

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 92.785

REQUERENTE: E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY, norte-
-americana, com sede em Wilmington, Estado
de Delaware, Estados Unidos da América,

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de derivados indó-
licos, benzofurânicos e benzotiofênicos subs-
tituídos e de composições farmacêuticas que os
contêm"

INVENTORES: Douglas G. Batt,

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

U.S.A., 05.01.89, sob o N.º 293,522,

4.

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS INDÓLI-
COS, BENZOFURÂNICOS E BENZOTIOFÊNICOS SUBS-
TITUIDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS
QUE OS CONTEM"

Antecedentes da Invenção

Âmbito da Invenção

A presente invenção diz respeito a derivados indólicos benzofurânicos e benzotiofênicos substituídos, processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que os contêm e a métodos para a sua utilização como inibidores da 5-lipoxigenase.

Antecedentes

As leucotrienas são ácidos gordos oxigenados poli-insaturados com numerosas actividades biológicas. São biossintetizados a partir do ácido araquidónico por meio de enzima 5-lipoxigenase que forma um leucotrieno A_4 (LTA_4), epóxido intermédio instável. Além disso a acção enzimática sobre este composto intermédio dá origem a dois grupos gerais de leucotrienos. O primeiro grupo é representado pelo leucotrieno B_4 (LTB_4). Estes compostos são quimiotácticos para as células inflamatórias, tais como os leucócitos polimorfonucleares, e causam desgranulação e agregação das células inflamatórias. Aumentam também a permeabilidade vascular que conduz à formação

do edema. Um segundo grupo de leucotrienos, LtC_4 , LTD_4 e LTE_4 são formados a partir de LTA_4 por meio da adição de glutatona ao epóxido e de alterações metabólicas posteriores da porção peptídica. Estes compostos são os principais componentes das substâncias de reacção lenta de anafilaxia e têm sido implicados em reacções de hipersensibilidade imediata. Podem causar, entre outros efeitos, a contracção da musculatura lisa, o aumento da secreção mucosa e o aumento da permeabilidade vascular. Na bibliografia há muitas revisões que tratam da biossíntese e das actividades biológicas dos leucotrienos. São Exemplos:

Ford-Hutchinson, ISI Atlas of Science: Pharmacology, 1 (1987), 25; Parker, Ann. Rev. Immunol. 5, (1987), 65 Needleman et al., Ann. Rev. Biochem. 55, (1986), 69; Sirois, Advan, Lipid Res. 21, (1985), 79; e Kulkarni e Parale, Drugs of Today, 21, (1985), 329.

Devidos aos seus muitos efeitos biológicos, os leucotrienos estão envolvidos na patologia de numerosas doenças inflamatórias (Bray, Agentes Actions, 19 (1986), 87; e revistas citadas antes), Tais doenças incluem a psoríase, dermite de contacto e outras doenças da pele (Greaves, in Leukotrienes; Their Biological Significance, P. J. Piper, ad; Raven (1986), p. 175; Kragballe e Voorhees, Acta Dermato-venereol. suppl 120, (1985), 12); asma e alergia (Lewis e Robin, J. Allergy Clin Immunol. 76 (1985) 259, doença intestinal inflamatória, inflamação ocular, artrite, isquénia miocárdica e choque circulatório (Lefer, ISI Atlas of Science; Pharmacology, 2 (1988), 109). Um agente terapêutico que, iniba eficazmente a biossíntese dos leucotrienos deverá

ser eficaz no tratamento destas e de outras doenças inflamatórias em que os leucotrienos desempenham um papel (ver, por exemplo, Taylor e Clarke, Trends Pharmacol. Sci, 7 (1986), 100; e massicot et al., Prostaglandis, 32, (1986), 481).

Técnica Anterior:

Derivados 4-(hidroxi ou aciloxi)-5-substituído-indólicos, benzofurânicos e - benzotiofênicos, em que o substituinte 5 é um grupo metilo, aminometilo, fenilo ou outro substituinte ligado a um átomo de carbono são conhecidos na literatura química. Por exemplo: Moody, J.Chem. Soc. Perkin Trans. I (1984), 1333; El-Rayyes e Al-Salman, J. Prakt Chem, 318, (1976), 816; Seemann et al.; Helv. Chin. Acta, 54 (1971), 2411; Remers et al., J. Org. Chem. 36 (1971), 1232; Troxler et al., Helv. Chin. Acta 51, (1968), 1203; patente de invenção britânica Nº 1.211.030.

Patente de invenção japonesa Jnp. Kokai Tokkio Koho Nº 81.103.160 (Chem Abs, 96 (1982), 6740v).

Suehiro e Eimura (Bull. Chem. Soc. Japan. 42 (1969), 737) descrevem 2-metil-4-hidroxi-5,6-bis(fenilmetil)indol como uma entidade química que resulta de um rearranjo dienono-fenólico de 5-oxo-2-metil-4,4-bis(fenilmetil)-3-etoxicarbonil-4,5-dihidroindol, seguido de transformações químicas posteriores.

Nenhuma das transferências citadas antes, cita actividade de tais compostos como inibidores da biossíntese de leucotrienos ou como agentes anti-inflamatórios.

O pedido de patente de invenção europeia Nº 146.243 descreve benzotiofenos e benzofuranos substituídos na posição 2, em que o substituinte 2 é, ou contém um grupo funcional con

4

tendo um radical carbonilo. Estes compostos são reivindicados como inibidores da 5-lipoxigenase e/ou inibidores da biossíntese de leucotrieno.

O pedido de patente de invenção europeia Nº 160.408 descreve 3-oxi-substituído-benzotiofeno-2-carboxamidas como inibidores da lipoxigenase.

O pedido de patente de invenção europeia Nº 165.810 descreve derivados benzotiofênicos e derivados benzotiofurânicos substituídos na posição 3 como inibidores da biossíntese de leucotrieno.

O pedido de patente de invenção europeia Nº 166.591 descreve derivados 1-benzil-2-carboxialquilindólicos como inibidores da síntese de leucotrieno e como agentes anti-inflamatórios.

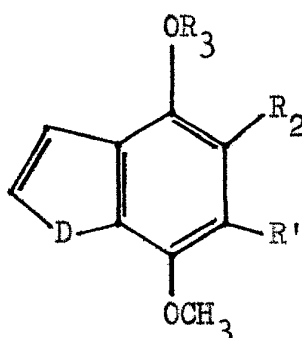
O pedido de patente de invenção europeia Nº 187.487 descreve derivados benzofurânicos e derivados benzotiofênicos substituídos na posição 3, que comportam um substituinte 5-tetrazol ou 5-tetrazolilaminocarbonilo na posição 2. Estes compostos são reivindicados como agentes antialérgicos e anti-inflamatórios.

O pedido de patente de invenção europeia Nº 200.443 descreve derivados 3-metil-4-hidroxi-5-propil-7-halogeno-benzofurano-2-carboxilatos como inibidores da lipoxigenase, inibidores da biossíntese leucotrieno e como anti-inflamatórios.

A patente de invenção norte-americana Nº 4.737.519 descreve naftalenos, indóis, benzofuranos substituídos e benzotiofenos de fórmula geral

...

