcoxi que tem de dois até quatro átomos de carbono,

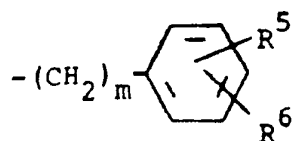
hidroxialcoxi que tem de dois até quatro átomos de carbono ou furilo;

e

$R^2$  e  $R^3$ , quando considerados conjuntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, formam uma estrutura de fórmula

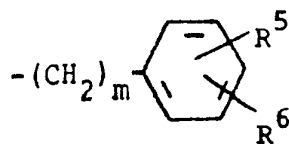


Um grupo preferido de compostos é aquele em que  $R^1$  e  $R^2$  representam cada um deles hidrogénio. É especialmente preferido dentro deste grupo o composto onde  $R^3$  é um porção de fórmula de estrutura

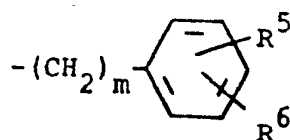


onde  $m$  é 0 e  $R^5$  e  $R^6$  representam cada um deles hidrogénio ou onde  $R^3$  é 2-furfurilo.

Um segundo grupo de compostos preferidos é aquele em que  $R^1$  representa  $-CDR^4$  ou  $-CH(OZ)R^8$ , onde  $R^4$  representa alquilo de um até cinco átomos de carbono,  $R^8$  representa alquilo de um até três átomos de carbono ou hidrogénio, Z representa hidrogénio e  $R^2$  representa hidrogénio. É especialmente preferido dentro deste grupo o composto onde  $R^1$  representa  $-CDR^4$ , onde  $R^4$  representa metilo e  $R^3$  representa uma porção de fórmula de estrutura

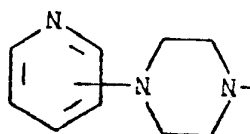


onde  $m$  é 0 e  $R^5$  e  $R^6$  representam cada um deles hidrogénio e onde  $R^1$  representa  $-\text{CH}(\text{OZ})R^8$ , onde  $R^8$  representa hidrogénio ou metilo e  $R^3$  representa uma porção de fórmula de estrutura

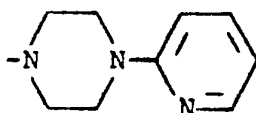


onde  $m$  é 0 e  $R^5$  e  $R^6$  representam, cada um, deles hidrogénio.

Um terceiro grupo de compostos preferidos é aquele em que  $R^2$  e  $R^3$ , quando tomados em conjunto com o átomo de azoto a que eles estão ligados, formam uma estrutura de fórmula de estrutura



É especialmente preferido dentro deste grupo é o composto onde  $R^1$  representa hidrogénio e  $R^2$  e  $R^3$ , quando tomados em conjunto com o átomo de azoto a que eles estão ligados, formam uma estrutura de fórmula



O presente invento inclui um método para o tratamento de uma condição alérgica ou inflamatória num ser humano que está com necessidade de um tal tratamento, que compreende a administração ao referido ser humano de uma quantidade antialérgica ou anti-inflamatória eficaz de um composto de fórmula de estrutura (I).

O presente invento também inclui uma composição farmacêutica para administração a um ser humano de um composto de fórmula de estrutura (I) e de um agente de suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável.

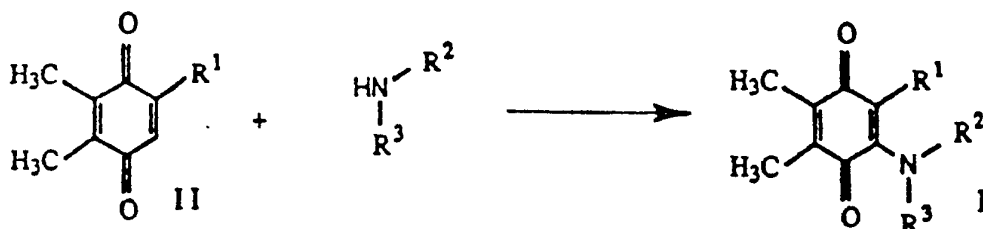
O termo "halo" pretende incluir flúor, cloro, bromo e iodo.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula de estrutura (I) são os formados a partir de ácidos os quais formam sais por adição de ácido não tóxicos, por exemplo, os sais hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato ou bissulfato, fosfato, acetato, citrato, fumarato, gluconato, lactato, maleato, succinato, tartarato, metanossulfonato, benzenossulfonato, toluenossulfonato e formato. Quando  $R^1$  ou  $R^3$  contém um grupo carboxi é possível formar sais com bases inorgânicas e orgânicas. Estas incluem bases orgânicas como a trietilamina, etanolamina e trietanolamina e bases inorgânicas como hidróxidos de metal alcalino ou hidróxidos de metal alcalino-terroso.

Prefere-se que todos estes sais sejam farmacêuticamente aceitáveis.

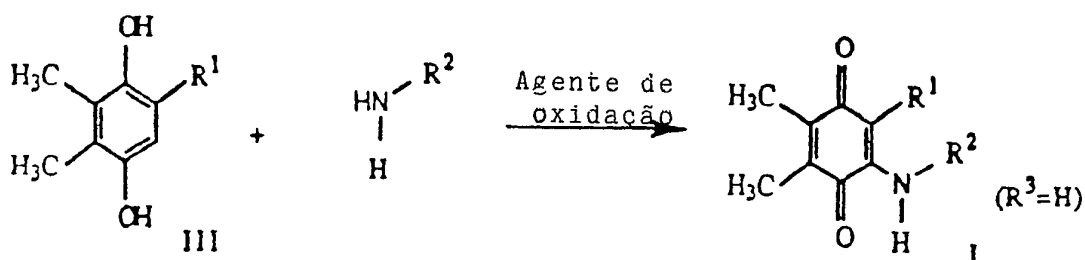
Os compostos de fórmula de estrutura (I) podem ser preparados por numerosos caminhos diferentes. Num encorporamento, eles são preparados a partir de 5,6-dimetilbenzoquinona

substituída ou não substituída (II) e uma amina substituída de acordo com a seguinte reacção:



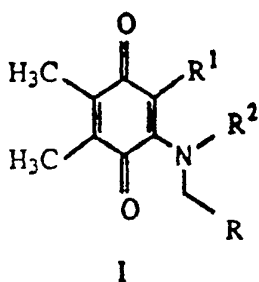
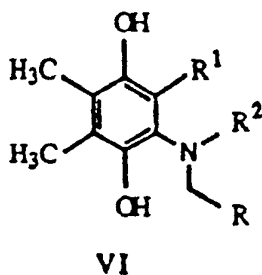
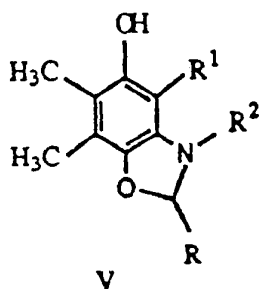
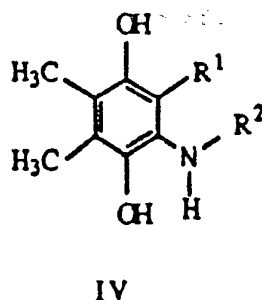
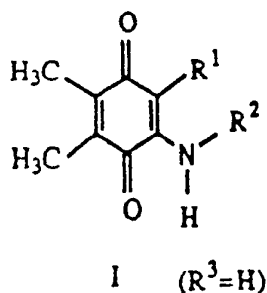
Nas fórmulas de estrutura anteriores R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são definidos da mesma maneira que anteriormente. Os substituintes da amina, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, são preferivelmente grupos H, alquilo ou aralquilo. A reacção é preferivelmente conduzida à temperatura ambiente na presença de um agente de oxidação. O agente de oxidação pode ser a própria benzoquinona (II). Podem ser empregues temperaturas elevadas sem qualquer desvantagem significativa. Os solventes adequados que não reagem com os reagentes e/ou produtos são, por exemplo, metanol, etanol, diclorometano e clorofórmio. Quando é utilizada uma temperatura preferida, a reacção fica substancialmente completa dentro de poucas horas. Quando se completa, o produto (I) pode ser isolado e/ou purificado convencionalmente, e.g. por recristalização ou por cromatografia.

