

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100.628

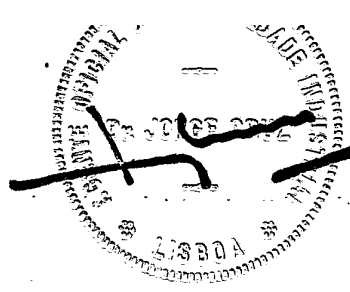
REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial,
com sede em 235 East 42nd Street, New York,
N.Y. 10017, Estados Unidos da América do
Norte

EPÍGRAFE: "DERIVADOS DE TETRA-HIDROBENZAZEPINA QUE
INIBEM A LIPOXIGENASE E PROCESSO PARA A SUA
PREPARAÇÃO"

INVENTORES: Takafumi Ikeda e Yoko Hoshino residentes
no Japão

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

Japão, 28 de Junho de 1991, No.158832/91

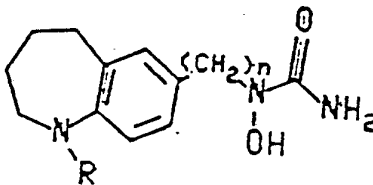


"DERIVADOS DE TETRA-HIDROBENZAZEPINA QUE INIBEM A LIPOXIGENASE E
PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

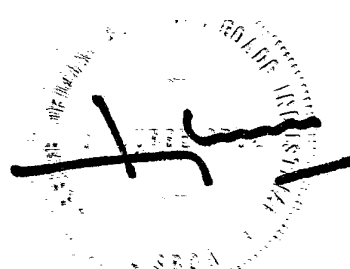
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a compostos de fórmula:



em que n é 1 a 5 e R é hidrogénio, alquilo C₁ a C₄, arilalquilo que têm desde um a quatro átomos de carbono na porção alquilo ou arilalquilo substituído com ou mais substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em halogéneo, nitro, ciano, alquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ substituído por halo, alquilo C₁ a C₆ substituído por hidróxi, alcoxycarbonilo C₂ a C₇ e aminocarbonilo, e seus sais, bem como ao processo para a sua preparação.



Os compostos inibem o enzima da lipoxigenase e são úteis na tratamento de alergia e de condições inflamatórias e cardiovasculares para os quais a acção da lipoxigenase está implicada. Os compostos formam o ingrediente activo de composições farmacêuticas para o tratamento dessas condições.

ANTECEDENTES DO INVENTO

Campo do invento

Este invento relaciona-se com derivados de tetra-hidro-xibenzazepina-N-hidroxiureia. Os compostos do presente invento inibem a acção do enzima lipoxigenase e são úteis no tratamento ou no alívio de doenças inflamatórias, alergia e de lesões cardiovasculares, em mamíferos. Este invento também se relaciona com composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e com a utilização destes compostos no tratamento de lesões inflamatórias, alergia e de lesões cardiovasculares, em mamíferos.. Este invento ainda se relaciona com os métodos para a manufactura destes compostos.

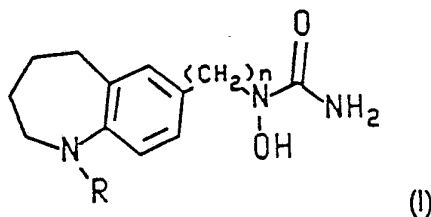
Ácido araquidónico é conhecido como sendo o precursor biológico de vários grupos metabólitos endogéneos, as prostaglandinas que incluem prostaciclina, tromboxanos e leucotrienos. O primeiro passo do metabolismo do ácido araquidónico é a libertação do ácido araquidónico e de ácidos insaturados relacionados com a membrana de fosfolípido, por via da acção da fosfolipase. Os ácidos gordos livres são depois metabolizados ou pela ciclo-oxigenase para a produção de prostaglandinas e de tromboxanos ou pela lipoxigenase para gerar ácidos gordos de hidroperoxi que podem ser ainda convertidos a leucotrienos. Os leucotrienos têm sido implicados na patofisiologia das lesões inflamatórias, que incluem artrite reumatóide, gota, asma, lesão de reperfusão de esquemia, psoríases e lesão do intestino inflamatória. Espera-se que qualquer droga que iniba a lipoxigenase forneça uma nova terapia significativa para ambas condições inflamatória aguda e crónica.