Figura 1



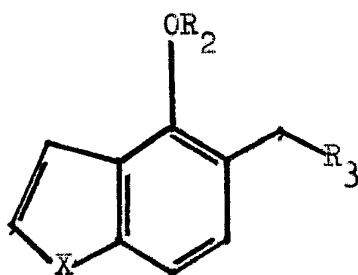
na qual, o símbolo D representa um átomo de enxofre ou de oxigénio ou um grupo CH=CH ou NCH₃; os símbolos R₁ e R₂ representam cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, alce-nilo e/ou fenilo eventualmente substituído; e o símbolo R₃ re-presenta um átomo de hidrogénio ou um grupo acetilo, aminoaci-lo, benzoílo substituído ou outro acilo substituído; sujeita a um certo número de condições.

Estes compostos estão descritos como utilizáveis no tratamento de trombozes de veias profundas e na hiper secreção de muco no sistema respiratório. Também são referidos como inibidores da produção de leucotrieno e/ou da 5-lipoxigenase,

Nenhuma das referências citadas anteriormente, descre-ve os compostos da presente invenção ou sugere que tais compos-tos possam ter actividade inibidora da 5-lipoxigenase ou serem agentes anti-inflamatórios.

Resumo da Invenção

De acordo com a presente invenção proporcionam-se com-postos de fórmula geral:



na qual,

- o símbolo X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo de fórmula geral NR_1 na qual, o símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou benzilo;
- o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral $C(=O)R_4$ na qual R_4 representa um grupo alquilo ou alcoxi C_{1-4} ;
- o símbolo R_3 representa um grupo piridilo, 3,4-metilenodioxifenilo, um heterociclo aromático pentagonal com um ou dois heteroátomos escolhidos, independentemente, entre átomos de oxigénio, enxofre ou azoto ou grupos de fórmula geral NR_8 na qual o símbolo R_8 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} , com a condição de, quando presentes dois heteroátomos, um deles representar um átomo de azoto e, quando presente apenas um, este não representar um átomo de azoto; ou fenilo, comportando eventualmente, 1 a 3 substituinte(s) escolhido(s) entre átomos de flúor, cloro ou bromo, grupos alquilo C_{1-4} , grupos alcoxi C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} ou alquilsulfonilo com 1 a 4 átomos de car

bono ou grupos de fórmula geral NR_6R_7 na qual, os símbolos R_6 e R_7 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou, considerados conjuntamente, representam um grupo $-(CH_2)_4-$;

Também se proporcionam composições farmacêuticas que contêm os compostos de fórmula geral (I) e métodos de utilização dos compostos de fórmula geral (I) como inibidores da 5-lipoxigenase e como agentes anti-inflamatórios.

Adicionalmente, proporcionam-se processos para a preparação de compostos de fórmula geral (I), como se descreve a seguir.

Aspectos Preferidos

Compostos preferidos são aqueles compostos de fórmula geral (I) na qual:

- a) X representa um grupo de fórmula geral NR_1 ; e/ou
- b) R_3 representa um grupo fenilo; e/ou
- c) R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo $C(=O)CH_3$.

Compostos especificamente preferidos são:

- a) 1-metil-4-hidroxi-5-fenilmetilindol.
- b) 1-metil-4-acetoxi-5-fenilmetilindol.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Síntese

A preparação dos compostos da presente invenção está descrita adiante, e está demonstrada por intermédio dos Exemplos 1 a 4.

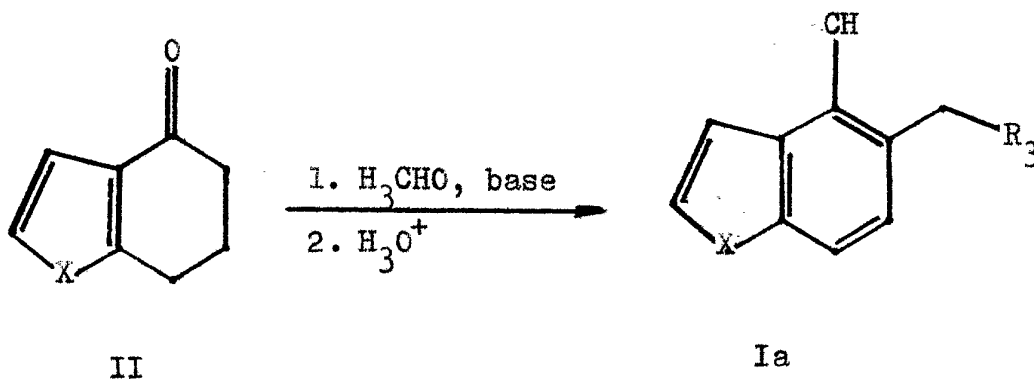
Os compostos de fórmula geral (Ia), correspondendo a compostos de fórmula geral (I) na qual R_2 representa um átomo de hidrogénio e X representa um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre ou um grupo de fórmula geral NR_1 (com a condição de R_1 não representar um átomo de hidrogénio), podem sintetizar-se utilizando-se o indicado mostrado no Esquema A. O tratamento de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano (II, $X=O$), de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno (II, $X=S$) ou de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol (II, $X=NR_1$) com um aldeído aromático de fórmula geral R_3CHO , na presença de uma base forte tal como terc.-butóxido de potássio no seio de um dissolvente tal como terc.-butanol, seguido do tratamento com um ácido prótico para protonizar o anião resultante, origina os compostos desejados. As reacções efectuaram-se a temperaturas compreendidas entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do dissolvente reaccional.

As cetonas cíclicas (II) iniciais são conhecidas na literatura química. Por exemplo, 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano e 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol foram preparados por Matsumoto e Watanabe (Heterocycles 22, (1984), 2313) e Fieser e Kennely (J. Am. Chem. Soc. 57, (1935), 1611) referiram a pre-

paração de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno (IIc).

Os benzaldeídos substituídos estão disponíveis no comércio ou podem sintetizar-se utilizando-se qualquer um dos muitos métodos bem conhecidos na literatura química.

Esquema A



A preparação dos compostos de fórmula geral (Ia) está demonstrada no Exemplo 1.

