

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 94.210

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

EPÍGRAFE: "PROCESSO PĀRA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS
PIRANÍLICOS DE CIANOQUANIDINA COM ACÇÃO
ESTIMULANTE DOS CANAIS DE POTASSIO"

INVENTORES: Karnail Atwal,residente em 92 Valley View Way,
Newtown,PA,USA.
Gary James Grover,residente em 101 Bowne
Station Rd.Stockton,NJ,USA
Kyoung Soon Kim,11 Leparc Drive,Lawrenceville
NJ,USA.

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

31 de Maio de 1989 sob o Ser.No.359,236
13 de Março de 1990 sob o Ser.No. 493,059

h.

**"Processo para a preparação de novos derivados
piranílicos de cianoguanidina com acção
estimulante dos canais de potássio"**

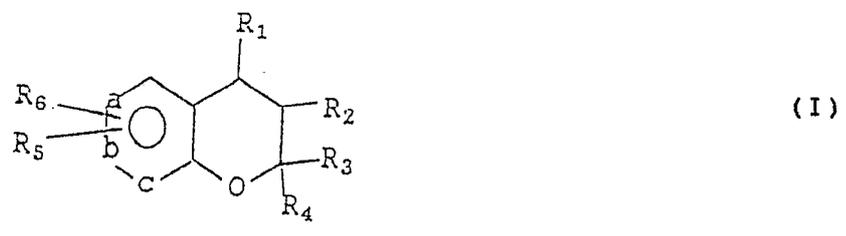
Esta patente de invenção constitui uma continuação em parte de o pedido de patente de invenção norte-americana co-pendente Nº. 493059, requerido em 13 de Março de 1990 que, por sua vez, é uma continuação em parte de o pedido de patente de invenção norte-americana Nº. 359236 requerido em 31 de Maio de 1989.

Campo de Invenção

A presente invenção refere-se a compostos que possuem acção activadora dos canais de potássio e que são portanto utilizáveis, por exemplo, como agentes cardiovasculares.

Resumo da Invenção

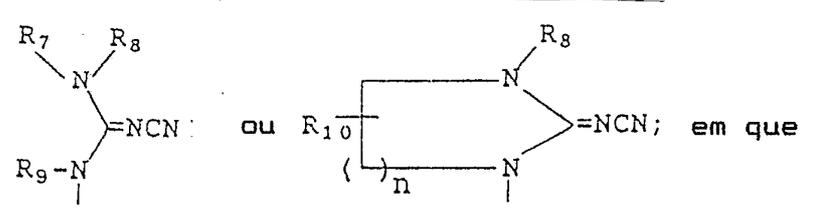
De acordo com a presente invenção descrevem-se novos compostos com acção activadora dos canais de potássio que são úteis, por exemplo, como agentes cardiovasculares. Estes compostos exibem a seguinte fórmula geral:



na qual

a, b e c representam, cada um, um átomo de carbono ou um dos símbolos a, b ou c representa um átomo de azoto ou um grupo -NO- e os outros representam, cada um, um átomo de carbono;

R₁ representa um grupo de fórmula geral



R₇ e R₉ representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo comportando, eventualmente, substituintes escolhidos entre grupos alcoxi, alquil-tio ou amino substituídos; alcenilo, arilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, arilalquilo, cicloalquilo ou (cicloalquil)-alquilo ou R₇ e R₉ formam, considerados conjuntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, um grupo 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-pi-

M,

perazinilo, ou 4-arilalquil-1-piperazinilo comportando cada um dos grupos resultantes substituintes escolhidos entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo, alcoxi, alquil-tio ou trifluorometilo; R_9 e R_{10} representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, alcenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou cicloalquilalquilo; e n representa um número inteiro de 1 a 3;

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxí ou $-\text{OCCH}_3$;

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

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

R_5 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, um grupo alquilo, halogenoalquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, S-alquilo, $-\text{SOalquilo}$, $-\text{SO}_2\text{alquilo}$, $-\text{P}(\text{O-alquilo})_2$, amino eventualmente substituído, O-alquilo, OCF_3 , OCH_2CF_3 ou $-\text{OCOalquilo}$ ou um grupo de fórmula

núcleo fenílico fornece agentes anti-isquêmicos selectivos que, surpreendentemente, exibem uma acção mais longa que os seus "sósias" insubstituídos. Observou-se que os compostos de acordo com a presente invenção são úteis na prevenção ou alívio de danos isquêmicos resultantes de técnicas cirúrgicas em órgãos como, por exemplo, bypass e transplante.

O termo "alquilo" que se usa na definição de vários símbolos refere-se a radicais hidrocarbonados saturados de cadeia linear ou ramificada comportando até 8 átomos de carbono, de preferência entre 1 a 5 átomos de carbono. Identicamente, os termos "alcoxi" e "alquil-tio" referem-se aos grupos alquilo que se ligam a um átomo de oxigénio ou de enxofre.

O termo "alcenilo" refere-se a radicais hidrocarbonados de cadeia linear ou ramificada, comportando entre 2 a 8 átomos de carbono e uma ligação dupla, de preferência entre 3 a 5 átomos de carbono. O termo "alcinilo" refere-se a radicais hidrocarbonados de cadeia linear ou ramificada, comportando entre 2 a 8 átomos de carbono e uma ligação tripla, de preferência entre 3 a 5 átomos de carbono.

O termo "cicloalquilo" refere-se a núcleos carboxílicos saturados com 3 a 7 átomos de carbono, principalmente a grupos ciclopropilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo.

A designação "halogéneo" refere-se a um átomo de cloro, bromo ou flúor.

A designação "alquilo halogeno-substituído" refere-se aos grupos alquilo, referidos anteriormente, nos quais um ou mais dos átomos de hidrogénio se substituíram por átomos de cloro, bromo ou flúor, tais como os grupos trifluorometilo, que é o grupo preferido, pentafluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, clorometilo, bromometilo, etc.

A designação "arilo" refere-se a grupos fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo ou fenilo, 1-naftilo ou 2-naftilo mono-substituídos, comportando como substituintes átomos de halogéneo, grupos alquilo com 1-4 átomos de carbono, alquil-tio com 1-4 átomos de carbono, alcoxi com 1-4 átomos de carbono, nitro, ciano, hidroxí, amino, -NH-alquilo em que o grupo alquilo comporta 1-4 átomos de carbono, -N(alquilo)₂ em que o grupo alquilo contém 1-4 átomos de carbono, trifluorometilo, -OCHF₂ ou grupos de fórmula geral



em que R₁₁ representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, um grupo alquilo ou alcoxi com 1-4 átomos de carbono, alquil-tio com 1-4 átomos de carbono, hidroxí ou trifluorometilo, -O-CH₂-cicloalquilo ou -S-CH₂-cicloalquilo e fenilo di-substituído, 1-naftilo, 2-naftilo comportando como substituintes

átomos ou grupos escolhidos entre halogéneo, metilo, metoxi, metil-tio, trifluorometilo, nitro, amino e $OCHF_2$.

Os grupos arilo preferidos incluem grupos fenilo eventualmente mono-substituídos comportando como substituintes átomos de halogéneo ou grupos nitro, trifluorometilo, alquilo, ciano ou metoxi.

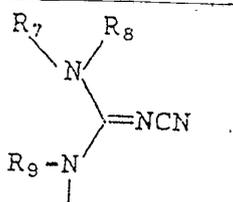
O termo "heterociclo" refere-se a núcleos eventualmente insaturados penta ou hexagonais comportando 1 ou 2 átomos de oxigénio ou de enxofre e/ou 4 átomos de azoto com a condição de o número total de heteroátomos do núcleo não ser superior a 4. O heteronúcleo está ligado através de um átomo de carbono disponível. Os grupos heteromonocíclicos preferidos incluem grupos 2- e 3-tienilo, 2- e 3-furilo, 2-, 3- e 4-piridinilo, e imidazolilo. O termo "hetero" também inclui núcleos bicíclicos penta ou hexagonais contendo átomos de oxigénio, enxofre e azoto, como definido anteriormente, ligados a um núcleo benzénico e o núcleo bicíclico liga-se através de um átomo de carbono disponível. Heterogrupos bicíclicos preferidos incluem grupos 4, 5, 6, ou 7-indolilo, 4, 5, 6, ou 7-isoindolilo, 5, 6, 7, ou 8-quinolilo, 5, 6, 7, ou 8-isoquinolilo, 4, 5, 6, ou 7-benzotiazolilo, 4, 5, 6, ou 7-benzoxazolilo, 4, 5, 6, ou 7-benzimidazolilo, 4, 5, 6, ou 7-benzoxadiazolilo e 4, 5, 6, ou 7-benzofuranzanilo.

7,

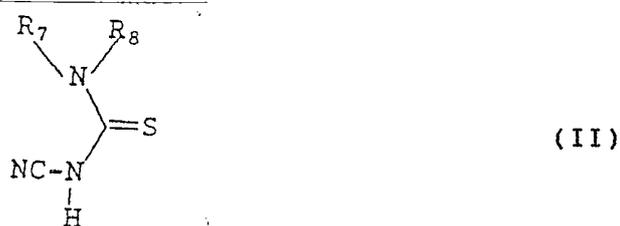
O termo "heterociclo" também inclui núcleos monocíclicos e bicíclicos em que o átomo de carbono disponível está substituído por um grupo alquilo inferior com 1-4 átomos de carbono, alquil-tio inferior com 1-4 átomos de carbono, alcoxi inferior com 1-4 átomos de carbono, nitro, ceto, ciano, hidróxi, amino, -NH-alquilo em que o grupo alquilo contém 1-4 átomos de carbono, -N(alquilo)₂ em que o grupo alquilo contém 1-4 átomos de carbono, CF₃, ou OCHF₂ ou átomos de halogéneo, ou núcleos monocíclicos e bicíclicos em que 2 ou 3 dos átomos de carbono livres comportam como substituintes átomos de halogéneo ou grupos metilo, metoxi, metil-tio, CF₃, nitro, hidróxi, amino ou OCHF₂.

O termo "amino-substituído" refere-se a um grupo de fórmula geral -NZ₁Z₂ em que Z₁ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo ou cicloalquilalquilo e Z₂ representa um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo ou cicloalquilalquilo ou Z₁ e Z₂, considerados conjuntamente com o átomo de azoto a que se ligam, representam um grupo 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, ou 1-azepinilo comportando como substituintes um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo, alcoxi, alquil-tio, trifluorometilo ou hidróxi.

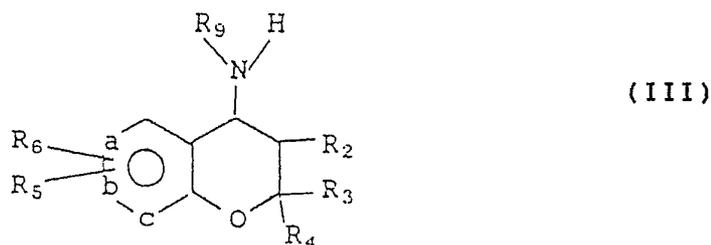
Os compostos de fórmula geral I na qual R₁ representa um grupo de fórmula geral



podem preparar-se mediante tratamento de uma tioureia de fórmula geral



com uma amina de fórmula geral



na presença de uma carbodiimida, de preferência na presença de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida ou dicitclo-hexilcarbodiimida e de um produtor de ácido, no seio de um dissolvente orgânico tal como a dimetilformamida, o tetra-hidrofurano, o acetonitrilo ou o diclorometano.

A tioureia de fórmula geral II, na qual R₉ representa um átomo de hidrogénio pode preparar-se mediante aquecimento de um isotiocianato de fórmula geral



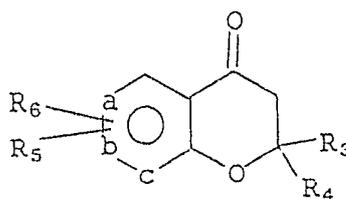
7,

com cianamida sódica, eventualmente na presença de uma base orgânica tal como a trietilamina.

Podem preparar-se outras tioureias de fórmula geral II de acordo com métodos convencionais descritos na bibliografia tais como os métodos descritos por C. R. Rasmussen, F. J. Villani, Jr., L. E. Weaner, B. E. Reynolds, A. R. Hood, L. R. Hecker, S. O. Nortey, A. Hanslin, M. J. Costano, E.T. Powell, A. J. Molinari, Synthesis, 1988, p. 456, e V. V. Mozolis e S. P. Locubaitite, Russian Chemical Reviews, 1973, 42, 587.

Podem preparar-se aminoálcoois de fórmula geral III na qual R₂ representa um grupo hidroxí de acordo com os métodos descritos na bibliografia tal como o descrito por J. M. Evans, C. S. Fake, T. C. Hamilton, R. H. Poyser, E. A. Watts, J. Med. Chem. 1983, 26, 1582 e J. Med. Chem. 1986, 29, 2194; R. W. Lang, P. F. Wenk, Helvetica Chimica Acta, 1988, 71, 596; EP 0205292 A2 (1986), e WO 87/07607.

Podem preparar-se aminas de fórmula geral III na qual R₂ representa um átomo de hidrogénio a partir de cetonas de fórmula geral

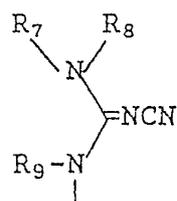


(V)

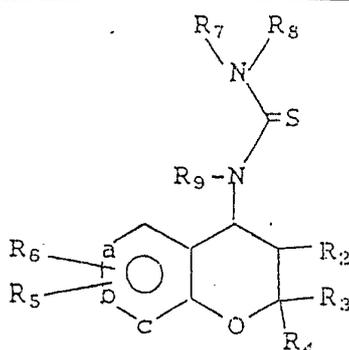
h,

aplicando-se métodos convencionais. As cetonas de fórmula geral V podem obter-se por processos descritos na bibliografia tais como os processos descritos por P. Sebok e T. Timar, Heterocycles, 1988, 27, 2595; P. Teixidor et al., Heterocycles, 1988, 27, 2595; A. Benerji e N. C. Goomes, Tetrahedron Letters, 1979, 3685; G. Ariamala e K. K. Subramanian, Tetrahedron Letters, Vol. 29, Nº. 28, p. 3487-3488 (1988).

Podem ainda preparar-se os compostos de fórmula geral I na qual R₁ representa um grupo de fórmula geral



mediante aquecimento de um tioureia de fórmula geral



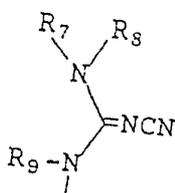
(VI)

com cianamida sódica na presença de uma carbodiimida tal como a 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida ou a dicitlohexil-carbodiimida no seio de um dissolvente orgânico.

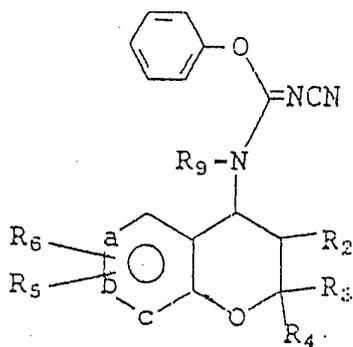
7,

Os compostos de fórmula geral VI podem preparar-se a partir de aminoálcoois de fórmula geral III mediante aplicação de métodos padrão. (isto é, Rasmussen e Mozolis, referências citadas anteriormente).

Podem também preparar-se os compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo de fórmula geral



mediante reacção de um composto de fórmula geral



(VII)

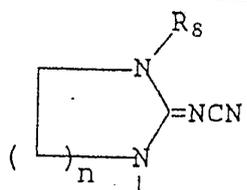
com uma amina de fórmula geral



(VIII)

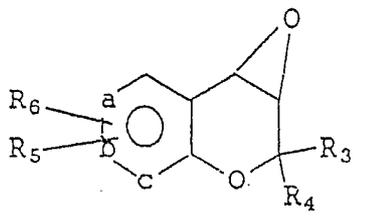
no seio de um dissolvente polar como, por exemplo, o isopropanol. Os compostos de fórmula geral VII preparam-se mediante reacção de uma amina de fórmula geral III com difenil-ciano-carboimidato.

Podem ainda preparar-se os compostos de fórmula geral I na qual R₁ representa um grupo de fórmula geral



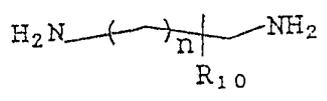
mediante tratamento de uma diamina de fórmula geral X com difenil-cianocarboimidato no seio de um dissolvente alcoólico como, por exemplo, o propanol-2.

Podem obter-se os compostos de fórmula geral X na qual R₂ representa um grupo hidroxilo trans por tratamento de um epóxido de fórmula geral



(XI)

com uma diamina de fórmula geral



(XII)

no seio de um dissolvente alcoólico como, por exemplo, o etanol.

A preparação de um epóxido de fórmula geral XI, citada anteriormente, foi descrita por Evans e Lang (referências citadas antes).

Os compostos de fórmula geral X podem ainda preparar-se a partir de um aminoálcool de fórmula geral III e de um agente de alquilação de fórmula geral



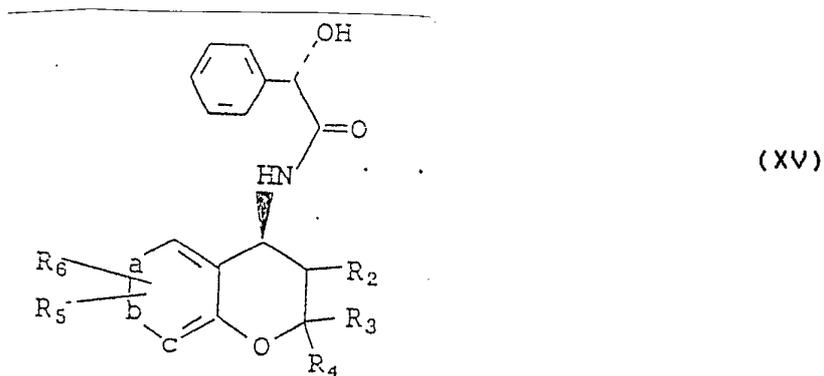
na qual P representa um grupo protector e X representa um radical eliminável como, por exemplo, um átomo de cloro, bromo ou iodo, na presença de um catalisador básico, seguido-se uma reacção de desprotecção. Os compostos de fórmula geral X podem também preparar-se a partir de uma acetona ou de um aldeído de fórmula geral XIII, na qual X representa um grupo oxo, com um aminoálcool de fórmula geral III por meio de técnicas padrão de aminação redutora seguida da eliminação do grupo protector representado por P.

Os compostos da presente invenção na qual R_2 representa um grupo OCO-alquilo podem preparar-se por acilação de um álcool de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo hidroxil, com um cloreto de ácido de fórmula geral

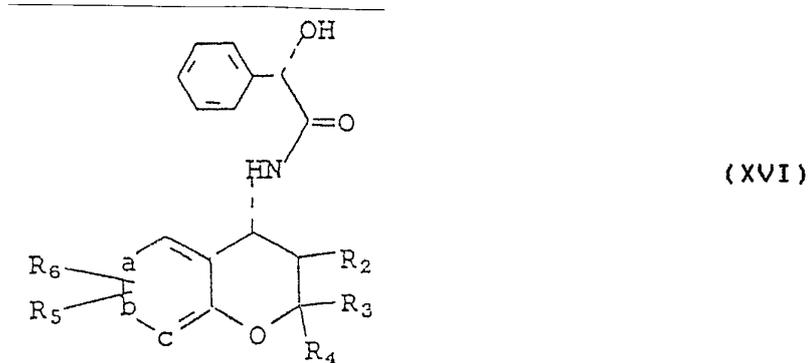


na presença de um catalisador básico como por exemplo a piridina ou a dietilamina.