Vários artigos de revista sobre inibidores da lipoxigenase têm sido escritos (ver H. Masamune et al., Ann. Rep. Med. Chem., 24, 71 - 80 (1989) e B. J. Fitzsimmons et al., Leucotrienos and Lipoxigenases, 427 - 502 (1989)).

Compostos de mesma classe geral como os compostos de presente invento estão descritos em EP 279263 A2, EP 196184 A2, JP (Kohyo) 602179/88 e a Patente dos E.U. No. 4.822.809.

SUMÁRIO DO INVENTO

O presente invento fornece novos derivados de tetra-hidrobenzazepino-N-hidroxiureia com a seguinte fórmula e seus sais farmacêuticamente aceitáveis:



em que n é 1 a 5 e R é hidrogênio, alquilo C₁ a C₄, arilalquilo que têm desde um a quatro átomos de carbono na porção alquilo ou arilalquilo substituído com ou mais substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em halogéneo, nitro, ciano, alquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ substituído por halo, alquilo C₁ a C₆ substituído por hidroxí, alcóxicarbonilo C₂ a C₇ e aminocarbonilo.

Este invento também se relaciona com composições farmacêuticas que compreendem um suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável e um composto do invento ou um seu sal

farmaceuticamente aceitável. Este invento ainda se relaciona com métodos de tratamento de lesões inflamatórias, alergia e de lesões cardiovasculares em mamíferos, que compreendem a administração desses compostos ou composições.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Definições

Como usado aqui, as definições seguintes são usadas.

"Halo" e "halogéneo" simbolizam radicais derivados de elementos de fluor, cloro, bromo, e iodo.

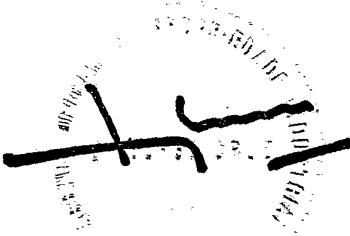
"Alquilo" simboliza radicais de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

"Alcoxi" simboliza $-OR^1$, em que R^1 é um radical alquilo, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi e butoxi.

"Alcoxicarbonilo" simboliza $-C(=O)R^2$, em que R^2 um radical alcoxi, por exemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, e propoxicarbonilo.

"Arilalquilo" simboliza um radical aromático ligado a um radical alquilo, por exemplo, feniletil(benzilo), feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo e naftilmetilo.

"Alquilo substituído por hidroxí" simboliza um radical alquilo como descrito acima, substituído por um ou mais radicais hidroxí, por exemplo, hidroximetilo, di-hidroxietilo e tri-hidroxipropilo.

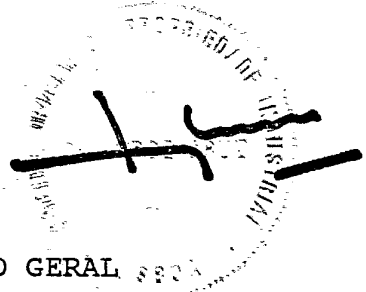


Alguns dos compostos de fórmula anterior podem formar sais de ácidos. Os sais de ácidos farmacêuticamente aceitáveis são aqueles formados a partir de ácidos que formam sais de ácidos não tóxicos, por exemplo, hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato ou bissulfato, fosfato ou fosfato ácido, acetato, fumarato, tolueno-sulfato, e sais de formato.