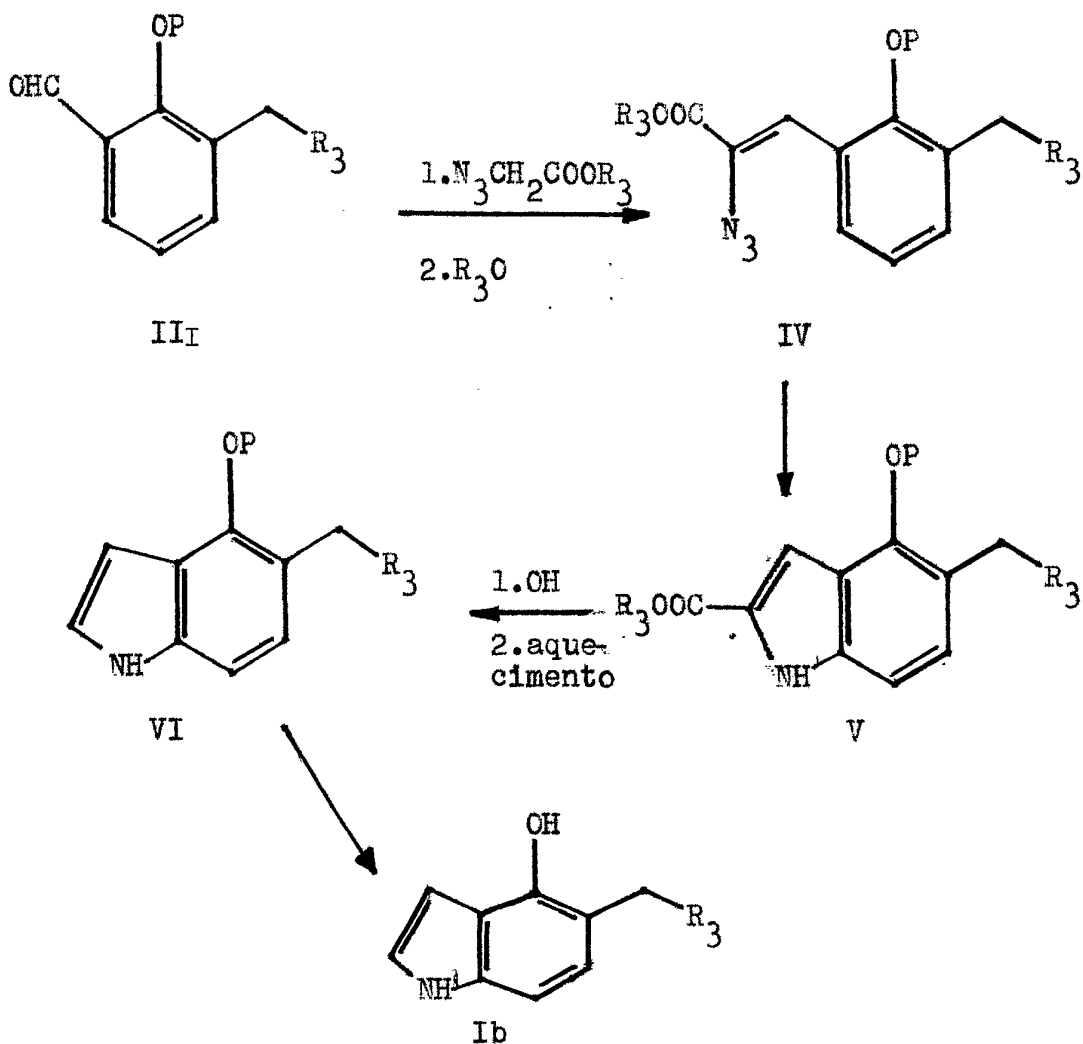
Os compostos de fórmula geral (Ib), correspondentes a compostos de fórmula geral (I), na qual X representa um grupo NH e R₂ representa um átomo de hidrogénio, podem preparar-se utilizando-se o método do Esquema B. Utilizando-se o método de Hem, Hickey, Moody e Rees (J. Chem. Soc. Perkin Trans I (1984), 2189), trata-se um benzaldeído substituído (III), no qual CP representa um grupo hidroxilo protegido, tal como um éter benzílico ou um éter metílico, com um sal de metal alcalino de um azidoacetato de alquilo, tal como o sal de sódio do azidoacetato de etilo. Esta reacção efectua-se no seio de um dissolvente apropriado, tal como etanol, de preferência a uma temperatura compreendida entre -20° e 0°C. Aqueceu-se o éster (IV) do ácido azidocinâmico substituído, resultante, a uma temperatura de cerca de 100 a 150°C no seio de um dissolvente, tal

como tolueno ou xileno para se obter o composto (V). Os benzal_{de}ídos substituídos de fórmula geral (III) podem preparar-se utilizando-se métodos de síntese convencionais bem conhecidos na literatura química.

O éster do composto (V) é saponificado utilizando-se condições reaccionais convencionais, tais como tratamento com ácido ou base aquosos, para se preparar o ácido carboxílico correspondente. Depois, o ácido carboxílico é descarboxilado utilizando-se métodos convencionais para se obter o composto (VI) protegido. Um tal método envolve o aquecimento do ácido no seio de um dissolvente, tal como quinolina, com um catalisador tal como cobre metálico.

A remoção do grupo protector utilizando-se técnicas conhecidas apropriadas origina, depois, o composto (Ib). Por exemplo, a remoção de um grupo protector éter benzílico pode obter-se por meio de hidrogenação no seio de um dissolvente apropriado, tal como etanol, na presença de um catalisador, tal como paládio metálico sobre um suporte de carvão inerte.

Esquema B

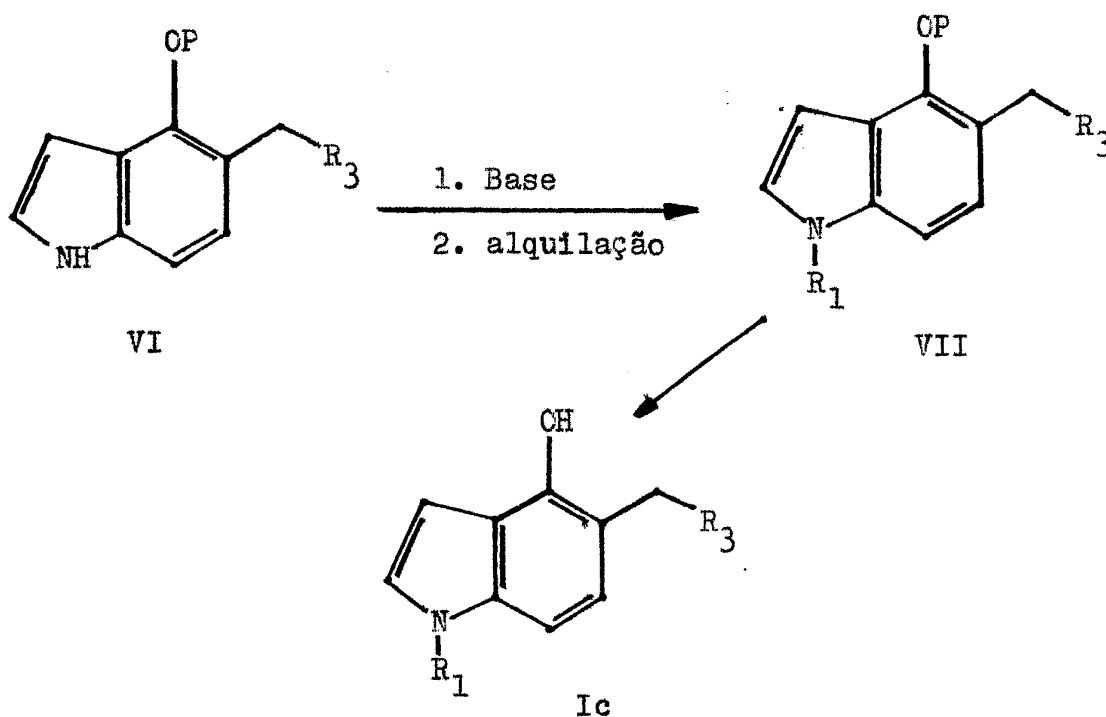


A síntese dos compostos de fórmula geral (Ib) por este método, está demonstrada no Exemplo 2

Os compostos de fórmula geral (Ic), correspondendo a compostos de fórmula geral (I), na qual o símbolo X representa um grupo de fórmula geral NR₁ com o símbolo R₁ diferente de um átomo de hidrogénio, e o símbolo R₂ representa um átomo de hidrogénio, podem preparar-se como se mostra no Esquema C. O composto intermédio de fórmula geral (VI) que se pode preparar como se mostra no Esquema B, trata-se com uma base, tal como hidre-

to de sódio, ou um alcóxido de sódio, e depois com um agente alquilante R_1Y , tal como um halogeneto de alquilo ou o éster de alquilo de um ácido sulfónico. Estas reacções efectuam-se no seio de um dissolvente, tal como um álcool ou tetrahidrofurano, e geralmente efectuam-se a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e o ponto de ebulição do dissolvente. Depois, removeu-se o grupo protector como se descreveu previamente. Este método demonstra-se no Exemplo 3.

