



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL



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

CARTA PATENTE N.º PI 0011324-7

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0011324-7

(22) Data do Depósito : 02/06/2000

(43) Data da Publicação do Pedido : 14/12/2000

(51) Classificação Internacional : C07D 215/26; A61K 31/395; A61P 43/00; C07D 405/12; C07C 233/43; C07D 215/22; C07C 215/80; C07C 311/08

(30) Prioridade Unionista : 04/06/1999 GB 99 13083.3

(54) Título : Agonistas de Adrenoceptores Beta 2, Processo de Preparação dos Mesmos, seu Uso e Composição Farmacêutica compreendendo os mesmos

(73) Titular : NOVARTIS AG, Sociedade Suíça. Endereço: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suíça (CH). Cidadania: Suíça.

(72) Inventor : BERNARD CUENOUD. Endereço: Lodge 2, Novartis Horsham Research Centre Wimblerhurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Reino Unido. Cidadania: Suíça.; IAN BRUCE. Endereço: A/C Novartis Horsham Research Centre Wimblerhurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Reino Unido. Cidadania: Britânica.; ROBIN ALEC FAIRHURST. Endereço: A/C Novartis Horsham Research Centre Wimblerhurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Reino Unido. Cidadania: Britânica.; DAVID BEATTIE. Endereço: A/C Novartis Horsham Research Centre Wimblerhurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Reino Unido. Cidadania: Britânica.

Prazo de Validade : 10 (dez) anos contados a partir de 25/11/2014, observadas as condições legais.

Expedida em : 25 de Novembro de 2014.

Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes

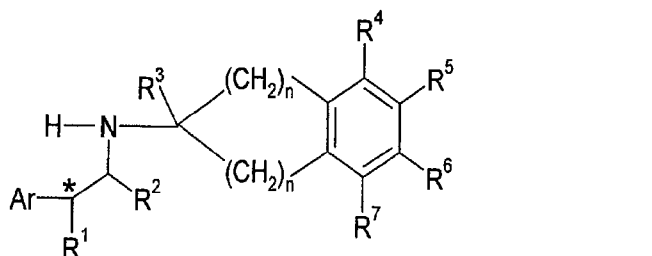


Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "AGONISTAS DE ADRENOCEPTORES BETA 2, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS".

5 Compostos Orgânicos

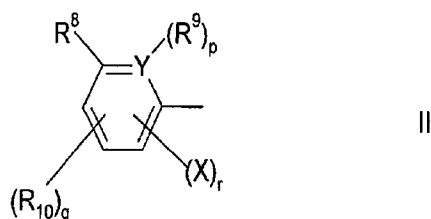
Essa invenção refere-se a compostos orgânicos, à sua preparação e a seu uso como produtos farmacêuticos.

A invenção proporciona em um aspecto um composto de fórmula



em forma livre ou em forma de sal ou solvato, onde

10 Ar é um grupo de fórmula



R¹ é hidrogênio, hidróxi ou alcóxi,

R² e R³ são, cada um independentemente, hidrogênio ou alquila,

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são, cada um independentemente, hidrogênio,

halogênio, ciano, hidróxi, alcóxi, arila, alquila, alquila substituída por um ou

15 mais átomos de halogênio ou um ou mais grupos hidróxi ou alcóxi, alquila interrompida por um ou mais heteroátomos, alquênica, trialkilsilila, carbóxi, alcoxycarbonila ou -CONR¹¹R¹² onde R¹¹R¹² onde R¹¹ e R¹² são, cada um independentemente, hidrogênio ou alquila, ou R⁴ e R⁵, R⁵ e R⁶, ou R⁶ e R⁷ juntamente com os átomos de carbono ao qual se ligam denotam um anel

20 carbocíclico ou heterocíclico,

R^8 é halogênio, $-OR^{13}$, $-CH_2OR^{13}$ ou $-NHR^{13}$ onde R^{13} é hidrogênio, alquila, alquila interrompida por um ou mais heteroátomos, $-COR^{14}$, onde R^{14} é hidrogênio,

$-N(R^{15})R^{16}$, alquila ou alquila interrompida por um ou mais heteroátomos, ou arila e R^{15} e R^{16} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila ou alquila interrompida por um ou mais heteroátomos, ou R^{13} é $-C(=NH)R^{17}$, $-SOR^{17}$ ou $-SO_2R^{17}$ onde R^{17} é alquila ou alquila interrompida por um ou mais heteroátomos, e R^9 é hidrogênio, ou R^8 é $-NHR^{18}$ onde $-NHR^{18}$ e R^9 , juntamente com os átomos de carbono ao qual se ligam, denotam um heterociclo de 5 ou 6 membros,

R^{10} é $-OR^{19}$ ou $-NHR^{19}$ onde R^{19} é hidrogênio, alquila ou alquila interrompida por um ou mais heteroátomos, ou $-COR^{20}$, onde R^{20} é $-N(R^{21})R^{22}$, alquila ou alquila interrompida por um ou mais heteroátomos, ou arila, e R^{21} e R^{22} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila ou alquila interrompida por um ou mais heteroátomos,

X é halogênio ou halometila ou alquila,
 Y é carbono ou nitrogênio,
 n é 1 ou 2,
 p é zero quando Y é nitrogênio ou 1 quando Y é carbono,
 q e r são cada um zero ou 1, a soma de $q + r$ é 1 ou 2; e
o átomo de carbono marcado com um asterisco* apresenta a configuração R ou S, ou uma mistura dos mesmos, quando
 R^1 é hidróxi ou alcóxi.

Termos usados neste relatório descritivo têm os seguintes significados:

"Alquila" denota alquila de cadeia reta ou ramificada, que poderá ser, por exemplo, C_1 a C_{10} alquila tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila de cadeia reta ou ramificada, hexila de cadeia reta ou ramificada, heptila de cadeia reta ou ramificada, nonila de cadeia reta ou ramificada ou decila de cadeia reta ou ramificada. Preferencialmente, alquila é C_1 a C_4 alquila. Alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio ou um ou mais grupos hidróxi ou alcóxi

poderão ser qualquer dos grupos C_1 a C_{10} alquila acima substituídos por um ou mais halogênio, preferencialmente flúor ou cloro, átomos, por um ou mais grupos hidróxi ou por um ou mais C_1 a C_{10} , preferencialmente C_1 a C_4 , grupos alcóxi.

5 "Alquila interrompida por um ou mais heteroátomos" denota alquila de cadeia reta ou ramificada, por exemplo, C_2 a C_{10} alquila, em que um ou mais pares de átomos de carbono são ligados a $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(=O)-$ ou $-SO_2-$, onde R é hidrogênio ou C_1 a C_{10} (preferencialmente C_1 a C_4) alquila. Tais grupos preferidos são grupos alcoxialquila, preferencialmente
10 grupos C_1 - C_4 -alcóxi- C_1 - C_4 alquila.

"Alcóxi" denota alcóxi de cadeia reta ou ramificada e poderá ser, por exemplo, C_1 a C_{10} alcóxi tais como metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butóxi ou pentóxi de cadeia reta ou ramificada, hexilóxi, heptilóxi, octilóxi, nonilóxi ou decilóxi. Preferencialmente,
15 alcóxi é C_1 a C_4 alcóxi.

"Alquenila" significa alquenila de cadeia reta ou ramificada, que poderá ser não-substituída ou substituída, por exemplo por um ou mais átomos de halogênio ou um ou mais grupos alcóxi, e que poderá ser, por exemplo, C_2 a C_{10} alquenila tais como vinila, 1-propenila, 2-propenila, 1-
20 butenila, isobutenila, ou pentenila de cadeia reta ou ramificada, hexenila, heptenila, octenila, nonenila ou decenila. Alquenila preferida é C_2 a C_4 alquenila.

"Arla" denota arila não-substituída ou substituída, por exemplo fenila ou naftila não-substituída, ou fenila ou naftila substituída por um ou
25 mais, por exemplo 1 a 4, substituintes selecionados de C_1 - C_4 alquila, hidróxi, C_1 - C_4 -alcóxi, halogênio, ou halo- C_1 - C_4 alquila. Preferencialmente, arila é fenila não-substituída ou fenila substituída por 1 a 2 substituintes selecionados de C_1 - C_4 -alquila ou halogênio.

"Alquileno" denota alquileno de cadeia reta ou ramificada que
30 poderá ser, por exemplo, C_1 - C_{10} -alquileno tais como metileno, etileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno ou decileno. Preferencialmente, alquileno é C_1 - C_4 -alquileno.

"Alquenileno" denota alquenileno de cadeia reta ou ramificada que poderá ser, por exemplo, C₂-C₁₀-alquenileno tais como vinileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno ou decenileno. Preferencialmente, alquenileno é C₂-C₄-alquenileno.

5 Na fórmula I, n é 1 ou 2, isto é, há grupos 2 ou 4 CH₂ no anel fundido ao anel indicado benzeno, de modo que o anel seja um anel de 5 ou de 7 membros.

O grupo Ar na fórmula II em que R⁸ é -NHR¹⁸ e -NHR¹⁸ e R⁹ juntamente denota um heterociclo de 5 ou 6 membros poderá ser, por exemplo,
10 um grupo em que Y é carbono, R⁸ é -NHR¹⁸ e -NHR¹⁸ e R⁹ juntamente denota

um grupo de fórmula -NH-CO-R²³ onde R²³ é um grupo alquileno, alquenileno ou alquilenóxi.

um grupo de fórmula -NH-SO₂-R²⁴ onde R²⁴ é um grupo alquilenóxi,
15 nóxi,

um grupo de fórmula -NH-R²⁵(COOR²⁶) onde R²⁵ é um grupo alquilenileno ou alquenileno e R²⁶ é alquila, ou

um grupo de fórmula -NH-CO-NH- ou -NH-CO-S-,

R¹⁰ é -OR¹⁹ onde R¹⁹ é como definido acima,

20 X é alquila,

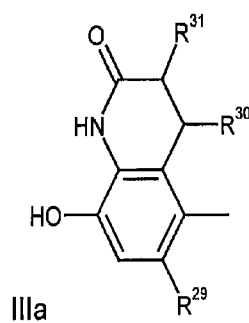
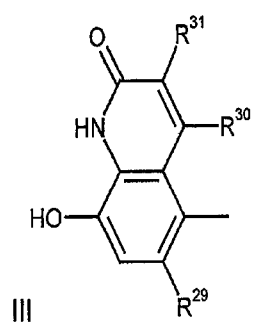
p é 1, q é 1 e r é zero ou 1.

Os grupos alquilenileno, alquenileno e alquilenóxi preferencialmente apresentam de 1 a 4 átomos de carbono.

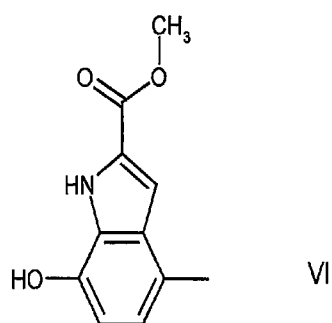
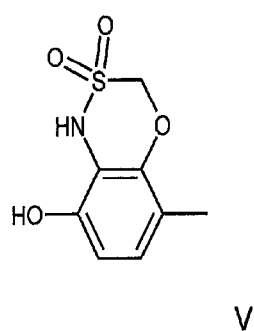
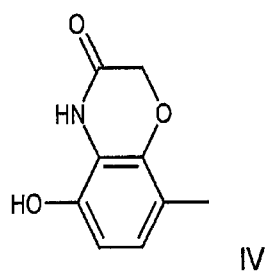
Grupos Ar de fórmula II preferidos nos quais R⁸ é -NHR¹⁸, e
25 -NHR¹⁸ e R⁹ juntamente denotam um heterociclo de 5 ou 6 membros, incluem grupos em que

Y é carbono, R⁸ é -NHR¹⁸ e -NHR¹⁸ e R⁹ juntamente denotam um grupo de fórmula -NH-CO-C(R²⁷)=C(R²⁸)- ou -NH-CO-CH₂-O- ou -NH-CO-CH₂- ou -NH-SO₂-CH₂-O- ou -NH-C(COOR²⁶)=CH- ou -NH-CO-NH- ou -NH-CO-S- onde R²⁷ e R²⁸ são, cada um independentemente, hidrogênio ou
30 C₁-C₄-alquila e R²⁶ é C₁-C₄-alquila, R¹⁰ é -OH, X é C₁-C₄-alquila, p é 1, q é 1 e r é zero ou 1.

Grupos Ar de fórmula II mais preferidos onde R^8 é $-NHR^{18}$, e $-NHR^{18}$ e R^9 juntamente denota um heterociclo de 5 ou 6 membros incluem aqueles das fórmulas

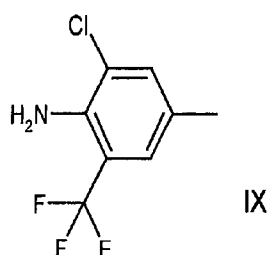
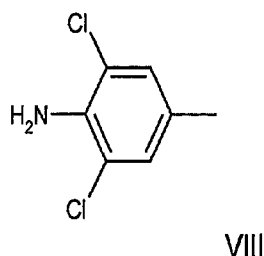


em que R^{29} , R^{30} e R^{31} são, cada um independentemente, hidrogênio ou C₁-C₄-alquila,

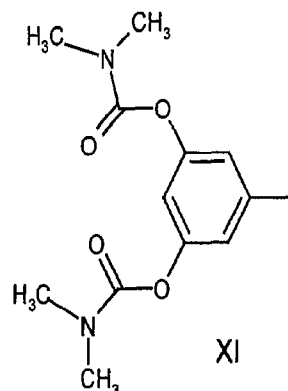
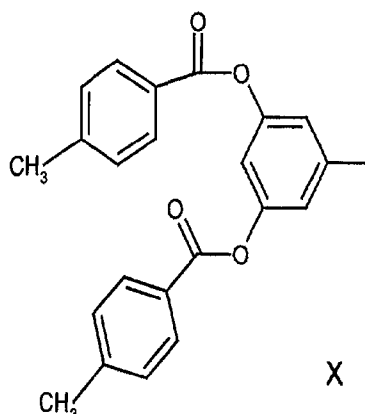


em que Z é -O-, -NH- ou -S-,

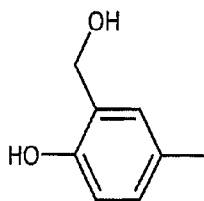
O grupo Ar de fórmula II em que R^8 é halogênio e R^9 é hidrogênio poderá ser, por exemplo, um grupo de fórmula II em que Y é carbono, R^8 é halogênio, preferencialmente cloro, R^9 é hidrogênio, R^{10} é -NHR¹⁸ onde
 5 R^{18} é hidrogênio ou C₁-C₄-alquila, preferencialmente hidrogênio ou metila, X é halogênio ou halometila, preferencialmente cloro ou trifluormetila, e p, q e r são cada 1. Grupos Ar preferidos entre tais grupos incluem aqueles das fórmulas



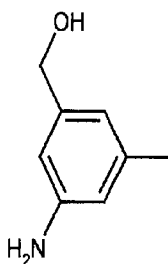
O grupo Ar de fórmula II em que R^8 é -OR¹³ e R^9 é hidrogênio
 10 poderá ser, por exemplo, um grupo de fórmula II em que Y é carbono, R^8 é -OR¹³ onde R^{13} é hidrogênio, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi-C₁-C₄-alquila, -COR¹⁴ onde R^{14} é C₁-C₄-alquila, C₆-C₁₀-arila ou -N(R¹⁵)R¹⁶ onde R^{15} e R^{16} são, cada um independentemente, hidrogênio ou C₁-C₄alquila, R^{10} é -OR¹⁹ ou -NHR¹⁹ onde R^{19} é hidrogênio, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi-C₁-C₄-alquila,
 15 ou -COR²⁰ onde R^{20} é -N(R²¹)R²², C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi-C₁-C₄-alquila ou C₆-C₁₀-arila e R^{21} e R^{22} são, cada um independentemente, hidrogênio ou C₁-C₄-alquila, p e q são cada 1 e r é zero. Grupos Ar preferidos entre tais grupos incluem aqueles das fórmulas