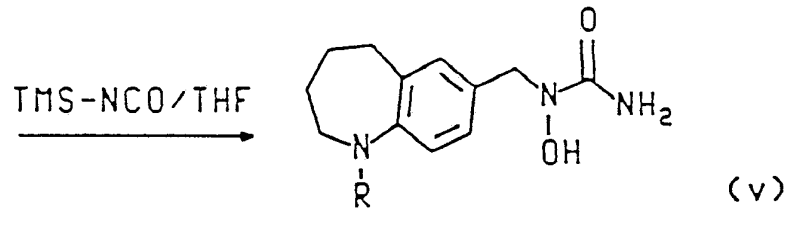
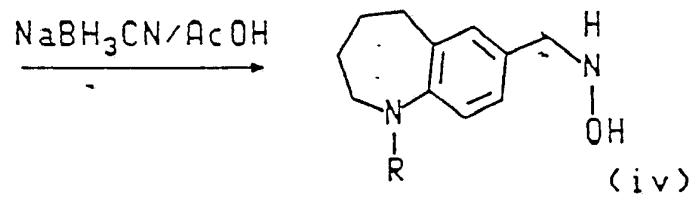
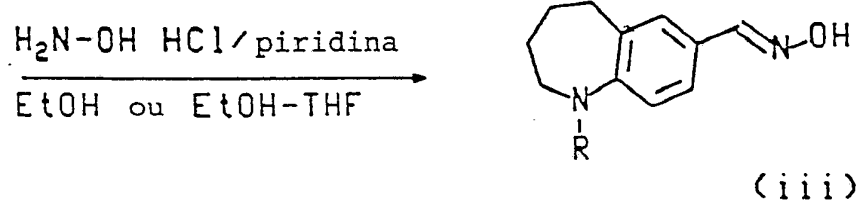
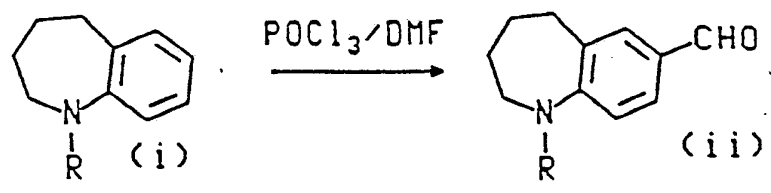
Este invento inclui composições farmacêuticas para o tratamento de lesões inflamatórias, alergia e de lesões cardiovasculares num mamífero, que compreendem um suporte ou um diluente farmacêuticamente aceitável e um composto com a fórmula anterior ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

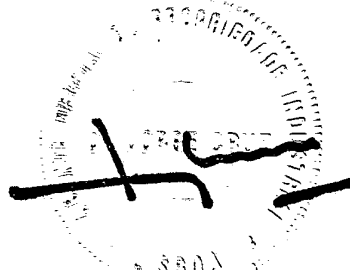
Este invento também inclui composições farmacêuticas para a inibição da lipoxigenase num mamífero, que compreendem um suporte farmacêuticamente aceitável e um composto com a fórmula anterior ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os novos compostos deste invento podem ser preparados como indicado no esquema reaccional descrito a seguir.



ESQUEMA SINTÉTICO GERAL





Os compostos do invento podem ser preparados através de um número de métodos sintéticos. Excepto quando de outra forma estiver indicado no esquema reaccional anterior e no descrito a seguir, R e n são como anteriormente definidos.

Num modo de realização, os compostos do invento (V) são preparados de acordo com os passos reaccionais explicados em detalhe a seguir.

Os materiais de partida usados no procedimento do esquema reaccional anterior podem ser preparados a partir de compostos comercialmente disponíveis ou através de compostos conhecidos de acordo com métodos padrão do ramo.

No primeiro passo, os derivados de aldéido (II) são facilmente preparados a partir dos derivados de bezazepina correspondentes (I) através de métodos padrão conhecidos no ramo (reacção de Vilsmeier).

Geralmente, a reacção é realizada durante vários minutos a várias horas. A temperatura reaccional pode estar na gama desde a temperatura ambiente até cerca dos 100°C. Agentes de formamida N-dissubstituídos adequados são seleccionados a partir de N,N-dimetilformamida (DMF) e N-metil-N-formamida (MFA). Agentes de cloração adequados são seleccionados a partir de oxiclureto fosforoso (POCl_2) e cloreto de tionilo (SOCl_2). Se necessário, diclorometano pode ser utilizado como um solvente inerte à reacção. O produto pode ser isolado e purificado por procedimentos convencionais, como recristalização ou cromatografia.

Num segundo passo, o aldéido (II) é tratado com hidrocloreto de hidroxilamina para originar a oxima (III). Esta

reacção é realizada num solvente inerte à reacção, na presença de uma base adequada como piridina ou trietilamina, usualmente à temperatura ambiente. Solventes adequados que não reagem com os reagentes e/ou produtos incluem, por exemplo, etanol, THF, e suas misturas. A oxima (III) assim obtida é isolada através de métodos padrão. Sem outra purificação, no próximo passo, a oxima (III) é convertida à hidroxilamina (IV) pretendida com um agente de redução adequado (por exemplo, ver R. F. Borch et al, J. Am. Chem. Soc., 93, 2897 (1971)). Agentes de redução de escolha incluem, mas não estão limitados a, cianoboro-hidreto de sódio e complexos de borano como boron-piridina, boron-trietilamina e boron-dimetilsulfureto, contudo, trietilsilano em ácido trifluoroacético pode também ser empregue.