Noutro encorporamento, os compostos de fórmula de estrutura (I) podem ser preparados pela reacção seguinte, utilizando 5,6-dimetil-hidroquinona 2-substituída ou não substituída (III) e uma amina substituída:



Nas fórmulas de estrutura anteriores,  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  são definidos da mesma maneira que anteriormente. O substituinte da amina,  $\text{R}^2$ , é preferivelmente um grupo arilo. A reacção é preferivelmente conduzida à temperatura ambiente na presença de um agente de oxidação. O agente de oxidação é preferivelmente iodato de sódio, ainda que possam também ser empregues periodato de sódio, clorato de sódio ou dióxido de manganês. Os solventes adequados que não reagem com os reagentes e/ou produtos são, por exemplo, metanol aquoso. Quando é utilizada uma temperatura preferida, a reacção usualmente requer várias horas até vários dias. O produto de fórmula de estrutura (I) é isolado por métodos padrão e é purificado por meios convencionais, tais como por recristalização ou por cromatografia.

Noutro encorporamento, os compostos de fórmula de estrutura (I) ( $\text{R}^3$  representa alquilo, arilalquilo ou  $\text{R}^7$  representa alquilo) são também preparados a partir dos compostos de fórmula de estrutura (I) ( $\text{R}^3$  representa hidrogénio) pelo processo seguinte:



Nos substituintes da amina, R<sup>2</sup> é preferivelmente arilo e RCH<sub>2</sub> representa aralquilo ou R<sup>7</sup> alquilo. Nas fórmulas de estrutura anteriores R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>7</sup> são definidos da mesma maneira que anteriormente. O primeiro passo envolve o tratamento de um grupo de compostos de fórmula de estrutura (I) (R<sup>3</sup>=H) com um agente de redução. O agente de redução preferido é o hidrossulfito de sódio, apesar de uma hidrogenação catalítica, tal como na presença de paládio sobre carbono, poder ser empregue. A reacção é preferivelmente conduzida à temperatura ambiente. Os solventes adequados que não reagem com os reagentes e/ou produtos são, por exemplo, éter dietílico/água ou acetato de etilo/água. Quando é

utilizada uma temperatura preferida, a reacção usualmente requer várias horas. Quando se completa, o produto (I) pode ser isolado e/ou purificado convencionalmente, e.g. por recristalização. é mais conveniente não isolar este produto, mas sujeitá-lo às condições de reacção do segundo passo.

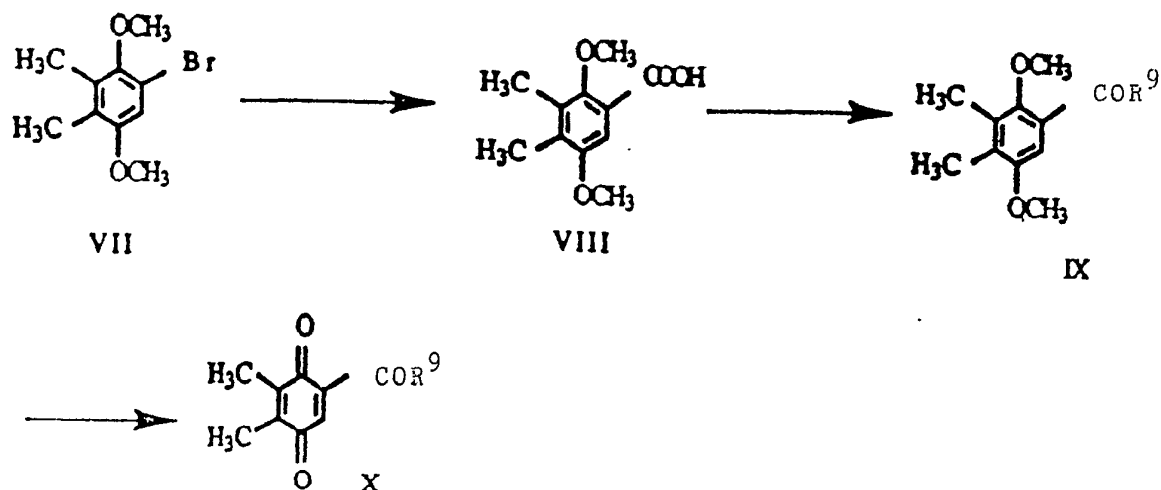
O segundo passo envolve uma reacção de desidratação com um aldeído na presença de um ácido. O ácido pode ser quer prático quer não prático, tal como ácido p-toluenossulfónico, ácido canforsulfónico ou eterato de boro-trifluoreto. A temperatura para esta reacção é desde 0 até 110 °C. A purificação do produto (V) pode ser alcançada por meios convencionais tais como recristalização ou cromatografia.

O terceiro passo envolve a redução da ligação C-N por reacção com uma fonte de hidrogénio apropriada. Por exemplo, o composto de fórmula de estrutura (V) pode ser reduzido utilizando hidretos de metal. Os agentes hidreto adequadamente empregues nesta redução incluem boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio ou cianoboro-hidreto de lítio. Esta reacção é conduzida à temperatura ambiente, com um excesso de um agente hidreto em, e.g., ácido acético. Uma temperatura para esta reacção é desde 15 até 50 °C. A redução fica normalmente completa dentro de uma hora. Ao completar-se a reacção, o produto (VI) pode ser isolado e/ou purificado convencionalmente, e.g. por recristalização. é mais conveniente não isolar este produto, mas sujeitá-lo às condições de reacção do quarto passo.

O quarto passo envolve a oxidação da porção hidroquinona (VI) com um agente de oxidação apropriado. Por exemplo, o composto (VI) pode ser oxidado com cloreto férrico, dióxido de manganês, periodato de sódio ou iodato de sódio. A reacção é preferivelmente conduzida à temperatura ambiente. Os solventes

adequados que não reagem com os reagentes e/ou produtos são, por exemplo, água e/ou metanol. O produto de fórmula de estrutura (I) é isolado por métodos padrão e é purificado por meios convencionais, tais como por recristalização ou por cromatografia.

Os materiais de partida (II) ( $R'=H$ ) ou (III) ( $R'=COCH_3$ ) são ou compostos conhecidos ou podem ser preparados pelos métodos relatados na referência da técnica; ver e.g., Etsuro Kurosawa, Bull. Chem. Soc. of Japan, 34, 300 (1961). Os outros materiais de partida podem ser preparados pelo processo seguinte.