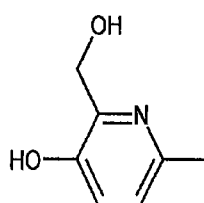
O grupo Ar de fórmula II em que R^8 é $-\text{CH}_2\text{OR}^{13}$ poderá ser, por exemplo, um grupo de fórmula II em que Y é carbono, R^8 é $-\text{CH}_2\text{OR}^{13}$ onde R^{13} é hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila, ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcóxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila, R^9 é hidrogênio, R^{10} é $-\text{OR}^{19}$ onde R^{19} é hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcóxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila ou R^{10} é $-\text{NHR}^{19}$ onde R^{19} é hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila ou $-\text{COR}^{20}$ onde R^{20} é $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -arila ou $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$ onde R^{21} e R^{22} são, cada um independentemente, hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila, p e q são cada 1 e r é zero; ou um grupo de fórmula II em que Y é nitrogênio, R^8 é $-\text{CH}_2\text{OR}^{13}$ onde R^{13} é hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcóxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila, R^{10} é $-\text{OR}^{19}$ onde R^{19} é hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcóxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila, p e r são zero e q é 1. Grupos Ar preferidos entre tais grupos incluem aqueles das fórmulas



XII

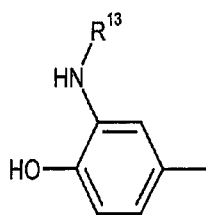


XIII



XIV

O grupo Ar de fórmula II em que R^8 é $-NHR^{13}$ poderá ser, por exemplo, um grupo de fórmula II em que Y é carbono, R^8 é $-NHR^{13}$ onde R^{13} é hidrogênio, C_1 - C_{10} alquila, C_1 - C_{10} alquila interrompida por 1 a 3 heteroátomos, $-COR^{14}$ onde R^{14} é hidrogênio, C_1 - C_{10} -alquila ou C_1 - C_{10} -alquila interrompida por 1 a 3 heteroátomos, ou R^{13} é $-C(=NH)R^{17}$, $-SOR^{17}$ ou $-SO_2R^{17}$ onde R^{17} é C_1 - C_{10} -alquila ou C_1 - C_{10} -alquila interrompida por 1 a 3 heteroátomos, R^9 é hidrogênio, R^{10} é $-OR^{18}$ onde R^{18} é hidrogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -alcóxi- C_1 - C_4 alquila, p e q são cada 1 e r é zero. Grupos Ar preferidos entre tais grupos incluem aqueles de fórmula



XV

especialmente aqueles onde R^{13} é hidrogênio, C_1 - C_4 -alquila, $-COR^{14}$ onde R^{14} é hidrogênio ou C_1 - C_4 -alquila, ou R^{13} é $-SO_2R^{17}$ onde R^{17} é C_1 - C_4 -alquila.

Grupos Ar especialmente preferidos são aqueles de fórmulas III, IV, V, XII e XV como definidos acima.

- 5 O grupo R^1 na fórmula I poderá ser, por exemplo, hidrogênio, hidróxi ou C_1 - C_4 -alcóxi tais como metóxi, etóxi, isopropóxi, n-butóxi ou terc-butóxi. Preferencialmente, R^1 é hidróxi.

Onde R^1 é hidróxi ou alcóxi, o átomo de carbono na fórmula I marcado com um asterisco* preferencialmente, apresenta a configuração R.

- 10 Os grupos R^2 e R^3 na fórmula I poderão ser, por exemplo, cada um independentemente, hidrogênio ou C_1 - C_4 -alquila, por exemplo, metila ou etila. Na maioria das modalidades preferidas da invenção, R^2 é hidrogênio e R^3 é hidrogênio ou metila.

- Os grupos R^4 , R^5 , R^6 e R^7 na fórmula I poderão ser, por exemplo, cada um independentemente, hidrogênio, cloro, flúor, clorometila, trifluormetila, hidróxi, C_1 - C_{10} -alcóxi, C_1 - C_{10} -alquila, C_1 - C_{10} -alquila interrompida por um ou mais átomos de oxigênio ou enxofre ou um ou mais grupos NH, SO ou SO_2 , C_2 - C_4 -alquenila, trimetilsilila, trietilsilila, fenila, carbóxi, C_1 - C_4 -alcoxicarbonila, $-CONR^{11}R^{12}$ (onde R^{11} e R^{12} são, cada um independentemente hidrogênio ou C_1 - C_4 -alquila), ou R^4 e R^5 , R^5 e R^6 ou R^6 e R^7 , juntamente com os átomos de carbono ao qual se ligam, poderão denotar um anel carbocíclico de 5 ou 6 membros, que é preferencialmente um anel cicloalifático que é preferencialmente saturado, ou um anel heterocíclico O de 5 ou 6 membros contendo um ou dois átomos de oxigênio. Preferencialmente, R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são cada um hidrogênio ou são tais que o anel benzeno ao qual se ligam é simetricamente substituído, isto é, ou (a) R^4 e R^7 são idênticos e R^5 e R^6 são idênticos ou juntamente denotam um anel simétrico, ou (b) R^4 e R^5 juntamente e R^6 e R^7 juntamente denotam anéis idênticos. Mais preferencialmente, R^4 e R^7 são idênticos e são cada um hidrogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -alcóxi, e cada R^5 e R^6 são idênticos e são cada um hidrogênio, C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -alcóxi ou C_1 - C_4 -alcóxi- C_1 - C_4 -alquila, ou R^5 e R^6 juntamente denotam $-(CH_2)_s-$ ou $-O(CH_2)_tO-$ onde s é 3 ou 4 e t é 1
- 15
- 20
- 25
- 30

ou 2.

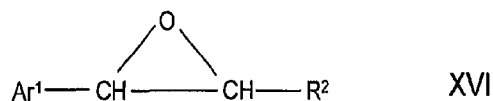
Compostos da invenção especialmente preferidos incluem compostos de fórmula I em que Ar é um grupo de fórmula III, IV, V, XII ou XV, R¹ é hidróxi, R² e R³ são hidrogênio, e R⁴ e R⁷ são idênticos e são cada um hidrogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-alcóxi, e cada R⁵ e R⁶ são idênticos e são cada um hidrogênio, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi ou C₁-C₄-alcóxi-C₁-C₄-alquila, ou R⁵ e R⁶ juntamente denotam -(CH₂)₄- ou -O(CH₂)₂O-, em forma livre ou forma de sal ou solvato. Em tais compostos, o átomo de carbono na fórmula I marcado com um asterisco*, preferencialmente apresenta a configuração R. Compostos específicos especialmente preferidos são aqueles descritos nos Exemplos adiante.

Os compostos de fórmula (I) são capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do composto de fórmula I incluem aqueles de ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos halídricos tais como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido benzóico, ácido o-hidroxibenzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido p-clorobenzóico, ácido difenilacético, ácido trifenilacético, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, hidroxíácidos alifáticos tais como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico, ácidos dicarboxílicos tais como ácido fumárico, ácido maléico ou ácido succínico, e ácidos sulfônicos tais como ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico. Esses sais poderão ser preparados a partir de compostos de fórmula I através de procedimentos conhecidos de formação de sal.

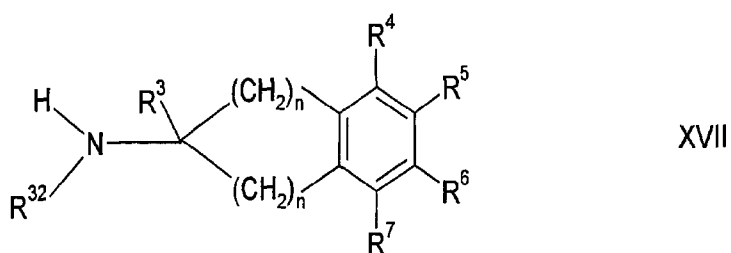
Solvatos adequados são solvatos farmaceuticamente aceitáveis, preferencialmente hidratos.

A presente invenção também proporciona um processo para a preparação de compostos de fórmula I em forma livre ou forma de sal ou solvato. Eles podem ser preparados por um processo que compreende:

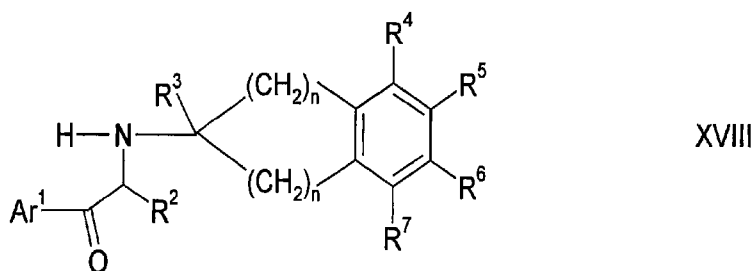
- (a) para a preparação de um composto onde R^1 é hidróxi,
 (i) reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula



- 5 onde Ar^1 é Ar como definido acima ou uma forma protegida do composto, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e n são como definidos acima e R^{32} é hidrogênio, ou um grupo protetor de amina, ou
 (ii) reduzir um composto de fórmula



- onde Ar^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são como definidos acima, para converter o grupo ceto indicado em $-\text{CH}(\text{OH})-$; ou
 10 (b) para a preparação de um composto onde R^1 é hidrogênio, reduzir um composto de fórmula I correspondente onde R^1 é hidróxi; ou
 (c) para a preparação de um composto de fórmula I onde R^1 é alcóxi, (i) O-alkilar um composto de fórmula I correspondente onde R^1 é hidróxi, ou (ii) reagir um composto correspondente que apresenta uma
 15 metade de saída em lugar de R^1 com um álcool de fórmula R^1H onde

R¹ é alcóxi;

e, opcionalmente, converter um composto de fórmula I resultante sob forma protegida em um composto correspondente sob forma não-protégida;

- 5 e recuperar o composto de fórmula I resultante em forma livre ou forma de sal ou solvato.

A variante de processo (a) (i) poderá ser realizada usando procedimentos conhecidos para reações de epóxido-amina. Ela é convenientemente realizada sem um solvente ou em um solvente inerte, por exemplo,
10 um hidrocarboneto tal como tolueno ou um álcool tal como n-butanol. A temperatura de reação é convenientemente de 25°C a 200°C, preferencialmente de 80°C a 150°C. A temperatura poderá ser alcançada através de aquecimento convencional ou por irradiação de microondas.

A variante de processo (a) (ii) poderá ser realizada usando métodos convencionais, por exemplo através de reação com boridreto de sódio
15 sob condições convencionais.

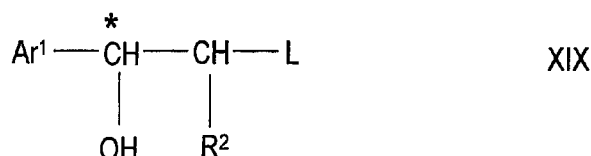
A variante de processo (b) poderá ser realizada usando procedimentos conhecidos para redução de álcoois secundários a hidrocarbonetos. A variante de processo (c) (i) poderá ser realizada usando procedimentos conhecidos para O-alquilação, por exemplo através de reação com
20 um agente de alquilação tal como haleto de alquila sob condições conhecidas. A variante de processo (c) (ii) poderá ser efetuada usando procedimentos conhecidos para reações de deslocamento benzílico, sendo a meta-de de saída, por exemplo, tosilato, mesilato, halogênio ou hidróxi.

25 Compostos de fórmula I em forma livre poderão ser convertidos em formas de sal ou solvato e vice-versa, de maneira convencional.

Compostos da invenção poderão ser recuperados da mistura reacional e purificados de maneira convencional. Isômeros, tais como enantiômeros, poderão ser obtidos de maneira convencional, por exemplo, através de cristalização fracionária ou síntese assimétrica de materiais de parti-
30 da correspondentes assimetricamente substituídos, por exemplo, opticamente ativos.

Compostos de fórmula XVI são compostos conhecidos ou podem ser preparados por processos análogos àqueles usados para a preparação dos compostos conhecidos, por exemplo os procedimentos descritos *in Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 1563-1566. Compostos de fórmula XVI nos quais o átomo de carbono indicado pelo asterisco* é quiral

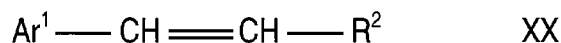
5 poderão ser preparados a partir de um composto de fórmula



onde Ar¹ e R² são como definidos acima e L é um átomo ou grupo de saída, como descrito *in* WO95/25104.

Compostos de fórmula XVI poderão alternativamente ser preparados através de epoxidação de um composto de fórmula

10



onde Ar¹ e R² são como definidos acima, utilizando procedimentos convencionais, tais como aqueles usados nos Exemplos adiante.

Compostos de fórmula XX são conhecidos ou poderão ser preparados através de métodos análogos àqueles usados para a preparação de compostos conhecidos, por exemplo aqueles usados nos Exemplos adiante.

15

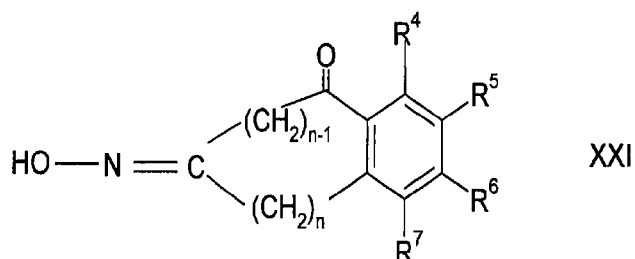
Compostos de fórmula XVII são conhecidos ou poderão ser preparados através de métodos análogos àqueles usados para a preparação dos compostos conhecidos. R³² como grupo protetor de amina na fórmula XVII poderá ser um grupo protetor conhecido, por exemplo como descrito *in Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Segunda Edição, 1991, preferencialmente benzila ou trifluoracetila.

20

Por exemplo, compostos de fórmula XVII, onde R³ é hidrogênio,

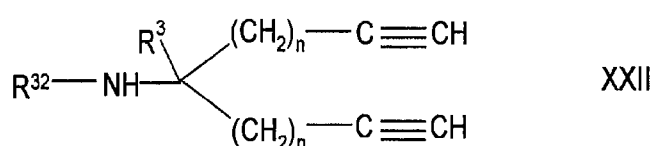
25

poderão ser preparados através de redução de uma oxima de fórmula

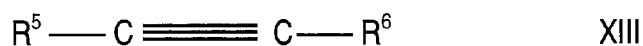


onde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e n são como definidos acima. A redução poderá ser realizada através de métodos convencionais para redução de oximas a aminas. Por exemplo, a redução poderá ser realizada através de hidrogenação catalítica, preferencialmente, usando paládio sobre carvão vegetal como catalisador. A hidrogenação poderá ser efetuada usando procedimentos conhecidos, por exemplo como descrito por R. D. Sindelar e outros, *J. Med. Chem.* (1982), 25(7), 858-864. Oximas de fórmula XXI poderão ser preparadas como descrito por Sindelar e outros, *op. cit.*, ou por procedimentos análogos.

Compostos de fórmula XVII onde R^4 e R^7 são hidrogênio podem ser preparados através de reação de um composto de fórmula



com um composto de fórmula



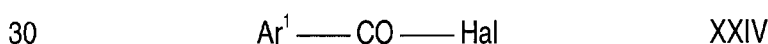
onde R^3 , R^5 , R^6 , R^{32} e n são como definidos acima. A reação poderá ser realizada na presença de um catalisador tal como cloreto de tris-(trifenilfosfino)ródio. A temperatura de reação poderá ser, por exemplo, de 60 a 120°C. A reação é convenientemente realizada em um solvente inerte, por exemplo etanol, quando a temperatura de reação é convenientemente

cerca da temperatura de refluxo do solvente. A reação poderá ser realizada utilizando procedimentos conhecidos, por exemplo como descritos *in* WO96/23760. Onde R⁵ e R⁶ são trialkilsilila, a reação entre os compostos de fórmulas XXII e XXIII poderá ser realizada na presença de um catalisador
 5 complexo metal-carbonila, por exemplo usando o procedimento descrito por K.P.C. Vollhardt e R. Hillard, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99(12), 4058, ou um procedimento análogo. Compostos de fórmula XXII poderão ser preparados como descritos *in* WO96/23760 ou através de procedimentos análogos. Compostos de fórmula XXIII são conhecidos ou poderão ser preparados
 10 através de procedimentos conhecidos.