Para a preparação de enantiómeros individuais dos compostos de fórmula geral I na qual R₂ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil, converte-se um composto de fórmula geral III na qual R₂ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil nas amidas diastereoméricas de fórmula geral



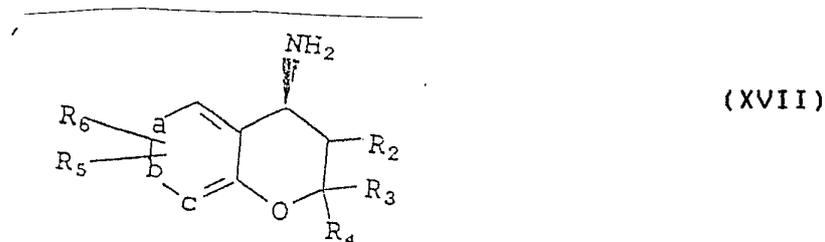
ou



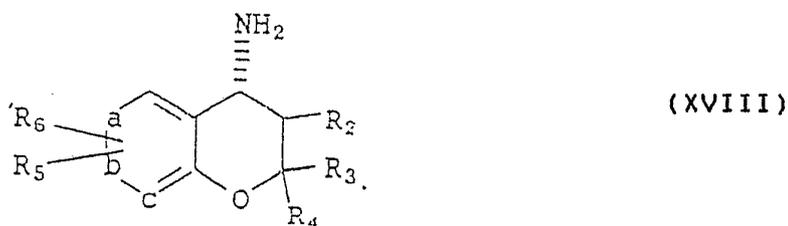
com ácido mandélico não racémico quirálico na presença de dicitclo-hexil-carbodiimida.

Os compostos de fórmula geral XV e XVI separam-se por cristalização ou por cromatografia. Na fase de resolução é preferível o enantiómero do ácido mandélico que produz o diastereómero cristalino com o benzopirano 4R-estereoquímico pretendido, como se demonstra na fórmula geral XV.

Os compostos de fórmula geral XV ou XVI são em seguida hidrolisados por aquecimento na presença de ácido sulfúrico no seio de dioxano para fornecerem enantiômeros de fórmula geral



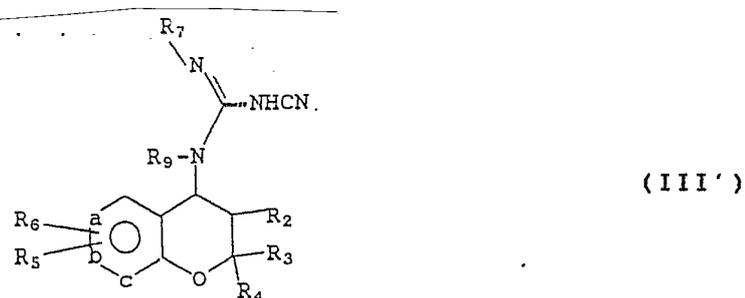
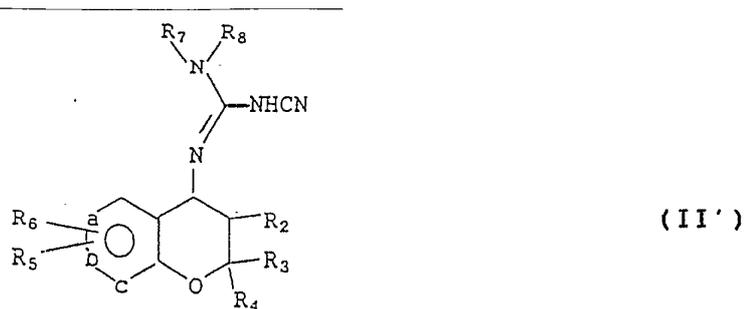
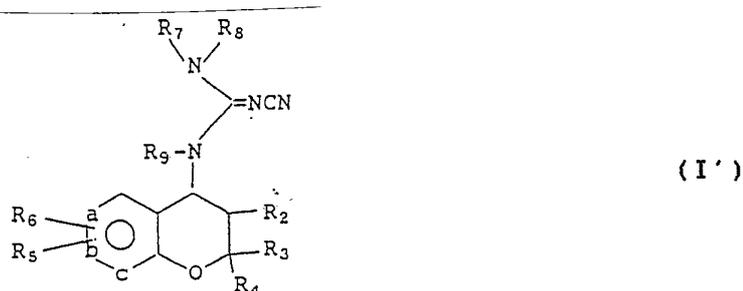
ou



Os enantiômeros XVII e XVIII são em seguida convertidos nos compostos quirálicos não racêmicos de fórmula geral I.

Os compostos da presente invenção podem apresentar centros de assimetria situados nos carbonos 2-4 do núcleo benzopirânico. Também, qualquer um dos grupos representados por R pode apresentar um átomo de carbono assimétrico. Conseqüentemente, os compostos de fórmula geral I podem existir nas formas diastereoméricas ou sob a forma das suas misturas. Os processos descritos anteriormente podem utilizar racematos, enantiômeros ou diastereómeros como materiais iniciais. Quando se preparam produtos diastereoméricos estes podem separar-se por meios cromatográficos convencionais ou por cristalização fraccionada convencional.

Os compostos da presente invenção em que os símbolos R_7 e/ou R_8 representam, cada um, um átomo de hidrogénio podem existir sob a forma de uma mistura tautomérica representada pelas estruturas seguintes. Os produtos tautoméricos obtêm-se em quantidades relativas que diferem de composto para composto. Todas as formas estão incluídas no âmbito da fórmula geral I.



Os compostos de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico actuam como agentes activadores dos canais de potássio. Portanto, os compostos da presente

invenções são utilizáveis como agentes anti-arrítmicos, anti-isquémico e no tratamento de hipertensão.

Verificou-se que os compostos de fórmula geral I na qual R_7 representa um grupo arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, heterociclo ou (heterociclo)-alquilo são preferíveis como agentes anti-isquémicos, isto é, para o tratamento de isquémia como a miocárdica, a cerebral, a do limbo inferior e outras. São especialmente preferidos os compostos em que R_7 representa um grupo arilo ou aralquilo e R_8 e R_9 representam, cada um, um átomo de hidrogénio. Embora se possa utilizar um qualquer dos compostos de fórmula geral I como agente anti-isquémico, verificou-se que estes agentes anti-isquémicos preferidos não possuem ou possuem muito pouca actividade vasodilatadora. Isto significa que no tratamento da isquémia cardíaca estes compostos causam menor sequestro coronário, hipotensão acentuada e sub-perfusão coronária.

Identicamente, os compostos mais preferidos de fórmula geral I para reduzir a hipertensão são os compostos em que R_7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono, R_7 e R_8 , considerados conjuntamente com o átomo de azoto a que se ligam, formam um núcleo penta ou hexagonal como, por exemplo, a pirrolidina, R_9 e R_{10} representam, cada um, um átomo de hidrogénio e n representa o número inteiro 1 ou 2.

7.

Assim, por exemplo, o tratamento com uma composição farmacêutica que contenha um composto ou uma associação de compostos de acordo com a presente invenção permite a melhoria de doenças isquémias de um mamífero doente como, por exemplo, o homem. Uma única dose, ou de preferência duas a quatro doses diárias repartidas, compreendidas entre cerca de 0,001 e 100 mg/kg de massa corporal, de preferência entre cerca de 0,1 e cerca de 25 mg/kg, são adequadas para reduzir a isquémia. De preferência, administra-se a substância activa por via oral, mas também se pode utilizar uma via parentérica, como a subcutânea, intramuscular ou endovenosa ou qualquer sistema de libertação conveniente como, por exemplo, soluções para inalação ou intranasais ou pensos intradérmicos. As doses citadas anteriormente são também apropriadas para outras aplicações eventualmente cardiovasculares como, por exemplo, hipertensão.

Como resultado da acção activadora dos canais de potássio dos compostos da presente invenção, estes são também aplicáveis no tratamento de doenças cardiovasculares e doenças associadas com a contracção da musculatura lisa. Por exemplo, os compostos da presente invenção são aplicáveis na terapêutica de insuficiência cardíaca congestiva, de doenças vasculares periféricas como, por exemplo, a Doença de Raynaud, na terapêutica de hipertensão pulmonar, como agentes antianginosos, como agentes antifibrilantes, como agentes trombolíticos e no enfarte miocárdico limitante.

47.

Espera-se ainda que os compostos da presente invenção sejam aplicáveis no tratamento de doenças do sistema nervoso central como, por exemplo, o parkinsonismo, como agentes anti-tremor, na epilepsia, na terapêutica da insuficiência renal, na incontinência urinária, como agentes antidiarreicos, na prevenção de pré-eclampsia, na dismenorreia e parto prematuro assim como para promover o crescimento do cabelo, por exemplo, no tratamento da calvície masculina, e como agentes anti-tiasmáticos.

Os compostos da presente invenção podem ainda formular-se em associação com um agente diurético como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclotiazida, triclorometiazida, politiazida ou benzotiazida assim como com ácido etacrínico, tricrinafene, clortalidona, furosemide, musolimina, bumetanide, triantere-no, amiloride e espironolactona e sais destes compostos, ou inibidores da enzima conversora da angiotensina como captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril, e seus sais, com agentes trombolíticos como o activador do plasminogénio tecidual (tPA), tPA recombinante, estreptoquinase, uroquinase, puroquinase e com complexo activador da estreptoquinase plasminogénio anisoilado (APSAC, Eminase, Laboratórios Beecham) ou com agentes bloqueadores dos canais de cálcio como a nifedipina ou o diltiazem. Estes produtos de associação quando apresentados sob a forma de uma dose unitá-

7.

ria utilizam os compostos da presente invenção em uma quantidade compreendida entre os valores citados anteriormente e o outro agente activo sob o ponto de vista farmacêutico entre os valores estabelecidos.

Os compostos de fórmula geral I e as suas associações podem formular-se, como referido anteriormente, sob a forma de comprimidos, cápsulas ou elixires para administração oral, soluções estéreis ou suspensões para administração parentérica e ainda pensos intradérmicos ou soluções para administração nasal. O composto pretendido de fórmula geral I é misturado em uma quantidade compreendida entre 10 e 500 mg com um veículo, excipiente, agente de ligação, agente conservante, agente estabilizante ou aromatizante, etc., aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, e apresentados como uma dose unitária de acordo com a prática farmacêutica corrente. A quantidade de substância activa destas composições ou preparações farmacêuticas é tal que se obtém uma dose apropriada dentro dos valores indicados.

Como se mencionou antes observou-se também que os compostos de acordo com a presente invenção são úteis na prevenção/alívio de danos teciduais e celulares provocados por técnicas cirúrgicas em órgãos como, por exemplo, bypass e transplante.

O bypass cardiopulmonar e o transplante cardíaco são duas importantes técnicas cirúrgicas utilizadas pelos cirurgiões

47,

cardiologistas. Embora estas técnicas se destinem ambas a melhorar o estado funcional do coração, as mesmas podem ser aperfeiçoadas. Em ambos os casos estas técnicas exigem o desvio da circulação normal do corpo para fora do coração podendo conseqüentemente observarem-se alguns danos. Na técnica que utiliza um bypass e nos transplantes utiliza-se, para perfundir as artérias coronárias, uma solução cardioplégica em vez de sangue. Conseqüentemente, as condições e os danos/ /riscos concomitantes resultantes destas técnicas diferem dos danos provocados por estenose coronária. Para reduzir o grau de danos cirúrgicos, os corações são perfundidos de um modo lento com uma solução cardioplégica concebida para reduzir as necessidades energéticas do tecido mediante diminuição da actividade cardíaca, tornando-os hipotérmicos (necessidades de energia reduzidas) e fornecendo-lhes também substratos essenciais.

Na realização de um bypass cardiopulmonar e de um transplante cardíaco de acordo com a presente invenção, adiciona-se um activador dos canais de potássio a uma qualquer solução utilizada para perfundir as artérias coronárias ou utilizada em associação com as técnicas de bypass e de transplante. Estas soluções podem ser escolhidas entre uma qualquer de várias soluções cardioplégicas, soluções intracelulares, etc., utilizadas para perfundir as artérias, armazenar o órgão, diminuir a actividade do coração para transplante, etc. Adicionalmente, a presente invenção inclui a administração de um

7.

activador dos canais de potássio a mamíferos como, por exemplo, o homem, macacos, cães, gatos, ratos, etc., envolvidos em técnicas de bypass ou de transplante. Por exemplo, pode administrar-se um activador dos canais de potássio a um doente com um bypass, um dador de um órgão e/ou um receptor de um órgão antes, durante e/ou após a técnica de bypass ou de transplante.

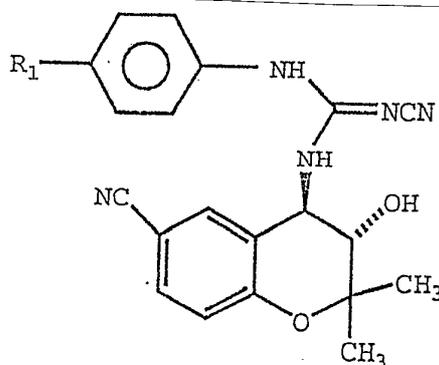
Embora a presente invenção descrevendo técnicas de transplante se refira mais frequentemente a transplante cardíaco, pretende-se que os seus métodos incluam também outros tipos de transplante de órgãos. As técnicas de transplante de órgãos que podem beneficiar também da utilização de um activador dos canais de potássio, especialmente as técnicas selectivas que provocam isquémia, incluem os transplantes de fígado e de rins.

Quando administradas a um mamífero dador ou receptor de um órgão ou a um doente com um bypass, a dose do activador dos canais de potássio deve estar compreendida entre 1 e 50 mg/kg. A administração ao dador/receptor pode fazer-se por uma qualquer técnica clínica conhecida como, por exemplo, por via oral, parentérica, intranasal, transdérmica ou outra similar, utilizando composições farmacêuticas aceitáveis convencionais e sistemas de libertação, o que se consegue misturando 10 a 500 mg de um activador dos canais de potássio com

um veículo aceitável em farmácia utilizando técnicas convencionais.

O activador dos canais de potássio pode incorporar-se em soluções cardioplégicas em concentrações de, aproximadamente, 3 μM a 60 μM , de preferência, 7 μM a 30 μM .

Preferidos são os compostos com um grupo fenilo substituído em que R_1 representa um átomo de cloro ou de flúor; R_2 representa um grupo hidroxí trans; R_3 e R_4 representam, cada um, um grupo metilo; R_5 representa um grupo $-\text{CN}$ ou $-\text{NO}_2$; e R_6 , R_7 , R_8 e R_9 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, sendo os mais preferidos os de fórmula geral



na qual R_1 representa um átomo de cloro ou de flúor.

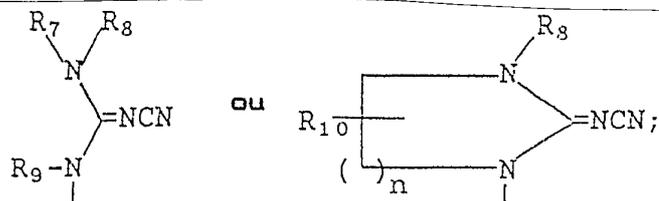
Os compostos preferidos de acordo com a presente invenção são aqueles em que

a representa um átomo de azoto ou um grupo de fórmula geral CR_2 ;

b e c representam, cada um, um grupo $-\text{CH}-$;

h.

R₁ representa um grupo de fórmula geral



R₂ representa um grupo hidroxí;

R₃ e R₄ representam, cada um, um grupo alquilo;

R₅ representa um electrão de um grupo eliminado;

R₆ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, O-alquilo ou amino;

R₇ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, aril ou aralquilo;

R₈ representa um átomo de hidrogénio;

R₉ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo;

R₁₀ representa um átomo de hidrogénio; e

n representa o número inteiro 1 ou 2.

Os compostos mais preferidos são aqueles em que

a representa um átomo de azoto ou um grupo de fórmula geral -CR₃;

b e c representam, cada um, um grupo -CH-;

R₂ representa um grupo hidroxí trans;

R₃ e R₄ representam, cada um, um grupo metilo;

R₅ representa um grupo -CN ou -NO₂;

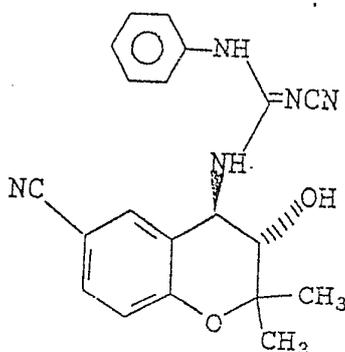
R₆ representa um átomo de hidrogénio;

R₇ representa um grupo metilo, etilo, fenilo ou fenilmetilo;

R₈, R₉ e R₁₀ representam, cada um, um átomo de hidrogénio; e

n representa o número inteiro 1.

O composto de acordo com a presente invenção preferido como agente anti-histamínico é o composto de fórmula:



Os aspectos específicos da presente invenção são descritos nesta memória descritiva através dos exemplos seguintes.

Exemplo 1

(*trans*)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirán-4-il)-N'-(1,1-dimetil-propil)-guanidina

A. N-ciano-N'-(1,1-dimetil-propil)-tiourea

A uma suspensão de 0,64 g (10 mmoles) de cianamida sódica em 30 ml de etanol absoluto, adicionaram-se 1,29 g (10 mmoles)

7.

de 1,1-dimetil-propilisotiocianato, lentamente e à temperatura ambiente. Durante a adição ocorreu reacção exotérmica e, próximo do fim da adição, a mistura, inicialmente heterogénea, tornou-se numa solução homogénea. Agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida aqueceu-se durante 1 hora à temperatura de 75°C. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e filtraram-se os produtos sólidos. Concentrou-se a solução filtrada para se obterem 1,6 g do composto A em título sob a forma de um sólido incolor.

B. (trans)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-4-il)-N'-(1,1-dimetil-propil)-guanidina

A uma solução de 0,94 g (5,5 mmoles) do composto A em título e 1,0 g (4,6 mmoles) de (trans)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-6-carbonitrilo, preparado de acordo com o método descrito por Evans et al., J. Med. Chem., 26, 1582, 1983 e J. Med. Chem., 29, 2194, 1986, em 5 ml de dimetilformamida, sob atmosfera de argon, adicionaram-se 1,14 g (5,9 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida, à temperatura ambiente. Agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida distribuiu-se entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se novamente a fase aquosa com acetato de etilo, reuniram-se as fases orgânicas, lavaram-se com água, uma solução aquosa de carbonato de hidrogénio e de só-

4,

dio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio concentrou-se o filtrado e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida sobre gel de sílica (hexano/acetato de etilo 1:1). Reuniram-se as fracções contendo o produto pretendido e concentraram-se para se obterem 620 mg de um sólido incolor. Filtrou-se o sólido incolor com éter isopropílico para se obter o composto em título, p.f. 207-208°C.

Análise calculada para $C_{11}H_{23}N_5O_2$:

C, 64,20; H, 7,09; N, 19,71;

Encontrado: C, 64,04; H, 7,11; N, 19,44.

Exemplo 2

(*trans*)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-etil-guanidina

A. N-ciano-N'-etil-tioureia

A uma suspensão de 6,4 g (100 mmoles) de cianamida sódica em 30 ml de álcool absoluto adicionaram-se lentamente, à temperatura ambiente, 9 ml (100 mmoles) de isotiocianato de etilo. A adição provocou uma reacção exotérmica e próximo do fim da adição a mistura transformou-se numa solução homogénea. Agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida aqueceu-se à temperatura de 75°C durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e separou-se

7.

por filtração o material insolúvel (700 mg). Concentrou-se a solução mãe e triturou-se o sólido resultante com isopropanol-éter isopropílico para se obterem 11,2 g do composto A em título, p.f. >240°C.

B. (trans)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-etil-guanidina

A uma solução de 1,15 g (8,9 mmoles) do composto A em título e 1,5 g (6,9 mmoles) de (trans)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, (preparado de acordo com o método descrito por Evans et al., J. Med. Chem., 26, 1582, 1983 e J. Med. Chem., 29, 2194, 1986) em 5 ml de dimetilformamida, sob atmosfera de argon, adicionaram-se 1,71 g (8,9 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida distribuiu-se entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se novamente a fase aquosa com acetato de etilo, reuniram-se as fases orgânicas, lavaram-se com água, uma solução aquosa de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio evaporou-se o dissolvente e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida sobre gel de sílica (acetona em diclorometano a 25%). Reuniram-se as fracções contendo o produto pretendido e evaporaram-se para se obterem 801 mg de um sólido incolor. Recrista-

7.

lizou-se este produto sólido na mistura acetonitrilo-éter para se obter o composto em título, p.f. 185-188°C.

Análise calculada para $C_{16}H_{17}N_5O_2 \cdot 0,2 H_2O$:

C, 60,64; H, 6,17; N, 22,10;

Encontrado: C, 60,63; H, 6,16; N, 22,25.

