



(11) Número de Publicação: PT 779291 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

C07D405/04 A A61K031/44 B
C07D409/04 B A61K031/38 B

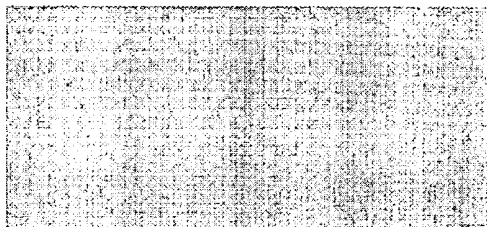
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1996.11.28	(73) Titular(es): BAYER AG - 51368 LEVERKUSEN DE
(30) Prioridade: 1995.12.11 GB 9525262	
(43) Data de publicação do pedido: 1997.06.18	(72) Inventor(es): GABRIELE BRAUNLICH GRAHAM STURTON RUDIGER FISCHER MICHAEL SPERZEL MAZEN ES-SAYED, DR. DE GB DE DE DE
(45) Data e BPI da concessão: 2001.10.10	(74) Mandatário(s): ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, N° 14 - 3° 1200 LISBOA PT

(54) Epígrafe: BENZOFURANIL-UREIAS SUBSTITUÍDAS COM HETEROCICLOCARBONILO

(57) Resumo:

BENZOFURANIL-UREIAS SUBSTITUÍDAS COM HETEROCICLOCARBONILO



Alberto C. Alves

- 1 -

DESCRIÇÃO

"BENZOFURANIL-UREIAS SUBSTITUÍDAS COM HETEROCICLOCARBONILO "

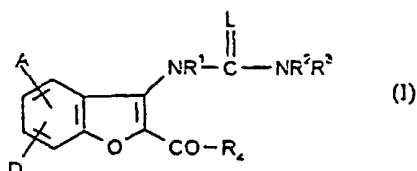
Esta invenção diz respeito a benzofuranil-ureias heterociclocarbonil substituídas, aos processos para a sua preparação e ao seu uso em medicamentos.

Sabe-se que o NADPH oxidase dos fagócitos é a fonte fisiológica do radical anião superóxido e de espécies de oxigénio reactivas dele derivadas, as quais são importantes na defesa contra os agentes patogénicos. Para além disso, ambas as citoquinas inflamatórias (*e.g.*, $\text{TFN}\alpha$, IL-1 ou IL-6) e anti-inflamatórias (*e.g.*, IL-10) têm um papel essencial nos mecanismos de defesa do hospedeiro. A produção não controlada de mediadores inflamatórios podem conduzir a inflamação aguda e crónica, danos teciduais, insuficiências multi-órgãos e morte. Adicionalmente, sabe-se que o aumento de AMP cíclico no fagócito conduz à inibição da produção do oxigénio radicalar e que esta função celular é mais sensível que outros tais como agregação ou libertação de enzimas.

Pensa-se que nenhum dos composto acima referidos possuem actividade de inibição PDE IV.

Na publicação EP 146.243 são descritos derivados benzofurano e benzotiofeno com acção inibidora da lipoxigenase. Na publicação EP 731.099 são descritos benzofuranil-ureias benzil substituídas com actividade inibidora de PDE IV.

A presente invenção diz respeito a benzofuranil-ureias heterociclo-carbonil substituídas de fórmula geral (I)



na qual

A e D são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, acil ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 6 átomos de carbono ou alquilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 6 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por carboxilo ou alcóxicarbonilo tendo até 6 átomos de carbono, fenoxilo ou benzoílo,

ou representa halogénio, carboxilo, ciano, nitro, trifluormetilo, trifluormetoxilo ou um grupo de fórmula $-OR^5$, $-S(O)_a-R^6$, $-(O-CH_2-CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ ou $-NH-SO_2R^{13}$,

no qual

R^6 , R^8 , R^{10} e R^{13} são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, benzilo ou um heterociclo de 5- a 7-membros saturado ou insaturado com até 3 heteroátomos da série compreendendo N, S e O e ao qual pode estar condensado um anel fenilo e o qual é opcionalmente substituído por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo halogénio, ciano, nitro ou por uma cadeia alquilo linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono ou

Alberto C. Silva

- 3 -

representam um alquilo, alcenilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 8 átomos de carbono, ou

representam fenilo, o qual é opcionalmente mono-substituído ou di-substituído por substituintes idênticos ou diferentes, a partir de uma série compreendendo nitro, halogéneo, carboxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono,

R^5 tem o significado acima referido para R^6 , R^8 , R^{10} ou R^{12} ,

ou

R^5 denomina um grupo protector hidroxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificado tendo até 6 átomos de carbono, ou denomina um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 8 átomos de carbono, o qual é substituído por carboxilo, hidroxilo, acilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 6 átomos de carbono, fenoxilo, benzoílo ou por um heterociclo insaturado de 5- a 7-membros tendo até 4 heteroátomos a partir de uma série compreendendo N, S e/ou S, o qual é opcionalmente substituído por halogéneo, ciano, nitro, ou por um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono,

ou

R^5 denomina um grupo de fórmula $-SO_2-R^{13}$

R^{13} denomina arilo com 6 a 10 átomos de carbono, trifluormetilo ou alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono,

a denomina um número 0, 1 ou 2,

b denomina um número 0 ou 1,

R^7 , R^9 e R^{11} são idênticos ou diferentes e denomina hidrogénio ou um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono,

R^1 representa hidrogénio, alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, um grupo aminoprotector ou um grupo de fórmula $-CO-R^{14}$

no qual

R^{14} denomina hidroxilo, alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, piridilo, pirrolidinilo ou alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 8 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por halogéneo, carboxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, ou denomina fenilo, o qual é opcionalmente substituído por hidroxilo, carboxilo ou alcóxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono,

L representa um átomo de oxigénio ou enxofre,

R^2 e R^3 são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, cicloalquilo tendo até 6 átomos de carbono, alquilo, alcóxicarbonilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 8 átomos de carbono, ou representam benzoílo ou arilo com 6 a 10 átomos de carbono, opcionalmente mono-substituídos a tri-substituídos por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo halogéneo, ciano, nitro, carboxilo, alquilo, alcóxilo, alcóxicarbonilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada, cada tendo até 6 átomos de carbono,

ou

R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de azoto formam um heterociclo saturado de 5- a 7-membros tendo opcionalmente um átomo de O adicional,

e

R^4 representa um heterociclo de 5 a 7 membros, saturado ou insaturado, o qual pode conter até 4 átomos de oxigênio, enxofre e/ou azoto como heteroátomos e ao qual pode ser condensado mais um anel benzeno e em que ambos os anéis são opcionalmente mono-substituídos a tri-substituídos por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo hidroxilo, halogéneo, nitro, 1H-tetrazolilo, piridilo, trifluormetilo, trifluormetoxilo, difluormetilo, difluormetoxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo, alcóxicarbonilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 8 átomos de carbono ou por alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por carboxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 5 átomos de carbono ou por um grupo de fórmula $-NR^{15}R^{16}$, $-SR^{17}$, $-SO_2R^{18}$ ou $-O-SO_2R^{19}$,

no qual

R^{15} e R^{16} têm o significado acima referidos para R^7 e R^8 e são idênticos ou diferentes destes últimos,

ou

R^{15} denomina hidrogênio

e

Alvin C. ...