Compostos de fórmula XVII onde R³ é alquila, particularmente metila, e n é 1, poderão ser preparados através de aminação da 2-alkilindan-1-ona correspondente usando amônia e K₃FeCN₆, por exemplo, através de procedimento de Fomum e Carlson, *Síntese* 1972, 191.

15 Compostos de fórmula XVII como definidos acima onde R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são tais que o anel benzeno ao qual se ligam é simetricamente substituído, são novos, diferentes dos compostos onde R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R³⁰ são cada um hidrogênio, onde R⁴ e R⁷ são metila ou metóxi quando R⁵, R⁶ e R³⁰ são cada um hidrogênio, e onde R⁴, R⁷ e R³⁰ são hidrogênio quando R⁵
 20 e R⁶ são cada um hidróxi, flúor ou cloro. Em particular, intermediários de fórmula XVII preferidos são novos onde (i) R⁴ e R⁷ são cada um hidrogênio e R⁵ e R⁶ são cada, C₂-C₄-alquila, C₂-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alcóxi-C₁-C₄-alquila ou R⁵ e R⁶ juntamente denotam -(CH₂)_s- ou -O(CH₂)_tO- onde s é 1 a 4 e t é 1 ou 2; ou (ii) R⁴ e R⁷ são cada C₂-C₄-alquila ou C₂-C₄-alcóxi e R⁵ e R⁶ são cada
 25 um hidrogênio, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi e R⁵ e R⁶ são cada um hidrogênio, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi, ou C₁-C₄-alcóxi-C₁-C₄-alquila ou R⁵ e R⁶ juntamente denotam -(CH₂)_s- ou -O(CH₂)_tO- onde s é 1 a 4 e t é 1 ou 2.

Compostos de fórmula XVIII são compostos novos que poderão ser preparados através de reação de um composto de fórmula



onde Ar¹ é definido acima e Hal é um átomo de halogênio, preferencial-

mente cloro ou bromo, com um composto de fórmula XVII como definido acima. A reação poderá ser realizada usando procedimentos convencionais, por exemplo aqueles descritos por Yoshizaki e outros, *J. Med. Chem.* (1976), 19(9), 1138-42.

- 5 Onde desejado, a proteção de qualquer grupo reativo poderá ser realizada em qualquer estágio apropriado nos processos acima. O grupo protetor é adequadamente um grupo usado de maneira convencional no estado da técnica e poderá ser introduzido e removido usando procedimento convencional. Por exemplo, quando um grupo hidróxi em Ar¹ é protegido por
10 um grupo benzila, este poderá ser removido através de hidrogenação catalítica na presença de paládio sobre carvão vegetal usando procedimentos convencionais, tais como aqueles usados adiante nos Exemplos.

- Compostos de fórmula I em forma livre, sal ou solvato são úteis como produtos farmacêuticos. Conseqüentemente, a invenção também pro-
15 porciona um composto de fórmula I em forma livre, sal ou solvato para uso como produto farmacêutico. Os compostos de fórmula I em forma livre, sal ou solvato, daqui por diante referido alternativamente como "agentes da invenção", apresentam boa atividade agonística a adrenoceptor- β 2. A atividade agonística a β 2, início da ação e duração da ação dos agentes da inven-
20 ção poderá ser testada usando o ensaio in vitro de *strip* traqueano de porquinho-da-índia de acordo com o procedimento de R.A.Coleman e A.T.Nials, *J. Pharmacol. Methods* (1989), 21(1), 71-86. A potência e a seletividade de ligação do adrenoceptor β 2 em relação a adrenoceptor β 1 podem ser medidas por um ensaio clássico de ligação por filtração de acordo com o proce-
25 dimento de *Current Protocols in Pharmacology* (S.J. Enna (editor-in-chef) e outros, *John Wiley & Sons, Inc*, 1998), ou por determinação de cAMP em células que expressam adrenoceptores β 2- ou β 1, de acordo com o procedimento de B. January e outros, *British J. Pharmacol.* 123: 701-711 (1998).

- Os agentes da invenção apresentam comumente um início rápi-
30 do de ação e têm uma ação de estimulação prolongada no adrenoceptor β 2, compostos dos Exemplos abaixo que apresentam valores de K_i (β 2) da ordem de 0,1 a 1.000 nM, que apresentam durações de ação da ordem de 1

maior que 12 horas e que apresentam seletividades de ligação do adrenoceptor β_2 em relação ao adrenoceptor β_1 de 1,5 a 500. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8, 27 e 29 apresentam potências de ligação com β_2 e β_1 medidas por determinação de cAMP em células que expressam adrenoceptores β_2 e β_1 , representadas por valores de EC_{50} (β_2/β_1) (em nM) de 0,92/9,52, 0,23/1,25, 6,07/14,5, 0,79/6,10, 0,3/3,60, 0,57/8,46 e 0,012/0,5, respectivamente. Os compostos dos Exemplos 2, 4, 5, 27 e 29 apresentam T(50%) tempos (em minutos) de > 400 sob concentração de 71 nM, 82 sob 100 nM, 444 sob 100 nM, 222 sob 1,0 nM e 279 sob 10 nM, respectivamente no ensaio in vitro de *strip* traqueano de porquinho-da-índia, onde T(50%) é o tempo para inibição de contração para decair a 50% de seu valor máximo.

Apresentando relação com sua atividade agonística a β_2 , os agentes da invenção são adequados para uso no tratamento de qualquer condição que é prevenida ou aliviada por ativação do adrenoceptor β_2 . Em vista de sua atividade seletiva agonística a β_2 de longa ação, os agentes da invenção são úteis no relaxamento do músculo liso bronquial e o alívio de broncoconstrição. Alívio de broncoconstrição pode ser medido em modelos tais como os modelos de pletismografia *in vivo* de Chong e outros, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 1998, 39, 163-168, Hammelmann e outros, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 766-775 e modelos análogos. Os agentes da invenção são portanto úteis no tratamento de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas. Em vista de sua longa duração de ação, é possível administrar os agentes da invenção uma vez ao dia no tratamento de tais doenças. Em um outro aspecto, agentes da invenção exibem comumente características que indicam uma baixa incidência de efeitos colaterais comumente encontrados em agonistas a β_2 tais como taquicardia, tremor e inquietação, sendo tais agentes conseqüentemente adequados para uso em tratamento de demanda (resgate), bem como tratamento profilático de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas.

Tratamento de uma doença de acordo com a invenção poderá ser tratamento sintomático ou profilático. Doenças inflamatórias ou obstruti-

vas das vias aéreas às quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer tipo ou gênese, incluindo tanto asma intrínseca (não-alérgica) quanto asma extrínseca (alérgica). Tratamento de asma é também entendido como abrangendo tratamento de indivíduos, por exemplo, menores de 4
5 ou 5 anos de idade, que exibem sintomas de respiração difícil e diagnosticados ou diagnosticáveis como "bebês ofegantes", uma categoria de pacientes estabelecida de importante preocupação médica e agora frequentemente identificada como asmáticos incipientes ou de fase inicial. (Por conveniência essa condição asmática particular é referida como "síndrome do
10 bebê ofegante").

Eficácia profilática no tratamento de asma será evidenciada por frequência ou gravidade reduzida de ataque sintomático, por exemplo de ataque asmático agudo ou broncoconstritor, aperfeiçoamento na função pulmonar ou hiperreatividade das vias aéreas aperfeiçoada. Ela poderá adi-
15 cionalmente ser evidenciada por exigência reduzida de outra terapia sintomática, isto é, terapia para ou destinada a restringir ou abortar ataque sintomático quando ele ocorre, por exemplo antiinflamatório (por exemplo, corticosteróide) ou broncodilatatório. Benefício profilático em asma poderá em particular ser visível em indivíduos propensos a "imersão matutina". "Im-
20 ersão matutina" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma porcentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, por exemplo, entre as horas de cerca de 4 a 6 da manhã, isto é, em um tempo normal substancialmente distante de qualquer terapia de asma sintomática anteriormente administrada.

25 Outras doenças e condições inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas as quais a presente invenção é aplicável incluem síndrome de dificuldade respiratória em adulto (SDRA), doença crônica obstrutiva pulmonar ou das vias aéreas (DCOP ou DCOPVA), incluindo bronquite crônica, ou dispnéia associada a ela, enfisema, bem como exacerbação de hiperreatividade conseqüente das vias aéreas a outra terapia de droga, em particular
30 outra terapia de droga inalada. A invenção é também aplicável ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênese, incluindo, por exemplo,

bronquite aguda, araquídica, catarral, crupe, crônica ou tisinóide. Doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas adicionais as quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (doença dos pulmões inflamatória, comumente ocupacional, freqüentemente acompanhada por obstrução, quer crônica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de pós) de qualquer tipo ou gênese, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, chalicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

Apresentando relação com sua atividade agonística a β_2 , os agentes da invenção são também úteis no tratamento de uma condição que requer relaxamento do músculo liso do útero ou do sistema vascular. Eles são desse modo úteis para a prevenção ou alívio de dores de esforço prematuro na gravidez. Eles são também úteis no tratamento de urticária crônica e aguda, psoríase, conjuntivite alérgica, actinite, febre do feno e mastocitose.

Os agentes da invenção são também úteis como agentes co-terapêuticos para uso em conjunto com substâncias de drogas antiinflamatórias ou broncodilatórias, particularmente no tratamento de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas tais como aquelas mencionadas acima, por exemplo como potenciadores da atividade terapêutica de tais drogas ou como um meio de reduzir dosagem requerida ou efeitos colaterais potenciais de tais drogas. Um agente da invenção poderá ser misturado com a droga antiinflamatória ou broncodilatória em uma composição farmacêutica fixa ou ele poderá ser administrado separadamente, antes de, simultaneamente com ou após a droga antiinflamatória ou broncodilatória. Tais drogas antiinflamatórias incluem esteróides, em particular glicocorticosteróides tais como budesonida, beclametasona, fluticasona ou mometasona, e agonistas de receptores de dopamina tais como cabergolina, bromocriptina ou ropinirol. Tais drogas broncodilatórias incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio e brometo de tiotrópio. Combinações de agentes da invenção e esteróides poderão ser usadas, por exemplo, no tratamento de COPD ou, particularmente, asma. Combinações de agentes da invenção e agentes anticolinérgicos ou anti-

muscarínicos ou agonistas de receptores de dopamina poderão ser usadas, por exemplo, no tratamento de asma ou, particularmente, COPD.

De acordo com o precedente, a presente invenção também proporciona um método para o tratamento de doença obstrutiva ou inflamatória das vias aéreas, método este que compreende administrar a um indivíduo, particularmente um ser humano, com necessidade desse tratamento, um composto de fórmula I, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, como descrito acima, Em um outro aspecto, a invenção proporciona um composto de fórmula I, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, como descrito acima para uso na preparação de um medicamento para o tratamento de doença obstrutiva ou inflamatória das vias aéreas.

Os agentes da invenção poderão ser administrados por qualquer via apropriada, por exemplo oralmente, por exemplo em forma de um comprimido ou cápsula; parenteralmente, por exemplo intravenosamente; topicamente à pele, por exemplo no tratamento de psoríase; intranasalmente, por exemplo no tratamento de febre do feno; ou, preferencialmente, através de inalação, particularmente no tratamento de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas.

Em um aspecto adicional, a invenção também proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula I em forma livre ou em forma de um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de maneira opcional juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável do mesmo. Tais composições poderão ser preparadas usando diluentes ou excipientes convencionais e técnicas conhecidas no estado da técnica galênica. Desse modo formas de dosagem oral poderão incluir comprimidos e cápsulas. Formulações para administração tópica poderão tomar a forma de cremes, pomadas, géis ou sistemas de liberação transdérmica, por exemplo, emplastros. Composições para inalação poderão compreender aerossol ou outras formulações atomizáveis ou formulações de pó seco.

A invenção também inclui (A) um composto de fórmula I como

descrito acima em forma livre, ou forma de sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em forma inalável; (B) um medicamento inalável que compreende tal composto em forma inalável juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável em forma inalável; (C) um produto farmacêutico que compreende tal composto em forma inalável em associação com um dispositivo de inalação; e (D) um dispositivo de inalação que contém tal composto em forma inalável.

Dosagens empregadas na prática da invenção variarão naturalmente dependendo, por exemplo, da condição particular a ser tratada, do efeito desejado e do modo de administração. Em geral, dosagens diárias adequadas para administração através de inalação são da ordem de 1 a 5.000 µg.

A invenção é ilustrada pelos Exemplos seguintes. Compostos usados nos Exemplos são preparados como seguem:

15 Intermediário 1 - cloridrato de 5,6-dietil-inden-2-ilamina

Preparação 1 - 3-cloro-1-(3,4-dietilfenil)-1-propanona

1,2-Dietilbenzeno (10,9 g, 74,6 mmoles) e cloreto de propionila (9,7 g, 74,6 mmoles) são adicionados gota a gota a AlCl_3 (22,3 g, 167,8 mmoles) em nitrometano (75 mL) durante 30 minutos. A mistura reacional é agitada a temperatura ambiente por 2 horas, após o que 70 g de gelo e 14 mL de ácido sulfúrico concentrado são adicionados. A fase aquosa é extraída com éter, e as fases orgânicas combinadas extraídas com HCl 2N e NaCl aquoso saturado. A fase orgânica é adicionalmente tratada com carvão vegetal ativado, sulfato de magnésio, e filtrada, e o solvente removido a vácuo.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 7,8 (1H, s, Ar); 7,7 (1H, d, Ar); 7,2 (1H, d, Ar); 3,9 (2H, t, CH_2); 3,4 (2H, t, CH_2); 2,8 (4H, q, CH_2CH_3); 1,2 (6H, m, CH_3).

Preparação 2 - 2,3-diidro-5,6-dietil-1H-inden-1-ona

30 3-Cloro-1-(3,4-dietilfenil)-1-propanona (15,5 g) é dissolvido em 66 mL de ácido sulfúrico concentrado e aquecido a 90°C por 4 horas. A mistura reacional é esfriada, gelo (70 g) é adicionado, e a solução aquosa

extraída duas vezes com tolueno. A camada orgânica é levada com bicarbonato de sódio, NaCl aquoso saturado, e tratada com carvão vegetal ativado e sulfato de magnésio. Após filtração, o solvente é removido a vácuo. O produto é purificado através de cromatografia flash em coluna (sílica, hexano/acetato de etila 10:1), e adicionalmente cristalizado em hexano.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 7,6 (1H, s, Ar); 7,3 (1H, d, Ar); 3,1 (2H, m, CH_2); 2,7 (6H, m, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,2 (6H, m, CH_3).

Preparação 3 - 5,6-dietil-3-oxima-1H-indeno-1,2(3H)-diona

2,3-Diidro-5,6-dietil-1H-inden-1-ona (5 g, 26 mmoles) em metanol (75 mL) é levada a 40°C , nitrito de n-butila (3,0 g, 28,6 mmoles) é adicionado gota a gota, seguido pela adição de HCl concentrado (1,25 mL). Após 1 hora, a reação é levada a temperatura ambiente e o produto precipitado filtrado, lavado com metanol gelado e secado.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO) ppm: 12,6 (1H, s, OH); 7,4 (1H, s, Ar); 7,3 (1H, d, Ar); 3,6 (2H, s, CH_2); 2,6 (4H, m, CH_2CH_3); 1,1 (6H, m, CH_3).