Exemplo 3

(*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina

A. N-ciano-N'-fenil-tioureia

A uma suspensão de 6,4 g (100 mmoles) de cianamida sódica em 170 ml de etanol absoluto, adicionaram-se lentamente, sob agitação e à temperatura ambiente, 12,5 ml (104,5 mmoles) de isotiocianato de fenilo. Deixou-se a reacção sob agitação à temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida aqueceu-se à temperatura de 75°C durante 4 horas. Arrefeceu-se a reacção para a temperatura ambiente e filtrou-se o sólido incolor que se lavou com etanol para se obterem 13,6 g do composto A em título, p.f. >250°C.

7,

B. (trans)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina

A uma solução de 1,06 g (5,96 mmoles) do composto A em título e de 1,0 g (4,59 mmoles) de (trans)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, (preparado de acordo com o método descrito por Evans et al., J. Med. Chem., 26, 1582, 1983 e J. Med. Chem., 29, 2194, 1986) em 5 ml de dimetilformamida, sob atmosfera de argon, adicionaram-se 1,17 g (5,96 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida distribuiu-se entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se novamente a fase aquosa com acetato de etilo, lavou-se a fase orgânica total com água, uma solução aquosa de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro evaporou-se o dissolvente e triturou-se o resíduo incolor com éter etílico para se obterem 1,3 g do composto em título, p.f. 247-249°C com efervescência.

Análise calculada para $C_{20}H_{19}N_5O_2$:

C, 66,46; H, 5,30; N, 19,38;

Encontrado: C, 66,09; H, 5,30; N, 19,35.

7,

Exemplo 4

(*trans*)-N"-ciano-N-(3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-6-ni-
tro-2H-1-benzopirano-4-il)-N'-etil-guanidina

A uma solução do composto A em título obtido no Exemplo 2 (1,2 g, 9,4 mmoles) e de (*trans*)-4-amino-3,4-di-hidro-2,2-di-
metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (1,5 g, 6,3 mmoles), preparado
de acordo com o método descrito por Evans et al., J. Med.
Chem., 26, 1582, 1983 e J. Med. Chem., 29, 2194, 1986, em 5
ml de dimetilformamida, sob atmosfera de argon, adicionaram-
-se 2,1 g (10,7 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilamino-
propil)-2-etil-carbodiimida, à temperatura ambiente. Agitou-
-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2
horas e em seguida partilhou-se entre ácido clorídrico 1N e
acetato de etilo. Retomou-se a fase orgânica e extraiu-se
novamente a fase aquosa com acetato de etilo, reuniram-se as
fases orgânicas que se lavaram com água, uma solução aquosa
de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada
de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio
anidro, evaporou-se o dissolvente e purificou-se o resíduo
por cromatografia rápida sobre gel de sílica, utilizando he-
xano/acetona/6:4, para se obterem 500 mg de um sólido inco-
lor.

Este sólido triturado com éter isopropílico proporcionou o
composto em título, p.f. 204-205°C.

7,

Análise calculada para $C_{15}H_{19}N_5O_2 \cdot 0,17 H_2O$:

C, 53,55; H, 5,79; N, 20,82;

Encontrado: C, 53,89; H, 5,63; N, 20,48.

Exemplo 5

(*trans*)-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[2-(ciano-imino)-1-pirrolidinil]-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo

A. (*trans*)-4-[(2-aminoetil)-amino]-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo

A uma suspensão de 6-ciano-3,4-epoxi-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-2H-benzopirano (1,2 g, 5,97 mmoles), preparado de acordo com o método descrito por Evans et al., J. Med. Chem., 26, 1582, 1983 e J. Med. Chem., 29, 2194, 1986, em 7 ml de etanol, adicionaram-se 2,4 ml (35,8 mmoles) de etilenodiamina, à temperatura ambiente e agitou-se a mistura reaccional a essa temperatura durante 36 horas. Eliminou-se o dissolvente sob pressão reduzida e secou-se ainda o resíduo sob vácuo para se obterem 1,74 g (rendimento superior a 100%), do composto A em título sob a forma de uma espuma incolor. Este material utilizou-se tal e qual na reacção seguinte.

B. (trans)-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[2-(ciano-
-imino)-1-pirrolidinil]-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo

A uma solução de 1,74 g (5,97 mmoles) do composto em título A, em etanol, à temperatura ambiente, adicionaram-se 1,7 ml (11,94 mmoles) de trietilamina, lentamente, seguido da adição de 1,16 g (11,94 mmoles) de N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo a 90%). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 80°C durante 3 horas e arrefeceu-se até a temperatura ambiente. Evaporou-se o dissolvente para se obterem 2,4 g de uma espuma amarela-clara. Retomou-se este material com 20 ml de metanol e tratou-se a suspensão resultante com 2,52 mg de acetato de mercúrio (7,77 mmoles). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida evaporou-se o dissolvente sob pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com água, alcalinizou-se até pH aproximadamente 9,0 com hidróxido de sódio 5N e extraiu-se o produto com clorofórmio metanólico a 5%. Os extractos orgânicos reunidos lavaram-se com uma solução saturada de cloreto de sódio obtendo-se deste modo uma emulsão espessa. A mistura das duas fases filtrou-se através de uma placa de celite e separou-se a fase orgânica que se secou sobre sulfato de magnésio. Evaporou-se o dissolvente e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida (metanol em clorofórmio a 5%) sobre gel de sílica para se obter um resíduo incolor. Triturou-se este resíduo com acetato de etilo para se obterem 740 mg do produto pretendido. Concentrou-se o soluto mãe e triturou-se com acetato de

h.

etilo para se obterem mais 370 mg, perfazendo um total de 1,1 g. O material reunido recristalizou no acetato de etilo aquecido para se obter o composto em título sob a forma de um pó branco, p.f. 254-255°C.

Análise calculada para $C_{14}H_{17}N_5O_2 \cdot 0,42 H_2O$:

C, 60,27; H, 5,63; N, 21,97;

Encontrado: C, 60,40; H, 5,30; N, 21,84.

Exemplo 6

(*trans*)-N"-ciano-N-(3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-pirano[3,2-c]-piridin-4-il)-fenil-guanidina

A uma solução de 2,3 g (12,5 mmoles) do composto em título A obtido de acordo com o método descrito no Exemplo 3 e de 1,1 g (5,7 mmoles) de (*trans*)-4-amino-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-2H-pirano[3,2-c]-piridin-3-ol (preparado de acordo com a patente de invenção europeia EP 0 205 292 A2) em 5 ml de dimetilformamida, sob atmosfera de argon, adicionaram-se 2,2 g (10,8 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida partilhou-se entre água, pH cerca de 11 e acetato de etilo. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se novamente a fase aquosa com acetato de etilo, reuniram-se as fases orgânicas que se lavaram com água, uma solução aquosa de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de

7.

sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o dissolvente e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida sobre gel de sílica (acetona:diclorometano/1:4) para se obterem 470 mg de um sólido incolor que cristalizou no acetonitrilo proporcionando o composto em título, p.f. 233-236°C.

Análise calculada para $C_{18}H_{19}N_5O_2$:

C, 64,08; H, 5,67; N, 20,76;

Encontrado: C, 63,88; H, 5,48; N, 20,76.

Exemplo 7

(*trans*)-N'-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-1-pirrolidinocarboximidamida

A. (*trans*)-4-[[(ciano-imino)-fenoximetil]-amino]-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo

A uma solução de 5,0 g (23 mmoles) de (*trans*)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo (preparado de acordo com o método descrito por Evans et al., J. Med. Chem., 26, 1582, 1983 e J. Med. Chem., 29, 2194, 1986) em 50 ml de isopropanol, adicionaram-se 5,5 g (25 mmoles) de cianocarbonimidato de difenilo, à temperatura ambiente e manteve-se a mistura reaccional a essa temperatura durante 16 horas. Evaporou-se a maior parte do isopropanol dissolvendo-se o resíduo em acetato de etilo. A solução re-

7.

sultante lavou-se sucessivamente com ácido cítrico a 10%, uma solução de hidróxido de sódio 1N e uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se sobre sulfato de magnésio, concentrou-se e cristalizou-se o resíduo com clorofórmio-éter isopropílico para se obterem 4,2 g do composto em título A sob a forma de um sólido incolor, p.f. 186-188°C.

Análise calculada para $C_{20}H_{18}N_4O_3 \cdot 0,6 H_2O$:

C, 64,37; H, 5,18; N, 15,02;

Encontrado: C, 64,64; H, 4,86; N, 14,75.

B. (*trans*)-N'-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-1-pirrolidino-carboximidamida

A uma solução de 0,8 g (12,2 mmoles) do composto em título A, em 4 ml de isopropanol, à temperatura ambiente, adicionaram-se 10,5 ml de pirrolidina e manteve-se a mistura reaccional a essa temperatura durante toda a noite sob agitação. Diluiu-se a suspensão com éter etílico e filtrou-se o sólido incolor que se secou para se obterem 0,4 g do composto em título, p.f. 263-264°C.

Análise calculada para $C_{18}H_{21}N_5O_2$:

C, 63,70; H, 6,24; N, 20,64;

Encontrado: C, 63,45; H, 6,29; N, 20,88.

4,

Exemplo 8

(*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-etil-N-metil-guanidina

A. éster fenílico do ácido (*trans*)-N'-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N-metil-carbâmídico

A uma solução de 1,0 g (4,3 mmoles) de (*trans*)-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-(metilamino)-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo (preparado de acordo com o método descrito por Evans et al., J. Med. Chem., 26, 1582, 1983 e J. Med. Chem., 29, 2194, 1986) em 4 ml de isopropanol, adicionaram-se 1,0 g (4,3 mmoles) de cianocarbonimidato de difenilo, à temperatura ambiente e manteve-se a mistura reaccional sob agitação a essa temperatura durante 16 horas. Evaporou-se a maior parte do isopropanol dissolvendo-se o resíduo em acetato de etilo. A solução resultante lavou-se sucessivamente com ácido cítrico a 10%, uma solução de hidróxido de sódio 1N e uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida (acetato de etilo:hexano 1:1) sobre gel de sílica para se obter o composto em título A. Este composto utilizou-se na fase seguinte sem mais purificação.

h,

B. (trans)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-etil-N-metil-guanidina

A uma solução de 0,1 g (0,27 mmoles) do composto em título A, em 1 ml de isopropanol e 0,25 ml de trietilamina, adicionaram-se 0,1 g (1,2 mmoles) de cloridrato de etilamina, à temperatura ambiente e manteve-se a mistura reaccional a essa temperatura durante a noite sob a agitação. Evaporou-se a maior parte do dissolvente e dissolveu-se o resíduo com acetato de etilo. Lavou-se a solução, sucessivamente, com ácido cítrico a 10%, uma solução aquosa de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro evaporou-se o dissolvente e triturou-se o resíduo com éter etílico para se obter o composto em título sob a forma de um sólido incolor, p.f. 227-228°C.

Exemplo 9

(trans)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-[2-(dimetilamino)-etil]-guanidina

A uma suspensão do composto obtido de acordo com o método descrito no Exemplo 7, Parte A (0,8 g, 2,2 mmoles) em 3 ml de isopropanol, adicionaram-se 0,5 g (5,7 mmoles) de 1,1-dimetiletilenodiamina a 95%, à temperatura ambiente. Deixou-se

7,

sob agitação a essa temperatura durante 20 horas e concentrou-se sob vácuo. Triturou-se o resíduo com éter isopropílico para se obterem 0,4 g do composto em título sob a forma de um sólido branco, p.f. 172-173°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,6 (s, 1H), 7,4 (dd, $J = 2,0$ & $9,0$ Hz, 1H), 6,9 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,9 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,5 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,4 (s, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,0 (s, 6H), 1,5 (s, 3H), 1,3 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 163,4, 156,8, 133,1, 132,5, 122,8, 118,8, 118,7, 118,0, 103,9, 80,4, 76,2, 69,1, 60,8, 51,8, 44,6, 41,7, 26,4, 18,5; IV (KBr) 1126,9, 1267,0, 1431,4, 1489,0, 1577,0, 1635,8, 2173,3, 3391,9, 3407,6 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$:

C, 60,65; H, 6,79; N, 23,58;

Encontrado: C, 60,53; H, 6,75; N, 23,62.

Exemplo 10

(*trans*)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-metil-guanidina

A uma suspensão de 1,0 g (2,8 mmoles) do composto obtido de acordo com o método descrito no Exemplo 7, Parte A em 6 ml de isopropanol, adicionou-se 1 ml de uma solução em metanol a 40% de metilamina, à temperatura ambiente. Manteve-se a mistura reaccional a essa temperatura durante 20 horas sob agitação e concentrou-se sob vácuo. O produto impuro obtido recristalizou-se no isopropanol para se obterem 0,4 g do

7,

composto em título sob a forma de um sólido branco, p.f. 212-214°C: ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$) δ 7,5 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,8 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,5 (br, 1H), 4,85 (br, 1H), 3,7 (m, 1H), 2,88 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$) 160,5, 155,5, 131,6, 131,3, 123,7, 117,9, 117,3, 116,9, 102,2, 79,4, 76,6, 70,9, 27,6, 25,6, 17,7; IV (KBr) 1267,9, 1419, 1489, 1576, 1608, 2170, 2225, 2977, 3338 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$:

C, 59,16; H, 5,82; N, 23,01;

Encontrado: C, 59,16; H, 5,57; N, 23,01.

Exemplo 11

(*trans*)-4-[(ciano-imino)-[[4-(fenil-metil)-1-piperazinil]-metil]-amino]-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirran-6-carbonitrilo

A uma suspensão de 2,0 g (5,5 mmoles) do composto obtido de acordo com o método descrito no Exemplo 7, Parte A em 5 ml de isopropanol, adicionaram-se 1,0 ml de 4-(fenil-metil)-1-piperazina, à temperatura ambiente. Manteve-se a mistura reacional a essa temperatura durante 20 horas sob agitação e concentrou-se sob vácuo. Obteve-se um produto impuro que se purificou por cromatografia rápida sobre gel de sílica e se eluiu com uma mistura de diclorometano/acetona (7:3) para se obterem 0,6 g do composto em título. Este recristalizou-se na

7.

mistura isopropanol/éter etílico para se obterem 250 mg do produto desejado sob a forma de um sólido branco, p.f. 205-207°C: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,4 (s, 1H), 7,3 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,2 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,0 (s, 6H), 6,6 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,6 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,6 (t, J = 8,0 & 10,0 Hz, 1H), 3,2 (m, 5H), 2,2 (m, 5H), 1,14 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 161,1, 156,4, 137,6, 133,1, 132,9, 129,1, 128,3, 127,2, 124,6, 117,9, 102,7, 80,6, 71,5, 61,9, 53,0, 52,2, 46,6, 26,7, 18,6; IV (KBr) 1125, 1490, 1524, 1577, 1611, 2170, 2224, 3429 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$:

C, 67,54; H, 6,35; N, 18,91;

Encontrado: C, 67,29; H, 6,37; N, 18,73.

Exemplo 12

(*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina

A uma suspensão de 1,0 g (2,8 mmoles) do composto obtido de acordo com o método descrito no Exemplo 7, Parte A em 6 ml de isopropanol, adicionou-se 1 ml de hidróxido de amônio à temperatura ambiente. Manteve-se a suspensão a essa temperatura durante 20 horas sob agitação e concentrou-se sob vácuo. O produto impuro obtido cristalizou em uma mistura de acetona/acetato de etilo para se obterem 0,31 g do composto em título sob a forma de um sólido branco, p.f. 250-251°C: ^1H NMR

7.

(DMSO- d_6) δ 7,7 (dd, $J = 2,0$ & $7,0$ Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,0 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,8 (br s, 1H), 4,8 (br s, 1H), 3,6 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 162,3, 156,3, 132,9, 132,6, 124,8, 119,1, 118,1, 102,7, 80,5, 71,3, 26,5, 19,0; IV (KBr) 1064, 1268, 1489, 1555, 1635, 2183, 2225, 3432 cm^{-1} .

Análise calculada para $C_{14}H_{16}N_6O_2$:

C, 58,93; H, 5,30; N, 24,55;

Encontrado: C, 58,74; H, 5,32; N, 24,23.

Exemplo 13

(*trans*)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(metiletil)-guanidina

A uma suspensão de 2,0 g (5,5 mmoles) do composto obtido de acordo com o método descrito no Exemplo 7, Parte A, em 5 ml de isopropanol, adicionou-se 1,5 ml de isopropilamina à temperatura ambiente. Manteve-se a suspensão a essa temperatura durante 20 horas sob agitação e concentrou-se sob vácuo. O produto impuro obtido purificou-se por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo-se com a mistura diclorometano/acetona a 7:3 para se obterem 1,2 g do composto em título. Este sólido cristalizou em uma mistura de isopropanol/éter isopropílico obtendo-se o produto pretendido sob a forma de um sólido branco, p.f. 150-152°C: 1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,6 (dd, $J = 2,0$ & $7,0$ Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,2 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H),

7,

7,0 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,9 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,8 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,2 (d, J = 3,0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 159,5, 156,3, 132,7, 132,4, 125,2, 119,1, 118,0, 117,8, 102,7, 80,5, 71,1, 51,5, 43,4, 26,7, 22,4, 18,7; IV (KBr) 1268, 1490, 1587,8, 2170, 2226, 2978, 3419 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{H}_2\text{O}$:

C, 62,03; H, 6,49; N, 21,28;

Encontrado: C, 61,75; H, 6,66; N, 21,86.

Exemplo 14

(*trans*)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-dimetil-guanidina

A uma suspensão de 1,0 g (2,8 mmoles) do composto obtido de acordo com o método descrito no Exemplo 7, Parte A, em 6 ml de isopropanol, adicionaram-se 0,33 g (4,2 mmoles) de cloridrato de dimetilamina seguida da adição de 0,57 g (4,2 mmoles) de carbonato de potássio à temperatura ambiente. Manteve-se a mistura reaccional sob agitação a essa temperatura durante 20 horas e concentrou-se sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 150 ml de clorofórmio e lavou-se com água, secou-se com sulfato de magnésio e concentrou-se sob vácuo. O produto impuro obtido cristalizou-se em uma mistura de diclorometano/éter dietílico para se obterem 0,44 g do composto em

7.

título sob a forma de um sólido branco. Recristalizou-se o sólido em uma mistura de acetonitrilo/clorofórmio obtendo-se um sólido incolor, p.f. 196-197°C: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,7 (s, 1H), 7,6 (dd, $J = 3,0$ & $8,0$ Hz, 1H), 7,2 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,9 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,8 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,9 (t, $J = 9,0$ & $10,0$ Hz, 1H), 3,6 (dd, $J = 8,0$ & $5,0$ Hz, 1H), 3,0 (s, 6H), 1,42 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 159,3, 154,9, 131,5, 130,8, 123,4, 116,1, 101,4, 78,9, 70,3, 51,5, 25,2, 17,0; IV (KBr) 1143, 1269, 1398, 1489, 1527, 1595, 2168, 2226, 2980, 3433 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$:

C, 59,61; H, 6,25; N, 21,73;

Encontrado: C, 59,44; H, 5,95; N, 22,03.

Exemplo 15

(*trans*)- N'' -ciano- N -(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirran-4-il)- N' -fenilmetil-guanidina

A uma suspensão de 0,5 g (1,4 mmoles) do composto descrito no Exemplo 7, Parte A, em 3 ml de metanol adicionaram-se 0,5 ml de benzilamina a 90%, à temperatura ambiente. Deixou-se a mistura reaccional sob agitação à temperatura ambiente durante 20 horas e concentrou-se sob vácuo. O resíduo reuniu-se com outro lote da mesma substância e purificou-se por cromatografia rápida sobre gel de sílica e eluição com hexano-acetato de etilo a 3:7 para se obterem 0,8 g de um sólido bran-

7.

co. Cristalizou-se este sólido em uma mistura de acetonitrilo-éter isopropílico para se obter o composto em título sob a forma de um sólido incolor, p.f. 188-189°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,7 (m, 1H), 7,5 (dd, $J = 2,0$ & $9,0$ Hz, 1H), 7,4 (m, 6H), 6,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,8 (s, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,5 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,7 (dd, $J = 6,0$ & $4,0$ Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 158,7, 154,5, 136,8, 130,7, 126,5, 125,2, 125,0, 123,0, 116,0, 101,0, 78,6, 42,6, 24,8, 16,9; IV (KBr) 1267, 1491, 1579, 1595, 2175, 2222, 3433 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$:

C, 67,18; H, 5,64; N, 18,66;

Encontrado: C, 67,14; H, 5,55; N, 18,65.

