INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1475377 E**

(51) Classificação Internacional:
***C07D 401/12*** (2006.01) ***C07D 209/00*** (2006.01)
***C07D 209/22*** (2006.01) ***C07D 401/00*** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **1999.04.24**

(30) Prioridade(s): **1998.04.28 DE 1981896**
**1999.04.17 DE 1991750**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.11.10**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.06.21**
**011/2006**

(73) Titular(es):
**ELBION AG**
**MEISSNER STRASSE 191 01445 RADEBEUL DE**

(72) Inventor(es):

| | |
|---|---|
| **SABINE HEER** | **DE** |
| **UTE EGERLAND** | **DE** |
| **DEGENHARD MARX** | **DE** |
| **STEFAN SZELENYI** | **DE** |
| **THOMAS KRONBACH** | **DE** |

(74) Mandatário:
**ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA**
**R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA** **PT**

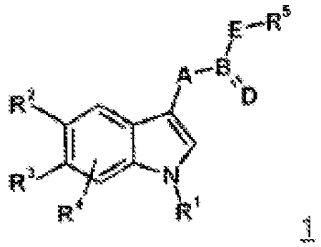
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE INDOLE E SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 4**

(57) Resumo:

RESUMO

**"Derivados de indole e sua utilização como inibidores da fosfodiesterase 4"**

O invento refere-se a hidroxi-indoles substituídos de fórmula geral 1,



1

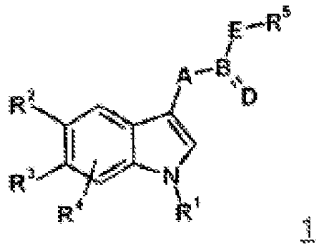
a processos para a sua produção, a preparações farmacêuticas contendo estes compostos, assim como à utilização farmacêutica destes compostos, os quais são inibidores da fosfodiesterase 4, como substâncias activas para o tratamento de doenças que podem ser influenciadas por uma inibição da actividade da fosfodiesterase 4 em células imunocompetentes (p.ex. macrófagos e linfócitos) através dos compostos de acordo com o invento.

DESCRIÇÃO

# "Derivados de indole e sua utilização como inibidores da fosfodiesterase 4"

## Área técnica

O invento refere-se a hidroxi-indoles substituídos de fórmula geral 1,



1

a processos para a sua produção, a preparações farmacêuticas contendo estes compostos, assim como à utilização farmacêutica destes compostos, os quais são inibidores da fosfodiesterase 4, como substâncias activas para o tratamento de doenças que podem ser influenciadas por uma inibição da actividade da fosfodiesterase 4 em células imunocompetentes (p.ex. macrófagos e linfócitos) através dos compostos de acordo com o invento.

## Estado da técnica

A activação de receptores da membrana celular através de transmissores, conduz à activação do sistema de "segundo mensageiro". A adenilato-ciclase sintetiza eficazmente, a partir de AMP e GMP, respectivamente, o AMP cíclico (AMPc) e GMP cíclico (GMPc) activos. Estes provocam, p.ex., relaxamento em células de músculo liso e, respectivamente, uma inibição da libertação ou síntese de mediador em células inflamatórias. A degradação dos "segundos mensageiros" AMPc e GMPc é efectuada através das fosfodiesterases (PDE). Até à data conhecem-se 7 famílias de enzimas PDE (PDE 1-7), as quais se distinguem pela sua especificidade do substrato (AMPc, GMPc ou ambos) e pela dependência de outros substratos (p.ex. calmodulina). Estas isoenzimas possuem funções diferentes no corpo e manifestam-se de forma diferente nos diferentes tipos de

células (Beavo JA, Conti M and Heaslip RJ. Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. Mol. Pharmacol. 1994, 46: 399-405; Hall IP. isoenzyme selective phosphodiesterase inhibitors: potential clinical uses, Br. J. clin. Pharmacol. 1993, 35: 1-7). Através da inibição dos diferentes tipos de isoenzimas PDE dá-se uma acumulação de AMPc ou GMPc nas células, o que pode ser aproveitado terapeuticamente (Torphy TJ, Livi GP, Christensen SB. Novel Phosphodiesterase Inhibitors for the Therapy of Asthma, Drug News and Perspectives 1993, 6: 203-214).