- 6 -

R¹⁶ denomina acilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono

R¹⁷ denomina alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono,

R¹⁸ e R¹⁹ são idênticos ou diferentes e representam um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, benzilo ou fenilo, os quais são opcionalmente substituídos por trifluormetilo, halogéneo ou alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono,

e seus sais.

As benzofuranil-ureias heterociclocarbonil substituídas de acordo com a invenção podem também ser apresentadas na forma dos seus sais e sais piridínio. Em geral, os sais com bases ou ácidos orgânicos ou inorgânicos podem ser aqui referidos.

Os sais fisiologicamente aceitáveis são preferidos no contexto da presente invenção. Os sais fisiologicamente aceitáveis das benzofuranil-ureias heterociclocarbonil substituídas podem ser sais de metais ou amónio de substâncias de acordo com a invenção, as quais contêm um grupo carboxílico livre. Os sais particularmente preferidos são, por exemplo, sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, e também sais de amónio derivados de amónia ou aminas orgânicas, tais como, por exemplo, etilamina, di- ou tri-etilamina, di- ou tri-etanolamina, diciclo-hexilamina, dimetilaminoetanol, arginina, lisina ou etilenodiamina.

Os sais fisiologicamente aceitáveis podem também ser sais de compostos de acordo com a invenção com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Os

sais aqui preferidos são aqueles com ácidos inorgânicos tais como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico ou ácido sulfúrico, ou sais com ácidos carboxílico ou sulfônico orgânicos tais como, por exemplo, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido toluenossulfônico ou ácido naftalenodissulfônico. Também preferido são os sais piridínio em combinação com halogéneo.

Os compostos de acordo com a invenção podem existir em formas estereoisoméricas que se podem comportar como imagem e imagem no espelho (enantiómeros), ou que não se comportem como imagem e imagem no espelho (diastereómeros). A invenção diz respeito quer aos antípodas quer às formas racemato, assim como misturas diastereoméricas. As formas racemato, tal como os diastereómeros, podem ser separadas nos constituintes estereoisomericamente uniformes através de meios conhecidos.

Em geral, heterociclo representa um anel de 5- a 7-membros saturado ou insaturado, preferivelmente 5- a 6-membros, saturado ou insaturado, que pode conter até 3 átomos de oxigénio, enxofre e/ou azoto como heteroátomos e ao qual pode ser condensado mais um anel aromático.

Os seguintes são referidos como preferidos: tienilo, furilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxazolilo, cinolilo, tiazolilo, di-hidrotiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, indolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolilo, oxazolinilo ou triazolilo.

Os grupos amino protectores no contexto da definição acima

referida, em geral representam um grupo protector a partir da série compreendendo: benziloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 4-metoxibenziloxi-carbonilo, 4-nitrobenziloxicarbonilo, 2-nitrobenziloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, 2-nitrobenziloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxi-benziloxicarbonilo, ciclo-hesoxicarbonilo, 1,1-dimetiletoxicarbonilo, adamantilcarbonilo, ftaloílo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, mentiloxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, formilo, acetilo, propionilo, pivaloílo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, 2,2,2-trifluoracetilo, 2,2,2-tricloroacetilo, benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo, 4-nitrobenzoílo, ftalamido, isovaleroílo ou benziloximetileno, 4-nitrobenzilo, 2,4-dinitrobenzoílo ou 4-nitrofenilo.

Os compostos preferidos de fórmula geral (I) são aqueles

nos quais

A e D são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, acilo ou alcoxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 6 átomos de carbono ou alquilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 4 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por carboxilo ou alcoxicarbonilo tendo até 6 átomos de carbono, fenoxilo ou benzoílo,

ou representa flúor, cloro, bromo, nitro, trifluormetilo, trifluormetoxilo ou um grupo de fórmula $-OR^5$, $-S(O)_a-R^6$, $-(O-CH_2-CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ ou $-NH-SO_2R^{13}$,

no qual

R^6 , R^8 , R^{10} e R^{13} são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, quinolilo, piridilo, imidazolilo, 1,3-tiazolilo ou tienilo, o qual é opcionalmente substituído por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo flúor, cloro, bromo, iodo, ciano, nitro ou por alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 5 átomos de carbono ou

representam um alquilo, alcenilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 6 átomos de carbono, ou

representam fenilo, o qual é opcionalmente mono-substituído ou di-substituído por substituintes idênticos ou diferentes, a partir de uma série compreendendo nitro, flúor, cloro, bromo, iodo, carboxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 5 átomos de carbono,

R^5 tem o significado acima referido para R^6 , R^8 , R^{10} ou R^{12} ,

ou

R^5 denomina benzilo, acetilo ou tetra-hidropiranilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificado tendo até 4 átomos de carbono, ou denomina um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, o qual é substituído por carboxilo, hidroxilo, acilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 4 átomos de carbono, fenoxilo, benzoílo ou por piridilo, imidazolilo, tienilo ou furilo, o qual é opcionalmente substituído por flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, ou por um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono,

ou

Atun C. L.

- 10 -

R⁵ denomina um grupo de fórmula -SO₂-R¹³

R¹³ denomina fenilo, trifluormetilo ou alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono,

a denomina um número 0, 1 ou 2,

b denomina um número 0 ou 1,

R⁷, R⁹ e R¹¹ são idênticos ou diferentes e denomina hidrogénio ou um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono,

R¹ representa hidrogénio, alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono, terc-butoxicarbonilo ou um grupo de fórmula -CO-R¹⁴

no qual

R¹⁴ denomina hidroxilo, alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono, ciclopentilo, ciclo-hexilo, piridilo, pirrolidinilo ou alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 5 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por flúor, cloro, bromo, carboxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono, ou denomina fenilo, o qual é opcionalmente substituído por hidroxilo, carboxilo ou alcóxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono,

L representa um átomo de oxigénio ou enxofre,

R² e R³ são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou alquilo, alcóxicarbonilo ou alcenilo de cadeia linear

ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, ou representam benzoílo ou fenilo, opcionalmente mono-substituídos a tri-substituídos por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo flúor, cloro, bromo, iodo, carboxilo, ciano, nitro ou por alquilo, alcoxilo, alcóxicarbonilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada, cada tendo até 5 átomos de carbono,

ou

R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de azoto formam um anel pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo,

e

R^4 representa piridilo, pirimidilo, pirrilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, isotiazolilo, pirazinilo, tiazolilo ou benzo[b]tiofenilo, em que ambos os anéis são opcionalmente mono-substituídos a tri-substituídos por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo hidroxilo, flúor, cloro, bromo, nitro, tetrazolilo, piridilo, trifluormetilo, trifluormetoxilo, difluormetilo, difluormetoxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo, alcóxicarbonilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono ou por alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por carboxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono

e seus sais.

