

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.897

REQUERENTE: FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L., italiana, com
sede em Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milão,
Itália

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de novos compostos
aril- e heteroariletilênicos e de composições
farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Franco Buzzetti,
Antonio Longo,
Maristella Colombo,

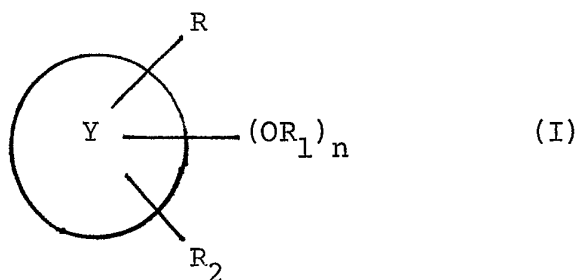
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Grã-Bretanha, 28 de Fevereiro de 1990, sob o Nº 9004483.5

"Processo para a preparação de novos compostos aril- e heteroariletilênicos e de composições farmacêuticas que os contêm"

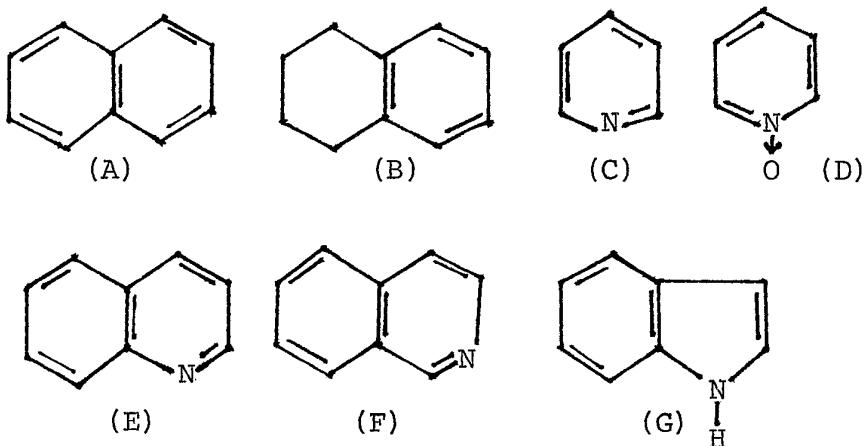
A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de novos derivados aril e heteroariletilênicos, a composições farmacêuticas que os contêm e à sua aplicação como agentes terapêuticos.

A presente invenção proporciona compostos de fórmula geral (I)

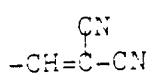


na qual

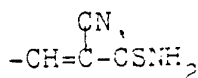
Y representa um sistema mono- ou bicíclico escolhido entre os grupos representados pelas fórmulas



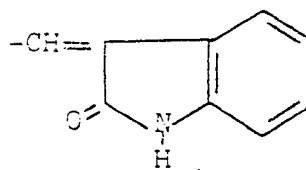
R representa um grupo de fórmula



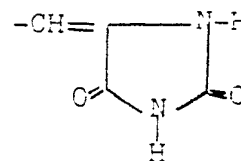
(b)



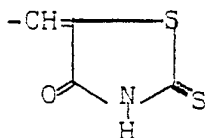
(c)



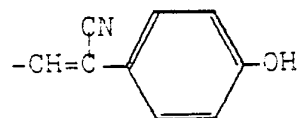
(e)



(f)

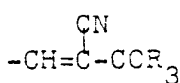


(h)

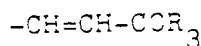


(j)

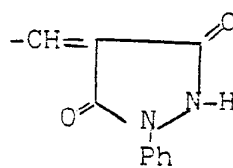
ou um grupo de fórmula geral



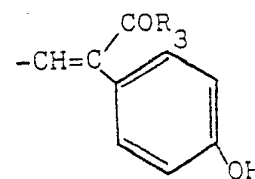
(a)



(d)



(g)



(i)

em que

R_3 representa um grupo hidroxil ou amino e Ph representa o grupo fenilo

R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ou alcenoila C_{2-6} ;

R_2 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo ciano ou alquila C_{1-6} ;

n representa zero ou um número inteiro de 1 a 3; ou

n representa zero ou um número inteiro de 1 a 3

quando Y representa um sistema representado pela fórmula (A); ou n representa zero ou o número 1 ou 2 quando Y representa um sistema de núcleos representados pelas fórmulas (B), (E), (F) ou (G); ou n representa zero ou 1 quando Y representa um sistema de núcleos representado pelas fórmulas (C) ou (D); e em que cada um dos substituintes representados pelos símbolos R, R₂ ou pelo grupo de fórmula geral OR₁ podem situar-se no grupo arilo ou no grupo heteroarilo dos sistemas de núcleos bicíclicos de fórmulas (A), (E), (F) ou (G), enquanto apenas o núcleo benzênico pode conter substituintes no sistema bicíclico representado pela fórmula (B).

A presente invenção inclui no seu âmbito todos os isômeros e estereoisômeros possíveis, em particular os isômeros Z e E e as suas misturas e os metabolitos e precursores metabólicos ou bio-precusores, (também designados por pró-fármacos), dos compostos de fórmula geral (I).

O substituinte R liga-se de preferência na posição 1 ou 2 do sistema do núcleo (A) ou (B), na posição 4 do sistema do núcleo (C) ou (D), na posição 5 ou 8 no sistema do núcleo (E) ou (F) e na posição 3 ou 7 no sistema do núcleo (G). O substituinte R₂ pode ligar-se, independentemente, a qualquer dos núcleos dos sistemas bicíclicos representados por (A), (B), (E), (F) ou (G).

Quando Y representa um sistema nuclear bicíclico, como definido para (A), (E) ou (F), os grupos de fórmula geral -OR₁ estão de preferência no mesmo radical benzênico em que se

4

situa o grupo representado pelo símbolo R. Em qualquer dos sistemas de núcleo (A) a (G), o substituinte representado por R_2 está localizado de preferência no mesmo núcleo hexagonal como o substituinte representado pela fórmula geral $-OR_1$ na posição orto-, meta ou para- relativamente a $-OR_1$. De preferência R_2 está na posição orto ou para- relativamente ao grupo de fórmula geral $-OR_1$.

O substituinte de fórmula geral $-OR_1$ liga-se, de preferência, nas posições 1, 2, 3, 4, 5 ou 8, em particular nas posições 1, 2, 3 ou 4, nos sistemas de núcleo (A) e (B). Um substituinte de fórmula geral $-OR_1$ está de preferência ligado na posição 2, 3, 4 ou 5, em particular na posição 3, 4 ou 5, nos sistemas do núcleo (C) e (D). Um substituinte de fórmula geral $-OR_1$ está de preferência ligado na posição 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, em particular na posição 5, 6, 7 ou 8 no sistema de núcleo (E) e (F). Um substituinte de fórmula geral $-OR_1$ liga-se de preferência na posição 3, 4, 5, 6 ou 7, em particular na posição 4, 5, 6 ou 7 no sistema de núcleo (G). Evidentemente que apenas um dos substituintes representados por R ou R_2 ou o grupo de fórmula geral $-OR_1$ podem estar ligados na mesma posição dos núcleos (A) a (G).

Quando n representa 2 ou 3, os grupos representados pela fórmula geral $-OR_1$ podem ser iguais ou diferentes.

Os grupos alquilo dos radicais alquilo, nos grupos alcenoílo, podem apresentar cadeia alquílica linear ou ramificada. Um grupo alquilo C_{1-6} é, de preferência, um grupo alquilo C_{1-4} , por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo ou terc-butilo, em especial metilo ou etilo. Um grupo alcenoílo C_{2-6} é de preferência um grupo alcenoílo C_{2-4} , em especial acetilo, propionilo ou butirilo.

Um átomo de halogênio é, de preferência, um átomo de cloro, bromo ou flúor, em especial bromo.

Os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos da presente invenção incluem os sais de adição de ácido, de ácidos inorgânicos, por exemplo ácido nítrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico ou ácidos fosfóricos ou com ácidos orgânicos, por exemplo ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido lático, ácido oxálico, ácido malônico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico e ácido salicílico e os sais inorgânicos, por exemplo de metais alcalinos especialmente de sódio e potássio, bases ou metais alcalino-terrosos, especialmente bases de cálcio ou de magnésio, ou com bases orgânicas, por exemplo alquilaminas, de preferência trietil-amina.

Como citado anteriormente, a presente invenção também inclui no seu âmbito os bio-precusores aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, (também designados por pró-fármacos), dos compostos de fórmula geral (I), isto é, que têm uma fórmula diferente da fórmula geral I citada anteriormente, mas que, no en tanto, após administração a um ser humano se convertem directa ou indirectamente in vivo num composto de fórmula geral (I). Os compostos preferidos da presente invenção são os compostos de fórmula geral (I), em que

Y representa um sistema de núcleo mono ou bicíclico de (A) a (G),
como definido anteriormente;

R representa um grupo de fórmula geral (a), (b), (c), (d), (e),
(i) ou (j) como definido antes;

R₁ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C₁₋₄ ou

alcanoílo C_{2-4} ;

R_2 representa um átomo de hidrogênio;

n tem os significados definidos antes; e os sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Os compostos mais preferidos da presente invenção são os compostos de fórmula geral I, na qual

Y representa um sistema de núcleo bicíclico de fórmula (A), (B) ou (E), como definido anteriormente;

R representa um grupo de fórmula (a), (d), (e), (i) ou (j) como definido antes;

R_1 e R_2 representam cada um, um átomo de hidrogênio;

n representa zero ou 1;

e os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Exemplos de compostos específicos da presente invenção são os compostos que se seguem que, quando apropriado, podem apresentar as formas diastereoméricas Z- ou E- ou as misturas de Z, E- dos referidos diastereoisômeros.

2-ciano-3-(2-hidroxi-naft-1-il)acrilamida;

2-ciano-3-(3-hidroxi-naft-1-il)acrilamida;

2-ciano-3-(4-hidroxi-naft-1-il)acrilamida;

2-ciano-3-(1-hidroxi-naft-2-il)acrilamida;

2-ciano-3-(3-hidroxi-naft-2-il)acrilamida;

2-ciano-3-(4-hidroxi-naft-2-il)acrilamida;

Ácido 2-ciano-3-(2-hidroxi-naft-1-il)acrílico;

Ácido 2-ciano-3-(3-hidroxi-naft-1-il)acrílico;

Ácido 2-ciano-3-(4-hidroxi-naft-1-il)acrílico;

Ácido 2-ciano-3-(1-hidroxi-naft-2-il)acrílico;

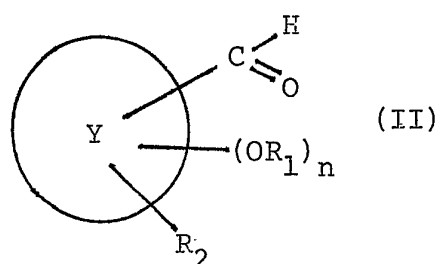
Ácido 2-ciano-3-(3-hidroxi-naft-2-il)acrílico;

Ácido 2-ciano-3-(4-hidroxinaft-2-il)acrilico;
 2-ciano-3-(2-hidroxinaft-1-il)tioacrilamida;
 2-ciano-3-(3-hidroxinaft-1-il)tioacrilamida;
 2-ciano-3-(4-hidroxinaft-1-il)tioacrilamida;
 2-ciano-3-(1-hidroxinaft-2-il)tioacrilamida;
 2-ciano-3-(3-hidroxinaft-2-il)tioacrilamida;
 2-ciano-3-(4-hidroxinaft-2-il)tioacrilamida;
 2-(4-hidroxifenil)-3-(naft-1-il)acrilamida;
 2-(4-hidroxifenil)-3-(naft-2-il)acrilamida;
 Ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(naft-1-il)acrilico;
 Ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(naft-2-il)acrilico;
 2-ciano-3-(2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilamida;
 2-ciano-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilamida;
 2-ciano-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilamida;
 2-ciano-3-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilamida;
 2-ciano-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilamida;
 2-ciano-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilamida;
 Ácido 2-ciano-3-(2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilico;
 2-ciano-3-(2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tioacrilamida;
 2-ciano-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tioacrilamida;
 2-ciano-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tioacrilamida;
 2-ciano-3-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)tioacrilamida;
 2-ciano-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)tioacrilamida;
 2-ciano-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)tioacrilamida;

2-(4-hidroxifenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il) acrilamida;
2-(4-hidroxifenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il) acrilamida;
Ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il) acrilico;
Ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il) acrilico;
2-ciano-3-(3-hidroxiquinolin-2-il) acrilamida;
2-ciano-3-(4-hidroxiquinolin-2-il) acrilamida;
2-ciano-3-(2-hidroxiquinolin-3-il) acrilamida;
2-ciano-3-(4-hidroxiquinolin-3-il) acrilamida;
2-ciano-3-(2-hidroxiquinolin-4-il) acrilamida;
2-ciano-3-(3-hidroxiquinolin-4-il) acrilamida;
Ácido 2-ciano-3-(3-hidroxiquinolin-2-il) acrilico;
Ácido 2-ciano-3-(4-hidroxiquinolin-2-il) acrilico;
Ácido 2-ciano-3-(2-hidroxiquinolin-3-il) acrilico;
Ácido 2-ciano-3-(4-hidroxiquinolin-3-il) acrilico;
Ácido 2-ciano-3-(2-hidroxiquinolin-4-il) acrilico;
Ácido 2-ciano-3-(3-hidroxiquinolin-4-il) acrilico;
2-ciano-3-(3-hidroxiquinolin-2-il) tioacrilamida;
2-ciano-3-(4-hidroxiquinolin-2-il) tioacrilamida;
2-ciano-3-(2-hidroxiquinolin-3-il) tioacrilamida;
2-ciano-3-(4-hidroxiquinolin-3-il) tioacrilamida;
2-ciano-3-(2-hidroxiquinolin-4-il) tioacrilamida;
2-ciano-3-(3-hidroxiquinolin-4-il) tioacrilamida;
2-(4-hidroxifenil)-3-(quinolin-2-il) acrilamida;
2-(4-hidroxifenil)-3-(quinolin-3-il) acrilamida;
2-(4-hidroxifenil)-3-(quinolin-4-il) acrilamida;
Ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(quinolin-2-il) acrilico;
Ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(quinolin-3-il) acrilico;
Ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(quinolin-4-il) acrilico;
3- (3-hidroxi-1-naftil) metileno  2-oxindol;

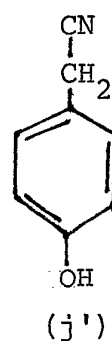
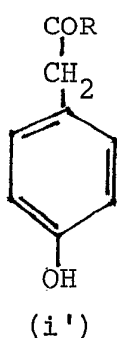
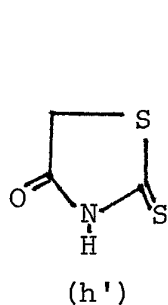
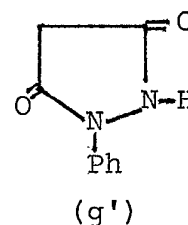
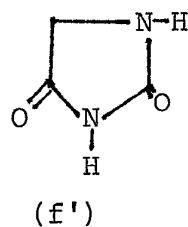
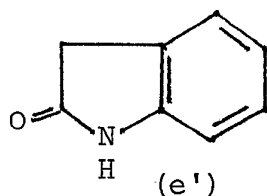
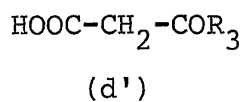
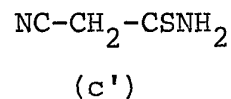
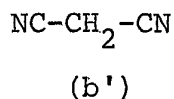
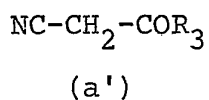
3- $\int$ (4-hidroxi-1-naftil)metileno $\int$ -2-oxindol;
 3- $\int$ (1-hidroxi-2-naftil)metileno $\int$ -2-oxindol;
 3- $\int$ (4-hidroxi-2-naftil)metileno $\int$ -2-oxindol;
 3- $\int$ (3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)metileno $\int$ -2-oxindol;
 3- $\int$ (4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)metileno $\int$ -2-oxindol;
 3- $\int$ (1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)metileno $\int$ -2-oxindol;
 3- $\int$ (4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)metileno $\int$ -2-oxindol;
 3- $\int$ (7-hidroxiquinolin-5-il)metileno $\int$ -2-oxindol;
 3- $\int$ (8-hidroxiquinolin-5-il)metileno $\int$ -2-oxindol;
 3- $\int$ (7-hidroxiquinolin-6-il)metileno $\int$ -2-oxindol;
 3- $\int$ (8-hidroxiquinolin-6-il)metileno $\int$ -2-oxindol,
 e, se apropriado, os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos da presente invenção e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem obter-se por um processo que consiste na condensação de um aldeído de fórmula geral



na qual

Y, R_1 , R_2 e n têm os significados definidos antes,
 com um composto de fórmula (a'), (b'), (c'), (d'),
 (e'), (f'), (g'), (h'), (i') ou (j') respectivamente



em que

R_3 e Ph têm os significados definidos antes; e se apropriado, converter-se um composto de fórmula geral (I) num outro composto de fórmula geral (I) e/ou, se apropriado, converter-se um composto de fórmula geral I num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, e/ou, se apropriado, converter-se um sal num composto livre, e/ou, se apropriado, separar-se uma mistura de isômeros de um composto de fórmula geral (I) nos seus isômeros isolados. A reação de um composto de fórmula geral (II) com um composto de fórmula geral (a'), (b'), (c'), (d'), (e'), (f'), (g'), (h'), (i') ou (j') é um processo análogo ao que se pode realizar de acordo com métodos conhecidos, como descrito anteriormente; de preferência na presença de um catalisador básico, por exemplo piridina, piperidina, dimetil

amina ou um hidróxido ou alcóxido de metal alcalino apropriado.

Por exemplo, a reacção de um composto de fórmula geral (II) com um composto de fórmula geral (a'), (b'), (c'), (e'), (f'), (g') ou (h'), respectivamente, pode realizar-se nas condições das reacções de Knoevenagel como descrito, por exemplo, por G. Jones in Organic Reactions; 15; 1967 p.204. Os catalisadores apropriados são as bases orgânicas tais como piridina, piperidina ou dietilamina. A condensação pode realizar-se no seio de um dissolvente orgânico inerte por exemplo piridina, etanol, metanol, benzeno ou dioxano a uma temperatura que varia entre 0°C e cerca de 100°C. De preferência realiza-se a reacção no seio de uma solução etanólica aquecida na presença de piridina como catalisador.

A reacção de um composto de fórmula geral (II) com um composto de fórmula (d') pode realizar-se de acordo com o processo de Knoevenagel como citado anteriormente, mas utilizando-se condições especiais. Em especial temperaturas reaccionais mais altas são utilizadas para a condensação, devido ao facto de durante a condensação, também ocorrer uma descarboxilação. Por exemplo, a condensação pode realizar-se no seio de uma base orgânica como a piridina, (que simultaneamente é dissolvente e catalisador), a temperaturas que variam entre cerca de 50°C e cerca de 140°C.

A reacção de um composto de fórmula geral (II) com um composto de fórmula geral (i') pode realizar-se como descrito por R. E. Buckles et al., em "J. Am. Chem. Soc."; 73; 1951, p.4972. De acordo com este método, faz-se reagir quantidades equimoleculares do aldeído aromático e do derivado fenilacético em 3-5 molequivalentes de anidrido acético na presença de cerca de 1 molequivalen

te de trietilamina a temperaturas que variam entre cerca de 100° e cerca de 140°C .

A condensação de um composto de fórmula geral (II) com um composto de fórmula geral (j') pode realizar-se no seio de uma solução alcoólica utilizando-se um alcóxido de metal, por exemplo etóxido de sódio, t-butoxido de potássio ou um hidróxido de metal, por exemplo hidróxido de sódio, como catalisador; as temperaturas variam entre cerca de 0°C e cerca de 100°C . De preferência submetem-se quantidades equimoleculares dos reagentes a condensação numa solução etanólica, à temperatura ambiente, na presença de etóxido de sódio utilizando-se cerca de 1 equivalente molecular para cada hidrogênio ácido do último. Um composto de fórmula geral (I) pode converter-se num outro composto de fórmula geral (I) de acordo com métodos conhecidos. Por exemplo, a deseterificação de um composto de fórmula geral (I), em que um ou mais dos substituintes representados pelo símbolo R_1 são grupos alquilo C_{1-6} permite a obtenção de compostos de fórmula geral (I) na qual um ou mais substituintes representados pelo símbolo R_1 são átomos de hidrogênio e pode realizar-se por métodos conhecidos da química orgânica. No caso de um éter metil-fenólico, a cisão pode realizar-se por exemplo com tribrometo de boro como descrito por J. F. N. McOmie em "Tetrahedron"; 24; 1968; p. 2289. É aconselhável utilizar cerca de 1 mole de tribrometo de boro para cada grupo éter, conjuntamente com uma mole extra de reagente por cada grupo que contém potencialmente um átomo de azoto ou de oxigênio básicos. A reação pode realizar-se no seio de um dissolvente orgânico inerte como por exemplo cloreto de metileno, pentano ou benzeno, em atmosfera inerte, por exemplo uma atmosfera de azoto a temperatu-

ras que variam entre cerca de -78°C e próximo da temperatura ambiente.

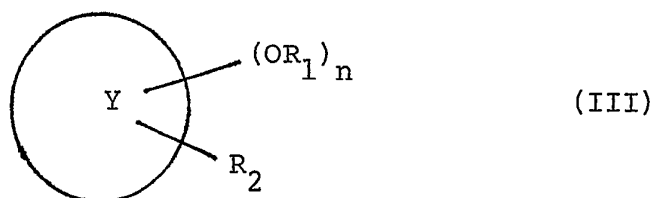
A acilação de um composto de fórmula geral (I) na qual um ou mais dos substituintes representados pelo símbolo R_1 são átomos de hidrogênio, permite a obtenção de um composto correspondente de fórmula geral (I) na qual um ou mais dos substituintes representados pelo símbolo R_1 são grupos alcanófilo C_{2-6} , podendo obter-se por reacção com um derivado reactivo de um ácido carboxílico apropriado, tal como um anidrido ou um halogeneto, na presença de um agente básico, a temperaturas que variam entre cerca de 0°C e cerca de 50°C . De preferência, a acilação é realizada por reacção com o anidrido respectivo na presença de uma base orgânica como por exemplo a piridina. Analogamente, a conversão do composto de fórmula geral (I), na qual o símbolo R representa um grupo de fórmula $-\text{CH}=\overset{\text{CN}}{\text{C}}-\text{COOH}$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, em outro composto de fórmula geral (I) na qual o símbolo R repre

senta um grupo de fórmula $-\text{CH}=\overset{\text{CN}}{\text{C}}-\text{CONH}_2$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}_2$, respectivamente, pode realizar-se de acordo com métodos convencionais. Por exemplo, pode-se fazer reagir um derivado reactivo de um ácido carboxílico, como por exemplo um halogeneto apropriado, de preferência um cloreto, com uma solução aquosa de hidróxido de amônio a uma temperatura que varia entre cerca de 5°C e cerca de 40°C .

A salificação eventual de um composto de fórmula geral (I), assim como a conversão de um sal num composto livre e a separação de uma mistura de isômeros nos isômeros isolados pode realizar-se por métodos convencionais.

Por exemplo, a separação de uma mistura de isômeros geométricos, isto é, isômeros cis- e trans- pode realizar-se por cristalização fracionada a partir de um dissolvente apropriado ou por cromatografia, quer por cromatografia em coluna, quer por cromatografia líquida de alta pressão.

Os compostos de fórmula geral (II) podem obter-se de acordo com métodos conhecidos, a partir de compostos de fórmula geral



na qual

Y, R₁, R₂ e n têm os significados definidos antes

Por exemplo, o composto fenólico de fórmula geral (III) pode tratar-se com clorofórmio ou hidróxidos de metais alcalinos em uma solução aquosa ou em uma solução alcoólica aquosa, de acordo com o método bem conhecido de Reimer-Tiemann. Se o material inicial for um éter metílico aromático, pode aplicar-se o método descrito por N.S. Narasimhan et al. em "Tetrahedron"; 31 1975; p. 1005. Deste modo, o éter metílico de fórmula geral III é litiado com butil-lítio no éter submetido a refluxo. O tratamento do composto organometálico com N-metilformanilida fornece o derivado de formilo. Os compostos de fórmula geral III são conhecidos ou podem obter-se por métodos conhecidos a partir de compostos conhecidos.

FARMACOLOGIA

Os compostos da presente invenção possuem actividade inibidora de tirosina-quinase específica. Deste modo, podem ser úteis para o tratamento do cancro e de outras situações proliferativas patológicas.

Estudos recentes com base molecular da transformação neoplásica identificaram a família de genes, designados por oncogenes, cuja expressão aberrante provoca a formação de tumores.

Por exemplo, os vírus dos tumores de ANR possuem essa sequência oncogénica, cuja expressão determina a conversão neoplásica de células infectadas. Várias das suas proteínas que codificam oncogenes tais como pp60^{v-src}, p70^{gag-yes}, p130^{gag-fps} e p70^{gag-fgr} libertam actividade da proteína da tirosina-quinase, que catalisa a transferência de γ -fosfato do trifosfato de adenosina (TFA) para resíduos de tirosina no substrato de proteína. Nas células normais, diversos receptores do factor de crescimento, por exemplo os receptores para PDGF, EGF, α -TGF e insulina, desempenham actividade de tirosina-quinase. A ligação do factor de crescimento (FC) activa o receptor de tirosina-quinase para iniciar a autofosforilação e para fosforilar as moléculas próximas adjacentes da tirosina.

Portanto, considera-se que a fosforilação destes receptores de tirosina-quinase têm um importante papel na transdução de sinal e que a função principal da actividade de tirosina-quinase nas células normais é regular o crescimento celular. A perturbação desta actividade por tirosina-quinase oncogénica, que é sobreproduzida e/ou liberta substrato alterado especifica

mente, pode provocar a perda do controlo do crescimento e/ou a transformação neoplásica. Deste modo, um inibidor específico para as tirosina-quinases pode ser útil na investigação do mecanismo da carcinogénese, da proliferação e diferenciação celular e pode ser eficaz na prevenção e quimioterapia do cancro e outras situações proliferativas patológicas. A actividade da proteína-quinase específica da tirosina destes compostos é demonstrada, por exemplo, através do facto de que esta é activa no teste in vitro descrito por B. Ferguson et al., em "J. Biol. Chem".; 260; 1985; p. 3652.

O enzima utilizado é a tirosina-quinase de Abelson p60^{v-abl}. A sua produção e isolamento realizam-se de acordo com uma modificação do método de B. Ferguson et al. (ibidem). Como substrato utiliza-se a α -caseína ou (Val⁵)-angiotensina. O inibidor é previamente incubado com enzimas durante 5 minutos à temperatura de 25°C. As condições reaccionais são: 100 mM de tampão MOPS, 10mM de MgCl₂, 2 μ M (γ -³²P)TFA (6 Ci/mmol), 1 mg/ml de α -caseína [um substrato alternativo é (Val⁵) angiotensina II] e 7,5 μ g/ml do enzima num volume total de 30 μ l e um pH de 7,0. A mistura reaccional é incubada durante 10 minutos à temperatura de 25°C.

A precipitação da proteína por ácido tricloroacético é seguida por rápida filtração e quantificação do substrato fosforilado através de um contador de cintilação líquida. Alternativamente, submete-se a mistura reaccional a electroforese em sulfato de dodecilo-poliacrilamida e mede-se o substrato fosforilado através de uma autoradiografia ou da contagem de P³² da mancha que se retira.

Dada a sua grande actividade e baixa toxicidade, os compostos da presente invenção podem-se utilizar com segurança em medicina. Por exemplo, verificou-se ser insignificante a toxicidade aguda aproximada (DL_{50}) dos compostos desta invenção no rato, determinada pela administração única de doses crescentes e avaliada ao sétimo dia após o tratamento. Os compostos da presente invenção podem-se administrar sob variadíssimas formas de dose, por exemplo, por via oral, sob a forma de comprimidos, cápsulas, drageias, soluções líquidas ou suspensões; por via rectal sob a forma de supositórios; por via parentérica, por exemplo intramuscular ou injeção endovenosa ou ainda perfusão ou topicamente.

A dose depende da idade, peso, doença, condições e via de administração; por exemplo, a dose adoptada para a administração oral a seres humanos adultos pode variar entre cerca de 10 e cerca de 150-200 mg por dose, entre 1 a 5 vezes ao dia.

Evidentemente que estes regimes posológicos podem ser ajustados para proporcionar uma resposta terapêutica óptima.

A presente invenção inclui composições farmacêuticas contendo um composto desta invenção conjuntamente com um excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico (o qual pode ser um veículo ou um dissolvente).

As composições farmacêuticas que contêm os compostos desta invenção são preparadas habitualmente seguindo-se métodos convencionais de preparação e são administradas sob formas farmacêuticas apropriadas.

Por exemplo, as formas orais sólidas podem conter, conjuntamente com o composto activo, dissolventes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido

de batata, agentes lubrificantes, como sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou estearato de cálcio, e/ou polietileno-glicóis; agentes de ligação, por exemplo amidos, goma arábica, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinil-pirrolidona; agentes de desagregação, por exemplo amido, ácido algínico, alginatos ou glicolato de amido e sódio, misturas efervescentes; agentes corantes, agentes apaladantes, agentes humidificantes tais como a lecitina, polissorbatos e laurilsulfatos; e, de um modo geral, substâncias não tóxicas farmacologicamente inertes utilizadas nas composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas referidas podem preparar-se por métodos conhecidos, por exemplo, por meio de mistura, granulação, compressão, revestimento com açúcar ou processos de revestimento com filme.

A dispersão líquida para administração oral pode ser por exemplo sob a forma de xaropes, emulsões ou suspensões.

O xarope pode conter, como veículo, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manitol e/ou sorbitol. As suspensões e emulsões podem conter como veículos, por exemplo, uma goma natural, agar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou álcool polivinílico. As suspensões ou soluções para injeção intramuscular podem conter, conjuntamente com o composto activo, um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, por exemplo água esterilizada, azeite, oleato de etilo, glicóis, por exemplo propileno-glicol e, se apropriado, uma quantidade adequada de cloridrato de lidocaína. As soluções para injeção endovenosa ou para perfusão endovenosa podem conter, como veículo, por exemplo, água esterilizada ou, de preferência, podem apresentar-se sob a forma de soluções

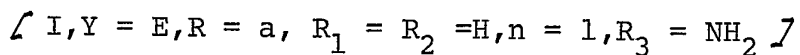
aquosas esterilizadas ou soluções isotônicas de cloreto de sódio.

Os supositórios podem conter conjuntamente com o composto activo um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, por exemplo manteiga de cacau, polietileno-glicol, um polioxietileno de sorbitano, agentes tensioactivos de ésteres de ácido gordo ou lecitina.

As composições para aplicação tópica, por exemplo, cremes, loções ou pastas, podem preparar-se misturando o componente activo com excipiente oleoso ou emulsificante. Os exemplos seguintes ilustram mas não limitam a presente invenção.

Exemplo 1

2-ciano-3-(8-hidroxiquinolin-5-il)-acrilamida



Aqueceu-se durante 4 horas à temperatura de 50°C uma solução de 173 mg (1 mmole) de 5-formil-8-hidroxiquinolina, 92 mg (1,1 mmole) de cianoacetamida e 60 mg (0,7 mmole) de piperidina em 20 ml de etanol absoluto. Arrefeceu-se a mistura reaccional para uma temperatura entre 0°C e 5°C, filtrou-se o precipitado, lavou-se o resíduo com etanol arrefecido com gelo e em seguida secou-se no vácuo. Obteve-se o composto em título, puro, com um rendimento de 70% (167 mg). Os compostos de maior pureza obtêm-se por cristalização no seio de etanol. P.F. 275°C

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ corresponde a : C 65,27 H 3,79 N 17,56

determin : : C 65,15 H 3,65 N 17,49

EM m/z : 239

IV cm^{-1} (KBr) : 3100 - 3600 (NH,OH), 2200 (CN), 1690 (CONH₂),
1610, 1590, 1560, 1510 (C = C)

Deste modo, o processo descrito anteriormente serve para se prepararem os seguintes compostos:

- 2-ciano-3-(2-hidroxinaft-1-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(3-hidroxinaft-1-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(4-hidroxinaft-1-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(1-hidroxinaft-2-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(3-hidroxinaft-2-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(4-hidroxinaft-2-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(3-hidroxiquinolin-2-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(4-hidroxiquinolin-2-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(2-hidroxiquinolin-3-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(4-hidroxiquinolin-3-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(2-hidroxiquinolin-4-il)acrilamida;
- 2-ciano-3-(3-hidroxiquinolin-4-il)acrilamida;
- 3- $\nearrow$ (1-naftil)metileno $\nearrow$ -2-oxindol;
- 3- $\nearrow$ (2-hidroxi-1-naftil)metileno $\nearrow$ -2-oxindol;
- 3- $\nearrow$ (3-hidroxi-1-naftil)metileno $\nearrow$ -2-oxindol;
- 3- $\nearrow$ (4-hidroxi-1-naftil)metileno $\nearrow$ -2-oxindol;
- 3- $\nearrow$ (2-naftil)metileno $\nearrow$ -2-oxindol;
- 3- $\nearrow$ (1-hidroxi-2-naftil)metileno $\nearrow$ -2-oxindol;

3- $\angle$ (3-hidroxi-2-naftil)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (4-hidroxi-2-naftil)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (quinolin-5-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (6-hidroxiquinolin-5-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (7-hidroxiquinolin-5-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (8-hidroxiquinolin-5-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (quinolin-6-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (5-hidroxiquinolin-6-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (7-hidroxiquinolin-6-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (8-hidroxiquinolin-6-il)metileno 7-2-oxindol;
 3- $\angle$ (1,4-dihidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)metileno 7-2-oxindol,

$C_{19}H_{17}NO_3$ corresponde a: C 74,25 H 5,58 N 4,56

determinado : C 74,01 H 5,74 N 4,48

EM m/z : 307

IV cm^{-1} (KBr) : 3500-3100 (OH, NH), 1670 (CO),
1605 (C=C);

3- $\angle$ (quinolin-2-il)metileno 7-2-oxindol,

$C_{18}H_{12}N_2O$ corresponde a: C 79,39 H 4,44 N 10,29

determinado : C 79,29 H 4,45 N 10,25

EM m/z : 272

IV cm^{-1} (KBr) : 3180 (NH), 1710 (CO), 1620-1595-1505
(C=C, C=N);

3- C_6H_4 (4-hidroxiquinolin-2-il)metileno $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}$ -2-oxindol

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ corresponde a: C 74,98 H 4,20 N 9,72

determinado : C 74,66 H 4,25 N 9,38

EM m/z : 288

IV cm^{-1} (KBr) : 3430 (OH, NH), 1675 (CO), 1630 (C=C)
1595-1580-1530-1515 (arom);

3- C_6H_4 (quinolin-4-il)metileno $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}$ -2-oxindol,

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ corresponde a : C 79,39 H 4,44 N 10,29;

3- C_6H_4 (quinolin-3-il)metileno $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}$ -2-oxindol,

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ corresponde a : C 79,39 H 4,44 N 10,29

determinado : C 79,20 H 4,71 N 10,14

EM m/z : 272

IV cm^{-1} (KBr) : 3500-3100 (NH), 1695 (CO),
1620-1580-1500 (C=C, C=N);

4- C_6H_4 (indol-3-il)metileno $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$ -1-fenil-pirazolidin-3,5-diona,

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ corresponde a : C 71,27 H 4,32 N 13,85

determinado : C 71,05 H 4,33 N 13,64

EM m/z : 303

IV cm^{-1} (KBr) : 3600-3100 (NH), 1705-1650 (CONH),
1600-1580-1500 (arom), e

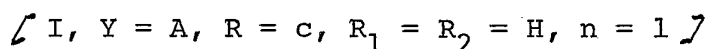
5- C_6H_4 (indol-3-il)metileno $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2$ -hidantoin,

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ corresponde a : C 63,43 H 3,99 N 18,49

determinado : C 63,20 H 3,71 N 18,31

EM m/z : 227

IV cm^{-1} (KBr) : 3600-3100 (NH), 1740-1700-1650 (CONH),
1620-1580-1530 (C=C).

Exemplo 22-ciano-3-(2-hidroxinaft-1-il)-tioacrilamida

Uma mistura de 172 mg (1 mmole) de 2-hidroxi-1-naftaldeído, 110 mg (1,1 mmole) de 2-cianotioacetamida, 23 mg (0,2 mmole) de N,N-dietilaminoetanol e 15 ml de etanol foi agitada durante 30 minutos à temperatura de refluxo em atmosfera de azoto. Em seguida arrefeceu-se a mistura, filtrou-se o precipitado, lavou-se com etanol arrefecido com gelo e secou-se numa estufa de vácuo. Deste modo obteve-se a maior parte do composto em título puro, (1080 mg), com um rendimento de 85%. A recristalização no seio de etanol forneceu amostras muito puras.

$C_{14}H_{10}N_2OS$ corresponde a: C 66,12 H 3,96 N 11,01 S 12,61

determinado : C 66,05 H 3,85 N 10,95 S 12,55

EM m/z : 254

IV cm^{-1} (KBr) : 3300 $\div$ 2500 (NH, OH), 2020 (CN),
1640 (C-N, N-H), 1600-1560-1510 (C=C)

De acordo com o processo descrito antes, podem preparar-se os seguintes compostos:

2-ciano-3-(3-hidroxinaft-1-il)tioacrilamida;

2-ciano-3-(4-hidroxinaft-1-il)tioacrilamida;

2-ciano-3-(1-hidroxinaft-2-il)tioacrilamida;

2-ciano-3-(3-hidroxinaft-2-il)tioacrilamida;

2-ciano-3-(4-hidroxinaft-2-il)tioacrilamida;

2-ciano-3-(2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tioacrilamida;

2-ciano-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tioacrilamida;

2-ciano-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tioacrilamida;

2-ciano-3-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)tioacrilamida;

2-ciano-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il) tioacrilamida;
 2-ciano-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il) tioacrilamida;
 2-ciano-3-(3-hidroxiquinolin-2-il) tioacrilamida;
 2-ciano-3-(4-hidroxiquinolin-2-il) tioacrilamida;
 2-ciano-3-(2-hidroxiquinolin-3-il) tioacrilamida;
 2-ciano-3-(4-hidroxiquinolin-3-il) tioacrilamida;
 2-ciano-3-(2-hidroxiquinolin-4-il) tioacrilamida;
 2-ciano-3-(3-hidroxiquinolin-4-il) tioacrilamida, e
 2-ciano-3-(8-hidroxiquinolin-5-il) tioacrilamida,

$C_{13}H_9N_3OS$ corresponde a: C 61,16 H 3,55 N 16,46

determinado : C 60,99 H 3,59 N 16,26

EM m/z : 255

IV cm^{-1} (KBr) : 3440 (OH), 3330-3180 (NH),
 2220 (CN), 1650 (NH), 1610-1570-1510
 (C=C, C=N).

Exemplo 3

ácido 2-ciano-3-(1-hidroxinaft-2-il)-acrílico

$\text{I, Y} = A, R = a, R_1 = R_2 = H, R_3 = OH, n = 1$

A uma mistura de 172 mg (1 mmole) de 1-hidroxi-2-naftaldeído e 85 mg (1 mmole) de ácido cianoacético em 2 ml de dioxano anidro adicionaram-se, gota a gota, 42 mg (0,5 mmole) de piperidina a uma temperatura entre 0° e 5°C.

Manteve-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Filtraram-se os cristais formados e recristalizaram-se no seio de clorofórmio. Obtiveram-se deste modo 200 mg do composto em título, puro, correspondendo a um rendimento de 90%.

$C_{14}H_8NO_2$ corresponde a: C 75,33 H 4,06 N 6,28

determinado : C 75,20 H 3,95 N 6,15
 EM m/z : 223
 IV cm^{-1} (KBr) : 3300-2500 (COOH , OH), 2200 (CN),
 1690 (COOH), 1600-1560-1510 (C=C)

Aplicando-se o processo descrito anteriormente e partindo-se do derivado aldeídico apropriado podem preparar-se os compostos seguintes:

Ácido 2-ciano-3-(2-hidroxinaft-1-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(3-hidroxinaft-1-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(4-hidroxinaft-1-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(3-hidroxinaft-2-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(4-hidroxinaft-2-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(3-hidroxiquinolin-2-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(4-hidroxiquinolin-2-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(2-hidroxiquinolin-3-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(4-hidroxiquinolin-3-il)acrilico;
 Ácido 2-ciano-3-(2-hidroxiquinolin-4-il)acrilico; e
 Ácido 2-ciano-3-(3-hidroxiquinolin-4-il)acrilico.

Exemplo 4

Ácido 3-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-acrilico

[I, Y = B, R = i, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = OH$, n = 1]

Aqueceu-se uma mistura de 176 mg (1 mmole) de 1-hidroxi-5,6,7,8-tetra-hidro-2-naftaldeído, 208 mg (2 mmoles) de ácido malônico, 85 mg (1 mmole) de piperidina e (1 ml) de piridina, à temperatura de 100°C durante 3 horas e a refluxo durante 30 minutos. Em seguida arrefeceu-se a mistura, verteu-se sobre gelo e ácido clorídrico. Separou-se o material precipitado por filtração e em seguida recristalizou-se no seio de etanol obtendo-se deste modo o composto em título, puro, com um rendimento de 80%, (174 mg).

$C_{13}H_{14}O_3$ corresponde a: C 71,54 H 6,46

determinado : C 71,35 H 6,30

EM m/z : 218

IV cm^{-1} (KBr) : 3300-2500 (COOH, OH), 1690 (COOH), 1640 (C=C)

Exemplo 5

Ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(naft-2-il)-acrílico

$\text{I, Y = A, R = i, R}_2 = \text{H, R}_3 = \text{OH, n = zero}$

Aqueceu-se uma mistura de 156 mg (1 mmole) de 2-naftaldeído, 152 mg (1 mmole) de ácido 4-hidroxi-fenilacético, 101 mg (1 mmole) de trietilamina e 510 mg (5 mmoles) de anidrido acético à temperatura de 100°C durante 5 horas.

Após arrefecimento tratou-se a mistura com ácido clorídrico diluído e em seguida extraíu-se com acetato de etilo. Separou-se a fase orgânica e voltou-se a extrair com uma solução diluída de hidróxido de sódio. Separou-se a fase aquosa e o produto impuro isolou-se por precipitação com ácido clorídrico. Obteve-se por cristalização no seio de isopropanol o composto em título, puro, com um rendimento de 60%, (174 mg).

$C_{19}H_{14}O_3$ corresponde a: C 78,60 H 4,86

determinado : C 78,69 H 4,89

EM m/z : 290

IV cm^{-1} (KBr) : 3600-2500 (OH, COOH), 1680 (COOH),
1600, 1585, 1510 (C=C)

Por um processo análogo podem preparar-se os compostos seguintes:

Ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(quinolin-3-il)acrilico

$C_{18}H_{13}NO_3$ corresponde a: C 74,21 H 4,50 N 4,81

determinado : C 73,85 H 4,37 N 1,53

EM m/z : 291

IV cm^{-1} : 3380 (OH), 3100-1800 (COOH), 1670
(COOH) 1605, 1580, 1510 (C=C)

ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(naft-1-il)acrilico;

ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilico;

ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilico;

ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(quinolin-2-il)acrilico; e

ácido 2-(4-hidroxifenil)-3-(quinolin-4-il)acrilico.

Exemplo 6

2-(4-hidroxifenil)-3-(naft-2-il)-acrilamida

∕ I, Y = A, R = i, $R_2 = H$, $R_3 = NH_2$, n = zero ∕

Submeteu-se a aquecimento durante 5 horas à temperatura de 100°C uma mistura de 156 mg (1 mmole) de 2-naftaldeído, 152 mg (1 mmole) de ácido 4-hidroxifenilacético, 101 mg (1 mmole) de trietilamina e 510 mg (5 mmoles) de anidrido acético. Tratou-se a mistura com ácido clorídrico diluído após arrefecimento e em seguida extraíu-se com acetato de etilo. Extraíu-se a fase orgânica com uma solução de hidróxido de sódio. Após se-

paração da fase aquosa isolou-se o ácido carboxílico impuro por precipitação com ácido clorídrico. Transformou-se este ácido carboxílico inicial no cloreto de ácido correspondente por tratamento com cloreto de tionilo (1190 mg, 10 mmoles) em 5 ml de benzeno em ebulição durante 2 horas. Após evaporação até à secagem em vácuo transformou-se o cloreto de ácido inicial na amida por reação com hidróxido de amônio diluído, à temperatura ambiente durante 1 hora. Por filtração obteve-se o produto impuro inicial que se lavou e secou no vácuo. A cristalização no seio de isopropanol forneceu o composto em título puro, (145 mg) com um rendimento de 50%.

$C_{19}H_{15}NO_2$ corresponde a: C 78,87 H 5,23 N 4,84

determinado : C 78,71 H 5,09 N 4,65

EM m/z : 289

IV cm^{-1} (KBr) : 3600-3100 (OH, NH), 1650 (CONH) 1610, 1560, 1510 (C=C)

Aplicando-se o processo descrito anteriormente podem preparar-se os compostos seguintes:

2-(4-hidroxifenil)-3-(quinolin-3-il)acrilamida

$C_{18}H_{14}N_2O_2$ corresponde a: C 74,47 H 4,86 N 9,65

determinado : C 74,32 H 4,71 N 9,51

EM m/z : 290

IV cm^{-1} (KBr) : 3450, 3320 (NH), 3500-2300 (OH), 1665 (CONH), 1615, 1565, 1510, 1490 (C=C, C=N)

2-(4-hidroxifenil)-3-(naft-1-il)acrilamida;

2-(4-hidroxifenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)acrilamida;

2-(4-hidroxifenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)acrilamida;

2-(4-hidroxifenil)-3-(quinolin-2-il)acrilamida; e

2-(4-hidroxifenil)-3-(quinolin-4-il)acrilamida.

Exemplo 7

2-(4-hidroxifenil)-3-(naft-2-il)-acrilonitrilo

[I, Y = A, R = j, R₂ = H, n = zero]

A uma solução de 156 mg (1 mmole) de 2-naftaldeído e 133 mg (1 mmole) de cianeto de 4-hidroxibenzil em 2 ml de etanol anidro adicionaram-se 204 mg (3 mmoles) de etóxido de sódio sob arrefecimento e por porções e manteve-se a solução resultante durante 96 horas à temperatura ambiente. Em seguida verteu-se a solução numa mistura de gelo e ácido clorídrico diluído. Filtrou-se o precipitado formado, lavou-se com etanol aquoso arrefecido com gelo e secou-se numa estufa de vácuo. Desse modo obteve-se o composto em título puro, (217 mg), rendimento 80%.

C₁₉H₁₃NO corresponde a: C 84,11 H 4,83 N 5,16

determinado : C 83,91 H 4,87 N 4,86

EM m/z : 271

IV cm⁻¹ (KBr) : 3340 (OH), 2220 (CN), 1605, 1585, 1510
(C=C).

Exemplo 8

2-ciano-3-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetra-hidronaft-2-il)-acrilamida

[I, Y = B, R = a, R₁ = R₂ = H, R₃ = NH₂, n = 1]

O material inicial para este exemplo de deseterificação é a 2-ciano-3-(1-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaft-2-il)-acrilamida, que se pode obter de acordo com o processo descrito no exemplo 1.

A uma solução homogênea agitada de 256 mg (1 mmole) de 2-ciano-3-(1-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaft-2-il)-acrilamida em 10 ml de diclorometano anidro, adicionaram-se, em atmosfera de azoto, à temperatura de -78°C , durante um período de 10 minutos, de uma solução 1,0 M de tribrometo de boro em 3 ml (3 mmoles) de diclorometano. Agitou-se a mistura resultante durante mais uma hora à temperatura de -78°C e em seguida permitiu-se que tomasse a temperatura ambiente. Após agitação durante 1,5 hora a uma temperatura entre 20° - 25°C arrefeceu-se a mistura para a temperatura de -10°C e em seguida parou-se a reação por adição gota a gota de 10 ml de água durante um período de 10 minutos. Após adição de 10 ml de acetato de etilo, separou-se a fase orgânica, lavou-se com água, secou-se com sulfato de sódio e evaporou-se até à secagem no vácuo. Cristalizou-se o resíduo no seio de etanol obtendo-se deste modo 169 mg do composto em título puro com rendimento de 70%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ corresponde a: C 69,40 H 5,82 N 11,56

determinado : C 69,30 H 5,85 N 11,41

EM m/z : 242

IV cm^{-1} (KBr) : 3500-3100 (NH, OH), 2210 (CN), 1685
(CONH₂), 1610, 1590, 1560

De acordo com o processo descrito anteriormente e partindo-se dos correspondentes éteres metil-fenólicos, podem-se obter os compostos mencionados nos exemplos 1, 2 e 3.

Exemplo 9

2-ciano-3-(1-acetoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaft-2-il)-acrilamida

/ I, Y = B, R = a, R₁ = COCH₃, R₂ = H, R₃ = NH₂, n = 1 /

O material inicial para este exemplo de acilação é a

2-ciano-3-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetra-hidronaft-2-il)-acrilamida, que se obtem de acordo com o processo descrito no exemplo 1.

A uma solução arrefecida de 242 mg (1 mmole) de 2-ciano-3-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetra-hidronaft-2-il)-acrilamida em 0,5 ml de piridina anidra, adicionaram-se 204 mg (2 mmoles) de anidrido acético e manteve-se a mistura durante a noite a uma temperatura entre 0^o-5^oC. Em seguida concentrou-se a mistura no vácuo, dissolveu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se a fase orgânica com água e evaporou-se a pressão reduzida. Cristalizou-se o produto impuro no seio de uma mistura de clorofórmio/metanol para se obter, sob a forma pura, o composto em título (256 mg), com rendimento de 90%.

C₁₆H₁₆N₂O₃ corresponde a: C 67,59 H 5,67 N 9,85

determinado : C 67,41 H 5,45 N 9,71

EM m/z : 284

IV cm⁻¹ (KBr) : 3300-3200 (NH), 2200 (CN), 1750
(CH₃COO), 1690 (CONH₂), 1610, 1590,
1560

De acordo com o processo descrito anteriormente os fenóis obtidos nos exemplos de 1 a 9 podem transformar-se nos respectivos derivados de alcanóilo C₂₋₆

Exemplo 10

Comprimidos, pesando cada um 0,150g e contendo 25 mg de substância activa, podem preparar-se do seguinte modo.

Composição (para 10000 comprimidos):

2-ciano-3-(1-hidroxi-naft-2-il)-acrilamida	250g
Lactose	800g
Amido de milho	415g

Pó de talco	30g
Estearato de magnésio	5g

Mistura-se a 2-ciano-3-(1-hidroxinaft-2-il)-acrilamida, a lactose e metade do amido de milho; e em seguida faz-se passar a mistura através de um peneiro com malha de 0,5 mm.

Suspendem-se 10g do amido de milho em 90 ml de água aquecida e utiliza-se a pasta resultante para granular o pó. Seca-se o granulado, faz-se passar através de um peneiro de malha de 1,4 mm e em seguida adiciona-se a quantidade restante do amido, o talco e o estearato de magnésio e mistura-se cuidadosamente passando-se à compressão para se obterem os comprimidos.

Exemplo 11

Podem preparar-se cápsulas com 0,200g de peso cada uma e contendo 20 mg de substância activa do seguinte modo.

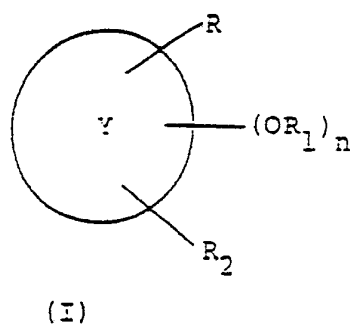
Composição para 500 cápsulas:

2-ciano-3-(3-hidroxinaft-2-il)-acrilamida	10g
Lactose	80g
Amido de milho	5g
Estearato de magnésio	5g

Esta composição é distribuída por cápsulas de duas peças de gelatina dura e doseada para 0,200g por cada cápsula.

REIVINDICAÇÕES

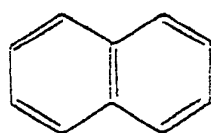
1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



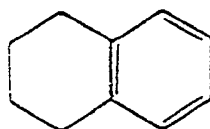
na qual

Y representa um sistema mono- ou bicíclico escolhido entre os grupos representados pelas fórmulas

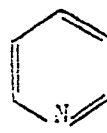
...