Nas células importantes para inflamações alérgicas (linfócitos, mastócitos, granulócitos eosinófilos, macrófagos) a isoenzima PDE predominante é o tipo 4 (Torphy, J.T. e Undem, B.J. Phosphordiesterase inhibitors: new opportunities for the treatment of asthma. Thorax 1991, 46: 512-523). Por isso, a inibição da PDE 4 através de inibidores adequados é considerada como sendo uma abordagem importante para a terapia de um grande número de doenças induzidas alergicamente (Schudt Ch, Dent G, Rabe K Phosphodiesterase Inhibitors, Academic Press London 1996).

Uma característica importante dos inibidores de fosfodiesterase 4 é a inibição da libertação do factor de necrose tumoral a (TNFα) a partir de células inflamatórias. O TNFα é uma importante citocina pro-inflamatória que influencia uma multiplicidade de processos biológicos. O TNFα é libertado, por exemplo, a partir de macrófagos activados, linfócitos T activados, mastócitos, basófilos, fibroblastos, células endoteliais e astrócitos no cérebro. Ele próprio tem um efeito activador em neutrófilos, eosinófilos, fibroblastos e células endoteliais, pelo que são libertados diversos mediadores destruidores de tecido. Em monócitos, macrófagos e linfócitos T, o TNFα provoca um aumento da produção de mais outras citocinas pro-inflamatórias, como o GM-CSF (*Granulocy-macrophage colony-stimulating factor*) ou a interleucina 8. Devido à sua acção fomentadora de inflamações e catabólica, o TNFα desempenha um papel central num grande número de doenças, como por exemplo inflamações das vias respiratórias, inflamações das articulações, choque endotóxico, rejeições de tecido, SIDA e numerosas outras doenças imunológicas.

Portanto, os inibidores da fosfodiesterase 4 são também adequados para a terapia de doenças deste tipo, relacionadas com o TNFα.

Doenças pulmonares obstrutivas crónicas (*Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*, COPD) estão muito espalhadas na população e têm também uma grande importância económica. Assim por exemplo, as doenças COPD originam nos países desenvolvidos cerca de 10-15% das despesas provocadas por doenças, e cerca de 25% de todos os óbitos nos Estados Unidos podem ser atribuídos a esta causa (Norman P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, Drug News Perspect. 11(7), 431-437, 1998), tendo, no entanto, os pacientes na altura da morte, na maioria dos casos, mais de 55 anos (Nolte D.: Chronische Bronchitis - eine Volkskrankheit multifaktorieller Genese. Atemw.-Lungenkrkh. 20 (5), 260-267, 1994). A OMS estima que as COPD serão nos próximos 20 anos a terceira mais frequente causa de morte.

No quadro clínico das doenças pulmonares obstrutivas crónicas (COPD) estão englobados diversos quadros clínicos, desde as bronquites crónicas com os sintomas de tosse e expectoração, até uma deterioração progressiva e irreversível da função pulmonar (é particularmente atingida a expiração). A evolução da doença ocorre por fases e é muitas vezes complicada por infecções bacterianas (Rennard S.I.: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development. Chest, 113 (4) Suppl., 235S-241S, 1998). No curso da doença, a função pulmonar diminui progressivamente, o pulmão fica cada vez mais enfisematoso e a falta de ar dos pacientes torna-se evidente. Esta doença prejudica nitidamente a qualidade de vida dos pacientes (dispneia, pouca resistência física) e reduz significativamente a sua esperança de vida. O principal factor de risco, além de factores ambientais, é o fumar (Kummer F.: Asthma und COPD. Atemw.-Lungenkrkh. 20 (5), 299-302, 1994; Rennard S.I.: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development. Chest, 113 (4) Suppl., 235S-241S,1998 ), e por isso os homens são nitidamente mais frequentemente atingidos do que as mulheres. No entanto, devido às alterações do modo de vida e ao aumento do número de fumadoras, este quadro deslocar-se-á no futuro.