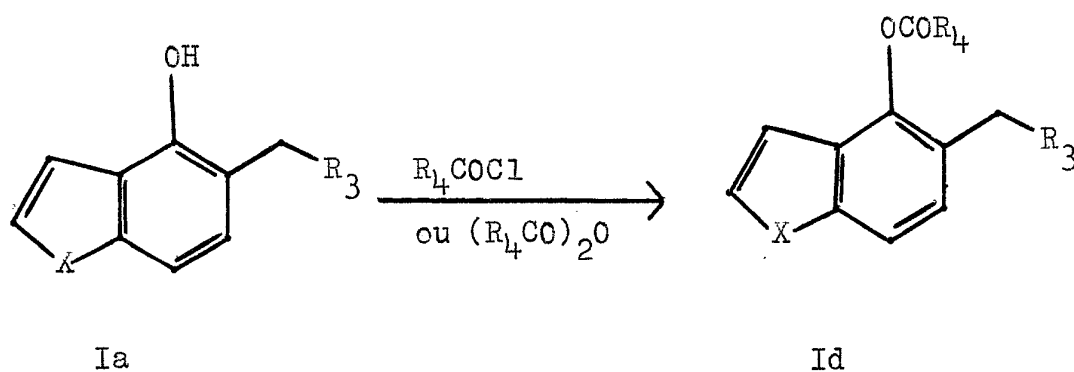
Esquema C



Os compostos de fórmula geral (Id), correspondentes a compostos de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_2 não representa um átomo de hidrogénio, podem preparar-se a partir dos correspondentes compostos de fórmula geral (Ia) como se mostra no Esquema D. Esta reacção efectua-se por meio de tratamento do composto inicial com um agente acilante, tal como um cloreto de ácido $R_4\text{COCl}$ ou um anidrido de ácido, $(R_4\text{CO})_2\text{O}$,

na presença de uma base aminada, tal como piridina, 4-(N,N-dimetilaminopiridina), ou a trietilamina. Estas reacções podem, efectuar-se, eventualmente, na presença de um dissolvente inerte, tal como diclorometano, ou se a base aminada for um líquido, à temperatura ambiente, então a base pode actuar como o dissolvente da reacção. Estas reacções efectuam-se a uma temperatura compreendida entre o ponto de congelação e o ponto de ebulição do dissolvente, de preferência entre cerca de -15°C e a temperatura ambiente. Tais reacções de acilação são bem conhecidas na literatura química. A preparação destes compostos está demonstrada no Exemplo 4.

Esquema D



A preparação dos compostos da presente invenção está descrita com maior pormenor nos Exemplos 1 a 4. Nestes exemplos, todas as temperaturas estão em graus Celsius. Todas as reacções se efectuam sob atmosfera de azoto anidra. A concentração sob pressão reduzida efectua-se com um evaporador rotativo utilizando-se uma trompa de água. A cromatografia rápida refere-se ao método de cromatografia de coluna de pressão média descrito por Still, Kahn e Mitra (J. Org. Chem. 43,

(1978), 2923). A composição das misturas dissolventes utilizadas como eluentes cromatográficos é dada em percentagens em volume. Os espectros da ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos com uma potência de campo de 200MHz; as abreviações para os dados da RMN são as seguintes: s = singuleto; d = duplete; t = tripleto; q = quarteto; m = multiplete; CDCl_3 = dissolvente deuteroclorofórmio; DMSO-d_6 = dissolvente deutero-dimetilsulfóxido. As posições "picos" para os dados de RMN estão referidas como partes por milhão situadas abaixo do campo do padrão interno tetrametilsilano; Os espectros de infravermelhos obtiveram-se como finas películas (puro) ou como suspensões finas em óleo mineral (mull); os dados são referidos, como posições "pico", em centímetros inversos. As abreviaturas para os espectros de massa são: CI = ionização química por metano; os dados referem-se como a relação entre a carga e a massa do ião de origem.

Exemplo 1.

Preparação de 1-metil-4-hidroxi-5-fenilmetilindol (Fórmula (I): $\text{X}=\text{NCH}_3$; $\text{R}_2=\text{H}$; R_3 = fenilo)

Tratou-se uma solução de 9,8 g (0,066 mole) de 1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol (Matsumoto e Watanabe, Heterocycles, 22, (1984), 2313) e 7,0 g (0,066 mole) de benzaldeído em 250 ml terc-butanol, com 14,7 g (0,13 mole) de terc-butóxido de potássio e aqueceu-se sob refluxo. Após 18 horas, arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e acidificou-se com ácido clorídrico 1N. Eliminou-se a maior parte do

t-butanol sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com diclorometano. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se a cromatografia rápida o resíduo oleoso, eluindo com acetato de etilo a 20 % em hexano para se obterem 9,3 g (59 %) de um sólido amarelo pálido. Recristalizou-se este produto com hexano/1-clorobutano para se obterem agulhas brancas; P. F. 75-77°C.

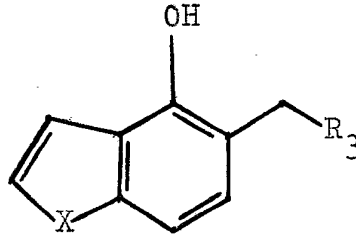
RMN (CDCl₃) 7,23 (m, 5H), 7,02 (d, J=7 Hz, 1H), 6,95 (d, J=3 Hz, 1H), 6,88 (d, J=7 Hz, 1H), 6,43 (d, J=3 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,72 (s, 3H);

IV (desordenado) 3340; Espectro de massa (CI) 238.

	C	H	N
Calculados para C ₁₆ H ₁₅ NO:	80,97	6,37	5,90
Encontrado :	80,78	6,32	5,81

Os compostos representativos que foram ou podem ser preparados, utilizando-se o processo do Exemplo 1, indicam-se no Quadro 1.

Quadro 1



Exemplo	X	R ₃	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)
1a	NCH ₃	Ph	59	76 - 77
1b	S	Ph	19	82 - 83
1c	O	Ph	10	84 - 86
1d	NCH ₂ Ph	Ph	74	112 - 113
1e	NCH ₃	4-CH ₃ O-Ph	66	101 - 103
1f	NCH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -Ph	66	117 - 119
1g	NCH ₃	3,4-(OCH ₂ C)-Ph	36	133 - 135
1h	NCH ₃	3-piridilo	9	201 - 203
1i	NCH ₃	4-CH ₃ -Ph	25	104 - 106
1j	NCH ₃	4-F-Ph	6	95 - 96
1k	NCH ₃	4-Cl-Ph		
1l	NCH ₃	3,4-Cl ₂ -Ph		
1m	NCH ₃	3,4-F ₂ -Ph		
1n	NCH ₃	4-CH ₃ S-Ph		
1o	NCH ₃	4-(CH ₃ SO ₂)-Ph		
1p	NCH ₃	4-(CH ₃) ₂ N-Ph	56	oleo
1q	NCH ₃	2-tienilo	56	oleo

Ph=fenilo

...

Exemplo 2

Preparação de 4-hidroxi-5-fenilmetilindol (Fórmula (I);
 $X=NH$; $R_2=H$; $R_3=$ fenilo)

Parte A. 2-fenilmetoxi-3-fenilmetilbenzaldeído. Utilizando-se o método de Tramposch, Kung e Blau (J. Med. Chem. 26, (1983), 121), converteu-se 2-hidroxidifenilmetano em 3-(fenilmetil)salicilaldeído com 56 % de rendimento: RMN ($CDCl_3$) 11,35 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,45-6,85 (m, 8H), 4,00 (s, 2H); espectro de massa (CI) 213. Tratamam-se 31,3 g (0,147 mole) deste hidroxialdeído com 25,2 g (0,147 mole) de brometo de benzilo e 22,1 g (0,16 mole) de carbonato de potássio em 180 ml de N,N-dimetilformamida à temperatura de 100°C, durante uma noite. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. A destilação do resíduo (170 - 185°C; 0,1 torr) originou o composto em título sob a forma de um óleo viscoso, amarelo pálido, com o rendimento de 71 %. RMN ($CDCl_3$) 10,3 (s, 1H), 7,8-7,1 (m, 13H), 4,9 (s, 2H), 4,05 (s, 2H).

Parte B. 2-azido-2'-benziloxi-3'-fenilmetilcinamato de etilo.

Adicionou-se, gota a gota, uma solução de 54,0 g (0,42 mole) de azidoacetato de etilo e 35,8 g (0,118 mole) do composto da Parte A em 40 ml de tetrahydrofurano, a uma solução agitada de 11,7 g de sódio em 300 ml de etanol, cuja temperatura se manteve a -5° a 0°C. Quando se completou a adição, agitou-se a solução fria durante 2 horas e, depois, aqueceu-se até à tempe-

ratura ambiente. Ver-teu-se a mistura em 2.000 ml de água e extraiu-se com acetato de etilo, lavou-se a fase orgânica com uma solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Cromatografou-se o resíduo com tolueno para se obterem 35,0 g (72 %) do composto em título, sob a forma de um óleo.

RMN (CDCl_3) 8,2-8,0 (m, 1H), 7,5-7,3 (m, 5H), 7,3-7,0 (m, 8H), 4,7 (s, 2H), 4,3 (q, 2H), 4,1 (s, 2H), 1,3 (t, 3H);

Espectro de massa (CI) 414.

Parte C. 2-etoxicarbonil-4-benziloxi-5-fenilmetilindol.

Adicionou-se, gota a gota, uma solução de 35,0 g (0,08 mole) de composto da Parte B em 400 ml de xileno e 100 ml de xilenos em ebulição. Após 3 horas, arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, e eliminou-se o dissolvente sob pressão reduzida. Recristalizou-se o resíduo em tolueno para se obterem 22,5 g (73 %) do composto em título, sob a forma de cristais amarelo pálido; P. F. 129 - 131°C.

RMN (CDCl_3) 8,9 (s, largo, 1H), 7,6-7,1 (m, 13H), 5,2 (s, 2H), 4,4 (q, 2H), 4,1 (s, 2H), 1,4 (t, 3H).

Espectro de massa (CI) 386.

Parte D. Ácido 4-benziloxi-5-fenilmetilindol-1-carboxílico.

Adicionaram-se, gota a gota, 2 ml de uma solução 1M de hidróxido de sódio em água, a uma suspensão de 4,0 g (0,01 mole) de composto da Parte C em 100 ml de metanol. Quando se completou a adição, aqueceu-se a mistura à temperatura de 50°C durante 18 horas, e depois arrefeceu-se à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura sob pressão

reduzida, fez-se uma suspensão do resíduo em 500 ml de água quente e ajustou-se a pH 1,0 com uma solução de HCl 1N em água. Extraiu-se a solução aquosa com cloreto de metileno. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e, concentrou-se sob pressão reduzida. A recristalização do resíduo com cloreto de n-butilo e uma quantidade mínima de metanol deu o composto em título, sob a forma de cristais com o aspecto de penugem branca (3,02 g; 84,6 %); P.F. 181-183°C. RMN (DMSO) 11,8 (s. largo, 1H), 7,5-7,0 (m, 13H), 5,2 (s, 2H), 3,95 (s, 2H); espectro de massa (CI) 358.

Parte E. 4-hidroxi-5-fenilmetilindol.

Desgasificou-se vigorosamente com azoto, durante 15 minutos, uma mistura de 11,0 g (0,035 mole) do composto da Parte D, 2,2 g de cobre, bronze e 165 ml de quinolina, destilados recentemente. Levou-se rapidamente a mistura à temperatura de refluxo durante 15 minutos enquanto se mantinha uma atmosfera inerte, e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Ver-teu-se a solução arrefecida em HCl aquoso 1N e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com HCl aquoso 1N, Separou-se, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se através de Celite ^(R) e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se a cromatografia rápida o óleo resultante, eluindo com hexano a 5 % em tolueno para se obter um rendimento de 45 % de um óleo viscoso que solidificou em repouso. A recristalização com L-clo robutano/hexano originou o composto em título, sob a forma de cristais com o aspecto de penugem branca (3,5 g; 36 %); P. F. : 104 - 106°C.

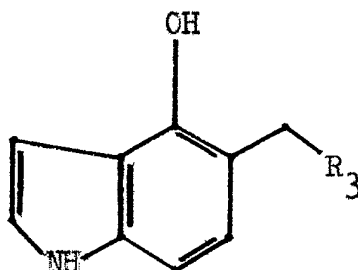
RMN (CDCl_3) 8,75 (s.Largo, 1H), 7,5-7,1 (m, 12H), 7,0 (D, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,2 (s, 1H), 4,1 (s, 1H);
espectro de massa (CI) 314.

Parte F. 4-hidroxi-5-fenilmetilindol.

Hidrogenou-se uma solução de 50 ml de etanol contendo 0,25 g de paládio a 10 % sobre carvão e 1,7 g (0,0054 mole) do composto da Parte E, sob uma pressão manométrica de 45 p.s.i. ($3,1 \times 10^5$ Pa) de H_2 , durante 18 horas. Filtrou-se a solução através de Celite[®] e eliminou-se o dissolvente sob pressão reduzida. Recristalizou-se o resíduo em 1-clorobutano, sob a forma de agulhas brancas (1,0 g; 84 %); P. F.: 132 - 134°C.
RMN (DMSO) 10,85 (s largo, 1H), 8,95 (s largo, 1H), 7,25-6,6 (m, 9H), 3,95 (s, 2H); IR (desordenado) 3539;
espectro de massa (CI) 224.

	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$:	80,69,	5,87,	6,27;
Encontrado :	80,7	5,82,	6,18.

Os compostos representativos que foram ou podem preparar-se, utilizando-se o processo do Exemplo 2, estão indicados no Quadro 2.

Quadro 2

<u>Exemplo</u>	<u>R₃</u>	<u>Rendimento</u>	<u>Ponto de Fusão (°C)</u>
2a	Ph	84 %	132 - 134
2b	4-F-Ph		
2c	3-CH ₃ -Ph		

Exemplo 3

1-etil-4-hidroxi-5-fenilmetilindol

(Fórmula (I); X=NC₂H₅; R₂=H; R₃=fenilo).

Parte A. 4-benziloxi-5-fenilmetil(N-etilindol.

Adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1,75 g (0,0055 mole) do composto do Exemplo 2, Parte E, em 10 ml de tetrahidrofurano (THF), a uma suspensão de 0,17 g (0,0072 mole) de hidreto de sódio, à temperatura de -5°C. Agitou-se a mistura durante 30 minutos, à temperatura ambiente e, depois, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 0,67 ml (0,0083 mole) de iodeto de etilo em 10 ml de THF. Agitou-se a solução resultante à temperatura de 45°C, durante 18 horas, sob atmosfera de azoto. Verteu-se a solução em água e, extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água e cloreto de sódio aquoso, saturado,

27

secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e eliminou-se o dissolvente sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a cromatografia rápida, duas vezes, eluindo-se com acetato de etilo a 20 % em hexano e, depois, tolueno. Obteve-se o composto em título, sob a forma de um óleo incolor, límpido (1,6 g; 83 %). RMN (CDCl_3) 7,5-6,9 (m, 13H), 6,55 (D, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,2-4,0 (m, 4H), 1,45 (T, 3H),
Espectro de massa 342.