Compostos particularmente preferidos de fórmula geral (I) são aqueles

nos quais

A e D são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono, alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por carboxilo ou alcóxicarbonilo cada qual tendo até 4 átomos de carbono, fenoxilo ou benzoílo,

ou representa flúor, cloro, bromo, carboxilo, ciano, nitro, trifluormetilo, trifluormetoxilo ou um grupo de fórmula $-OR^5$,

no qual

R^5 representa hidrogénio ou alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada cada qual tendo até 6 átomos de carbono,

R^1 representa hidrogénio, alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono ou um grupo de fórmula $-CO-R^{14}$

no qual

R^{14} denomina hidroxilo, alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono,

L representa um átomo de oxigénio ou enxofre,

R^2 e R^3 são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, alquilo, alcóxicarbonilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada cada qual tendo até 5 átomos de carbono, ou

Alberto C. Silva

- 13 -

representam benzoílo ou fenilo, os quais são opcionalmente substituídos por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo flúor, cloro, bromo, carboxilo, ciano, nitro ou por alquilo, alcoxilo ou alcoxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 3 átomos de carbono,

e

R^4 representa piridilo, pirimidilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo ou pirazinilo, o qual é opcionalmente substituído até três vezes por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo piridilo, flúor, cloro, bromo, metoxilo, nitro, trifluormetilo, ciano, ou por alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por carboxilo ou alcoxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono

e seus sais.

Compostos muito particularmente preferidos de fórmula geral (I) são aqueles

nos quais

A e D são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada cada qual tendo até 3 átomos de carbono, ou representam flúor, cloro, bromo, carboxilo, ciano, nitro, trifluormetilo, trifluormetoxilo ou metoxilo,

R^1 representa hidrogénio ou,

no qual

L representa um átomo de oxigénio ou enxofre,

R^2 e R^3 são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono,

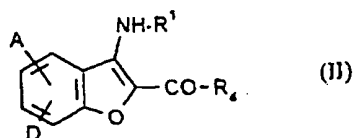
e

R^4 representa piridilo, furilo, tienilo ou tiazolilo, o qual é opcionalmente substituído até duas vezes por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, metoxilo, trifluormetilo, ciano, ou por alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono,

e seus sais.

Um processo para a preparação dos compostos de fórmula geral (I) foi adicionalmente descoberto, caracterizado por

compostos de fórmula geral (II)



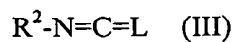
no qual

A, D, R^1 e R^4 têm o significado acima referido,

são feitos reagir com compostos de fórmula geral (III)

Adm. C. Silva

- 15 -



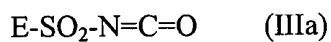
no qual

L e R^2 têm o significado acima referido,

em solventes inertes, se adequado na presença de uma base e/ou na presença de um auxiliar,

e no caso de $R^2/R^3 = H$ e $L = O$,

compostos de fórmula geral (II) são feitos reagir como compostos de fórmula geral (IIIa)



no qual

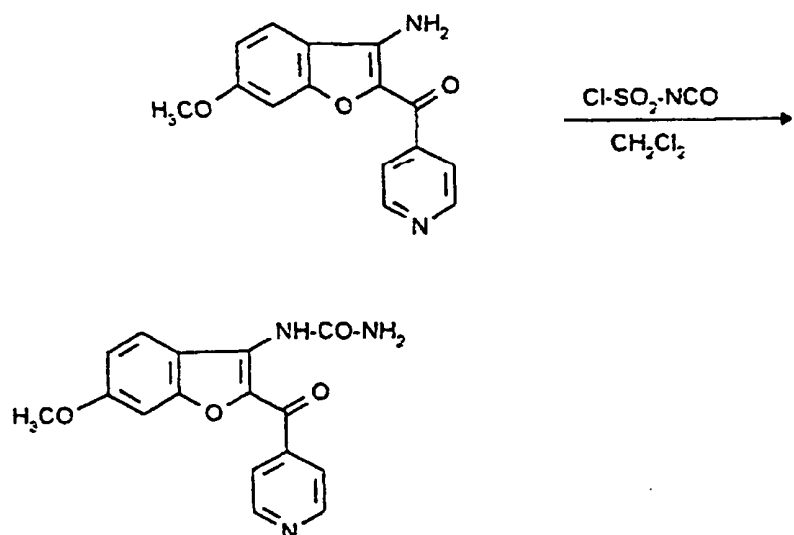
E representa halogéneo, preferivelmente cloro,

e no caso de $R^2/R^3 = H$ e $L = S$,

compostos de fórmula geral (II) são feitos reagir com NH_4SCN ,

e no caso de R^1 , R^2 e/ou $R^3 = H$, os grupos amino são opcionalmente derivados por métodos usuais.

O processo de acordo com a invenção pode ser ilustrado através do exemplo das seguintes equações:



Solventes adequados são geralmente os solventes orgânicos usuais que não se alterem durante as condições reacionais. Estes incluem éteres tais como éter dietílico, dioxano ou tetra-hidrofurano, acetato de etilo, acetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida ou álcoois tais como metanol, etanol, propanol ou halogeno-hidrocarbonetos tais como diclorometano, dicloroetano, triclorometano ou tetraclorometano. O diclorometano é preferido.

Bases adequadas são geralmente bases inorgânicas ou orgânicas. Estas incluem preferivelmente hidróxidos de metais alcalinos tais como, por exemplo, hidróxido de sódio, hidrogenocarbonato de sódio ou hidróxido de potássio, hidróxidos de metais alcalino-terrosos tais como, por exemplo, hidróxido de bário, carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonatos de metais alcalino-terrosos tais como carbonato de cálcio, ou aminas orgânicas ou de metais alcalinos (trialquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)aminas) tais como trietilamina, ou heterociclos tais como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU),

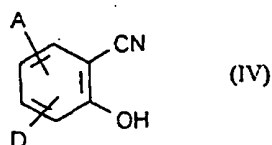
ou amidas tais como amideto de sódio, butil-amideto de lítio ou butil-lítio, piridina ou metilpiperidina. É também possível utilizar metais alcalinos, tais como sódio ou os seus hidretos tais como hidreto de sódio, como bases. Carbonato de potássio, trietilamina, hidrogenocarbonato de sódio e hidróxido de sódio são preferidas.

O processo é em geral efectuado numa gama de temperatura de -30 °C a +100 °C, preferivelmente de -10 °C a +50 °C.

O processo é geralmente efectuado à pressão normal. No entanto, é também possível conduzir a reacção a pressão elevada ou a pressão reduzida (por exemplo, na gama de 0,5 a 5 bar).

A base é utilizada numa quantidade de 1 mole a 10 mole, preferivelmente de 1,0 mole a 4 mole, relativamente a 1 mole de compostos de fórmula geral (III) ou (IIIa).

Os compostos de fórmula geral (II) são novos ou são preparados fazendo reagir em primeiro lugar os compostos de fórmula (IV)



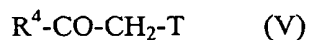
no qual

A e D tem o significado acima referido,

com os compostos de fórmula geral (V)

Alberto C. Mendes

- 18 -



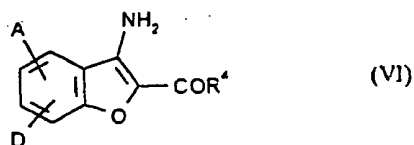
no qual

R^4 tem o significado acima referido

e

T representa um grupo rejeitado típico tal como, por exemplo, cloro, bromo, iodo, tosilato ou mesilato, preferivelmente bromo,

para preparar os compostos de fórmula geral (VI)



no qual

A, D e R^4 tem o significado acima referido,

em um dos solventes e bases acima referidos, preferivelmente carbonato de potássio e dimetilformamida ou acetona, e no caso de $R^1=H$ os substituintes acima referidos são introduzidos por métodos usuais.