Exemplo 16

(*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-[2-[(fenil-metil)-metilamino]-etil]-guanidina

A uma suspensão de 0,5 g (1,4 mmole) do composto descrito no Exemplo 7, Parte A, em 3 ml de metanol adicionaram-se, à temperatura ambiente, 0,5 ml de N-metilbenziletilamina. Deixou-se a mistura reaccional sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura heterogénea inicial transformou-se lentamente numa solução homogénea e na continuação da reacção precipitou o produto na mistura. Após reacção comple-

7,

ta, filtrou-se o sólido e triturou-se com éter etílico para se obter 0,45 g de o composto em título sob a forma de um sólido incolor, p.f. 184-185°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,4 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,2 (m, 4H), 6,96 (s, 2H), 6,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,9 (m, 2H), 3,4 (m, 4H), 2,6 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 205,2, 160,7, 155,6, 131,6, 128,0, 127,4, 126,2, 123,5, 118,0, 117,3, 117,1, 102,4, 79,4, 61,3, 55,6, 40,5, 25,7, 17,74; IV (KBr) 1126, 1267, 1489, 1575, 1608, 2172, 2224, 2800, 2976, 3421 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$:

C, 66,64; H, 6,52; N, 19,43;

Encontrado: C, 66,40; H, 6,52; N, 19,99.

Exemplo 17

(*trans*)- N'' -ciano- N -(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)- N' -(2-metoxietil)-guanidina

A uma suspensão de 0,5 g (1,4 mmole) do composto descrito no Exemplo 7, Parte A, em 3 ml de isopropanol adicionaram-se, à temperatura ambiente, 0,12 g (1,7 mmoles, 0,15 ml) de 2-metoxietilamina. Deixou-se a mistura reaccional sob agitação à temperatura ambiente durante 20 horas e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo-se com acetato de etilo para se obter 0,3 g de o composto em título sob a forma de um sólido

h.

incolor, p.f. 94-96°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,5 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,8 (m, 3H), 4,86 (s, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,5 (m, 4H), 3,2 (s, 3H), 1,9 (s, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 162,6, 156,8, 133,2, 132,4, 122,5, 119,0, 118,5, 118,1, 103,9, 80,2, 74,7, 60,3, 58,9, 52,2, 26,4, 21,0, 18,7, 14,1; IV (KBr) 1635, 1693, 3404 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,24 \text{H}_2\text{O}$:

C, 58,71; H, 6,23; N, 20,14;

Encontrado: C, 58,81; H, 6,38; N, 20,04.

Exemplo 18

(3S-*trans*)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina

A. [3S-[3 α ,4 β (S*)]]-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)- α -hidroxibenzenoacetamida

e

[3S-[3 α ,4 β (R*)]]-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)- α -hidroxibenzenoacetamida

A uma solução de 10,0 g (45,9 mmoles) de (*trans*)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo (preparado de acordo com o método descrito por Evans et al., J. Med. Chem., 26, 1582, 1983 e J. Med. Chem., 29, 2194,

1986), 6,98 g (45,9 mmoles) de ácido S-(+)-mandélico e 6,2 g (45,9 mmoles) de hidrato de hidroxibenzotriazol em 60 ml de dimetilformamida, à temperatura de 0°C, adicionaram-se 9,5 g (45,9 mmoles) de diciclo-hexilcarbodiimida. Deixou-se sob agitação à temperatura ambiente durante 20 horas e em seguida arrefeceu-se em um banho de gelo. Filtrou-se o precipitado sólido e concentrou-se o filtrado sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em metanol a 5% em clorofórmio e lavou-se com hidróxido de sódio 1N, ácido clorídrico 1N, solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Após eliminação do agente de secagem, eliminou-se o dissolvente sob vácuo. Cristalizou-se o resíduo no etanol para se obterem 6,0 g de [3R-[3 α ,4 β (S*)]]-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)- α -hidroxibenzeno-acetamida sob a forma de um sólido branco, p.f. 238-240°C, $[\alpha_D]^{25} = +94,6^\circ$ (c = 1, MeOH): $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ 7,4 (m, 5H), 7,26 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,8 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 4,0 & 5,0 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,2 (s, 3H).

Análise calculada para C₂₀H₂₀N₂O₄:

C, 68,17; H, 5,72; N, 7,95;

Encontrado: C, 67,92; H, 5,49; N, 8,05.

O material residual do soluto mãe purificou-se por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo-se em uma mistura de hexano-acetato de etilo a 3:7 e cristalizou-se o resíduo

h.

em uma mistura de diclorometano/éter isopropílico para se obterem 6,0 g de [3S-[3 α ,4 β (R*)]]-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)- α -hidroxibenzenoacetamida sob a forma de um sólido branco, p.f. 100-102°C (espuma), $[\alpha_D]^{25} = -26,1^\circ$ (c = 1, MeOH): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,3 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,2 (s, 1H), 5,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,0 (s, 1H), 4,76 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 5,0 & 5,0 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

Análise calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$:

C, 67,30; H, 5,78; N, 7,84;

Encontrado: C, 67,54; H, 5,95; N, 7,44.

B. (3S-trans)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo

A uma solução de 2,8 g (7,9 mmoles) do composto em título A, [3S-[3 α ,4 β (R*)]]-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)- α -hidroxibenzenoacetamida em 30 ml de dioxano, adicionou-se, à temperatura ambiente uma solução de 2,5 g de ácido sulfúrico em 12 ml de água e aqueceu-se a mistura reaccional a refluxo durante 24 horas. Concentrou-se sob vácuo e dissolveu-se o resíduo em 200 ml de acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com 200 ml de hidróxido de sódio 1N seguidos de 200 ml de água e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob vácuo para se obterem 1,6 g do composto em título B sob a forma de um óleo: $^1\text{H NMR}$

7,

(CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 2,0 & 6,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

C. (3S-trans)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina

A uma solução de 1,7 g (9,5 mmoles) de N-ciano-N'-fenil-tiourea e 1,6 g (7,3 mmoles) do composto em título B em 7 ml de dimetilformamida, sob atmosfera de argon, adicionaram-se, à temperatura ambiente, 1,8 g (9,5 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida distribuiu-se entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Os extractos orgânicos reunidos lavaram-se com água, uma solução aquosa de carbonato de hidrogénio e de sódio e solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro evaporou-se o dissolvente e purificou-se o produto impuro por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo-se com acetato de etilo/hexano a 3:3 para se obter um sólido incolor, 0,7 g. Triturou-se o sólido com éter etílico para se obter 0,35 g do composto em título, p.f. 214-216°C; $[\alpha_D]^{25} = -34,8^\circ$ (c = 0,417, MeOH): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,28 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,35 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,92 (br s, 1H), 4,92 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,72 (br d, J =

7.

= 5,9 Hz, 1H), 1,41, 1,18 (s, 3H each); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 159,2, 156,3, 137,5, 132,6, 132,5, 129,0, 124,8, 124,7, 123,6, 119,0, 117,8, 117,0, 102,6, 80,4, 70,9, 51,9, 26,6, 18,6; IV (KBr) 2226, 2179, 1609, 1582, 1491, 1267 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,37 \text{H}_2\text{O}$:

C, 65,26; H, 5,40; N, 19,02;

Encontrado: C, 65,62; H, 5,36; N, 18,57.

Exemplo 19

(3R-*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-4-il)-N'-fenil-guanidina

A. [3R-*trans*)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-6-carbonitrilo

A uma solução de 2,8 g (7,9 mmoles) de [3R-[3 α ,4 β (S*)]]-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-4-il)- α -hidroxibenzenoacetamida, composto do Exemplo 18, parte A, em 30 ml de dioxano, adicionou-se, à temperatura ambiente uma solução de 2,5 g de ácido sulfúrico e 12 ml de água, submetendo-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante 24 horas. Concentrou-se sob vácuo e reuniu-se o resíduo com outro lote do mesmo material que se dissolveu em 400 ml de acetato de etilo. Lavou-se a solução resultante com 50 ml de hidróxido de sódio 1N seguidos por 50 ml de água e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob vá-

h,

cuo para se obterem 3,7 g do composto em título A sob a forma de um óleo: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 2,0$ & 6,0 Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

B. (3R-trans)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina

A uma solução de 3,9 g (21,9 mmoles) de N-ciano-N'-feniltiourea e 3,68 g (16,9 mmoles) do composto em título A em 20 ml de dimetilformamida, sob atmosfera de árgon, adicionaram-se, à temperatura ambiente, 4,2 g (21,9 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida distribuiu-se entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Os extractos orgânicos reunidos lavaram-se com água, uma solução aquosa de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio evaporou-se o dissolvente e triturou-se o produto impuro com acetato de etilo para se obterem 3,5 g de um sólido incolor. Purificou-se o produto impuro por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo-se com acetato de etilo/hexano a 7:3 e o produto sólido obtido após evaporação do dissolvente, triturou-se com éter etílico para se obterem 1,8 g do composto em título sob

7,

a forma de um sólido amarelo, p.f. 215-217°C; $[\alpha_D]^{25} = +34,8^\circ$
(c = 0,417, MeOH): ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ 8,8 (s, 1H), 7,6
(s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Hz, 4H),
7,22 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,7 (br s, 1H), 5,0
(t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,72 (br d, J = 5,3 Hz, 1H), 1,48, 1,18
(s, 3H each); ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) 159,6, 156,5, 136,6,
132,5, 129,2, 125,7, 124,1, 123,7, 118,9, 118,1, 117,2,
103,4, 80,3, 72,8, 52,4, 26,4, 18,6; IV (KBr) 2226, 2179,
1609, 1582, 1491, 1267 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,45 \text{H}_2\text{O}$:

C, 65,01; H, 5,42; N, 18,95;

Encontrado: C, 65,18; H, 5,47; N, 18,51.

Embora o Exemplo 20 seja um processo alternativo do processo descrito no Exemplo 18 o processo deste Exemplo 20 é o processo preferido. Além disso, o enantiômero 3S,4R do Exemplo 20 é o composto preferido da presente invenção.

7,

Exemplo 20

(3S-*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenilguanidina

A. [3S-[3 α ,4 β (S*)]]-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)- α -hidroxibenzenoacetamida

e

[3S-[3 α ,4 β (R*)]]-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)- α -hidroxibenzenoacetamida

A uma solução de 1,64 g (7,5 mmoles) de (*trans*)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo (preparado de acordo com o método descrito por Evans et al., J. Med. Chem., 26, 1582, 1983 e J. Med. Chem., 29, 2194, 1986), 1,14 g (7,5 mmoles) de ácido R-(-)-mandélico e 1,0 g (7,5 mmoles) de hidrato de hidroxibenzotriazol em 15 ml de dimetilformamida, à temperatura de 0°C, adicionaram-se 1,55 g (7,5 mmoles) de diciclo-hexilcarbodiimida à temperatura ambiente. Deixou-se sob agitação à temperatura ambiente durante 20 horas e em seguida arrefeceu-se em um banho de gelo. Filtrou-se o precipitado sólido e concentrou-se o filtrado sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em metanol a 5% em clorofórmio e lavou-se com hidróxido de sódio 1N, ácido clorídrico 1N, solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato

de magnésio anidro. Após eliminação do agente de secagem, eliminou-se o dissolvente sob vácuo. Cristalizou-se o resíduo com etanol para se obter 0,85 g de [3S-[3 α ,4 β (S*)]]-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-4-il)- α -hidroxibenzenoacetamida sob a forma de um sólido branco, p.f. 235-237°C, $[\alpha_D]^{25} = -94,9^\circ$ (c = 1, MeOH): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,3 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,2 (s, 1H), 5,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,0 (s, 1H), 4,76 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 5,0 & 5,0 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

Análise calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$:

C, 68,17; H, 5,72; N, 7,95;

Encontrado: C, 68,00; H, 5,52; N, 7,95.

O material residual recuperado do soluto mãe purificou-se por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo-se com uma mistura de hexano-acetato de etilo a 3:7 e cristalizou-se o resíduo em uma mistura de diclorometano/éter isopropílico para se obter [3R-[3 α ,4 β (R*)]]-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-4-il)- α -hidroxibenzenoacetamida sob a forma de um sólido branco, p.f. 100-102°C (espuma), $[\alpha_D]^{25} = +25,6^\circ$ (c = 1, MeOH): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,4 (m, 5H), 7,26 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,98 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,8 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 4,0 & 5,0 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,2 (s, 3H).

47.

Análise calculada para $C_{20}H_{20}N_2O_4 \cdot 0,25 H_2O$:

C, 67,30; H, 5,78; N, 7,84;

Encontrado: C, 67,17; H, 5,87; N, 7,44.

B. (3S-trans)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo

A uma solução de 6,09 g (17,0 mmoles) de [3S-[3 α ,4 β (S*)]]-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)- α -hidroxibenzenoacetamida, o composto A, em 60 ml de dioxano, adicionou-se, à temperatura ambiente uma solução de 6 g de ácido sulfúrico em 30 ml de água e aqueceu-se a mistura reaccional a refluxo durante 24 horas. Em seguida concentrou-se sob vácuo e dissolveu-se o resíduo com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com hidróxido de sódio 1N seguido de água e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o dissolvente para se obter o composto em título B sob a forma de um óleo: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 2,0 & 6,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

C. (3S-trans)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina

A uma solução de 2,11 g (11,9 mmoles) de N-ciano-N'-fenil-tiourea e 2,0 g (9,1 mmoles) de (3S-trans)-4-amino-3,4-di-

7.

-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, o composto em título B, em 20 ml de dimetilformamida, sob atmosfera de árgon, adicionaram-se, à temperatura ambiente, 2,23 g (11,9 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida distribuiu-se entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Os extractos orgânicos reunidos lavaram-se com água, uma solução aquosa de carbonato de hidrogénio e de sódio e solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o dissolvente e purificou-se o produto impuro por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo-se com acetato de etilo/hexano a 7:3 para se obter um sólido incolor que se triturou com éter etílico para se obter 0,35 g do composto em título, p.f. 215-216°C; $[\alpha_D]^{25} = -33,5^\circ$ (c = 1, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,28 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,35 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,92 (br s, 1H), 4,92 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,72 (br d, J = 5,9 Hz, 1H), 1,41, 1,18 (s, 3H each); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) 159,2, 156,3, 137,5, 132,6, 132,5, 129,0, 124,8, 124,7, 123,6, 119,0, 117,8, 117,0, 102,6, 80,4, 70,9, 51,9, 26,6, 18,6; IV (KBr) 2226, 2179, 1609, 1582, 1491, 1267 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,24 \text{H}_2\text{O}$:

C, 65,26; H, 5,40; N, 19,02;

Encontrado: C, 65,62; H, 5,36; N, 18,57.

47,

HPLC: 99,5% em coluna Chiracel OD/hexano (80%), isopropanol (20%), ácido fórmico (0,1%).

Exemplo 21

(*trans*)-4-[2-(ciano-imino)-tetra-hidro-1(2H)-pirimidinil]-
-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-6-carbo-
nitrilo

A. (*trans*)-4-[(3-aminopropil)-amino]-3,4-di-hidro-3-hidro-
xi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-6-carbonitrilo

A uma suspensão de 1,0 g (5,0 mmoles) de 6-ciano-3,4-epoxi-
-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (preparado de
acordo com o método descrito por Evans et al., J. Med. Chem.,
26, 1582, 1983 e J. Med. Chem., 29, 2194, 1986), em 5,0 ml de
etanol, adicionaram-se 2,4 ml (32,4 mmoles) de 1,3-diamino-
propano, à temperatura ambiente, e agitou-se a mistura reac-
cional à temperatura ambiente durante 36 horas. Eliminou-se o
dissolvente sob pressão reduzida e secou-se o resíduo por
meio de bomba de vácuo durante 5 horas para se obterem 1,3 g
do composto em título A, sob a forma de uma espuma incolor.
Utilizou-se este material na fase seguinte sem purificação.

7,

B. (trans)-4-[2-(ciano-imino)-tetra-hidro-1(2H)-pirimidi-
nil]-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-
-6-carbonitrilo

A uma solução de 1,3 g (4,7 mmoles) do composto em título A em 5 ml de metanol, à temperatura ambiente, adicionaram-se, 1,3 ml (9,4 mmoles) de trietilamina seguidos de 1,6 g (9,4 mmoles, a 90%) de N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo sob agitação, à temperatura ambiente.

Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 80°C durante 3 horas e em seguida arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Evaporou-se o dissolvente para se obterem 1,5 g de uma espuma amarelo-claro. Retomou-se este material com 20 ml de metanol e tratou-se a suspensão resultante com 2,0 g (6,1 mmoles) de acetato de mercúrio. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3 horas e evaporou-se o dissolvente sob pressão reduzida. Diluiu-se o residuo com água e alcalinizou-se até pH ≈ 9,0 com hidróxido de sódio 2,5N e extraiu-se o produto com clorofórmio metanólico a 10%, por três vezes. Lavaram-se os extractos orgânicos reunidos com solução saturada de cloreto de sódio obtendo-se deste modo uma emulsão espessa. Filtraram-se as duas fases através de uma placa de celite e separou-se a fase orgânica que se secou sobre sulfato de magnésio.

4.

Evaporou-se o dissolvente e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida (metanol a 5% em clorofórmio) sobre gel de sílica para se obter 0,5 g de um resíduo incolor que se cristalizou em uma mistura de éter isopropílico/acetato de etilo, fornecendo o composto em título sob a forma de um pó branco, p.f. 152-153°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,6 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,0 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,6 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,8 (dd, J = 5,0 Hz, 1H), 3,2 (m, 4H), 2,9 (br d, 1H), 1,54, 1,26 (s, 3H cada); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 164,5, 156,8, 133,2, 131,6, 118,9, 118,2, 118,0, 103,1, 80,4, 67,3, 51,2, 40,3, 26,6, 18,6; IV (KBr) 1268,7, 1316,8, 1402,2, 1489,5, 1558,1, 1580,4, 2174,7, 3421,3 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,42 \text{H}_2\text{O}$:

C, 61,33; H, 6,01; N, 21,04;

Encontrado: C, 61,31; H, 6,02; N, 21,06.

Exemplo 22

(*trans*)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-piridinil-metil)-guanidina

Uma suspensão de 1,0 g (2,76 mmoles) de (*trans*)-4-[[[ciano-imino)-fenoximetil]-amino]-3,4-di-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, composto descrito no Exemplo 7, parte A, em 5 ml de isopropanol, foi submetida a tratamento à temperatura ambiente com 1,0 ml de 4-(aminometil)-piridina. Deixou-se a mistura reaccional sob agitação, à temperatura

47,

ambiente, durante 4 horas e em seguida submeteu-se à temperatura de refluxo durante 16 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e eliminou-se por filtração o precipitado sólido. Recristalizou-se o produto no acetato de etilo para se obter 0,76 g do composto em título sob a forma de um sólido incolor, p.f. 156-158°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,9 (m, 1H), 7,59 (dd, $J = 3,0$ & $6,0$ Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,9 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,48 (t, $J = 2,0$ & $6,0$ Hz, 2H), 3,7 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 160,4, 156,2, 149,4, 132,6, 132,3, 124,7, 121,7, 117,4, 102,6, 80,4, 71,0, 51,5, 43,4, 26,5, 18,6; IV (KBr) 1125,2, 1490,2, 1524,1, 1577,8, 1611,3, 2170,4, 2224,9, 3429,7 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$:

C, 63,22; H, 5,41; N, 22,12;

Encontrado: C, 63,42; H, 5,17; N, 21,92.

Exemplo 23

(*trans*)- N'' -ciano- N -(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)- N' -(3-piridinil-metil)-guanidina

Uma suspensão de 1,0 g (2,76 mmoles) de (*trans*)-4-[[[ciano-imino)-fenoximetil]-amino]-3,4-di-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, composto descrito no Exemplo 7, parte A, em 5 ml de isopropanol, foi submetida a tratamento à

7,

temperatura ambiente com 1,0 ml de 3-(aminometil)-piridina. Deixou-se a mistura reaccional sob agitação, à temperatura ambiente, durante 4 horas e em seguida aqueceu-se a refluxo durante 16 horas. Concentrou-se a mistura reaccional com acetato de etilo para se obter 0,72 g do composto em título sob a forma de um sólido incolor, p.f. 226-228°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,17 (s, 3H); ^{13}C NMR 160,43, 156,2, 148,6, 148,2, 134,6, 134,2, 132,7, 132,2, 124,8, 123,4, 118,9, 117,9, 117,5, 102,6, 80,4, 71,0, 51,5, 42,1, 26,6, 18,7; IV (KBr) 1125,2, 1490,1, 1524,1, 1577,8, 1611,3, 2170,4, 2224,9, 3429,7 cm^{-1} .