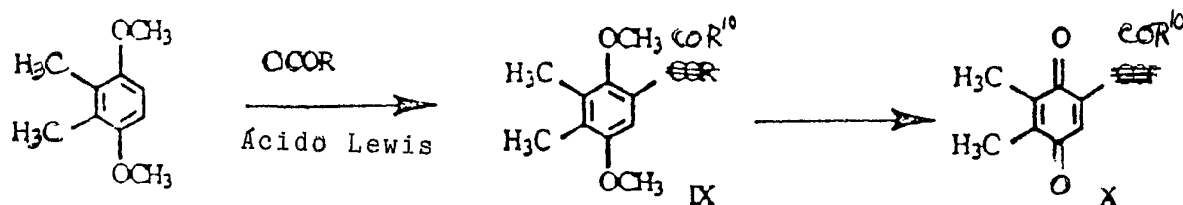
Nas fórmulas anteriores,  $COR^9$  pode corresponder a  $R^1$ , como anteriormente definido, ou pode ser um grupo funcional que pode ser convertido a  $R^1$ . O primeiro passo envolve o tratamento de um grupo de compostos de fórmula (VII) com um agente de metalização seguido por tratamento com dióxido de carbono. Os agentes de metalização preferidos são alquil-lítio ou magnésio. Os solventes adequados que não reagem com os reagentes e/ou produtos são, por exemplo, éter dietílico, tetra-hidrofurano e hidrocarbonetos inferiores. Ao completar-se a reação, o produto (VIII)

pode ser isolado e/ou purificado convencionalmente, e.g. por recristalização.

O segundo passo envolve a esterificação da amidação. Estas condições de reacção podem ser conduzidas por processos padrão, por exemplo, em referências, "Comprehensive Organic Chemistry", Sir Deric Barton, F.R.S. e W. David Ollis, F.R.S. Eds., Pergamon Press, 1979, vol. 2, pp. 869 e 957.

O primeiro passo envolve o tratamento de um grupo de compostos de fórmula (IX) com um agente de oxidação. O agente de oxidação preferido é, por exemplo, nitrato de amónio cérico. A oxidação completa-se normalmente dentro de alguns segundos à temperatura ambiente. O produto de fórmula de estrutura (X) é isolado por métodos padrão e é purificado por meios convencionais, tais como por recristalização ou por cromatografia.

Os materiais de partida podem também ser preparados pela seguinte sequência reaccional:



Nas fórmulas anteriores, COR<sup>10</sup> pode corresponder a R<sup>1</sup>, como anteriormente definido, ou pode ser um grupo funcional que pode ser convertido a R<sup>1</sup>. Nesta reacção particular, os solventes ou catalisadores de ácido de Lewis aceitáveis podem ser como os descritos na literatura da técnica, tal como em "Organic Chemistry", Jerry March, Ed., John Wiley & Sons, Inc., 1985, pp. 484. O produto acilado (IX) pode ser tratado com um agente de

oxidação. O agente de oxidação preferido é, por exemplo, nitrato de amónio cérico. A oxidação completa-se normalmente dentro de alguns segundos à temperatura ambiente. O produto de fórmula de estrutura (X) é isolado por métodos padrão e é purificado por meios convencionais, tais como por recristalização ou por cromatografia.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos novos compostos de fórmula de estrutura (I) são prontamente preparados pelo contacto do referido composto com uma quantidade estequiométrica de uma base ou um ácido mineral ou orgânico apropriados, quer numa solução aquosa quer num solvente orgânico adequado. O sal pode em seguida ser obtido por precipitação ou por evaporação do solvente. De entre os sais anteriormente enumerados, um sal especialmente preferido é o de sódio ou o hidrocloreto.

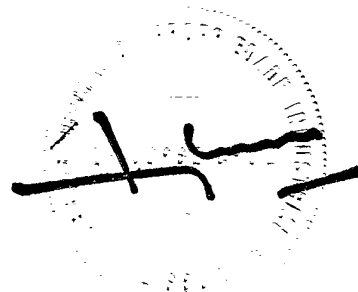
Os compostos de fórmula de estrutura (I) possuem actividade inibidora sobre a acção da ciclooxigenase bem como sobre a acção da lipoxigenase. Esta actividade foi demonstrada por um ensaio de cultura de células que utiliza células residentes na cavidade peritoneal da ratazana, que determina o efeito dos referidos compostos sobre o metabolismo do ácido araquidónico.

A capacidade dos compostos de fórmula de estrutura (I) em inibirem ambas as enzimas tornam-nos úteis para o controlo dos sintomas induzidos por metabolitos endógenos que se originam a partir do ácido araquidónico num indivíduo mamífero. Os compostos são, por conseguinte, valiosos na prevenção e tratamento de tais estados de doença em que a acumulação dos referidos metabolitos de ácido araquidónico é o factor causal, e.g. asma brônquica alérgica, desordens da pele, artrite reumatóide, osteoartrite e trombose.

Uma vez que os agentes anti-inflamatórios não esteróides convencionais, tais como a aspirina, apenas inibem a ciclo-oxigenase, eles suprimem as condições inflamatórias bem como tendem a causar uma reacção gastrointestinal adversa em virtude da inibição da enzima. Os compostos do presente invento, contudo, têm actividade gastrointestinalmente citoprotectora, para além de possuírem actividades antialérgica e anti-inflamatória. Assim, eles mostram efeitos adversos menores e são valiosos para a utilização como droga segura.

Quando um composto de fórmula de estrutura (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é para ser utilizado quer como um agente antialérgico quer como um agente anti-inflamatório, pode ser administrado a um indivíduo humano quer isoladamente, quer, preferivelmente, em combinação com agentes de suporte ou diluentes farmacologicamente aceitáveis, de acordo com a prática farmacêutica padrão.

Um composto pode ser administrado por uma variedade de vias de administração convencionais que incluem a oral, parentérica e por inalação. Quando os compostos são administrados oralmente, a gama de dosagem situar-se-á desde 0,1 até 20 mg/kg de peso corporal do indivíduo a ser tratado por dia, em doses únicas ou divididas. Se for desejada a administração parentérica, então uma dose eficaz situar-se-á desde 0,1 até 1,0 mg/kg de peso corporal do indivíduo a ser tratado por dia. Nalguns casos pode ser necessário utilizar dosagens fora destes limites, visto que a dosagem variará necessariamente de acordo com a idade, peso e resposta do paciente individual bem como com a severidade dos sintomas do paciente e com a potência do composto particular a ser administrado.



Para administração oral, os compostos de fórmula de estrutura (I) podem ser administrados, por exemplo, na forma de comprimidos, pós, pastilhas, xaropes ou cápsulas, ou na forma de uma solução ou suspensão aquosa. No caso dos comprimidos para utilização oral, os agentes de suporte que são comumente utilizados incluem lactose e amido de milho, e são comumente adicionados agentes de lubrificação, tais como estearato de magnésio. No caso das cápsulas, são diluentes úteis a lactose e o amido de milho seco. Quando são requeridas suspensões aquosas para utilização oral, o ingrediente activo é combinado com agentes de emulsificação ou de suspensão. Se desejado, podem ser adicionados alguns agentes adoçantes e/ou de aromatização.

Para utilização intramuscular, intraperitoneal, subcutânea e intravenosa, são normalmente preparadas soluções estéreis do ingrediente activo e o pH das soluções deverá ser adequadamente ajustado e tamponizado.

O presente invento é ilustrado pelos seguintes exemplos. Contudo, deverá ser compreendido que os exemplos são simplesmente ilustrativos e o invento não está limitado aos detalhes específicos destes exemplos. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram medidos a 270 MHz, a menos que indicado de outra maneira, para soluções em clorofórmio -  $d_1$   $CDCl_3$ ) e as posições pico são expressas em partes por milhão (ppm) com referência a tetrametilsilano. As formas dos picos são indicadas como se segue: s - singeleto; d - duplete; t - triplete; q - quarteto; m - multiplete; br - largo.