A hidroxilamina anteriormente mencionada (IV) é facilmente preparada através de procedimentos sintéticos padrão a partir de compostos de carbonilo disponíveis, i.e. cetona, aldeído, álcool ou compostos de halogéneo (por exemplo, ver R. L. Danheiser et al., Tetrahedron Lett., 28, 3299 (1987), M. Kolobielski et al., J. Am. Chem. Soc., 79, 5820 (1957), Y. Kobayashi et al., J. Org. Chem., 47, 3232 (1982) e Fieser et al., J. Am. Chem. Soc. 70, 3147 (1948)).

Em alternativa a hidroxilmanina (IV) pode ser preparada através de tratamento do álcool correspondente com N,O-bis(terc-butoxicarbonil)hidroxilamina sob condições reaccionais do tipo Mitsunobu, seguido por hidrólise catalítica ácida do produto intermediário N,O-protegido. (ver JP (Kokal) 45344/89).

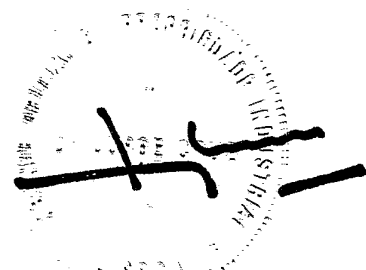
A hidroxilamina acima mencionada (IV) pode também ser preparada a partir de um composto de haleto adequado através de reacção com hidroxilamina O-protegida e subsequente desprotecção (ver W. P. Jackson et al., J. Med. Chem., 31, 499 (1988)).

Hidroxilaminas O-protegidas preferidas incluem, mas não estão limitadas a, o-tetra-hidropiranyl-, O-trimetilsilil- e O-benzil-hidroxilamina.

A hidroxilamina de fórmula (IV) assim obtida através dos procedimentos representativos acima mencionados é isolada por métodos padrão e a purificação pode ser conseguida por meios convencionais, como recristalização e cromatografia.

No último passo, a hidroxilamina (IV) é tratada com trimetilsililisocianato (TMS-NCO) num solvente inerte à reacção, normalmente desde a temperatura ambiente até à temperatura de refluxo. Solventes adequados que não reagem com reagentes e/ou produtos incluem, por exemplo, tetra-hidrofurano, dioxano, cloreto de metileno e benzeno. Um procedimento alternativo emprega tratamento da hidroxilamina (IV) com cloreto de hidrogénio gasoso, num solvente inerte à reacção como benzeno ou tolueno e depois subsequente tratamento com fosgeno. As temperaturas reaccionais estão normalmente na gama desde a temperatura ambiente até o ponto de ebulição do solvente. O intermediário de cloreto de carbamoilo não é isolado mas sujeito a (i.e. in situ) reacção com amónia aquosa. O composto de ureia (V) assim obtido é isolado por meios convencionais, como recristalização e cromatografia.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos novos compostos do presente invento são rapidamente preparados por contacto dos referidos compostos com uma quantidade estequiométrica de, no caso de um catião não tóxico, um hidróxio ou um alcóxido de um metal apropriado ou amina numa solução aquosa ou num solvente orgânico adequado, ou, no caso de um sal de um ácido não tóxico, um ácido mineral ou orgânico apropriado numa solução aquosa ou num



solvente orgânico adequado. O sal pode depois ser obtido por precipitação ou por evaporação do solvente.

Os compostos deste invento inibem a actividade do enzima lipoxigenase. Esta inibição foi demonstrada pelo ensaio usando células residentes na cavidade peritoneal de ratos que determina o efeito dos referidos compostos no metabolismo do ácido araquidónico.

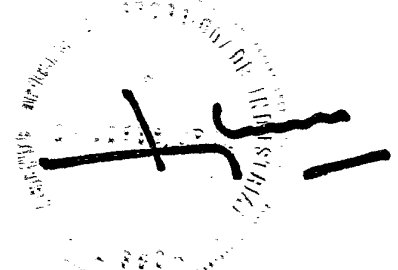
Todos os compostos dos Exemplos 1 a 4 foram testados de acordo com os métodos decritos em "Synthesis of leukotrienes by peritoneal macrophagos", Jap. J. Inflammation, 7, 145 - 150 (1987), e mostraram ser inibidores da lipoxigenase, que exibem valores de IC_{50} na gama de cerca de 0,199 a cerca de 3,16 μM , para a inibição da lipoxigenase.

A capacidade dos compostos do presente invento para a inibição da lipoxigenase torna-os úteis para o controle dos síntomas induzidos pelos metabolitos endegenousos que têm origem no ácido araquidónico num sujeito mamífero. Os compostos são por conseguinte, valiosos na prevenção e tratamento desses estados de doença, em que a acumulação dos metabolitos do ácido araquidónico são o factor causador, e.g., asma bronquial alérgica, lesões na pele, artrite reumatóide, osteoartrite e trombose.

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis são de utilização particular no tratamento ou no alívio de lesões inflamatórias, alergia e de lesões cardiovasculares num sujeito humano, assim como a inibição da lipoxigenase.

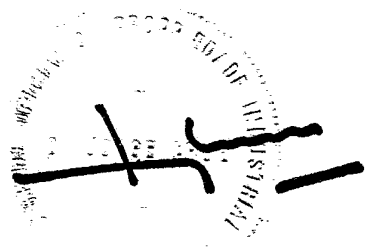
Métodos de Administração

Para o tratamento das várias condições descritas acima,



os compostos do invento e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser administrados a um sujeito humano sozinho ou, preferencialmente, em combinação com um suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável numa composição farmacêutica, de acordo com a prática farmacêutica padrão. Um composto pode ser administrado através de uma série de vias convencionais de administração que incluem oralmente, parenteralmente e por inalação. Quando os compostos são administrados oralmente, a gama da dose estará geralmente desde cerca de 0,1 a cerca de 20 mg/kg/dia, na base do peso corporal do sujeito a ser tratado, preferencialmente desde cerca de 0,1 a cerca de 1,0 mg/kg/dia numa dose simples ou em doses divididas. Se a administração parenteral for desejada, então uma dose efectiva estará geralmente na gama desde cerca de 0,1 a cerca de 1,0 mg/kg/dia. Em alguns casos pode ser necessário usar dosagens fora destes limites, visto que a dosagem variará necessariamente de acordo com a idade, peso e resposta do paciente individual, assim como da gravidade dos sintomas do paciente e da potência do composto particular a ser administrado.

Para administração oral, os compostos do invento e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser administrados, por exemplo, na forma de comprimidos, pós, pastilhas, xaropes ou cápsulas, ou na forma de uma solução aquosa ou suspensão aquosa. No caso de comprimidos para utilização oral, suportes que são vulgarmente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes de lubrificação como estearato de magnésio são vulgarmente adicionados. No caso de cápsulas, diluentes úteis são lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são necessárias para utilização oral, o ingrediente activo está combinado com agentes de emulsão e de suspensão. Se desejado, alguns agentes adoçantes e/ou de gosto podem ser adicionados.



Para utilização intramuscular, intraperitoneal, subcutânea, uma solução esterelizada do ingrediente activo é normalmente preparada, e o pH da solução deve ser adequadamente ajustado e tamponizado. Para utilização intravenosa, a concentração total deve ser controlada para tornar a preparação isotónica.

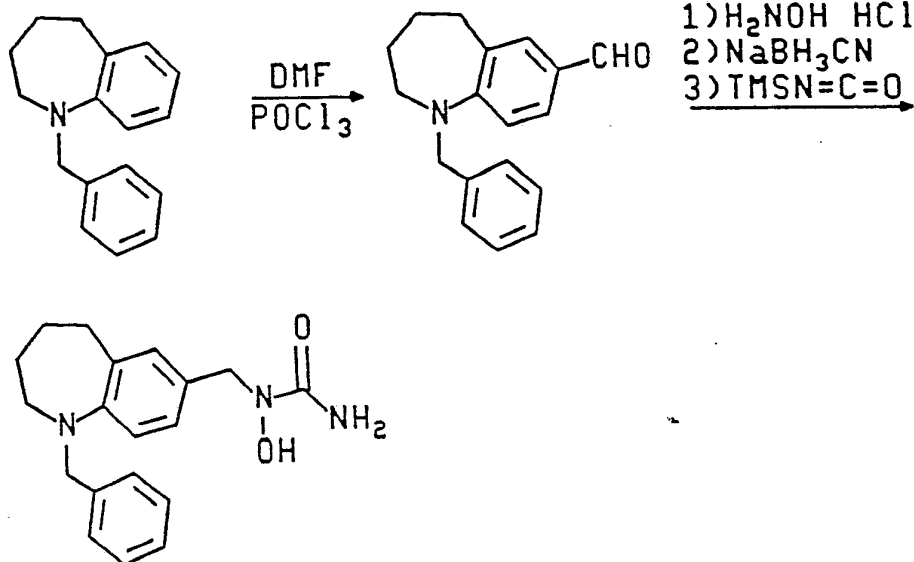
Exemplos

O presente invento está ilustrado pelos exemplos seguintes. Contudo, deve ser entendido que o invento não está limitado aos detalhes específicos desses exemplos.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram medidos a 270 MHz, a menos que de outro modo seja indicado e as posições dos picos estão expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano. A forma dos picos está indicada da seguinte forma: s, singuleto; d, dubleto; t, tripleto; m, multiplete; lr, largo.



Exemplo 1: N-Hidroxi-N-(1-benzil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-1-benzazepin-7-il)metilureia



Passo 1: 1-Benzil-1H-1-benzazepin-7-carboxaldéido

Oxicloreto fosforoso (1,9 ml; 20,4 mmol) foi adicionado a DMF (10 ml) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 30 minutos, sob uma atmosfera de azoto. À mistura foi adicionado 1-benzil-1H-1-benzazepina em bruto (3,23 g; 13,6 mmol) em DMF (5 ml), à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 1 hora e aos 70°C durante 2 horas. Água (35 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A mistura foi extractada com EtOAc (2 x 100 ml) e os extractos combinados foram lavados com H_2O (2 x 50 ml), solução de NaHCO_3 saturada (50 ml) e com salmoura (50 ml). A solução foi seca sobre MgSO_4 e concentrada in vacuo originando o composto em epígrafe na forma de um óleo castanho (3,42 g).

RMN ^1H (270 Mhz, CDCl_3) δ 9,77 (s, 1H); 7,63 - 7,50 (m, 2H); 7,40 - 7,20 (m, 5H); 6,85 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 4,48 (s, 2H); 3,30 - 3,20 (m, 2H); 3,00 - 2,90 (m, 2H); 1,89 - 1,63 (m, 4H).

Passo 2: N-Hidroxi-N-(1-benzil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-1-benzazepin-7-il)-metilureia

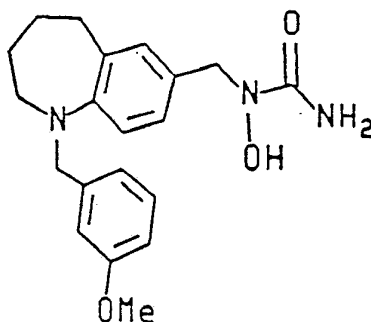
A uma solução de 1-benzil-1H-1-benzazepin-7-carboxal-déido (3,42 g; 12,9 mmol) em piridina (6,5 ml) e EtOH 86,5 ml) foi adicionado $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{OH}\cdot\text{HCL}$ (1,34 g; 19,3 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 1 hora, concentrada in vacuo e extractada com EtOAc (100 ml) e com H_2O (80 ml). A camada aquosa foi extractada com EtOAc (30 ml). Os extractos combinados foram lavados com H_2O (2 x 50 ml) e salmoura (30 ml). A solução foi seca sobre MgSO_4 e concentrada in vacuo para originar um óleo castanho (3,60 g). Sem purificação, a oxima (3,60 g; 12,8 mmol) foi dissolvida em AcOH (12 ml) e NaBH_3CN (1,02 g; 16,2 mmol) foi adicionado em porções durante um período de 45 minutos e a mistura foi agitada durante 1 hora. À mistura foi adicionado gota a gota NaOH 10 N (10 ml) sob um banho de gelo e a mistura foi trazida a pH 9 com a acção de Na_2CO_3 . A mistura foi extractada com EtOAc (2 x 30 ml) e os extractos combinados foram lavados com H_2O (2 x 50 ml) e com salmoura (50 ml). A solução foi seca sobre MgSO_4 e concentrada in vacuo para originar a hidroxilamina correspondente na forma de um óleo amarelo (3,31 g; rendimento de 92 %). Sem purificação, o produto foi dissolvido em THF (12 ml) e a solução foi adicionada a $\text{TMSN}=\text{C}=\text{O}$ a 90 % (2,4 ml; 17,6 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante a noite. Água (2 ml) foi adicionada à mistura, que foi depois agitada durante 10 minutos. A mistura foi concentrada in vacuo originando um óleo amarelo (4,2 g). Cromatografia em sílica gel (100 g) eluída com $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}:\text{EtOAc}$ (30:1:1) originou um óleo incolor

(3,01 g). Cristalização a partir de EtOAc originou o composto em epígrafe na forma de um sólido branco (1,06 g; rendimento geral de 24 %), p.f. 81,6 - 83,4°C (dec.).

IV v (KBr): 3450, 3200, 2920, 1650.

RMN δ (DMSO): 9,25 (s, 1H); 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,04 - 6,96 (m, 2H); 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,25 (s, 2H); 4,39 (s, 2H); 4,29 (s, 2H); 2,88 - 2,73 (m, 4H); 1,64 - 1,46 (m, 4H).

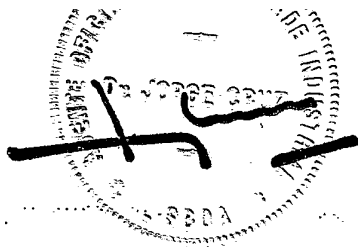
Exemplo 2: N-Hidroxi-N-[1-(3-metoxibenzil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-1-benzazepin-7-il]metilureia



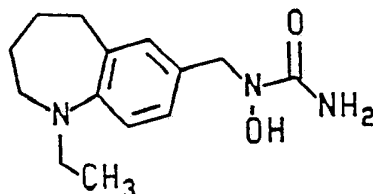
O composto em epígrafe, p.f. 38 - 42°C, foi sintetizado de acordo com o procedimento do exemplo 1 a partir de 1-(3-metoxibenzil)-1H-1-benzazepina.

IV v (KBr): 3500, 3400, 1740, 1650.

RMN δ (DMSO): 9,24 (s, 1H); 7,24 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 7,04 - 6,94 (m, 4H); 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,79 (dd, J = 8,1 Hz, 2,2 Hz, 1H); 6,27 (s, 2H); 4,39 (s, 2H); 4,26 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,86 - 2,74 (m, 4H); 1,65 - 1,46 (m, 4H).



Exemplo 3 N-Hidroxi-N-(1-etil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-1-benzazepin-7-il)metilureia

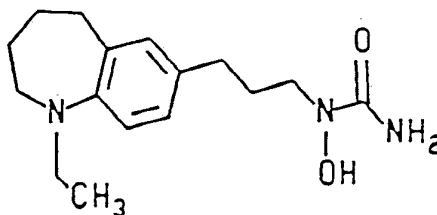


O composto em epígrafe foi sintetizado de acordo com o procedimento do exemplo 1 a partir de 1-etil-1H-1-benzazepina.

IV v (CHCl₃): 2930, 1680, 1565, 1505.

RMN δ (DMSO): 9,23 (s, 1H); 7,03 - 6,96 (m, 2H); 6,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 6,26 (s, 2H); 4,39 (s, 2H); 3,10 (q, J = 7,7 Hz, 2H); 2,87 - 2,79 (m, 2H); 2,71 - 2,62 (m, 2H); 1,70 - 1,58 (m, 2H); 1,58 - 1,45 (m, 2H); 1,11 (t, J = 7,7 Hz, 3H);.

Exemplo 4: N-Hidroxi-N-[3-(1-etil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-1-benzazepin-7-il)propilureia





O composto em epígrafe foi sintetizado de acordo com o procedimento do Exemplo 1 a partir de 1,7-dietil-1H-1-benzazepina.

IV v (CHCl₃): 2930, 1655, 1570, 1505.