O processo é em geral conduzido numa gama de temperatura desde +10 °C a +150 °C, preferivelmente desde +50 °C a +100 °C.

O processo é geralmente efectuado à pressão normal. No entanto, é também possível conduzir a reacção a pressão elevada ou a pressão reduzida (por exemplo, na gama de 0,5 a 5 bar).

Os compostos de fórmulas gerais (III), (IIIa), (IV), (V) e (VI) são conhecidos e podem ser preparados por métodos usuais.

Surpreendentemente, verificou-se que os compostos de fórmula geral (I) inibiu a formação de oxigénio radicalar assim como a produção de $\text{TNF}\alpha$ (factor de necrose tumoral). Estes compostos aumentam o AMP cíclico celular provavelmente pela inibição da actividade fosfodiesterase do fagócito.

Os compostos de acordo com a invenção inibem especificamente a produção de superóxido pelos leucócitos polimorfonucleares (PMNL). Adicionalmente, estes compostos inibem a libertação de $\text{TNF}\alpha$ em monócitos humanos em resposta a uma variedade de estímulos incluindo lipopolissacárido (LPS) bacteriano, zimosano opsonizado complemento (ZymC3b) e $\text{IL-1}\beta$. Os efeitos descritos são provavelmente mediados pelo aumento do cAMP celular devido à inibição da fosfodiesterase IV responsável pela sua degradação.

Pode deste modo ser utilizados em medicamentos para o tratamento de processos inflamatórios agudos e crónicos.

Os compostos de acordo com a invenção são preferivelmente adequados para o tratamento e prevenção de inflamação aguda e crónica e doenças auto-imunes, tais como enfisema pulmonar, alceolite, pulmão de choque, todos os tipos de COPD, ARDS, asma e bronquite, fibrose cística, granuloma eosinofílico, aterosclerose, artrose, inflamações do tracto gastrintestinal, miocardite, doenças de reabsorção óssea, lesão de reperfusão, doença de Crohn, colite ulcerativa, lúpus eritematoso sistémico, diabetes *mellitus* tipo I, psoríase, nefrite púrpura anafilactóide, glomerulonefrite crónica, doença intestinal inflamatória, outras doenças proliferativas da pele benignas e malignas, dermatite atópica, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, conjuntivite vernal, restenose

arterial, sépsia e choque séptico, síndrome de choque tóxico, reacção implante vs. hospedeiro, rejeição de transplante, tratamento de degenerações crónicas de tecido mediadas por citoquina, artrite reumatóide, artrite, osteoartrite e espondilite reumatóide e insuficiência coronária, mialgias, esclerose múltipla, malária, SIDA, caquexia, prevenção de desenvolvimento tumoral e invasão de tecidos, leucemia, depressão, enfraquecimento da memória e acidente vascular cerebral isquémico agudo. Os compostos de acordo com a invenção são adicionalmente adequados para reduzir os danos nos tecidos de enfarte após reoxigenação. Neste caso, tem vantagens a administração simultânea de alopurinol para inibir a oxidase xantina. A terapia de combinação com superóxido dismutase também tem utilização.

Descrição do teste

1. Preparação de PMNL humano

Foi retirado sangue de sujeitos saudáveis por punção venosa e purificaram-se neutrófilos por sedimentação com dextrano e re-suspenderam-se em meio tamponizado.

2. Inibição da produção estimulada por FMLP de radicais aniões superóxido

Misturaram-se neutrófilos ($2,5 \times 10^5 \text{ ml}^{-1}$) com citocromo C (1,2 mg/ml) nos poços de uma placa de microtitulação. Os compostos de acordo com a invenção foram adicionados em dimetilsulfóxido (DMSO). A concentração de composto variou de 2,5 nM a 10 μM , a concentração de DMSO foi 0,1% v/v em todos os poços. Após a adição de citocalasina b ($5 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$), a placa foi incubada durante 5 minutos a 37 °C. Os neutrófilos foram então estimulados pela adição de FMLP $4 \times 10^{-8} \text{ M}$ e a geração de superóxido foi medida pela redução com superóxido dismutase não passível de inibição do citocromo C, monitorizando o OD₅₅₀ num espectrofotómetro de placa de microtitulação

Thermomax. As velocidades iniciais foram calculadas usando um programa de cálculo cinético Softmax. As células com ensaios brancos continham 200 unidades de dismutase superóxido.

A inibição da produção de superóxido foi calculada como se segue:

$$\frac{[1 - ((R_x - R_b))]}{(R_o - R_b)} \cdot 100$$

R_x = Velocidade no poço contendo o composto de acordo com a invenção

R_o = Velocidade no poço de controlo

R_b = Velocidade no poço do ensaio branco contendo dismutase superóxido

Os compostos de acordo com a invenção têm valores IC₅₀ na gama de 0,07 µM - 10 µM.

3. Medição da concentração PMNL AMP cíclico

Os compostos de acordo com a invenção foram incubados com 3,7×10⁶ PMNL durante 5 minutos a 37 °C antes da adição de 4×10⁻⁸ M FMLP. Após 6 minutos, a proteína foi precipitada pela adição de 1% v/v HCl conc. em 96% v/v etanol contendo EDTA 0,1 mM. Após centrifugação, os extractos etanólicos fora, evaporados à secura sob N₂ e re-suspensos em 50 mM Tris/HCl pH 7,4 contendo EDTA 4 mM. A concentração de AMP cíclico nos extractos foi determinada usando um ensaio de proteína de ligação a AMP cíclico fornecido pela Amersham International plc. As concentrações de AMP cíclico foram expressas como percentagem de veículo contendo incubações de controlo.

Os compostos aumentaram o nível cAMP para uma concentração de 1 µM de

composto em 0-400% em relação aos valores de controlo.

4. Ensaio de PMNL fosfodiesterase

Este ensaio foi efectuado sob a forma de uma fracção particulada de PMN humano, essencialmente como descrito por Souness e Scott (*Biochem. J.*, 1993, 291, 389-395). As fracções particuladas foram tratadas com vanadato de sódio / glutathione conforme descrito pelos autores para exprimir o local estereoespecífico discreto na enzima fosfodiesterase. Os compostos de acordo com a invenção apresentaram valores de IC_{50} variando de 0,001 μM a 10 μM .

5. Ensaio de fosfodiesterase de plaquetas humanas

Este ensaio foi efectuado essencialmente como descrito por Schmidt *et al.* (*Biochem. Pharmacol.*, 1991, 42, 153-162) excepto que o homogenato foi tratado com vanadato glutathione como anteriormente. Os compostos de acordo com a invenção apresentaram valores de IC_{50} superiores a 100 μM .

6. Ensaio de ligação ao local de ligação de rolipram em membranas de cérebro de rato

Este ensaio foi efectuado essencialmente como descrito por Schneider *et al.* (*Eur. J. Pharmacol.*, 1986, 127, 105-115). Os compostos de acordo com a invenção apresentaram valores de IC_{50} na gama de 0,01 a 10 μM .

7. Preparação de monócitos humanos

Foi retirado sangue de dadores normais. Os monócitos foram isolados a partir do sangue periférico por centrifugação de densidade, seguido por elutriação centrífuga.