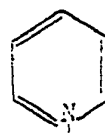
(A)



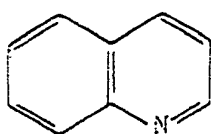
(B)



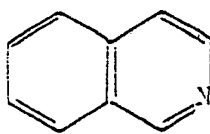
(C)



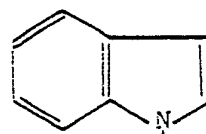
(D)



(E)

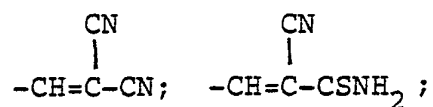


(F)



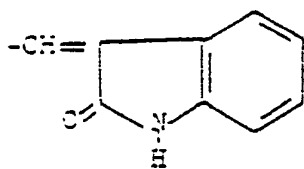
(G)

R representa um grupo de fórmula

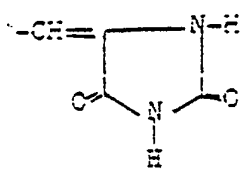


(b)

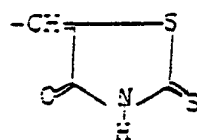
(c)



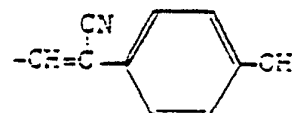
(e)



(f)

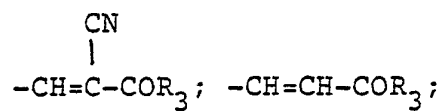


(h)



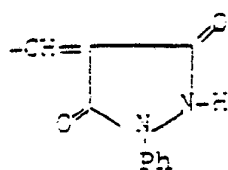
(j)

ou um grupo de fórmula geral

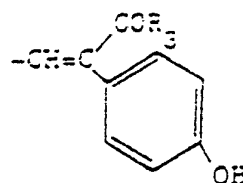


(a)

(d)



(g)



(i)

em que

R_3 representa um grupo hidroxí ou amino e Ph representa o grupo fenilo;

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ou alcanóilo C_{2-6} ;

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo ciano ou alquilo C_{1-6} ;

n representa zero ou um número inteiro de 1 a 3; ou

n representa zero ou um número inteiro de 1 a 3

quando Y representa um sistema representado pela

fórmula (A); ou n representa zero ou o número 1 ou

2 quando Y representa um sistema de núcleos repre-

sentados pelas fórmulas (B), (E), (F) ou (G); ou n

representa zero ou 1 quando Y representa um siste-

ma de núcleos representado pelas fórmulas (C) ou

(D); e m que cada um dos substituintes representa-

dos pelos símbolos R , R_2 ou pelo grupo de fórmula

geral OR_1 podem situar-se no gru-

po arilo ou no grupo heteroarilo dos sistemas de nú-

cleos bicíclicos de fórmulas (A), (E), (F) ou (G),

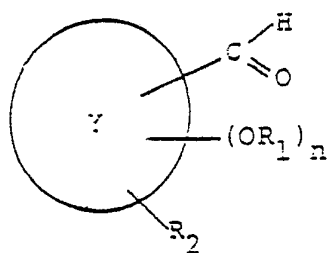
enquanto apenas o núcleo benzénico pode conter subs-

tituintes no sistema bicíclico representado pela

fórmula (B); e

dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se condensar um aldeído de fórmula ge

geral



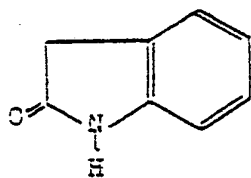
(II)

na qual

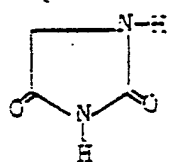
Y , R_1 , R_2 e n têm os significados definidos antes,
com um composto de fórmula $NC-CH_2-CN$; $NC-CH_2-CSNH_2$;

(b')

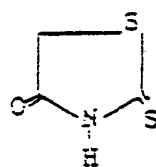
(c')



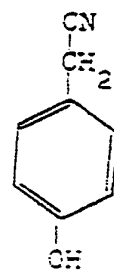
(e')



(f')



(h')

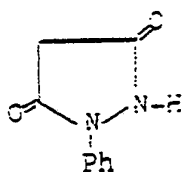


(j')

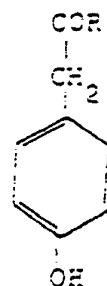
ou de fórmula geral $NC-CH_2-COR_3$; $HOOC-CH_2-COR_3$;

(a')

(d')



(g')



(i')

em que

os símbolos R_3 e Ph têm os significados definidos antes,

e, eventualmente, de se converter um composto de fórmula geral (I) em um outro composto de fórmula geral (I) e/ou, eventualmente, de se converter um composto de fórmula geral (I) em um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico e/ou, eventualmente, de se converter um sal em um composto livre e/ou, eventualmente, de se separar uma mistura de isômeros de um composto de fórmula geral (I) nos isômeros individuais.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral (I) na qual Y representa um sistema monocíclico ou bicíclico escolhido entre os sistemas representados pelas fórmulas (A) a (G), definidas antes, R representa um grupo de fórmula geral (a), (b), (c), (d), (e), (i) ou (j), definida antes, R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou alcenoílo C_{2-4} , R_2 representa um átomo de hidrogénio; e n tem os significados definidos antes, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

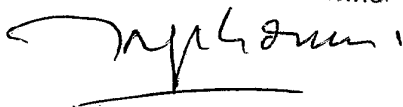
3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral (I) na qual Y represen

ta um sistema de núcleos bicíclicos de fórmula (A), (B) ou (E) definida antes, R representa um grupo de fórmula (a), (d), (e), (i) ou (j) definida antes, R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio e n representa zero ou 1, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade eficaz compreendida entre 10 mg e 200 mg de um composto de fórmula geral (I) ou um seu sal, como componente activo, preparado de acordo com o processo descrito na reivindicação 1, com um veículo ou dissolvente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Lisboa, 27 de Fevereiro de 1991

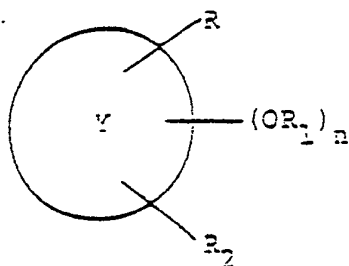
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



R E S U M O

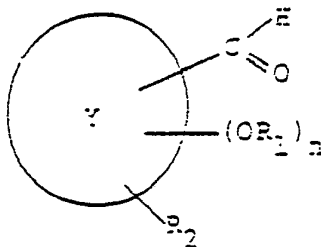
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS ARIL- E HETE-
ROARILETILÉNICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

Descreve-se um processo para a preparação de novos com-
postos aril- e heteroariletilénicos de fórmula geral



(I)

e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico,
que consiste em condensar um aldeído de fórmula geral

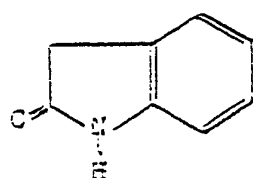


(II)

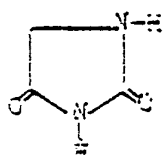
com um composto de fórmula $\text{NC-CH}_2\text{-CN}$; $\text{NC-CH}_2\text{-CSNH}_2$

(b')

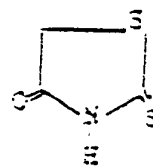
(c')



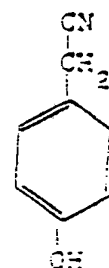
(e')



(f')



(h')

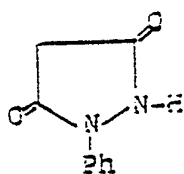


(j')

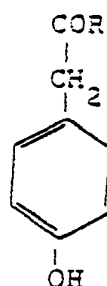
ou de fórmula geral $\text{NC-CH}_2\text{-COR}_3$; $\text{HOOC-CH}_2\text{-COR}_3$

(a')

(d')



(g')



(i')

Os compostos assim obtidos são úteis como agentes inibidores da actividade tirosina-quinase.

Lisboa, 27 de Fevereiro de 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

W. J. Horn