RMN δ (DMSO): 9,22 (s, 1H); 6,96 - 6,87 (m, 2H); 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,24 (s, 2H); 3,46 - 3,25* (2H); 3,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 2,85 - 2,77 (m, 2H); 2,69 - 2,61 (m, 2H); 2,45 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 1,73 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 1,69 - 1,58 (m, 2H); 1,56 - 1,44 (m, 2H); 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

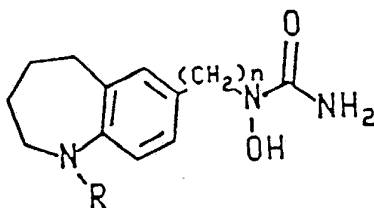
* Este pico está impedido pelo H₂O no DMSO-d₆.

Lisboa, 26 de Junho de 1992

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.^a
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula:



ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em que:

n é 1 a 5,

R é hidrogênio, alquilo C₁ a C₄, arilalquilo que têm desde um a quatro átomos de carbono na porção alquilo ou arilalquilo substituído com ou mais substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em halogéneo, nitro, ciano, alquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ substituído por halo, alquilo C₁ a C₆ substituído por hidroxilo, alcoxycarbonilo C₂ a C₇ e aminocarbonilo.

2ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

R ser alquilo C₁ a C₄; e

n ser 1 a 3.

3ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

R ser arilalquilo ou arilalquilo substituído; e

n ser 1 a 3.

4ª. - Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por:

R ser etilo; e
n ser 1 a 3.

5ª. - Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por:

R ser arilalquilo; e
n ser 1 a 3.

6ª. - Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por:

R ser arilalquilo substituído; e
n ser 1 a 3.

7ª. - Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por:

R ser benzilo; e
n ser 1 a 3.

8ª. - Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por:

R ser metoxibenzilo; e
n ser 1 a 3.

9ª. - Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por n ser 1.

10ª. - Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por n ser 1.

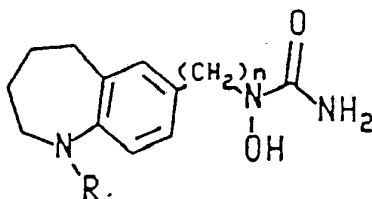
11ª. - Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por n ser 1 ou 3.

12ª. - Composição farmacêutica para o tratamento de alergia, ou de condições inflamatórias ou cardiovasculares num mamífero, caracterizada por compreender um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em conjunto com um suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável.

13ª. - Método para a inibição da lipoxigenase num mamífero, caracterizado por compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade inibidora da lipoxigenase de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

14ª. - Método para o tratamento de alergia ou de condições inflamatórias e cardiovasculares, caracterizado por compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade inibidora da lipoxigenase de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

15ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula:



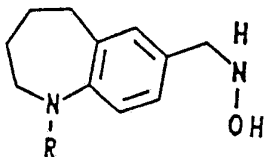
em que:

n é 1 a 5,

R é hidrogénio, alquilo C₁ a C₄, arilalquilo que têm desde um a quatro átomos de carbono na porção alquilo ou arilalquilo substituído com ou mais substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em halogéneo, nitro, ciano, alquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ substituído por halo, alquilo C₁ a C₆ substituído por hidroxí, alcoxycarbonilo C₂ a C₇ e aminocarbonilo;

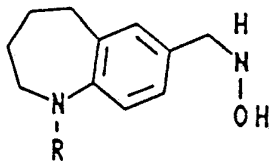
caracterizado por compreender:

a reacção de um composto de fórmula:

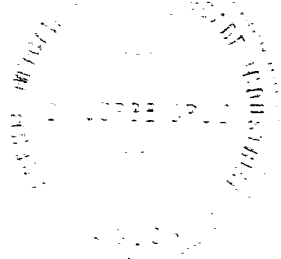


em que R₁, X e n são como anteriormente definidos, com isocianato de trimetilsililo num solvente inerte à reacção; ou

a reacção de um composto de fórmula



em que R₁, X e n são como anteriormente definidos, com cloreto de hidrogénio gasoso num solvente inerte à reacção, seguido por



tratamento com fosgênio.

Lisboa, 26 de Junho de 1992

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, connected strokes, is positioned above the typed name.

J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial

RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º

1200 LISBOA