8. Libertação de TNF induzida por endotoxina

Monócitos ($1 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$) foram estimulados com LPS ($2 \mu g \text{ ml}^{-1}$) e co-

incubados com os compostos a diferentes concentrações (10^{-4} a $10 \mu\text{g ml}^{-1}$). Os compostos foram dissolvidos em DMSO/meio (2% v/v). As células foram incubadas em meio RPMI-1640 glutamina/ suplementado com FCS e a 37°C numa atmosfera húmida com 5% CO_2 . Após 18 a 24 horas o TNF foi determinado nos sobrenadantes por uma teste ELISA específico para TNF humano (Medgenix). Os controlos foram monócitos não estimulados e estimulados com LPS sem compostos. Os exemplos 2, 13 e 16 induziram inibição da actividade TNF induzida pelo LPS em monócitos humanos (IC_{50} : 10^{-3} a $1 \mu\text{g ml}^{-1}$).

9. Choque letal induzido por endotoxina em ratos

Ratos B6D2F1 (n=10) foram sensibilizados com galactosamina (600 mg/kg) e o choque e letalidade foram despoletados por LPS ($0,01 \mu\text{g/rato}$). Os compostos foram administrados intravenosamente 1 hora antes do LPS. Os controlos consistiram em ratos desafiados com LPS sem compostos. Os ratos foram morrendo 8 a 24 horas após o desafio com LPS. Os exemplos 2, 13 e 16 reduziram a mortalidade medicada com endotoxina em cerca de 70% a 100%, para doses de 3 a 30 mg/g.

A mortalidade mediada por galactosamina / LPS foi reduzida.

Os novos compostos activos podem ser convertidos de um modo conhecido em formulações usuais, tais como comprimidos, comprimidos revestidos, pílulas, grânulos, aerossóis, xaropes, emulsões, suspensões e soluções, usando solventes ou excipientes inertes, não tóxicos, farmaceuticamente adequados. Neste caso, o composto terapeuticamente activo deve, em cada caso, estar presente numa concentração de cerca de 0,5 a 90% em peso da mistura total, *i.e.*, em quantidades que sejam suficientes para atingir a gama de dosagem indicada.

Alberto C. C.

- 24 -

As formulações são preparadas, por exemplo, misturando os compostos activos com solventes e/ou excipientes, se adequado usando emulsionantes e/ou dispersantes, por exemplo, no caso de usar água como um diluente, podem ser usados solventes orgânicos como solvente auxiliares, se adequado.

A administração é efectuada de um modo usual, preferivelmente de forma oral ou parenteral, em particular perlingualmente ou intravenosamente.

No caso de administração parenteral, as soluções de composto activo podem ser utilizadas usando veículos líquidos adequados.

Em geral, tem verificado vantajoso na administração intravenosa, utilizar quantidades desde cerca de 0,001 a 10 mg/kg, preferivelmente cerca de 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal para alcançar resultados efectivos, e na administração oral a dosagem é cerca de 0,01 a 25 mg/kg, preferivelmente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

Em vez disto, pode ser necessário utilizar quantidades diferentes das referidas, em particular dependendo do peso corporal ou do tipo de via de aplicação, na reacção individual face ao medicamento, o modo da sua formulação e o tempo ou intervalo ao qual a administração ocorre. Deste modo, em alguns casos, é possível utilizar quantidades inferiores ao mínimo acima referido, enquanto que noutros casos, o limite superior tem de ser ultrapassado. No caso da administração de quantidades relativamente grandes, é aconselhável dividir estas em várias doses individuais e administrá-las ao longo do dia.

Solventes

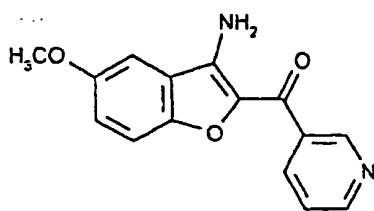
I	éter de petróleo : acetato de etilo	1:1
II	éter de petróleo : acetato de etilo	5:1

III	éter de petróleo : acetato de etilo	5:2
IV	acetato de etilo	
V	diclorometano : metanol	5:1
VI	diclorometano	
VII	ciclo-hexano : acetato de etilo	3:1
VIII	diclorometano : metanol	50:1
IX	diclorometano : metanol	20:1
X	diclorometano : metanol : NH ₃ 17% (aq.)	15:4:0,5
XI	diclorometano : metanol : NH ₃	75:20:2,5
XII	ciclo-hexano : tetra-hidrofurano	3:7
XIII	diclorometano : metanol	9:1

Compostos de Partida

Exemplo 1

(3-Amino-5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-3-il-metanona)



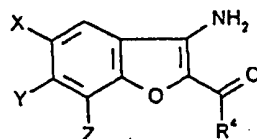
4 g (0,27 mmole) de 2-hidroxi-5-metoxi-benzonitrilo e 10,6 g (0,77 mmole) de carbonato de potássio foram suspensos em 70 ml de acetona e foram adicionados 8,7 ml (0,31 mmole) de 4-bromo-3-acetilpiridina em 3 frações durante 1 hora. A mistura foi aquecida a refluxo durante 12 horas. A mistura foi filtrada a quente. Os solventes foram destilados em vácuo e o resíduo recristalizado a partir de metanol.

Rendimento: 3,16 g (44%)

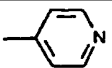
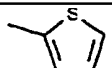
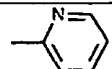
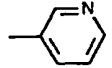
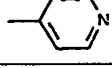
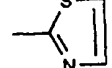
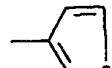
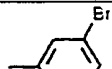
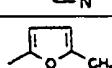
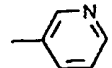
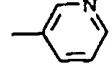
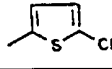
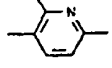
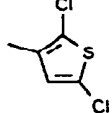
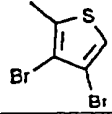
P.f.: 168 °C

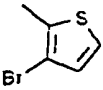
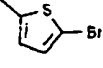
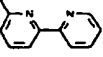
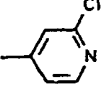
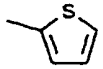
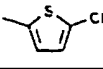
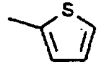
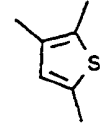
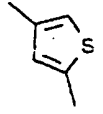
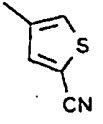
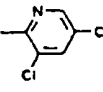
Os compostos apresentados na tabela 1 são preparados por analogia com o exemplo 1.

Tabela 1:



Ex. N°	X	Y	Z	R ⁴	P.f. (°C)	Rend. (% teor.)	R _f
II	H	OCH ₃	H		241	23	0,07 (III)
III	H	OCH ₃	H		198	30	0,08 (III)
IV	H	OCH ₃	H		193	48	0,17 (III)
V	H	OCH ₃	H		142	15	0,66 (III)
VI	Cl	OCH ₃	H		268	88	0,38 (V)
VII	Cl	OCH ₃	H		248	72	0,26 (V)

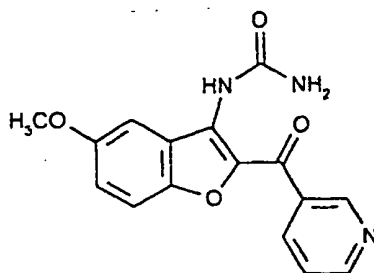
Ex. N°	X	Y	Z	R ⁴	P.f. (°C)	Rend. (% teor.)	R _f
VIII	OCH ₃	H	H		158	13	0,48 (V)
IX	H	OCH ₃	H		125	77	0,28 (V)
X	OCH ₃	H	H		-	18	0,33 (IX)
XI	H	CH ₃	H		155	59	-
XII	H	CH ₃	H		224	60	-
XIII	H	OCH ₃	H		216	30	0,07 (III)
XIV	OCH ₃	H	H		202	37	0,23 (III)
XV	H	OCH ₃	H		225	42	0,58 (I)
XVI	H	OCH ₃	H		135	60	0,60 (I)
XVII	H	CF ₃	H		163	67	0,41 (I)
XVIII	F	NO ₂	H		222	28	0,28 (I)
XIX	H	OCH ₃	H		192	55	0,78 (I)
XX	H	OCH ₃	H		166	65	0,17 (IX)
XXI	H	OCH ₃	H		Z. 143	53	0,74 (I)
XXII	H	OCH ₃	H		196	36	0,67 (I)

Ex. N°	X	Y	Z	R ⁴	P.f. (°C)	Rend. (% teor.)	R _f
XXIII	H	OCH ₃	H		146	50	0,67 (I)
XXIV	H	OCH ₃	H		180	27	0,67 (I)
XXV	H	OCH ₃	H		Z. 156	8	0,04 (ciclo- hexano / acetona 1:1)
XXVI	H	OCH ₃	H		153	27	0,45 (I)
XXVII	H	CN	H		228	42	0,65 (I)
XXVIII	H	NO ₂	H		273	63	0,75 (I)
XXIX	H	NO ₂	H		265	58	0,7 (I)
XXX	H	OCH ₃	H		159	68	0,67 (I)
XXXI	H	OCH ₃	H		112	41	0,65 (I)
XXXII	H	OCH ₃	H		217- 220	48	0,57 (I)
XXXIII	H	OCH ₃	H		76-78	88	0,54 (IX)

Exemplos Preparativos

Exemplo 1

[5-Metoxi-2-(piridina-3-carbonil)-benzofuran-3-il]-ureia



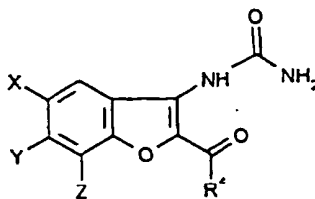
1 g (3,7 mmole) de composto do exemplo II foi dissolvido em diclorometano (20 ml), arrefecido a 0 °C e foi adicionado gota a gota cloro-sulfonilisocianato (0,53 g, 3,7 mmole) em diclorometano (10 ml) ao longo de 30 minutos, após os quais a reacção foi trazida à temperatura ambiente e agitada por mais 4 horas. Foi adicionada água (20 ml) e a reacção foi agitada durante a noite. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco. Uma recristalização com cloreto de metileno originou 0,26 g (17%) de ureia.

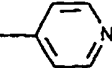
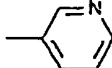
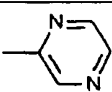
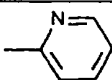
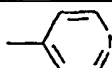
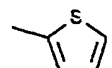
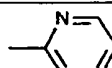
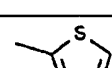
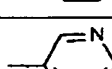
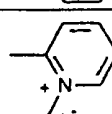
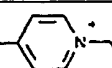
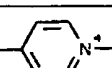
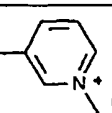
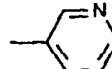
R_f: 0,08 (III)

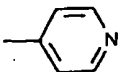
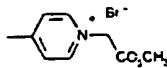
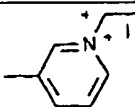
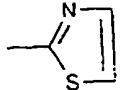
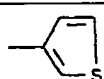
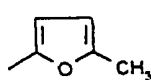
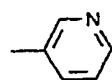
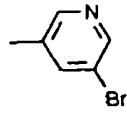
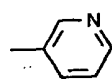
P.f.: 168 °C

Os compostos apresentados na tabela 1 são preparados por analogia com o exemplo 1.

Tabela 1:



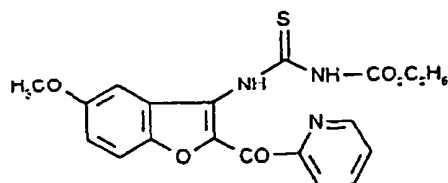
Ex. N°	X	Y	Z	R ⁴	P.f. (°C)	Rend. (% teor.)	R _f
2	H	OCH ₃	H		221	69	0,2 (V)
3	H	OCH ₃	H		218	68	0,05 (III)
4	H	OCH ₃	H		250 (Z)	33	0,5 (V)
5	H	OCH ₃	H		180	91	0,1 (III)
6	OCH ₃	H	H		178	47	0,5 (V)
7	H	OCH ₃	H		232	64	0,08 (III)
8	OCH ₃	H	H				
9	OCH ₃	H	H		232	95	0,12 (III)
10	Cl	OCH ₃	H		222	87	
11	Cl	OCH ₃	H				
12*	H	OCH ₃	H		199	70	0,50 (X)
13*	H	OCH ₃	H		192	42	0,11 (X)
14*	H	OCH ₃	H		218	88	0,30 (X)
15*	H	OCH ₃	H		210	79	0,03 (X)
16	H	CH ₃	H		258	15	

Ex. N°	X	Y	Z	R ⁴	P.f. (°C)	Rend. (% teor.)	R _f
17	H	CH ₃	H		177	10	
18*	H	OCH ₃	H		169	86	0,28 (X)
19*	H	OCH ₃	H		177	94	0,04 (X)
20	H	OCH ₃	H		310 (Z)	44	0,80 (X)
21	OCH ₃	H	H		232	95	0,11 (III)
22	H	OCH ₃	H		232	12	0,60 (I)
23	H	CF ₃	H		183	67	0,57 (X)
24	H	OCH ₃	H		158 (Z)	48	0,15 (X)
25	F	NO ₂	H		246	30	0,25 (I)

* 0,5 Mmole de piridina (2-, 3- ou 4-substituída com benzofuranilcarbonilo) é dissolvido em 20-100 ml de DMF seco e agitado à temperatura ambiente durante 1-3 horas com 1 mmole de halogeneto de alquilo. No caso de compostos com reacção lenta (controlo por TLC), os tempos de reacção são prolongados para 24-48 horas à temperatura ambiente ou, alternativamente, as misturas reaccionais são aquecidas a 70 °C durante 2-6 horas. As soluções são concentradas em vácuo, os resíduos tritirados com acetona ou isopropanol, filtrados e secos em vácuo.

Exemplo 26

Ácido {[5-metoxi-2-(piridina-2-carbonil)-benzofuran-3-il]-aminotioxometil}-carbâmico, etil éster



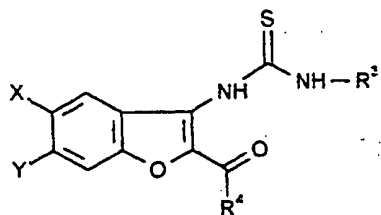
0,4 g (1,49 mmole) de composto do exemplo X foi suspenso em 5 ml de cloreto de metileno. Após a adição de 0,18 ml (1,99 mmole) de etoxicarbonilisocianato, a mistura foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado e seco.

Rendimento: 0,335 g (56,3%)

R_f: 0,56 (VIII)

Os compostos apresentados na tabela 2 são preparados por analogia com o exemplo 26.

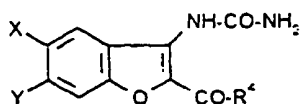
Tabela 2:



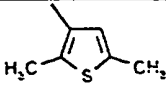
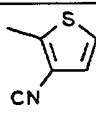
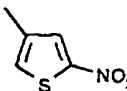
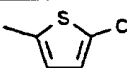
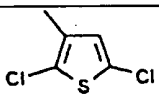
Ex. N°	R ³	R ⁴	X	Y	Rend. (% teor.)	R _f
27	COOC ₂ H ₅		H	OCH ₃	87	0,52 (VIII)

Os compostos apresentados na tabela 3 são preparados por analogia com o exemplo 1.

Tabela 3:



Ex. N°	Y	X	R ⁴	R _f	P.f. (°C)	Rend. (% teor.)
28	OCH ₃	H		0,47 (IX)	203 (Z)	27
29	NO ₂	F				
30	OCH ₃	H		0,45 (I)	245	83
31	OCH ₃	H		0,83 (X)	(amorfo)	16
32	OCH ₃	H		0,48 (I)	247	75
33	OCH ₃	H		0,46 (I)	224	77
34	OCH ₃	H		0,42 (I)	253	43
35	OCH ₃	H		0,42 (I)	>330	87
36	CN	H		0,38 (I)	253	65
37	NO ₂	H		0,8 (V)	Z 265	35
38	NO ₂	H		0,1 (II)	235	45
39	OCH ₃	H		0,15 (VIII)	192	52

Ex. N°	Y	X	R ⁴	R _f	P.f. (°C)	Rend. (% teor.)
40	OCH ₃	H		0,63 (I) 0,84 (XII) 0,85 (XIII)	210	53
41	OCH ₃	H		0,84 (XIII) 0,81 (XIII)	243	98
42	NO ₂	H		0,82 (I) 0,85 (XII) 0,81 (XIII)	200	40
43	CN	H		0,86 (XII) 0,85 (XIII)	268	79
44		H		0,79 (I) 0,92 (XII) 0,92 (XIII)	232	76

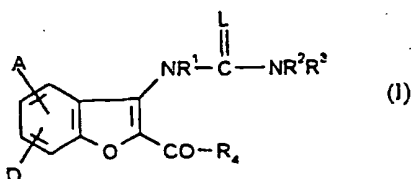
Lisboa, 26 de Novembro de 2001

Alberto Canelas

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Benzofuranil-ureias heterociclocarbonil-substituídas de fórmula geral (I)



na qual

A e D são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, acil ou alcoxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 6 átomos de carbono ou alquilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 6 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por carboxilo ou alcoxicarbonilo tendo até 6 átomos de carbono, fenoxilo ou benzoílo,

ou representa halogéneo, carboxilo, ciano, nitro, trifluormetilo, trifluormetoxilo ou um grupo de fórmula $-OR^5$, $-S(O)_a-R^6$, $-(O-CH_2-CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ ou $-NH-SO_2R^{13}$,

no qual

R^6 , R^8 , R^{10} e R^{13} são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, benzilo ou um heterociclo de 5- a 7-membros saturado ou insaturado com até 3 heteroátomos da série compreendendo N, S e O e ao qual pode estar condensado um anel fenilo e o qual é opcionalmente substituído por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo halogéneo, ciano, nitro ou por uma cadeia alquilo linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono ou

Alvaro C. Silva

- 2 -

representam um alquilo, alcenilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 8 átomos de carbono, ou

representam fenilo, o qual é opcionalmente mono-substituído ou di-substituído por substituintes idênticos ou diferentes, a partir de uma série compreendendo nitro, halogéneo, carboxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono,

R^5 tem o significado acima referido para R^6 , R^8 , R^{10} ou R^{12} ,

ou

R^5 denomina um grupo protector hidroxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificado tendo até 6 átomos de carbono, ou denomina um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 8 átomos de carbono, o qual é substituído por carboxilo, hidroxilo, acilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 6 átomos de carbono, fenoxilo, benzoílo ou por um heterociclo insaturado de 5- a 7-membros tendo até 4 heteroátomos a partir de uma série compreendendo N, S e/ou S, o qual é opcionalmente substituído por halogéneo, ciano, nitro, ou por um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono,

ou

R^5 denomina um grupo de fórmula $-SO_2-R^{13}$

R^{13} denomina arilo com 6 a 10 átomos de carbono, trifluormetilo ou alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono,

a denomina um número 0, 1 ou 2,

b denomina um número 0 ou 1,

R^7 , R^9 e R^{11} são idênticos ou diferentes e denomina hidrogénio ou um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono,

R^1 representa hidrogénio, alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, um grupo aminoprotector ou um grupo de fórmula $-CO-R^{14}$

no qual

R^{14} denomina hidroxilo, alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, piridilo, pirrolidinilo ou alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 8 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por halogéneo, carboxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, ou denomina fenilo, o qual é opcionalmente substituído por hidroxilo, carboxilo ou alcóxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono,

L representa um átomo de oxigénio ou enxofre,

R^2 e R^3 são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, cicloalquilo tendo até 6 átomos de carbono, alquilo, alcóxicarbonilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 8 átomos de carbono, ou representam benzoílo ou arilo com 6 a 10 átomos de carbono, opcionalmente mono-substituídos a tri-substituídos por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo halogéneo, ciano, nitro, carboxilo, alquilo, alcóxilo, alcóxicarbonilo ou acilo de

Alberto Carlos

- 4 -

cadeia linear ou ramificada, cada tendo até 6 átomos de carbono,

ou

R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de azoto formam um heterociclo saturado de 5- a 7-membros tendo opcionalmente um átomo de O adicional,

e

R^4 representa um heterociclo de 5 a 7 membros, saturado ou insaturado, o qual pode conter até 4 átomos de oxigênio, enxofre e/ou azoto como heteroátomos e ao qual pode ser condensado mais um anel benzeno e em que ambos os anéis são opcionalmente mono-substituídos a tri-substituídos por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo hidroxilo, halogêneo, nitro, 1H-tetrazolilo, piridilo, trifluormetilo, trifluormetoxilo, difluormetilo, difluormetoxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo, alcóxicarbonilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 8 átomos de carbono ou por alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por carboxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 5 átomos de carbono ou por um grupo de fórmula $-NR^{15}R^{16}$, $-SR^{17}$, $-SO_2R^{18}$ ou $-O-SO_2R^{19}$,

no qual

R^{15} e R^{16} têm o significado acima referidos para R^7 e R^8 e são idênticos ou diferentes destes últimos,

ou

R^{15} denomina hidrogênio

Alvaro C. Silva

- 5 -

e

R¹⁶ denomina acilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono

R¹⁷ denomina alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono,

R¹⁸ e R¹⁹ são idênticos ou diferentes e representam um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, benzilo ou fenilo, os quais são opcionalmente substituídos por trifluormetilo, halogéneo ou alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono,

e seus sais.