Preparação 4 - cloridrato de 5,6-dietil-indan-2-ilamina

5,6-Dietil-3-oxima-1H-indeno-1,2(3H)-diona (4,5 g) é adicionada a uma mistura de ácido acético (150 mL), e ácido sulfúrico concentrado (4,5 mL). Pd/C a 5% (1,5 g) é adicionado, a mistura reacional desgaseificada com nitrogênio, e hidrogenada por 5 horas. O catalisador é em seguida removido através de filtração, o pH levado a pH 10 com NaOH 4 M, e a solução extraída com clorofórmio. A fase orgânica é secada com sulfato de magnésio, e o solvente removido a vácuo. O resíduo é redissolvido em uma quantidade mínima de éter, e éter saturado com HCl é adicionado. O precipitado branco é filtrado e secado para produzir o sal de HCl de 5,6-dietil-indan-2-ilamina, um composto de fórmula XVII onde R^3 , R^4 e R^7 são H, R^5 e R^6 são cada um CH_3CH_2 -, R^{30} é hidrogênio e n é 1.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO) ppm: 8,7 (3H, bd s, NH_3); 7,3 (2H, s, Ar); 4,2 (1H, bd, s, CH); 3,5 (2H, dd, CH_2); 3,3 (2H, dd, CH_2); 2,8 (4H, q, CH_2CH_3); 1,4 (6H, t, CH_3).

Outros compostos de fórmula XVII são preparados através de procedimentos análogos àqueles usados para Intermediário I ou partindo de

compostos disponíveis e usando procedimentos análogos as Preparações 3 e 4. Esses compostos de fórmula XVII são mostrados na tabela seguinte, sendo R³ hidrogênio e n sendo 1 para todos os compostos.

	Intermediário	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
5	2	CH ₃ CH ₂	H	H	CH ₃ CH ₂
	3	H	-(CH ₂) ₄ -		H
	4	H	-O(CH ₂) ₂ O-		H
	5	H	CH ₃ (CH ₂) ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃	H
	6	H	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	H
10	7	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H
	Intermediário 2:	ES + EM m/e (MH ⁺): 204			
	Intermediário 3:	RMN de ¹ H (d6- DMSO) ppm: 8,1 (3H, bd, s, NH ₃); 6,9 (2H, s, Ar); 3,9 (1H, bd, s, CH); 3,2 (2H, dd, CH ₂); 2,8 (2H, dd, CH ₂); 2,7 (4H, m, CH ₂ Ar); 1,7 (6H, t, CH ₂).			
15	Intermediário 4:	RMN de ¹ H (d6- DMSO) ppm: 8,3 (3H, bds, NH ₃); 6,85 (2H, s, Ar); 4,2 (4H, s, 2CH ₂); 3,1 (2H, dd, CH ₂); 2,85 (2H, dd, CH ₂).			
	Intermediário 5:	RMN de ¹ H (d6- DMSO) ppm: 6,9 (2H, s, Ar); 3,8 (1H, m, CH); 3,1 (2H, dd, CH ₂); 2,6 (2H, dd, CH ₂); 2,5 (4H, t, 2CH ₂); 1,65 (2H, bds, NH ₂); 1,55 (4H, m, 2CH ₂); 1,4 (4H, m, 2CH ₂); 0,95 (6H, t, CH ₃).			
20					
	Intermediário 6:	RMN de ¹ H (d6- DMSO) ppm: 8,1 (3H, bd, s, NH ₃); 7,0 (2H, s, Ar); 3,9 (1H, bd, s, CH); 3,2 (2H, dd, CH ₂); 2,8 (2H, dd, CH ₂); 2,5 (4H, q, EtCH ₂ Ar); 1,6 (4H, q, CH ₂); 0,9 (6H, t, CH ₃).			
25					
	Intermediário 7:	RMN de ¹ H (d6- DMSO) ppm: 8,3 (3H, bd, s, NH ₃); 6,9 (2H, s, H- Ar); 3,9 (1H, bd, m, CHN); 3,7 (6H, s, CH ₃ O); 3,2 (2H, dd, CH ₂); 2,9 (2H, dd, CH ₂).			

Intermediário 8 - 2-(trifluoracetilamino-5,6-bis(metoximetil)indano

30 De acordo com o procedimento de Magnus e outros (*Tetrahed. Lett.*, 34, 23-26 (1993) uma solução de 1,4-dimetóxi-2-butina comercial-

mente disponível (1,32 g, 11,5 mmoles) em etanol desgaseificado com nitrogênio é aquecida a 80°C com agitação sob uma atmosfera de nitrogênio. Cloreto de tris(trifenilfosfina)ródio (64 mg, 0,07 mmol) e uma solução de 2,2,2-trifluór-N-[1-(2-propinil)-3-butilil]-acetamida (470 mg, 2,32 mmoles);
 5 preparada a partir de procedimento da literatura: Romero, Arthur G.; Leiby, Jeffrey A *PCT Int. Appl.* WO 9623760) em etanol desgaseificado com nitrogênio (2 ml) são adicionados em porções durante 2 horas. A mistura é agitada sob nitrogênio a 80°C por 3 horas adicionais. O solvente é removido sob vácuo e o resíduo é purificado através de cromatografia flash sobre sílica gel, eluindo com hexano/acetato de etila (2:1)
 10

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 2,9 (2H, dd); 3,35 (2H, dd); 3,45 (6H, s); 4,57 (4H, s); 4,85 (1H, m); 6,4 (1H, br, s); 7,30 (2H, s).

Intermediário 9 - 2-amino-5,6-bis(metoximetil)indano

Uma solução de hidróxido de potássio (150 mg, 2,60 mmoles)
 15 em água (0,5 ml) é adicionada a uma solução de 2-(trifluoracetilamino)-5,6-bis(metoximetil)indano (240 mg, 0,75 mmol) em metanol (3 mL) e a mistura é aquecida sob refluxo por 2,5 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo é dividido entre hidróxido de sódio aquoso (10 mL) e acetato de etila (20 mL). O extrato orgânico é secado (MgSO_4) e o solvente é removido a
 20 vácuo para deixar o produto como um óleo escuro.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 2,60 (2H, dd); 3,10 (2H, dd); 3,33 (6H, s); 3,75 (1H, m); 4,42 (4H, s); 7,17 (2H, s).

Intermediário 10 - 8-hidróxi-5-[(indan-2-ilamino)-acetil]-1H-quinolin-2-ona

5-(Cloroacetil)-8-hidróxi-2(1H)-quinolinona (25 mg, 0,105 mmol)
 25 preparada a partir de procedimento da literatura (Yoshizaki, Shiro; Tanimura, Kaoru; Tamada, Shigeharu; Yabuuchi, Youichi; Nakagawa, Kazuyuki. *J. Med. Chem.* (1976), 19(9), 1138-42 é reagida pura com indan-2-ilamina (205 mg, 1,21 mmol) a 25°C por 2 horas. A mistura reacional é purificada através de cromatografia flash (sílica, CH_2Cl_2 /metanol 9:1). ES + EM *m/e*
 30 335 (MH+).

Intermediário 11

Esse composto de fórmula XVIII onde Ar é um grupo de fórmula

III, R²⁷, R²⁸ e R²⁹ são hidrogênio, R², R³, R⁴ e R⁷ são hidrogênio, e R⁵ e R⁶ são cada metóxi, é preparado através de um procedimento análogo àquele usado para preparação do Intermediário 10. ES + EM m/e (MH⁺):395.

Intermediário 12 - 8-benzilóxi-3-metil-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona

- 5 8-Hidróxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona é preparada de acordo com o procedimento de Wang e outros (T.- C. Wang, Y.-L. Chen, K.-H. Lee, C.-C. Izeng *Synthesis* **1997**, 87-90).

RMN de ^1H ($\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH}$) ppm: 2,14 (s, 3H); 6,84-6,89 (m, 1H); 6,95-7,03 (m, 2H); 6,90 (s, 1H); 7,71 (s, 1H).

- 10 8-Benzilóxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Brometo de benzila (1,28 mL) é adicionado a uma suspensão de carbonato de potássio (2,98 g) em uma solução de 8-hidróxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona (1,26 g) em acetona (36 mL) sob temperatura ambiente. A mistura reacional é submetida a refluxo por 18 horas, filtrada, evaporada e purificada através de cromatografia flash em coluna sobre sílica gel, eluindo com metanol a 2% em diclorometano.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 2,11 (s, 3H); 5,13 (s, 2H); 6,92-6,98 (m, 1H); 7,02-7,08 (m, 2H); 7,29-7,40 (m, 5H); 7,57 (s, 1H); 9,23 (s, 1H).

8-Benzilóxi-5-bromo-3-metil-1H-quinolin-2-ona

- 20 Uma solução de bromo (0,57 g) em ácido acético (2 mL) é adicionado gota a gota a uma solução de 8-benzilóxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona (0,94 g) e acetato de sódio (0,96 g) em ácido acético (12 mL) sob temperatura ambiente. A mistura reacional é agitada sob temperatura ambiente por 3 horas, evaporada, o resíduo dividido entre água (5 mL) e acetato de etila
25 (5 mL), extraíndo 2 x adicionalmente com acetato de etila (5 mL). Extratos orgânicos combinados são secados sobre sulfato de magnésio e purificados através de cromatografia flash em coluna sobre sílica gel, eluindo com metanol a 2% em diclorometano.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 2,27 (s, 3H); 5,18 (s, 2H); 6,83 (d, 1H);
30 7,39 (d, 1H); 7,37-7,41 (m, 5H); 7,91 (s, 1H); 9,08 (s, 1H).

8-Benzilóxi-3-metil-5-vinil-1H-quinolin-2-ona

Paládio tetraquis(trifenilfosfino) (30 mg) é adicionado a uma solução de 8-benzilóxi-5-bromo-3-metil-1H-quinolin-2-ona (239 mg) e tributilvinilestanho (203 µL) em tolueno (7 mL) sob temperatura ambiente. A mistura reacional é aquecida por 2 horas a 100°C, esfriada sob temperatura ambiente, evaporada e o produto purificado através de cromatografia flash em coluna sobre sílica gel, eluindo com acetato de etila a 2% em diclorometano.

RMN de ¹H (CDCl₃) ppm: 2,24 (s, 3H); 5,18 (s, 2H); 5,32-5,39 (m, 1H); 5,61-5,68 (m, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,09 -7,20 (m, 1H); 7,21-7,26 (m, 2H); 7,31-7,43 (m, 4H); 7,89 (s, 1H); 9,20 (s, 1H).

8-Benzilóxi-3-metil-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona

A 8-benzilóxi-3-metil-5-vinil-1H-quinolin-2-ona (300 mg) é adicionada a uma solução de dimetildioxirano 0,1 M em acetona (12,4 mL). Após agitação sob temperatura ambiente por 2 horas, o solvente é removido a vácuo para proporcionar o produto.

RMN de ¹H (CDCl₃) ppm: 2,23 (s, 3H); 2,77-2,81 (m, 1H); 3,18-3,23 (m, 1H); 4,17-4,21 (m, 1H); 5,18 (s, 2H); 6,91 (d, 1H); 7,01 (d, 1H); 7,93 (s, 1H); 9,10 (s, 1H).

Intermediário 13 - 8-benzilóxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Uma solução do Intermediário 12 (65 mg) e 5,6-dietil-indan-2-ilamina (120 mg) em DMSO (1,5 mL) é aquecida por 18 horas a 90°C. O solvente é removido a vácuo, e o produto purificado através de cromatografia flash sobre sílica gel, eluindo com metanol a 10% em diclorometano.

RMN de ¹³C (d₄-CH₃OH) ppm: 15,96, 17,14; 26,33; 36,77; 53,34; 59,82; 67,33; 71,73; 112,09; 118,98; 121,73; 125,42, 128,74; 129,24; 129,47; 129,61; 131,84; 134,56; 137,52; 137,64; 142,29; 145,94; 164,02.

Intermediário 14 - 8-metoximetóxi-6-metil-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona

8-Hidróxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona é preparada de acordo com o procedimento de Wang e outros (T.- C. Wang, Y.-L.Chen, K.-H. Lee), C.-C. Izeng *Synthesis* **1997**, 87-90).

RMN de ¹H (d₆-DMSO) ppm: 2,26 (s, 3H); 6,45 (d, 1H); 6,79 (s,

1H); 6,90 (s, 1H); 7,78 (d, 1H).

5-Bromo-8-hidróxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona

Uma solução de ácido bromídrico a 45% em ácido acético (324 μ L) é adicionada gota a gota a uma solução de 8-hidróxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona (316 mg) em dimetil sulfóxido (9 mL) sob temperatura ambiente. A mistura reacional é deixada em repouso por 18 horas sob temperatura ambiente e o solvente removido a vácuo.

RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) ppm: 2,33 (s, 3H); 6,58 (d, 1H); 6,92 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 10,44 (s, 1H), 10,67 (s, br, 1H).

10 5-Bromo-8-metoximetóxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona

Cloreto de metoximetila (410 μ L) foi adicionado a uma suspensão de carbonato de potássio (1,24 g) em uma solução de 5-bromo-8-hidróxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona (480 mg) em dimetilformamida (9 mL) a 0°C. A mistura reacional é agitada por 18 horas sob temperatura ambiente, filtrada, o solvente removido a vácuo, e o produto purificado através de cromatografia flash em coluna sobre sílica gel, eluindo com metanol a 2% em diclorometano.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 23,42; 56,52; 95,07; 115,78; 116,19; 119,32; 123,30; 128,13; 132,14; 139,78; 141,78; 161,32.

20 8-Metoximetóxi-6-metil-5-vinil-1H-quinolin-2-ona

Cloreto de bis-(trifenilfosfina)paládio (II) (98 mg) é adicionado a uma solução de 5-bromo-8-metoximetóxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona (410 mg) e tributilvinilestanho (603 μ L) em dimetilformamida (14 mL) sob temperatura ambiente. A mistura reacional é aquecida por 24 horas a 90°C, evaporada e purificada através de cromatografia flash em coluna sobre sílica gel, eluindo com metanol a 2% em diclorometano.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 2,19 (s, 3H); 3,41 (s, 3H); 5,18 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 5,60 (d, 1H); 6,52 (d, 1H); 6,63-6,69 (m, 1H); 6,96 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 9,78 (s, 1H).

30 8-Metoximetóxi-6-metil-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona é obtida de 8-metoximetóxi-6-metil-5-vinil-1H-quinolin-2-ona (186 mg) de acordo com a última etapa do procedimento para o Intermediário 12.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 2,38 (s, 3H); 2,68-2,72 (m, 1H); 3,19-3,23 (m, 1H); 3,43 (s, 3H); 3,97-4,01 (m, 1H); 5,21 (s, 2H); 6,60 (d, 1H); 6,98 (s, 1H); 8,22 (d, 1H); 9,09 (s, 1H).

Intermediário 15 - (R)-2-(4-benzilóxi-3-nitrofenil)-oxirano, é preparado de acordo com o procedimento de R. Hett e outros, *Tetrahedron Lett.* (1997), 38(7), 1125-1128.

Intermediário 16 - (S)-8-benzilóxi-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona

8-Benzilóxi-5-((S)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-1H-quinolin-2-ona

(S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, 1 M em tolueno (0,30 mL, 0,30 mmol), é adicionada a THF seco (tetraidrofurano) (10 mL) em um frasco seco em forno. Complexo THF-borano, 1 M em THF (3,05 mL), é em seguida adicionado gota a gota e a solução é agitada sob temperatura ambiente por 15 minutos e então esfriada a 0°C . 8-Benzilóxi-5-cloroacetil-1H-quinolin-2-ona (1,00 g), preparada como descrito *in* WO95/25104, é em seguida adicionada em pequenas porções durante um período de 30 minutos. A mistura reacional é agitada a 0°C . A reação mostra-se estar completa através de TLC (cromatografia de camada fina) após 15 minutos. A mistura reacional é resfriada bruscamente com metanol (1 mL), o solvente é removido a vácuo e o resíduo é dividido entre H_2SO_4 0,2 M (100 mL) e CHCl_3 (100 mL). A camada orgânica é secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente é removido a vácuo. Cristalizado a partir de acetato de etila. TLC (sílica, diclorometano/metanol 25:1 R_f = 0,30).