Parte B. 1-etil-4-hidroxi-5-fenilmetilindol.

Hidrogenou-se uma solução de 50 ml de THF contendo 0,25 g de paládio a 10 % sobre carvão e 1,6 g (0,0046 mole) do composto da Parte A, sob uma pressão manométrica de 45 p.s.i. ($3,1 \times 10^5$ Pa) de H_2 , durante 42 horas. Filtrou-se a solução através de Celite ^(R) e eliminou-se o dissolvente sob pressão reduzida. Submeteu-se a cromatografia rápida, eluindo-se o resíduo com tolueno. Obteve-se o composto em título, sob a forma de um óleo castanho (0,7 g; 60 %).

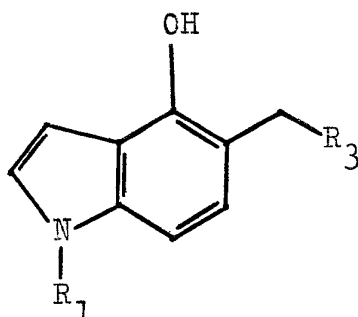
RMN (DMSO) 9,0 (s.largo, 1H), 7,35-7,05 (m, 6H), 6,85 (s; 2H), 6,6 (D, 1H), 4,1 (Q, 2H), 3,95 (s, 2H), 1,3 (t, 3H);

Espectro de massa (CI) 252.

	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ON}$:	81,24	6,82	5,57
Encontrado :	80,89	7,00	5,43

Os compostos representativos que foram ou podem ser preparados, utilizando-se o processo do Exemplo 3, estão indicados no Quadro 3.

Qua-

Quadro 3

<u>Exemplo</u>	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>Rendimento</u>	<u>Ponto de Fusão (°C)</u>
3a	C ₂ H ₅	Ph	60 %	Óleo
3B	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Ph		

Exemplo 4

Preparação de 1-metil-4-acetoxi-5-fenilmetilindol (Fórmula (I); X=NCH₃; R₂=COCH₃; R₃=fenilo).

Tratou-se à temperatura de 0°C com 2,74 g (0,027 mole) de anidrido acético, uma solução de 4,25 g (0,018 mole) do composto do Exemplo 1a, em 40 ml de piridina. Aqueceu-se a mistura à temperatura ambiente e agitou-se durante 18 horas. Após diluição com acetato de etilo, eliminou-se a piridina por meio de lavagem com ácido clorídrico 1N até a água de lavagem ficar ácida. Depois, secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se a cromatografia rápida o óleo resultante, eluindo com acetato de etilo a 20 % em hexano para se obter com rendimento quantitativo, um óleo viscoso que solidificou lentamente. A recristalização em 1-clorobutano/hexano originou o composto em

título , sob a forma de agulhas brancas (2,9 g; 58 %);

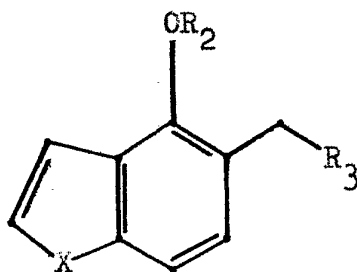
P. F. 56 - 58°C.

RMN (CDCl₃) 7,4-7,2 (m, 6H), 7,03 (m, 2H), 6,28 (d, J=3, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); I.V. (desordenado) 1752; espectro de massa (CI) 280.

	C	H	N
Calculado para C ₁₈ H ₁₇ NO ₂ :	77,39	6,14	5,01
Encontrado :	77,41	6,14	4,96

Os compostos representativos que foram ou podem ser preparados, utilizando-se o processo do Exemplo 4, indicam-se no Quadro 4.

Quadro 4



Exemplo	X	R ₂	R ₃	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)
6a	NCH ₃	COCH ₃	Ph	58	56 - 58
6b	NCH ₃	COCH ₃	2-tienilo	32	84 - 86
6c	NCH ₃	COCH ₃	4-CH ₃ O-Ph	100	(óleo)
6d	NCH ₃	COCH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ Ph	64	92 - 94
6e	NCH ₃	COCH ₃	4-CH ₃ -Ph	88	(óleo)
6f	NCH ₃	COCH ₃	3,4-(OCH ₂ O)-Ph	62	112 - 113
6g	S	COCH ₃	Ph		
6h	O	COCH ₃	Ph		
6i	NCH ₃	COCH ₂ CH ₃	Ph		

Quadro 4 (Cont.)

<u>Exemplo</u>	<u>X</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Rendimento (%)</u>	<u>Ponto de Fusão (°C)</u>
6j	NCH ₃	COOCH ₃	Ph		
6k	NH	COCH ₃	Ph	87	(Óleo)
6l	NCH ₂ CH ₃	COCH ₃	Ph	89	69 - 71

Composições Farmacêuticas

Os compostos da presente invenção podem administrar-se para tratar inflamações, incluindo mas não limitando, artrite reumatóide, osteoartrite, psoríase, dermatite de contacto, alergias, asma e bronquite, por meio de quaisquer processos que produzam o contacto do agente activo com o local de acção do agente no corpo dos mamíferos. Podem administrar-se por meio de quaisquer processos convencionais, apropriados, para utilizar em conjunção com produtos farmacêuticos, quer como agentes terapêuticos individuais, quer como associação de agentes terapêuticos. Podem administrar-se isoladamente, mas geralmente administram-se com um veículo farmacêutico seleccionado segundo a base da via de administração escolhida e a prática farmacêutica convencional.

A dosagem administrada deverá, naturalmente, variar consoante vários factores, tais como as características farmacodinâmicas do agente particular e o seu modo e via de administração, idade, estado de saúde e peso do doente; natureza e extensão dos sintomas, tipo de tratamento concorrente, frequência do tratamento e o efeito desejado. Habitualmente, uma dosagem

diária do ingrediente activo pode ser de cerca de 0,1 a 100 miligramas por quilograma de peso corporal. Geralmente, 0,5 a 50 e de preferência, 1 a 25 miligramas por quilograma, por dia dados em doses divididas, 1 a 6 vezes por dia ou sob a forma de libertação retardada, são tão eficazes para se obterem os resultados desejados.

As composições (formas de dosagem) apropriadas para administração interna contêm cerca de 1 miligrama a cerca de 500 miligramas de ingrediente activo por unidade. Em estas composições farmacêuticas, o ingrediente activo deverá estar presente, geralmente, em uma quantidade de cerca de 0,5-95 % em peso, baseada no peso total da composição.

O ingrediente activo pode administrar-se, por via oral sob formas de dosagem sólidas, tais como cápsulas, comprimidos e pós, ou sob as formas de dosagem líquidas, tais como elixires, xaropes e suspensões. Pode administrar-se, também, por via parentérica, sob a forma de dosagens líquidas, esterilizadas. Pode ainda, administrar-se por meio de inalação, sob a forma de um nebulizador nasal, ou de um inalador respiratório. Pode administrar-se, também, topicamente, sob a forma de pomada, creme, gel, pasta, loção, nebulizador, aerossol, liposoma ou pensos. As formas de dosagem utilizadas para administrar o ingrediente activo, usualmente contêm, veículos apropriados, diluentes, conservantes ou outros excipientes, como se descreve em Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, um texto de referência clássica na matéria.