Análise calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,17 \text{H}_2\text{O}$:

C, 63,22; H, 5,41; N, 22,12;

Encontrado: C, 63,08; H, 5,32; N, 22,38.

Exemplo 24

(*trans*)- N'' -ciano- N -(6-etinil-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)- N' -fenil-guanidina

A. 1-((1,1-dimetil-2-propinil)-oxi)-4-iodobenzeno

Uma solução de 10,0 g (97,9 mmoles) de 3-cloro-3-metil-1-butino, 15,0 g (68,4 mmoles) de 4-iodofenol, 3,90 g (97,5 mmo-

7.

les) de hidróxido de sódio e 9,33 g (27,5 mmoles) de hidrogenossulfato de tetrabutílamónio em 50 ml de metanol e 50 ml de água, foi agitada à temperatura ambiente, durante 19 dias. Após separação das duas fases, lavou-se a fase orgânica com hidróxido de sódio 1N seguido de água e secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo resultante com acetato de etilo e lavou-se sucessivamente com ácido clorídrico 1N, hidróxido de sódio 1N, água, solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Após eliminação do agente de secagem eliminou-se o dissolvente sob vácuo. O produto impuro purificou-se por cromatografia rápida sobre gel de sílica e eluiu-se com tolueno/hexano a 1:10 para se obterem 5,78 g (20,2 mmoles) do composto em título sob a forma de um óleo com um rendimento de 30%; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 1,63 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 155,4, 137,8, 123,5, 86,0, 85,6, 74,3, 72,6, 29,5.

B. 2,2-dimetil-6-iodo-2H-benzopirano

Submeteu-se a aquecimento em banho de óleo, à temperatura de 170°C durante 2 horas, o composto em título A (3,91 g, 13,7 mmoles). Após arrefecimento submeteu-se o produto a cromatografia rápida sobre gel de sílica e eluição com tolueno/hexano a 1:20 para se obterem 3,26 g (11,4 mmoles) do composto em título sob a forma de um óleo com um rendimento de 83%; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,34 (dd, $J_1 = 1,8$, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,24 (d,

7,

J = 9,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,40 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 152,8, 137,5, 134,7, 131,6, 123,6, 121,1, 118,6, 82,4, 76,4, 27,9.

C. 2,2-dimetil-6-(trimetil-silil)-etinil)-2H-1-benzopirano

Uma solução de 1,32 g do composto em título B (4,61 mmoles), 1,60 g (5,69 mmoles) de trimetil-((trimetilestanil)-etinil)-silano, 0,62 g de cloreto de lítio (14,6 mmoles) e 0,69 g (0,60 mmoles) de tetracis-(trifenilfosfina)-paládio em 16,5 ml de dioxano foi submetida a agitação durante 5 horas sob atmosfera de argon e em um banho de óleo à temperatura de 65°C. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e concentrou-se sob vácuo para se obter um resíduo que se reuniu com o material preparado de um modo similar numa escala de 2,42 mmoles.

O material reunido lavou-se com tolueno/hexano a 1:10 e concentrou-se o filtrado sob vácuo. Purificou-se o produto impuro por cromatografia rápida sobre gel de sílica e eluiu-se com tolueno/hexano a 1:10 para se obter o composto em título C sob a forma de um óleo (1,82 g, 7,00 mmoles) com um rendimento de 100%; ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,98 (dd, $J_1 = 2,3$, $J_2 = 8,2$ Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,20 (s, 6H), 0,00 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 153,4, 133,0, 131,2,

7,

130,0, 121,6, 121,0, 116,3, 115,2, 105,2, 92,1, 76,7, 28,1,
0,1.

Análise calculada para $C_{14}H_{20}OSi$:

C, 74,94; H, 7,86;

Encontrado: C, 75,19; H, 7,61.

D. (cis)-1a,7b-di-hidro-2,2-dimetil-6-((trimetil-silil)-
-etinil)-2H-oxireno(c)-(1)-benzopirano

A uma solução de 1,37 g (5,34 mmoles) do composto em título C e 2,33 g (27,7 mmoles) de carbonato de hidrogénio e de sódio em 27 ml de cloreto de metileno e 27 ml de água, à temperatura de 0°C, adicionaram-se 1,51 de ácido 3-cloroperoxibenzóico com uma pureza entre 80 e 85% (7,01 mmoles). Após alguns minutos sob agitação retirou-se o banho de gelo e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 9 horas. Após adição de cloreto de metileno à mistura reaccional, separou-se a fase orgânica que se lavou com água seguida por solução saturada de cloreto de sódio, secou sobre sulfato de magnésio e concentrou sob vácuo. O produto impuro purificou-se por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo-se com hexano/acetato de etilo a 10:1 para fornecer 0,47 g do material inicial recuperado e 0,53 g (1,95 mmoles) do composto em título sob a forma de um óleo. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J_1 = 1,78, J_2 = 2,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,00 (s, 9H);

17.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 152,9, 134,1, 133,4, 120,0, 118,1, 103,6, 92,9, 73,6, 62,5, 50,5, 25,6, 22,7, 0,00.

E. (trans)-4-amino-6-etinil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopirran-3-ol

Uma solução de 0,53 g (1,95 mmoles) do composto em título D em 15 ml de etanol e 30 ml de hidróxido de amónio aquoso concentrado, foi agitada durante 4 dias à temperatura ambiente. Eliminou-se o dissolvente sob vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo-se com acetato de etilo/hexano/metanol a 5:5:1 para se obter um produto parcialmente purificado. Triturou-se este material com éter etílico para se obter 0,42 g (1,93 mmoles) do composto em título sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 99%, p.f. 132-134°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,62 (s, 1H), 7,38 (dd, $J_1 = 1,2$, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,56 (br s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 153,0, 132,6, 131,0, 125,7, 117,2, 114,0, 83,6, 78,6, 75,8, 51,1, 26,9, 18,7.

Análise calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot 0,06 \text{H}_2\text{O}$:

C, 71,52; H, 6,98; N, 6,42;

Encontrado: C, 71,47; H, 6,95; N, 6,47.

h.

F. (trans)-N"-ciano-N-(6-etinil-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenilguanidina

A uma solução do composto em título E (0,150 g, 0,69 mmoles) e de N-ciano-N'-feniltioureia (0,180 g, 1,0 mmole) em 5 ml de dimetilformamida adicionou-se 0,200 g (1,0 mmole) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente e eliminou-se o dissolvente sob vácuo. Distribuiu-se o resíduo entre água e acetato de etilo. Separou-se a fase orgânica que se secou sobre sulfato de sódio. Eliminou-se o dissolvente sob vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo-se com hexano/acetato de etilo/etanol a 30:10:5 para se obter um produto parcialmente puro. Triturou-se este material com éter etílico para se obter 0,12 g do composto em título (0,34 mmole) com rendimento de 49%, p.f. 220-222°C, com decomposição; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,20-7,40 (m, 7H), 6,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 161,6, 154,6, 138,2, 133,7, 132,8, 130,5, 127,2, 125,7, 123,9, 118,9, 118,3, 116,0, 84,3, 80,5, 77,2, 74,6, 54,0, 27,1, 18,6.

Análise calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,32 \text{H}_2\text{O}$:

C, 68,89; H, 5,68; N, 15,31;

Encontrado: C, 69,11; H, 5,55; N, 15,09.

7.

Exemplo 25

(*trans*)-N''-ciano-N-(3,4-di-hidro-6-(feniletinil)-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina

A. 2,2-dimetil-6-(feniletinil)-2H-1-benzopirano

A uma solução do composto em título B do Exemplo 24 (1,69 g, 5,91 mmoles) e de fenilacetileno (2,0 ml, 18,1 mmoles) em 30 ml de dietilamina à temperatura ambiente, adicionaram-se 0,40 g (0,572 mmole) de cloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio (II) e 0,22 g (1,41 mmole) de iodeto de cobre I, sob atmosfera de árgon. Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo com acetato de etilo e filtrou-se o material insolúvel. Concentrou-se o filtrado sob vácuo. Dissolveu-se novamente o resíduo com tolueno/hexano a 1:10 e filtrou-se o material insolúvel. Concentrou-se o filtrado sob vácuo e purificou-se o produto por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo com tolueno/hexano a 1:10 para se obterem 1,43 g (5,49 mmoles) do composto em título sob a forma de um óleo com um rendimento de 92%; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,47-7,50 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 4H), 7,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 1,40 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 153,2, 132,5, 131,3, 131,2, 129,5, 128,2, 127,8, 123,6, 121,6, 121,1, 116,4, 115,2, 89,4, 87,8, 76,7, 28,0.

7.

B. 2,2-dimetil-6-(feniletinil)-2H-oxireno(c)-(1)-benzopirano

A uma solução do composto em título A (1,14 g, 4,38 mmoles) e de 1,86 g (22,1 mmoles) de carbonato de hidrogénio e de sódio em 15 ml de cloreto de metileno e 15 ml de água, à temperatura de 0°C, adicionaram-se 1,21 g de ácido 3-cloroperbenzóico (5,62 mmoles) com pureza entre 80 e 85%. Após 5 minutos retirou-se o banho de gelo e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas. Diluiu-se com cloreto de metileno e retomou-se a fase orgânica. Lavou-se esta com água seguida de solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio. Concentrou-se o dissolvente sob vácuo e purificou-se o material por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo-se com hexano/acetato de etilo a 10:1 para se recolherem 0,17 g do material inicial e 0,74 g (2,68 mmoles) do composto em título sob a forma de um óleo com um rendimento de 61%: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,42-7,64 (m, 7H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 152,8, 133,7, 132,9, 131,4, 128,3, 128,0, 123,4, 120,2, 118,2, 115,9, 88,9, 88,3, 73,6, 62,5, 50,6, 48,2, 22,7.

7,

C. (trans)-4-amino-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-(feniletinil)-2H-1-benzopiran-3-ol

Uma solução de 0,71 g (2,55 mmoles) do composto em título B em 20 ml de etanol absoluto e 40 ml de hidróxido de amónio aquoso concentrado, foi agitada durante 7 dias e eliminados os dissolventes sob vácuo. Triturou-se o produto impuro com hexano e éter di-isopropílico para se obter o composto em título sob a forma de um sólido branco (0,64 g, 2,18 mmoles) com um rendimento de 86%, p.f. 162-164°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,36-7,67 (m, 7H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,51 (br s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 152,7, 132,1, 131,4, 130,4, 128,3, 128,0, 125,6, 122,8, 117,3, 115,0, 88,6, 87,1, 78,5, 76,0, 51,2, 26,9, 18,7.

Análise calculada para C₁₉H₁₉O₂N•0,28H₂O:

C, 76,46; H, 6,61; N, 4,69;

Encontrado: C, 76,39; H, 6,52; N, 4,76.

D. (trans)-N"-ciano-N-(3,4-di-hidro-6-feniletinil)-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina

A uma solução de 0,64 g do composto em título C (2,18 mmoles) e de 0,56 g (3,16 mmoles) de N-ciano-N'-feniltiourea em 16 ml de dimetilformamida adicionaram-se 0,60 g (3,49 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional à tempe-

47.

ratura ambiente durante 2 dias e eliminou-se o dissolvente sob vácuo. Distribuiu-se o resíduo entre acetato de etilo e água. Retomou-se a fase orgânica e lavou-se com água seguida de solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo-se com hexano/acetato de etilo/etanol a 10:10:1 para se obter o material parcialmente purificado. Este material triturou-se com éter di-isopropílico para se obter 0,46 g (1,05 mmole) do composto em título sob a forma de um sólido branco, com um rendimento de 48%, p.f. 175-177°C: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20-7,75 (m, 14H), 6,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,59 (br s, 1H), 5,02 (dd, $J_1 = 8,8$, $J_2 = 9,4$ Hz, 1H), 3,80 (br d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 159,5, 153,2, 138,0, 132,2, 131,6, 129,3, 129,0, 128,0, 124,9, 124,1, 123,7, 122,9, 117,4, 114,3, 89,7, 88,3, 79,9, 71,6, 52,5, 27,1, 18,8.

Exemplo 26

(*trans*)-N"-ciano-N-(3-4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina

A uma solução de 2,0 g (8,39 mmoles) de *trans*-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1-benzopirano, preparado de acordo com Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582

h.

e J. Med. Chem., 1986, 29, 2194 e de 1,93 g (10,91 mmoles) de N-ciano-N'-fenil-tiourea em 10 ml de N,N-dimetilformamida adicionaram-se 2,09 g (10,91 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas sob atmosfera de árgon à temperatura ambiente e partilhou-se entre acetato de etilo e uma solução a 5% de ácido clorídrico. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo; lavaram-se as camadas orgânicas reunidas, sucessivamente, com água destilada, uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio e secaram-se sobre sulfato de magnésio. Eliminou-se o dissolvente sob vázio obtendo-se 2,79 g de produto bruto. Cristalizou-se este produto, duas vezes, em uma quantidade mínima de etanol quente obtendo-se 1,01 g do composto do título sob a forma de um sólido esbranquiçado. Cromatografaram-se os solutos mãe reunidos sobre sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano (1:1). Obteve-se mais 0,49 g do produto. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,39 (s largo, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,96 (s largo, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,77 (d, J = 9,39 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 159,18, 158,14, 140,63, 137,44, 129,06, 124,77, 124,48, 124,33, 123,99, 123,47, 117,54, 116,90, 81,00, 70,60, 51,97, 26,51, 18,62.

M.

Análise elementar para $C_{19}H_{19}N_5O_4$:

Calculado : C, 59,83; H, 5,02; N, 18,37;

Encontrado: C, 59,60; H, 4,93; N, 18,29.

Exemplo 27

(*trans*)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-cianofenil)guanidina

A. N-ciano-N'-4-cianofenil-tioureia

Tratou-se uma suspensão de 4,3 g (67,2 mmoles) de cianamida monossódica em 170 ml de etanol absoluto, lentamente, com 10,75 g (67,2 mmoles) de 4-cianofenilisotiocianato. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 1 hora e aqueceu-se depois à temperatura de 75°C durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e separou-se o sólido incolor resultante por filtração e lavou-se com etanol. Obtiveram-se 10,0 g do composto A do título. P.F. > 250°C.

B. (*trans*)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-cianofenil)guanidina

Sob atmosfera de argon tratou-se uma solução de 1,2 g (5,96 mmoles) do composto preparado na alínea A e de 1,0 g (4,59 mmoles) de (*trans*)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, preparado de acordo com

7.

Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 e J. Med. Chem. 1986, 29, 2194, em 5 ml de dimetilformamida, com 1,17 g (5,96 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas e partilhou-se depois entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Extraiu-se a fase aquosa, novamente, com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, uma solução de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro evaporou-se o dissolvente e cristalizou-se o resíduo incolor em acetato de etilo obtendo-se 0,52 g do composto do título. P.F. 261-262°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,24 (m, 3H), 7,63 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,1 (s largo, 1H), 4,92 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,68 (br d, J = 5,2 Hz, 1H), 1,44, 1,20 (s, 3H cada). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 158,7, 156,3, 145,1, 142,4, 132,9, 124,9, 124,0, 121,2, 119,1, 117,9, 116,3, 102,7, 80,4, 70,9, 51,9, 26,6, 18,6. I.V. (KBr) 3421,9, 2226,0, 2183,6, 1612,6, 1587,5, 1491,1, 1265,4 cm⁻¹.

Análise elementar para C₂₁H₁₆N₄O₂·0,44 H₂O:

Calculado : C, 63,96; H, 4,82; N, 21,32;

Encontrado: C, 64,36; H, 4,65; N, 20,94.

7.

Exemplo 28

(*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-metoxifenil)guanidina

A. N-ciano-N'-(4-metoxi)fenil-tioureia

Lentamente, tratou-se a suspensão de 1,95 g (30,3 mmoles) de cianamida monossódica em 50 ml de etanol absoluto com 5,0 g (30,3 mmoles) de 4-metoxifenilisotiocianato. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente e aqueceu-se depois à temperatura de 75°C durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e separou-se o sólido incolor resultante por filtração e lavou-se com etanol obtendo-se 5,4 g do composto A do título. P.F. > 250°C.

B. (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-metoxifenil)guanidina

Sob atmosfera de argon tratou-se uma solução de 1,23 g (5,96 mmoles) do composto A do título e de 1,0 g (4,59 mmoles) de (*trans*)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, preparado de acordo com Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 e J. Med. Chem., 1986, 29, 2194, em 5 ml de dimetilformamida, com 1,17 g (5,96 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-2-etilcarbodiimida. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2

horas e partilhou-se depois entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Extraíu-se a fase aquosa, novamente, com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o dissolvente e cristalizou-se o residuo incolor no acetato de etilo obtendo-se 0,53 g do composto do título. P.F. 228-229°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,33 (d, J = 9,4 Hz, 3H), 6,99 (t, J = 8,8 & 8,2 Hz, 3H), 5,88 (s largo, 1H), 4,97 (t, J = 8,8 & 9,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,38 (m H), 1,48, 1,25 (s, 3H cada). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 159,6, 157,1, 156,2, 132,5, 132,3, 131,6, 129,6, 126,6, 125,0, 117,8, 114,2, 102,5, 80,4, 70,6, 55,2, 51,6, 26,6, 18,5. I.V. (KBr) 2978,3, 2179,7, 1579,8, 1491,1, 1244,2 cm⁻¹.

Análise elementar para C₂₁H₂₁N₃O₃:

Calculado : C, 64,43; H, 5,41; N, 17,90;

Encontrado: C, 64,12; H, 5,36; N, 17,82.

Exemplo 29

N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-4-il)-N'-fenil-guanidina

A. 6-ciano-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano

Uma solução de 5,5 g (29,7 mmoles) de 6-ciano-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano, preparado de acordo com Evans et al., J. Med.

4,

Chem., 1983, 26, 1582 e J. Med. Chem. 1986, 29, 2194, em 40 ml de etanol anidro, tratou-se com 0,35 g de paládio sobre carvão e agitou-se sob atmosfera de hidrogénio durante 2 horas. Separou-se o catalisador por filtração através de celite e lavou-se o bolo resultante com acetato de etilo. Concentrou-se o filtrado sob vázio obtendo-se 5,71 g de um óleo amarelo. Dissolveu-se o produto bruto em 60 ml de acetato de etilo e lavou-se, sucessivamente, com 60 ml de uma solução a 5% de ácido clorídrico, 60 ml de uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e 60 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio. Separou-se o dissolvente sob vázio obtendo-se 5,14 g do composto A do título sob a forma de um sólido amarelo que se utilizou na fase seguinte tal e qual. P.F. 30-31°C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,37 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,78 (dd, 2H), 1,80 (dd, 2H), 1,35 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 157,95, 133,82, 131,34, 122,07, 119,53, 118,24, 102,66, 75,76, 32,13, 26,81, 22,06.

Análise elementar para C₁₂H₁₃NO:

Calculado : C, 76,98; H, 7,00; N, 7,48;

Encontrado: C, 77,03; H, 7,02; N, 7,58.

B. 4-bromo-6-ciano-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano

A uma solução de 6,40 g (34,18 mmoles) do composto A do título em 90 ml de tetracloreto de carbono adicionaram-se 6,69 g (37,6 mmoles, 1,1 eq.) de N-bromosuccinimida. Fez-se bor-

7.

bulhar árgon na solução. Adicionou-se uma solução de 0,4 g (3,42 mmoles) de azobisisobutironitrilo em 10 ml de tetracloreto de carbono; aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante 30 minutos com irradiação (luz visível de alta intensidade). Concentrou-se a mistura reaccional sob vazio e dissolveu-se o resíduo em 75 ml de acetato de etilo. Lavou-se a solução, sucessivamente, com 4 x 75 ml de água destilada, 75 ml de uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e 75 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Separou-se o dissolvente sob vazio obtendo-se 9,51 g de um sólido ceroso cor-de-laranja que se triturou com pentano frio obtendo-se 7,19 g de um sólido de cor bege. Cristalizou-se este sólido em aproximadamente 25 ml de acetato de etilo em hexano (10:90) obtendo-se 4,60 g do composto B do título sob a forma de agulhas esbranquiçadas. P.F. 94-95°C. Reuniram-se as soluções mãe e cromatografaram-se sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo (19:1). Obtiveram-se mais 2,26 g do produto. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 1,17 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,76 e 8,79 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,35 (dd, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 156,71, 136,25, 133,21, 122,61, 118,87, 103,81, 76,54, 43,57, 40,34, 28,36, 25,45.

Análise elementar para C₁₂H₁₂NBrO:

Calculado : C, 54,16; H, 4,54; N, 5,26; Br, 30,02;

Encontrado: C, 54,55; H, 4,62; N, 5,46; Br, 29,86.

7.

C. 4-azido-6-ciano-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano

Tratou-se uma solução de 6,73 g (25,29 mmoles) do composto B do título em 100 ml de N,N-dimetilformamida anidra com 3,79 g (50,57 mmoles, 2 eq.) de azida sódica e agitou-se durante 4 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de argon. Partilhou-se a mistura reaccional em 100 ml de acetato de etilo e 200 ml de água destilada. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com 100 ml de acetato de etilo. Lavaram-se as fases orgânicas reunidas, sucessivamente, com água destilada, uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio e secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o dissolvente sob vácuo obtendo-se 5,62 g de uma goma cor-de-laranja que se triturou com pentano obtendo-se 4,50 g do composto C do título sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.F. 63-64°C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 6,45 e 2,34 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,36 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 157,66, 133,79, 133,41, 121,20, 119,24, 104,21, 76,80, 53,73, 38,30, 28,97, 26,29.

D. 4-amino-6-ciano-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano

Uma solução de 2,00 g (8,77 mmoles) do composto C do título em 50 ml de etanol absoluto tratou-se com 0,25 g de paládio a 10% sobre carvão e agitou-se sob atmosfera de hidrogénio du-

17,

rante 75 minutos à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura reaccional para separar o catalisador. Acidificou-se o filtrado até pH 1-2 com 0,85 ml de ácido clorídrico concentrado e concentrou-se sob vazio até à obtenção de um sólido branco. Dissolveu-se o complexo amina-ácido clorídrico bruto em 100 ml de água destilada e extraiu-se com acetato de etilo que se rejeitou. Ajustou-se o pH da camada aquosa até 11-12 com uma solução a 50% de hidróxido de sódio e extraiu-se com acetato de etilo. Lavaram-se os extractos com uma solução saturada de cloreto de sódio e secaram-se sobre sulfato de sódio. Evaporou-se o dissolvente sob vazio obtendo-se 1,542 g do composto D do título sob a forma de um óleo amarelo que solidificou após permanecer em descanso. Este produto utilizou-se tal e qual na fase seguinte. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,01 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 3,86 (dd, 1H), 2,07 (dd, J = 5,87 e 13,49 Hz, 1H), 1,566 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,24 (s, 3H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 156,82, 132,51, 131,59, 129,40, 119,47, 117,45, 101,70, 76,99, 43,13, 42,47, 29,39, 24,70.

E. N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina

A temperatura ambiente e sob atmosfera de árgon agitou-se, durante 2 horas, uma solução de 1,3 g (6,43 mmoles) do composto D do título, 1,48 g (8,36 mmoles) de N-ciano-N'-fenil-tioureia e 1,60 g (8,36 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida em 6,5 ml de N,N-dimetil-

7,

formamida. Partilhou-se a mistura reaccional entre acetato de etilo e uma soluçãõ a 5% de ácido clorídrico. Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com água destilada, uma soluçãõ saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma soluçãõ saturada de cloreto de sódio e secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se sob vazio obtendo-se 1,67 g de um sólido esbranquiçado. Cromatografou-se o material bruto sobre gel de sílica utilizando como agente de eluiçãõ hexano/acetato de etilo (1:1). Reuniram-se as fracções similares e evaporaram-se obtendo-se 1,24 g de um sólido esbranquiçado. Cristalizou-se este sólido, novamente, em uma quantidade mínima de etanol quente obtendo-se 780 mg do composto do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 223-225°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,31 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 158,26, 157,22, 137,38, 132,51, 132,17, 128,94, 124,94, 124,05, 123,82, 119,09, 118,09, 116,76, 102,10, 77,17, 44,48, 37,57, 29,13, 24,15.

Análise elementar para C₂₀H₁₉N₅O•0,2 H₂O:

Calculado : C, 68,83; H, 5,60; N, 20,07;

Encontrado: C, 68,96; H, 5,43; N, 19,82.

Exemplo 30

(*trans*)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-nitro-fenil)guanidina

A. N-ciano-N'-4-nitrofenil-tioureia

Lentamente, tratou-se uma suspensão de 6,4 g (100 mmoles) de cianimida monossódica em 170 ml de etanol absoluto com 12,5 ml (104,5 mmoles) de (4-nitrofenil)isotiocianato. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora, à temperatura ambiente, e aqueceu-se depois à temperatura de 75°C durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e separou-se por filtração um sólido incolor que se lavou com etanol obtendo-se 13,6 g do composto A do título. P.F. > 250°C.

B. (*trans*)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-nitrofenil)guanidina

Sob atmosfera de argon tratou-se uma solução de 1,3 g (5,96 mmoles) do composto A do título e de 1,0 g (4,59 mmoles) de (*trans*)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, preparado de acordo com Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 e J. Med. Chem. 1986, 29, 2194, em 5 ml de dimetilformamida com 1,17 g (5,96 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura

87.

ambiente e partilhou-se depois entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Extraíu-se a fase aquosa, novamente, com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro evaporou-se o dissolvente e submeteu-se o resíduo a uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo (3:7) e seguidamente clorofórmio/metanol (8:2) obtendo-se 0,6 g do produto. Triturou-se esse produto com acetato de etilo obtendo-se o composto do título sob a forma de um sólido incolor. P.F. 250-251°C (com formação de espuma). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,10 (s largo, 1H), 5,01 (t, J = 8,7 & 9,4 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,51, 1,28 (s, 3H cada). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 158,8, 156,3, 142,9, 133,3, 132,9, 124,2, 122,1, 119,1, 117,9, 105,5, 102,7, 80,4, 70,9, 51,9, 26,6, 18,6. I.V. (KBr) 3387,2, 2986,0, 2224,1, 2185,5, 1612,6, 1568,2, 1520,0, 1342,5, 1265,4 cm⁻¹.

Análise elementar para C₂₀H₁₈N₄O₄•0,75 H₂O:

Calculado : C, 57,21; H, 4,68; N, 20,02;

Encontrado: C, 57,35; H, 4,36; N, 19,71.

7,

Exemplo 31

(*trans*)-N-(4-clorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)guanidina

A. N-ciano-N'-(4-clorofenil)tiourea

Lentamente, tratou-se uma suspensão de 1,9 g (29,4 mmoles) de cianamida monossódica em 50 ml de etanol absoluto com 5,0 g (29,4 mmoles) de 4-clorofenilisotiocianato. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente e aqueceu-se depois à temperatura de 75°C durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e separou-se por filtração o sólido incolor que se lavou com etanol obtendo-se 5,4 g do composto A do título. P.F. > 250°C.

B. (*trans*)-N-(4-clorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)guanidina

Sob atmosfera de argon tratou-se com 1,17 g (5,96 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida uma solução de 1,26 g (5,96 mmoles) do composto A do título e de 1,0 g (4,59 mmoles) de (*trans*)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, preparado de acordo com Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 e J. Med. Chem., 1986, 29, 2194, em 5 ml de dimetilformamida. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas e partilhou-se depois entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Extraiu-se novamente a fase aquosa com acetato

27.

de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro evaporou-se o dissolvente e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano (7:3). Triturou-se o sólido com acetato de etilo obtendo-se 0,7 g do composto do título. P.F. 216-218°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,45 (m, 4H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,99 (s largo, 1H), 4,98 (t, J = 9,4 & 8,8 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,50, 1,27 (s, 3H cada). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 159,1, 156,2, 136,5, 132,6, 132,5, 128,8, 125,5, 124,6, 119,0, 117,8, 116,8, 102,6, 80,4, 70,9, 51,9, 26,5, 18,5. I.V. (KBr) 3400,7, 2226,0, 2181,6, 1606,8, 1575,9, 1491,1, 1267,3 cm⁻¹.

Análise elementar para C₂₀H₁₈ClN₅O₂:

Calculado : C, 60,68; H, 4,58; N, 17,70; Cl, 8,96;

Encontrado: C, 60,40; H, 4,70; N, 17,55; Cl, 8,68.

Exemplo 32

(*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(2-piridinil-metil)guanidina

A temperatura ambiente tratou-se com 1,0 ml de 2-(aminometil)piridina uma suspensão de 1,0 g (2,76 mmoles) do composto A do título do Exemplo 7 em 5 ml de isopropanol. Agitou-se a mistura reaccional durante 4 horas à temperatura ambiente e

7.

aqueceu-se depois à temperatura de refluxo durante 16 horas. Concentrou-se sob vazio e purificou-se por cromatografia rápida utilizando como agente de eluição 2 l de acetato de etilo e depois 1 l de metanol a 10% em clorofórmio. Obteve-se 0,8 g de um resíduo incolor que se triturou com éter isopropílico obtendo-se 0,54 g do composto do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 202-203°C. RMN ¹H (DMSO) δ 8,59 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,60, (m, 2H), 7,36, (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,87 (s largo, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,73 (s largo, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). RMN ¹³C δ 160,8, 156,2, 148,8, 136,8, 132,8, 132,7, 124,8, 122,3, 121,2, 119,2, 117,8, 102,6, 80,4, 70,8, 51,4, 45,8, 26,6, 18,7. I.V. (KBr) 1439,3, 1988,6, 1592,9, 2172,4, 2226,4, 2938,9, 2980,9, 3437,2 cm⁻¹.

Análise elementar para C₂₀H₂₀N₄O₂·0,2 H₂O:

Calculado : C, 63,22; H, 5,41; N, 22,12;

Encontrado: C, 63,51; H, 5,36; N, 21,81.

Exemplo 33

(*trans*)-N-(2-clorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)guanidina

A. N-ciano-N'-(2-clorofenil)tiourea

Lentamente, tratou-se com 5,0 g (29,4 mmoles) de 2-clorofenilisotiocianato uma suspensão de 1,9 g (29,4 mmoles) de cianamida monossódica em 50 ml de etanol absoluto. Agitou-se a

h.

mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente e aqueceu-se depois à temperatura de 75°C durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e separou-se o sólido incolor por filtração e lavou-se com etanol obtendo-se 6,0 g do composto A do título. P.F. 253-255°C.

B. (trans)-N-(2-clorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)guanidina

Sob atmosfera de árgon, tratou-se com 1,17 g (5,96 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida uma solução de 1,26 g (5,96 mmoles) do composto A do título e de 1,0 g (4,59 mmoles) de (trans)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, preparado de acordo com Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 e J. Med. Chem., 1986, 29, 2194. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e partilhou-se depois entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Extraiu-se, novamente, a fase aquosa com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro evaporou-se o dissolvente e cristalizou-se o resíduo no acetato de etilo obtendo-se 1,1 g do composto do título. P.F. 239-240°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,38 (m, 2H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,8 (s largo, 1H), 4,91 (t, J = 9,4 & 8,8 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 1,39, 1,17 (s, 3H cada). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 159,3, 156,3, 132,6, 129,8,

17,

128,0, 124,7, 119,0, 117,9, 116,7, 102,6, 80,5, 26,6, 18,6.
I.V. (KBr) 3432,4, 2982,6, 2225,3, 2187,9, 1611,0, 1588,7,
1491,4, 1448,1, 1267,9 cm^{-1} .

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2 \cdot 0,33 \text{H}_2\text{O}$:

Calculado : C, 59,79; H, 4,68; N, 17,43; Cl, 8,82;

Encontrado: C, 60,11; H, 4,79; N, 17,21; Cl, 9,04.

Exemplo 34

(*trans*)-N-(3-clorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-
-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)guanidina

A. N-ciano-N'-(3-clorofenil)tiourea

Lentamente, tratou-se com 5,0 g (29,4 mmoles) de 3-clorofe-
nilisotiocianato uma suspensão de 1,9 g (29,4 mmoles) de cia-
namida monossódica em 50 ml de etanol absoluto. Agitou-se a
mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente e a-
queceu-se depois à temperatura de 75°C durante 4 horas. Arre-
feceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e
separou-se o sólido incolor por filtração e lavou-se com eta-
nol obtendo-se 5,4 g do composto A do título. P.F. 258-260°C.

B. (trans)-N-(3-clorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hi- dro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)guanidina

Sob atmosfera de árgon tratou-se com 1,17 g (5,96 mmoles) de
cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida uma
solução de 1,26 g (5,96 mmoles) do composto A do título e de

17,

1,0 g (4,59 mmoles) de (trans)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirran-6-carbonitrilo, preparado de acordo com Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 e J. Med. Chem., 1986, 29, 2194 em 5 ml de dimetilformamida. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e partilhou-se depois com ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Extraiu-se novamente a fase aquosa com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro evaporou-se o dissolvente sob vazio e cristalizou-se o resíduo no acetato de etilo obtendo-se 0,9 g do composto do título. P.F. 243-244°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,90 (s largo, 1H), 4,98 (t, J = 9,4 & 8,8 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,41, 1,18 (s, 3H cada). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 159,0, 156,3, 139,3, 133,1, 132,7, 130,5, 124,5, 124,3, 123,1, 121,9, 119,1, 117,9, 116,8, 102,7, 80,4, 71,0, 52,0, 26,6, 18,6. I.V. (KBr) 3422,4, 2980,7, 2226,5, 2181,8, 1609,3, 1575,3, 1490,1, 1385,6, 1268,1, 1126,5 cm⁻¹.

Análise elementar para C₂₀H₁₈ClN₃O₂·0,08 H₂O:

Calculado : C, 60,46; H, 4,61; N, 17,63; Cl, 8,92;

Encontrado: C, 60,11; H, 4,42; N, 17,98; Cl, 9,13.

17.

Exemplo 35

(trans)-N-(4-fluorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)guanidina

A. N-ciano-N'-(4-fluorofenil)tiourea

Lentamente, tratou-se com 5,0 g (32,6 mmoles) de 4-fluorofenilisotiocianato uma suspensão de 2,1 g (32,6 mmoles) de cianamida monossódica em 50 ml de etanol absoluto. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente e aqueceu-se depois à temperatura de 75°C durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e separou-se por filtração um sólido incolor que se lavou com etanol. Obtiveram-se 4,1 g do composto A do título. P.F. > 270°C.

B. (trans)-N-(4-fluorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)guanidina

Sob atmosfera de árgon tratou-se com 1,15 g (6,0 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida uma solução de 1,15 g (6,0 mmoles) do composto A do título e de 1,0 g (4,59 mmoles) de (trans)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, preparado de acordo com Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 e J. Med. Chem., 1986, 29, 2194, em 5 ml de dimetilformamida. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e partilhou-se depois entre ácido clorídrico 1N e

7

acetato de etilo. Extraiu-se, novamente, a fase aquosa com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o dissolvente e triturou-se o residuo com acetato de etilo. Obteve-se 0,8 g do composto do título. P.F. 207-208°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,90 (s largo, 1H), 4,90 (t, J = 9,4 & 8,8 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,40, 1,17 (s, 3H cada). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 159,4, 156,3, 133,6, 132,7, 132,5, 126,7, 126,6, 124,8, 119,1, 117,9, 115,8, 115,5, 102,6, 80,4, 70,8, 51,8, 26,6, 18,6. I.V. (KBr) 3412,9, 2980,5, 2226,9, 2179,4, 1611,4, 1585,5, 1509,9, 1490,6, 1385,4, 1268,2 cm⁻¹.

Análise elementar para C₂₀H₁₈FN₅O₂•0,15 H₂O:

Calculado : C, 62,86; H, 4,83; N, 18,32; F, 5,01;

Encontrado: C, 62,89; H, 4,80; N, 18,29; F, 4,84.

Exemplo 36

(trans)-N-[3-(acetiloxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il]-N'-fenil-guanidina

Durante 60 horas agitou-se, à temperatura ambiente, uma solução de 2,52 g (6,98 mmoles) do composto do título do Exemplo 3 e 1,0 g (9,8 mmoles) de anidrido acético em 25 ml de piridina. Partilhou-se a mistura reaccional bruta entre acetato

7.

de etilo e uma solução aquosa a 5% de ácido clorídrico. Lavou-se a camada orgânica com água destilada, uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sob sulfato de magnésio anidro. Separou-se o dissolvente sob vácuo obtendo-se 2,97 g de um sólido branco. Recristalizou-se o produto reaccional bruto no etanol obtendo-se a partir de duas sementei-ras 2,24 g do composto do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 239-240°C. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,36 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,23 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,25 (s, 3H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 169,69, 158,69, 155,75, 136,95, 132,94, 132,66, 129,03, 125,28, 124,25, 123,79, 118,86, 118,09, 116,62, 103,31, 78,43, 72,07, 49,49, 25,85, 20,67, 19,54.

Análise elementar para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$:

Calculado : C, 65,50; H, 5,25; N, 17,36;

Encontrado: C, 65,54; H, 5,27; N, 17,36.

Exemplo 37

(3S-trans)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-di-metil-2H-1-benzopíran-4-il)-N'-(4-fluorofenil)guanidina

Sob atmosfera de argon tratou-se com 1,15 g (6,0 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida uma solução de 1,15 g (6,0 mmoles) de N-ciano-N'-(4-fluoro-fenil)-tiourea, preparada de acordo com o Exemplo 35 parte A

e de 1,0 g (4,59 mmoles) de (3S-trans)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, composto do Exemplo 20 parte B, em 5 ml de dimetilformamida. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e partilhou-se depois entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Extrauiu-se novamente a fase aquosa com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o dissolvente e submeteu-se o resíduo a uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição hexano a 20% em acetato de etilo. Obteve-se 0,55 g de um sólido incolor que se triturou com éter etílico obtendo-se 0,45 g do composto do título. P.F. 218-219°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,90 (s largo, 1H), 4,90 (t, J = 9,4 & 8,8 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,40, 1,17 (s, 3H cada). RMN ¹³C (DMSO-d₆) 159,4, 156,3, 133,6, 132,7, 132,5, 126,7, 126,6, 124,8, 119,1, 117,9, 115,8, 115,5, 102,6, 80,4, 70,8, 51,8, 26,6, 18,6. I.V. (KBr) 3412,9, 2980,5, 2226,9, 2179,4, 1611,4, 1585,5, 1509,9, 1490,6, 1385,4, 1268,2 cm⁻¹. [α_D]₂₅ = -33,1° (c = 0,483, metanol).

Análise elementar para C₂₀H₁₈FN₂O₂:

Calculado : C, 63,32; H, 4,78; N, 18,46; F, 5,01;

Encontrado: C, 63,08; H, 4,94; N, 18,08; F, 4,88.

7.

Exemplo 38

(3S-trans)-N-(4-clorofenil)-N''-ciano-N'-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)guanidina

Sob atmosfera de árgon tratou-se com 1,14 g (5,96 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida uma solução de 1,26 g (5,96 mmoles) de N-ciano-N'-(4-clorofenil)-tioureia, preparada de acordo com o Exemplo 31, parte A, e de 1,10 g (4,59 mmoles) de (3S-trans)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, composto do Exemplo 20, parte B, em 5 ml de dimetilformamida. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e partilhou-se depois entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Extraiu-se novamente a fase aquosa com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o dissolvente e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano (8:2). Obteve-se 0,6 g de um sólido que se triturou com éter etílico obtendo-se 0,48 g do composto do título. P.F. 170-172°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,45 (m, 4H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,99 (s largo, 1H), 4,98 (t, J = 9,4 & 8,8 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,50, 1,27 (s, 3H cada). RMN ¹³C (DMSO-d₆) 159,1, 156,2, 136,5, 132,6, 132,5, 128,8, 125,5, 124,6,

7.

119,0, 117,8, 116,8, 102,6, 80,4, 70,9, 51,9, 26,5, 18,5.
I.V. (KBr) 3400,7, 2226,0, 2181,6, 1606,8, 1575,9, 1491,1,
1267,3 cm^{-1} . $[\alpha_D]_{25} = -32,9^\circ$ ($c = 0,492$, metanol).

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2 \cdot 0,17 \text{H}_2\text{O}$:

Calculado : C, 60,21; H, 4,64; N, 17,55; Cl, 8,89;

Encontrado: C, 60,49; H, 4,80; N, 17,27; Cl, 8,90.

Exemplo 39

(3S-trans)-N-(3-clorofenil)-N''-ciano-N'-(6-ciano-3,4-di-hi-
dro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)guanidina

Sob atmosfera de árgon tratou-se com 1,17 g (5,96 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida uma solução de 1,26 g (5,96 mmoles) de N-ciano-N'-(3-clorofenil)-tiourea, preparada de acordo com o Exemplo 34, parte A, e de 1,0 g (4,59 mmoles) de (3S-trans)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, composto do Exemplo 20, parte B, em 5 ml dimetilformamida. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e partilhou-se depois entre ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. Extraiu-se novamente a fase aquosa com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o dissolvente sob vazio e submeteu-se o resíduo a uma cromatografia rápida sob gel de sílica utilizando como

47,

agente de eluição hexano a 20% em acetato de etilo. Obteve-se 1,0 g de um sólido incolor. Recristalizou-se este sólido em acetato de etilo obtendo-se 0,36 g do composto do título. P.F. 239-240°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,90 (s largo, 1H), 4,98 (t, J = 9,4 & 8,8 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,141, 1,18 (s, 3H cada). RMN ¹³C (DMSO-d₆) 159,0, 156,3, 139,3, 133,1, 132,7, 130,5, 124,5, 124,3, 123,1, 121,9, 119,1, 117,9, 116,8, 102,7, 80,4, 71,0, 52,0, 26,6, 18,6. I.V. (KBr) 3422,4, 2980,7, 2226,5, 2181,8, 1609,3, 1575,3, 1490,1, 1385,6, 1268,1, 1126,5 cm⁻¹. [α_D]₂₅ = -45,8° (c = 0,45, dimetilformamida).

Análise elementar para C₂₀H₁₈ClN₅O₂•0,06 H₂O:

Calculado : C, 60,52; H, 4,60; N, 17,65; Cl, 8,93;

Encontrado: C, 60,25; H, 4,34; N, 17,92; Cl, 9,29.

Exemplo 40

trans-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirran-4-il)-N'-[4-(fenil-metoxi)fenil]guanidina

A. N-ciano-N'-(4-fenilmetoxifenil)tioureia

Lentamente, tratou-se com 5,0 g (20,7 mmoles) de 4-fenil-metoxifenilisotiocianato uma suspensão de 1,33 g (20,7 mmoles) de cianamida monosódica em 50 ml de etanol absoluto. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente e aqueceu-se depois à temperatura de 75°C durante 4 horas.

47.

Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e separou-se por filtração um sólido incolor que se lavou com etanol obtendo-se 4,0 g do composto A do título. P.F. > 270°C.

B. trans-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-[4-(fenil-metoxi)fenil]-guanidina

Sob atmosfera de argon tratou-se com 1,15 g (6,0 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida uma solução de 1,68 g (6,0 mmoles) do composto A do título e de 1,0 g (4,59 mmoles) de trans-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, preparado de acordo com Evens et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 e J. Med. Chem., 1986, 29, 2194, em 5 ml de dimetilformamida. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e partilhou-se depois entre ácido cítrico a 10% e acetato de etilo separando-se o sólido resultante. Extraiu-se novamente a fase aquosa com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o dissolvente e reuniu-se o resíduo resultante com o sólido anterior e cristalizaram-se no acetato de etilo quente, obtendo-se 1,1 g do composto do título sob a forma de um sólido incolor. P.F. 229-230°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,37 (m, 6H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,0 (d, J = 8,8 Hz,

17,

2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,90 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,40, 1,16 (s, 3H cada). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) 159,6, 156,3, 137,0, 132,6, 132,4, 128,5, 127,9, 127,7, 126,6, 125,0, 119,1, 117,8, 117,3, 115,2, 102,6, 80,4, 70,6, 69,4, 51,6, 26,6, 18,6. I.V. (KBr) 2978,0, 2936,0, 2226,3, 2180,7, 1610,0, 1581,3, 1510,9, 1489,7, 1267,5, 1238,5 cm^{-1} .

Análise elementar para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,34 \text{H}_2\text{O}$:

Calculado : C, 68,47; H, 5,46; N, 14,79;

Encontrado: C, 68,55; H, 5,34; N, 14,71.

Exemplo 41

trans-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-hidroxifenil)guanidina

A uma solução de 0,7 g (1,5 mmoles) do composto do título do Exemplo 40 em 70 ml de etanol adicionou-se 0,1 g de paládio a 10% sobre carvão. Tratou-se depois com hidrogénio utilizando um balão e aqueceu-se à temperatura de 60°C durante 2 horas. Filtrou-se a mistura reaccional através de uma camada de celite, lavou-se o filtrado com etanol e concentrou-se sob vácuo obtendo-se 0,5 g do composto do título sob a forma de um sólido incolor. P.F. 171-173°C. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,85 (s largo, 1H), 4,87 (t, J

7,

= 9,0 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 1,38, 1,15 (s, 3H cada). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) 159,6, 156,3, 132,6, 132,4, 127,0, 126,6, 119,1, 117,8, 117,3, 115,6, 102,6, 80,4, 79,4, 70,6, 51,6, 26,7, 18,6. I.V. (KBr) 3485,6, 2986,0, 2941,6, 2226,0, 1585,6, 1514,2, 1491,1, 1307,8, 1271,2, 1128,4 cm^{-1} .

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$:

Calculado : C, 62,46; H, 5,19; N, 18,21;

Encontrado: C, 62,71; H, 5,17; N, 17,96.

Exemplo 42

trans-N-(6-acetil-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N''-ciano-N'-fenil-guanidina

Sob atmosfera de árgon tratou-se com 1,1 g (5,5 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida uma solução de 0,98 g (5,5 mmoles) de N-ciano-N'-fenil-tioureia, composto do Exemplo 3, Parte A, e de 1,0 g (4,25 mmoles) de 6-acetil-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-3-hidroxi-4-amino-2H-1-benzopirano, preparado de acordo com Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 e J. Med. Chem., 1986, 29, 2194 em 6 ml de dimetilformamida. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e partilhou-se depois entre ácido cítrico a 10% e acetato de etilo. Extrauiu-se novamente a fase aquosa com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem

67.

sobre sulfato de magnésio, evaporou-se o dissolvente e cristalizou-se o resíduo no acetato de etilo obtendo-se 0,43 g do composto do título. P.F. 182-184°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,44 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,0 (s, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,8 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 196,2, 159,3, 156,6, 137,6, 129,7, 129,1, 128,4, 124,7, 123,5, 123,3, 117,2, 116,6, 80,0, 71,2, 52,3, 26,7, 26,3, 18,6. I.V. (KBr) 3412,3, 2978,3, 2935,8, 2179,7, 1670,5, 1602,9, 1577,9, 1493,0, 1359,9, 1271,2, 1126,5 cm⁻¹.

Análise elementar para C₂₁H₂₂N₄O₃•0,57 H₂O:

Calculado : C, 64,89; H, 6,00; N, 14,41;

Encontrado: C, 65,23; H, 6,11; N, 13,98.

Exemplo 43

(3S-*trans*)-N-(3,4-diclorofenil)-N''-ciano-N'-(6-ciano-3,4-dihidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)guanidina

A. N-ciano-N'-(3,4-diclorofenil)tioureia

Lentamente, tratou-se com 5,0 g (24,5 mmoles) de 3,4-diclorofenilisotiocianato uma suspensão de 1,6 g (24,5 mmoles) de cianamida monossódica em 50 ml de etanol absoluto. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente e aqueceu-se depois à temperatura de 75°C durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e separou-se por filtração o sólido incolor resultante que se

7.

lavou com etanol obtendo-se 5,0 g do composto A do título sob a forma de um sólido incolor.

B. (3S-*trans*)-N-(3,4-diclorofenil)-N"-ciano-N'-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)guanidina

Sob atmosfera de argon tratou-se com 1,13 g (6,0 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida uma solução de 1,47 g (6,0 mmoles) do composto A do título e de 1,0 g (4,6 mmoles) de (3S-*trans*)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, composto do Exemplo 20, parte B, em 10 ml de dimetilformamida. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e partilhou-se depois entre tampão pH 4 e acetato de etilo. Extraiu-se novamente a fase aquosa com acetato de etilo e lavaram-se depois os extractos reunidos com 4 x 200 ml de água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro evaporou-se o dissolvente e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano (7:3), obtendo-se 0,6 g um sólido incolor. Triturou-se esse sólido com éter etílico obtendo-se 0,5 g do composto do título. P.F. 168-170°C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,30 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 2,3 & 2,9, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,70 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,49, 1,26 (s, 3H cada). RMN ¹³C (CDCl₃) 158,6, 155,8, 136,4,

131,9, 131,4, 129,7, 118,1, 117,3, 102,6, 79,6, 51,8, 25,8,
17,8. I.V. (KBr) 3398, 2980, 2225, 2123, 1610, 1581, 1489,
1371 cm^{-1} . $[\alpha_D]_{25} = -35,37^\circ$ ($c = 0,458$, dimetilformamida).

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,37 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado : C, 54,97; H, 4,09; N, 16,02; Cl, 16,22;

Encontrado: C, 55,39; H, 4,04; N, 15,60; Cl, 15,97.

Exemplo 44

(3S-*trans*)-N''-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-di-
metil-2H-1-benzopíran-4-il)-N'-[4-(trifluorometil)fenil]gua-
nidina

A. N-ciano-N'-(4-trifluorometil-fenil)-tiourea

Lentamente, tratou-se com 2,0 g (9,8 mmoles) de 4-trifluoro-
metil-fenilisotiocianato uma suspensão de 0,63 g (9,8 mmoles)
de cianamida monossódica em 50 ml de etanol absoluto. Agitou-
-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambien-
te e aqueceu-se depois à temperatura de 75°C durante 4 horas.
Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente
e separou-se por filtração um sólido incolor que se lavou com
etanol obtendo-se 2,0 g do composto do título sob a forma de
um sólido incolor.

47.

B. (3S-*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-
-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-[4-(trifluorome-
til)fenil]guanidina

Sob atmosfera de árgon tratou-se com 1,1 g (5,7 mmoles) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-carbodiimida uma solução de 1,3 g (5,3 mmoles) do composto A do título e de 0,83 g (3,8 mmoles) de (3S-*trans*)-4-amino-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, preparado de acordo com Exemplo 20, parte B, em 10 ml de dimetilformamida. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e partilhou-se depois entre tampão pH 4 e acetato de etilo. Extraíu-se novamente a fase aquosa com acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos com 4 x 200 ml de água, carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro evaporou-se o dissolvente e purificou-se o residuo por cromatografia rápida utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano (7:3). Triturou-se o sólido com éter etílico obtendo-se 0,45 g do composto do título. P.F. 209-210°C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,41 (s, 1H), 7,60 (m, 6H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,99 (m, 1H), 3,74 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,50, 1,28 (s, 3H cada). RMN ¹³C (CDCl₃) 158,7, 156,0, 140,4, 132,1, 125,5, 123,9, 121,9, 118,3, 117,5, 102,8, 79,8, 52,1, 25,9, 18,0. I.V. (KBr) 3403, 2226, 2184, 1588, 1491, 1325. 1126. 1069 cm⁻¹. [α_D]₂₅ = -40,2° (c = 0,567, metanol).

7,

Análise elementar para $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$:

Calculado : C, 58,74; H, 4,23; N, 16,31; F, 13,27;

Encontrado: C, 59,15; H, 4,16; N, 16,18; F, 13,53.

Exemplo 45

Neste exemplo apresentam-se dados respeitantes ao coração e à aorta de ratos relativamente aos compostos dos Exemplos 27 e 28, 30 e 31, 33 a 35, 37 a 39, 40 e 41 e 43 e 44. Seguidamente descrevem-se as metodologias. Resumidamente, comparam-se os dados respeitantes à aorta de ratos tratados com o cromakalim, um vasodilatador potente, para ilustrar a selectividade (ausência de acção vasodilatadora em tecido normal) dos presentes compostos. A metodologia respeitante ao coração de ratos envolve um modelo de coração de rato globalmente isquémico que se pensa ser um indicador seguro de protecção para técnicas cirúrgicas em órgãos; isto porque o isolamento induzido em laboratório e os incidentes isquémicos, incluindo perfusão com uma solução cardioplégica, duplicam razoavelmente as condições ambientais para o coração durante a técnica de bypass e de transplante. Alguns compostos analisaram-se determinando a diminuição em % da libertação da lactato-desidrogenase (LDH); outros analisaram-se determinando o aumento em tempo até à contractura.

Metodologia da aorta de ratos

Após o sacrifício, removeram-se as aortas torácicas de ratos Wistar Kyoto machos e colocaram-se em uma solução salina fisiológica (PSS) gelada contendo em mM: cloreto de sódio 118,4; cloreto de potássio 4,7; fosfato de potássio monobásico 1,2; sulfato de magnésio 1,2; cloreto de cálcio 2,5; carbonato de hidrogénio e de sódio 25,0; e glucose 11,7. Cortou-se cada uma das aortas em anéis e removeu-se mecanicamente o endotélio. Dispuseram-se os anéis, individualmente, de modo a registar a força isométrica e suspenderam-se em câmaras individuais contendo a solução salina fisiológica, designada anteriormente por PSS, à temperatura de 37°C e onde se fez borbulhar uma mistura de oxigénio (95%)/anidrido carbónico (5%) (pH 7,4). Durante o período de equilíbrio, os anéis sofreram um alongamento até 2 g e foram estimulados diversas vezes com 24,7 mM de cloreto de potássio para determinar a contractilidade.

Após o período de equilíbrio adicionou-se a cada câmara 1 µM de propanolol para bloquear os adrenoreceptores beta. Contraíram-se os anéis com 0,3 µM de metoxamina, depois do que se obteve para o composto em ensaio, uma curva de relaxação referente a concentrações cumulativas. Após atingir-se a concentração final do banho, tentou-se a "inversão" da relaxação (sempre na presença do composto em ensaio) mediante a adição de quantidades suficientes de uma solução 4 M de

7.

cloreto de potássio para se obter uma concentração final do banho de 60 mM de cloreto de potássio.

Os dados estão apresentados como a média \pm o erro padrão médio para, pelo menos, 4 anéis de animais diferentes. Os valores de CI_{50} determinaram-se a partir de uma quadratura apropriada até à transformação logarítmica das curvas de relaxação vs concentração. As soluções mãe concentradas dos compostos em ensaio prepararam-se diariamente com água ou sulfóxido de metilo quando apropriado.

Coração de Ratos [diminuição em % de lactato-desidrogenase (LDH)]

Preparação de Corações Isolados Perfundidos

Em todas as experiências utilizaram-se ratos Sprague-Dawley machos (450-550 g). Anestesiaram-se os animais utilizando 30 mg/kg de pentobarbital sódico (i.p.). Os ratos foram intubados e depois tratados com heparina i.v. (1000 v/kg). Os corações, mecanicamente ventilados, foram perfundidos in situ mediante a inserção retrógrada de uma cânula na aorta. Os corações foram depois excisados e colocados rapidamente em um dispositivo de Langendorff e perfundidos com um tampão de Krebs Henseleit com carbonato de hidrogénio e de sódio [112 mM de cloreto de sódio; 25 mM de carbonato de hidrogénio e de sódio; 5 mM de cloreto de potássio; 1,2 mM de sulfato de mag-

7,

nésio; 1 mM de fosfato de hidrogénio e de potássio; 1,25 mM de cloreto de cálcio, 11,5 mM de dextrose e 2 mM de piruvato onde se fez borbulhar uma mistura de oxigénio (95%) e de anidrido carbónico (5%)] a uma pressão constante. Um balão de látex cheio com água e ligado a uma cânula metálica foi depois inserido no ventrículo esquerdo e ligado a um transdutor de pressão para determinar a pressão no ventrículo esquerdo. Durante 15 minutos aguardou-se o equilíbrio dos corações, período durante o qual se ajustou a pressão diastólica final (PDF) até 5 mm Hg que se manteve durante 5 minutos. Avaliaram-se depois a pre-isquémia ou a função antes da administração do composto, frequência cardíaca e fluxo coronário (sonda electromagnética de fluxo extracorporal, Carolina Medical Electronics, King, N.C.). A função cardíaca determinou-se calculando o dobro da frequência cardíaca (FC) x a pressão desenvolvida no ventrículo esquerdo (PDVE) e dividindo por 1000. Durante a experiência manteve-se a temperatura cardíaca submergindo os corações em um tampão à temperatura de 37°C e aguardando que acumulassem em uma câmara fechada e aquecida.

Protocolo experimental

Uma vez concluídos os cálculos básicos trataram-se os corações com os compostos referidos na lista ou com um tampão como veículo (sulfóxido de metilo a 0,01%, n = 7). Todos estes compostos foram tratados com os respectivos compostos ou veículo durante dez minutos. Nesta altura, avaliou-se o fluxo e

7,

a função cardíacas antes da administração do composto e tornaram-se os corações globalmente isquémicos interrompendo a perfusão com o tampão. Manteve-se a isquémia durante 25 minutos, depois do que se perfundiram os corações com tampão não contendo o composto. Manteve-se a reperfusão durante 30 minutos depois do que se determinaram novamente a função e o fluxo. O Quadro seguinte contém o resumo dos resultados.

Tempo que levaram os corações de rato a contraírem-se (EC₂₅)

Tempo até à contracção; EC₂₅; concentração que permitiu aumentar o tempo até à contracção em 25%; ou aumento do tempo até à contracção em uma concentração de 10 µM.

27,

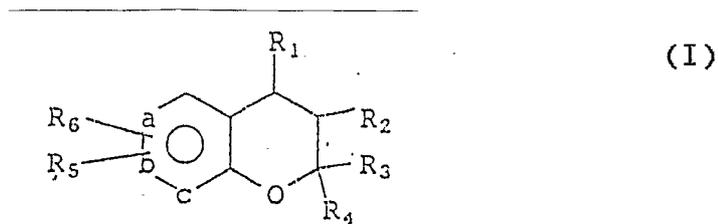
QUADRO

Ex.Nº.	<u>Aortas de ratos</u>	<u>Corações de ratos</u>	
	(CI ₅₀ , µM) ou relaxacção (%)	diminuição (%) em LDH a 10 µM	(EC ₂₅ µM) aumento do tempo até à contracção a 10 µM
27	1,85		2 %
28	34		0 %
30	1,6		13,6 µM
31	1,1		18,3 µM
33	2		8 %
34	1,8		5,6 µM
35	1,4		16 µM
37	1,4		3,8 µM
38	0,7		3,5 µM
39	0,7		1,4 µM
40	4,3		- - -
41	2,2		6 %
43	0,5	12,9 µM	
44	8,1	13,4 µM	
cromakalim	0,032	9,0 µM	

7,

REIVINDICAÇÕES

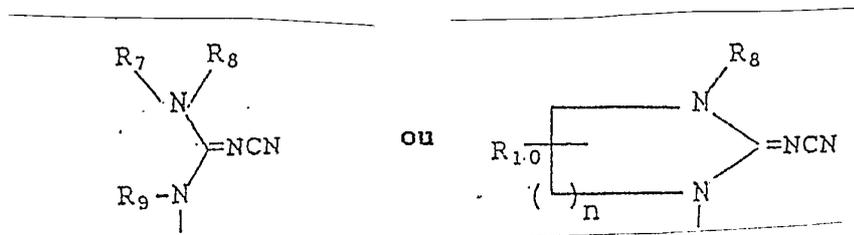
1. Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

a, b e c representam, cada um, um átomo de carbono ou um dos símbolos a, b ou c representa um átomo de azoto ou um grupo -NO-e os outros representam, cada um, um átomo de carbono;

R₁ representa um grupo de fórmula geral



em que R₇ e R₈ representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo comportando, eventualmente, substituintes escolhidos entre grupos alcoxi, alquil-tio ou amino substituídos; alcenilo, arilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, arilalquilo, cicloalquilo ou (cicloalquil)-alquilo ou R₇ e R₈ formam, considerados conjuntamente com o átomo de

azoto a que estão ligados, um grupo 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alkuil-1-piperazinilo, ou 4-arylalkuil-1-piperazinilo comportando cada um dos grupos resultantes substituintes escolhidos entre átomos de halogéneo ou grupos alkuido, alcoxi, alkuid-tio ou trifluorometilo; R_a e R₁₀ representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alkuido, alcenilo, arilo, arilalkuido, cicloalkuido ou cicloalkuilalkuido; e n representa um número inteiro de 1 a 3;

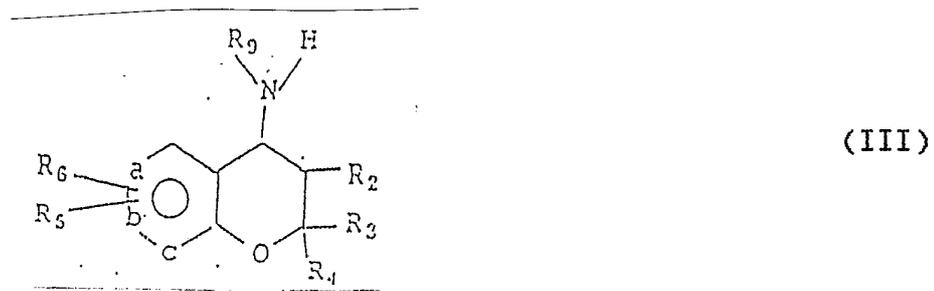
R₂ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxu ou $-\text{OCCH}_3$;

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

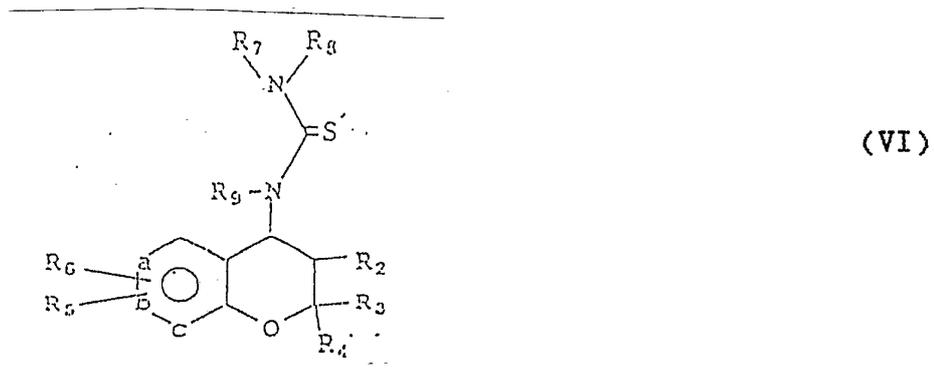
R₃ e R₄ representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alkuido ou arilalkuido ou R₃ e R₄ formam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono a que estão ligados, um núcleo carbocíclico penta- ou heptagonal;

R₅ representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, um grupo alkuido, halogenoalkuido, alcenilo, alcinilo, cicloalkuido, arilalkuido, cicloalkuilalkuido, -CN, -NO₂, -CF₃, S-alkuido,

na qual
 R₇ e R₈ têm os significados definidos antes,
 com uma amina de fórmula geral



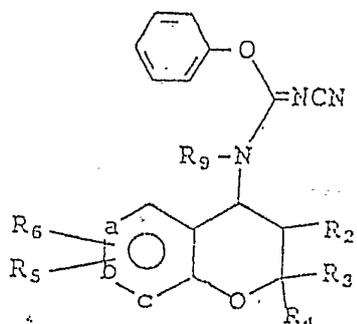
na qual
 a, b, c, R₂ a R₆ e R₈ têm os significados definidos
 antes,
 na presença de uma carbodiimida e de um ácido no seio de um
 dissolvente orgânico,
 ou
 (2) de se aquecer uma tioureia de fórmula geral



na qual
 a, b, c e R₂ a R₆ têm os significados definidos an-
 tes,
 com cianamida monossódica na presença de uma carbodiimida no
 seio de um dissolvente orgânico,
 ou

7,

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



(VII)

na qual

a, b, c, R₂ a R₃ e R₄ têm os significados definidos antes,

com uma amina de fórmula geral



(VIII)

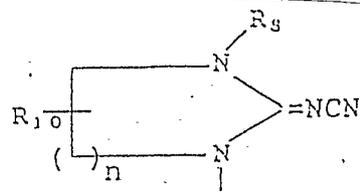
na qual

R₇ e R₈ têm os significados definidos antes,

no seio de um dissolvente polar

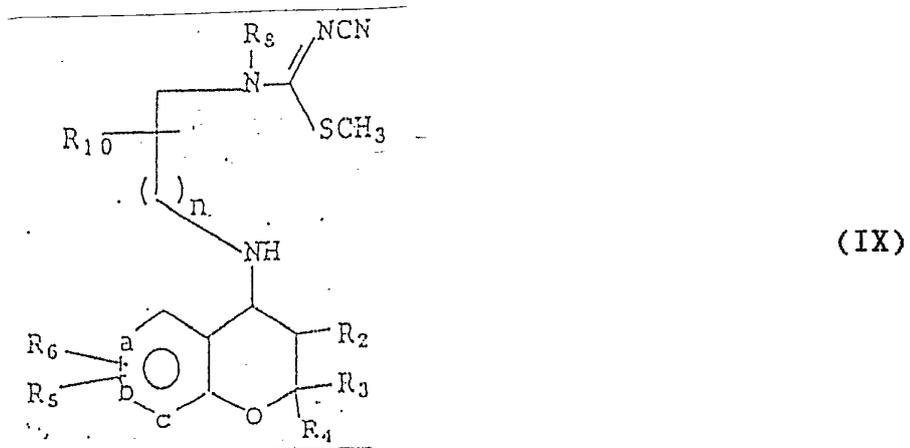
ou

(B) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R₁ representa um grupo de fórmula geral



(1) de se tratar um composto de fórmula geral

7,



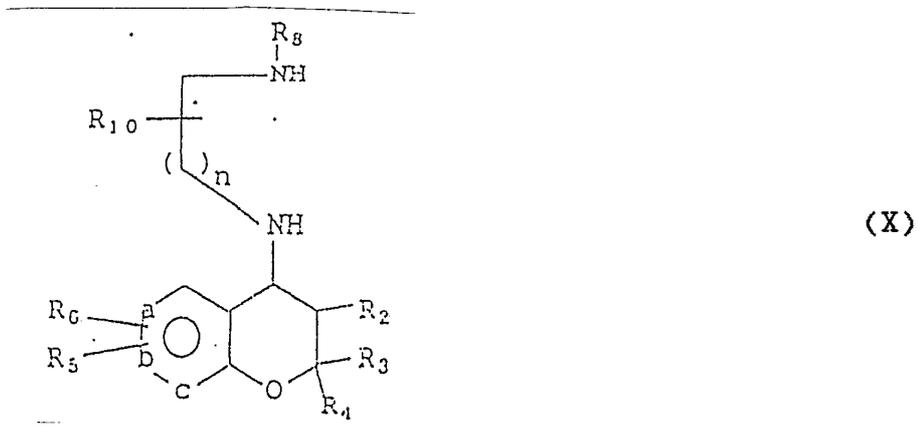
na qual

a, b, c, R₂ a R₆, R₈, R₁₀ e n têm os significados definidos antes,

com acetato de mercúrio no seio de um dissolvente orgânico,

ou

(2) de se tratar de uma diamina de fórmula geral



na qual

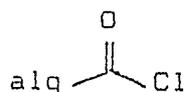
a, b, c, R₂ a R₆, R₈, R₁₀ e n têm os significados definidos antes,

com difenilcianocarbonimidato no seio de um dissolvente orgânico,

ou

h,

(C) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R₂ representa um grupo OCOalquilo, de se acilar um álcool de fórmula geral I na qual R₂ representa um grupo hidroxil com um cloreto de ácido de fórmula geral



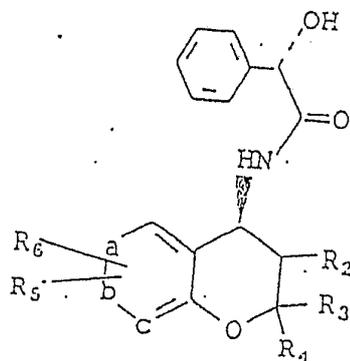
na qual

alq representa um grupo alquilo,

na presença de uma base como catalisador,

ou

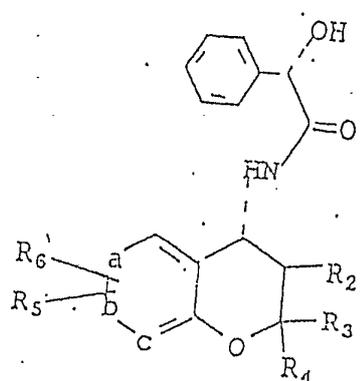
(D) para a preparação de enantiómeros individuais de compostos de fórmula geral I na qual R₂ representa um grupo de hidrogénio ou um grupo hidroxil, de se converter um composto citado antes de fórmula geral III na qual R₂ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil em amidas diastereoisoméricas de fórmula geral



(XV)

ou

5,

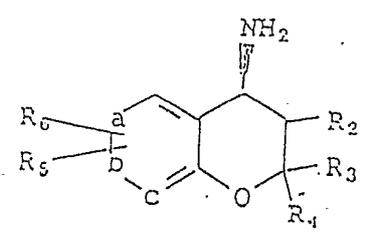


(XVI)

em que

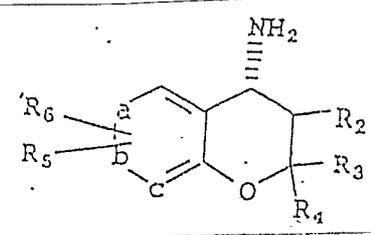
a, b, c e R₂ a R₆ têm os significados definidos antes,

mediante tratamento com ácido mandélico não racémico quiral na presença de diciclo-hexilcarbodiimida; de se hidrolisar depois os compostos resultantes mediante aquecimento na presença de ácido sulfúrico no seio de dioxano para se obter enantiómeros de fórmula geral



(XVII)

ou



(XVIII)

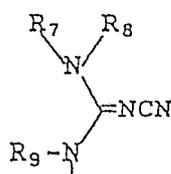
7,

em que

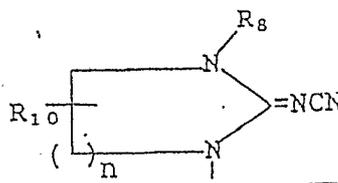
a, b, c e R₂ a R₅ têm os significados definidos antes,

e de se converter depois os compostos resultantes em compostos não racémicos quirais de fórmula geral I.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual a representa um átomo de azoto ou um grupo de fórmula geral -CR₅ na qual R₅ representa um grupo com um electrão eliminável; b e c representam, cada um, um grupo -CH-; R₁ representa um grupo de fórmula geral



ou



em que R₇

representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, arilo ou aralquilo; R₈ representa um átomo de hidrogénio; R₉ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo; R₁₀ representa um átomo de hidrogénio; e n representa o número inteiro 1 ou 2; R₂ representa um grupo hidroxil ou -OCOalquilo; R₃ e R₄ representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo; R₅ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, O-alquilo ou amino, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual a representa um átomo de azoto ou um grupo de fórmula geral $-CR_5$ na qual R_5 representa um grupo $-CN$ ou $-NO_2$; b e c representam, cada um, independentemente, um grupo $-CH-$; R_2 representa um grupo hidroxil em posição trans; R_3 e R_4 representam, cada um, um grupo metilo; R_6 representa um átomo de hidrogénio; R_7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, fenilo ou fenil-metilo; R_8 , R_9 e R_{10} representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio; e n representa o número 1, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(1,1-dimetil-propil)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-etil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-

-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-etil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[2-(ciano-imino)-1-pirrolidinil]-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-pirano[3,2-c]piridin-4-il)-fenil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N'-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-1-pirrolidino-carboxamida, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.

11. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-etil-N-metil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

12. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-[2-(dimetilamino)-etil]-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

13. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-4-[[*(*ciano-imino)-*(*1-pirrolidinil)-metil]-amino-3,4-di-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

14. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-metil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

15. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-4-[[*(*ciano-imino)-[[4-(fenil-metil)-1-piperazinil]-metil-amino]-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-

4,

-benzopiran-6-carbonitrilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

16. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

17. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(metiletil)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

18. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-dimetil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

19. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-metil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

17

20. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-[2-[(fenil-metil)-metilamino]-etil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

21. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(2-metoxietil)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

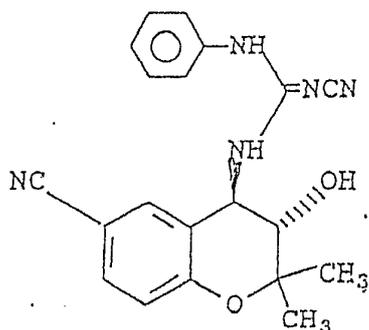
22. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (3S-*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

23. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (3R-*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

24. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-4-[2-(ciano-imino)-tetra-hidro-1(2H)-pirimidinil]-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-

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

25. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula



caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

26. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(2-metoxietil)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

27. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-piridinil-metil)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

28. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-etinil-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(3-piridinil-metil)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

29. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

30. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(3,4-di-hidro-6-(feniletirill)-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

31. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual a, b, c, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ e n têm os significados definidos antes e R₈ representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo; um grupo alquilo, halogenoalquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, -CN, -NO₂, -CF₃, S-alquilo, -SOalquilo, -SO₂alquilo, amino eventualmente substituído, O-alquilo, -OCOalquilo; ou um grupo de fórmula geral COR, -COOR, -CONHR, -OCONRalquilo, NRCOalquilo ou NRCCOalqui-

lo em que R representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou (cicloalquil)-alquilo ou um grupo de fórmula geral -NRCONR₂ ou CONR₂ em que R e R₂ têm os significados definidos antes; R₇ e R₈ representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, alcenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou (cicloalquil)-alquilo ou R₇ e R₈ formam, considerados conjuntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, um grupo 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfilinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo ou 4-arilalquil-1-piperazinilo, comportando cada um dos grupos resultantes substituintes escolhidos entre átomos de halogénio ou grupos alquilo, alcoxi, alquil-tio ou trifluorometilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

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

33. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-cianofenil)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

34. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-metoxifenil)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

35. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-fenil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

36. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-nitrofenil)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

37. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N-(4-clorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

38. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(2-piridinil-metil)-

17

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

39. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N-(2-clorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-dihidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

40. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N-(3-clorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-dihidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

41. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N-(4-fluorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-dihidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

42. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (*trans*)-N-[3-(acetiloxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il]-N'-fenil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

43. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (3S-*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-fluorofenil)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

44. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (3S-*trans*)-N-(4-clorofenil)-N"-ciano-N'-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

45. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (3S-*trans*)-N-(3-clorofenil)-N"-ciano-N'-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

46. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de *trans*-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-[4-(fenil-metoxi)fenil]-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

47. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de *trans*-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-hidroxifenil)-guani-

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

48. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de *trans*-N-(6-acetil-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N"-ciano-N'-fenil-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

49. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (3S-*trans*)-N-(3,4-diclorofenil)-N"-ciano-N'-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

50. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de (3S-*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-[4-(trifluorometil)-fenil]-guanidina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

51. Processo para a preparação de composições farmacêuticas para utilização no tratamento de isquémia em mamíferos, caracterizado pelo facto de se converter, em uma forma de dosagem galénica unitária numa quantidade terapêuticamente eficaz, compreendida entre 10 e 500 mg, de um composto de fórmula geral I preparado pelo processo de acordo com a reivindi-

7.

cação 1 com acção activadora dos canais de potássio e, eventualmente acção anti-hipertensora diminuta, em associação com um veículo aceitável em farmácia.

52. Método para proteger de danos isquémicos um órgão de um mamífero durante uma intervenção cirúrgica, caracterizado pelo facto de se administrar diariamente ao mamífero doente, de uma só vez ou por duas a quatro vezes, uma quantidade capaz de proteger esse órgão e compreendida entre 0,001 e 100 mg/kg de peso do corpo do mamífero, de preferência entre 0,1 e 25 mg, de um composto de fórmula geral I na qual R7 representa um grupo fenilo substituído, preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1.

53. Método de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo facto de se realizar como técnica cirúrgica um bypass cardiopulmonar.

54. Método de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo facto de se realizar como técnica cirúrgica o transplante de um órgão.

55. Método de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo facto de se realizar como técnica cirúrgica um transplante cardíaco.

56. Método de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo facto de se incorporar o composto administrado em uma solução utilizada na citada técnica cirúrgica para preservar, proteger ou manter a função do órgão.

57. Método de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo facto de se incorporar uma quantidade do citado composto capaz de proteger o coração, em uma solução cardioplégica utilizada para diminuir a função, perfundir, conservar e/ou proteger um coração envolvido em uma técnica cirúrgica de bypass cardiopulmonar ou de um transplante cardíaco.

58. Método de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo facto de se administrar o composto citado a um mamífero submetido a uma intervenção cirúrgica antes e/ou durante e/ou depois dessa intervenção cirúrgica.

59. Método de acordo com as reivindicações 54 ou 55, caracterizado pelo facto de se administrar o composto citado ao dador do órgão antes e/ou durante e/ou depois da remoção do órgão.

60. Processo para a preparação de uma solução cardioplégica, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto capaz de proteger o coração de fórmula geral I preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1.

67.

61. Método de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo facto de se utilizar um composto escolhido entre:

(*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-cianofenil)-guanidina;

(*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-metoxifenil)-guanidina;

(*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-nitrofenil)-guanidina;

(*trans*)-N-(4-clorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina;

(*trans*)-N-(2-clorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina;

(*trans*)-N-(3-clorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina;

(*trans*)-N-(4-fluorofenil)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina;

(3*S-trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-fluorofenil)-guanidina;

(3*S-trans*)-N-(4-clorofenil)-N"-ciano-N'-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina;

(3*S-trans*)-N-(3-clorofenil)-N"-ciano-N'-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-guanidina;

trans-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-[4-(fenil-metoxi)fenil]-guanidina;

trans-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-(4-hidroxifenil)-guanidina;

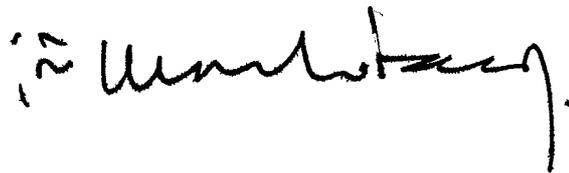
7.

(3S-*trans*)-N-(3,4-diclorofenil)-N"-ciano-N'-(6-ciano-3,4-
-di-hidro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)guani-
dina; ou

(3S-*trans*)-N"-ciano-N-(6-ciano-3,4-di-hidro-3-hidroxi-2,2-di-
metil-2H-1-benzopiran-4-il)-N'-[4-(trifluorometil)fenil]-gua-
nidina.

Lisboa, 30 de Maio de 1990

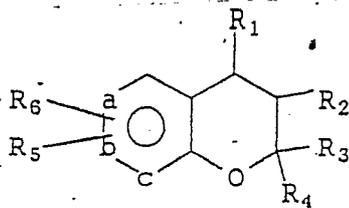
AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



JOÃO MACHADO DE BARROS
ADVOGADO
AGENTE OFICIAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
RUA BERNARDINO COSTA, Nº 40-1º
TAV 342 45 31
LISBOA

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS
PIRANILICOS DE CIANOguanidINA COM ACÇÃO
ESTIMULANTE DOS CANAIS DE POTASSIO".

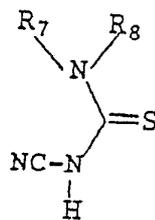
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



(I)

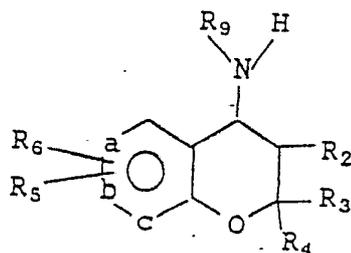
que consiste, por exemplo,

(1) em tratar uma tiourea de fórmula geral



(II)

com uma amina de fórmula geral



(III)