(S)-8-Benzilóxi-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona

8-Benzilóxi-5-((S)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-1H-quinolin-2-ona (0,55 g) é dissolvido em acetona (20 mL). K_2CO_3 (0,58 g) é adicionado e a mistura reacional é submetida a refluxo. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 18 horas. O solvente é removido a vácuo e o resíduo é dividido entre acetato de etila (100 mL) e água (100 mL). A camada orgânica é secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente é removido a vácuo. O produto é triturado com dietil éter, filtrado e secado. TLC (sílica, diclorometano/metanol 25:1 R_f = 0,45).

Intermediário 17 - 6,7,8,9-Tetraidro-5H-benzociclohepten-7-ilaminaBenzil-(6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclohepten-7-il)-amina

5,6,8,9-Tetraidro-benzociclohepten-7-ona (3,00 g) e benzilamina (2,00 g) são dissolvidos em etanol (50 mL). Uma quantidade catalítica de paládio a 10% sobre carvão vegetal é adicionada e a mistura reacional é colocada sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional é agitada sob temperatura ambiente. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 24 horas. O catalisador é filtrado e o solvente é removido a vácuo. O produto não é purificado adicionalmente. TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 1:2 R_f = 0,50).

6,7,8,9-Tetraidro-5H-benzociclohepten-7-ilamina

Benzil-(6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclohepten-7-il)-amina (2,80 g) é dissolvida em metanol (100 mL) e o composto é desprotegido adicionando uma quantidade catalítica de paládio a 10% sobre carvão vegetal e colocando a solução sob atmosfera de hidrogênio. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 24 horas. O catalisador é filtrado e o solvente é removido a vácuo. O produto não é purificado adicionalmente. TLC (sílica, diclorometano/metanol 25:1 R_f = 0,15).

Intermediário 18 - Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-aminaN-(5,6-dietil-indan-2-il)-benzamida

5,6-Dietil-indan-2-ilamina (4,10 g) é dissolvido em diclorometano (DCM) (150 mL) e trietilamina (2,41 g) é adicionada. Cloreto de benzoíla (3,20 g) é em seguida adicionado gota a gota e a mistura reacional é agitada sob temperatura ambiente. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 1 hora. A solução é lavada com HCl 0,2 M (100 mL), água (100 mL) e salmoura (100 mL). A camada orgânica é secada sobre $MgSO_4$, filtrada e o solvente é removido a vácuo. Cristalizado a partir de acetato de etila. TLC (sílica, diclorometano/metanol 10:1 R_f = 0,85).

Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amina

N-(5,6-dietil-indan-2-il)-benzamida (3,30 g) é dissolvida em THF seco (100 mL). Hidreto de lítio-alumínio, 1 M em THF (22,52 mL) é em seguida adicionado gota a gota. A mistura reacional é agitada sob 50°C. A re-

ação mostra-se estar completa através de TLC após 6 horas. A mistura reacional é deixada esfriar, derramada lentamente em água gelada (200 mL) e extraída com dietil éter (2 x 150 mL). A camada orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O produto não é purificado

5 adicionalmente. TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 R_f = 0,20).

Intermediário 19 - (R)-1-(3-amino-4-benzilóxi-fenil)-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol

(R)-2-[Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benzilóxi-3-nitro-fenil)-etanol

O composto do título é preparado a partir do Intermediário 15
10 (3,01 g) e do Intermediário 18 (3,10 g) através de um procedimento análogo àquele usado para preparar (S)-8-benzilóxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-1H-quinolin-2-ona no Exemplo 19. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 24 horas. O produto é purificado através de cromatografia flash em coluna (sílica, n-hexano/acetato de etila 4:1). TLC
15 (sílica, n-hexano/acetato de etila 4:1 R_f = 0,25).

(R)-1-(3-Amino-4-benzilóxi-fenil)-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol

(R)-2-[Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benzilóxi-3-nitro-fenil)-etanol (3,00 g) é dissolvido em THF (50 mL) e tolueno (50 mL). Uma
20 quantidade catalítica de PtO₂ é adicionada e a solução é agitada sob uma atmosfera de H₂. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 6 horas. O catalisador é filtrado e o solvente é removido a vácuo. O produto não é purificado adicionalmente. TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 1:1 R_f = 0,75).

25 Intermediário 20 - 1-(3-amino-4-benzilóxi-fenil)-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanona

2-[Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benzilóxi-3-nitro-fenil)-etanona

1-(4-Benzilóxi-3-nitro-fenil)-2-bromo-etanona (2,00 g) (Preparada seguindo procedimento; Hett, Robert; Fang, Qun Kevin; Gao, Yun; Hong, Yaping; Butler, Hal T.; Nie, Xiaoyi; Wald, Stephen A. *Tetrahedron Lett.* **1997**,
30 38, 1125-1128) é dissolvido em metimetilcetona (100 mL). Trietilamina (0,64 g) é adicionada seguido por benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amina

(1,60 g). A mistura reacional é em seguida submetida a refluxo. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 3 horas. O solvente é removido a vácuo e o produto é purificado através de cromatografia flash em coluna (sílica, n-hexano/acetato de etila 4:1). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 R_f = 0,75).

1-(3-Amino-4-benzilóxi-fenil)-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanona é preparada a partir de 2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benzilóxi-3-nitro-fenil)-etanona (1,50 g) através de um procedimento análogo àquele usado para preparar (R)-1-(3-amino-4-benzilóxi-fenil)-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol no Exemplo 19. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 48 horas. O catalisador é filtrado e o solvente é removido a vácuo. O produto é purificado através de cromatografia flash em coluna (sílica, n-hexano/acetato de etila 4:1). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 R_f = 0,70).

RMN de ^1H [CDCl_3 , 400 MHz] d 1,20 (6H, t); 1,60 (2H, amplo); 2,60 (4H, q); 3,00 (4H, m); 3,90 (6H, m); 5,15 (2H, s); 6,80 (1H, d); 6,95 (2H, s); 7,30 (12H, m).

Intermediário 21 - Benzil-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-amina

3-Cloro-1-(2,3,4,5-tetrametil-fenil)-propan-1-ona é preparada a partir de 1,2,3,4-tetrametil-benzeno e cloreto de 3- cloro propionila através de um procedimento análogo àquele da Preparação 1.

RMN de ^1H (CD_3OD) ppm: 7,5 (1H, s); 4,2 (2H, t); 3,6 (2H, t); 2,6 (3H, s); 2,57 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,5 (3H, s).

4,5,6,7-Tetrametil-indan-1-ona é preparada a partir de 3-cloro-1-(2,3,4,5-tetrametil-fenil)-propan-1-ona através de um procedimento análogo àquele da Preparação 2.

RMN de ^1H (CD_3OD) ppm: 3,2 (2H, t); 2,9 (2H, t); 2,85 (3H, s); 2,6 (3H, s); 2,55 (3H, s); 2,5 (3H, s).

4,5,6,7-Tetrametil-indan-1,2-diona 2-oxima é preparada a partir de 4,5,6,7-tetrametil-indan-1-ona através de um procedimento análogo àquele da Preparação 3.

RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) ppm: 12,4 (1H, s); 3,65 (2H, s); 2,7 (3H,

s); 2,4 (3H, s); 2,3 (6H, s).

Cloridrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrametil-indan-1-ona é preparado a partir de 4,5,6,7-tetrametil-indan-1,2-diona 2-oxima através de um procedimento análogo àquele da Preparação 2.

5 RMN de ^1H (d6-DMSO) ppm: 9,0 (3H, bd s); 4,5 (1H, bd t); 3,7 (1H, dd); 2,8 (3H, s); 2,6 (3H, s); 2,5 (6H, 2 s).

N-(4,5,6,7-Tetrametil-1-oxo-indan-2-il)-benzamida

Cloreto de benzoíla (1,635 g) é adicionado gota a gota a 4,5,6,7-tetrametil-indan-1,2-diona 2-oxima (2,53 g) e trietilamina (2,25 g) em diclorometano anidro (60 ml) a 0°C. A mistura reacional é agitada sob temperatura ambiente por 1,5 hora após o que o produto sólido é filtrado e deixado sob agitação com água (150 ml), refiltrado e secado. O filtrado orgânico é lavado com HCl 1 M, salmoura a 10%, solução saturada de bicarbonato de sódio, salmoura a 10% e tratado com sulfato de magnésio. Após filtração, o solvente é removido a vácuo e o produto triturado com dietil éter, filtrado e secado.

RMN de ^1H (CDCl₃) ppm: 7,8 (2H, d); 7,45 (1H, m); 7,4 (2H, m); 6,8 (1H, bd d); 4,6 (1H, m); 3,8 (1H, dd); 2,8 (1H, dd); 2,55 (3H, s); 2,25 (3H, s); 2,15 (6H, 2s).

20 N-(1-Hidróxi-4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-benzamida

Boridreto de sódio (213 mg) é adicionado a N-(4,5,6,7-tetrametil-1-oxo-indan-2-il)-benzamida (495 mg) em clorofórmio (20 ml) e metanol (20 ml). A mistura reacional é agitada sob temperatura ambiente por 2 horas, coberta com água (50 ml) e clorofórmio (20 ml) é adicionado. A fase aquosa é lavada com clorofórmio (2x) e as camadas orgânicas combinadas, tratadas com sulfato de magnésio, filtradas e o solvente removido a vácuo.

RMN de ^1H (CDCl₃) ppm: 7,65 (2H, d); 7,4 (1H, m); 7,35 (2H, m); 6,3 (1H, bd d); 5,15 (1H, d); 4,5 (1H, m); 3,7 (1H, bd s); 3,5 (1H, dd); 2,65 (1H, dd); 2,25 (3H, s); 2,15 (9H, 3 s).

30 N-(4,5,6,7-Tetrametil-indan-2-il)-benzamida é preparada a partir de N-(1-Hidróxi-4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-benzamida através de um procedimento análogo àquele da Preparação 4.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 7,65 (2H, d); 7,4 (1H, m); 7,3 (2H, m); 6,25 (1H, bd d); 4,85 (1H, m); 3,35 (1H, dd); 2,80 (1H, dd); 2,1 (12H, 2s).

Benzil-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-amina

Hidreto de lítio-alumínio 1 M (2,4 ml) em tetraidrofurano é adicionado gota a gota a uma solução de N-(4,5,6,7-tetrametil-1-indan-2-il)-benzamida (352 mg) em THF anidro (10 ml) sob nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura reacional é deixada sob agitação a 50°C por 20 horas. Após 4 horas mais hidreto de lítio-alumínio 1 M (1,2 ml, 1,20 mmol) em THF é adicionado. No resfriamento, a mistura reacional é esfriada rapidamente com água gelada. A fase aquosa é lavada com dietil éter (3x) e as camadas orgânicas combinadas, tratadas com sulfato de magnésio, filtradas e o solvente removido a vácuo.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 7,25 (4H, m); 7,15 (1H, m); 3,8 (2H, s); 3,55 (1H, m); 3,1 (2H, dd); 2,7 (2H, dd); 2,1 (12H, 2s).

15 Intermediário 22 - Benzil-(2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il)-amina

De acordo com o procedimento de A.F.Abdel-Magid, e outros *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849-3862. Trietilamina (0,87 mL, 6,17 mmoles) é adicionada a uma suspensão agitada 2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamina em 1,2-dicloroetano (30 mL) sob nitrogênio à temperatura ambiente. Benzaldeído (0,52 mL, 5,14 mmoles) é em seguida adicionado seguido por triacetoxiboridreto de sódio (1,64 g, 7,7 mmoles) e ácido acético (0,44 mL, 7,7 mmoles). A reação é agitada sob temperatura ambiente por 18 horas. Após diluição com diclorometano a mistura é lavada com NaOH aquoso (50 mL, 1M) seguido por salmoura. Remoção do solvente e cromatografia (sílica, acetato de etila/hexano, 2:1) produziu um óleo.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 1,70 (m, 4H); 2,65 (m, 4H); 2,68 (dd, 2H); 3,05 (dd, 2H); 3,58 (m, 1H); 3,78 (s, 2H); 6,83 (s, 2H); 7,25 (m, 5H).

Intermediário 23 - 2-metil-indan-2-ilamina

30 2-Amino-2-metil-indan-1-ona

De acordo com o procedimento de Farnum e outros (*Synthesis* **1972**, 191-192), água (1,35 L) é agitada a 80°C e desgaseificada através de

evacuação periódica e submetida a jato de nitrogênio (3 x). K_3FeCN_6 (202 g, 615 mmoles) e 2-metil-indan-1-ona (20 g, 137 mmoles) são adicionados. A mistura é agitada rapidamente sob nitrogênio a 80°C enquanto solução aquosa de amônia concentrada (105 mL) é adicionada durante 30 minutos.

- 5 Agitação é continuada a 80°C por 20 horas. Quando resfriada, a solução é tornada alcalina por meio de adição de hidróxido de sódio (2 g) e extraída com acetato de etila (2 X 200 mL). O extrato orgânico é concentrado a um volume de 200 ml e o produto é extraído com HCl aquoso (200 mL, 1M). A fase acídica aquosa é separada, basificada com hidróxido de sódio, e ex-
10 traída com acetato de etila (2 x 100 mL). A camada orgânica é separada, secada (Na_2SO_4) e o solvente removido para fornecer um óleo laranja.

RMN de 1H ($CDCl_3$) ppm: 1,38 (s, 3H); 1,8 (br. s, 2H); 3,07 (d, 1H); 3,25 (d, 1H); 3,45 (m, 2H); 7,65 (t, 1H); 7,80 (d, 1H).

2,2,2-Trifluór-N-(2-metil-1-oxo-indan-2-il)-acetamida

- 15 2-Amino-2-metil-indan-1-ona (16,4 g) em THF (100 mL) é esfriada até 0° sob nitrogênio. Trietilamina (21 ml) é adicionada seguido por lenta adição de anidrido trifluoracético (18,5 ml). A reação é agitada sob temperatura ambiente da noite para o dia em seguida os solventes são removidos. O resíduo é dissolvido em diclorometano e lavado com HCl aquoso seguido
20 por NaOH aquoso. O extrato orgânico é secado ($MgSO_4$) e o solvente é removido. O produto é purificado através de cromatografia (sílica, acetato de etila) para fornecer um sólido creme.

RMN de 1H ($CDCl_3$) ppm: 1,52 (s, 3H); 3,44 (d, 1H); 3,55 (d, 1H); 7,05 (br.s, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,70 (t, 1H); 7,87 (d, 1H).

- 25 2,2,2-Trifluór-N-(2-metil-indan-2-il)-acetamida

- 2,2,2-Trifluór-N-(2-metil-1-oxo-indan-2-il)acetamida (3,41 g) em ácido acético (25 mL) e H_2SO_4 (0,5 mL) é agitada sob hidrogênio na presença de Pd/C a 10% sob temperatura ambiente por 18 horas. A mistura é filtrada através de celite e o filtrado é concentrado a vácuo. Após diluição com
30 água a mistura é extraída com dietil éter. A fase orgânica é removida, lavada diversas vezes com bicarbonato de sódio aquoso e secada (Na_2SO_4). O solvente é removido para fornecer um óleo que solidifica.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 1,55 (s, 3H); 3,05 (d, 2H); 3,28 (d, 2H); 6,28 (br.s, 1H); 7,12 (s, 4H).

2-Metil-indan-2-ilamina

Uma solução agitada de 2,2,2-trifluór-N-(2-metil-indan-2-il)acetamida (6,70 g) e NaOH (4,0 g) em metanol (100 mL) e água (1 mL) é aquecida a 70°C por 2 horas. O solvente é removido e o resíduo é dividido entre HCl aquoso (100 mL, 2M) e acetato de etila (100 mL). O extrato aquoso é separado, basificado com NaOH aquoso, e extraído com acetato de etila. A fase orgânica é separada, secada (MgSO_4), e o solvente é removido para fornecer um óleo laranja que solidifica.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 1,19 (s, 3H); 1,5 (br.s, 2H); 2,65 (d, 2H); 2,79 (d, 2H); 6,97 (m, 4H).

Intermediário 24 - 2-metil-2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamina

15 1-(5,6,7,8-Tetraidro-naftalen-2-il)-propan-1-ona

Cloreto de propionila (17,5 mL) e 1,2,3,3-tetraidronaftaleno (27,5 mL) são adicionados lentamente durante 1 hora a uma solução agitada de AlCl_3 (61,3 g) em nitrometano (200 mL) a 0°C. Após agitação sob temperatura ambiente por 18 horas a reação é cautelosamente adicionada a uma mistura de gelo e HCl concentrado. O produto é extraído com acetato de etila, lavado com salmoura e secado (Na_2SO_4).

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 1,15 (t, 3H); 1,72 (m, 4H); 2,72 (m, 4H); 2,88 (q, 2H); 7,04 (d, 1H); 7,60 (m, 1H).

2-Metil-2,3,5,6,7,8-hexaidro-ciclopenta[b]naftalen-1-ona

De acordo com o procedimento de Bhattacharya e outros (*Synth. Commun.* **1996**, 26, 1775-1784) uma mistura de 1-(5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-propan-1-ona (37,6 g), hexametilenotetramina (44,9 g) e anidrido acético (38,8 mL) é aquecido com agitação a 80°C por 23 horas. A mistura é deixada esfriar, e adicionada lentamente a uma mistura de acetato de etila (200 mL) e hidróxido de sódio aquoso (200 mL, 2M). A camada orgânica é separada, lavada com HCl aquoso, salmoura, e secada (Na_2SO_4). O solvente é removido para fornecer um óleo castanho. Este é adicionado

cautelosamente a ácido sulfúrico concentrado (120 mL) e a mistura resultante é aquecida a 55°C por 5 horas seguido por temperatura ambiente por 18 horas. A reação é diluída com água e extraída com diclorometano. Após secagem (Na₂SO₄) o solvente é removido para fornecer um óleo. O produto

5 é purificado através de cromatografia (sílica, acetato de etila/hexano) para fornecer uma mistura de isômeros geométricos contendo 2-metil-1,2,6,7,8,9-hexaidro-ciclopenta[.a.]naftalen-3-ona e o composto do título.

RMN de ¹H (CDCl₃) ppm (mistura): 1,4 (m, 3H); 1,9 (m, 4H); 2,5-3,0 (m, 6H); 3,35 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,55 (m, 1H).

10 2,2,2-Triflúor-N-(2-metil-1-oxo-2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il)-acetamida

Esse composto é preparado a partir de uma mistura isomérica que contém 2-metil-2,3,5,6,7,8-hexaidro-ciclopenta[b]naftalen-1-ona, de acordo com o procedimento usado para a preparação de 2,2,2-triflúor-N-(2-

15 metil-1-oxo-indan-2-il)-acetamida. A mistura isomérica de produtos é recristalizada a partir de acetato de etila/hexano para fornecer uma mistura 4:1 em favor do composto do título.

RMN de ¹H (CDCl₃) ppm (componente maior): 1,55 (s, 3H); 1,85 (m, 4H); 2,87 (m, 4H); 6,88 (br. s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,57 (s, 1H).

20 TOF EM ES⁻ *m/e* 310 (M - H⁻)

2-Metil-2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamina

Uma mistura 4:1 de isômeros geométricos contendo predominantemente 2,2,2-triflúor-N-(2-metil-1-oxo-2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il)-acetamida, é hidrogenada sobre Pd/C em ácido acético/H₂SO₄ e os produtos são saponificados com NaOH de acordo com os

25 procedimentos descritos para a preparação de 2-metil-indan-2-ilamina. A mistura de produto resultante é recristalizada repetidamente a partir de hexano para fornecer o composto do título, um único isômero.

RMN de ¹H (CDCl₃) ppm: 1,40 (s, 3H); 1,6 (br.s, NH₂); 1,75 (m, 4H); 3,75 (m, 4H); 2,78 (d, 2H); 2,94 (d, 2H); 6,93 (s, 2H).

30

Intermediário 25 - 2-etil-indan-2-ilamina

2-Etil-indan-1-ona é preparada a partir de benzeno seguindo procedimentos análogos àqueles usados para 2-metil-2,3,5,6,7,8-hexaidro-ciclopenta[b]naftalen-1-ona.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 0,97 (t, 3H); 1,50 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 2,75 (dd, 1H); 3,25 (q, 1H); 7,29 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,69 (d, 1H).

2-Etil-indan-2-ilamina é preparada a partir de 2-etil-indan-1-ona através de procedimentos análogos àqueles usados para o Intermediário 23.

- 10 RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 1,05 (t, 3H); 1,5 (br.s, NH_2); 2,70 (q, 2H); 2,75 (d, 2H); 3,01 (d, 2H); 7,20 (m, 4H).

Intermediário 26 - 2,5,6-trimetil-indan-2-ilamina

2,5,6-Trimetil-indan-2-ilamina é preparada a partir de 1,2-dimetilbenzeno através de procedimentos análogos àqueles usados para 2-metil-2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamina.

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 1,29 (s, 3H); 2,16 (s, 6H); 2,69 (d, 2H); 2,84 (d, 2H); 2,89 (s, 2H).

Intermediário 27 - (R)-1-(3-amino-4-benzilóxi-fenil)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-etil éster do ácido acético

- 20 (R)-2-[Benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benzilóxi-3-nitro-fenil)-etanol

O composto do título é preparado a partir de (R)-2-(4-benzilóxi-3-nitro-fenil)-oxirano (2,52 g) e benzil-(2-metil-indan-2-il)-amina (2,20 g) através de um procedimento análogo àquele usado para preparar (S)-8-benzilóxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-1H-quinolin-2-ona no Exemplo 19. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 24 horas. O produto é purificado através de cromatografia flash em coluna (sílica, n-hexano/acetato de etila 4:1). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 4:1 R_f = 0,30).

- 25 RMN de ^1H [CDCl_3 , 400 MHz] d 1,20 (3H,s); 2,65 (1H, m); 2,75 (1H, m); 2,90 (2H, m); 3,25 (2H, m); 3,60 (1H, d), 3,70 (1H, amplo); 3,80 (1H, d de d); 4,10 (1H, d); 5,20 (2H, s); 7,00 (1H, d); 7,20 (4H, m); 7,35 (1H, m); 7,60 (1H, d).

(R)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benzilóxi-3-nitro-fenil)-etil éster do ácido acético

(R)-2-[Benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benzilóxi-3-nitro-fenil)-etanol (2,75 g) é dissolvido em piridina (15 mL). Anidrido acético (1,66 g) é adicionado e a mistura reacional é agitada sob temperatura ambiente. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 18 horas. Água (10 mL) é adicionada para esfriar rapidamente a reação. Acetato de etila (250 mL) é adicionado e a solução é lavada com KHSO₄ 1M (3 x 100 mL), NaHCO₃ saturado (100 mL), água (100 mL) e salmoura (100 mL). A camada orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O produto não é purificado adicionalmente. TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 4:1 R_f = 0,40).

RMN de ¹H [CDCl₃, 400 MHz] d 1,20 (3H,s); 1,90 (3H, s); 2,80 (3H, m); 3,00 (1H, d); 3,10 (1H, m); 3,20 (1H, d); 3,75 (1H, d); 3,90 (1H, d); 5,20 (2H, s); 5,25 (1H, m); 6,95 (1H, d); 7,10 (4H, m); 7,30 (11H, m); 7,55 (1H, d).

(R)-1-(3-amino-4-benzilóxi-fenil)-2-[benzil(2-metil-indan-2-il)-amino]-etil éster do ácido acético

O composto do título é preparado a partir de (R)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benzilóxi-3-nitro-fenil)-etil éster do ácido acético (2,90 g) através de um procedimento análogo àquele usado para preparar (R)-1-(3-amino-4-benzilóxi-fenil)-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol no Exemplo 19. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 6 horas. O catalisador é filtrado e o solvente é removido a vácuo. O produto não é purificado adicionalmente. TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 R_f = 0,60).

RMN de ¹H [CDCl₃, 400 MHz] d 1,10 (3H,s); 1,80 (3H, s); 2,70 (3H, m); 3,05 (2H, m); 3,15 (1H, d); 3,65 (2H, amplo); 3,75 (1H, d); 3,90 (1H, d); 4,95 (2H, s); 5,20 (1H, m); 6,40 (2H, m); 6,65 (1H, d); 7,20 (14H, m).

Intermediário 28 - Benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amina

N-(2,5,6-Trimetil-indan-2-il)-benzamida

O intermediário 26 é tratado com cloreto de benzoíla em diclorometano/trietilamina por 1 hora. A mistura é lavada com HCl 1N, em seguida com solução saturada de NaHCO₃, secada (Na₂SO₄) e evaporada. O resíduo é triturado com éter/hexano para fornecer cristais brancos.

RMN de ¹H (CDCl₃) ppm: 1,60 (s, 3H); 2,18 (s, 6H); 3,02 (d, 2H); 3,30 (d, 2H); 6,17 (br. s, NH); 6,90 (s, 2H); 7,34 (m, 2H); 7,40 (m, 1H); 7,63 (d, 1H).

10 Benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amina

A uma solução de N-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-benzamida em THF sob nitrogênio é adicionado LiAlH₄ e a mistura submetida a refluxo por 48 horas. Esfriada rapidamente a 0°C com gelo/água e extraída com éter, secada (Na₂SO₄) e solvente removido a vácuo. Purificação através de cromatografia (sílica, acetato de etila/hexano 1:4) fornece um óleo incolor.

RMN de ¹H (CDCl₃) ppm: 1,58 (s, 3H); 1,79 (br.s, NH); 2,40 (s, 6H); 3,00 (d, 2H); 3,20 (d, 2H); 3,99 (s, 2H); 7,15 (s, 2H); 7,37-7,53 (m, 5H).

Intermediário 29 - (R)-1-(3-amino-4-benzilóxi-fenil)-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etil éster do ácido acético

20 (R)-1-(4-Benzilóxi-3-nitro-fenil)-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etanol

Uma mistura de 2-(4-metil-3-nitro-fenil)-oxirano e benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amina é aquecida a 110°C por 48 horas. O material é usado sem purificação adicional. ES⁺ EM m/e 538 (MH⁺).

25 (R)-1-(4-benzilóxi-3-nitro-fenil)-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etil éster do ácido acético

A uma solução de (R)-1-(4-benzilóxi-3-nitro-fenil)-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etanol em piridina é adicionado anidrido acético e a mistura agitada por 18 horas. A mistura reacional é esfriada rapidamente com água e após adição de acetato de etila lavada duas vezes com solução aquosa de KHSO₄, duas vezes com NaHCO₃ aquoso e uma vez com salmoura. O produto é purificado através de cromatografia (sílica,

acetato de etila/hexano 1:4). ES⁺ EM m/e 579 (MH⁺).

(R)-1-(3-amino-4-benzilóxi-fenil)-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etil éster do ácido acético

- (R)-1-(4-benzilóxi-3-nitro-fenil)-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etil éster do ácido acético em uma mistura de THF e tolueno é agitada sob hidrogênio na presença de PtO₂ sob temperatura ambiente por 15 horas. A mistura é filtrada através de celite e o filtrado é concentrado a vácuo.

ES⁺ EM m/e 549 (MH⁺).

- 10 Intermediário 30 - 5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamina
N-(5-Acetil-2-metil-indan-2-il)-benzamida

- Cloreto de alumínio (3,7 g) é dissolvido em nitrometano (12 ml) sob nitrogênio seguido por N-(2-metil-indan-2-il)-benzamida (3,0 g) a 0°C. Cloreto de acetila (0,85 ml) é adicionado gota a gota durante 30 minutos. Após 4 horas sob temperatura ambiente a mistura é esfriada rapidamente com gelo e HCl concentrado, extraída com DCM. As camadas orgânicas são lavadas com HCl diluído e salmoura. Evaporação do solvente produziu o produto desejado.

ES⁺ EM m/e 294 (MH⁺)

- 20 N-(5-Etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida

- Uma solução de N-(5-acetil-2-metil-indan-2-il)-benzamida (3,4 g) em etanol (200 ml) e HCl concentrado (2 ml) é agitada sob hidrogênio na presença de Pd/C a 10% sob temperatura ambiente por 48 horas. A mistura é filtrada através de celite e o filtrado é concentrado a vácuo para fornecer o composto do título.

RMN de ¹H (CDCl₃) ppm: 1,20 (t, 3H); 1,60 (s, 3H); 2,55 (q, 2H); 3,05 (d, 2H); 3,35 (d, 2H); 6,35 (br.s, NH); 6,90-7,10 (m, 3H); 7,39 (d, 2H); 7,65 (s, 2H).

- N-(5-Acetil-6-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida é preparada a partir de N-(5-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida (2,6 g) seguindo o procedimento usado para preparar N-(5-acetil-2-metil-indan-2-il)-benzamida. O produto é purificado através de cromatografia (sílica, hexano/acetato de etila,

4:1) para fornecer o composto do título. ES⁺ EM m/e 322 (MH⁺).

N-(5,6-Dietil-2-metil-indan-2-il)-benzamida é preparada a partir de N-(5-acetil-6-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida (1,1 g) seguindo o procedimento usado para preparar N-(5-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida. ES⁺ EM m/e 308 (MH⁺).

Benzil-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-amina é preparada a partir de N-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-benzamida através de um procedimento análogo àquele usado para preparar benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amina no Intermediário 18. ES⁺ EM m/e 294 (MH⁺).

10 5,6-Dietil-2-metil-indan-2-ilamina

Uma solução de benzil-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-amina (0,48 g) em metanol (10 ml) é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio na presença de Pd/C a 10% sob temperatura ambiente por 18 horas. A mistura é filtrada através de celite e o filtrado é concentrado a vácuo para fornecer o composto do título. ES⁺ EM m/e 204 (MH⁺).

Exemplo 1

(a) (R)-8-Benzilóxi-5-[2-(4,7-dimetóxi-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-1H-quinolin-2-ona

(R)-8-Benzilóxi-5-oxiranilcarboestirila (100 mg, 0,34 mmol), preparada a partir de procedimento de literatura (Beeley, Lee James; Dean, David Kenneth, PCT Int. Appl. WO 9525104) e 4,7-dimetóxi-indan-2-ilamina (66 mg, 0,34 mmol), preparada a partir de procedimento de literatura (Sindelar, R. D.; Mott, J.; Barfknecht, C. F.; Americ, S. P.; Flynn, J. R.; Long, J. P.; Bhatnagar, R. K. *J. Med. Chem.* (1982), 25(7), 858-64), são dissolvidos em tolueno (1 mL). A mistura reacional foi aquecida a 110°C e o solvente é deixado evaporar. O resíduo é em seguida agitado a 110°C por 4 horas. A reação mostra-se estar completa através de TLC. O produto é purificado através de cromatografia flash em coluna (sílica, diclorometano/metanol 20:1).

30 TLC (sílica, diclorometano/metanol 25:1 R_f = 0,10).

ES + EM m/e 487 (MH⁺).

Cloridrato de (R)-8-Hidróxi-5-[2-(4,7-dimetóxi-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-1H-quinolin-2-ona

(R)-8-Benzilóxi-5-[2-(4,7-dimetóxi-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (37 mg, 0,08 mmol) é dissolvido em metanol (10 mL) e o composto é desprotegido adicionando uma quantidade catalítica de paládio a 10% sobre carvão vegetal e colocando a solução sob uma atmosfera de hidrogênio. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 4 horas. O catalisador é filtrado, HCl 1 M/dietil éter (equivalente 1,1) é adicionado e o solvente é removido a vácuo. TLC (sílica, diclorometano/metanol 10:1 R_f = 0,15).

10 ES + EM m/e 397 (MH^+).

Outros compostos de fórmula I são preparados a partir de (R)-8-benzilóxi-5-oxiranilcarboestirila ((R)-2-(4-benzilóxi-3-nitrofenil)-oxirano (Intermediário 15) no Exemplo 11) e o composto de fórmula XVII apropriado através de procedimentos análogos ao Exemplo 1. Esses compostos, em que R^1 é OH, R^2 e R^3 são H, Ar é um grupo de fórmula III em que R^{29} , R^{30} e R^{31} são H (exceto no Exemplo 11, onde Ar é um grupo de fórmula XV em que R^{13} é H) e n é 1 (exceto no Exemplo 9 onde n é 2) são mostrados na tabela seguinte.

	Exemplo	R^4	R^5	R^6	R^7	ES+EM m/e (MH^+)
20	2	H	CH_3CH_2	CH_3CH_2	H	393
	3	H	CH_3	CH_3	H	365
	4	CH_3CH_2	H	H	CH_3CH_2	393
	5	H	$-(CH_2)_4-$		H	391
	6	H	$-O(CH_2)_2O-$		H	395
	7	H	$CH_3(CH_2)_3$	$CH_3(CH_2)_3$	H	449
25	8	H	$CH_3(CH_2)_2$	$CH_3(CH_2)_2$	H	421
	9	H	H	H	H	365
	10	H	CH_3OCH_2	CH_3OCH_2	H	
	11	H	CH_3CH_2	CH_3CH_2	H	341
	12	H	CH_3CH_2	CH_3CH_2	H	341

30 Exemplo 10: RMN de 1H (d_4 -MeOH) ppm: 2,78 (2H, m); 2,9 (2H, m); 3,15

Exemplo 10: RMN de ^1H ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) ppm: 2,78 (2H, m); 2,9 (2H, m); 3,15 (2H, m); 3,28 (6H, s); 3,7 (1H, m); 4,55 (1H, br, s); 5,15 (1H, m); 6,58 (1H, d); 6,9 (1H, d); 7,11 (2H, s); 7,15 (1H, s); 8,25 (1H, s).

5 Exemplo 12

8-Hidróxi-5-[1-hidróxi-2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona

O intermediário 10 (18 mg, 0,054 mmol) é dissolvido em metanol (2 mL) e resfriado em gelo. Boridreto de sódio (6 mg, 0,12 mmol) é adicionado durante 2 horas. HCl concentrado é em seguida adicionado até o pH atingir 1, e a mistura reacional ser filtrada. O filtrado é lavado com metanol. As fases líquidas combinadas são evaporadas e redissolvidas duas vezes em metanol. Após remoção do metanol a vácuo, o resíduo é redissolvido em água e o pH levado a 12 com KOH 1N. O solvente é removido a vácuo e o resíduo co-evaporado duas vezes com tolueno. O resíduo é purificado
10 através de cromatografia flash (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$ 8:2). ES + EM m/e 337 (MH^+).

Exemplo 13

5-[2-(5,6-Dimetóxi-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona

20 Esse composto é preparado a partir do Intermediário 11 através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 12. ES + EM m/e 397 (MH^+).

Exemplo 14

5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-3-metil-1H-quinolin-

25 2-ona

Esse composto é preparado a partir do Intermediário 13 (21 mg) através do procedimento de hidrogenação para remoção do grupo benzila usado no Exemplo 1.

RMN de ^1H ($\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH}$) ppm: 1,11 (t, 6H); 2,11 (s, 3H); 2,58 (q, 4H); 3,01-3,37 (m, 6H); 4,10-4,16 (m, 1H); 5,31-5,38 (m, 1H); 6,91 (d, 1H);
30 7,00 (s, 2H); 7,21 (d, 1H); 8,13 (s, 1H).

Exemplo 155-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-metoximetóxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona

Esse composto é obtido do Intermediário 14 (20 mg) e 5,6-dietil-indan-2-ilamina (72 mg) de acordo com o procedimento usado para a preparação do Intermediário 13.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 1,14 (t, 6H); 2,30 (s, 3H); 2,51 (q, 4H); 2,64-3,16 (m, 6H); 3,41 (s, 3H); 3,60-3,68 (m, 1H); 5,18-5,25 (m, 3H); 6,50 (d, 1H); 7,89-7,94 (m, 3H); 8,68 (d, 2H); 9,15 (s, br, 1H).

10 5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona

Ácido clorídrico 3N (1 mL) é adicionado a uma solução de 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-metoximetóxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona (12 mg) em isopropanol (1 mL) e tetraidrofurano (1 mL) sob temperatura ambiente e a mistura reacional aquecida por 18 horas a 40°C. O solvente é removido a vácuo, e o produto purificado através de HPLC preparativo em escala sobre uma coluna C8, eluindo com um gradiente água/acetonitrila/ácido trifluoracético.

RMN de ^{13}C ($\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH}$) ppm: 15,97; 20,09; 26,34; 36,87; 51,75; 59,72; 67,33; 118,41; 119,12; 121,21; 125,45; 126,11; 128,60; 133,35; 137,52; 137,55; 142,32; 142,50; 145,69; 163,24.

Exemplo 168-Hidróxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-3,4-diidro-1H-quinolin-2-ona

25 Hidrogenação de uma solução metanol/etanol de 8-hidróxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (Exemplo 2) com um catalisador de paládio a 10% sobre carbono a 30°C por 48 horas sob uma atmosfera de hidrogênio fornece o composto do título após filtração e evaporação. Purificação adicional é alcançada via HPLC preparativa (coluna: *Phenomenex Luna* 10 μm 150 mm x 50 mm, eluente: gradiente de acetonitrila 10% a 95% em água contendo ácido trifluoracético a 0,1%, detecção UV a 254 nm).

RMN de ^{13}C (d_6 -DMSO) ppm: 15,77; 21,42; 25,01; 30,37; 37,73; 37,83; 53,88; 58,68; 67,37; 113,28; 120,21; 122,08; 124,31; 124,34; 131,01; 138,46; 138,52; 139,58; 143,12; 169,44.

Exemplo 17

- 5 (a) R)-1-(4-benzilóxi-3-formilamino-fenil)-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etil éster do ácido acético

Para intermediário 29 em tolueno/THF é lentamente adicionada uma mistura envelhecida de ácido fórmico e anidrido acético e a reação é agitada por 5 horas sob temperatura ambiente. Acetato de etila é adicionado e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 . Purificação através de cromatografia (sílica, acetato de etila/hexano 1:2) e trituração com éter forneceu cristais esbranquiçados. ES^+ EM m/e 577 (MH^+).

(b) N-(2-Benzilóxi-5-[(R)-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-1-hidróxi-etil]-fenil)-formamida

- 15 O produto do Exemplo 17(a) é suspenso em etanol e uma quantidade catalítica de NaOCH_3 em metanol é adicionada. Após duas horas a 70°C o solvente é removido e o resíduo purificado através de cromatografia (sílica, acetato de etila/hexano 2:3) para fornecer cristais brancos. ES^+ EM m/e 535 (MH^+).

- 20 (c) N-{2-Hidróxi-5-[(R)-1-hidróxi-2-(2,5,6-trimetilindan-2-ilamino)-etil]-fenil}-formamida é preparada a partir do produto do exemplo 17(b) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 34(c). ES^+ EM m/e 355 (MH^+).

Exemplo 18

- 25 (a) 8-Benzilamino-5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-1H-quinolin-2-ona

Uma mistura de 5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamina (0,28 g) e 8-benzilóxi-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona (0,42 g) em n-butanol (0,7 ml) é colocada em um forno de microondas Prolabo por 75 minutos a 100°C . O produto é purificado através de cromatografia (sílica, DCM/etanol 5:1) para fornecer o produto desejado. ES^+ EM m/e 497 (MH^+).

5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona

Uma solução do produto do Exemplo 18(a) (0,20 g) em metanol (20 ml) é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio na presença de Pd/C a 10% sob temperatura ambiente por 2 horas. A mistura é filtrada através de celite e o filtrado é concentrado a vácuo. Trituração com dietil éter forneceu o produto desejado. ES⁺ EM m/e 407 (MH⁺).

Exemplo 19

(a) (S)-8-Benzilóxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona é preparada a partir do Intermediário 16 (152 mg) e do Intermediário 1 (100 mg) usando um procedimento análogo àquele do Exemplo 1(a). TLC (sílica, diclorometano/metanol 10:1 R_f = 0,25).

(b) Cloridrato de (S)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-1H-quinolin-2-ona é preparado a partir do produto do Exemplo 19(a) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 1(b). TLC (sílica, diclorometano/metanol 10:1 R_f = 0,05).

Exemplo 20

(a) 8-Benzilóxi-5-[(R)-1-hidróxi-2-(6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclopten-7-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona é preparada a partir de (R)-8-benzilóxi-5-oxiranilcarboestirila (203 mg) e o Intermediário 17 (110 mg) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 1(a). TLC (sílica, diclorometano/metanol 10:1 R_f = 0,30).

(b) Cloridrato de 5-[(R)-1-Hidróxi-2-(6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclopten-7-ilamino)-etil]-1H-8-hidróxi-quinolin-2-ona é preparado a partir do produto do Exemplo 20(a) através do procedimento análogo àquele do Exemplo 1(b). TLC (sílica, diclorometano/metanol 10:1 R_f = 0,05).

Exemplo 21

(a) (R)-8-Benzilóxi-5-[(S)-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidróxi-etil]-1H-quinolin-2-ona

Uma solução de (R)-8-benzilóxi-5-oxiranilcarboestirila (5,00 g) e 2-amino-5,6-dietil-indan (3,87 g) em n-butanol é aquecida por 4 horas a 110°C. Após resfriamento à temperatura ambiente tolueno (100 ml) é adi-

cionado e a fase orgânica é lavada com água (3 X 25 ml), carregada em uma coluna de cromatografia em sílica gel e eluída com tolueno seguido por uma mistura de tolueno:etanol:acetato de etila:amônia concentrada (45:10:45:2) para fornecer o composto do título.

5 (b) Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona

(R)-8-benzilóxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (360 mg) é dissolvida em metanol (10 mL) e o composto é desprotegido adicionando uma quantidade catalítica de paládio a 10% sobre
10 carvão vegetal e colocando a solução sob uma atmosfera de hidrogênio. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 4 horas. O catalisador é filtrado e o solvente é removido a vácuo. O produto é absorvido em isopropanol e uma solução de ácido maléico em isopropanol adicionada. O composto do título é obtido após recristalização de etanol. TLC (sílica, diclorometano/metanol 10:1) $R_f = 0,05$. ES + EM m/e 393 (MH^+).
15

Exemplo 22

(a) N-(5-[(R)-2-[Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)amino]-1-hidróxi-etil]-2-benzilóxi-fenil)-formamida é preparada a partir do Intermediário 19 (1,00 g), ácido fórmico (155 mg) e anidrido acético (226 mg) usando um procedimento análogo àquele do Exemplo 21(a). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 $R_f = 0,20$).
20

(b) N-[5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-2-hidróxi-fenil]-formamida é preparada a partir do produto do Exemplo 22(a) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 1(b). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 $R_f = 0,05$).
25

Exemplo 23

(a) (R)-2-[Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benzilóxi-3-dimetilamino-fenil)-etanol

O intermediário 19 (0,37 g) é dissolvido em CH_3OH (50 mL) e
30 formaldeído, 37% em água (5 mL), dissolvido em água (10 mL), é adicionado. Uma quantidade catalítica de PtO_2 é adicionada e a solução é agitada sob uma atmosfera de H_2 . A reação mostra-se estar completa através de

TLC após 24 horas. O catalisador é filtrado, e o solvente é removido a vácuo e o resíduo dividido entre acetato de etila (100 mL) e água (100 mL). A camada orgânica é secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente é removido a vácuo. O produto é purificado através de cromatografia flash em coluna (sílica, n-hexano/acetato de etila 4:1). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 $R_f = 0,65$).

(b) Cloridrato de 4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-2-dimetilamino-fenol é preparado a partir do produto do Exemplo 23(a) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 1(b).

10 RMN de ^1H [DMSO, 400 MHz] δ 1,10 (6H, t); 2,55 (4H, q); 3,05 (2H, m); 3,10 (6H, s); 3,20 (4H, m); 4,00 (1H, m), 4,95 (1H, m); 7,00 (2H, s); 7,15 (1H, d); 7,35 (1H, d); 7,80 (1H, s); 9,20 (1H, amplo); 9,75 (1H, amplo); 11,40 (1H, amplo).

Exemplo 24

15 (a) (R)-2-[Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benzilóxi-3-metilamino-fenil)-etanol

O produto do Exemplo 22 (260 mg) é dissolvido em dioxano (20 mL). Boridreto de sódio (90 mg) é adicionado seguido pela adição gota a gota de anidrido acético (142 mg). A mistura reacional é agitada a 90°C. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 4 horas. O solvente é removido a vácuo e o resíduo dividido entre acetato de etila (100 mL) e água (100 mL). A camada orgânica é secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente é removido a vácuo. O produto é purificado através de cromatografia flash em coluna (sílica, n-hexano/acetato de etila 4:1). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 $R_f = 0,65$).

(b) Cloridrato de 4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-2-metilamino-fenol é preparado a partir do produto do Exemplo 24(a) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 1(b).

30 RMN de ^1H [DMSO, 400 MHz] δ 1,10 (6H, t); 2,55 (4H, q); 2,85 (3H, s); 3,10 (6H, m); 4,00 (1H, m); 4,90 (1H, m); 7,00 (3H, m); 7,15 (1H, m); 7,40 (1H, m); 9,10 (1H, amplo); 9,60 (1H, amplo); 10,80 (1H, amplo).

Exemplo 25

(a) N-(5-([Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-acetil)-2-benzilóxi-fenil)-meta-nossulfonamida

O intermediário 20 (240 mg) é dissolvido em diclorometano (10 mL). Trietilamina (56 mg) é adicionada seguido por cloreto de metanosulfonila (58 mg). A mistura reacional é agitada sob temperatura ambiente. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 24 horas. O solvente é removido a vácuo e o produto é purificado através de cromatografia flash em coluna (sílica, n-hexano/acetato de etila 4:1). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 $R_f = 0,40$).

10 (b) N-(5-([Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidróxi-etil)-2-benzilóxi-fenil)-metanossulfonamida

O produto do Exemplo 25(a) (120 mg) é dissolvido em etanol (10 mL). Boridreto de sódio (9 mg) é adicionado e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 3 horas. A mistura reacional é resfriada rapidamente com HCl 2M (1 mL), o solvente é removido a vácuo e o resíduo dividido entre acetato de etila (50 mL) e saturado com NaHCO_3 (50 mL). A camada orgânica é secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente é removido a vácuo. O produto não é purificado adicionalmente. TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 $R_f = 0,45$).

(c) Cloridrato de N-{5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-2-hidróxi-fenil}-metanossulfonamida é preparado a partir do produto do Exemplo 25(b) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 1(b).

25 RMN de ^1H [CDCl_3 , 400 MHz] δ 1,15 (6H, t); 2,55 (4H, q); 2,95 (3H, s); 3,10 (6H, m); 4,00 (1H, m); 4,85 (1H, m); 6,10 (1H, amplo); 6,90 (2H, d); 7,00 (2H, s); 7,10 (1H, d de d); 7,25 (1H, d); 8,75 (1H, s); 8,95 (1H, amplo); 9,25 (1H, amplo); 10,00 (1H, s).

Exemplo 26

30 (a) (R)-8-Benzilóxi-5-((S)-2-[benzil-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-amino]-1-hidróxi-etil)-1H-quinolin-2-ona

(R)-8-Benzilóxi-5-oxiranilcarboestirila (204 mg) e Intermediário

21 (194 mg) são dissolvidos em n-butanol (0,5 ml) sob nitrogênio. A mistura reacional é aquecida a 110°C por 22 horas. Sob resfriamento o solvente é removido a vácuo. O produto é purificado através de cromatografia flash em coluna (sílica, acetato de etila/hexano 50:50). ES⁺ EM m/e 573 (MH⁺).

- 5 (b) (R)-8-Hidróxi-5-[(S)-1-hidróxi-2-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-ilamino)-etil-1H-quinolin-2-ona é preparada a partir do produto do Exemplo 26(a) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 1(b).

RMN de ¹H (CD₃OD) ppm: 8,55 (1H, d); 7,5 (1H, d); 7,25 (1H, d); 6,9 (1H, d); 5,6 (1H, m); 4,3 (1H, m), 3,7 (2H, q); 3,6 (2H, dd); 3,3 (2H, dd); 2,4 (12H, s).

Exemplo 27

- (a) 8-Benzilóxi-5-[(R)-1-hidróxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona.

Uma mistura de 8-benzilóxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona (500 mg) e 2-metil-indan-2-ilamina (276 mg) em n-butanol (1 mL) é submetida à irradiação de microondas, usando um instrumento *Prolabo Synthwave* 402, por 90 minutos a 110°C. O resíduo é absorvido sobre sílica e o produto é purificado através de cromatografia flash (sílica, clorofórmio/etanol 4:1).

RMN de ¹H (CDCl₃) ppm: 1,30 (s, 3H); 2,65 (s, 1H); 2,95 (dd, 2H); 3,07 (m, 3H); 5,15 (m, 1H); 5,18 (s, 2H), 6,66 (d, 1H); 7,17 (m, 4H); 7,26 (d, 1H); 7,45 (m, 5H); 8,07 (d, 1H); 8,8-9,5 (br.d, 1H).

- (b) 8-Hidróxi-5-[(R)-1-hidróxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona.

O produto do Exemplo 27(a) (100 mg, 0,22 mmol) é dissolvido em metanol (20 mL) e é desprotegido adicionando uma quantidade catalítica de paládio a 10% sobre carvão vegetal e agitação sob uma atmosfera de hidrogênio por 1 hora. O catalisador é removido e o solvente é evaporado para fornecer um sólido amarelo.

RMN de ¹H (d₄-CH₃OH) ppm: 1,20 (s, 3H); 2,75 (m, 4H); 2,95 (d, 2H); 5,03 (m, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,82 (d, 1H), 7,0 (m, 4H); 7,08 (d, 1H); 8,20 (d, 1H).

Exemplo 285-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

Esse composto é preparado a partir do produto do Exemplo 2 de acordo com o procedimento de Temple e outros, *J. Med. Chem.*, 19, 626-
5 633 (1976).

RMN de ^1H ($\text{d}_4\text{CH}_3\text{OH}$) ppm: 1,08 (t, 3H); 2,55 (q, 4H); 2,96 (dd, 2H); 3,18 (m, 4H); 3,28 (dd, 2H); 3,99 (m, 1H), 6,60 (d, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,00 (s, 2H); 8,07 (d, 1H).

Exemplo 29

10 (a) 8-Benzilóxi-5-[(R)-1-hidróxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona é preparada a partir de 8-benzilóxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona (220 mg) e Intermediário 24 (150 mg) através de procedimentos análogos àqueles do Exemplo 27(a).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 1,37 (s, 1H); 1,78 (m, 4H); 2,1 (br.s, 2H); 2,72 (m, 5H); 2,80 (dd, 2H); 2,95 (m, 3H), 5,08 (m, 1H); 5,17 (s, 2H); 6,65 (d, 1H); 6,88 (s, 2H); 7,02 (d, 2H); 7,26 (d, 1H); 7,4 (m, 5H), 8,05 (d, 1H).

(b) 8-Hidróxi-5-[(R)-1-hidróxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona é preparada por hidrogenação do produto do Exemplo 29(a) usando um procedimento análogo àquele do Exemplo 27(b). O produto é purificado através de HPLC (eluição de gradiente H_2O , CH_3CN , CF_3COOH).

25 RMN de ^1H ($\text{d}_4\text{CH}_3\text{OH}$) ppm (sal TFA): 1,65 (s, 3H); 1,85 (m, 4H); 2,85 (m, 4H); 3,15 (m, 2H); 3,4 (m, 4H); 5,48 (t, 1H), 6,83 (d, 1H); 7,03 (s, 2H); 7,15 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 8,40 (d, 1H).

Exemplo 30(a) 5-[(S)-2-[Benzil-(2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il)-amino]-1-hidróxi-etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona

30 Uma mistura do Intermediário 16 (150 mg) e benzil-(2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il)-amina (142 mg) em tolueno (1 mL) é aquecida a 80°C por 36 horas. O resíduo é purificado através de cromato-

grafia (sílica, $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$, 20:1) para fornecer uma espuma amarela.

RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 1,77 (m, 4H); 2,72 (m, 6H); 3,01 (m, 4H); 3,70 (d, 1H); 3,88 (d, 1H), 4,82 (m, 1H); 5,15 (s, 2H); 6,50 (d, 1H); 6,8-8 (m, 13H); 9,05 (br.s, 1H).

5 (b) 5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona

Uma solução do produto do Exemplo 30(a) (150 mg) em metanol (20 mL) é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio na presença de Pd/C a 10% (20 mg) sob temperatura ambiente por 5 horas. A reação é filtrada e o
10 produto é purificado através de cromatografia (sílica, $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 20:1) seguido por cristalização (CH_3OH).

RMN de ^1H ($\text{d}_4\text{CH}_3\text{OH}$) ppm: 1,65 (m, 4H); 2,57 (m, 4H); 2,86 (dd, 2H); 3,1 (m, 4H); 3,82 (m, 1H); 5,25 (m, 1H), 6,55 (d, 1H); 6,78 (s, 2H); 6,91 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 8,27 (d, 1H).

15 Exemplo 31

(a) (R)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benzilóxi-3-metanossulfonilamino-fenil)-etil éster do ácido acético é preparado a partir do Intermediário 27 (476 mg), trietilamina (231 mg) e cloreto de metanossulfonila (210 mg) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo
20 25(b). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 R_f = 0,45).

(b) N-(5-[(R)-2-[Benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidróxi-etil]-2-benzilóxi-fenil)-metanossulfonamida

O produto do Exemplo 31(a) (200 mg) é dissolvido em CH_3OH (8 mL). K_2CO_3 (138 mg) é adicionado seguido pela adição gota a gota de água (2 mL). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente. A reação mostra-se estar completa através de TLC após 24 horas. Acetato de etila (100 mL) é adicionado e a solução é lavada com água (50 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica é secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente é removido a vácuo. O produto é purificado através de cromatografia flash em
30 coluna (sílica, n-hexano/acetato de etila 3:1). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 R_f = 0,35).

(c) N-{2-Hidróxi-5-[(R)-1-hidróxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-metanossulfonamida é preparada a partir do produto do Exemplo 31(b) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 1(b). TLC (sílica, diclorometano/metanol 10:1 R_f = 0,10).

5 Exemplo 32

(a) (R)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benzilóxi-3-etanossulfonilamino-fenil)-etil éster do ácido acético é preparado a partir do Intermediário 27 trietilamina (242 mg) e cloreto de etanossulfonila (247 mg) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 25(b). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 R_f = 0,50).

10 (b) (5-[(R)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidróxi-etil]-2-benzilóxi-fenil)-amida de ácido etanossulfônico é preparada a partir do produto do Exemplo 32(a) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 31(b). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 2:1 R_f = 0,40).

15 (c) {2-hidróxi-5-[(R)-1-hidróxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-amida de ácido etanossulfônico é preparada a partir do produto do Exemplo 32(b) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 1(b). TLC (sílica, diclorometano/metanol 10:1 R_f = 0,10).

Exemplo 33

20 (a) (R)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-[4-benzilóxi-3-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-etil éster do ácido acético é preparado a partir do Intermediário 27 (525 mg), trietilamina (255 mg) e cloreto de 1-propanossulfonila (288 mg) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 25(a). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 4:1 R_f = 0,25).

25 (b) (5-[(R)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidróxi-etil]-2-benzilóxi-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfônico é preparada a partir do produto do Exemplo 33(a) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 31(b). TLC (sílica, n-hexano/acetato de etila 4:1 R_f = 0,15).

30 (c) {2-hidróxi-5-[(R)-1-hidróxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfônico é preparada a partir do produto do Exemplo 33(b) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 1(b). TLC (sílica, diclorometano/metanol 10:1 R_f = 0,05).

Exemplo 34(a) N-{2-Benzilóxi-5-[(2-etil-indan-2-ilamino)acetil]fenil}-metanossulfonamida

Uma mistura de 2-etil-indan-2-ilamina e N-(2-benzilóxi-5-bromo-acetil-fenil)-metanossulfonamida é agitada em acetonitrila sob temperatura ambiente por 20 horas. O produto é isolado através de filtração. ES⁺ EM m/e 479 (MH⁺).

(b) N-{2-Benzilóxi-5-[2-(2-etil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-fenil}-metanossulfonamida

O produto do Exemplo 34(a) é suspenso em uma mistura de etanol e diclorometano. Boridreto de sódio é adicionado a 0°C e a mistura agitada sob temperatura ambiente por 3 horas, em seguida filtrada e cromatografada (sílica, acetato de etila/etanol 4:1) para fornecer uma espuma branca. ES⁺ EM m/e 480 (MH⁺).

(c) N-{5-[2-(2-etil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-2-hidróxi-fenil}-metanossulfonamida

O produto do Exemplo 34(b) (0,29 g) em metanol (20 mL) é agitado sob hidrogênio na presença de Pd/C a 10% sob temperatura ambiente por 18 horas. A mistura é filtrada através celite e o filtrado é concentrado a vácuo, em seguida cromatografada (sílica, acetato de etila/etanol 2:1). Após trituração com éter/acetato de etila são obtidos cristais esbranquiçados (100 mg).

RMN de ¹H (d₄CH₃OH) ppm: 0,85 (t, 3H); 1,65 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,85 (s, 3H); 2,95 (m, 4H); 6,80 (d, 1H), 7,05 (m, 5H); 7,30 (s, 1H).

ES⁺ EM m/e 491 (MH⁺)

Exemplo 35(a) (R)-1-(4-benzilóxi-3-metanossulfonilamino-fenil)-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etil éster do ácido acético

A uma solução do Intermediário 29 em diclorometano e trietila-mina sob temperatura ambiente é adicionado cloreto de metanossulfonila e a mistura agitada por 18 horas. Ela é em seguida lavada com HCl 0,2 N, solução saturada de NaHCO₃ e salmoura. O produto é purificado através de cromatografia (sílica, acetato de etila/hexano 1:4). ES⁻ EM m/e 625 (M⁻).

(b) N-(2-Benzilóxi-5-((R)-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-1-hidróxi-etil)-fenil)-metanossulfonamida

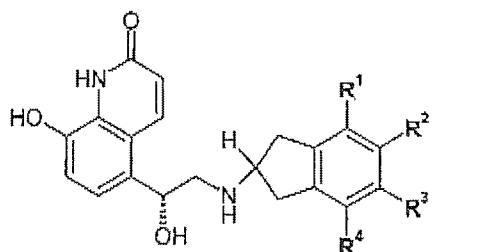
O produto do Exemplo 35(a) é agitado em metanol/água com K_2CO_3 por 3 dias em seguida solventes removidos a vácuo. O produto é purificado através de cromatografia (sílica, acetato de etila/hexano 1:2).

RMN de 1H ($CDCl_3$) ppm: 1,21 (s, 3H); 2,22 (s, 6H); 2,63-2,82 (m, 4H); 2,84 (s, 3H); 3,20 (br.d, 2H); 3,61 (d, 1H), 3,64 (br. s, 1H); 3,83 (m, 1H); 4,08 (d, 1H); 5,09 (s, 2H); 6,75 (br. s, NH); 6,90-7,05 (m, 4H); 7,25-7,45 (11H).

10 (c) N-{2-Hidróxi-5-((R)-1-hidróxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil)-fenil}-metanossulfonamida é preparada a partir do produto do Exemplo 35(b) através de um procedimento análogo àquele do Exemplo 34(c). ES^+ EM m/e 405 (MH^+).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



na forma livre ou na forma de sal,

5 na qual

R¹, R², R³ e R⁴ são cada um, independentemente, hidrogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-alcóxi.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

10 R¹ e R⁴ são idênticos e são, cada um, hidrogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-alcóxi, e

R² e R³ são idênticos e são, cada um, hidrogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-alcóxi.

15 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:

(i) R¹ e R⁴ são, cada um, CH₃O-, e R² e R³ são, cada um, H; ou

(ii) R¹ e R⁴ são, cada um, H, e R² e R³ são, cada um, CH₃CH₂-;

ou

(iii) R¹ e R⁴ são, cada um, H, e R² e R³ são, cada um, CH₃-; ou

20 (iv) R¹ e R⁴ são, cada um, CH₃CH₂-, e R² e R³ são, cada um H;

ou

(v) R¹ e R⁴ são, cada um, H, e R² e R³ são, cada um, -CH₃(CH₂)₃-; ou

25 (vi) R¹ e R⁴ são, cada um, H, e R² e R³ são, cada um, -CH₃(CH₂)₂-.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que, na forma livre ou na forma de sal, é (R)-5-[2-(5,6-dietil-

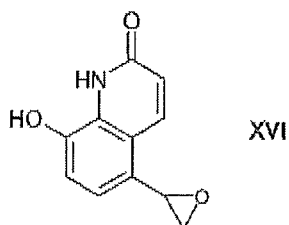
indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

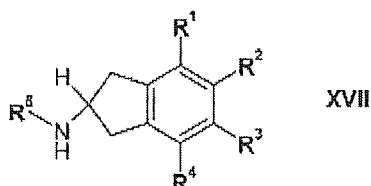
5 6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, junto com um veículo farmaceuticamente aceitável.

7. Processo para preparação de um composto apresentando a fórmula I, na forma livre ou na forma de sal, caracterizado pelo fato de que
10 compreende:

(i) reagir um composto de fórmula XVI:

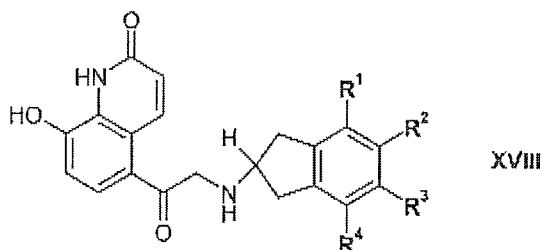


com um composto de fórmula XVII:



na qual R¹, R², R³ e R⁴ são como definidos na reivindicação 1, e R⁵ é hidrogênio ou um grupo protetor de amina selecionado de benzila e
15 trifluoroacetila, ou

(ii) reduzir um composto de fórmula XVIII:



na qual R¹, R², R³ e R⁴, são como definidos na reivindicação 1, para converter o grupo ceto indicado em -CH(OH)-;

e, opcionalmente, converter o composto resultante de fórmula I em

um composto correspondente na forma desprotegida;

e recuperar o composto resultante de fórmula I na forma livre ou na forma de sal.

5 8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

9. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma condição que é prevenida ou aliviada através de ativação do adrenorreceptor β_2 .

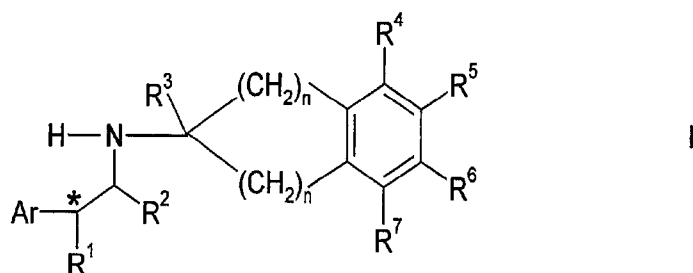
10 10. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de doença obstrutiva ou inflamatória das vias aéreas.

RESUMO

Patente de Invenção: "AGONISTAS DE ADRENOCEPTORES BETA 2, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS".

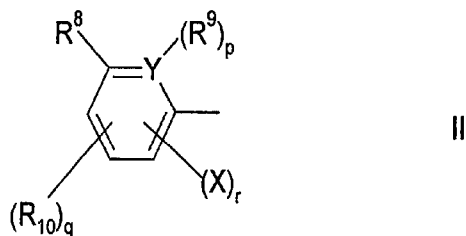
5

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula



em forma livre ou em forma de sal ou solvato, onde

Ar é um grupo de fórmula



Y é carbono ou nitrogênio R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X, n, p, q e r
são como definidos no relatório descritivo, a sua preparação e a seu uso
10 como produto farmacêutico, particularmente para o tratamento de doenças
obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas.