

(11) Número de Publicação: PT 901465 E

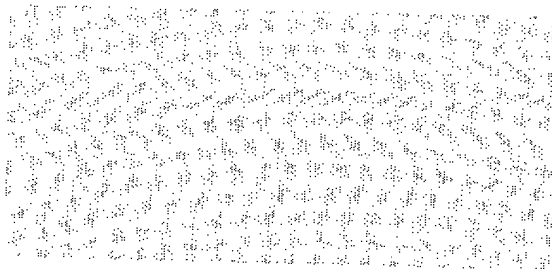
(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
C07C259/10 A C07C259/08 B
C07C243/38 B C07C243/24 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1997.05.12	(73) Titular(es): ITALFARMACO S.P.A. VIALE FULVIO TESTI, 330 20126 MILÃO IT
(30) Prioridade: 1996.05.14 IT MI960968	
(43) Data de publicação do pedido: 1999.03.17	(72) Inventor(es): JACQUES MIZRAHI FLAVIO LEONI GIANFRANCO PAVICH PAOLO MASCAGNI GIORGIO OBERTOLINI IT IT IT IT IT
(45) Data e BPI da concessão: 2000.09.27	(74) Mandatário(s): JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) Epígrafe: COMPOSTOS COM ACTIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA E IMUNOSSUPRESSORA

(57) Resumo:



901465
f L A

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS COM ACTIVIDADES ANTI-INFLAMATÓRIA E IMUNOSSUPRESSORA"

A presente invenção relaciona-se com novos compostos e a sua utilização como agentes anti-inflamatórios e imunossupressores.

É bem conhecido o papel das citocinas (tais como IL-1 β e α , TNF α e IL-6) no desenvolvimento de reacções inflamatórias (Dinarello C. A. e Wolff S. M. *New Eng. J. Med.* 328(2): 106113, 1993; Travey K. J. e Cerami A., *Crit. Care Med.* 21: S415, 1993; Melli M. e Parente L., *Cytokines and lipocortins in inflammation and differentiation*. Wiley-Liss, Nova Iorque 1990; Dawson M. M. *Lymphokines and Interleukins*. CRC Press. Boca Raton, FL 1991). Foi realizado um grande número de investigações de modo a encontrar compostos, nomeadamente fármacos anti-inflamatórios supressores de citocinas (CSAID), exercendo um efeito inibidor sobre a produção de citocinas pró-inflamatórias, particularmente IL-1 β e TNF α (Lee J. C. et al., *Nature* 372: 739, 1994; Davidsen S. K. e Summers J. B., *Exp. Opin. Ther. Patents*. 5(10): 1087, 1995), e recentemente foram descritos agentes de espectro largo nomeadamente fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais não-tradicionais (Chiou G. C. Y. e Liu S. X. L., *Exp. Opin. Ther. Patents*. 6(1): 41, 1996).

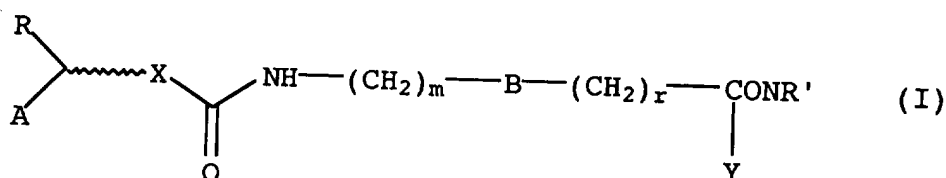
Tanaka et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 31(8), 2810-2819 (1983) descrevem a importância do grupo hidroxâmico para a actividade anti-inflamatória: afirma-se que possui um papel de tal modo relevante que ofusca as outras partes da molécula, em que grupos tais como o metoxi podem aumentar a potência inflamatória,

f L A

enquanto que outros grupos tais como o acetamido, provocam um decréscimo na actividade.

Verificou-se agora surpreendentemente que os derivados de ácidos hidroxâmicos contendo uma unidade amidobenzóico exercem, contrariamente ao que está descrito no estado da técnica, uma acção anti-inflamatória, conjuntamente com uma actividade imunossupressora.

Consequentemente a presente invenção relaciona-se com compostos de fórmula (I):



em que R' é hidrogénio ou (C₁₋₄)alquilo;
 A é adamantilo ou um resíduo mono-, bi- ou tricíclico opcionalmente parcialmente ou totalmente insaturado, que pode conter um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em N, S ou O, e opcionalmente substituído por hidroxilo, alcanoóloxi, amino primário, secundário ou terciário, amino(C₁₋₄)alquilo, mono- ou di(C₁₋₄)alquil-amino(C₁₋₄)alquilo, halogéneo, (C₁₋₄)alquilo, tri(C₁₋₄)alquilamónio(C₁₋₄)alquilo;
 ~~~~~ é uma cadeia com 1 até 5 átomos de carbono opcionalmente contendo uma ligação dupla ou um grupo NR' em que R' é como definido acima;  
 R é hidrogénio ou fenilo;  
 X é um átomo de oxigénio ou um grupo NR' em que R' é como definido acima, ou está ausente;  
 r e m são independentemente 0, 1 ou 2;  
 B é um anel fenileno ou ciclohexileno;  
 Y é hidroxilo ou uma cadeia amino(C<sub>1-4</sub>)alquilo opcionalmente interrompida por um átomo de oxigénio;

f L A

com a condição de que um grupo tricíclico tal como definido para A é fluorofenilo só quando ao mesmo tempo X é diferente de O e Y é diferente de hidroxilo, a não ser que o referido fluorofenilo seja substituído por um grupo tri(C<sub>1-4</sub>)alquilamónio(C<sub>1-4</sub>)alquilo.

Tal como aqui significado anteriormente, um grupo alquilo tal como definido acima é, por exemplo, metilo, etilo, 2-metiletilo, 1,3-propilo, 1,4-butilo, 2-etiletilo, 3-metilpropilo, 1,5-pentilo, 2-etilpropilo, 2-metilbutilo e análogos, enquanto que um grupo mono-, bi- ou tricíclico tal como definido acima pode ser fenilo, ciclohexilo, piridilo, piperidilo, pirimidilo, pirizadilo, naftilo, indenilo, antranilo, fenantrilo, fluorenilo, furanilo, piranilo, benzofuranilo, cromenilo, xantilo, isotiazolilo, isoxazolilo, fenotiazilo, fenoxazilo, morfolilo, tiofenilo, benzotiofenilo e outros semelhantes. Um átomo de halogéneo pode ser cloro, bromo ou flúor. Finalmente, grupo alcanóiloxi significa acetiloxi, propioniloxi, isopropioniloxi, butanoíloxi e outros semelhantes.

Um primeiro grupo de compostos preferidos de fórmula I são aqueles em que R' é hidrogénio; A é seleccionado de fenilo, 1- ou 2-naftilo, ciclohexilo, 1- ou 2- 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, adamantilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1-ou 2-indenilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo opcionalmente substituídos tal como referido acima;

~~~~~ é uma cadeia em C<sub>1-5</sub>, preferencialmente em C<sub>1-3</sub>, tal como um grupo metileno, etileno, propileno ou propenilo; Y é OH e R, B, m e r são como definidos acima.

Um segundo grupo de compostos preferidos de fórmula I são aqueles em que R' é hidrogénio; A é fenilo opcionalmente substituído ou 1- ou 2-naftilo, mais preferencialmente 1- ou 2-naftilo; R é fenilo quando A é fenilo, ou é hidrogénio quando A é 1- ou 2-naftilo; R, B, m e r são como definidos acima; Y é OH

f L A

e a cadeia C₁-C₃ alcileno é definida como acima para o primeiro grupo de compostos preferidos.

Os grupos A são preferencialmente substituídos por um grupo (C₁-C₄)alquilamino(C₁-C₄)alquilo.