2. Benzofuranil-ureias heterociclocarbonil-substituídas de acordo com a reivindicação 1,

em que

A e D são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, acilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 6 átomos de carbono ou alquilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 4 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por carboxilo ou alcóxicarbonilo tendo até 5 átomos de carbono, fenoxilo ou benzoílo,

ou representa flúor, cloro, bromo, nitro, trifluormetilo, um grupo de fórmula -OR⁵, -S(O)_a-R⁶, -(O-CH₂-CO)_b-NR⁷R⁸, -CO-NR⁹R¹⁰, -SO₂-NR¹¹R¹² ou -NH-SO₂R¹³,

no qual

R^6 , R^8 , R^{10} e R^{13} são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, quinolilo, piridilo, imidazolilo, 1,3-tiazolilo ou tienilo, o qual é opcionalmente substituído por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo flúor, cloro, bromo, iodo, ciano, nitro ou por alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 5 átomos de carbono ou

representam um alquilo, alcenilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 6 átomos de carbono, ou

representam fenilo, o qual é opcionalmente mono-substituído ou di-substituído por substituintes idênticos ou diferentes, a partir de uma série compreendendo nitro, flúor, cloro, bromo, iodo, carboxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 5 átomos de carbono,

R^5 tem o significado acima referido para R^6 , R^8 , R^{10} ou R^{12} ,

ou

R^5 denomina benzilo, acetilo ou tetra-hidropiranilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificado tendo até 4 átomos de carbono, ou denomina um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, o qual é substituído por carboxilo, hidroxilo, acilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 4 átomos de carbono, fenoxilo, benzoílo ou por piridilo, imidazolilo, tienilo ou furilo, o qual é opcionalmente substituído por flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, ou por um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono,

Alberto C. Alves

- 7 -

ou

R^5 denomina um grupo de fórmula $-SO_2-R^{13}$

R^{13} denomina fenilo, trifluormetilo ou alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono,

a denomina um número 0, 1 ou 2,

b denomina um número 0 ou 1,

R^7 , R^9 e R^{11} são idênticos ou diferentes e denomina hidrogénio ou um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono,

R^1 representa hidrogénio, alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono, terc-butoxicarbonilo ou um grupo de fórmula $-CO-R^{14}$

no qual

R^{14} denomina hidroxilo, alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono, ciclopentilo, ciclo-hexilo, piridilo, pirrolidinilo ou alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 5 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por flúor, cloro, bromo, carboxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono, ou denomina fenilo, o qual é opcionalmente substituído por hidroxilo, carboxilo ou alcóxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono,

L representa um átomo de oxigénio ou enxofre,

R^2 e R^3 são idênticos ou diferentes e representam hidrogênio, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou alquilo, alcóxicarbonilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono, ou representam benzoílo ou fenilo, opcionalmente mono-substituídos a tri-substituídos por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo flúor, cloro, bromo, iodo, carboxilo, ciano, nitro ou por alquilo, alcóxilo, alcóxicarbonilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada, cada tendo até 5 átomos de carbono,

ou

R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de azoto formam um anel pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo,

e

R^4 representa piridilo, pirimidilo, pirrilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, isotiazolilo, pirazinilo, tiazolilo ou benzo[b]tiofenilo, em que ambos os anéis são opcionalmente mono-substituídos a tri-substituídos por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo hidroxilo, flúor, cloro, bromo, nitro, tetrazolilo, piridilo, trifluormetilo, trifluormetoxilo, difluormetilo, difluormetoxilo, ciano, carboxilo, alcóxilo, alcóxicarbonilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 6 átomos de carbono ou por alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por carboxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono

e seus sais.

3. Benzofuranil-ureias heterociclocarbonil-substituídas de acordo com a reivindicação 1,

em que

A e D são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono, alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por carboxilo ou alcóxicarbonilo cada qual tendo até 4 átomos de carbono, fenoxilo ou benzoílo,

ou representa flúor, cloro, bromo, carboxilo, ciano, nitro, trifluormetilo, trifluormetoxilo ou um grupo de fórmula $-OR^5$,

no qual

R^5 representa hidrogénio ou alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada cada qual tendo até 6 átomos de carbono,

R^1 representa hidrogénio, alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono ou um grupo de fórmula $-CO-R^{14}$

no qual

R^{14} denomina hidroxilo, alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono,

L representa um átomo de oxigénio ou enxofre,

R^2 e R^3 são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, alquilo, alcóxicarbonilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada cada qual tendo até 5 átomos de carbono, ou

representam benzoílo ou fenilo, os quais são opcionalmente substituídos por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo flúor, cloro, bromo, carboxilo, ciano, nitro ou por alquilo, alcoxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada, cada qual tendo até 3 átomos de carbono,

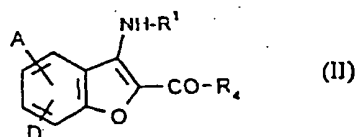
e

R^4 representa piridilo, pirimidilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo ou pirazinilo, o qual é opcionalmente substituído até três vezes por substituintes idênticos ou diferentes a partir da série compreendendo piridilo, flúor, cloro, bromo, metoxilo, nitro, trifluormetilo, ciano, ou por alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por carboxilo ou alcóxicarbonilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 3 átomos de carbono

e seus sais.

4. Benzofuranil-ureias heterociclocarbonil-substituídas de acordo com as reivindicações 1 a 3 para uso terapêutico.

5. Um processo para a preparação de compostos de fórmula geral (I) de acordo com as reivindicações 1 a 3, nas quais $R^3 = H$, caracterizado por compostos de fórmula (II)



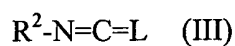
no qual

Alberto C. Luis

- 11 -

A, D, R¹ e R⁴ têm o significado acima referido,

são feitos reagir com compostos de fórmula geral (III)



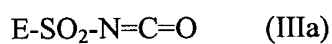
no qual

L e R² têm o significado acima referido,

em solventes inertes, se adequado na presença de uma base e/ou na presença de um auxiliar,

e no caso de R²/R³ = H e L = O,

compostos de fórmula geral (II) são feitos reagir como compostos de fórmula geral (IIIa)



no qual

E representa halogéneo, preferivelmente cloro,

e no caso de R²/R³ = H e L = S,

compostos de fórmula geral (II) são feitos reagir com NH₄SCN,

e no caso de R¹, R² e/ou R³ = H, os grupos amino são opcionalmente derivados por métodos usuais.

6. Um medicamento contendo pelo menos uma benzofuranil-

ureia heterociclo-substituída de acordo com as reivindicações 1 a 3 e um diluente farmacologicamente aceitável.

7. Um medicamento de acordo com a reivindicação 6 para o tratamento de processos inflamatórios agudos e crónicos.

8. Um processo para a preparação de medicamentos de acordo com as reivindicações 6 e 7, caracterizado pelo facto da benzofuranil-ureia heterociclo-substituída em conjunto com auxiliares usuais serem transformados numa forma de aplicação adequada.

9. O uso de benzofuranil-ureias heterociclo-substituídas de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de medicamentos.

10. O uso de acordo com a reivindicação 9 para a preparação de medicamentos para o tratamento de processos inflamatórios agudos e crónicos.

Lisboa, 26 de Novembro de 2001



ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA