



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

(21) **PI0617423-0 A2**

(22) Data de Depósito: 12/10/2006
(43) Data da Publicação: 26/07/2011
(RPI 2116)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/195 2006.01
A61K 31/216 2006.01
C07C 215/84 2006.01
C07C 229/60 2006.01
C07C 227/16 2006.01
A61P 25/28 2006.01

(54) Título: **INIBIDORES DE DERIVADOS DE NAFTILA DA AGREGAÇÃO DE BETA-AMILÓIDES**

(30) Prioridade Unionista: 18/10/2005 EP 05022706.5

(73) Titular(es): Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.P.A.

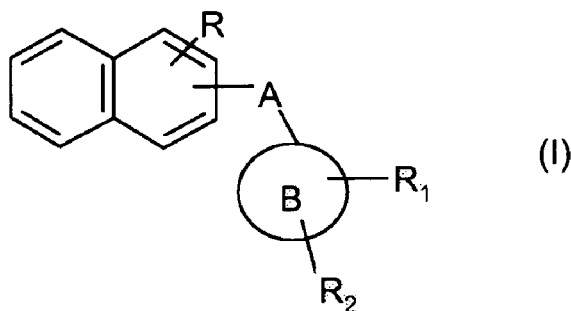
(72) Inventor(es): Patrizia Minetti, Roberto Di Santo

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006067323 de 12/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/045593 de 26/04/2007

(57) Resumo: INIBIDORES DE DERIVADOS DE NAFTILA DA AGREGAÇÃO DE BETA-AMILÓIDES A presente invenção refere-se a compostos úteis no tratamento de distúrbios caracterizados por depósitos de agregados de amilóides, que são aqui descritos juntamente com compostos farmacêuticos contendo os mesmos. Em particular os compostos da presente invenção são aqueles tendo a Fórmula (I) conforme apresentada abaixo 1, onde os radicais têm o significado indicado na descrição.





PI0617423-0

**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES
DE DERIVADOS DE NAFTILA DA AGREGAÇÃO DE BETA-AMILÓIDES".**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos úteis no tratamento de distúrbios caracterizados por depósitos de agregados de amilóides, assim como aos compostos farmacêuticos contendo os mesmos juntamente com excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presença de depósitos de amilóides e alterações no citoesqueleto neuronal estão entre os sinais mais claros da doença de Alzheimer (AD). Estes dois eventos, que envolvem principalmente o córtex cerebral em uma fase inicial, mesmo quando o quadro patológico final da doença envolve o sistema nervoso central inteiro, são uma condição necessária, ainda que não suficiente, para o início da doença (Chen M. (1998) *Frontiers in Bioscience* 3a, 32-37).

Em geral, independente da proteína da qual ela é formada, a substância amilóide tem as características de constituir-se de fibras de 7 a 8 nm de diâmetro, de ter uma afinidade com relação ao corante de Vermelho-Congo e de não ser solúvel em água. Na AD, as fibras amilóides acumulam-se fora da célula, nos espaços intracelulares do cérebro e na túnica média das arteríolas corticais e meníngeas, produzindo três alterações macroscópicas diferentes: placas senis e placas difusas que podem ser diferenciadas pelo fato de que há a presença ou ausência de uma alteração nos processos neuronais ao redor do depósito de amilóide central, e angiopatia amilóide que é a expressão da infiltração de fibras amilóides na parede das artérias, entre as fibras do músculo liso e a lâmina elástica interna.

Além da formação de filamentos amilóides e helicoidais, uma rarefação sináptica muito séria foi percebida no córtex de pacientes que sofrem de AD. Aproximadamente 80% a 90% dos contatos neuronais são destruídos na fase final da doença e esta alteração é o correlato patológico real da demência. Analisando o progresso da demência, parece evidente que amilóide é a alteração inicial e primária na doença e que os filamentos heli-

coidais são a expressão intermediária do dano aos neurônios que, finalmente, perdem os contatos sinápticos, com o efeito clínico subsequente da deterioração em funções mentais.

A forma solúvel de um tipo particular de β -amilóide, βA_{1-42} , até
 5 agora considerado como sendo tóxico apenas em sua forma agregada, está implicada na perda progressiva de memória e das funções cognitivas de pacientes de Alzheimer. βA_{1-42} , produzido na fase inicial da doença, suprime a atividade de piruvato desidrogenase que promove a síntese de ACh fornecendo o transporte de acetil-CoA, reduzindo a liberação do neurotransmissor,
 10 alterando as conexões sinápticas e causando os déficits colinérgicos responsáveis pela doença (Hoshi M., Takashima A., Murayama M., Yasutake K., Yoshida N., Ishiguro K., Hoshino T., Imahori K. (1997) The Journal of Biological Chemistry 272:4, 2038-2041).

Sabe-se que vários corantes ligam-se às fibras amilóides de um
 15 modo específico e o mais importante destes é Vermelho-Congo (CR) (Lorenzo A. e Yankner B.A, 1994 PNAS 91; 12243-12247).

Estes corantes causam um aumento na birrefringência das fibras amilóides e produz um dicroísmo circular característico indicativo de uma interação específica entre o corante e o substrato (as fibras) permitindo
 20 diagnose de amiloidose no tecido.

A proteína β -amilóide (βA) deriva da ação proteolítica de várias enzimas que agem especificamente no precursor da proteína amilóide ($\beta A P P$) (Vassar R. e outros 1999 Science 286; 735-740).

Há muitos mecanismos pelos quais o fragmento de β -amilóide
 25 pode induzir efeitos neurotóxicos. Em primeiro lugar estudos imunoistoquímicos revelaram a presença, nas placas senis, de interleucinas de inflamação (IL-1, IL-6), fatores de complemento, outros fatores inflamatórios e hidrolases lisossômicas. Foi demonstrado que a proteína β -amilóide é capaz de estimular a síntese e secreção de IL-1, IL-6 e IL-8 pelas células microgliais e
 30 por conseguinte de ativar os mecanismos citotóxicos de inflamação aguda (Sabbagh M.N., Galasko D., Thal J.L. (1997) Alzheimer's Disease Review 3, 1-19). A presença de micróglia ativada em espécimes de doença de Alzhei-

mer pós-morte é empregada para apoiar o argumento de que a inflamação contribui para a patogênese de Alzheimer (Morgan D. e outros, (2005) J. Neuropathol Exp. Neurol 64(9): 743-753).

Doenças caracterizadas por depósitos de agregados de amilóides incluem, além da doença de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditária associada com amiloidose do "tipo holandês", amiloidose acompanhada por inflamação crônica, amiloidose acompanhada por mieloma múltiplo e outras discrasias das células linfóides "B" hemáticas, amiloidose acompanhada por diabetes do tipo II, amiloidose acompanhada por doenças do príon tais como doença de Creutzfeldt-Jakob e síndrome de Gerstmann-Straussler, kuru e encefalopatia espongiiforme ovina.

Em geral, entretanto, o dano causado por β A pode ser resumido como segue:

1. alterações na amiloidogênese;
2. aumento na vulnerabilidade dos neurônios à excitotoxicidade;
3. aumento na vulnerabilidade dos neurônios à dano hipoglicêmico;
4. alterações na homeostasia de cálcio;
5. aumento em dano por oxidação;
6. ativação dos mecanismos inflamatórios;
7. ativação da micróglia;
8. indução de proteases lisossômicas;
9. alterações na fosforilação da proteína tau;
10. indução de apoptose;
11. dano às membranas.

De um ponto de vista puramente teórico, a redução no dano causado por β A pode ser tratada por diferentes abordagens terapêuticas:

- a) reduzir a produção de β A empregando-se inibidores das secretases para alterar o metabolismo do APP (aumentando a α ou reduzindo a β e γ secretases);
- b) impedir ou bloquear a agregação da β A;

- c) aumentar a depuração da βA ;
- d) bloquear os efeitos neurotóxicos de βA restaurando a homeostasia de cálcio;
- e) impedir a toxicidade produzida pelos radicais livres;
- f) impedir a excitotoxicidade;
- g) reduzir o dano causado pela resposta inflamatória;
- h) corrigir o desequilíbrio entre zinco e cobre;
- i) inibir a apoptose neuronal

(Sabbagh M.N., Galasko D., Thal L.J. (2000) Alzheimer Disease's Review 3-4, 231-59; Rogers J.Y. e Lahiri D.K. (2004) Curr Drug Targets 6:535-551; Jacobsen J.S. (2002) Curr. Top Med Chem (2002) 4:343-52; Dodel R.C., Hampel H., Du Y. (2003) Lancet Neurol 4:215-20).

Até esta data nenhuma terapia específica existe para prevenir, reduzir ou interromper o processo amiloidogênico na raiz da doença de Alzheimer.

De fato os tratamentos atualmente empregados para esta doença são exclusivamente sintomáticos e, embora eles ajam sobre vários aspectos, eles fundamentalmente somente interferem com os mecanismos neurotransmissores que regulam aprendizagem e memória. As substâncias na maioria das vezes empregadas incluem os inibidores reversíveis de acetilcolinaesterase, tais como tacrina, donepezila e rivastigmina.

Além disso, as únicas ferramentas diagnósticas atualmente disponíveis para diagnosticar a doença de Alzheimer são exames comportamentais e avaliações "clínicas", embora, devido a uma ausência de traçadores adequados, procedimentos radiográficos ou de varredura ainda não são capazes de distinguir com precisão entre degeneração de um tipo Alzheimer e outros fenômenos degenerativos.

Os problemas encontrados no tratamento da doença de Alzheimer, a gravidade desta doença e a dificuldade de diagnosticá-la, torna desejável não apenas descobrir novos fármacos que sejam capazes de curar ou reduzir o progresso da doença mas também descobrir compostos para serem empregados em procedimentos radiográficos e de varredura capazes de

diagnosticá-la.

A requerente tinha descoberto anteriormente (WO02/00603) que o ácido pamóico, ou um de seus derivados, ou um de seus análogos, ou um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são eficazes no tratamento e na
5 prevenção da doença de Alzheimer e doenças caracterizadas por depósitos de agregados de amilóides.

O pedido de patente publicado US 2004/0229869 descreve e reivindica compostos de metano de naftil de mercatofenila, que se diz serem potencialmente úteis no tratamento de osteoporose.

10 O pedido de patente publicado US 2005/0119225 descreve e reivindica análogos de difenilamina e anilina N-substituída, que se diz serem inibidores de PDE4.

O pedido de patente publicado US 2004/0053890 refere-se a derivados de naftaleno cuja atividade biológica estaria ligada ao receptor de
15 canabinóide, por conseguinte potencialmente úteis no tratamento de dor e inflamação. Estes compostos são definidos por uma fórmula geral, de acordo com a qual o grupo naftila sempre conduz dois substituintes nas posições 1 e 4. Concentrando-se nos compostos sintetizados, aqueles nos quais o substituinte na posição 1 é NH, S ou SO₂ (vide Tabela na página 6), na posi-
20 ção 4 sempre apresentam o radical pentil-óxi.

A patente alemã DE 343057 reivindica a síntese de 1-arilamino-4-oxinaftalinas.

O pedido de patente publicado US 2004/0132769 refere-se a derivados de ácido fenilacético relatados como tendo uma atividade como
25 inibidores de COX-2 seletivos.

Moosmann e outros (vide Biol. Chem., 382, 1601-12, 2001) relatam a atividade protetora de algumas aminas e iminas aromáticas contra morte de célula nervosa oxidativa. De acordo com este estudo, os compos-
tos que apresentaram efeitos superiores entre aqueles testados na neuro-
30 proteção antioxidante, foram, iminoestilbeno, fenoxazina e fenotiazina e em geral as iminas mostraram ser mais potentes do que as aminas correspon-
dentes.

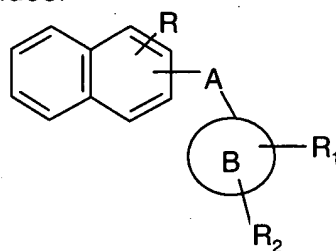
O cruzamento da barreira hematoencefálica sempre representa um dos problemas principais para todos os compostos que agem no CNS. Por conseguinte sempre há a necessidade de descobrir compostos que, embora mantendo ou melhorando a eficácia em todos os testes *in vitro*, também sejam capazes de cruzar a barreira hematoencefálica.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A requerente descobriu agora surpreendentemente novos compostos que são eficazes no tratamento das doenças referidas. Estes compostos testados em animais também mostraram a capacidade de cruzar a barreira hematoencefálica. Estes resultados são relatados na seção intitulada Exemplos.

A requerente também descobriu que alguns compostos, cuja estrutura e síntese já foram relatadas, apresentam inesperadamente atividade farmacológica interessante no mesmo campo.

Um dos objetivos principais da presente invenção é o uso dos compostos de Fórmula (I) como segue, para a preparação de compostos farmacêuticos úteis no tratamento de condições caracterizadas por depósitos de agregados de amilóides.



(I)

onde:

R é selecionado do grupo que consiste em H, OR_3 , $COOR_3$, $N(R_3)_2$, NO_2 , halogênio, hidroalquila C_1-C_3 ;

R_1 e R_2 são iguais ou diferentes e são selecionados do grupo que consiste em H; OR_3 ; $COOR_3$; C_1-C_4 alquila linear ou ramificada, saturada ou não saturada; $N(R_3)_2$; C_1-C_4 alquiltio linear ou ramificado, saturado ou não saturado; halogênio; e $SO_2N(R_3)_2$;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em H; C_1-C_4 alquila linear ou ramificada; PO_3H_2 ; e $PO_3(CH_3)_2$;

A é selecionado do grupo que consiste em NR_4 ; S; e SO_2 ;

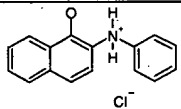
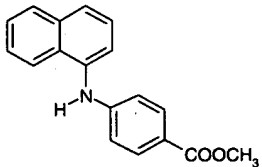
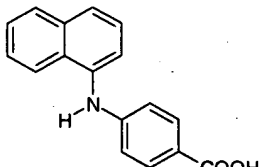
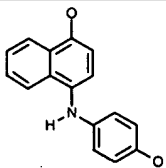
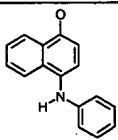
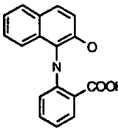
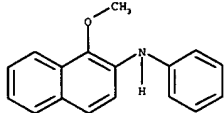
R_4 é selecionado do grupo que consiste em H; $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila linear ou ramificada; $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcanoíla linear ou ramificada; e

B é um grupo fenila ou naftila.

- 5 De acordo com modalidades independentemente preferidas da invenção A é NH, R_1 é H, R_2 é selecionado do grupo que consiste em H, COOH , COOCH_3 e OH; e R é selecionado do grupo que consiste em H, OH e OCH_3 .

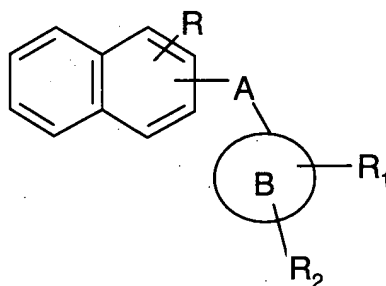
- 10 A Tabela 1 seguinte lista alguns dos compostos, juntos com suas fórmulas estruturais, cujo uso de acordo com a invenção é preferido.

TABELA 1

ID N°	Nome	Estrutura
ST2762	cloreto de 1-hidróxi-N-fenilnaftalen-2-amínio	
ST2763	4-(1-naftilamino)benzoato de metila	
ST2764	ácido 4-(1-naftilamino)benzóico	
ST2177	4-(4-hidroxianilino)-1-naftol	
ST2176	4-anilino-1-naftol	
ST2757	ácido 2-[(2-hidróxi-1-naftil)amino]benzóico	
ST2756	(1-metóxi-2-naftil)fenilamina	

ID N°	Nome	Estrutura
ST2173	4-metóxi-N-fenil-1-naftalenamina	
ST3499	1-metóxi-4-[(4-metoxifenil)sulfonyl]naftaleno	
ST3500	4-[(4-hidroxifenil)sulfonyl]-1-naftol	

Outro objetivo da presente invenção são os compostos de Fórmula Geral (I)



(I)

5

onde:

R é selecionado do grupo que consiste em H, OR₃, COOR₃, N(R₃)₂, NO₂, halogênio, hidroxialquila C₁-C₃;

R₁ e R₂ são iguais ou diferentes e são selecionados do grupo que consiste em H; OR₃; COOR₃; C₁-C₄ alquila linear ou ramificada, saturada ou não saturada; N(R₃)₂; C₁-C₄ alquiltio linear ou ramificado, saturado ou não saturado; halogênio; e SO₂N(R₃)₂; com a condição de que R₁ e R₂ não sejam ambos H ou halogênio;

15

R₃ é selecionado do grupo que consiste em H; C₁-C₄ alquila linear ou ramificada; PO₃H₂; e PO₃(CH₃)₂;

A é selecionado do grupo que consiste em NR₄; S; e SO₂;

R₄ é selecionado do grupo que consiste em H; C₁-C₄ alquila linear ou ramificada; C₁-C₄ alcanoíla linear ou ramificada; e

B é um grupo fenila ou naftila,

com a condição de que:

quando A for NR_4 , R_1 e R_2 não sejam ambos OR_3 ; e

com a exceção dos seguintes compostos:

- 5 4-metóxi-N-fenil-1-naftalenamina (ST2173),
 cloreto de 1-hidróxi-N-fenilnaftalen-2-amínio (ST2762),
 4-(1-naftilamino)benzoato de metila (ST2763),
 ácido 4-(1-naftilamino)benzóico (ST2764),
 4-(4-hidroxianilino)-1-naftol (ST2177),
 10 4-anilino-1-naftol (ST2176),
 ácido 2-[(2-hidróxi-1-naftil)amino]benzóico (ST2757),
 (1-metóxi-2-naftil)fenilamina (ST2756);
 1-metóxi-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]naftaleno (ST3499); e
 4-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-1-naftol (ST3500).

- 15 Na realidade, a síntese de todos os compostos listados aqui acima foi mencionada em publicações anteriores, especificamente como segue:

ST2756: Bowman, D. F.; Middleton, B. S.; Ingold, K. U. Oxidation of amines with peroxy radicals. I. N-phenyl-2-naphthylamine. Journal of
 20 Organic Chemistry (1969), 34(11), 3456-61;

ST2763: Seki, Mieko; Yoneyama, Hiroto; Okuda, Daisuke; Hirose, Eiichi; Ozaki, Tadayoshi; Agata, Takashi; Ishii, Toru; Mashimo, Kiyokazu; Sato, Katsuhiro. Electric charge-transportable polymers with high glass transition temperature, good solvent solubility, film-forming property and thermal
 25 stability. Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2003), 34 pp;

ST2764: Wagner, Eugene Ross; Allen, Bobbie Jewel; Renzi, Alfred Arthur. p-Aminobenzoic acids with hypolipemic action. Ger. Offen. (1977), 13 pp;

ST2757: Mehta, R. K.; Gupta, R. K.; Singhi, V. C. Uranium(VI) complexes of some tridentate Schiff bases. Israel Journal of Chemistry
 30 (1971), 9(5), 589-91 e Ozha, D. D.; Mehta, R. K. Stepwise formation and thermodynamic constants of europium, gadolinium, dysprosium and holmium

complexes of some tridentate Schiff bases. Transactions of the SAEST (1979), 14(3), 141-4;

ST2176: Hotta, Seiji; Ito, Yukiaki; Hatori, Minoru. Fluoran derivatives. Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1975), 18 pp; e Yuan, Xin-hua; Xu, Hong-xing; Ni, Zhong-hai; Zhang, Li-fang; Wei-Xian-yong. Study on the reaction of aromatics containing active hydrogen atom with nitrobenzene catalyzed by aluminum trichloride. Ranliao Huaxue Xuebao (2004), 32(1), 104-108;

ST2173: Justus Liebigs Ann. Chem. (1925) 443, 222; ST2762: Bull. soc. chim. (1925), 37, 890-901; ST3499: US4996279-US4960912; e ST3500: US4996279-US4960912.

A presente invenção também compreende tautômeros, isômeros geométricos, formas opticamente ativas como enantiômeros, diastereômeros e formas de racemato, assim como sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I).

Sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos da Fórmula (I) são sais de adição de ácido formados com ácidos farmaceuticamente aceitáveis tais como sais de cloridrato, bromidrato, sulfato ou bissulfato, fosfato ou fosfato de hidrogênio, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartarato, gliconato, metanossulfonato, benzenossulfonato, e para-toluenossulfonato.

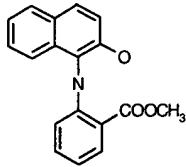
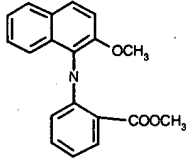
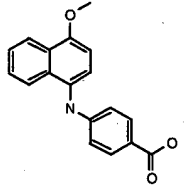
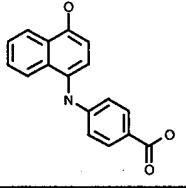
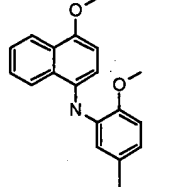
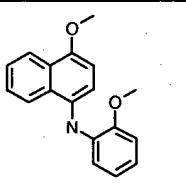
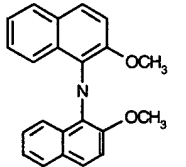
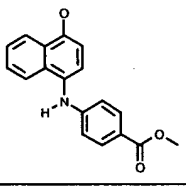
De acordo com modalidades independentemente preferidas da invenção:

A é NH, R é selecionado entre OH e OCH₃ e/ou está presente no grupo naftila na posição *orto* em relação à A, R₁ é selecionado entre O-CH₃, COOCH₃, H, COOH e R₂ é selecionado entre H, I, OH e OCH₃.

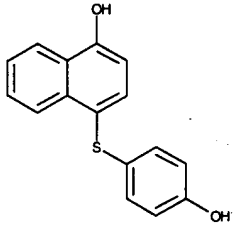
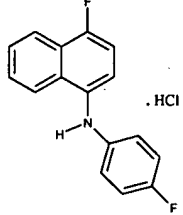
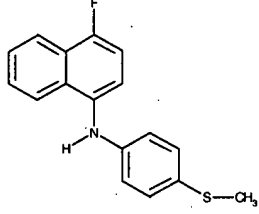
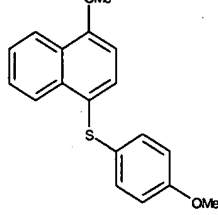
Dentro da estrutura da presente invenção, subentende-se que exemplos de grupo C₁-C₄ alquila linear ou ramificada incluem metila, etila, propila, butila, e seus possíveis isômeros, tais como, por exemplo, isopropila, isobutila e terc-butila.

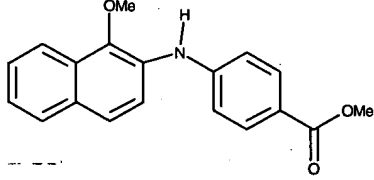
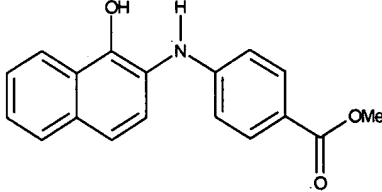
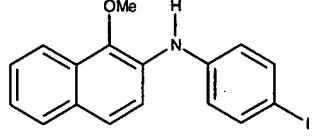
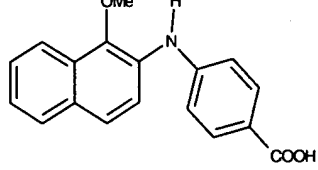
A tabela 2 seguinte lista alguns dos compostos mais preferidos de acordo com a invenção juntos com suas fórmulas estruturais.

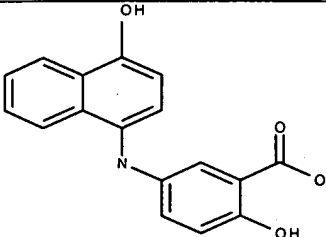
TABELA 2

ID N°	Nome	Estrutura
ST2759	2-[(2-hidróxi-1-naftil)amino]benzoato de metila	
ST2760	2-[(2-metóxi-1-naftil)amino]benzoato de metila	
ST1972	ácido 4-[(4-metóxi-1-naftil)amino]benzóico	
ST1973	ácido 4-[(4-hidróxi-1-naftil)amino]benzóico	
ST2878	N-(5-iodo-2-metoxifenil)-N-(4-metóxi-1-naftil)amina	
ST2879	N-(4-metóxi-1-naftil)-N-(2-metoxifenil)amina	
ST2761	2-metóxi-N-(2-metóxi-1-naftil)naftalen-1-amina	
ST2178	4-[(4-hidróxi-1-naftil)amino]benzoato de metila	

ST2511	cloridrato de ácido 2-hidróxi-5-[(4-hidróxi-1-naftil)amino]benzóico	
ST2174	ácido 2-metóxi-5-[(4-metóxi-1-naftil)amino]benzóico	
ST2175	4-metóxi-N-(4-metoxifenil)-1-naftalenamina	
ST3244	4-metilbenzoato-1-il(4-metóxi-1-naftil)amina	
ST3245	4-metóxi-3-metilbenzoato-1-il(4-metóxi-1-naftil)amina	
ST3459	ácido 4-[(1-hidróxi-2-naftil)amino]benzóico	
ST3458	dicloridrato de N,N-dimetil-N'-[4-(metiltio)fenil]naftaleno-1,4-diamina	
ST3451	N-(4-metoxifenil)-4-nitronaftalen-1-amina	

ST3501	4-[(4-hidroxifenil)tio]-1-naftol	
ST3450	cloridrato de 4-flúor-N-(4-fluorofenil)naftalen-1-amina	
ST3455	4-flúor-N-[4-(metiltio)fenil]naftalen-1-amina	
ST3498	1-metóxi-4-[(4-metoxifenil)tio]naftaleno	

ST3452	metil-4-[(1-metóxi-2-naftil)amino]benzoato	
ST3454	N-(4-iodofenil)-1-metoxinaftalen-2-amina	
ST3453	ácido 4-[(1-metóxi-2-naftil)amino]benzóico	
ST3456	4-[(1-hidróxi-2-naftil)amino]benzoato de metila	

ST3717	ácido 2-hidróxi-5-[(4-hidróxi-1-naftil)amino]benzóico	
--------	---	---

Outro objetivo da presente invenção é o uso dos compostos de Fórmula (I) como medicamentos, ou, em outras palavras, como princípios ativos de fármacos, em particular para o tratamento de doenças caracterizadas por depósitos de agregados de amilóides.

- 5 Um outro objetivo da presente invenção é o uso dos compostos de Fórmula (I) referidos acima ou um dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, para a preparação de composições farmacêuticas úteis no tratamento de distúrbios caracterizados por depósitos de agregados de amilóides.

- Os compostos de Fórmula (I) podem ser preparados a partir de
- 10 materiais de partida facilmente disponíveis, empregando-se os seguintes métodos e procedimentos gerais. Deve ser observado que onde condições experimentais típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempo, mols de reagentes, solventes, etc.) são dadas, outras condições experimentais também podem ser empregadas a menos que estabelecido em contrário.
- 15 Ótimas condições de reação podem variar com os reagentes ou solventes particulares empregados, mas tais condições podem ser determinadas por alguém versado na técnica através de procedimentos de otimização de rotina.

- Um outro objetivo da presente invenção é um processo para a
- 20 preparação de compostos de fórmula geral (I). De acordo com as modalidades preferidas da invenção alguns dos tais processos são relatados na seção intitulada Exemplos e são diagramaticamente representados por alguns Esquemas (vide em particular Esquema 1 a 6).

- De modo geral os compostos de Fórmula (I) podem ser obtidos
- 25 a partir de um nitronaftaleno substituído ou não substituído. O nitronaftaleno é hidrogenado com catalisador tal como Pd/C em solvente orgânico tal como acetato de etila. A amina assim obtida é condensada com um derivado de haleto de arila substituído ou não substituído, com o reagente BINAP [2,2'-

Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila] e acetato de Paládio. As próximas etapas são desproteção de éter com BBR₃ e/ou hidrólise de éster com NaOH.

Um método de tratamento de um mamífero que sofre de uma patologia caracterizada por depósitos de agregados de amilóides, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) tal como descrito acima representa um dos aspectos da presente invenção.

A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" tal como empregada aqui refere-se a uma quantidade de um agente terapêutico necessário para tratar, melhorar uma doença ou condição alvejada, ou para exibir um efeito terapêutico detectável.

Para qualquer composto, a dose terapeuticamente eficaz pode ser estimada inicialmente em ensaios *in vitro*, por exemplo por medição do beta-amilóide agregado residual depois de incubação com os compostos da invenção; ou em modelos animais, normalmente camundongos, ratos, coelhos, cachorros, porcos ou macacos, tais como por exemplo os camundongos transgênicos da proteína precursora de amilóide (APP).

O modelo animal também pode ser empregado para determinar a faixa de concentração e a rotina de administração adequadas. Tais informações podem em seguida ser empregadas para determinar doses e rotinas úteis para administração em seres humanos.

A quantidade eficaz precisa para um paciente humano dependerá da gravidade do estado de doença, saúde geral do paciente, idade, peso, e sexo do paciente, dieta, tempo e frequência de administração, combinação(ões) de fármacos, sensibilidades à reação, e tolerância/ resposta à terapia. Esta quantidade pode ser determinada através de experimentação de rotina e está dentro do diagnóstico do médico. Geralmente, uma dose eficaz será de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, de preferência 0,05 mg/kg a 50 mg/kg. As composições podem ser administradas individualmente a um paciente ou podem ser administradas em combinação com outros agentes, fármacos ou hormônios.

O medicamento também pode conter um veículo farmacêutica-

mente aceitável, para administração de um agente terapêutico. Tais veículos incluem anticorpos e outros polipeptídeos, genes e outros agentes terapêuticos tais como lipossomas, com a condição de que o veículo não induza ele próprio a produção de anticorpos prejudiciais ao indivíduo que recebe a
5 composição, e que pode ser administrada sem toxicidade imprópria.

Veículos adequados podem ser macromoléculas grandes, lentamente metabolizadas tais como proteínas, polissacarídeos, ácidos poliláticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácido e partículas de vírus inativas.

10 Uma discussão completa de veículos farmacêuticamente aceitáveis está disponível em Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N. J. 1991).

Veículos farmacêuticamente aceitáveis nas composições terapêuticas podem adicionalmente conter líquidos tais como água, salina, glicérol e etanol. Adicionalmente, substâncias auxiliares, tais como agentes de emulsificação ou umectação, substâncias de tamponamento de pH, e outras
15 mais, podem estar presentes em tais composições. Tais veículos permitem as composições farmacêuticas serem formuladas como comprimidos, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas fluida, suspensões, e
20 outros mais, para ingestão pelo paciente.

Uma vez formuladas, as composições da invenção podem ser administradas diretamente ao paciente. Os pacientes a serem tratados podem ser animais; em particular, pacientes humanos podem ser tratados.

O medicamento desta invenção pode ser administrado por qualquer número de rotinas incluindo, mas não limitadas a, aplicações orais, intravenosas, intramusculares, intra-arteriais, intramedulares, intratecais, intraventriculares, transdérmicas ou transcutâneas, meios subcutâneos, intraperitoneais, intranasais, enterais, tópicos, sublinguais, intravaginais, retais ou
25 localmente no tecido doente após operação cirúrgica.

30 O tratamento de dosagem pode ser um planejamento de dose única ou um planejamento de múltiplas doses.

Um outro objetivo da presente invenção são composições far-

macêuticas contendo um ou mais dos compostos de fórmula (I) descritos anteriormente, em combinação com excipientes e/ou diluentes farmacologicamente aceitáveis.

5 As composições em questão podem, juntamente com os compostos de fórmula (I), conter outros princípios ativos conhecidos.

Uma modalidade adicional da invenção é um processo para a preparação de composições farmacêuticas caracterizadas por mistura de um ou mais compostos de fórmula (I) com excipientes, estabilizantes e/ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis adequados.

10 Um outro objetivo da presente invenção é o uso dos compostos de Fórmula (I) referidos acima, para a preparação de um *kit* de diagnóstico para diagnosticar condições caracterizadas por depósitos de agregados de amilóides.

De fato, os compostos de acordo com a presente invenção podem conter em sua estrutura molecular átomos de elementos geralmente empregados em imageamento para diagnósticos. Por exemplo, isótopos radioativos de carbono, hidrogênio, nitrogênio, oxigênio, iodo e índio podem ser introduzidos em sua estrutura. E, mais especificamente, o composto de fórmula (I) pode ter pelo menos um dos elementos carbono, hidrogênio, nitrogênio ou oxigênio de sua própria estrutura molecular substituído por um isótopo radioativo correspondente; ou transportar pelo menos um átomo de iodo radioativo; ou ele está na forma de um complexo com índio radioativo.

25 Estes compostos que contêm isótopos radioativos podem ser preparados por analogia a aqueles anteriormente preparados conforme relatado na literatura.

Zhuang e outros (vide Nucl Med Biol. fevereiro de 2005; 32(2):171-84) relatam a preparação de bifenilas rotuladas com tecnécio⁹⁹ para imageamento de placas de beta-amilóide no cérebro. Com base nas bifenilas específicas de placa de beta-amilóide anteriormente obtidas contendo um grupo p-N,N-dimetilaminofenila, foi preparada uma série de derivados de ⁹⁹Tc e Re-N₂S₂-bifenila.

Huang Y e outros (vide J Med Chem. 7 de abril de 2005; 48(7):

2559-70) estudaram sobre sulfetos de diaril fluorados como ligandos de transportador de serotonina. Eles relataram a síntese, o estudo da relação estrutura-atividade, e avaliação *in vivo* de compostos rotulados por flúor-18 como agentes de imageamento de PET.

5 Um ligando de transportador de serotonina (SERT), [^{11}C]2-[2-(dimetilaminometilfeniltio)]-5-fluorofenilamina foi sintetizado e avaliado como um radioligando de PET candidato em estudos farmacológicos e farmacocinéticos. Como um radioligando de PET, AFA pode ser rotulado com ou C-11 ou F-18 (Huang Y e outros, Nucl Med Biol. agosto de 2004; 31(6): 727-38).

10 Todos estes compostos radioativos são úteis para técnicas tais como PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons), SPECT (Tomografia Computadorizada por Emissão Fotônica Única) e cintilografia plana. Alternativamente, os compostos de acordo com a presente invenção contendo isótopos radioativos ou átomos de elementos úteis como elementos rádio-
15 opacos (por exemplo iodo), podem ser empregados como agentes de complexação para elementos geralmente empregados em técnicas de imageamento para diagnósticos, tais como gadolínio por exemplo (RMN), tecnécio (técnicas de varredura).

Com base nesta aplicação em diagnóstico, os compostos de
20 acordo com a presente invenção são também úteis para a prevenção das doenças indicadas acima.

A invenção será ilustrada agora com maiores detalhes por meio de Exemplos não limitantes.

EXEMPLOS

25 EXEMPLO 1 - PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) DE ACORDO COM O ESQUEMA 1 SINTÉTICO

A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 minuto, o 4-metóxi-1-naftalenilamina (600 mg, 3,5 mmols) dissolvido em tolueno (1,5 ml) e metil-4-bromobenzoato (615 mg, 2,9 mmols) foram adicionados, o septo foi removido, e carbonato de cézio (1,31 g, 4,0 mmols) foi adicionado. Tolueno adicional (7 ml) foi adicionado, em seguida o frasco foi retampado com o septo, e purgado novamente com argônio. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação durante 24 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada, e concentrada a vácuo. O produto bruto (980 mg) foi em seguida purificado através de cromatografia de coluna (acetato de etila/n-hexano 1:1 como eluente) para obter-se 820 mg (77%) de **ST3244** puro. Ponto de fusão 168 - 170°C (benzeno); IR: ν 3300 (NH), cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,89 (s, 3H, COOCH_3), 4,08 (s, 3H, OCH_3), 6,03 (s amplo, 1H, NH), 6,45 - 6,71 (m, 2H, benzeno C3-H e C5-H), 6,85 (d, $J = 8,1$ Hz, naftaleno H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, naftaleno H), 7,48 - 7,61 (m, 2H, naftaleno H), 7,85 - 7,96 (m, 3H, naftaleno H e benzeno C2-H e C6-H), 8,35 - 8,41 (m, 1H, naftaleno H).

Os seguintes compostos foram obtidos com o mesmo procedimento informado acima. O tempo de reação, eluente para sistema cromatográfico, produção, ponto de fusão (solvente de recristalização), IR, e dados de RMN são informados para cada derivado.

4-METÓXI-N-FENIL-1-NAFTALENAMINA (ST2173):

21 horas; acetato de etila/n-hexano 1:1; 70%; ponto de fusão 141 - 143°C (cicloexano/n-hexano); IR: ν 3400 (NH), cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3): δ 4,07 (s, 3H, CH_3), 5,75 (s amplo, 1H, NH), 6,75 - 6,90 (m, 4H, naftaleno H e benzeno C2-H e C6-H), 7,15 - 7,25 (m, 3H, benzeno C3-H, C4-H e C5-H), 7,50 - 7,60 (m, 2H, naftaleno H), 8,04 (m, 1H, naftaleno H), 8,33 (m, 1H, naftaleno H).

4-METÓXI-N-(4-METOXIFENIL)-1-NAFTALENAMINA (ST2175):

21 horas; acetato de etila/n-hexano 1:1; 96%; óleo; IR: ν 3380 (NH), cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,81 e 4,04 (2s, 6H, CH_3), 5,90 (s amplo, 1H, NH), 6,74 - 6,85 (m, 6H, naftaleno C2-H e C3-H e benzeno H), 7,51 - 7,58 (m, 2H, naftaleno H), 8,04 (m, 1H, naftaleno H), 8,35 (m, 1H, naftaleno H).

N-(4-METÓXI-1-NAFTIL)-N-(2-METOXIFENIL)AMINA (ST2879):

39 horas; acetato de etila/n-hexano 1:2; 70%; ponto de fusão 108 - 110°C (cicloexano); IR: ν 3395 cm^{-1} (NH); ^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,98 e 4,02 (2s, 6H, CH_3), 6,60 e 6,91 (2m, 2H, benzeno C3-H e C6-H), 6,73 (m, 2H, benzeno C4-H e C5-H), 6,80 (d, 1H, $J_o = 8,1$ Hz, naftaleno C3-H), 7,35 (d, 1H, $J_o = 8,1$ Hz, naftaleno C2-H), 7,48 (m, 2H, naftaleno C6-H e C7-H), 7,98 e 8,30 (2m, 2H, naftaleno C5-H e C8-H).

Os derivados seguintes foram obtidos empregando um procedimento similar àquele relatado acima. Alguns reagentes foram empregados em uma relação diferente como explicado abaixo.

N-(5-iodo-2-metoxifenil)-4-metóxi-1-naftalenamina (ST2878):

a reação foi realizada em 1,04 g (6,0 mmols) de 1-metóxi-4-naftalenamina. 19 horas, em seguida BINAP (60 mg, 0,095 mmol), acetato de paládio (20 mg, 0,06 mmol), tolueno (9 ml); 9 horas, em seguida BINAP (120 mg, 0,19 mmol), acetato de paládio (30 mg, 0,13 mmol), tolueno (18 ml); 24 horas, em seguida BINAP (120 mg, 0,19 mmol), acetato de paládio (30 mg, 0,13 mmol), tolueno (18 ml), 2,4-diiodoanisol (1,8 g, 5,0 mmols); 48 horas; cromatografia *instantânea*, acetato de etila/n-hexano 1:20; 18%; óleo; IR: ν 3390 cm^{-1} (NH); ^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,95 e 4,03 (2s, 6H, CH_3), 6,61 (d, 1H, $J_o = 8,3$ Hz, benzeno C3-H), 6,78 (d, 1H, $J_m = 2,0$ Hz, benzeno C6-H), 6,82 (d, 1H, $J_o = 8,1$ Hz, naftaleno C3-H), 7,01 (dd, 1H, $J_o = 8,3$ Hz, $J_m = 2,0$ Hz, benzeno C4-H), 7,34 (d, 1H, $J_o = 8,1$ Hz, naftaleno C2-H), 7,50 (m, 2H, naftaleno C6-H e C7-H), 7,92 e 8,31 (2m, 2H, naftaleno C5-H e C8-H).

4-METÓXI-3-METILBENZOATO-1-IL(4-METÓXI-1-NAFTIL)AMINA

(ST3245):

Realizado em 4-metóxi-1-naftalenamina (1,6 g, 9,1 mmols), empregando-se ($\pm$) BINAP (470 mg, 0,76 mmol), acetato de paládio (120 mg, 0,51 mmol) a 120°C. 24 horas; acetato de etila/n-hexano 1:1; 97%; óleo; IR: ν 3320 (NH), 1695 (CO) cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,88 (s, 3H, OCH_3), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 4,04 (s, 3H, OCH_3), 5,60 (s amplo, 1H, NH), 6,79 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, naftaleno H), 6,88 (m, 2H, benzeno C3-H e C4-H), 7,22 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, naftaleno H), 7,34 (m, 1H, benzeno C6-H), 7,50 - 7,58 (m, 2H, nafta-

leno H), 7,99 e 8,34 (2m, 2H, naftaleno).

N-(4-METOXIFENIL)-4-NITRONAFTALEN-1-AMINA (ST3451):

Um frasco seco foi purgado com argônio e carregado com ($\pm$) BINAP (50 mg, 0,08 mmol) e tampado com um septo de borracha. O frasco
5 foi purgado com argônio e dioxano (7,5 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 100°C com agitação até que o BINAP dissolvesse. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, o septo foi removido, e acetato de paládio (13 mg, 0,055 mmol) foi adicionado. O frasco foi retampado com o septo e em seguida purgado com argônio. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 minuto, o 1-amino-4-nitro-naftaleno (500 mg, 2,7
10 mmols) e uma solução de 4-bromo-anisol (410 mg, 2,2 mmols) dissolvida em dioxano (2 ml) foram adicionados, o septo foi removido, e carbonato de céσιο (1,00 g, 3,08 mmols) foi adicionado. Dioxano adicional (6 ml) foi adicionado, em seguida o frasco foi retampado com o septo, e purgado novamente com argônio. A mistura foi aquecida para 100°C sob agitação durante 21 horas e
15 15 minutos. Uma solução de ($\pm$) BINAP (50 mg, 0,08 mmol) e acetato de paládio (13 mg, 0,055 mmol) dissolvida em dioxano (7,5 ml) foi adicionada e agitada a 100°C durante 4 horas e 30 minutos. Uma solução de ($\pm$) BINAP (50 mg, 0,08 mmol) e acetato de paládio (13 mg, 0,55 mmol) dissolvida em dioxano (7,5 ml) foi adicionada e agitada a 100°C durante 3 dias. Uma solução de ($\pm$) BINAP (50 mg, 0,08 mmol) e acetato de paládio (13 mg, 0,055
20 mmol) dissolvida em dioxano (7,5 ml) foi adicionada e agitada a 100°C durante 24 horas. Uma solução de ($\pm$) BINAP (50 mg, 0,08 mmol) e acetato de paládio (13 mg, 0,055 mmol) dissolvida em dioxano (7,5 ml) foi adicionada e agitada a 100°C durante 20 horas. Uma solução de ($\pm$) BINAP (50 mg, 0,08
25 mmol) e acetato de paládio (13 mg, 0,055 mmol) dissolvida em dioxano (7,5 ml) foi adicionada e agitada a 100°C durante 24 horas. Uma solução de ($\pm$) BINAP (50 mg, 0,08 mmol) e acetato de paládio (13 mg, 0,055 mmol) dissolvida em dioxano (7,5 ml) foi adicionada e agitada a 100°C durante 16 horas.
30 Uma solução de ($\pm$) BINAP (50 mg, 0,08 mmol) e acetato de paládio (13 mg, 0,055 mmol) dissolvida em dioxano (7,5 ml) foi adicionada e agitada a 100°C durante 4 horas e 30 minutos. A mistura foi resfriada para a temperatura

ambiente, diluída com metanol, filtrada, e concentrada a vácuo. O produto bruto (2,86 g) foi purificado através de cromatografia de coluna (Clorofórmio como eluente) para obter-se 220 mg (38%) de **ST3451** puro; IR: ν 3365 (NH), cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 3,93(s, 3H, CH_3), 6,77 (s amplo, 1H, NH), 6,85 (m, 1H, naftaleno H), 7,05 (d, 2H, $J_o = 8,8$ Hz, benzeno C3-H e C5-H), 7,30 (d, 2H, $J_o = 8,8$ Hz, benzeno C2-H e C6-H), 7,67 e 7,81 (2m, 2H, naftaleno C6-H e C7-H), 8,08, 8,39 e 9,07 (3m, 3H, C2-H, C5-H e naftaleno de C8-H).

ETAPA III - PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-[(2-HIDRÓXI-1-NAFTIL)AMINO]BENZÓICO (ST1973).