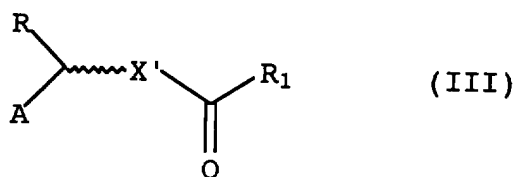
Um objecto adicional da invenção relaciona-se com a utilização dos compostos de fórmula (I) como agentes anti-inflamatórios e imunossuppressores, e com a sua incorporação em composições farmacêuticas incluindo excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos da invenção são preparados de acordo com procedimentos conhecidos pelos especialistas na matéria. Os compostos de partida utilizados para esta preparação são compostos disponíveis comercialmente ou que podem ser preparados de acordo com a literatura. Um composto de fórmula (I) em que X está presente é preparado a partir de um composto de fórmula (II)



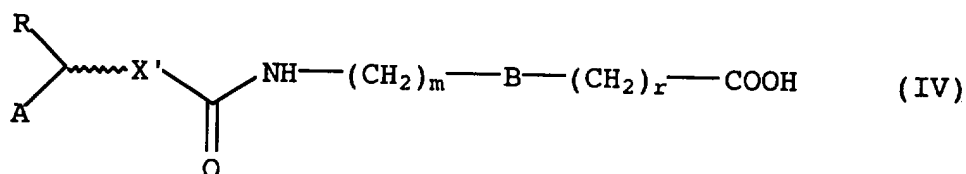
em que R e A são como definidos acima, e X' é um átomo de oxigénio ou um grupo NR', em que R' é como definido acima. Faz-se reagir este composto com um derivado reactivo de um ácido carbónico tal como carbonato de dissuccinimidilo ou carbonil diimidazole (CDI), na presença de uma amina terciária, tal como trietilamina, ou aromática, tal como piridina, em solventes inertes tais como acetonitrilo, tetrahydrofurano (THF), dioxano, solventes clorados, a uma temperatura desde a temperatura ambiente até à de refluxo do solvente e durante períodos na gama desde cerca de 1 até cerca de 48 horas.

Faz-se reagir o composto (III) resultante



em que R, A e X' são como definidos acima, e R₁ é um grupo imidazolilo ou hidroxissuccinimidilo, com o amino ácido desejado numa mistura de água e um solvente orgânico miscível com água, tal como tetrahydrofurano, acetonitrilo ou álcoois, na presença de uma base inorgânica, tal como um hidróxido de um metal alcalino, por exemplo hidróxido de sódio, um carbonato ou bicarbonato de um metal alcalino ou alcalino-terroso, por exemplo carbonato de sódio, à temperatura ambiente durante períodos na gama entre cerca de 1 e cerca de 48 horas.

O ácido de fórmula (IV) resultante



em que R, A, X', B, m e r são como definidos acima, é activado como o cloreto de acilo por tratamento com cloreto de tionilo em solventes clorados ou utilizando cloreto de tionilo como o solvente, a uma temperatura na gama desde a temperatura ambiente até à de refluxo do solvente e durante um período desde cerca de 1 até cerca de 12 horas.

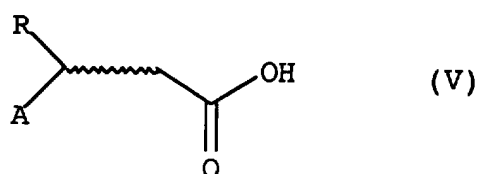
Faz-se então reagir o cloreto de acilo com um cloridrato de hidroxilamina no caso de um composto de fórmula (I) em que é desejado Y igual a hidroxilo, ou com uma alcilenodiamina nos outros casos. A reacção decorre numa mistura de água e um solvente orgânico miscível com água tal como tetrahydrofurano, na presença de uma base inorgânica tal como descrito no passo acima, à temperatura ambiente durante períodos na gama desde

f. L. A.

cerca de 1 até cerca de 48 horas, para dar o composto de fórmula (I) desejado.

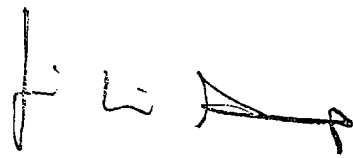
Alternativamente, pode fazer-se reagir o ácido (IV) com um cloridrato de hidroxilamina ou uma alcilenodiamina na presença de um agente de condensação tal como CDI, e de uma amina terciária tal como trietilamina, em solventes inertes tais como acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, solventes clorados, à temperatura ambiente durante períodos na gama entre cerca de 1 e cerca de 24 horas. Os compostos finais são purificados de acordo com as técnicas cromatográficas ou de cristalização usuais.

Os compostos de fórmula (I) em que X está ausente são preparados a partir do correspondente ácido de fórmula (V)



em que R e A são como definidos acima, activado como o cloreto de acilo por tratamento com cloreto de tionilo em solventes clorados ou utilizando cloreto de tionilo como o solvente, a uma temperatura na gama desde a temperatura ambiente até à de refluxo do solvente, durante cerca de 1-12 horas. Faz-se reagir o cloreto de acilo com o amino ácido desejado numa mistura de água e um solvente orgânico miscível com água, tal como THF ou acetonitrilo, na presença de uma base tal como um hidróxido de um metal alcalino, por exemplo hidróxido de sódio, ou de um carbonato ou bicarbonato de um metal alcalino ou alcalino-terroso, por exemplo carbonato de sódio, à temperatura ambiente durante cerca de 1-12 horas.

O composto de fórmula (VI) resultante



A seguir, são descritos exemplos de preparação de alguns compostos representativos da invenção. Os espectros de ^1H -RMN foram registados em sulfóxido de dimetilo (DMSO) com um espectrómetro VARIAN GEMINI 200, a não ser que seja indicado o contrário.

Ácido 4-(5-fenilpentanamido)benzohidroxâmico

7

f l a

$^1\text{H-RMN}$ δ 12,5 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,3 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 2,63 (t, 2H), 2,41 (t, 2), 1,65 (m, 4H).

B. A uma solução do composto obtido em A (6,7 g, 22 mmoles) em clorofórmio (100 mL) adicionou-se cloreto de tionilo (3,3 mL, 45 mmoles) e 3 gotas de piridina. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas, depois foi evaporada até à secura. O resíduo foi redissolvido em clorofórmio e reevaporado até à secura por três vezes. O cloreto de 4-(5-fenilpentanamido)benzoílo resultante foi dissolvido em THF (50 mL) e a solução resultante foi adicionada lentamente a uma solução de cloridrato de hidroxilamina (1,9 g, 27 mmoles) e bicarbonato de sódio (1,9 g, 22 mmoles) em hidróxido de sódio 1 N (27 mL, 27 mmoles) e THF (25 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, depois foi acidificada com HCl 1 N e o THF foi evaporado a frio. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo, e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por evaporação. O produto em bruto resultante foi tratado com éter etílico morno e filtrado para dar 4,8 g do composto em epígrafe (rendimento de 69%); p.f. = 189-191,0°C.

$^1\text{H-RMN}$ δ 11,2 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,691 (m, 4H), 7,33-7,13 (m, 5H), 2,61 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 4H).

EXEMPLO 2

Ácido 4-[2,2-(difenil)etoxicarbamoílmétil]benzohidroxâmico

A. Agitou-se uma mistura de 2,2-difeniletanol (6 g, 30 mmoles), CDI (4,9 g, 30 mmoles) em THF (30 mL) à temperatura ambiente durante 2 horas, depois adicionou-se uma solução de ácido 4-aminometilbenzóico (4,6 g, 30 mmoles) em hidróxido de sódio 1 N (30 mL). A mistura reaccional foi agitada à

f L A

temperatura ambiente durante 3 horas, depois foi acidificada com HCl, o THF foi evaporado a frio, em seguida a solução aquosa foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por evaporação. O produto em bruto resultante foi tratado com n-hexano morno e filtrado para dar 10 g de ácido 4-[2,2-(difenil)etoxicarbamoíl-metil]benzóico (rendimento de 90%); p.f. = 102-105°C.