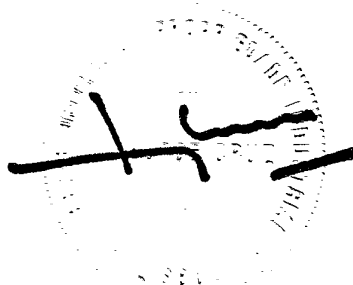
EXEMPLO 1

2-Anilino-5,6-dimetil-1,4-benzoquinona

A uma solução agitada de 2,3-dimetil-hidroquinona (13,8 g; 0,1 mol) e anilina (18,6 g; 0,2 mol) em metanol (600 ml) foi adicionado iodato de sódio (59,4 g; 0,3 mol) em água (600 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 17 horas. A mistura foi concentrada (remoção de 600 ml do solvente) e extraída com clorofórmio (700 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas e concentradas até darem um óleo vermelho-púrpura escuro. Este óleo foi deixado em repouso durante a noite. O resíduo foi solidificado e suspenso em hexano. Os precipitados húmidos resultantes foram recolhidos por filtração com sucção e os precipitados foram suspensos em éter diisopropílico. O precipitado foi recolhido por filtração com sucção. O sólido foi lavado com éter diisopropílico para se produzir um sólido castanho escuro (11,7 g). Este (1,05 g) foi dissolvido em metanol (40 ml) e foi adicionado carvão activado (290 mg). A mistura foi agitada a 50 °C durante 10 minutos e filtrada através de celite. O resíduo foi lavado com metanol (10 ml). O filtrado combinado foi concentrado in vacuo. A recristalização a partir de metanol produziu cristais em flocos ruivos do composto mencionado em título (500 mg; 47,6 %). Este foi seco a 50 °C durante 3 horas para dar o produto; p.f. 115,0-115,7 °C/dec.. Ficou também disponível uma segunda recolha a partir do líquido-mãe (350 mg; 33 %).

RMN  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42-7,33 (3H, m, ph-H x 2+NH); 7,22-7,12 (3H, m, ph-H); 6,15 (1H, s, H-3); 2,06-2,03 (6H, m,  $\text{CH}_3$  x 2).

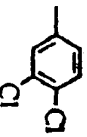
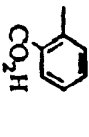
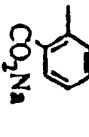
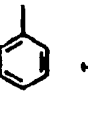
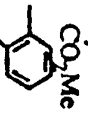
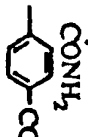
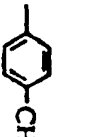
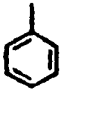
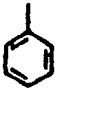
IV (KBr) nu 3300; 1670; 1645.



- 19 -

De modo semelhante, foram preparados os compostos seguintes:

11/11/11

| Exemplo No.    | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                                                      | P. F.             | IR(KBr, cm <sup>-1</sup> )           | <sup>1</sup> H NMR(270MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ)                                                                                                   |
|----------------|-------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2              | H                 | H              |  | 199- 200 °C       | 1670, 1640, 1620<br>1600, 1590       | 7.44 (d, 1H, J=9Hz), 7.32 (d, 1H, J=3Hz)<br>7.05 (dd, 1H, J=3, 9Hz), 6.13 (s, 1H)<br>2.07(m, 6H)                                                    |
| 3 <sup>a</sup> | H                 | H              |  | 210- 215 °C       | 1690, 1670, 1640<br>1620, 1600, 1580 | 13.6 (br s, 1H), 10.6 (s, 1H)<br>8.02 (dd, 1H, J=1, 8Hz), 7.57-7.68 (m, 2H)<br>7.17 (ddd, 1H, 1, 6, 8Hz), 6.32 (s, 1H)<br>1.99 (br s, 6H)           |
| 4 <sup>a</sup> | H                 | H              |   | >300 °C           | 3500(br), 1670<br>1650, 1610, 1590   | 13.5 (s, 1H), 7.97 (br d, 1H, J=7Hz)<br>7.29-7.38 (m, 2H)<br>6.95 (ddd, 1H, J=2, 5, 8Hz)<br>6.24 (s, 1H), 1.97 (br s, 6H)                           |
| 5              | H                 | H              |    | 167- 170 °C       | 1700, 1680, 1610<br>1600, 1580       | 8.08 (br s, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H)<br>7.10 (ddd, 1H, J=3,5,8 Hz), 6.43 (s, 1H)<br>3.96 (s, 3H), 2.07 (br s, 6H)                                     |
| 6              | H                 | H              |    | 200 °C (dec)      | 3400, 3200, 1660<br>1650, 1610, 1580 | 10.43 (br s, 1H), 7.46-7.61 (m, 3H)<br>7.11 (ddd, 1H, J=2, 6, 8 Hz), 6.34 (s, 1H)<br>5.90 (br s, 2H), 2.06 (s, 6H)                                  |
| 7 <sup>a</sup> | H                 | H              |    | 211- 215 °C (dec) | 3440, 3320, 3200<br>1660, 1640, 1600 | 9.01 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H)<br>7.88 (d, 2H, J=9 Hz), 7.40 (d, 2H, J=9 Hz)<br>7.25 (br s, 1H), 6.05 (s, 1H)<br>1.99 (br s, 3H), 1.97 (br s, 3H) |
| 8              | H                 | H              |    | 101.1-101.6 °C    | 1660, 1642, 1610.                    | 7.30 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.16 (d, 2H, J=8.4 Hz)<br>6.13 (s, 1H), 3.71 (s, 3H)<br>3.69 (s, 2H), 2.06 (br s, 6H)                                       |
| 9              | COCH <sub>3</sub> | H              |    | 115.4-116.3 °C    | 1675, 1625, 1605                     | 12.97 (br s, 1H), 7.22-7.41 (m, 3H)<br>7.06 (d, 2H, J=6.8 Hz), 2.63 (s, 3H)<br>2.10 (br s, 3H), 1.96 (br s, 3H)                                     |
| 10             | COPh              | H              |    | 143.3-143.5 °C    | 3340, 1665, 1642                     | 7.69 (br s, 1H), 7.39-7.52 (t, 2H, J=7.7 Hz)<br>6.92-7.00 (m, 3H), 6.80-6.82 (m, 2H)<br>2.13 (br s, 3H), 2.09 (br s, 3H)                            |

a) O espectro de RMN <sup>1</sup>H desta amostra foi medido em DMSO-d<sub>6</sub>

# EXEMPLO 11

## Benzilamino-5,6-dimetil-1,4-benzoquinona

A uma solução de 2,3-dimetil-1,4-benzoquinona (2,72 g; 20 mmol) em metanol (50 ml) foi adicionada benzilamina (2,14 g; 12 mol) à temperatura ambiente. Após agitação durante uma hora, o solvente foi removido e o resíduo foi purificado por uma cromatografia em coluna sobre gel de sílica (250 g; eluindo com hexano/acetato de etilo). A recristalização a partir de acetato de etilo e de éter diisopropílico deu agulhas castanhas do composto mencionado em título (0,82 g; 34 %); p.f. 110-111 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36-7,26 (5H, m, ph-H x 5); 5,93 (1H, br s, NH); 5,48 (1H, s, H-3); 4,28 (2H, d,  $J=5,9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 2,03 (3H, br s,  $\text{CH}_3$ ); 2,00 (3H, br s,  $\text{CH}_3$ ).

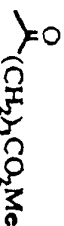
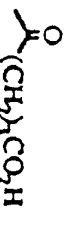
IV (KBr) nu 3300; 1670; 1650.

De modo semelhante, foram preparados os compostos seguintes:

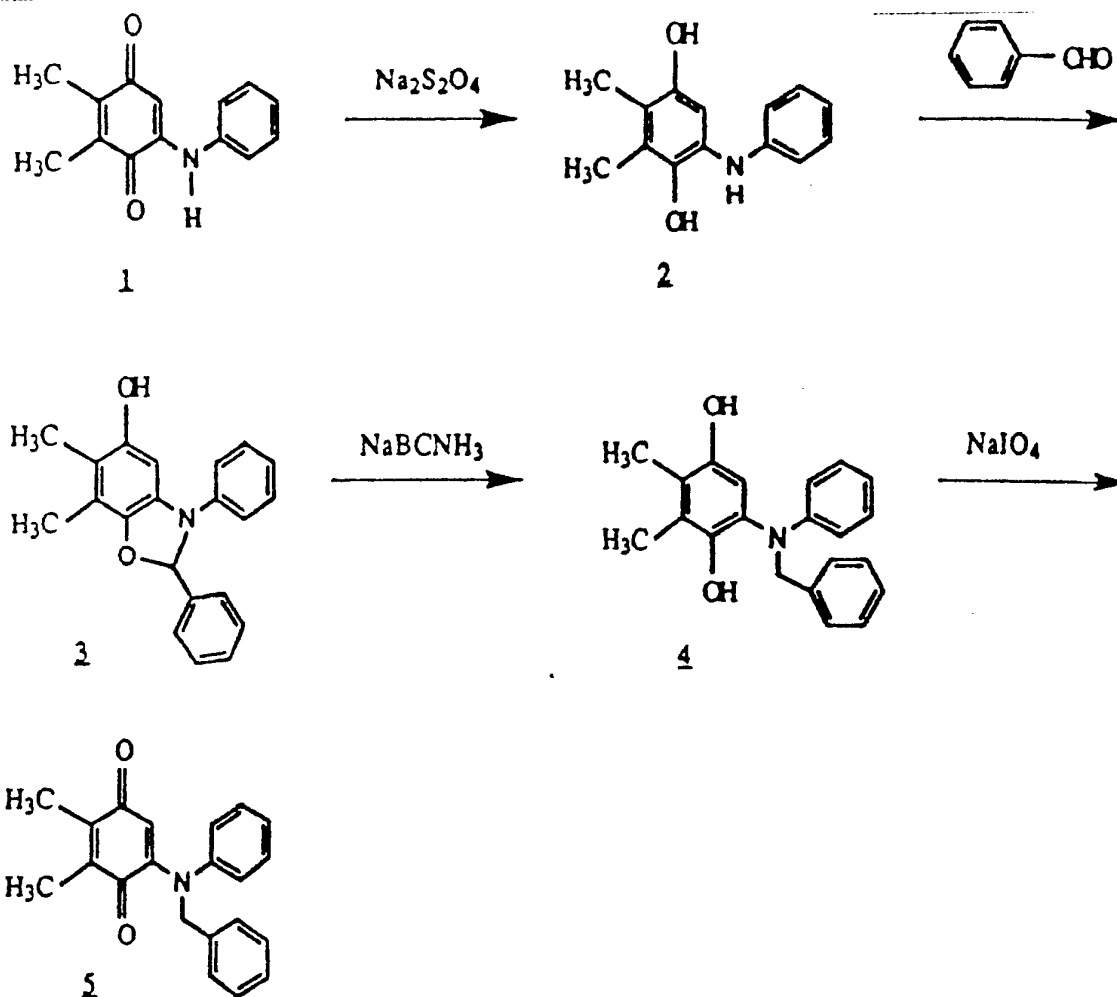
11/11/11

| Exemplo No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                      | p. f.         | IR(KBr, cm <sup>-1</sup> )           | <sup>1</sup> H NMR(270MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12          | H              | H              |                                                     | 147- 148 °C   | 3380, 1660, 1640<br>1600             | 7.38 (dd, 1H, J= 1, 2 Hz)<br>6.34 (dd, 1H, J= 2, 3 Hz)<br>6.28 (dd, 1H, J= 1, 3 Hz), 5.86 (br s, 1H)<br>5.55 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, J=6 Hz)<br>2.03 (br s, 3H), 1.99 (br s, 3H)<br>5.54 (br s, 1H), 5.44 (s, 1H)<br>3.15 (m, 1H), 2.04 (br d, 3H, J=1 Hz)<br>1.98 (br d, 3H, J=1 Hz), 1.98-2.04 (m, 2H)<br>1.50-1.74 (m, 3H), 1.21-1.38 (m, 5H)<br>5.89 (br s, 1H), 5.45 (s, 1H)<br>4.10 (ddd, 1H, J=4, 7, 14 Hz)<br>3.74-3.94 (m, 2H)<br>3.22 (ddd, 1H, J=4, 6, 14 Hz)<br>3.07 (ddd, 1H, J=6, 7, 14 Hz)<br>2.04 (br s, 3H), 1.98 (br s, 3H)<br>1.88-2.10 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 2H)<br>5.61 (br s, 1H), 5.42 (s, 1H)<br>3.65 (t, 2H, J=6 Hz), 3.08 (q, 2H, J=6 Hz)<br>2.04 (br s, 3H), 1.98 (br s, 3H)<br>1.38-1.72 (m, 8H)<br>5.91 (br s, 1H), 5.45 (s, 1H)<br>3.68-3.80 (m, 4H), 3.58-3.62 (m, 2H)<br>3.28 (q, 2H, J= 6 Hz), 2.04 (br s, 3H)<br>1.99 (br s, 3H), 1.87 (t, 1H, J= 6Hz)<br>5.60 (br s, 1H), 5.43 (s, 1H)<br>3.10 (q, 2H, J=7 Hz), 2.38 (t, 2H, J=7Hz)<br>2.04 (br s, 3H), 1.98 (br s, 3H)<br>1.61-1.74 (m, 4H), 1.40-1.49 (m, 2H)<br>5.56 (br s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.68 (s, 3H)<br>3.08 (q, 2H, J=7 Hz), 2.33 (t, 2H, J=7 Hz)<br>2.04 (br s, 3H), 1.98 (br s, 3H)<br>1.56-1.72 (m, 4H), 1.36-1.50 (m, 2H)<br>7.24-7.39 (m, 5H), 5.73 (br s, 1H)<br>4.63 (d, 2H, J=6 Hz), 2.05 (s, 3H)<br>2.03 (br s, 3H), 1.98 (br s, 3H) |
| 13          | H              | H              |                                                     | 112- 113 °C   | 3380, 2950, 2860<br>1660, 1640, 1600 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 14          | H              | H              |                                                     | 92- 94 °C     | 1670, 1640, 1600<br>1520             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 15          | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -OH                 | 68- 71 °C     | 3400, 2950, 2870<br>1660, 1640, 1600 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 16          | H              | H              |                                                     | 82.0- 83.5 °C | 3380, 2930, 2870<br>1660, 1640, 1600 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 17          | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H  | 98- 99 °C     | 3400, 3280, 1740<br>1680, 1640, 1600 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 18          | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> Me | 70- 72 °C     | 3250, 2950, 1740<br>1660, 1640, 1600 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 19          | Me             | H              |                                                     | 103- 104 °C   | 3380, 1640, 1580<br>1510             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

11/11/11

| Example No. | R <sup>1</sup>                                                                    | R <sup>2</sup>                                                      | R <sup>3</sup>                                                                     | P. f.             | IR(KBr, cm <sup>-1</sup> )     | <sup>1</sup> H NMR(270MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ)                                                                                                                   |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20          | H                                                                                 | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N |                                                                                    | 108.0-109.9 °C    | 3350, 1742, 1650<br>1610       | 8.42 (br d, 1H, J=4 Hz)<br>7.52 (ddd, 1H, J=9.1, 7.3, 2.2 Hz)<br>6.62-6.69 (m, 2H), 5.76 (s, 1H)<br>3.68-3.73 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H)<br>2.01 (s, 6H).           |
| 21          | CO <sub>2</sub> Me                                                                | H                                                                   |  | 134- 136 °C       | 3270, 1720, 1590<br>1510       | 7.88 (br s, 1H), 7.09-7.40 (m, 5H)<br>3.21 (s, 3H), 2.10 (br d, 3H)<br>2.07 (br d, 3H)                                                                              |
| 22          | CO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                                   | H                                                                   |   | 188- 200 °C       | 3300(br), 1670<br>1570(br)     | 13.40 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H)<br>7.21-7.09 (m, 5H), 5.54 (br s, 1H)<br>2.08 (br s, 3H), 1.94 (br s, 3H)                                                         |
| 23          |  | H                                                                   |   | 104- 104.5 °C     | 1750, 1660, 1600<br>1590       | 7.03-7.40 (m, 6H), 3.67 (s, 3H)<br>3.07 (t, 2H, J=7 Hz), 2.38 (t, 2H, J=7 Hz)<br>2.08 (br s, 3H), 1.96 (br s, 3H)<br>1.95 (quin, 2H, J=7 Hz)                        |
| 24          |  | H                                                                   |   | 157- 159 °C       | 1720, 1670, 1600<br>1580, 1300 | 12.56 (br s, 1H), 7.24-7.40 (m, 3H)<br>7.03-7.08 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J=7 Hz)<br>2.43 (t, 2H, J=7 Hz), 2.08 (br s, 3H)<br>1.96 (br s, 3H), 1.93 (quin, 2H, J=7 Hz) |
| 25          | CH <sub>2</sub> OH                                                                | H                                                                   | Me                                                                                 | 131- 133 °C (dec) | 3460, 3360, 1590<br>1530       | 4.63 (d, 2H, J=7 Hz), 3.25 (d, 3H, J=6 Hz)<br>2.28 (t, 1H, J=7 Hz), 2.05 (br d, 3H)<br>1.99 (br s, 3H)                                                              |

EXEMPLO 26



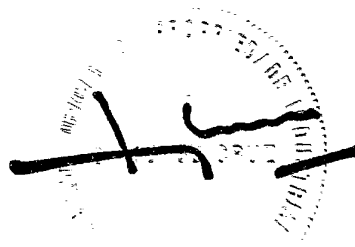
A uma solução agitada de 2-anilino-5,6-dimetilbenzoquinona (1) (2,24 g; 0,01 mol) em éter dietílico (100 ml) foi adicionada uma solução de hidrossulfito de sódio (6,96 g; 0,04 mol) em água (20 ml). A mistura foi vigorosamente agitada durante 2,5 horas sob uma atmosfera de azoto. A camada orgânica foi lavada com água salgada e seca sobre sulfato de magnésio. A solução foi concentrada para produzir um óleo púrpura escuro (2). A mistura foi adicionado benzeno (32 ml), benzaldeído (1,1 ml; 10,8 mmol) e uma quantidade catalítica de ácido canforsulfônico. A mistura

foi agitada durante 2 horas em refluxo sob uma atmosfera de azoto. A mistura foi lavada com solução de bicarbonato de sódio e, em seguida, com água salgada. A solução foi seca e concentrada para dar um sólido amorfo de cor ruiva escura. Este foi recristalizado a partir de etanol para dar um sólido púrpura pálido (3) (1,7 g; rendimento de 76 %). P.f. 148,5-149,0 °C.

RMN  $H^1$  (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,52-7,57 (2H, m); 7,35-7,42 (3H, m); 7,20-7,28 (2H, m); 7,07 (2H, br d,  $J=7,6$  Hz); 6,97 (1H, br t,  $J=7,6$  Hz); 6,71 (2H, s); 6,55 (1H, s); 4,33 (1H, s, OH); 2,11 (3H, s); 2,10 (3H, s).

IV (KBr) nu 1600; 1513.

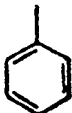
A uma solução agitada do acetal (3) (1 g; 3 mmol) em ácido acético (4 ml) foi adicionado cianoboro-hidreto de sódio (300 mg; 4,7 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 20 minutos e, em seguida, foi extraída com éter. O extracto foi lavado com água salgada e seco sobre sulfato de magnésio. A solução foi concentrada in vacuo para produzir um óleo de cor ruiva pálida (4) (1 g). Esta hidroquinona foi dissolvida em metanol (10 ml) e, em seguida, foi adicionado iodato de sódio (1 g; 5 mmol) em água (10 ml). A mistura foi agitada durante 2 horas. A esta mistura foi adicionado periodato de sódio (600 mg; 2,8 mmol) de maneira a completar a oxidação. A mistura foi agitada durante 1 minuto e, em seguida, a mistura foi diluída com água (50 ml) e acetato de etilo (100 ml). A camada orgânica separada foi lavada com água salgada e seca sobre sulfato de magnésio. A solução foi concentrada in vacuo para produzir um óleo de cor ruiva (aprox. 500 mg). Uma cromatografia em coluna sobre gel de sílica, eluindo com hexano/acetato de etilo (20/1 - 15/1), seguida por cristalização a partir de hexano/éter diisopropílico,



deu um pó de cor ruiva (100 mg; rendimento de 12 %). Pf. 119,4--  
-119,8 °C.

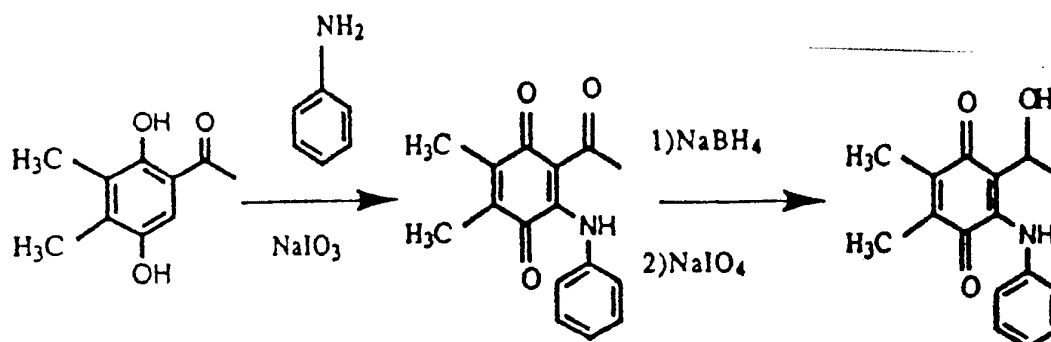
RMN  $H^1$  (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,37-7,15 (8H, m); 7,08  
(2H, br d,  $J=7,6$  Hz); 5,83 (1H, s); 4,94 (2H,  
s); 1,98 (3H, br s); 1,92 (3H, br s).