Uma solução de 4-(4-metóxi-1-naftalenilamino)benzoato de metila (**ST3244**) (763 mg, 2,4 mmols) em diclorometano (27 ml) foi adicionada em gotas à BBr_3 a 1M (12,6 ml, 12,6 mmols) no mesmo solvente a -45°C , sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 15 horas na mesma temperatura, e em seguida tratada com água (50 ml). A mistura foi extraída com éter de etila (3 x 50 ml) e os extratos orgânicos foram coletados, lavados com salmoura (3 x 100 ml) e secados. A evaporação do solvente produziu um produto bruto que foi cromatografado (acetato de etila/n-hexano 9:2 como eluente) para fornecer **ST1973** puro, 301 mg, 45%; ponto de fusão $214 - 217^\circ\text{C}$ (tolueno); IR: ν 3360 (OH, NH), 2800 (COOH) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 6,63 (d, 2H, $J_o = 8,7$ Hz, benzeno C3-H e C5-H), 6,92 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, naftaleno H), 7,27 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, naftaleno H), 7,50 (m, 2H, naftaleno H), 7,69 (d, 2H, $J_o = 8,7$ Hz, benzeno C2-H e C6-H), 7,85 (m, 1H, naftaleno H), 8,20 (m, 1H, naftaleno H), 8,45 (s amplo, 1H, NH), 10,20 (s amplo, 1H, OH), 12,15 (s amplo, 1H, COOH).

ÁCIDO 2-HIDRÓXI-5-[(4-HIDRÓXI-1-NAFTIL) AMINO]BENZÓICO (ST3717)

Uma solução de éster de metila de ácido 2-metóxi-5-(4-metóxi-1-naftalenilamino)benzóico **ST3245** (500 mg, 1,5 mmol) em diclorometano (18 ml) foi adicionada em gotas à BBr_3 a 1M (7,8 ml, 7,8 mmols) no mesmo solvente a -45°C , sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 1 hora na mesma temperatura, em seguida aquecida a temperatura ambiente e agitada durante 15 horas. Depois do tratamento com água (50 ml), a mistu-

ra foi extraída com éter de etila (3 x 50 ml) e os extratos orgânicos foram coletados, lavados com salmoura (3 x 100 ml) e secados. A evaporação do solvente produziu um produto bruto (300 mg) que foi cromatografado (acetato de etila como eluente) para fornecer **ST3717** puro (75 mg, 17%); ponto de fusão 175°C dec; IR: ν 3350 (OH, NH), 3000 (COOH) 1635 (CO) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 6,73 (d, 1H, $J_o = 8,7$ Hz, benzeno C3-H), 6,82 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, naftaleno H), 6,97 (dd, 1H, $J_o = 8,7$ Hz, $J_m = 2,7$ Hz, benzeno C4-H), 7,05 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, naftaleno H), 7,20 (d, 1H, $J_m = 2,7$ Hz, benzeno C6-H), 7,44 - 7,49 (m, 2H, naftaleno C6-H e C7-H), 7,99 (m, 1H, naftaleno H), 8,15 (m, 1H, naftaleno H), 9,85 (s amplo, 3H, OH, COOH e NH).

CLORIDRATO DE ÁCIDO 2-HIDRÓXI-5-[(4-HIDRÓXI-1-NAFTIL)AMINO]BENZÓICO (ST2511).

Cloreto de acetila (50 mg, 0,6 mmol) foi adicionado cuidadosamente em metanol (1 ml) resfriado a 0°C, sob corrente de argônio. Em seguida, uma solução de **ST3717** (420 mg, 1,8 mmol) em metanol (13 ml) foi adicionada em gotas enquanto a solução clorídrica era agitada suavemente. Após 15 minutos a solução foi concentrada, éter isopropílico (50 ml) foi adicionado e a suspensão foi agitada a 0°C durante 10 minutos. O precipitado que se formou foi filtrado, lavado com metanol frio (1 ml) e em seguida com éter isopropílico (3 x 2 ml) para produzir **ST2511** (80 mg, 40%). Ponto de fusão 220°C dec.

ETAPA IV - PREPARAÇÃO DE 4-ANILINO-1-NAFTOL (ST2176).

Uma solução de 4-metóxi-N-fenil-1-naftalenamina (ST2173) (600 mg, 2,4 mmols) em diclorometano (27 ml) foi adicionada em gotas à BBr_3 a 1M (12,6 ml, 12,6 mmols) no mesmo solvente a -45°C, sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 15 horas na mesma temperatura, e em seguida tratada com água (50 ml). A mistura foi extraída com éter de etila (3 x 50 ml) e os extratos orgânicos foram coletados, lavados com salmoura (3 x 100 ml) e secados. A evaporação do solvente produziu um produto bruto (630 mg) que foi cromatografado (acetato de etila/n-hexano 1:3 como eluente) para fornecer **ST2176** puro (490 mg, 88%). Óleo; IR: ν 3375 (OH, NH) cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3): δ 5,30 e 5,65 (2s amplo, 2H, OH e NH), 6,75 -

6,87 (m, 4H, naftaleno H e benzeno C2-H e C6-H), 7,15 - 7,30 (m, 3H, benzeno C3-H, C4-H e C5-H), 7,50 - 7,57 (m, 2H, naftaleno H), 8,05 (m, 1H, naftaleno H), 8,25 (m, 1H, naftaleno H).

Os derivados seguintes foram obtidos com o mesmo procedimento informado acima.

4-(4-HIDROXIANILINO)-1-NAFTOL (ST2177)

Os solventes empregados para a preparação de ST2177 foram purgados com argônio. O composto decompôs-se parcialmente durante a cromatografia. 15 horas; acetato de etila/n-hexano 1:1; 100%; ponto de fusão 74°C dec; IR: ν 3350 (OH, NH) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 6,55 - 7,00 (m, 7H, naftaleno H, benzeno H e NH), 7,38 - 7,47 (m, 2H, naftaleno H), 7,95 - 8,13 (m, 2H, naftaleno H), 8,67 e 9,67 (2s amplo, 2H, OH).

4-[(4-HIDRÓXI-1-NAFTIL)AMINO]BENZOATO DE METILA (ST2178):

15 horas; acetato de etila/n-hexano 1:2; 58%; ponto de fusão 188 - 190°C (benzeno/n-hexano); IR: ν 3370 (NH, OH), 1680 (CO) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 3,73 (s, 3H, CH_3), 6,60 - 6,67 (m, 2H, benzeno C3-H e C5-H), 6,89 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, naftaleno H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, naftaleno H), 7,44 - 7,48 (m, 2H, naftaleno H), 7,66 - 7,71 (m, 2H, naftaleno H), 7,68 (m, 2H, benzeno C2-H e C6-H), 7,82 (m, 1H, naftaleno H), 8,17 (m, 1H, naftaleno H), 8,50 (s amplo, 1H, NH), 10,18 (s amplo, 1H, OH).

ETAPA V - PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(4-METÓXI-1-NAFTIL)AMINO]BENZÓICO (ST1972)

Uma solução de **ST3244** (500 mg, 1,5 mmol) e NaOH a 1N (3,7 ml) em THF/etanol 1:1 (20 ml) foi refluxada durante 3,5 horas enquanto sendo agitada. Em seguida a mistura foi despejada sobre gelo picado e extraída com acetato de etila (30 ml). A camada aquosa foi tratada com HCl a 1N até pH 3 e em seguida extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos foram coletados, lavados com salmoura (3 x 100 ml), secados e o solvente foi removido para produzir **ST1972** (240 mg, 50%). Ponto de fusão 153 a 154°C (isopropanol); IR: ν 3400 (NH), 3000 (OH), 1650 (CO) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 4,01 (s, 3H, CH_3), 6,70 (d, 2H, $J_o = 8,5$ Hz, benzeno C3-H e C5-H), 7,01 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, naftaleno C3-H), 7,39 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz,

naftaleno C2-H), 7,55 (m, 2H, naftaleno C6-H e C7-H), 7,71 (d, 2H, $J_o = 8,5$ Hz, benzeno C2-H e C6-H), 7,90 (m, 1H, naftaleno H), 8,20 (m, 1H, naftaleno H), 8,54 (s amplo, 1H, NH).

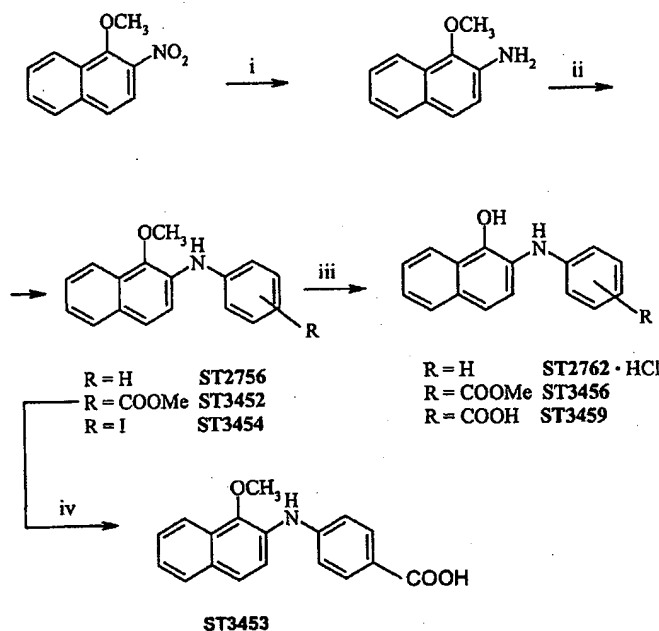
Os seguintes derivados foram obtidos com um procedimento similar.

ÁCIDO 2-METÓXI-5-[(4-METÓXI-1-NAFTIL)AMINO]BENZÓICO (ST2174):

3,5 horas; 50%; ponto de fusão 153 a 154°C (isopropanol); IR: ν 3300 (NH), 3160 (OH), 1690 (CO) cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,97 (s, 3H, OCH_3), 6,91 - 6,98 (m, 3H, naftaleno H e benzeno C3-H e C4-H), 7,16 (m, 1H, benzeno C2-H), 7,21 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, naftaleno H), 7,53 (m, 2H, naftaleno H), 7,76 (s amplo, 1H, NH), 8,05 e 8,20 (2m, 2H, naftaleno H), 12,50 (s amplo, 1H, OH).

EXEMPLO 2 - PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) DE ACORDO COM O ESQUEMA 2 SINTÉTICO

Esquema 2



Reagentes e Condições:

- i) H_2 4,2184 kg/cm 2 (60 psi), pd/c a 10% acetato de etila,
- ii) aleto de arila, Cs_2CO_3 pd (Oac) $_2$ () BINAP tolueno,
- iii) BBr_3 CH_2Cl_2 -45° 0,5 hora.; acetilcloreto, metanol, 0°C, 15 minutos (ST2762)
- iv) NaOH, EtOH, THF refluxo

ETAPA I - PREPARAÇÃO DE 1-METÓXI-2-NAFTALENAMINA.

1-Metóxi-2-naftalenamina foi obtido com o mesmo procedimento relatado para 4-metóxi-1-naftalenamina empregando-se 1-metóxi-2-nitronaftaleno (3,70 g, 18,0 mmols) como material de partida. O 1-metóxi-2-naftilenamina (3,12 g, 100%) obtido foi empregado para a próxima reação sem purificação adicional.

ETAPA II - PREPARAÇÃO DE (1-METÓXI-2-NAFTIL)FENILAMINA (ST2756).

Um frasco seco foi purgado com argônio e carregado com ($\pm$) BINAP (70 mg, 0,11 mmol) e tampado com um septo de borracha. O frasco foi purgado com argônio e tolueno (9,7 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação até que o BINAP dissolvesse (~1 minuto). A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, o septo foi removido, e acetato de paládio (16 mg, 0,07 mmol) foi adicionado. O frasco foi retampado com o septo e em seguida purgado com argônio (durante ~30 segundos). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 minuto, o 1-metóxi-2-naftalenilamina (600 mg, 3,5 mmols) dissolvido em tolueno (1,5 ml) e bromobenzeno (455 mg, 2,9 mmols) foram adicionados, o septo foi removido, e carbonato de cézio (1,31 g, 4,0 mmols) foi adicionado. Tolueno adicional (7 ml) foi adicionado, em seguida o frasco foi retampado com o septo, e purgado novamente com argônio. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação durante 16 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada, e concentrada a vácuo. O produto bruto foi em seguida purificado através de cromatografia de coluna (acetato de etila/n-hexano 1:1 como eluente) para obter-se 854 mg (83%) de ST2756 puro. Ponto de fusão 43 a 45°C (n-hexano); IR: ν 3395 (NH), cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 3,80 (s, 3H, CH₃), 6,85 (m, 1H, benzeno H), 7,07 - 7,65 (m, 8H, naftaleno H e benzeno H), 7,84 (m, 1H, naftaleno H), 7,93 (m, 1H, naftaleno H), 7,99 (m, 1H, naftaleno H).

METIL-4-[(1-METÓXI-2-NAFTIL) AMINO] BENZOATO (ST3452).

Um frasco seco foi purgado com argônio e carregado com ($\pm$) BINAP (210 mg, 0,34 mmol) e tampado com um septo de borracha. O frasco

foi purgado com argônio e tolueno (31 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação até que o BINAP dissolvesse. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, o septo foi removido, e acetato de paládio (50 mg, 0,23 mmol) foi adicionado. O frasco foi retampado com o septo e em seguida purgado com argônio. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 minuto, o 1-metóxi-2-naftalenamina (1,93 g, 11,16 mmols) (vide Esquema 2 Etapa i), dissolvido em tolueno (6 ml) e 4-bromobenzoato de metila (2,00 g, 13,02 mmols), o septo foi removido, e carbonato de cézio (4,24 g, 13,02 mmols) foi adicionado. Tolueno adicional (23 ml) foi adicionado, em seguida o frasco foi retampado com o septo, e purgado novamente com argônio. A mistura foi aquecida para 80°C sob agitação durante 4 horas e 10 minutos. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada, e concentrada a vácuo. O produto bruto (4,06 g) foi em seguida purificado através de cromatografia de coluna (clorofórmio/ acetato de etila 9:1 como eluente) para obter-se 2,78 g (97%) de ST3452 puro. Ponto de fusão 153 a 154°C (ligroína); IR: ν 3327 (NH), 1691 (CO) cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,95 (s, 3H, CH_3), 7,14 (d, 2H, $J_o = 8,8$ Hz, benzeno C2-H e C6-H), 7,44 - 7,48 (m, 1H, naftaleno H), 7,55 - 7,59 (m, 1H, naftaleno H), 7,64 - 7,69 (m, 2H, naftaleno H), 8,03 (d, 2H, $J_o = 8,8$ Hz, benzeno C3-H e C5-H), 8,10 (m, 1H, naftaleno H).

N-(4-IODOFENIL)-1-METOXINAFTALEN-2-AMINA (ST3454).

Um frasco seco foi purgado com argônio e carregado com ($\pm$) BINAP (125 mg, 0,20 mmol) e tampado com um septo de borracha. O frasco foi purgado com argônio e tolueno (19 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação até que o BINAP dissolvesse. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, o septo foi removido, e acetato de paládio (30 mg, 0,135 mmol) foi adicionado. O frasco foi retampado com o septo e em seguida purgado com argônio. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 minuto, 1-metóxi-2-naftalenamina (1,12 g, 6,5 mmols) (vide Esquema 2 Etapa i), dissolvido em tolueno (4 ml) e 1,4-diiodobenzeno (1,78 g, 5,4 mmols), o septo foi removido, e carbonato de cézio (2,46 g, 7,56 mmols) foi adicionado. Tolueno adicional (15 ml) foi adicionado, em seguida

o frasco foi retampado com o septo, e purgado novamente com argônio. A mistura foi aquecida para 80°C sob agitação durante 19 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada, e concentrada a vácuo. O produto bruto (3,72 g) foi purificado através de cromatografia de coluna (clorofórmio/éter de petróleo 1:1 como eluente) para obter-se 740 mg (37%) de ST3454 puro; ponto de fusão 83 a 84°C (n-hexano); IR: ν 3327 (NH) cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,96 (s, 3H, CH_3), 6,97 (d, 2H, $J_o = 8,8$ Hz, benzeno C2-H e C6-H), 7,40 - 7,43 (m, 1H, naftaleno H), 7,55 (d, 2H, $J_o = 8,8$ Hz, benzeno C3-H e C5-H), 7,57 (m, 1H, naftaleno H), 7,85 e 7,07 (2m, 2H, naftaleno H).

ETAPA III - PREPARAÇÃO DE CLORETO DE 1-HIDRÓXI-N-FENILNAFTALEN-2-AMÍNIO (ST2762)

Uma solução de 1-Metóxi-N-fenil-2-naftalenamina (ST2756) (705 mg, 2,4 mmols) em diclorometano (27 ml) foi adicionada em gotas à BBr_3 a 1M (12,6 ml, 12,6 mmols) no mesmo solvente a -45°C, sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 30 minutos na mesma temperatura, e em seguida tratada com água (50 ml). A mistura foi extraída com éter de etila (3 x 50 ml) e os extratos orgânicos foram coletados, lavados com salmoura (3 x 100 ml) e secados. A evaporação do solvente produziu um produto bruto (630 mg), que foi cromatografado (acetato de etila/n-hexano 1:3 como eluente) para fornecer 571 mg puros, 88%.; cloreto de acetila (150 mg, 1,9 mmol) foi adicionado cuidadosamente em metanol (3 ml) resfriado a 0°C, sob corrente de argônio. Em seguida, uma solução do produto puro (420 mg, 1,8 mmol) em metanol (3 ml) foi adicionada em gotas enquanto a solução de cloridrato era agitada suavemente. Após 15 minutos a solução foi concentrada, éter isopropílico (17 ml) foi adicionado e a suspensão foi agitada a 0°C durante 10 minutos. O precipitado que se formou foi filtrado, lavado com metanol frio (1 ml) e em seguida com éter isopropílico (3 x 2 ml) para produzir (170 mg, 33,5%) di **ST2762**. Ponto de fusão > 300°C; IR: ν 3150 (NH e OH) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 6,70 (m, 1H, benzeno H), 6,81 - 6,88 (m, 2H, benzeno H), 7,07 - 7,16 (m, 2H, naftaleno H), 7,31 - 7,42 (m, 4H, benzeno H e naftaleno H), 7,77 (m, 1H, naftaleno H), 8,11 (m, 1H, naftaleno H).

4-[(1-HIDRÓXI-2-NAFTIL) AMINO]BENZOATO DE METILA (ST3456)

ÁCIDO 4-[(1-HIDRÓXI-2-NAFTIL)AMINO]BENZÓICO (ST3459)

Uma solução de ST3452 (1,46 g, 4,75 mmols) em diclorometano (54 ml) foi adicionada em gotas à solução de Diclorometano de BBr₃ a 1M (23,7 ml, 23,7 mmols) a -45°C, sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 19 horas e 40 minutos na mesma temperatura e também 35 minutos a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água (100 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 100 ml); as camadas orgânicas foram coletadas, lavadas com salmoura (3 x 100 ml), secadas e concentradas à vácuo obtendo-se um produto bruto (1,02 g), que foi purificado através de cromatografia de coluna (acetato de etila/n-hexano 1:1 como eluente) para fornecer **ST3456** (610 mg) com as mesmas impurezas e **ST3459** puro (460 mg). **ST3459**: Ponto de fusão 210 (dec)°C (MeOH); IR: ν 3426 (OH, COOH), 3353 (NH), 1654 (CO) cm⁻¹; ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 6,78 - 6,80 (m, 2H, benzeno C2-H e C6-H), 7,33 - 7,36 (m, 1H, naftaleno H), 7,42 - 7,50 (m, 3H, naftaleno H), 7,74 - 7,77 (m, 2H, benzeno C3-H e C5-H), 7,84 - 7,86 (m, 1H, naftaleno H), 8,18 (s amplo, 1H, NH), 8,19 - 8,21 (m, 1H, naftaleno H), 9,40 (s amplo, 1H, OH), 12,20 (s amplo, 1H, COOH).

ST3456 impuro foi purificado através de cromatografia de coluna (acetona/n-hexano 1:4 como eluente) obtendo-se **ST3456** puro (500 mg). Ponto de fusão 175 a 176°C (tolueno); IR: ν 3334 (OH e NH), 1684 (CO) cm⁻¹; ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 3,79 (s, 3H, CH₃), 6,79 (d, 2H, benzeno H), 6,64 (m, 1H, benzeno H), 7,17 (m, 1H, naftaleno H), 7,28 - 7,31 (m, 2H, naftaleno H), 7,39 (m, 1H, J_o = 8,8 Hz, benzeno C2-H e C6-H), 7,35 (m, 1H, naftaleno H), 7,45 - 7,51 (m, 3H, naftaleno H), 7,77 (m, 1H, J_o = 8,8 Hz, benzeno C3-H e C5-H), 7,85 e 8,21 (2m, 2H, naftaleno H), 8,25 (s amplo, 1H, NH), 9,40 (s amplo, 1H, OH).

ETAPA IV - PREPARAÇÃO DE:

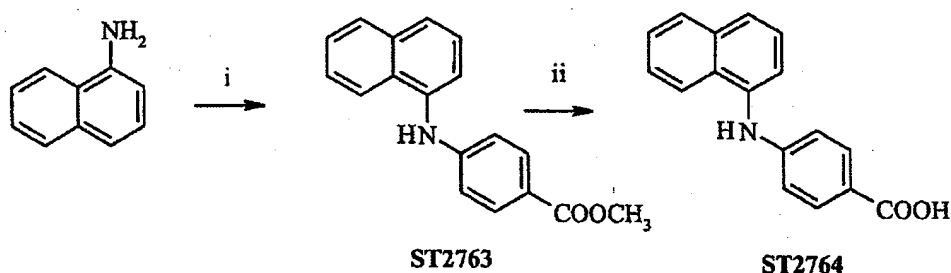
ÁCIDO 4-[(1-METÓXI-2-NAFTIL)AMINO]BENZÓICO (ST3453).

Uma solução de **ST3452** (700 mg, 2,3 mmols) e NaOH a 1N (5,75 ml) em THF/etanol 1:1 foi refluxada durante 1 hora e 40 minutos sob agitação. Em seguida a mistura foi despejada sobre gelo picado e extraída

com acetato de etila (1 x 20 ml). A camada aquosa foi tratada com HCl a 1N e em seguida extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). Os extratos orgânicos foram coletados, lavados com salmoura (3 x 100 ml), secados e o solvente foi removido para produzir **ST3453** (700 mg, 100%); ponto de fusão 233 a 235°C (EtOH); IR: ν 3403 (COOH e NH), 1691 (CO) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 3,80 (s, 3H, CH_3), 7,01 (d, 2H, $J_o = 8,6$ Hz, benzeno C2-H e C6-H), 7,46 - 7,59 (m, 1H, naftaleno H), 7,72 (m, 1H, naftaleno H), 7,82 (d, 2H, $J_o = 8,6$ Hz, benzeno C3-H e C5-H 7,64 - 7,69), 7,93 e 8,08 (2m, 2H, naftaleno H), 8,59 (s amplo, 1H, NH), 12,32 (s amplo, 1H, COOH).

10 EXEMPLO 3 - PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) DE ACORDO COM O ESQUEMA 3 SINTÉTICO:

Esquema 3



Reagentes e Condições:

- i) 4-Br-benzoato de metila Cs_2CO_3 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ($\pm$) BINAP tolueno, 80°C 16 ho-ras;
- ii) NaOH a 1N, THF/etanol 1:1, refluxo 3 horas.

ETAPA I - PREPARAÇÃO DE 4-(1-NAFTILAMINO)BENZOATO DE METILA (ST2763)

Um frasco seco foi purgado com argônio e carregado com ($\pm$) BINAP (70 mg, 0,11 mmol) e tampado com um septo de borracha. O frasco foi purgado com argônio e tolueno (9,7 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação até que o BINAP dissolvesse (~1 minuto). A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, o septo foi removido, e acetato de paládio (16 mg, 0,07 mmol) foi adicionado. O frasco foi retampa-

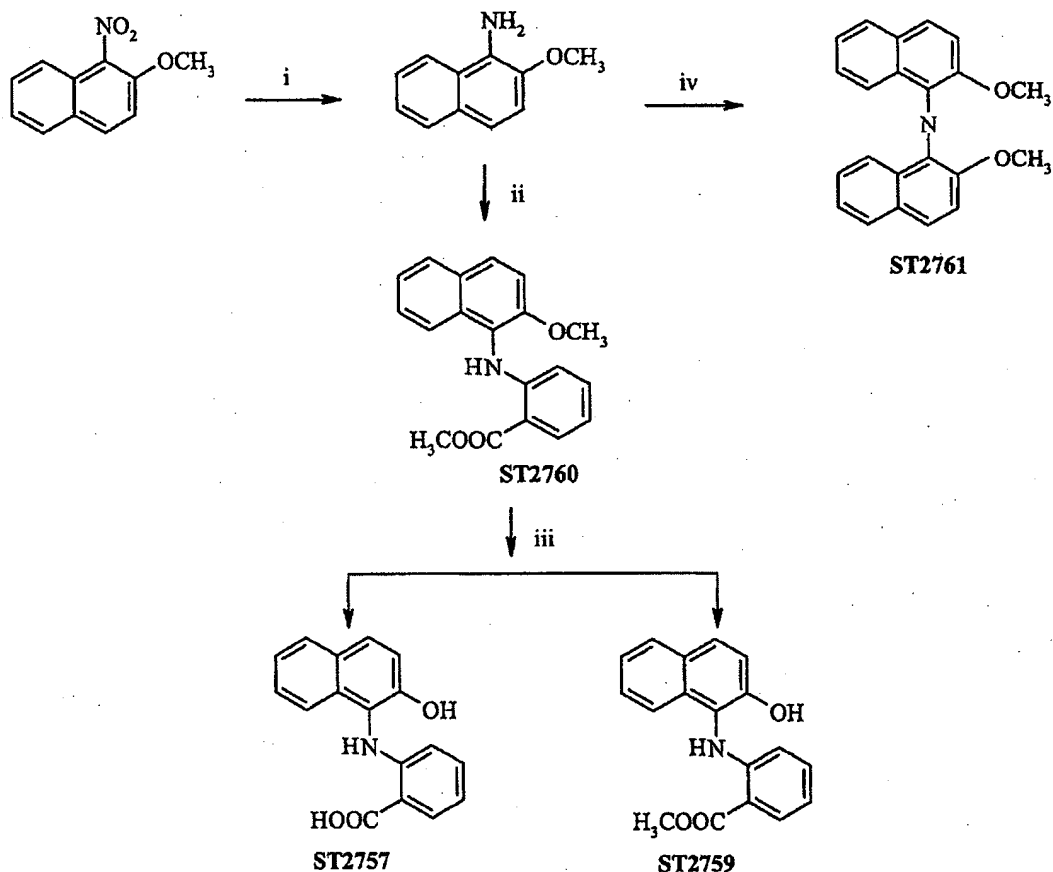
do com o septo e em seguida purgado com argônio (durante ~30 segundos). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 minuto, o 1-naftalenilamina (600 mg, 3,5 mmols) dissolvido em tolueno (1,5 ml) e metil-4-bromobenzoato (623 mg, 2,9 mmols) foram adicionados, o septo foi removido, e carbonato de cézio (1,31 g, 4,0 mmols) foi adicionado. Tolueno adicional (7 ml) foi adicionado, em seguida o frasco foi retampado com o septo, e purgado novamente com argônio. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação durante 16 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada, e concentrada a vácuo. O produto bruto foi em seguida purificado através de cromatografia de coluna (clorofórmio/éter de petróleo 3:1 como eluente) para obter-se 771 mg (96%) de ST2763 puro. Ponto de fusão 130 a 132°C (tolueno); IR: ν 3340 (NH), 1694 (CO) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 3,79 (s, 3H, CH_3), 6,95 (m, 2H, benzeno C3-H e C5-H), 7,45 - 7,60 (m, 4H, naftaleno H), 7,73 (m, 1H, naftaleno H), 7,79 (m, 2H, benzeno C2-H e C6-H), 7,98 (m, 1H, naftaleno H), 8,06 (m, 1H, naftaleno H), 8,88 (s amplo, 1H, NH).

ETAPA II – ÁCIDO 4-(1-NAFTILAMINO)BENZÓICO (ST2764)

Uma solução de **ST2763** (415 mg, 1,5 mmol) e NaOH a 1N (3,7 ml) em THF/etanol 1:1 (20 ml) foi refluxada durante 3 horas enquanto sendo agitada. Em seguida a mistura foi despejada sobre gelo picado e extraída com acetato de etila (30 ml). A camada aquosa foi tratada com HCl a 1N até pH 3 e em seguida extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos foram coletados, lavados com salmoura (3 x 100 ml), secos e o solvente foi removido para produzir ST2764 232 mg (59%). Ponto de fusão 227 a 229°C (tolueno); IR: (3390 (NH), 2900 (OH), 1670 (CO) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 6,95 (m, 2H, benzeno C3-H e C5-H), 7,46 - 7,60 (m, 4H, naftaleno H), 7,72 (m, 1H, naftaleno H), 7,78 (m, 2H, benzeno C2-H e C6-H), 7,96 (m, 1H, naftaleno H), 8,07 (m, 1H, naftaleno H), 8,81 (s amplo, 1H, NH), 12,29 (s amplo, 1H, OH).

EXEMPLO 4 - PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) DE ACORDO COM O ESQUEMA 4 SINTÉTICO

Esquema 4



Reagentes e Condições:

i) H₂ 413,68 Kpa (4,2184 kg/cm²), pd/C a 10% acetato de etila, temperatura ambiente 4 horas;ii) 2-Br-benzoato de metila Cs₂CO₃ pd (OAc)₂ () BINAP tolueno, 80°C 15,5 horas;iii) BBr₃ CH₂Cl₂ -45°C 19,5 horas e em seguida temperatura ambiente 23 minutos.iv) 2-metóxi-1-bromo-naftaleno, Cs₂CO₃ pd (OAc)₂ () BINAP tolueno, 80°C;ETAPA I - PREPARAÇÃO DE 2-METÓXI-1-NAFTALENAMINA.

2-Metóxi-1-naftalenamina foi obtido com o mesmo procedimento relatado acima, (etapa i, esquema 1), empregando 2-metóxi-1-nitronaftaleno (3,00 g, 14,8 mmols) como material de partida. O 2-metóxi-1-naftilenamina (2,6 g, 100%) obtido foi empregado para a próxima reação sem purificação adicional.

ETAPA II - PREPARAÇÃO DE METIL-2-(2-METÓXI-1-NAFTALENILAMINO)BENZOATO (ST2760).

Um frasco seco foi purgado com argônio e carregado com (±) BINAP (70 mg, 0,11 mmol) e tampado com um septo de borracha. O frasco

foi purgado com argônio e tolueno (9,7 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação até que o BINAP dissolvesse (~1 minuto). A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, o septo foi removido, e acetato de paládio (16 mg, 0,07 mmol) foi adicionado. O frasco foi retampado com o septo e em seguida purgado com argônio (durante ~30 segundos). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 minuto, o 2-metóxi-1-naftalenilamina (606 mg, 3,5 mmols) dissolvido em tolueno (1,5 ml) e metil-2-bromobenzoato (615 mg, 2,9 mmols) foram adicionados, o septo foi removido, e carbonato de cézio (1,31 g, 4,0 mmols) foi adicionado. Tolueno adicional (7 ml) foi adicionado, em seguida o frasco foi retampado com o septo, e purgado novamente com argônio. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação durante 15,5 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada, e concentrada a vácuo; o produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna (acetato de etila/n-hexano 1:5) para obter-se **ST2760** 890 mg 100%; ponto de fusão 144 a 146°C (ciclohexano); IR: ν 3321 (NH), 1681 (CO) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 3,86 (s, 3H, CH_3), 3,89 (s, 3H, CH_3), 6,09 (m, 1H, benzeno H), 6,66 (m, 1H, benzeno H), 7,18 (m, 1H, naftaleno H), 7,35 - 7,45 (m, 2H, benzeno H e naftaleno H), 7,57 (m, 1H, naftaleno H), 7,68 (m, 1H, benzeno H), 7,88 - 7,95 (m, 3H, naftaleno H), 9,17 (s amplo, 1H, NH).

ETAPA III - PREPARAÇÃO DE 2-[(2-HIDRÓXI-1-NAFTIL)AMINO]BENZOATO DE METILA (ST2759) E ÁCIDO 2-[(2-HIDRÓXI-1-NAFTIL)AMINO]BENZÓICO (ST2757)

Uma solução de **ST2760** (736 mg, 2,4 mmols) em diclorometano (27 ml) foi adicionada em gotas à BBr_3 a 1M (12,6 ml, 12,6 mmols) no mesmo solvente a -45°C, sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 19,5 horas na mesma temperatura, e em seguida aquecida a temperatura ambiente e agitada durante 23 minutos; e em seguida tratada com água (50 ml). A mistura foi extraída com éter de etila (3 x 50 ml) e os extratos orgânicos foram coletados, lavados com salmoura (3 x 100 ml) e secados. A evaporação do solvente produziu um produto bruto, que foi cromatografado (acetato de etila/n-hexano 1:2 como eluente); primeiramente elui **ST2759**, 316

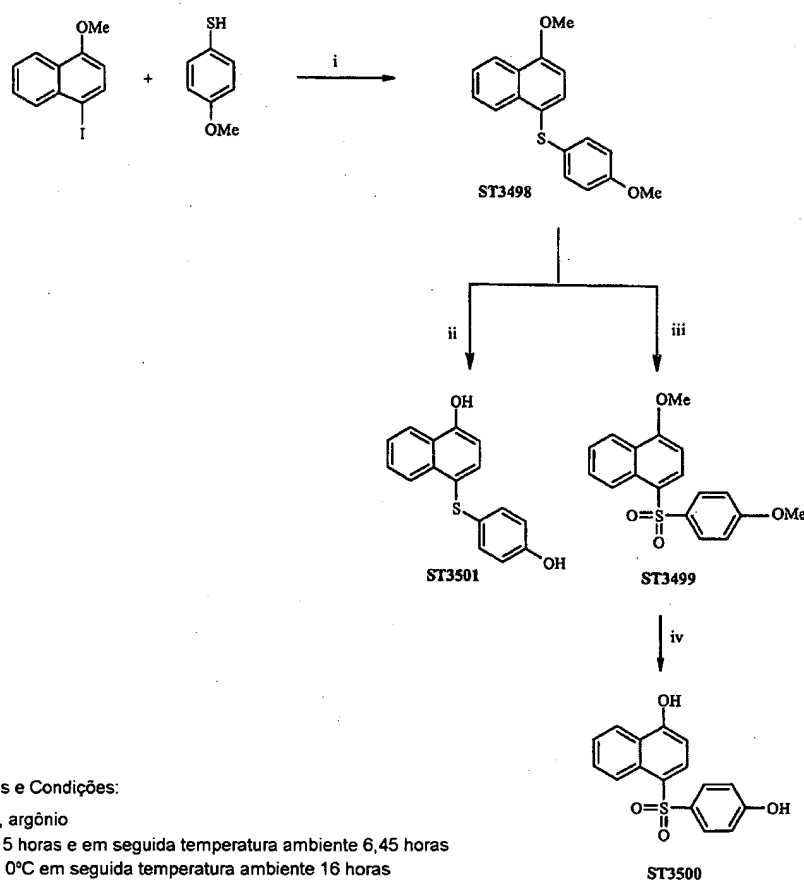
mg, 45%; ponto de fusão 157 a 158°C (cicloexano); IR: ν 3407 (OH), 3319 (NH), 1681 (CO) cm^{-1} ; 19,5 horas; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 3,88 (s, 3H, CH_3), 6,10 (m, 1H, benzeno H), 6,64 (m, 1H, benzeno H), 7,17 (m, 1H, naftaleno H), 7,28 - 7,31 (m, 2H, naftaleno H), 7,39 (m, 1H, benzeno H), 7,62 (m, 1H, benzeno H), 7,77 (m, 1H, naftaleno H), 7,84 - 7,95 (m, 2H, naftaleno H), 9,05 (s amplo, 1H, NH), 9,78 (s amplo, 1H, OH). Eluição adicional forneceu **ST2757**, 368 mg 55%; ponto de fusão 215 a 216°C (tolueno); IR: ν 3361 (OH, COOH), 3325 (NH), 1659 (CO) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 6,09 (m, 1H, benzeno H), 6,62 (m, 1H, benzeno H), 7,14 (m, 1H, naftaleno H), 7,28 - 7,31 (m, 2H, naftaleno H), 7,39 (m, 1H, benzeno H), 7,62 (m, 1H, benzeno H), 7,75 (m, 1H, naftaleno H), 7,83 - 7,89 (m, 2H, naftaleno H), 9,28 (s amplo, 1H, NH), 9,76 (s amplo, 1H, OH), 12,86 (s amplo, 1H, COOH).

ETAPA IV - PREPARAÇÃO DE 2-METÓXI-N-(2-METÓXI-1-NAFTIL)NAFTALEN-1-AMINA (ST2761)

Um frasco seco foi purgado com argônio e carregado com ($\pm$) BINAP (200 mg, 0,323 mmol) e tampado com um septo de borracha. O frasco foi purgado com argônio e tolueno (29 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação até que o BINAP dissolvesse (~1 minuto). A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, o septo foi removido, e acetato de paládio (50 mg, 0,218 mmol) foi adicionado. O frasco foi retampado com o septo e em seguida purgado com argônio. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 minuto, o 2-metoxinaftalen-1-il-amina (1,81 g, 10,5 mmols) dissolvido em tolueno (4,5 ml) e 2-metóxi-1-bromonaftaleno (2,07 g, 8,73 mmols) foram adicionados, o septo foi removido, e carbonato de cézio (3,98 g, 12,2 mmols) foi adicionado. Tolueno adicional (21,2 ml) foi adicionado, em seguida o frasco foi retampado com o septo, e purgado novamente com argônio. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação durante 20 horas. O ($\pm$) BINAP (200 mg, 0,323 mmol), acetato de paládio (50 mg, 0,218 mmol) e tolueno (29 ml) foram adicionados. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação durante 15 horas. O ($\pm$) BINAP (200 mg, 0,323 mmol), acetato de paládio (50 mg, 0,218 mmol) e tolueno (29 ml) foram adicionados. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação du-

- rante 24 horas. O ($\pm$) BINAP (200 mg, 0,323 mmol), acetato de paládio (50 mg, 0,218 mmol) e tolueno (29 ml) foram adicionados. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação durante 20 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada, e concentrada a vácuo. O
- 5 produto bruto (5,03 g) foi em seguida purificado através de cromatografia de coluna (acetato de etila/n-hexano 1:5 como eluente) para obter-se 1,69 g (59%) de ST2761 puro (Óleo). IR: ν 3380 (NH), cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 3,55 (s, 6H, CH_3), 7,05 (s amplo, 1H, NH), 7,20 - 7,38 (m, 6H, naftaleno H), 7,58 (m, 2H, naftaleno H), 7,81 - 7,93 (m, 4H, naftaleno H).
- 10 EXEMPLO 5 - PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) DE ACORDO COM O SINTÉTICO

Esquema 5



ETAPA I - PREPARAÇÃO DE:

1-METÓXI-4-[(4-METOXIFENIL)TIO]NAFTELENO (ST3498).

Um frasco seco foi carregado com Pd_2dba_3 (130 mg, 0,141

mmol) dissolvido em tolueno desgaseificado (115 ml), tratado com DPEphos (150 mg, 0,282 mmol) e purgado com argônio. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 3 minutos, e em seguida 1-metóxi-4-iodonaftaleno (4 g, 14,1 mmols) e 4-metoxitiofenol (2,02 g, 14,1 mmols, 1,77 ml) foram adicionados sob atmosfera de argônio. *t*-BuOK (1,74 g, 15,5 mmols) foi adicionado e o frasco purgado com argônio. A mistura foi agitada durante 2 horas a 100°C, resfriada para a temperatura ambiente, filtrada em massa de celita e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto (6,19 g) foi purificado através de cromatografia de coluna (n-hexano/acetona 10:1 como eluente) obtendo-se o produto final impuro (3,57g), que foi novamente purificado através de cristalização (n-hexano) obtendo-se 2,70 g (65%) de **ST3498** puro. Ponto de fusão 83 a 85°C (n-hexano); IR: ν 2937 (CH) cm^{-1} ; ^1H -RMN (acetona- d_6): δ 3,78 (s, 3H, CH_3), 4,10 (s, 3H, CH_3), 6,88 (d, 2H, $J_o = 8,86$ Hz, benzeno H), 7,03 (d, 1H, $J_o = 8,01$ Hz, naftaleno C2-H), 7,20 (d, 2H, $J_o = 8,86$ Hz, benzeno H), 7,57 - 7,64 (m, 2H, naftaleno C6-H e C7-H), 7,75 (d, 1H, $J_o = 8,01$ Hz, naftaleno C3-H), 8,34 e 8,40 (2m, 2H, naftaleno C5-H e C8-H).

ETAPA III - PREPARAÇÃO DE:

1-METÓXI-4-[(4-METOXIFENIL) SULFONIL]NAFTALENO (ST3499).

ST3498 (1 g, 3,4 mmols) foi dissolvido em MeOH (84 ml). A 0°C uma solução de oxone® (6,27 g, 10,2 mmols) em água (20 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. A mistura foi despejada em água, extraída com acetato de etila (3 x 100 ml), as camadas orgânicas coletadas lavadas com salmoura (3 x 100 ml) e secadas sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado a vácuo obtendo-se um produto bruto que foi purificado através de cromatografia de coluna (clorofórmio como eluente) fornecendo o produto puro **ST3499** (82%); ponto de fusão 165 a 167°C (tolueno). IR: ν 2900 (CH) cm^{-1} ; ^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{d}_6$): δ 3,82 (s, 3H, CH_3), 4,12 (s, 3H, CH_3), 7,11 (d, 2H, $J_o = 8,69$ Hz, benzeno H), 7,25 (d, 1H, $J_o = 8,47$ Hz, naftaleno C2-H), 7,64 e 7,72 (2m, 2H, naftaleno C6-H e C7-H), 7,90 (d, 2H, $J_o = 8,69$ Hz, benzeno H), 8,30 (d, 1H, $J_o = 8,47$ Hz, naftaleno C3-H), 8,46 e 8,52 (2m, 2H, naftaleno C5-H e C8-H).

ETAPA IV - PREPARAÇÃO DE:

4-[(4-HIDROXIFENIL)SULFONIL]-1-NAFTOL (ST3500).

Uma solução de 1-metóxi-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-naftaleno (ST3499) (1 g, 3 mmols) em diclorometano (35 ml) foi adicionada em gotas à solução de diclorometano de BBr_3 a 1M (15,9 ml, 15,9 mmols) a -45°C , sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 20 minutos na mesma temperatura e 20 horas a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água (100 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 100 ml); as camadas orgânicas foram coletadas, lavadas com salmoura (3 x 100 ml), secas e evaporadas a vácuo obtendo-se um produto bruto (900 mg), que foi purificado através de cromatografia de coluna (acetato de etila/clorofórmio 1:2 como eluente) para fornecer 520 mg de **ST3500** puro (58%); ponto de fusão 203 a 205°C (tolueno). IR: ν 3300 (OH) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 6,90 (d, 2H, $J_o = 8,77$ Hz, benzeno H), 7,07 (d, 1H, $J_o = 8,29$ Hz, naftaleno C2-H), 7,58 e 7,67 (2m, 2H, naftaleno C6-H e C7-H), 7,77 (d, 2H, $J_o = 8,77$ Hz, benzeno H), 8,28 - 8,31 (m, 2H, naftaleno C5-H e C8-H), 8,48 (d, 1H, $J_o = 8,29$ Hz, naftaleno C3-H), 10,54 e 11,51 (2s amplo, 2H, OH).

ETAPA II - PREPARAÇÃO DE:

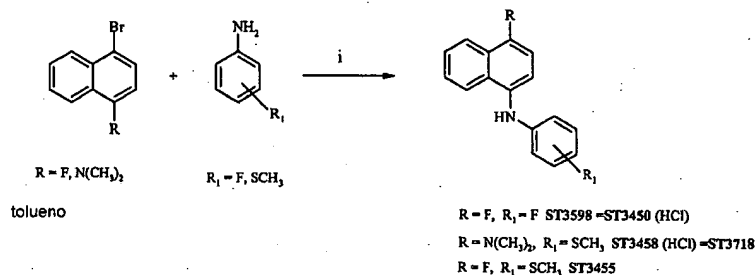
4-[(4-HIDROXIFENIL)TIO]-1-NAFTOL (ST3501).

Uma solução de 1-metóxi-4-[(4-metoxifenil)tio]-naftaleno ST3498 (800 mg, 2,7 mmols) em diclorometano (33 ml) foi adicionada em gotas à solução de Diclorometano de BBr_3 a 1M (14,1 ml, 14,1 mmols) a -45°C , sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 15 horas e 35 minutos na mesma temperatura e 6 horas e 45 minutos a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água (100 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 100 ml); as camadas orgânicas foram coletadas, lavadas com salmoura (3 x 100 ml), secas e evaporadas a vácuo obtendo-se um produto bruto que foi purificado através de cromatografia de coluna (acetato de etila/n-hexano 2:5 como eluente) para fornecer 440 mg de **ST3501** puro (61%); ponto de fusão $161 - 163^\circ\text{C}$ (tolueno). IR: ν 3255 (OH) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 6,70 (d, 2H, $J_o = 8,69$ Hz, benzeno H), 6,93 (d, 1H, $J_o = 7,89$ Hz, naftaleno C2-H), 7,06 (d, 2H, $J_o = 8,69$ Hz, benzeno H), 7,51 - 7,62 (m, 3H, C3-H, naftaleno C6-H e C7-H), 8,23 e 8,27 (2m, 2H, naftaleno C5-H e C8-H), 9,52 e 10,61

(2s amplo, 2H, OH).

EXEMPLO 6 - PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) DE ACORDO COM O ESQUEMA 6 SINTÉTICO

Esquema 6



Reagentes e condições:

i) Cs₂CO₃, Pd (OAc)₂ (±) BINAP Tolueno 80°C;

ETAPA I - PREPARAÇÃO DE:

5 4-FLÚOR-N-(4-FLUOROFENIL)NAFTALEN-1-AMINA (ST3598).

Um frasco seco foi purgado com argônio e carregado com (±) BINAP (160 mg, 0,25 mmol) e tampado com um septo de borracha. O frasco foi purgado com argônio e tolueno (24 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação até que o BINAP dissolvesse. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, o septo foi removido, e acetato de paládio (40 mg, 0,17 mmol) foi adicionado. O frasco foi retampado com o septo e em seguida purgado com argônio. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 minuto, o 4-fluoroanilina (890 mg, 8,04 mmols) dissolvido em tolueno (3 ml) e 1-bromo-4-fluoronaftaleno (1,50 g, 6,7 mmols) foram adicionados, o septo foi removido, e carbonato de cézio (3,06 g, 9,38 mmols) foi adicionado. Tolueno adicional (18 ml) foi adicionado, em seguida o frasco foi retampado com o septo, e purgado novamente com argônio. A mistura foi aquecida para 80°C sob agitação durante 5 horas e 45 minutos. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada, e concentrada a vácuo. O produto bruto (2,31 g) foi em seguida purificado através de cromatografia de coluna (Clorofórmio como eluente) para obter-se 1,87 g (91%) de ST3598 puro. Ponto de fusão 62 a 64°C (não cristalizado); IR: ν 3395 cm⁻¹ (NH); ¹H-RMN (CDCl₃): δ 5,55 (s amplo, 1H, NH), 6,86 -

6,90 (m, 2H, benzeno H), 6,98 - 7,03 (m, 2H, benzeno H), 7,11 - 7,17 (m, 1H, naftaleno C2-H), 7,24 (m, 1H, naftaleno C3-H), 7,57 - 7,66 (m, 2H, naftaleno C6-H e C7-H), 8,05 e 8,20 (2m, 2H, naftaleno C5-H e C8-H).

CLORIDRATO DE 4-FLÚOR-N-(4-FLUOROFENIL)NAFTALEN-1-AMINA
5 (ST3450).

Cloreto de acetila (310 mg, 3,9 mmols) foi adicionado cuidadosamente em metanol (17 ml) resfriado a 0°C, sob corrente de argônio. Uma solução de **ST3598** (1,00 g, 3,9 mmols) em metanol (1 ml) foi adicionada em gotas à solução clorídrica suavemente agitada. Após 15 minutos sob agita-

10 ção na mesma temperatura, a solução foi concentrada e resfriada a -18°C durante 5 dias para produzir **ST3450** (100%); ponto de fusão 63 a 65°C; IR: ν 3390 (NH) cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3): δ 5,55 (s amplo, 1H, NH), 6,88 - 6,92 (m, 2H, benzeno H), 6,99 - 7,03 (m, 2H, benzeno H), 7,11 - 7,16 (m, 1H, naftaleno C2-H), 7,23 - 7,26 (m, 1H, naftaleno C3-H), 7,58 - 7,66 (m, 2H, naftaleno C6-H e C7-H), 8,06 e 8,20 (2m, 2H, naftaleno C5-H e C8-H).

15 N,N-DIMETIL-N'-[4-(METILTIO)FENIL]NAFTALENO (ST3718).

Um frasco seco foi purgado com argônio e carregado com ($\pm$) BINAP (140 mg, 0,22 mmol) e tampado com um septo de borracha. O frasco foi purgado com argônio e tolueno (21 ml) foi adicionado. A mistura foi aque-

20 cida para 80°C com agitação até que o BINAP dissolvesse. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, o septo foi removido, e acetato de paládio (33 mg, 0,147 mmol) foi adicionado. O frasco foi retampado com o septo e em seguida purgado com argônio. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 minuto, o 4-(metiltio)anilina (990 mg, 7,08 mmols) dissolvido em tolueno (1 ml) e 1-bromo-4-(dimetilamino)naftaleno (1,47g, 5,9 mmols) dissolvido em tolueno (1 ml) foram adicionados, o septo foi removido, e carbonato de cézio (2,69 g, 8,26 mmols) foi adicionado. Tolueno adicional (16 ml) foi adicionado, em seguida o frasco foi retampado com o septo, e purgado novamente com argônio. A mistura foi aquecida para 80°C sob

25 agitação durante 16 horas. Uma solução de ($\pm$) BINAP (140 mg, 0,22 mmol) e acetato de paládio (33 mg, 0,147 mmol) dissolvida em tolueno (21 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 80°C durante 4 horas e 50 minutos. A

30

mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada, e concentrada a vácuo. O produto bruto (2,87 g) foi em seguida purificado através de cromatografia de coluna (Clorofórmio como eluente) para obter-se 1,48 g (81%) de ST3718 puro. Óleo; IR: ν 3381 (NH) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DM-SO- d_6): δ 2,42 (s, 3H, SCH₃), 2,84 (s, 6H, NCH₃), 6,86 (d, 2H, J_o = 8,8 Hz, benzeno C2-H e C6-H), 7,14 - 7,20 (m, 3H, naftaleno H e benzeno C3-H e C5-H), 7 - 7,56 (m, 2H, naftaleno C2-H e C3-H), 8,07 - 8,09 (m, 2H, NH e naftaleno H), 8,23 (m, 1H, naftaleno H).

DIIDROCLORETODICLORIDRATO DE N,N-DIMETIL-N'-[4-(METILTIO)FENIL]NAFTELENO-1,4-DIAMINA (ST3458).

Cloreto de acetila (410 mg, 5,2 mmols) foi adicionado cuidadosamente em metanol (1 ml) resfriado a 0°C, sob corrente de argônio. Uma solução de **ST3718** (800 mg, 2,6 mmols) em metanol (4 ml) foi adicionada em gotas à solução clorídrica suavemente agitada. A solução foi agitada durante 15 minutos a 0°C, diluída com éter de etila e também agitada durante 10 minutos a 0°C. O precipitado foi filtrado obtendo-se **ST3458** (88%); ponto de fusão 204 a 205°C (álcool isopropílico); IR: ν 3278 (NH) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 2,46 (s, 3H, SCH₃), 3,19 (s, 6H, NCH₃), 4,13 (s amplo, 2H, NH), 7,07 - 7,09 (d, 2H, J_o = 8,8 Hz, benzeno C2-H e C6-H), 7,25 - 7,27 (m, 3H, naftaleno C3-H e benzeno C3-H e C5-H), 7,62 - 7,73 (m, 3H, naftaleno C2-H, C7-H e C8-H), 8,31 - 8,45 (m, 3H, naftaleno C5-H, C8-H e NH).

4-FLUÓR-N-[4-(METILTIO)FENIL]NAFTELENO-1-AMINA (ST3455).

Um frasco seco foi purgado com argônio e carregado com ($\pm$) BINAP (160 mg, 0,25 mmol) e tampado com um septo de borracha. O frasco foi purgado com argônio e tolueno (24 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 80°C com agitação até que o BINAP dissolvesse. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, o septo foi removido, e acetato de paládio (40 mg, 0,17 mmol) foi adicionado. O frasco foi retampado com o septo e em seguida purgado com argônio. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 minuto, o 4-(metiltio)anilina (1,12 g, 8,04 mmols) dissolvido em tolueno (3 ml) e 1-bromo-4-fluoronaftaleno (1,50 g, 6,7 mmols) foram adicionados, o septo foi removido, e carbonato de cézio (3,06 g, 9,38

mmols) foi adicionado. Tolueno adicional (18 ml) foi adicionado, em seguida o frasco foi retampado com o septo, e purgado novamente com argônio. A mistura foi aquecida para 80°C sob agitação durante 17 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada, e concentrada a vácuo. O produto bruto (2,85 g) foi em seguida purificado através de cromatografia de coluna (clorofórmio/éter de petróleo 1:1 como eluente) para obter-se 1,79 g (94%) de **ST3455** puro; ponto de fusão 71 a 72°C (n-hexano); IR: ν 3337 (NH) cm^{-1} ; ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 2,44 (s, 3H, CH_3), 6,93 (d, 2H, $J_o = 8,7$ Hz, benzeno C3-H e C5-H), 7,20 - 7,33 (m, 4H, benzeno C2-H e C3-H, naftaleno C2-H e C3-H), 7,63 - 7,71 (m, 2H, naftaleno C6-H e C7-H), 8,07 e 8,18 (2m, 2H, naftaleno C5-H e C8-H), 8,21 (s amplo, 1H, NH).

EXEMPLO 7 - MÉTODOS ANALÍTICOS GERAIS

Pontos de fusão foram determinados em um mecanismo de ponto de fusão Bibby Stuart Scientific SMP1 e não são corrigidos.

Espectros infravermelho (IR) (*Nujol mulls*) foram registrados em um espectrofotômetro de um espectro Perkin-Elmer.

Os espectros de ^1H RMN foram registrados a 400 MHz em um espectrofotômetro de ultra-blindagem Bruker AC 400 (400 MHz). Dimetilsulfóxido- d_6 99,9% (código 44.139-2) e deuteroclorofórmio 98,8% (código 41.675-4) de pureza isotópica (Aldrich) foram empregados.

As cromatografias de coluna de solvente foram executadas em coluna de sílica-gel (Merck; malha 70 a 230). Todos os compostos foram rotineiramente checados por TLC empregando-se placas de sílica-gel cozidas em alumínio (Fluka DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄). As placas desenvolvidas foram visualizadas por luz UV. Os solventes foram de grau reagente e, quando necessário, foram purificados e secos por métodos padrões. A concentração de soluções após reações e extrações envolveu o uso de evaporador rotatório (Büchi) operando a uma pressão reduzida (aproximadamente 20 Torr). As soluções orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio anidro (Merck).

EXEMPLO 8 - AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIAGREGATIVA DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) NO PEPTÍDEO BAMILÓIDE₁₋₄₂

A atividade antiagregativa do composto de fórmula (I) no peptídeo βA_{1-42} é realizada por meio da ligação da tioflavina T de acordo com o procedimento seguinte.

PREPARAÇÃO DO NÃO-AGREGADO B- $A_{(1-42)}$

- 5 O $\beta A_{(1-42)}$ foi dissolvido em uma mistura de Acetonitrila e água destilada (CH_3CN/H_2O 1:1) para a concentração final de 1 mg/mL. A solução foi dividida em alíquotas de 2 mL e armazenada a $-80^\circ C$ até o uso. A solução de trabalho foi preparada diluindo-se a solução de matéria-prima cinco vezes com H_2O (concentração final 44, $\mu mol/L$).

10 PREPARAÇÃO DO AGREGADO B- $A_{(1-42)}$

- O $\beta A_{(1-42)}$ foi dissolvido em uma mistura de Acetonitrila e água destilada (CH_3CN/H_2O 1:1) para a concentração final de 1 mg/mL. Uma alíquota de 2 mL foi seca por congelamento para eliminar o ácido trifluoroacético residual da síntese de peptídeo. O peptídeo $\beta A_{(1-42)}$ foi subsequentemente dissolvido em 0,1 mL de DMSO e 5,0 mL de 2xPBS, pH 7,4. Uma vez dissolvido, o $\beta A_{(1-42)}$ foi incubado a $37^\circ C$ durante 8 dias, ao término, após a sonicação, ele foi diluído cinco vezes com 2xPBS (concentração final 17,4 $\mu mol/L$). Esperando ser empregado, o agregado $\beta A_{(1-42)}$ foi dividido em alíquotas e armazenado a $-80^\circ C$.

20 MEDIÇÃO DE FLUORESCÊNCIA COM TIOFLAVINA T

ESQUEMA DE VOLUMES ADICIONADOS EM PLACAS DE 96 CAVIDADES:

	PBS	H_2O	Agregado $\beta A_{(1-42)}$	Composto de teste	Não- agregado $\beta A_{(1-42)}$
Vazio	40 μL	80 μL	-	-	-
Amostra de controle		50 μL	40 μL	-	30 μL
Vazio de composto de teste	40 μL	30 μL	-	50 μL	-
Composto de teste	-	-	40 μL	50 μL	30 μL

O ensaio foi executado em triplicata em placas de 96 cavidades

conforme informado acima no esquema. Os compostos de teste foram adicionados nas cavidades contendo o agregado β -A₍₁₋₄₂₎ e em seguida, após 15 minutos, o não-agregado β -A₍₁₋₄₂₎ foi adicionado. As placas de 96 cavidades foram incubadas a 37°C sob agitação durante 24 horas.

5 No dia seguinte, um volume de 200 μ L de uma solução contendo 10 μ mol/L de tioflavina T e 50 μ mol/L de Na₂HPO₄ pH 6,5 foi adicionado a cada cavidade. A Fluorescência foi medida em um espectrofotômetro de fluorescência VICTOR 2 (WALLAC) (λ_{ex} =450 nm , λ_{em} = 486 nm) (Findelis M.A e outros).

10 Cálculos e tabelas foram elaborados por meio de um PC.

Os dados foram expressos como porcentagem de β -A agregado residual e, quando possível, a dose que reduz a formação agregados em 50% (IC₅₀) foi estimada.

O % de agregação foi determinado pela seguinte fórmula:

15
$$\frac{(\beta\text{Amilóide} + \text{Composto de teste}) - (\text{Vazio} + \text{Composto de teste})}{(\text{Controle} + \beta\text{Amilóide}) - \text{Vazio}} \times 100$$

RESULTADOS

A tabela A mostra o IC₅₀ dos compostos. Os resultados sobre o composto ST1859 (1-[(2-hidróxi-1-naftil)metil]-2-naftol) (vide WO02/00603) foram relatados para propósitos comparativos.

TABELA A

Composto	IC ₅₀ (μ M)
ST1859	23,5
ST2177	1,0
ST3458	2,2
ST2762	2,4
ST3459	2,6
ST3451	2,7
ST2761	5,70
ST2178	5,13
ST2175	5,59
ST2176	5,43
ST3501	7,2
ST2757	14,1

EXEMPLO 9 - CRUZAMENTO DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA

A fim de obter-se informação básica sobre a concentração obtida no cérebro de roedores depois de doses parentais e sua relação com concentrações plasmáticas, camundongos e ratos foram empregados. Os animais foram divididos em grupos e receberam o composto subcutaneamente ou intravenosamente e foram mortos por decapitação 0, 15, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos após a dosagem para determinar as concentrações plasmáticas e cerebrais dos compostos. Os compostos foram determinados no plasma através de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) depois de um procedimento de extração sólida-líquida. Resumidamente, cartuchos de 1cc Oasis HLB foram pré-umedecidos com metanol e água destilada. Em seguida, padrão interno, plasma de camundongo ou plasma de rato foram adicionados e os cartuchos foram lavados com água-metanol e metanol, interrompendo o vácuo antes que a coluna estivesse completamente seca depois de cada passagem. O composto foi removido por eluição dos cartuchos com metanol e evaporado até a secura sob nitrogênio. O resíduo foi dissolvido na fase móvel, centrifugado e analisado através de HPLC com detecção de UV (224 nm).

A separação foi feita em uma coluna μ Bondapack C₁₈ protegida por uma pré-coluna LiChrosphere RP-8 a temperatura ambiente. A fase móvel foi CH₃CN:CH₃OH: KH₂PO₄ a 0,001M (40:10:50 v/v) liberada a uma taxa de fluxo de 1,2 mL/minuto.

O tecido cerebral foi homogeneizado (1 g/10 ml) em tampão de CH₃CN: fosfato a 0,001M, pH 7,4 e um volume contendo aproximadamente 100 mg de tecido foi centrifugado. O sobrenadante foi processado tal como para plasma.

A área de cérebro e de plasma médias sob a curva de tempo de concentração (AUCt) foram determinadas empregando-se a régua trapezoidal linear e extrapoladas a infinidade (AUC) pelo método de concentração. A constante da taxa de eliminação foi calculada por análise de regressão de mínimos quadrados da porção linear do tronco terminal das curvas de concentração plasmática e cerebral do fármaco. A concentração máxima (C_{max}) e o tempo (t_{max}) de sua ocorrência foram lidos diretamente dos dados de

tempo de concentração plasmática e cerebral.

RESULTADOS

5 A tabela B mostra as curvas de tempo de concentração plasmática e cerebral do composto **ST2175** após injeção s.c. (25 mg/kg) em camundongos.

TABELA B

Tempo (minuto)	Cérebro (ng/g) (média ± SD)	Plasma (ng/ml) (média ± SD)	relação de Cérebro para Plasma
0	-	-	-
15	321 ± 130	138	2,3
30	398 ± 269	109	3,6
60	410 ± 192	164 ± 18	2,5
120	289 ± 61	142 ± 16	2,0
180	253 ± 77	139 ± 31	1,8
240	220 ± 61	159 ± 38	1,3
360	232 ± 94	130 ± 13	1,7

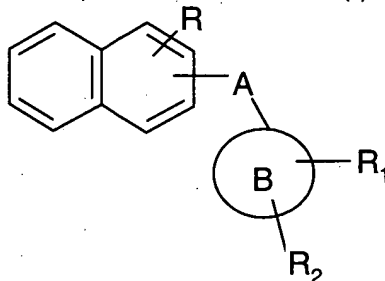
A Tabela C mostra a AUC plasmática e cerebral do composto **ST2175** após injeção s.c. (25 mg/kg) em camundongos.

TABELA C

	Cérebro	Plasma	relação de Cérebro para Plasma
t_{max} (minuto)	60	60	
C_{max} (ng/mL ou L)	410	164	2,5
AUCt (ng/L.h ou g)	1643	850	1,9

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto de Fórmula (I) como um medicamento



(I)

5 onde:

R é selecionado do grupo que consiste em H, OR₃, COOR₃, N(R₃)₂, NO₂, halogênio, hidroxialquila C₁-C₃;

R₁ e R₂ são iguais ou diferentes e são selecionados do grupo que consiste em H; OR₃; COOR₃; C₁-C₄ alquila linear ou ramificada, saturada ou não saturada; N(R₃)₂; C₁-C₄ alquiltio linear ou ramificado, saturado ou não saturado; halogênio; e SO₂N(R₃)₂;

R₃ é selecionado do grupo que consiste em H; C₁-C₄ alquila linear ou ramificada; PO₃H₂; e PO₃(CH₃)₂;

A é selecionado do grupo que consiste em NR₄; S; e SO₂;

15 R₄ é selecionado do grupo que consiste em H; C₁-C₄ alquila linear ou ramificada; C₁-C₄ alcanoíla linear ou ramificada; e

B é um grupo fenila ou naftila.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que A é NH.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R₁ é H.

20 4. Uso de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que R₂ é selecionado do grupo que consiste em H, COOH, COOCH₃ e OH.

5. Uso de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que R é selecionado do grupo que consiste em H, OH e OCH₃.

25 6. Uso de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o composto de Fórmula (I) é selecionado do grupo que consiste em:

cloreto de 1-hidróxi-N-fenilnaftalen-2-amínio;

4-(1-naftilamino)benzoato de metila;

ácido 4-(1-naftilamino)benzóico;

4-(4-hidroxianilino)-1-naftol;

4-anilino-1-naftol;

ácido 2-[(2-hidróxi-1-naftil)amino]benzóico;

(1-metóxi-2-naftil)fenilamina;

5

4-metóxi-N-fenil-1-naftalenamina;

1-metóxi-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]naftaleno; e

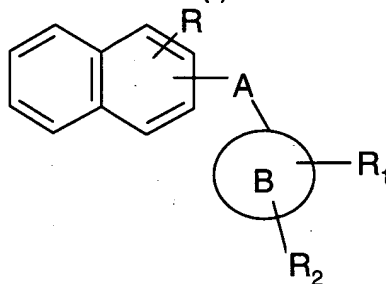
4-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-1-naftol.

7. Uso de acordo com qualquer reivindicação precedente, para a
preparação de um medicamento para o tratamento de doenças caracteriza-
das por depósitos de agregados de amilóides.

8. Uso de acordo com a reivindicação 7, em que a condição ca-
racterizada por depósitos de agregados de amilóides é selecionada dentre o
grupo que consiste em doença de Alzheimer, síndrome de Down, hemorra-
gia cerebral hereditária acompanhada por amiloidose do "tipo holandês",
amiloidose acompanhada por inflamação crônica, amiloidose acompanhada
por mieloma múltiplo e outras discrasias das células linfóides "B" hemáticas,
amiloidose acompanhada por diabetes do tipo II, amiloidose acompanhada
por doenças do prion, kuru ou encefalopatia espongiforme ovina.

9. Uso de acordo com a reivindicação 7, em que amiloidose a-
companhada por doenças do prion é selecionada dentre o grupo que consis-
te em doença de Creutzfeldt-Jakob ou síndrome de Gerstmann-Straussler.

10. Composto de Fórmula (I)



(I)

25

onde:

R é selecionado do grupo que consiste em H, OR₃, COOR₃,
N(R₃)₂, NO₂, halogênio, hidroxialquila C₁-C₃;

R₁ e R₂ são iguais ou diferentes e são selecionados do grupo

que consiste em H; OR_3 ; $COOR_3$; C_1-C_4 alquila linear ou ramificada, saturada ou não saturada; $N(R_3)_2$; C_1-C_4 alquiltio linear ou ramificado, saturado ou não saturado; halogênio; e $SO_2N(R_3)_2$; com a condição de que R_1 e R_2 não sejam ambos H ou halogênio;

5 R_3 é selecionado do grupo que consiste em H; C_1-C_4 alquila linear ou ramificada; PO_3H_2 ; e $PO_3(CH_3)_2$;

A é selecionado do grupo que consiste em NR_4 ; S; e SO_2 ;

R_4 é selecionado do grupo que consiste em H; C_1-C_4 alquila linear ou ramificada; C_1-C_4 alcanoíla linear ou ramificada; e

10 B é um grupo fenila ou naftila,

com a condição de que:

quando A for NR_4 , R_1 e R_2 não sejam ambos OR_3 ; e

com a exceção dos seguintes compostos:

4-metóxi-N-fenil-1-naftalenamina;

15 cloreto de 1-hidróxi-N-fenilnaftalen-2-amínio;

4-(1-naftilamino)benzoato de metila;

ácido 4-(1-naftilamino)benzóico;

4-(4-hidroxianilino)-1-naftol;

4-anilino-1-naftol;

20 ácido 2-[(2-hidróxi-1-naftil)amino]benzóico;

(1-metóxi-2-naftil)fenilamina;

1-metóxi-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]naftaleno; e

4-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-1-naftol.

25 11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que A é NH.

12. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que R é selecionado entre OH e OCH_3 .

13. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que R_1 é selecionado entre OCH_3 , $COOCH_3$, H e $COOH$.

30 14. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que R_2 é selecionado entre H, I, OH e OCH_3 .

15. Composto de acordo com a reivindicação 10, que é selecio-

nado do grupo que consiste em:

- 2-[(2-metóxi-1-naftil)amino]benzoato de metila;
 1-metóxi-4-[(4-metoxifenil)tio]naftaleno;
 N-(4-iodofenil)-1-metoxinaftalen-2-amina;
 5 ácido 2-hidróxi-5-[(4-hidróxi-1-naftil)amino]benzóico;
 2-[(2-hidróxi-1-naftil)amino]benzoato de metila;
 4-[(1-hidróxi-2-naftil)amino]benzoato de metila;
 ácido 4-[(1-hidróxi-2-naftil)amino]benzóico;
 ácido 4-[(1-metóxi-2-naftil)amino]benzóico;
 10 metil-4-[(1-metóxi-2-naftil)amino]benzoato;
 ácido 4-[(4-hidróxi-1-naftil)amino]benzóico;
 4-[(4-hidroxifenil)tio]-1-naftol;
 ácido 4-[(4-metóxi-1-naftil)amino]benzóico;
 dicloridrato de N,N-dimetil-N'-[4-(metiltio)fenil]naftaleno-1,4-
 15 diamina;
 cloridrato de 4-flúor-N-(4-fluorofenil)naftalen-1-amina;
 4-flúor-N-[4-(metiltio)fenil]naftalen-1-amina;
 cloridrato de ácido 2-hidróxi-5-[(4-hidróxi-1-
 naftil)amino]benzóico;
 20 4-metóxi-3-metilbenzoato-1-il(4-metóxi-1-naftil)amina;
 N-(5-iodo-2-metoxifenil)-N-(4-metóxi-1-naftil)amina;
 N-(4-metóxi-1-naftil)-N-(2-metoxifenil)amina;
 ácido 2-metóxi-5-[(4-metóxi-1-naftil)amino]benzóico;
 4-metóxi-N-(4-metoxifenil)-1-naftalenamina;
 25 4-metilbenzoato-1-il(4-metóxi-1-naftil)amina;
 N-(4-metoxifenil)-4-nitronaftalen-1-amina;
 2-metóxi-N-(2-metóxi-1-naftil)naftalen-1-amina; e
 4-[(4-hidróxi-1-naftil)amino]benzoato de metila.
 16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações
 30 10 a 15, como um medicamento.

17. Uso de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 10 a 15, para a preparação de um medicamento para o tratamento

de doenças caracterizadas por depósitos de agregados de amilóides.

18. Composição farmacêutica contendo como ingrediente ativo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 10 a 15, e pelo menos um excipiente e/ou diluente farmaceuticamente aceitável.

5 19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18 para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios caracterizados por depósitos de agregados de amilóides.

20. Processo para a preparação dos compostos como definido em qualquer uma das reivindicações 10 a 15, compreendendo hidrogenação
10 de nitro-naftaleno substituído ou não substituído com catalisador em um solvente orgânico; condensação da amina resultante com um derivado de haleto de arila substituído ou não substituído na presença do reagente BINAP [2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila] e acetato de paládio.

21. Processo para a preparação de qualquer das composições
15 como definidas na reivindicação precedente 18 ou 19 compreendendo a mistura do(s) composto(s) como definido nas reivindicações de 10 a 15, com excipiente(s) e/ou diluente(s) adequado(s).

22. Método de tratamento de um mamífero que sofre de um distúrbio caracterizado por depósitos de agregados de amilóides, compreendendo
20 administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 10 a 15 ou qualquer das reivindicações 1 a 6.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 15 ou qualquer das reivindicações 1 a 6, no qual pelo menos um dos
25 elementos carbono, hidrogênio, nitrogênio ou oxigênio são substituídos com um isótopo radioativo correspondente.

24. Composto de acordo com a reivindicação 23, contendo pelo menos um átomo de iodo radioativo.

25. Composto de acordo com a reivindicação 23 ou 24, complexo
30 xado com elementos empregados em imageamento para diagnóstico.

26. Composto de acordo com reivindicação 25, no qual o elemento complexado é selecionado do grupo que consiste em índio, gadolínio

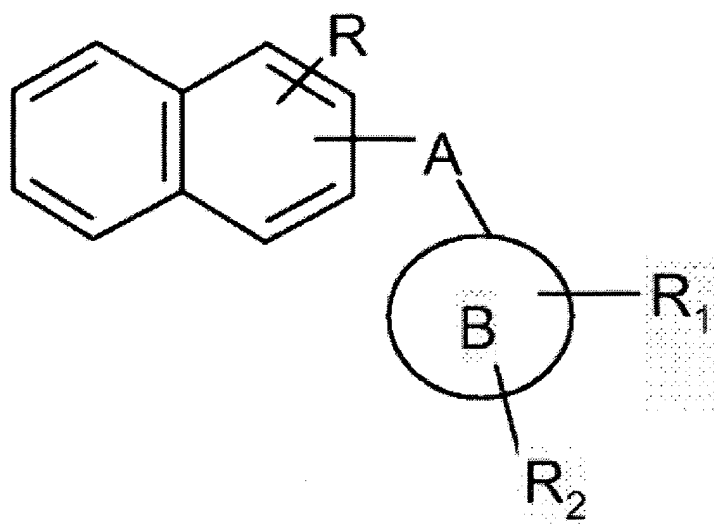
ou tecnécio.

27. Kit de diagnóstico, incluindo pelo menos um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 10 a 26, para a diagnose de doenças caracterizadas por depósitos de agregados de amilóides.

5 28. Uso do kit como definido na reivindicação 27, para diagnose por meio da técnica de imageamento para diagnósticos.

29. Uso de acordo com a reivindicação 28, em que a referida técnica de imageamento para diagnósticos é selecionada dentre um grupo que consiste em PET, SPECT, RMN ou técnicas de varredura.

10 30. Uso de acordo com a reivindicação 29, em que a referida técnica de varredura é cintilografia plana.

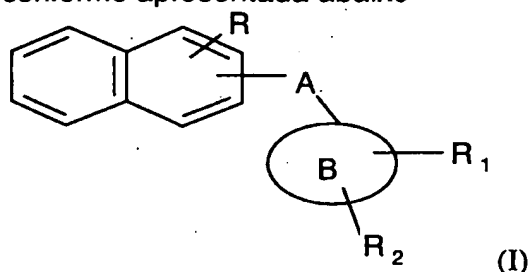


(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES DE DERIVADOS DE NAFTILA DA AGREGAÇÃO DE BETA-AMILÓIDES".

A presente invenção refere-se a compostos úteis no tratamento de distúrbios caracterizados por depósitos de agregados de amilóides, que são aqui descritos juntamente com compostos farmacêuticos contendo os mesmos. Em particular os compostos da presente invenção são aqueles tendo a Fórmula (I) conforme apresentada abaixo



10

onde os radicais têm o significado indicado na descrição.