^1H -RMN δ 12,7 (s, 1H, permuta com D_2O), 7,91 (d, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,50-7,20 (m, 12H), 4,61 (d, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,23 (d, 2H).

B. A uma solução do composto obtido no passo A (4,5 g, 12 mmoles) em clorofórmio (50 mL), adicionou-se cloreto de tionilo (1,3 mL, 18 mmoles) e 3 gotas de piridina. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, depois foi evaporada até à secura. O resíduo foi redissolvido em clorofórmio e reevaporado até à secura por três vezes. O cloreto de 4-[2,2-(difenil)etoxicarbamoílmethyl]benzoílo resultante foi dissolvido em THF (50 mL) e a solução foi adicionada lentamente a uma solução de cloridrato de hidroxilamina (1,0 g, 14,4 mmoles) e bicarbonato de sódio (1 g, 12 mmoles) em hidróxido de sódio 1 N (14,4 mL, 14,4 mmoles) e THF (20 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, depois foi acidificada com HCl 1 N, e o THF foi evaporado a frio. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo, as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por evaporação. O produto em bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: cloreto de metileno/metanol 15:1) e o produto resultante foi tratado com éter etílico morno e filtrado obtendo-se assim 1,5 g do composto em epígrafe (rendimento de 69%); p.f. = 164-166°C.

^1H -RMN δ 11,21 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,38-7,20 (m, 12H), 4,60 (d, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,20 (d, 2H).

EXEMPLO 3

Ácido 4-[2-(adamant-1-il)-etoxicarbamoíl]benzohidroxâmico

A. Agitou-se uma mistura de 2-(adamant-1-il)etanol (2,1 g, 12 mmoles), carbonato de dissuccinimidilo (3,3 g, 13 mmoles) e piridina (0,86 mL, 10 mmoles) em acetonitrilo (50 mL) à temperatura ambiente durante 24 horas, depois o solvente foi removido por evaporação a frio e o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (100 mL). A solução foi lavada com água (50 mL), HCl 1 N (50 mL) e de novo com água (50 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por evaporação para dar 3 g (9 mmoles) de carbonato de 2-(adamant-1-il)etil-succinimidilo que foi redissolvido em THF (30 mL). A solução resultante foi adicionada a uma solução de ácido 4-aminobenzóico (1,3 g, 9 mmoles) e carbonato de sódio (0,98 g, 9 mmoles) em água (30 mL), depois foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e acidificada com HCl. O THF foi evaporado a frio e a solução aquosa foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por evaporação. O produto em bruto resultante foi tratado com n-hexano morno e filtrado, para dar 3,2 g de ácido 4-[2-(adamant-1-il)etoxicarbamoíl]benzóico (rendimento de 77%); p.f. = 197-200°C.

^1H -RMN δ 12,6 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,0 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,19 (t, 2H), 1,93 (m, 5H), 1,75-1,40 (m, 12).

B. A uma solução do composto obtido no passo A (3 g, 8,7 mmoles) em clorofórmio (50 mL), adicionou-se cloreto de tionilo (1,2 mL, 17,4 mmoles) e 3 gotas de piridina. A mistura reaccional foi aquecida a refluxo durante 5 horas, depois foi evaporada até à secura. O resíduo foi redissolvido em clorofórmio e reevaporado até à secura por três vezes. O cloreto de 4-[2-(adamanti-1-il)etoxicarbamoíl]benzoílo resultante foi dissolvido em THF (50 mL) e a solução foi adicionada lentamente

f L A

a uma solução de cloridrato de hidroxilamina (0,7 g, 10,4 mmoles) e bicarbonato de sódio (0,7 g, 8,7 mmoles) em hidróxido de sódio 1 N (10,4 mL, 10,4 mmoles) e THF (20 mL), depois foi agitada à temperatura ambiente durante 8 horas, acidificada com HCl 1 N, e o THF foi evaporado a frio. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo, as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por evaporação. O produto em bruto resultante foi tratado com éter etílico morno e filtrado para dar 1,5 g do composto em epígrafe (rendimento de 48%); p.f. = 198-200°C.

^1H -RMN δ 11,08 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,73-1,37 (m, 14H).

EXEMPLO 4

Ácido 4-[(naft-1-il)metoxicarbamoíl]benzohidroxâmico

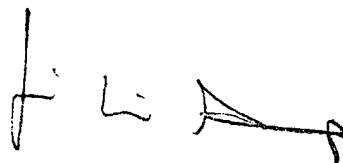
A. Partindo de naft-1-il-metanol (5 g, 31 mmoles), seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3A, obteve-se 7 g de ácido 4-[(naft-1-il)metoxicarbamoíl]benzóico puro (rendimento de 81%).

^1H -RMN δ 12,7 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,2 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,97 (m, 4H), 7,61 (m, 6H), 5,69 (s, 2H).

B. Partindo do composto preparado no passo A (6 g, 19 mmoles), seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3B, obteve-se 1,86 g do composto em epígrafe (rendimento de 30%); p.f. = 192-194°C.

^1H -RMN δ 11,12 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,76-7,50 (m, 8H), 5,67 (s, 2H).

EXEMPLO 5



Ácido 4-[(1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metoxycarbamoíl]-benzohidroxâmico

A. Partindo de (1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metanol (4 g, 24 mmoles), seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3A, obteve-se 5,2 g de ácido 4-[(1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metoxycarbamoíl]benzóico puro (rendimento de 67%); p.f. = 203-206°C.

^1H -RMN δ 12,6 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,1 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,1 (m, 4H), 4,14 (d, 2H), 2,88 (m, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,25-1,90 (m, 2H), 1,49 (m, 1H).

B. Partindo do composto do passo A (5,2 g, 16 mmoles), seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3B, obteve-se 4,1 g do composto em epígrafe (rendimento de 75%); p.f. = 184-186°C.

^1H -RMN δ 11,10 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,09 (s, 4H), 4,11 (d, 2H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,61-2,47 (m, 1H), 2,17-1,93 (m, 2H), 1,56-1,35 (m, 1H).

EXEMPLO 6

Ácido 4-[(3-fenilpropoxi)carbamoíl]benzohidroxâmico

A. Partindo de 3-fenilpropanol (5 g, 36 mmoles), seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3A, obteve-se 7,7 g de ácido 4-[(3-fenilpropoxi)carbamoíl]benzóico puro (rendimento de 71%); p.f. = 171-173°C.

^1H -RMN δ 12,6 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,1 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,28 (m, 5H), 4,13 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 1,98 (m, 2H).

B. Partindo do composto do passo A (7 g, 23 mmoles), seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3B, obteve-se 5,8 g do composto em epígrafe (rendimento de 80%); p.f. = 179-181°C.

f L A

$^1\text{H-RMN } \delta$ 11,09 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,36-7,15 (m, 5H), 4,10 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

EXEMPLO 7

Ácido 4-[(naft-2-il)metoxycarbamoíl]benzohidroxâmico

A. Partindo de naft-2-il-metanol (5 g, 31 mmoles), seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3A, obteve-se 6,6 g de ácido 4-[(naft-2-il)metoxycarbamoíl]benzóico puro (rendimento de 68%); p.f. = 241-243°C.

$^1\text{H-RMN } \delta$ 12,7 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,2 (s, 1H), 7,95 (m, 6H), 7,60 (m, 5H), 5,39 (s, 2H).

B. Partindo do composto do passo A (6 g, 18,6 mmoles), seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3B, obteve-se 4,5 g do composto em epígrafe (rendimento de 72%); p.f. = 220-222°C.

$^1\text{H-RMN } \delta$ 11,10 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,99-7,90 (m, 4H), 7,73 (m, 2H), 7,61-7,50 (m, 5H), 5,36 (s, 2H).

EXEMPLO 8

Ácido (E)-4-[(3-fenil-prop-2-enil)carbamoíl]benzohidroxâmico

A. Dissolveu-se 1,75 g (13 mmoles) de trans-cinamol em 130 mL de acetonitrilo sob atmosfera de argon, depois adicionou-se 5 g (19 mmoles) de carbonato de N,N'-dissuccinimidilo com aquecimento até dissolução completa, em seguida a mistura foi arrefecida a 20°C e adicionou-se piridina (0,65 mL, 1 g, 12 mmoles). A mistura reaccional foi coberta com folha de alumínio e agitada à temperatura ambiente durante 30 horas. O solvente foi removido por evaporação a frio, o resíduo foi retomado em acetato de etilo e lavado repetidamente com HCl 0,1 N, finalmente com água. A solução foi seca, depois foi evaporada a frio até à secura, para dar um produto em bruto que foi

f. L. A.

dissolvido em 26 mL de dioxano e adicionado a uma solução de ácido p-aminobenzóico (1,79 g, 13 mmoles) em 26 mL de água com 1,38 (13 mmoles) de carbonato de sódio. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 60 horas, depois adicionou-se THF e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi separada e lavada (duas vezes) com HCl 0,1 N e de novo com solução saturada de cloreto de sódio, depois seca e concentrada. O produto em bruto resultante foi retomado em éter isopropílico e filtrado, obtendo-se assim 0,7 g de ácido (E)-4-[(3-fenil-prop-2-enil)carbamoíl]benzóico (rendimento de 18%); p.f. = 176-178°C.

^1H -RMN δ 12,70 (s, 1H, permuta com D₂O), 10,20 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,55-7,25 (m, 5H), 6,78 (d, 1H), 6,46 (td, 1H), 4,87 (d, 2H).

B. O composto do passo A (0,7 g, 2,3 mmoles) foi dissolvido em 8 mL de THF anidro e adicionou-se CDI (0,46 g, 2,8 mmoles) a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, depois adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (0,2 g, 2,3 mmoles) e continuou-se a agitação à temperatura ambiente durante mais 60 horas. O precipitado formado foi filtrado e suspenso em HCl 1 N, depois foi agitado de um dia para o outro. Por filtração e secagem sob vácuo, obteve-se 400 mg do composto em epígrafe (rendimento de 55,6%); p.f. = 194-195°C.

^1H -RMN δ 11,14 (s, 1H, permuta com D₂O), 10,07 (s, 1H), 8,97 (s, 1H, permuta com D₂O), 7,75 (d, 2H), 7,65-7,25 (m, 7H), 6,79 (d, 1H), 6,48 (td, 1H), 4,85 (d, 2H).

EXEMPLO 9

Ácido (Z)-4-[(3-fenil-prop-2-enil)carbamoíl]benzohidroxâmico

A. Partindo de cis-cinamol (2,82 g, 20 mmoles), seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8A, obteve-se 2,4 g de ácido

f L A

(Z)-4-[(3-fenil-prop-2-enil)carbamoíl]benzóico (rendimento de 40%).

$^1\text{H-RMN}$ δ 12,72 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,20 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,55-7,25 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 5,91 (td, 1H), 4,96 (d, 2H).

B. Partindo do produto do passo A (0,7 g, 2,3 mmoles), seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8B, obteve-se 400 mg do composto em epígrafe (rendimento de 55,6%); p.f. = 169-170°C. $^1\text{H-RMN}$ δ 11,13 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,05 (s, 1H), 8,98 (s, 1H, permuta com D_2O), 7,74 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,50-7,25 (m, 5H), 6,77 (d, 1H), 5,90 (td, 1H), 4,94 (d, 2H).

EXEMPLO 10

Ácido 4-[3,3-(difenil)propoxicarbamoíl]benzohidroxâmico

A. Partindo de 3,3-difenilpropanol (3 g, 14 mmoles), seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3A, obteve-se 4,2 g de ácido 4-[(3,3-difenil)propoxicarbamoíl]benzóico (rendimento de 80%); p.f. = 156-159°C.

$^1\text{H-RMN}$ δ 12,6 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,1 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,40-7,15 (m, 10H), 4,17 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 2,46 (m, 2H).

B. Partindo do composto obtido no passo A (4,0 g, 10 mmoles), seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3B, obteve-se 1 g do composto em epígrafe (rendimento de 26%); p.f. = 196-197°C.

$^1\text{H-RMN}$ δ 11,08 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,39-7,15 (m, 10H), 4,15 (t, 1H), 3,99 (t, 2H), 2,44 (q, 2H).

f l a

EXEMPLO 11

N-(2-Aminoetil-4-[(fluoren-9-il)metoxicarbamoílmétil]-benzamida.HCl

A. Adicionou-se lentamente uma solução de cloroformato de 9-fluorenílmétilo (5 g, 19 mmoles) em THF (50 mL) a uma solução de ácido 4-aminometilbenzóico (2,9 g, 19 mmoles). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, depois foi acidificada com HCl 1 N, e o THF foi evaporado a frio. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo, as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por evaporação. O produto em bruto resultante foi tratado com éter etílico morno e filtrado para dar 7 g de ácido 4-[(fluoren-9-il)metoxicarbamoílmétil]benzóico (rendimento de 98%); p.f. = 232-235°C.

^1H -RMN δ 12,7 (s, 1H, permuta com D₂O), 7,94 (m, 5H), 7,77 (d, 2H), 7,58-7,30 (m, 6H), 4,42 (d, 2H), 4,30 (m, 3H).

B. A uma solução do composto obtido no passo A (3,7 g, 10 mmoles) em clorofórmio (100 mL) adicionou-se cloreto de tionilo (1,46 mL, 20 mmoles), e a mistura reaccional foi aquecida a refluxo durante 2 horas, depois foi evaporada até à secura. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio e reevaporado por três vezes. O cloreto de 4-[(fluoren-9-il)metoxicarbamoílmétil]-benzoílo resultante foi dissolvido em THF (30 mL) e a solução foi adicionada lentamente a uma solução de 2-(t-butiloxiimino)etilamina (1,6 g, 10 mmoles) e bicarbonato de sódio (0,8 g, 10 mmoles) em água (20 mL) e THF (30 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas, depois o THF foi evaporado a frio, a fase aquosa foi acidificada com HCl 1 N e extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por evaporação. O produto em bruto resultante foi tratado com éter etílico morno e filtrado para dar 3,85 g de N-(2-t-butiloxicarbamoílmétil)-4-[(fluoren-9-

1

il)metoxycarbamoílmethyl]benzamida (rendimento de 75%); p.f. = 167-169°C.

^1H -RMN δ 8,45 (t, 1H), 7,94-7,70 (m, 7H), 7,54-7,25 (m, 6H), 6,96 (t, 1H), 4,42 (d, 2H), 4,27 (m, 3H), 3,32 (q, 2H), 3,13 (q, 2H), 1,41 (s, 9H).

C. O produto do passo B (3,6 g, 7 mmoles) foi adicionado em pequenas porções a ácido trifluoroacético (25 mL) a 0°C. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, depois o ácido foi evaporado e o resíduo foi retomado em éter etílico morno e filtrado para dar um produto que foi dissolvido em THF e metanol, e adicionou-se uma solução etérea de HCl. Os solventes foram removidos por evaporação e o procedimento foi repetido por 4 vezes. O produto em bruto foi retomado num pouco de água a 0°C e filtrado para dar 2 g do composto em epígrafe (rendimento de 65%); p.f. = 182-184°C.

^1H -RMN δ 8,79 (t, 1H), 8,17 (s, 3H), 7,96-7,86 (m, 5H), 7,72 (m, 2H), 7,48-7,29 (m, 6H), 4,38 (m, 2H), 4,25 (m, 3H), 3,55 (q, 2H), 3,00 (t, 2H).

EXEMPLO 12

Cloridrato do ácido 4-[6-(dietilaminometil)naft-2-ilmetiloxi-carbamoílmethyl]benzohidroxâmico.

A. Adicionou-se cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (22,2 g, 115 mmol) a uma solução de ácido 2,6-naftalenodicarboxílico (25 g, 115 mmol) e hidroxibenzotriazole (15,6 g, 115 mmol) em dimetilformamida (1800 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se dietil amina (34,3 mL, 345 mmol) e a solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. O solvente foi então evaporado a pressão reduzida e o produto em bruto foi tratado com HCl 1 N (500 mL) e acetato de etilo (500 mL), os compostos insolúveis foram separados por filtração e as fases foram separadas. A fase orgânica foi

f. L. A.

extraída com carbonato de sódio a 5% (3 x 200 mL) e as soluções aquosas combinadas foram acidificadas com HCl concentrado e extraídas com acetato de etilo (3 x 200 mL). A solução orgânica foi então lavada com HCl 1 N (6 x 100 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida dando 18,5 g (rendimento de 60%) de ácido 6-(dietilaminocarbonil)-2-naftalenocarboxílico; p.f. = 122-124°C.

^1H -RMN δ 8,67 (s, 1H), 8,25-8,00 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 3,60-3,20 (m, 4H), 1,30-1,00 (m, 6H).

B. Adicionou-se lentamente uma solução de ácido 6-(dietilaminocarbonil)-2-naftalenocarboxílico (18 g, 66 mmol) em THF (200 mL) a uma suspensão a refluxo de hidreto de alumínio e lítio (7,5 g, 199 mmol) em THF (500 mL). A mistura foi aquecida a refluxo durante uma hora, depois foi arrefecida até à temperatura ambiente e tratada com uma mistura de THF (25 mL) e água (3,5 mL), com hidróxido de sódio a 20% (8,5 mL) e finalmente com água (33 mL). O sólido branco foi removido por filtração e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto em bruto foi dissolvido em éter dietílico (200 mL) e extraído com HCl 1 N (3 x 100 mL). A solução aquosa foi tratada com hidróxido de sódio a 32% e extraída com éter dietílico (3 x 100 mL). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida para dar 12,7 g (rendimento de 79%) de 6-(dietilaminometil)-2-naftalenometanol puro como um óleo espesso.

^1H -RMN δ 7,90-7,74 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 5,32 (t, 1H, permuta com D₂O), 4,68 (d, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,52 (q, 4H), 1,01 (t, 6H).

C. Uma solução de 6-(dietilaminometil)-2-naftalenometanol (12,5 g, 51 mmol) e carbonato N,N'-dissuccinimidilo (13,2 g, 51 mmol) em acetonitrilo (250 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, depois o solvente foi removido e o produto em bruto foi dissolvido em THF (110 mL). Esta solução foi adicionada a uma solução de ácido 4-aminobenzóico (7,1 g, 51

f. L. A.

mmol) e carbonato de sódio (5,5 g, 51 mmol) em água (200 mL) e THF (100 mL). A mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, depois o THF foi removido a pressão reduzida e a solução foi tratada com HCl 1 N (102 mL, 102 mmol). O precipitado foi filtrado, seco a pressão reduzida, triturado com éter dietílico e filtrado para dar 13,2 g (rendimento de 64%) de ácido 4-[6-(dietilaminometil)naft-2-ilmetiloxi-carbamoíl]benzóico puro; p.f. = 201-205°C (dec.)

^1H -RMN δ 10,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05-7,75 (m, 6H), 7,63 (m, 3H), 5,40 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,98 (q, 4H), 1,24 (t, 6H).

D. Uma solução de ácido 4-[6-(dietilaminometil)naft-2-ilmetiloxi-carbamoíl]benzóico (13,1 g, 32 mmol) e cloreto de tionilo (7 mL, 96 mmol) em clorofórmio (300 mL) foi aquecida a refluxo durante 4 horas, depois o solvente e o cloreto de tionilo foram evaporados. O produto em bruto foi dissolvido em clorofórmio (100 mL) e evaporado até à secura por três vezes. O produto em bruto como um sólido foi adicionado a uma solução de cloridrato de hidroxilamina (2,7 g, 39 mmol) e bicarbonato de sódio (5,4 g, 64 mmol) e hidróxido de sódio 1 N (39 mL, 39 mmol) em água (150 mL) e THF (50 mL). A mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, depois o THF foi removido a pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto em bruto foi dissolvido em THF e tratado com uma solução etérea de HCl 1,5 N. O produto sólido foi filtrado para dar 6 g (rendimento de 41%) de cloridrato do ácido 4-[6-(dietilaminometil)naft-2-ilmetiloxicarbamoíl]benzo-hidroxâmico como um sólido branco; p.f. = 162-165°C (dec.).

^1H -RMN δ 11,24 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,88 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,16 (s, 1H), 8,98 (s largo, 1H, permuta com D_2O), 8,21 (s, 1H), 8,10-7,97 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 7,80-7,55 (m, 5H), 5,39 (s, 2H), 4,48 (d, 2H), 3,09 (m, 4H), 1,30 (t, 6H).

f L A

EXEMPLO 13

Cloridrato do ácido 4-[6-(dipropilaminometil)naft-2-ilmetiloxi-carbamoíl]benzohidroxâmico.

A partir de ácido 2,6-naftalenodicarboxílico (5 g) e dipropil amina (9,6 mL) e seguindo o mesmo procedimento descrito no Exemplo 12, obteve-se 1 g de cloridrato do ácido 4-[6-(dipropilaminometil)naft-2-ilmetiloxi-carbamoíl]benzohidroxâmico puro como um sólido branco; p.f. = 140-142°C (dec.).

^1H -RMN δ 11,15 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,95 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,16 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10-7,97 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 7,80-7,55 (m, 5H), 5,40 (s, 2H), 4,50 (d, 2H), 2,98 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 0,88 (t, 6H).

EXEMPLO 14

Cloridrato do ácido 4-[6-(dibutilaminometil)naft-2-ilmetiloxi-carbamoíl]benzohidroxâmico.

A partir de ácido 2,6-naftalenodicarboxílico (5 g) e dibutil amina (11,8 mL) e seguindo o mesmo procedimento descrito no Exemplo 12, obteve-se 1,2 g de cloridrato do ácido 4-[6-(dibutilaminometil)naft-2-ilmetiloxi-carbamoíl]benzohidroxâmico puro como um sólido branco; p.f. = 137-141°C (dec.).

^1H -RMN δ 11,19 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,91 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,16 (s, 1H), 8,96 (s largo, 1 H, permuta com D_2O), 8,21 (s, 1H), 8,10-7,98 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 7,80-7,55 (m, 5H), 5,38 (s, 2H), 4,52 (d, 2H), 3,02 (m, 4H), 1,77 (m, 4H), 1,30 (m, 4H), 0,89 (t, 6H).

f L A

EXEMPLO 15

Cloridrato do ácido 4-[4-(dietilaminometil)naft-1-ilmetiloxi-carbamoíl]benzohidroxâmico.

A partir de ácido 1,4-naftalenodicarboxílico (5 g) e dietil amina (7,3 mL) e seguindo o mesmo procedimento descrito no Exemplo 12, obteve-se 1,1 g de cloridrato do ácido 4-[4-(dietilaminometil)naft-1-ilmetiloxi-carbamoíl]benzohidroxâmico puro como um sólido branco; p.f. = 162-165°C (dec.).

^1H -RMN δ 11,24 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,48 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,13 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82-7,70 (m, 5H), 7,58 (d, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,84 (d, 2H), 3,17 (m, 4H), 1,32 (t, 6H).

EXEMPLO 16

Cloridrato do ácido 4-[6-(dietilaminometil)naft-2-ilmetilamino-carbamoíl]benzohidroxâmico.

A. Uma solução de ácido 6-(dietilaminocarbonil)-2-naftalenocarboxílico (preparado tal como descrito no Exemplo 12A) (14 g, 52 mmol) e cloreto de tionilo (3,8 mL, 52 mmol) em clorofórmio (200 mL) foi aquecida a refluxo durante 3 horas, depois o solvente e o cloreto de tionilo foram evaporados. O produto em bruto foi dissolvido em clorofórmio (100 mL) e evaporado até à secura por três vezes. O produto em bruto foi dissolvido em THF (50 mL) e adicionado a 0°C a uma solução de hidróxido de amónio a 32% (10 mL) em água (50 mL) e THF (50 mL). A mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, depois o THF foi removido a pressão reduzida e o sólido foi filtrado e seco dando 11,6 g (rendimento de 81%) de 6-(dietilaminocarbonil)-2-naftalenocarboxamida que foi utilizada no passo seguinte sem purificação adicional.

f L A

B. Adicionou-se lentamente uma solução de 6-(dietilaminocarbonil)-2-naftalenocarboxamida (11,6 g, 42 mmol) em THF (100 mL) a uma suspensão a refluxo de hidreto de alumínio e lítio (4,9 g, 128 mmol) em THF (100 mL). A mistura foi aquecida a refluxo durante 2 horas, depois foi arrefecida até à temperatura ambiente e tratada com uma mistura de THF (16 mL) e água (2,2 mL), com hidróxido de sódio a 20% (5,5 mL) e finalmente com água (22 mL). O sólido branco foi removido por filtração e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente clorofórmio-metanol-hidróxido de amónio 15:1:0,1) para dar 8,1 g (rendimento de 80%) de 6-(dietilaminometil)-2-naftilmetilamina pura como um sólido ceroso.
 ^1H -RMN δ 7,78 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,50 (q, 4H), 1,00 (t, 6H).

C. Uma solução de 6-(dietilaminometil)-2-naftilmetilamina (6 g, 24 mmol) e carbonato de N,N'-dissuccinimidilo (6,3 g, 24 mmol) em acetonitrilo (200 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, depois esta solução foi adicionada a uma solução de ácido 4-aminobenzóico (3,4 g, 24 mmol) e THF (100 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas, depois adicionou-se HCl 1 N (48 mL, 48 mmol) e os solventes foram removidos a pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente clorofórmio-metanol-hidróxido de amónio 7:3:0,5) para dar 3,5 g (rendimento de 36%) de ácido 4-[6-(dietilaminometil)naft-2-ilmetilaminocarbamoíl]benzóico puro; p.f. = 179-183°C (dec.).
 ^1H -RMN δ 9,58 (s, 1H), 7,95-7,78 (m, 6H), 7,65-7,45 (m, 4H), 7,29 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,62 (q, 4H), 1,07 (t, 6H).

D. Uma solução de ácido 4-[6-(dietilaminometil)naft-2-ilmetilaminocarbamoíl]benzóico (3,1 g, 7,6 mmol) e cloreto de tionilo (1,1 mL, 15,2 mmol) em dimetilformamida (30 mL) foi aquecida de um dia para o outro à temperatura ambiente, depois a

f l a

suspensão foi diluída com éter dietílico e o sólido foi filtrado e seco para dar 3,2 g de cloreto de 4-[6-(dietilaminometil)naft-2-ilmetilcarbamoíl]benzilo. Este composto foi adicionado como um sólido a uma solução de cloridrato de hidroxilamina (0,6 g, 8,5 mmol) e bicarbonato de sódio (1,2 g, 14 mmol) e hidróxido de sódio 1 N (8,5 mL, 8,5 mmol) em água (30 mL) e THF (40 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, depois a mistura foi saturada com cloreto de sódio e a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída THF. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto em bruto foi dissolvido em THF quente (150 mL) e o material insolúvel foi removido por filtração. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e tratada com uma solução etérea de HCl 1,5 N. O produto sólido foi filtrado e seco para dar 1,2 g (rendimento de 38%) de cloridrato do ácido 4-[6-(dietilaminometil)naft-2-ilmetilaminocarbamoíl]benzohidroxâmico como um sólido branco; p.f. = 167-168°C (dec.).

^1H -RMN δ 11,07 (s, 1H, permuta com D_2O), 10,49 (s largo, 1H, permuta com D_2O), 9,49 (s, 1H), 8,93 (s, 1H, permuta com D_2O), 8,15 (s, 1H), 8,05-7,87 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,65-7,50 (m, 3H), 7,27 (t, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 1,30 (t, 6H).

EXEMPLO 17

Cloridrato do ácido 4-[N-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-3-il)metiloxicarbamoílmetil]benzohidroxâmico.

A. Uma solução de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinocarboxílico (9 g, 42 mmol), 2-bromopropano (8 mL, 84 mmol) e NaOH 1 N (168 mmol) em etanol (170 mL) foi aquecida a refluxo durante 5 horas, depois adicionou-se 2-bromopropano (8 mL, 84 mmol) e NaOH 1 N (168 mL, 168 mmol) e a mistura foi aquecida a refluxo durante 5 horas. Removeu-se o etanol e a solução aquosa foi tratada com ácido clorídrico 6 N até pH = 7.

f L A

O material de partida que não reagiu foi recuperado por filtração e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto em bruto foi dissolvido em etanol, os sais inorgânicos foram removidos por filtração e a solução orgânica foi evaporada a pressão reduzida. Este procedimento foi repetido por três vezes para dar 8,1 g (rendimento de 87%) de ácido N-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinocarboxílico puro que foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

^1H -RMN δ 7,13 (m, 4H), 4,16 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 1,19 (d, 3H), 1,11 (d, 3H).

B. Adicionou-se lentamente uma suspensão de ácido N-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinocarboxílico (8,0 g, 36 mmol) em tetrahidrofurano (100 mL) a uma suspensão a refluxo de hidreto de alumínio e lítio (2,1 g, 54 mmol) em tetrahidrofurano (100 mL). A mistura foi aquecida a refluxo durante duas horas, depois foi arrefecida até à temperatura ambiente e tratada com uma mistura de tetrahidrofurano (7 mL) e água (0,9 mL), com hidróxido de sódio a 20% (2,3 mL) e finalmente com água (9,2 mL). O sólido branco foi removido por filtração e o solvente foi removido a pressão reduzida para dar 5,0 g (rendimento de 68%) de N-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinol-3-ilmetanol puro como um óleo espesso.

^1H -RMN δ 7,12 (m, 4H), 4,54 (s largo, 1H, permta com D_2O), 3,68 (s, 2H), 3,55-3,35 (m, 2H), 3,20-2,90 (m, 2H), 2,79 (d, 2), 1,10 (d, 3H), 1,01 (d, 3H).

C. Uma solução de N-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-3-ilmetanol (4,6 g, 22,4 mmol) e 1,1-carbonildiimidazole (3,63 g, 22,4 mmol) em tetrahidrofurano (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Depois esta solução foi adicionada a uma solução de ácido 4-aminometilbenzóico (3,38 g, 22,4 mmol) e hidróxido de sódio 1 N (22,4 mL, 22,4 mmol) em água (20 mL). A solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, depois adicionou-se HCl 1 N (22,4 mL, 22,4

f. L. A.

mmol) e os solventes foram removidos a pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente clorofórmio-metanol-hidróxido de amônio 8:2:0,5) para dar 3,1 g (rendimento de 35%) de ácido 4-[(N-isopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-3-il)metiloxicarbamoíl]benzótico puro como um sólido branco; p.f. = 93-95°C (dec.).

^1H -RMN δ 7,92 (d, 2H), 7,86 (t, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,14 (m, 4H), 4,26 (d, 2H), 4,07 (dd, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,68 (dd, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 1,10 (d, 3H), 1,04 (d, 3H).

D. Uma solução de ácido 4-[(N-isopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-3-il)metiloxicarbamoíl]benzótico (3,0 g, 7,8 mmol) e cloreto de tionilo (1,7 mL, 23 mmol) em clorofórmio (100 mL) foi aquecida a refluxo durante 3 horas, depois o solvente e o cloreto de tionilo foram evaporados. O produto em bruto foi dissolvido em clorofórmio (100 mL) e evaporado até à secura por três vezes. O produto em bruto foi dissolvido em tetrahydrofurano (50 mL) e adicionado a uma solução de cloridrato de hidroxilamina (0,65 g, 9,4 mmol) e bicarbonato de sódio (1,3 g, 15,7 mmol) e hidróxido de sódio 1 N (9,4 mL, 9,4 mmol) em água (30 mL) e tetrahydrofurano (20 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, depois o tetrahydrofurano foi removido a pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto em bruto foi dissolvido em tetrahydrofurano e tratado com uma solução etérea de ácido clorídrico 1,5 N. O produto sólido foi filtrado e seco para dar 2,1 g (rendimento de 62%) de cloridrato do ácido 4-[(N-isopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-3-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico como um sólido branco; p.f. = 154-157°C (dec.).

^1H -RMN δ 11,24 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,07 (s largo, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,32 (m, 4H), 4,38 (d, 2H),

f L A

4,26 (m, 4H), 4,02 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,15 (d, 2H), 1,42 (d, 3H), 1,30 (d, 3H).

Os compostos seguintes foram preparados analogamente aos descritos acima:

- ácido 4-[(4-dimetilaminometil-naft-2-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(4-dietilaminoetil-naft-2-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(4-dimetilaminoetil-naft-2-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(6-dimetilaminometil-naft-2-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(6-di-iso-propilaminometil-naft-2-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(4-dimetilaminometil-naft-2-il)metoxicarbamoíl]-metilbenzohidroxâmico
- ácido 4-[(4-dimetilaminometil-naft-2-il)etoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[N-(1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)glicinamido]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(4-dietilaminometil-naft-2-il)etoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(6-dimetilaminometil-naft-2-il)etoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(6-dietilaminometil-naft-2-il)etoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(4-dimetilaminometil-naft-1-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(4-dimetilaminoetil-naft-1-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico

f L A

- ácido 4-[(5-dimetilaminometil-naft-1-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(5-dietilaminometil-naft-1-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(5-di-n-propilaminometil-naft-1-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(5-di-iso-propilaminometil-naft-1-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(5-di-n-butilaminometil-naft-1-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(6-dimetilaminometil-naft-1-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(6-dietilaminometil-naft-1-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(6-di-n-propilaminometil-naft-1-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(6-di-iso-propilaminometil-naft-1-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(6-di-n-butilaminometil-naft-1-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(4-dimetilaminometil-naft-1-il)metoxicarbamoíl]-metil-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(4-dimetilaminometil-naft-1-il)etoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(4-dietilaminometil-naft-1-il)etoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(5-dimetilaminometil-naft-1-il)etoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(5-dietilaminometil-naft-1-il)etoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(6-dimetilaminometil-naft-1-il)etoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(6-dietilaminometil-naft-1-il)etoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[N-(naft-1-il-metil)glicinamido]benzohidroxâmico
- ácido 4-[N-(naft-2-il-metil)glicinamido]benzohidroxâmico

f. L. A.

- ácido 4-[(N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-5-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(N-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-5-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(isoquinol-5-il)metoxicarbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-6-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(N-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-6-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(isoquinol-6-il)metoxicarbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-1-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(N-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-1-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(isoquinol-1-il)metoxicarbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-3-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(N-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-3-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(isoquinol-3-il)metoxicarbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-4-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(N-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-4-il)metoxi-carbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(isoquinol-4-il)metoxicarbamoíl]benzohidroxâmico
- ácido 4-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-propionamido]benzohidroxâmico
- ácido 4-[(benzotiofen-4-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(benzotiofen-5-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(benzofuran-4-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico
- ácido 4-[(benzofuran-5-il)metoxicarbamoíl]-benzohidroxâmico

f. L. A.

- cloridrato do ácido 4-[(4-dietilaminopropil)naft-1-ilmetiloxicarbamoíl]benzohidroxâmico
- cloridrato do ácido 4-[(3-dietilaminometil)naft-1-ilmetiloxicarbamoíl]benzohidroxâmico
- cloridrato do ácido 4-[(3-dietilaminoetil)naft-1-ilmetiloxicarbamoíl]benzohidroxâmico
- cloridrato do ácido 4-[(3-dietilaminopropil)naft-1-ilmetiloxicarbamoíl]benzohidroxâmico
- cloridrato do ácido 4-[(4-dietilaminopropil)naft-1-ilmetilaminocarbamoíl]benzohidroxâmico
- cloridrato do ácido 4-[(3-dietilaminometil)naft-1-ilmetilaminocarbamoíl]benzohidroxâmico
- cloridrato do ácido 4-[(3-dietilaminoetil)naft-1-ilmetilaminocarbamoíl]benzohidroxâmico
- cloridrato do ácido 4-[(3-dietilaminopropil)naft-1-ilmetilaminocarbamoíl]benzohidroxâmico
- cloridrato do ácido 4-[(6-dipropilaminometil)naft-2-ilmetilaminocarbamoíl]benzohidroxâmico
- cloridrato do ácido 4-[(6-dibutilaminometil)naft-2-ilmetilaminocarbamoíl]benzohidroxâmico
- cloridrato do ácido 4-[(4-dietilaminometil)naft-1-ilmetilaminocarbamoíl]benzohidroxâmico
- cloridrato do ácido 4-[(4-dipropilaminometil)naft-1-ilmetilaminocarbamoíl]benzohidroxâmico
- cloridrato do ácido 4-[(4-dietilaminoetil)naft-1-ilmetilaminocarbamoíl]benzohidroxâmico.

Actividade farmacológica

As actividades anti-inflamatória e imunossupressora dos compostos da invenção foram testadas tanto *in vitro* como *in vivo*.

f L A

1. Ensaio de produção de citocinas *in vitro*

Os compostos da invenção foram testados em particular sobre a produção de IL-1 β humana. Foram preparadas células mononucleares (PBMC) a partir de sangue periférico ("revestimento amarelado") de doadores saudáveis, por centrifugação em gradiente de densidades Ficoll-Hypaque (Biochrom KG, Berlim, Alemanha). As células ($2,5 \times 10^6$ por mL) foram cultivadas a 37°C em atmosfera húmida contendo 5% de CO₂ em placas com 96 poços (Nunc) a um volume final de 200 μ L. O meio de cultura era RPMI 1640 de N-acetil-L-alanil-L-glutamina com baixo teor de endotoxinas ("baixo em endotoxinas"; Biochrom KG), a que se adicionou 1% de soro fetal de bovino (Hyclone Laboratories Inc., Logan, UT), 100 UI/mL de penicilina e 100 μ g/mL de estreptomicina. A produção de citocinas foi induzida por estimulação das células com 10 ng/mL de LPS (lipopolissacárido) de *E. coli* de serotipo 055:B5 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). As células foram pré-tratadas com os compostos da invenção dissolvidos em DMSO (concentração final: 0,05% de rendimento) durante 60 minutos. Os compostos e o LPS estiveram presentes durante todas as 20 horas de cultura. Como controlo negativo, utilizou-se células não-estimuladas. No final do ensaio, os sobrenadantes foram recolhidos e a produção de IL-1 β foi testada por um método de doseamento ELISA específico ("captura de antigénios do tipo sanduíche", R&D System, Minneapolis, MN; todos os ensaios foram realizados em duplicado). Utilizou-se um soro policlonal de cabra específico para IL-1 β humana, purificado por afinidade, para cobrir as placas de microtitulação com 96 poços (Nunc). Após lavagem, os poços foram incubados durante 2 horas com 3% de albumina de soro bovino (BSA) em soro fisiológico tamponado. Utilizou-se IL-1 β recombinante humana para obter uma curva padrão para cada ensaio e as amostras de sobrenadante foram diluídas para 1/20 e 1/80 com PBS+0,1% de BSA. As placas foram então incubadas a 4°C de um dia para o outro. Após lavagem, adicionou-se o anticorpo secundário, i.e. um anticorpo monoclonal murino anti-IL-1 β

f L A

humana. Após incubação e lavagem, adicionou-se um conjugado de anticorpo policlonal de cabra anti-Ig-g murina (Zymed), em seguida o substrato cromogénico dicloreto de tetrametilbenzidina (Sigma). A reacção foi terminada com H_2SO_4 4 N e a absorvância a 450 nm foi medida com um espectrofotómetro automático (Perkin-Elmer). A actividade inibidora dos compostos da invenção foi expressa como a IC_{50} , i.e. a concentração de produto que inibe em 50% a produção de IL-1 β em comparação com uma cultura de controlo.

Tabela 1

| Composto | IC_{50} (nM) |
|--------------|----------------|
| Exemplo 1 | 305 |
| Exemplo 2 | 163 |
| Exemplo 3 | 531 |
| Exemplo 4 | 28 |
| Exemplo 5 | 137 |
| Exemplo 6 | 43 |
| Exemplo 7 | 12 |
| Exemplo 8 | 29 |
| Exemplo 9 | 72 |
| Exemplo 10 | 101 |
| Exemplo 11 | 96 |
| Exemplo 12 | 166 |
| Exemplo 13 | 382 |
| Exemplo 14 | 14 |
| Exemplo 15 | 10 |
| Exemplo 16 | 21 |
| Exemplo 17 | 575 |
| Dexametasona | |

2. Ensaio de produção de TNF α induzido por LPS *in vivo*

Obteve-se murganhos machos BALB/c (18-20 g) de Harlan-Nossan (Correzzana, Itália); o lipopolissacárido (LPS) de *S.*

f L A

enteritidis (código L-6011) foi obtido de Sigma (St. Louis, MO); a dexametasona (Soldesam) era de Laboratorio Farmacologico Milanese (Caronno P., Itália).

Os murganhos foram tratados i.p. com LPS (*S. enteritidis*, 7,5 mg/kg). A dexametasona foi administrada i.p. 30 min antes do LPS. Os compostos foram administrados oralmente 90 min antes do LPS. Duas horas após a administração de LPS os animais anestesiados foram sacrificados, recolheu-se sangue por punção cardíaca e deixou-se coagular. O TNF α no plasma foi medido por ELISA com "Conjuntos de Reagentes para Murganhos" (Genzyme, Cambridge, MA) de acordo com as instruções do fabricante e utilizando TNF α recombinante de murganho como padrão.

Tabela 2. Efeito do composto do Exemplo 12 na produção de TNF α no plasma induzida por LPS.

| Tratamento | TNF α (pg/mL) | Inibição (%) |
|-----------------------------|----------------------|--------------|
| Soro fisiológico (controle) | <0,1 LPS | |
| LPS | 1140 | |
| composto 12 (0,5 mg/kg) | 514 | 55,0 |
| composto 12 (5,0 mg/kg) | 407 | 64,3 |
| Dex (30 mg/kg) | 112 | 90,2 |

Os resultados obtidos evidenciam que os compostos testados são eficazes na inibição da produção tanto de IL-1 β como de TNF α , sendo tanto ou mais activos do que a dexametasona, um composto de controle e agente anti-inflamatório bem conhecido.

A presente invenção relaciona-se adicionalmente com a utilização dos compostos de fórmula (I) como agentes anti-inflamatórios e imunossuppressores, bem como com todos os aspectos industriais aplicáveis com eles relacionados, incluindo a sua incorporação em composições farmacêuticas. Exemplos dessas composições farmacêuticas são comprimidos, pílulas revestidas com açúcar, cremes, pomadas e em frascos, estas últimas

adequadas para administrações oral e intramuscular ou intravenosa. Podem conter o princípio activo só ou em combinação com os veículos e excipientes farmacêuticamente aceitáveis convencionais.

As dosagens do princípio activo podem variar dentro de limites alargados, dependendo do tipo de composto utilizado, que pode ser administrado uma ou mais vezes ao dia, de acordo com os requisitos terapêuticos.

Lisboa, 28 de Setembro de 2000

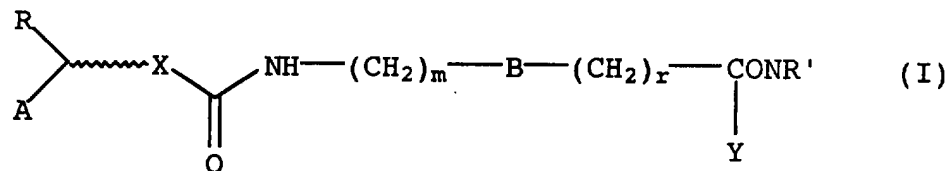
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

h. c. A+

f L A

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula (I)



em que R' é hidrogénio ou (C₁₋₄)alquilo;

A é adamantilo ou um resíduo mono-, bi- ou tricíclico opcionalmente parcialmente ou totalmente insaturado, que pode conter um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em N, S ou O, e opcionalmente substituído por hidroxilo, alcanofloxi, amino primário, secundário ou terciário, amino(C₁₋₄)alquilo, mono- ou di(C₁₋₄)alquil-amino(C₁₋₄)alquilo, halogéneo, (C₁₋₄)alquilo, tri(C₁₋₄)alquilamónio(C₁₋₄)alquilo;

~~~~~ é uma cadeia com 1 até 5 átomos de carbono opcionalmente contendo uma ligação dupla ou um grupo NR' em que R' é como definido acima;

R é hidrogénio ou fenilo;

X é um átomo de oxigénio ou um grupo NR' em que R' é como definido acima, ou está ausente;

r e m são independentemente 0, 1 ou 2;

B é um anel fenileno ou ciclohexileno;

Y é hidroxilo ou uma cadeia amino(C<sub>1-4</sub>)alquilo opcionalmente interrompida por um átomo de oxigénio;

com a condição de que um grupo tricíclico tal como definido para A é fluorofenilo só quando ao mesmo tempo X é diferente de O e Y é diferente de hidroxilo, a não ser que o referido fluorofenilo seja substituído por um grupo tri(C<sub>1-4</sub>)alquilamónio(C<sub>1-4</sub>)alquilo.

f. L. A.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que R' é hidrogénio;  
A é seleccionado de fenilo, 1- ou 2-naftilo, ciclohexilo, 1- ou 2- 1,2,3,4- tetrahidronaftilo, adamantilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1-ou 2-indenilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente substituídos tal como definido na reivindicação 1;  
~~~~~ é uma cadeia em C<sub>1-5</sub>,  
Y é OH e R, B, m e r são como definidos na reivindicação 1.
3. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que R' é hidrogénio;
A é fenilo opcionalmente substituído ou 1- ou 2-naftilo;
R é fenilo quando A é fenilo, ou é hidrogénio quando A é 1- ou 2-naftilo;
R, B, m e r são como definidos na reivindicação 1; Y é OH e a cadeia C₁-C₅ alcileno é definida como na reivindicação 2.
4. Utilização dos compostos de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento adequado como um agente anti-inflamatório.
5. Utilização dos compostos de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento adequado como um agente imunossupressor.

6. Composições farmacêuticas contendo como o princípio activo pelo menos um dos compostos de acordo com a reivindicação 1 conjuntamente com excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Lisboa, 28 de Setembro de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

h - At