IV (KBr) nu 1672; 1649; 1629.

| Exemplo | No.             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                                                      | R <sup>3</sup>                                      | p. f.       | IR(KBr, cm <sup>-1</sup> ) | <sup>1</sup> H NMR(270MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|-----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | 27              | H              |  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H  | 95.8-96.2°C | 3450, 1730, 1678<br>1650   | 7.58 (t, 2H, J=7.9 Hz), 7.23 (t, 1H, J=7.9 Hz)<br>7.03 (d, 2H, J=7.9 Hz), 5.74 (s, 1H, H-3)<br>3.65 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.33 (t, 2H, J=7.3 Hz)<br>2.00 (br s, 3H), 1.91 (br s, 3H)<br>1.55-1.72 (m, 4H), 1.29-1.43 (m, 2H)<br>7.36 (t, 2H, J=7.8 Hz), 7.23 (t, 1H, J=7.8 Hz)<br>7.05 (d, 2H, J=7.8 Hz), 3.65 (s, 3H)<br>3.65 (t, 2H, J=7.8 Hz)<br>2.28 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.00 (br s, 3H) |
|         | 28 <sup>b</sup> | H              |    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> Me | oil         | 1742, 1670, 1647<br>1618   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

b) O espectro de IV desta amostra foi medido na forma de líquido puro

# EXEMPLO 29



A uma suspensão agitada de 2-acetil-5,6-dimetil-hidroquinona (1,8 g; 10 mmol) em metanol/água (1:2; 396 ml) foi adicionada anilina (2,48 g; 26,6 mol) em metanol (33 ml). A mistura tornou-se a maior parte das vezes uma solução límpida amarela. A mistura foi adicionado iodato de sódio em água quente (67 ml) e foi agitada durante 24 horas. O precipitado resultante foi recolhido por filtração com sucção e extraído com acetato de etilo e água. A filtração foi concentrada até 300 ml e, em seguida, extraída com acetato de etilo (200 ml x 2). O extracto foi lavado com água salgada. Os extractos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e, em seguida, concentrados. Uma cromatografia em coluna sobre gel de sílica, eluindo com hexano/acetato de etilo (20:1 - 10:1), produziu a fracção desejada. Esta foi concentrada in vacuo para se produzir um pó de cor castanha-ruiva (2,8 g). Este foi recristalizado a partir de etanol para se obterem agulhas de cor castanha-ruiva (2,0 g; 74,3 %). Pf. 115,4-116,3 °C.

RMN  $H^1$  (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12,97 (1H, br s); 7,22-7,41 (32H, m); 7,06 (2H, d,  $J=6,8$  Hz); 2,63 (3H, s); 2,10 (3H, br s); 1,96 (3H, br s).

IV (KBr) nu 1675; 1625; 1605.

A uma suspensão agitada de 3-acetil-2-anilino-5,6-dimetil-1,4-benzoquinona (700 mg; 2,6 mmol) em tetra-hidrofurano/água (5:4; 12,5 ml) foi adicionado boro-hidreto de sódio (197 mg; 5,2 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Foram adicionados ácido clorídrico 1 N (1 ml) e acetato de etilo (50 ml) e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio e água salgada. A solução foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada in vacuo até dar um óleo vermelho pálido. Este produto foi dissolvido em metanol (7 ml). A solução foi adicionado periodato de sódio em água à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 5 minutos e, em seguida, extraída com acetato de etilo (50 ml) e lavada com água salgada (10 ml x 4). A solução foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada in vacuo até dar um óleo vermelho escuro. Este foi sujeito a uma coluna de gel de sílica eluída com acetato de etilo/hexano (1:3,5). A fracção de cor vermelha desejada foi cristalizada a partir de hexano/éter diisopropílico para dar um pó vermelho do composto mencionado em título (380 mg; rendimento de 54 %). Pf. 101,2-101,6 °C.

RMN  $H^1$  (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,07-7,41 (6H, m); 4,40-4,53 (1H, m); 3,77 (1H, d,  $J=11$  Hz); 2,05 (3H, s); 2,04 (3H, s); 1,29 (3H, d,  $J=6,6$  Hz).

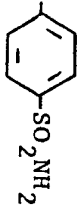
IV (KBr) nu 3500; 3200; 1600.

De modo semelhante, foram preparados os compostos seguintes:

| Example No.     |  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | p. f.             | IR(KBr, cm <sup>-1</sup> ) | <sup>1</sup> H NMR(270MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|--|----------------|----------------|----------------|-------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30              |  |                | H              |                | 103- 105 °C       | 3550, 3350, 1640<br>1590   | 7.07-7.42 (m, 6H), 4.13 (d, 2H, J=7 Hz)<br>2.73 (t, 1H, J=7 Hz), 2.08 (br s, 3H),<br>2.06 (br s, 3H)<br>7.70 (br s, 1H), 7.28 (br t, 2H, J=7.4 Hz)<br>7.08 (br t, 1H, J=7.4 Hz)<br>6.90 (br d, 2H, J=7.4 Hz)<br>5.15 (q, 1H, J=7.0 Hz)<br>4.71 (dd, 2H, J=9.2, 6.6 Hz)<br>3.55-3.77 (m, 2H), 3.48-3.54 (m, 2H)<br>3.36 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)<br>1.97 (s, 3H), 1.40 (d, 3H, J=7.0 Hz)<br>7.26-7.41 (m, 3H), 7.12-7.26 (m, 3H)<br>4.24 (dt, 1H, J=5, 11 Hz)<br>3.76 (d, 1H, J=11 Hz), 3.62 (s, 3H)<br>2.13 (t, 2H, J=7 Hz), 2.04 (s, 6H)<br>1.72-1.82 (m, 1H), 1.48-1.62 (m, 2H)<br>1.22-1.38 (m, 1H)<br>7.12 (m, 6H), 4.23 (br s, 1H)<br>3.82 (br s, 1H), 2.16 (t, 2H, J=7 Hz)<br>2.04 (s, 6H), 1.75-1.85 (m, 2H)<br>1.48-1.63 (m, 2H), 1.23-1.36 (m, 2H) |
| 31 <sup>b</sup> |  |                | H              |                | oil               | 3300, 1668, 1650<br>1600   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 32 <sup>b</sup> |  |                | H              |                | oil               | 3320, 1730, 1650<br>1590   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 33              |  |                | H              |                | 141- 143 °C (dec) | 1700, 1660, 1580<br>1510   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

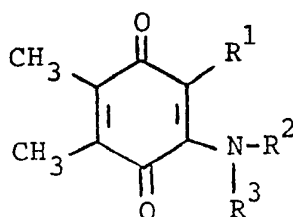
b) O espectro de IV desta amostra foi medido na forma de líquido puro

11/11/11

| <u>Example No.</u> | <u>R<sup>1</sup></u>                                                               | <u>R<sup>2</sup></u> | <u>R<sup>3</sup></u>                                                                | <u>m.p., °C</u> | <u>IR(KBr, cm<sup>-1</sup>)</u>          | <u><sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO, delta)</u>                                                                       |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 34                 | H                                                                                  | H                    |  | 224-225         | 3370, 3300, 1660, 1640, 1610, 1590, 1530 | 9.10(br, s, 1H), 7.80 (d, 2H, J=9Hz), 7.51(d, 2H, J=9Hz), 7.30(br, s, 2H), 6.09(s, 1H), 1.99(s, 3H), 1.97 (s, 3H)     |
| 35                 |  | H                    |    | 203-204         | 3390, 3270, 1673, 1603, 1583, 1553       | 10.84(br, s, 1H), 7.72 (d, 2H, J=9Hz), 7.35(br, s, 2H), 7.28 (d, 2H, J=9Hz), 2.29 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) |

# REIVINDICAÇÕES:

18. - Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura:



ou de um seu sal por adição de ácido farmacêuticamente aceitável em que

$R^1$  representa hidrogénio, alquilo que tem de um até cinco átomos de carbono, cicloalquilo que tem de três até sete átomos de carbono, fenilalquilo que tem de sete até nove átomos de carbono,  $-COR^4$  onde

$R^4$  representa alquilo que tem de um até cinco átomos de carbono, fenilo, hidroxí, amino, alcoxi que tem de um até cinco átomos de carbono,  $\Omega$ -carboxialquilo que tem de dois até cinco átomos de carbono,  $\Omega$ -alcoxi-carbonilalquilo que tem de três até oito átomos de carbono, ou  $-CH(OZ)R^B$  onde

$R^B$  representa hidrogénio, alquilo que tem de um até três átomos de carbono,  $\Omega$ -carboxialquilo que tem de dois até cinco átomos de carbono ou  $\Omega$ -alcóxicarbonilo que tem de três até oito átomos de carbono e

Z representa hidrogénio ou metoxietoximetilo;

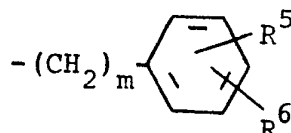
$R^2$  representa hidrogénio ou fenilo;

$R^3$  representa

(a) cicloalquilo que tem de três até sete átomos de carbono,

(b) cicloalquilalquilo que tem de cinco até sete átomos de carbono o qual contém facultativamente um átomo de oxigénio, enxofre ou azoto como membro do anel,

(c) uma porção de fórmula



em que

$m$  é um inteiro de 0 até 3 e

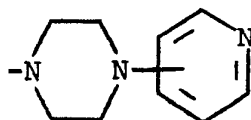
$R^5$  e  $R^6$  representam, cada um deles, hidrogénio, halo, carboxi, carbamóilo, carboalcoxi que tem de dois até quatro átomos de carbono, alcóxicarbonilmetilo que tem de três até cinco átomos de carbono ou sulfamóilo,

ou  
(d) alquilo substituído de fórmula  $R^7$ -alquilo em que o referido alquilo contém de cinco até doze átomos de carbono e

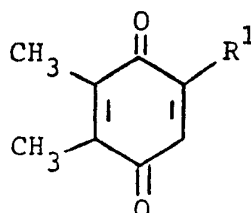
$R^7$  representa hidroxí, carboxi, carboalcoxi que tem de dois até quatro átomos de carbono, hidroxialcoxi que tem de dois até quatro átomos de carbono ou furilo;

e

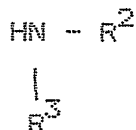
$R^2$  e  $R^3$ , quando considerados conjuntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, formam uma estrutura de fórmula



caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula de estrutura II:



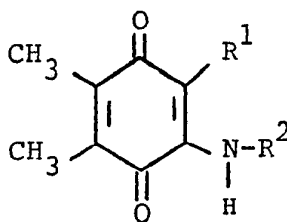
com um composto de fórmula



onde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  são definidos do mesmo modo que anteriormente, na presença de um agente de oxidação num solvente inerte na reacção à temperatura ambiente até a reacção estar substancialmente completa.

2a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente de oxidação ser o reagente de partida benzoquinona, de fórmula de estrutura II, em excesso.

3a. Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura



ou de um seu sal por adição de ácido farmacêuticamente aceitável em que

$R^1$  representa hidrogénio, alquilo que tem de um até cinco átomos de carbono, cicloalquilo que tem de três até sete átomos de carbono, fenilalquilo que tem de sete até nove átomos de carbono,  $-COR^4$  onde

$R^4$  representa alquilo que tem de um até cinco átomos de carbono, fenilo, hidroxil, amino, alcoxi que tem de um até cinco átomos de carbono,  $\Omega$ -carboxialquilo que tem de dois até cinco átomos de carbono,  $\Omega$ -alcoxi-carbonilalquilo que tem de três até oito átomos de carbono

ou  $-CH(OZ)R^B$  onde

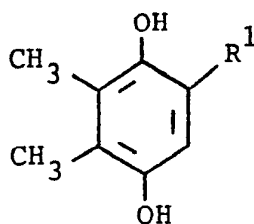
$R^B$  representa hidrogénio, alquilo que tem de um até três átomos de carbono,  $\Omega$ -carboxialquilo que tem de dois até cinco átomos de carbono ou  $\Omega$ -alcoxicarbonilo que tem de três até oito átomos de carbono e

Z representa hidrogénio ou metoxietoximetilo;

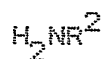
e

$R^2$  representa hidrogénio ou fenilo,

caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula de estrutura



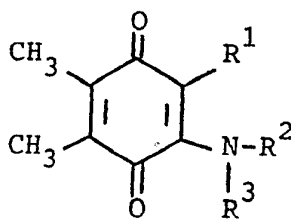
com um composto de fórmula



onde  $R^1$  e  $R^2$  são definidos do mesmo modo que anteriormente, na presença de um agente de oxidação num solvente inerte na reacção à temperatura ambiente até a reacção estar substancialmente completa.

43. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o agente de oxidação ser iodato de sódio, periodato de sódio, clorato de sódio ou dióxido de manganês.

53. Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura:



ou de um seu sal por adição de ácido farmacêuticamente aceitável em que

$R^1$  representa hidrogénio, alquilo que tem de um até cinco átomos de carbono, cicloalquilo que tem de três até sete átomos de carbono, fenilalquilo que tem de sete até nove átomos de carbono,  $-COR^4$  onde

$R^4$  representa alquilo que tem de um até cinco átomos de carbono, fenilo, hidroxí, amino, alcoxi que tem de um até cinco átomos de carbono,  $\Omega$ -carboxialquilo que tem de dois até cinco átomos de carbono,  $\Omega$ -alcoxi-carbonilalquilo que tem de três até oito átomos de carbono

ou  $-CH(OZ)R^8$  onde

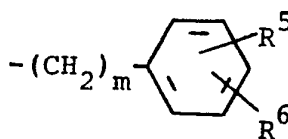
$R^8$  representa hidrogénio, alquilo que tem de um até três átomos de carbono,  $\Omega$ -carboxialquilo que tem de dois até cinco átomos de carbono, ou  $\Omega$ -alcoxicarbonilo que tem de três até oito átomos de carbono e

Z representa hidrogénio ou metoxietoximetilo;

$R^2$  representa hidrogénio ou fenilo;

e

$R^3$  representa  $RCH^2$  em que  $RCH^2$  é uma porção de fórmula



em que

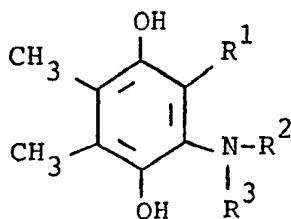
$m$  é um inteiro de 0 até 3 e

$R^5$  e  $R^6$  representam, cada um deles, hidrogénio, halo, carboxi, carbamoilo, carboalcoxi que tem de dois até quatro átomos de carbono, alcoxicarbonilmetilo que tem de três até cinco átomos de carbono ou sulfamoilo,

ou alquilo substituído de fórmula  $R^7$ -alquilo em que o referido alquilo contém de cinco até doze átomos de carbono e

$R^7$  representa hidroxi, carboxi, carboalcoxi que tem de dois até quatro átomos de carbono, hidroxi-alcoxi que tem de dois até quatro átomos de carbono ou furilo,

caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula de estrutura:



onde  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  são definidos do mesmo modo que anteriormente, com um agente de oxidação num solvente inerte na reacção à temperatura ambiente até a reacção estar substancialmente completa.

62. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o agente de oxidação ser cloreto férrico, dióxido de manganês, periodato de sódio ou iodato de sódio.

Lisboa, 21 de Janeiro de 1991

**J. PEREIRA DA CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.<sup>a</sup>  
1200 LISBOA