As cápsulas de gelatina contêm o ingrediente activo e veículos em pó, tais como lactose, sacarose, ma-

nitol, amido, derivados celulósicos, estearato de magnésio, ácido esteárico e similares.

Podem utilizar-se diluentes similares para se prepararem comprimidos e pós. Comprimidos e cápsulas podem preparar-se como produtos de libertação retardada para fornecer uma libertação contínua do medicamento durante várias horas. Os comprimidos podem ser revestidos de açúcar ou de película para disfarçar qualquer sabor desagradável e proteger o comprimido da atmosfera, ou com revestimento entérico para desintegração selectiva no tracto gastro-intestinal.

As formas de dosagem líquidas para administração oral podem conter agentes corantes e agentes apaladantes para aumentar a aceitação pelo doente.

Em geral, água, um óleo apropriado, uma solução salina, dextrose aquosa (glucose) e soluções de açúcares afins e glicóis, tais como propilenoglicol ou polietilenoglicóis, são veículos apropriados para soluções parentéricas. As soluções para administração parentérica contêm o ingrediente activo, agentes estabilizantes apropriados e, eventualmente, substâncias-tampões. Agentes anti-oxidantes tais como bissulfito de sódio, sulfito de sódio ou ácido ascórbico, isolados ou em associação, são agentes estabilizantes apropriados. Também se utilizam o ácido cítrico e os seus sais e EDTA de sódio. Como complemento, as soluções parentéricas podem conter conservantes, tais como cloreto de benzalcónio, metil- ou propil-parabeno e clorobutanol.

As pomadas tópicas, cremes, geles e pastas podem conter diluentes, tais como, ceras, parafinas, amido, polietileno glicol, silicones, bentonites, ácido silícico, gorduras animais e vegetais, talco e óxido de zinco ou misturas destes ou

de outros diluentes. As soluções tópicas e as emulsões podem, por exemplo, conter os diluentes habituais (com a exclusão dos dissolventes que possuem um peso molecular inferior a 200, excepto na presença de um agente tensioactivo), tais como dissolventes, agentes de dissolução e agentes emulsionantes; exemplos específicos são: água, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, álcool benzílico, propilenoglicol, óleos, glicerol e ésteres de ácido gordo de sorbitol ou suas misturas. As composições para dosagem tópica podem conter, também conservantes ou agentes anti-oxidantes.

Pós e nebulizações podem conter os diluentes usuais, tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicato de cálcio e pós de poliamidas ou misturas desses materiais. As nebulizações de aerossol podem conter os propulsores usuais.

Os liposomas podem ser preparados a partir de materiais tais como gorduras animais ou vegetais que podem formar bi-camadas lipídicas em que o ingrediente activo possa estar incorporado.

Os pensos podem preparar-se a partir de uma matriz, tal como a poliacrilamida, e com uma membrana semi-permeável feita de um polímero apropriado para controlar a velocidade a que o material é libertado na pele.

As composições farmacêuticas apropriadas para a administração dos compostos da presente invenção podem ser ilustradas do modo seguinte:

Cápsulas: um grande número de cápsulas unitárias prepara-se por meio de enchimento convencional de cápsulas de gelatina

dura, de duas partes, tendo cada cápsula 50 mg de ingrediente activo em pó, 175 mg de lactose, 24 mg de talco e 6 mg de estearato de magnésio.

Cápsulas de Gelatina Mole: prepara-se uma mistura de ingrediente activo em óleo de soja e injecta-se por meio de uma bomba de deslocamento positivo em gelatina para formar cápsulas de gelatina mole contendo, cada uma, 50 mg de ingrediente activo. Lavam-se as cápsulas em éter de petróleo e secam-se.

Comprimidos: Prepara-se um grande número de comprimidos por meio de processos convencionais, de modo que a unidade dosagem contenha 50 mg de ingrediente activo, 6 mg de estearato de magnésio, 70 mg de celulose microcristalina, 11 mg de amido de cereais e 225 mg de lactose. Podem aplicar-se revestimentos apropriados para melhorar o paladar ou retardar a absorção.

Suspensão: Prepara-se uma suspensão aquosa para administração oral, de modo que cada 5 ml contenham 25 mg do ingrediente activo, finalmente dividido, 200 mg de carboximetilcelulose de sódio, 5 mg de benzoato de sódio, 1,0 g de solução de sorbitol, U.S.P. e 0,025 mg de baunilha.

Injecção : Uma composição parentérica apropriada para administração por meio de injecção prepara-se por meio de agitação de 1,5 % do peso do ingrediente activo em 10 % do volume de propilenoglicol e água. Esteriliza-se a solução por meio de técnicas, vulgarmente utilizadas.

Nebulização Nasal : Prepara-se uma solução aquosa, de modo que cada 1 ml contenha 10 mg de ingrediente activo, 1,8 mg de

metilparabeno, 0,2 mg de propilparabeno e 10 mg de metilcelulose. Distribui-se a solução em frascos de 1 ml.

Inalador Respiratório: Prepara-se uma mistura homogênea do ingrediente activo em polisorbato 80, de modo a que a concentração final do ingrediente activo seja de 10 mg por contentor e a concentração final do polisorbato 80, no contentor, seja de 1 % em peso. Divide-se a mistura por cada recipiente, implantam-se as válvulas nos recipientes e adiciona-se a quantidade desejada de diclorotetrafluoroetano, sob pressão.

Pomada: Adiciona-se o ingrediente activo a uma mistura de 48 % em peso de vaselina branca, 10 % de vaselina líquida, 8 % de monoestearato de glicerol, 3 % de miristato isopropílico e 20 % de lanolina, à temperatura de 70°C. Após mistura completa, adiciona-se uma solução quente, de metil- e propilparabenos em água contendo bissulfito de sódio e acetona, de modo que as concentrações finais de cada parabeno sejam, de 0,15 %, 8 % de água e 0,5 % de bissulfito de sódio e acetona. Agita-se a mistura até se atingir a temperatura ambiente.

Utilização

Descobriu-se que os compostos da presente invenção inibem a 5-lipoxigenase em um sistema de teste in vitro, utilizando-se células basófilas de leucémia (RBL-1), de ratos, como origem do enzima. O método do teste é uma modificação do processo desenvolvido por Jakschik et al. (Prostaglandins 16 (1978), 733; Biochem. Biophys. Res. Commun. 95, (1980), 103; Biochem. Biophys. Res. Commun. 102 (1981), 624).

Incubou-se o sobrenadante da centrifugação a 10.000 × g

das células RBL-1, homogeneizadas, com o composto do teste em um tampão de fosfato (pH 7,0), durante 5 minutos. Adicionou-se ácido araquidónico- ^{14}C para iniciar a reacção, que continuou à temperatura de 37°C , durante 2 minutos. Interrompeu-se a reacção por congelação em uma pasta de etanol e neve carbónica e os produtos da 5-lipoxigenase foram separados do substrato sobre colunas de gel de sílica. Determinou-se a quantidade de produtos individuais da lipoxigenase, produzidos, e calculou-se a percentagem de inibição.

As actividades inibidoras da 5-lipoxigenase para os compostos escolhidos da presente invenção apresentam-se no Quadro 5.

Quadro 5

<u>Exemplo</u>	<u>5-lipoxigenase CI₅₀, μM</u>
1a	0,056
1b	0,13
1c	0,40
1d	0,042
6a	0,42

Descobriu-se que os compostos da presente invenção inibem o edema da orelha induzido por ácido araquidónico. Este ensaio indica uma utilização específica no tratamento das doenças da pele, tais como a psoríase. Este ensaio implica também, uma redução dos leucotrienos causada pelos compostos da presente invenção e indica a utilização destes compostos em outras doenças em que a produção de leucotrienos está envolvida no pro-

cesso patológico

O ensaio é uma modificação do processo descrito por Young et al. (J. Invest. Dermatol. 80, (1983), 48). Aplica-se 1 mg de ácido araquidónico sob a forma de solução acetónica na superfície interior da orelha de murganhos CF1. O composto do teste dissolvido na acetona aplica-se à orelha justamente antes do repto com ácido araquidónico. Uma hora após o repto, removem-se discos de 6 mm, da orelha com um punção de biópsia e determina-se o peso. Determinam-se os resultados como uma percentagem de inibição da tumefacção que ocorre na ausência do composto do teste.

As actividades para os compostos seleccionados da presente invenção no ensaio de edema da orelha induzido pelo ácido araquidónico indicam-se no Quadro 6.

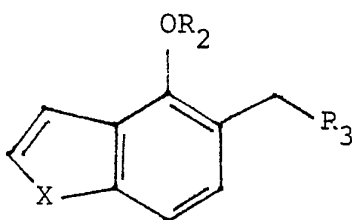
Quadro 6

Edema da orelha induzido por ácido araquidónico

<u>Exemplo</u>	<u>% Inibição em 100 µg/orelha</u>
1a	74
1b	53
1c	42
1d	41
1e	64
1g	54
6a	72
6b	54
6c	72.

REIVINDICAÇÕES

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



na qual

X representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo de fórmula geral NR_1 na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou benzilo;

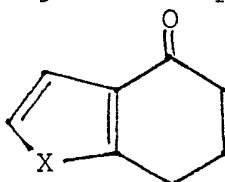
R_2 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de fórmula geral $C(=O)R_4$ na qual R_4 representa um grupo alquilo ou alcoxi C_{1-4} ;

R_3 representa um grupo pirídilo, 3,4-metilenodioxifenilo, heterocíclico aromático pentagonal comportando um ou dois heteroátomos escolhidos, independentemente, entre átomos de oxigênio, enxofre ou azoto ou grupos de fórmula geral NR_8 na qual R_8 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} , com a condição de, quando presentes dois heteroátomos, um deles representar um átomo de azoto, e, quando presente apenas um, este não representar um átomo de azoto;

ou fenilo comportando, eventualmente, 1 a 3 substituinte(s) escolhido(s) entre átomos de flúor, cloro ou bromo, grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} ou alquilsulfonilo com 1 a 4 átomos de carbono ou grupos de fórmula geral NR_6R_7 na qual R_6 e R_7 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou, considerados conjuntamente, um grupo $-(CH_2)_4-$,

caracterizado pelo facto

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

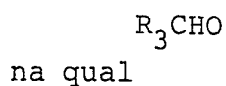


II

na qual

X representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo de fórmula geral NR_1 na qual R_1 não repre-

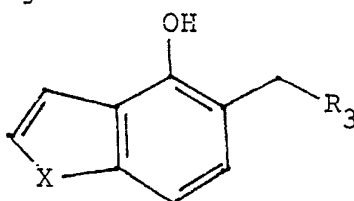
sentado um átomo de hidrogênio,
em solução, na presença de uma base, com um aldeído de fórmula
geral



R_3 tem os significados definidos antes,

e

(b) de se acidificar o composto resultante para se obter um
composto de fórmula geral

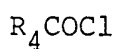


Ia

na qual

X e R_3 têm os significados definidos antes,

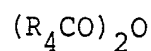
e (c) de se fazer reagir, eventualmente, um composto preparado
na alínea b) com um cloreto de ácido de fórmula geral



na qual

R_4 tem os significados definidos antes,

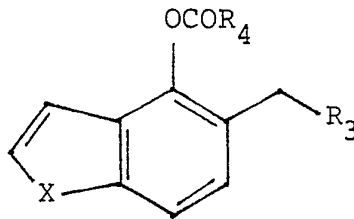
ou com um anidrido de fórmula geral



na qual

R_4 tem os significados definidos antes,

para se obter um composto de fórmula geral



Id

na qual

X, R₃ e R₄ têm os significados definidos antes,

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual X representa um grupo de fórmula geral NR₁, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R₃ representa um grupo fenilo, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R₂ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{CH}_3$, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual X representa um grupo de fórmula geral NR₁, R₃ representa um grupo fenilo e R₂

representa um átomo de hidrogênio ou um grupo $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do 1-metil-4-hidroxi-5-fenilmetil-indol, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do 1-metil-4-acetoxi-5-fenilmetil-indol, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

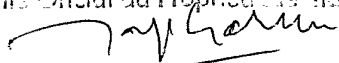
8.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para o tratamento de inflamações, caracterizado pelo facto de se misturar, como ingrediente activo, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral I, quando preparado pelo processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, e que apresenta uma acção inibidora da 5-lipoxigenase, com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

9.- Método para tratar informações, caracterizado pelo facto de se administrar uma dose compreendida entre cerca de 0,1 e 100 mg/Kg de peso do corpo e por dia, na generalidade entre 0,5

e 50 e de preferência entre 1 e 25 mg de um composto de fórmula geral I, quando preparado pelo processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, e que apresenta uma acção inibidora da 5-lipoxigenase,

Lisboa, 4 de Janeiro de 1990

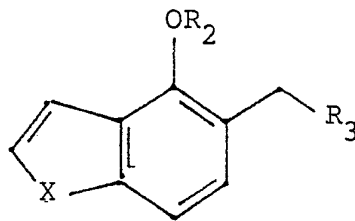
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



R E S U M O

"Processo para a preparação de derivados indólicos, benzofurânicos e benzotiofênicos substituídos e de composições farmacêuticas que os contêm"

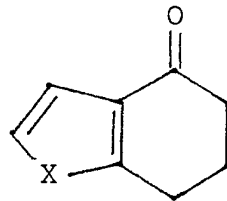
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



I

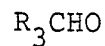
que consiste

a) em fazer reagir um composto de fórmula geral



II

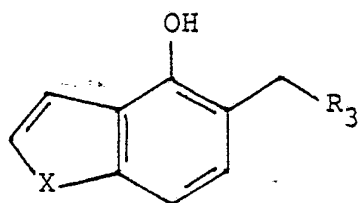
em solução, na presença de uma base, com um aldeído de fórmula geral



e

b) em acidificar o composto resultante para se obter um composto de fórmula geral

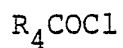
...



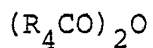
Ia

e

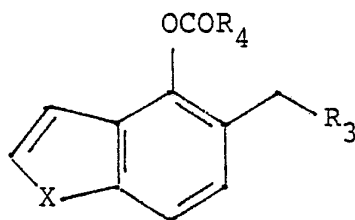
c) em fazer reagir, eventualmente, um composto preparado na alínea b) com um cloreto de ácido de fórmula geral



ou com um anidrido de fórmula geral



para se obter um composto de fórmula geral



Id

Estes compostos, que inibem a 5-lipoxigenase, são úteis como agentes anti-inflamatórios.

Lisboa, 4 de Janeiro de 1990
 O Agente Oficial da Propriedade da Indústria

[Handwritten signature]