A terapia actual procura apenas um alívio dos sintomas, sem interferir na progressão da doença atacando as causas. A utilização de agonistas beta 2 de efeito prolongado (p.ex. salmeterol), eventualmente em combinação com antagonistas muscarínicos (p.ex. *Ipratropium*), melhora a função pulmonar através de uma dilatação dos brônquios, e a sua utilização é rotineira (Norman P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, Drug News Perspect. 11(7), 431-437, 1998). As infecções bacterianas desempenham um grande papel nas fases da COPD e têm de ser tratadas com antibióticos (Wilson R.: The role of infection in COPD, Chest, 113 (4) Suppl., 242S-248S, 1998; Grossman R. F.: The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD. Chest, 113 (4) Suppl., 249S-255S, 1998). Até à data, a terapia desta doença ainda não é satisfatória, especialmente no que se refere à constante diminuição da função pulmonar. Novas abordagens terapêuticas que atacassem os mediadores inflamatórios, as proteases ou moléculas de adesão, poderiam ser muito promissoras (Barnes P.J.: Chronic obstructive disease: new opportunities for drug development, TiPS 10 (19), 415-423, 1998).

Independentemente das infecções bacterianas que complicam a doença, verifica-se nos brônquios uma inflamação crónica, que é dominada por granulócitos neutrófilos. As enzimas e mediadores libertados pelos granulócitos neutrófilos são, entre outros, responsabilizados pelas alterações estruturais observadas nas vias respiratórias (enfisemas). Por conseguinte, a inibição da actividade dos granulócitos neutrófilos é uma abordagem racional para impedir ou retardar o avanço das COPD (deterioração dos parâmetros da função pulmonar). Um estímulo importante para a activação dos granulócitos é a citocina pro-inflamatória TNFα (*Tumour Necrosis Factor*). Assim, por exemplo, sabe-se que o TNFα estimula a formação de radicais de oxigénio através de granulócitos neutrófilos (Jersmann, H.P.A.; Rathjen, D.A. e Ferrante A.: Enhancement of LPS-induced neutrophil oxygen radical production by TNFα, Infection and Immunity, 4, 1744-1747, 1998). Os inibidores de PDE 4 podem inibir de modo muito eficaz a libertação de TNFα a partir de um grande número de células, suprimindo portanto a actividade dos granulócitos

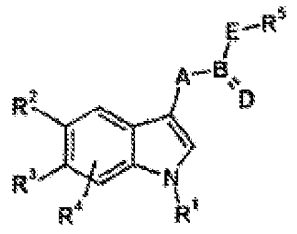
neutrófilos. O inibidor não específico de PDE, pentoxifilina, é capaz de inibir não apenas a formação de radicais de oxigénio como também a capacidade de fagocitose dos granulócitos neutrófilos (Wenisch C.; Zedtwitz-Liebenstein K. Parschalk. B. e Graninger W. Effect of pentoxifylline in vitro on neutrophil reactive oxygen production and phagocytic ability assessed by flow cytometry, Clin. Drug Invest., 13(2) 99-104, 1997).

Já se conhecem diversos inibidores de PDE 4. Em primeiro lugar trata-se nestes casos de derivados de xantina, análogos de rolipram ou derivados de nitraquazona (revisão geral em: Karlsson J-A, Aldos D Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of asthma, Exp. Opin. Ther. Patents 1997, 7: 989-1003). Até à data, nenhum destes compostos conseguiu chegar até à aplicação clínica. Foi necessário constatar que os inibidores de PDE 4 que se conheciam, possuem também diversos efeitos secundários, como por exemplo náusea e vómitos, os quais até à data não foi possível suprimir satisfatoriamente. Por esta razão é necessário encontrar novos inibidores de PDE 4 com uma melhor gama terapêutica.

Apesar de os indoles desempenharem desde há muitos anos um papel importante na concepção de novas substâncias activas para diversas indicações, os hidroxi-indoles são, até à data, totalmente desconhecidos como inibidores da PDE 4.

Descrição do invento

O invento refere-se a hidroxi-indoles substituídos de fórmula geral 1,



1

em que

**$R^1$** representa

-$C_{1…12}$-alquilo de cadeia linear ou ramificada,
eventualmente mono- ou polissubstituído com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$), $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3…14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

-$C_{2…12}$-alcenilo mono- ou poli-insaturado, de cadeia linear ou ramificada,
eventualmente mono- ou polissubstituído com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, $O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel,
eventualmente mono- ou polissubstituídos com -OH -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -F, -Cl -Br, -I, $O-C_{1…6}$-alquilo,

$-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3…14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S,

eventualmente mono- ou polissubstituídos com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}$-alquilo$)_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}$-arilo$)_2$, $-N(C_{1…6}$-alquil$)(C_{6…14}$-arilo), $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, $O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

espirociclos carbo- ou heterocíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3…10 membros no anel, sendo que os sistemas heterocíclicos contêm 1…6 heteroátomos que são de preferência N, O e S,

eventualmente mono- ou polissubstituídos com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}$-alquilo$)_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}$-arilo$)_2$, $-N(C_{1…6}$-alquil$)(C_{6…14}$-arilo), $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, $O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou

tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$;

**$R^2$** e **$R^3$** podem ser hidrogénio ou -OH, sendo que pelo menos um dos dois substituintes tem de ser -OH;

**$R^4$** representa

-H, -OH, -SH $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}$-alquilo$)_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}$-arilo$)_2$, $-N(C_{1…6}$-alquil$)(C_{6…14}$-arilo), $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -COOH, $-(CO)R^6$, $-(CS)R^6$, -F, -Cl, -Br, -I, $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$;

**$R^5$** representa

carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3…14 membros no anel,

mono- ou polissubstituídos com -F, -Cl, -Br, -I,

eventualmente mono- ou polissubstituídos com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}$-alquilo$)_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}$-arilo$)_2$, $-N(C_{1…6}$-alquil$)(C_{6…14}$-arilo), $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S,

mono- ou polissubstituídos com -F, -Cl, -Br, -I,

eventualmente mono- ou polissubstituídos com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, $-O\text{-}C_{1…6}$-alquilo, $-O\text{-}C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S\text{-}C_{1…6}$-alquilo, $-S\text{-}C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$;

**$R^6$** pode significar

-H, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-O\text{-}C_{1…6}$-alquilo, $-O\text{-}C_{6…14}$-arilo, $-S\text{-}C_{1…6}$-alquilo, $-S\text{-}C_{6…14}$-arilo,

$-C_{1…12}$-alquilo de cadeia linear ou ramificada,

$-C_{2…12}$-alcenilo mono- ou poli-insaturado de cadeia linear ou ramificada,

carbociclos mono- bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3-…14 membros no anel,

heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos, os quais são de preferência N, O e S;

**A** representa uma ligação, ou então representa

$-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-(CH=CH)_n-(CH_2)_p-$ $-(CHOZ)_m-$, -(C=O)-, -(C=S)-, -(C=N-Z)-, -O-, -S-, -NZ-,

em que m, p = 0…3 e n = 0…2, e

**Z** representa

-H, ou

$-C_{1…12}$-alquilo de cadeia linear ou ramificada,

-$C_{2…12}$-alcenilo mono- ou poli-insaturado de cadeia linear ou ramificada,
-carbociclos mono- bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3-…14 membros no anel,
-heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos, os quais são de preferência N, O e S;

**B** pode ser carbono ou enxofre, ou então significar -(S=O)-;

**D** pode ser oxigénio, enxofre, $CH_2$ ou N-Z,
sendo que **D** pode apenas ser S ou $CH_2$, se **B** significar carbono,

**E** pode representar uma ligação, ou então representar
-$(CH_2)_m$-, -O-, -S-, -(N-Z)-, em que m e **Z** possuem o significado anteriormente já descrito.

Além disso, o invento refere-se aos sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com a fórmula 1. Os sais fisiologicamente aceitáveis são obtidos de maneira usual através de neutralização das bases com ácidos inorgânicos ou orgânicos ou através de neutralização dos ácidos com bases inorgânicas ou orgânicas. Como ácidos inorgânicos podem ser utilizados, por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido bromídrico, como ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos carboxílicos ou sulfónicos, como o ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tânico, ácido succínico, ácido algínico, ácido benzóico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido málico, ácido salicílico, ácido 3-aminossalicílico, ácido ascórbico, ácido embónico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido oxálico, aminoácidos, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido 2-hidroxietanossulfónico, ácido etano-1,2-dissulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido 4-metilbenzenossulfónico ou ácido naftalino-2-sulfónico. Como bases inorgânicas podem ser utilizadas, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, amoníaco, e como bases orgânicas, aminas, de preferência no entanto aminas terciárias, como por exemplo trimetilamina, trietilamina,

piridina, *N,N*-dimetilanilina, quinolina, isoquinolina, α-picolina, β-picolina, γ-picolina, quinaldina ou pirimidina.

Sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com a fórmula 1 podem ser obtidos, além disso, transformando derivados que possuem grupos amino terciários, da maneira em princípio habitual com agentes de quaternização, nos respectivos sais de amónio quaternário. Como agentes de quaternização podem ser utilizados, por exemplo, halogenetos de alquilo como, por exemplo, iodeto de metilo, brometo de etilo e cloreto de *n*-propilo, mas também halogenetos de arilalquilo como, por exemplo, cloreto de benzilo ou brometo de 2-feniletilo.

O invento refere-se além disso, entre os compostos de fórmula 1 contendo um átomo de carbono assimétrico, à forma *D*, à forma *L* e às misturas de *D* e *L*, assim como no caso de haver vários átomos de carbono assimétricos, às formas diastereoméricas. Os compostos de fórmula 1 contendo átomos de carbono assimétricos e que são geralmente obtidos sob a forma de racematos, podem ser separados de maneira em princípio habitual, por exemplo com um ácido opticamente activo, nos isómeros opticamente activos. No entanto, é também possível utilizar desde o início uma substância de partida opticamente activa, obtendo-se então como produto final um respectivo composto opticamente activo ou, respectivamente, diastereomérico.

Para os compostos de acordo com o invento encontraram-se propriedades farmacologicamente importantes, as quais podem ser aproveitadas terapeuticamente.

Os compostos de acordo com o invento são inibidores da libertação de TNFα. Um objecto deste invento é por isso, que os compostos de acordo com a fórmula 1 e seus sais, assim como preparações farmacêuticas contendo estes compostos ou seus sais, possam ser utilizados para o tratamento de doenças nas quais uma inibição de TNFα seja útil.

A estas doenças pertencem, por exemplo, inflamações das articulações, incluindo a artrite e a artrite reumatóide, assim como outras doenças artríticas como, por exemplo,

espondilite reumatóide e osteoartrite. Outras aplicações possíveis são o tratamento de pacientes que sofrem de sépsis, choque séptico, sépsis Gram-negativa, síndroma de choque tóxico, síndroma de dispneia, asma ou de outras doenças pulmonares crónicas, doenças de ressorção óssea ou de reacções de rejeição de transplantes, ou de outras doenças auto-imunes, como por exemplo lúpus eritematoso, esclerose múltipla, glomerulonefrite e uveíte, diabetes *mellitus* dependente de insulina, assim como desmielinização crónica.

Além disso, os compostos de acordo com o invento podem também ser utilizados para a terapia de infecções, como por exemplo infecções virais e infecções causadas por parasitas, por exemplo para a terapia da malária, de febre condicionada por infecções, de dores musculares condicionadas por infecções, da SIDA e de caquexias.

Os compostos de acordo com o invento são inibidores da fosfodiesterase 4. O objecto deste invento é, por isso, que os compostos de acordo com a fórmula 1 e seus sais, assim como preparações farmacêuticas contendo estes compostos ou seus sais, possam ser utilizados para o tratamento de doenças nas quais uma inibição da fosfodiesterase 4 seja útil. Assim por exemplo, os compostos de acordo com o invento podem ser utilizados como dilatadores dos brônquios e para a profilaxia da asma.

Os compostos de acordo com a fórmula 1 são, além disso, inibidores da acumulação de eosinófilos assim como da actividades dos mesmos. Por conseguinte, os compostos de acordo com o invento podem também ser utilizados em doenças nas quais os eosinófilos desempenham um papel. A estas doenças pertencem, por exemplo, doenças inflamatórias das vias respiratórias, como a asma brônquica, a rinite alérgica, a conjuntivite alérgica, a dermatite atópica, eczemas, angeíte alérgica, inflamações mediadas por eosinófilos, como por exemplo fasciíte eosinofílica, pneumonia eosinofílica e síndroma de PIE (Infiltração Pulmonar de Eosinófilos), urticária, colite ulcerativa, a doença de Crohn e doenças proliferativas da pele como a psoríase ou a queratose.

O objecto deste invento é que os compostos de acordo com a fórmula 1 e seus sais sejam capazes de inibir não apenas a libertação de TNFα induzida por lipopolissacárido (LPS) em sangue humano *in vitro*, como também a infiltração pulmonar de neutrófilos induzida por LPS em furões e porcos domésticos *in vivo*. O conjunto destas propriedades farmacologicamente importantes encontradas prova que os compostos de acordo com a fórmula 1 e seus sais, assim como as preparações farmacêuticas contendo estes compostos ou seus sais, podem ser utilizados para o tratamento terapêutico de doenças pulmonares obstrutivas crónicas.

Os compostos de acordo com o invento possuem além disso, propriedades neuroprotectoras e podem ser utilizados para a terapia de doenças nas quais uma neuroprotecção é útil. Doenças deste género são, por exemplo, a demência senil (doença de Alzheimer), perda de memória, a doença de Parkinson, depressões, apoplexias e a claudicação intermitente.

Outras aplicações possíveis dos compostos de acordo com o invento, são a profilaxia e a terapia de doenças da próstata, como por exemplo a hiperplasia benigna da próstata, polaquiúria, noctúria, assim como para o tratamento da enurese e de cólicas provocadas por pedras urinárias. Por fim, os compostos de acordo com o invento podem também ser utilizados para inibir o desenvolvimento de farmacodependência em caso de uma utilização repetida de analgésicos, como por exemplo morfina, assim como para reduzir o desenvolvimento de tolerância na utilização repetida destes analgésicos.

Para a fabricação dos medicamentos utiliza-se, além das substâncias auxiliares, veículos e aditivos usuais, uma dose eficaz dos compostos de acordo com o invento ou de seus sais.

O doseamento das substâncias activas pode variar conforme a via de administração, a idade, o peso do paciente, tipo e gravidade das doenças a tratar, e outros factores semelhantes.

A dose diária pode ser administrada sob a forma de dose unitária a administrar uma só vez, ou separada em 2 ou mais doses diárias, e é geralmente de 0,001-100 mg.

Como forma de aplicação podem usar-se preparações orais, parentéricas, intravenosas, transdérmicas, tópicas, inalativas e intranasais.

São utilizadas as formas de preparação galénica usuais, como por exemplo comprimidos, drageias, cápsulas, pós dispersáveis, granulados, soluções aquosas, suspensões aquosas ou oleosas, xaropes, sumos ou gotas.

As formas de medicamento sólidas podem conter componentes e veículos inertes, como p.ex. carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato de sódio, lactose, amido, manitol, alginatos, gelatina, goma de guár, estearato de magnésio ou de alumínio, celulose metílica, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, óleo de silicone, ácidos gordos de peso molecular elevado (como o ácido esteárico), gelatina, ágar-ágar, ou gorduras e óleos vegetais ou animais, polímeros sólidos de elevado peso molecular (como o polietilenoglicol); as preparações apropriadas para a aplicação oral podem, se desejado, conter aromatizantes e/ou edulcorantes adicionais.

As formas de medicamento líquidas podem estar esterilizadas e/ou, eventualmente, conter substâncias auxiliares, como por exemplo conservantes, estabilizadores, molhantes, agentes de penetração, emulsionantes, agentes espalhantes, solubilizantes, sais, açúcares ou aldóis para regular a pressão osmótica ou para tamponar, e/ou reguladores da viscosidade. Aditivos deste género são, por exemplo, tampões de tartarato e de citrato, etanol, agentes complexantes (como o ácido etilenodiaminotetra-acético e seus sais não tóxicos). Para a regulação da viscosidade podem ser utilizados polímeros de elevado peso molecular, como por exemplo poli(óxido de etileno) líquido, celuloses microcristalinas, celuloses carboximetílicas, polivinilpirrolidonas, dextranos ou gelatina. Veículos sólidos são, por exemplo, amido, lactose, manitol, celulose metílica, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, ácidos gordos de peso molecular elevado (como o ácido esteárico), gelatina, ágar-ágar, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, gorduras animais e vegetais, polímeros sólidos de elevado peso molecular como o polietilenoglicol.

Suspensões oleosas para aplicações parentéricas ou tópicas podem ser óleos vegetais sintéticos ou semi-sintéticos, como por exemplo ésteres líquidos de ácidos gordos, em cada caso com 8 a 22 átomos C nas cadeias do ácido gordo, por exemplo ácido palmítico, láurico, tridecílico, heptadecanóico, esteárico, araquídico, mirístico, beénico, pentadecílico, linoleico, elaidínico, brassidínico, erúcico ou oleico, esterificados com mono- a triálcoois com 1 a 6 átomos de C, como por exemplo metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol ou seus isómeros, glicol ou glicerol. Ésteres de ácido gordo deste género são, por exemplo, os miglióis de tipo comercial, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, 6-caprato de PEG, ésteres caprílicos/de ácido cáprico de álcoois gordos saturados, trioleatos de polioxietilenoglicerol, oleato de etilo, ésteres de ácidos gordos cerosos, como por exemplo gordura sintética da glândula uropigial de pato, éster isopropílico do ácido gordo de coco, éster oleílico do ácido oleico, éster decílico do ácido oleico, lactato de etilo, ftalato de dibutilo, adipato de di-isopropilo, ésteres de polióis com ácidos gordos e outros. Adequados são também óleos de silicone de viscosidades diferentes ou álcoois gordos, como por exemplo álcool isotridecílico, 2-octildodecanol, álcool cetilestearílico ou álcool oleílico, ácidos gordos, como por exemplo ácido oleico. Além disso podem utilizar-se óleos vegetais, como por exemplo óleo de rícino, óleo de amêndoa, azeite, óleo de sésamo, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim ou óleo de soja.

Como solventes, formadores de gel e solubilizantes podem ser utilizados água ou solventes miscíveis com a água. São adequados, por exemplo, álcoois como por exemplo etanol ou álcool isopropílico, álcool benzílico, 2-octildodecanol, polietilenoglicóis, ftalatos, adipatos, propilenoglicol, glicerina, di- ou tripropilenoglicol, ceras, *cellosolve* metílica, *cellosolve*, ésteres, morfolinas, dioxano, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, tetra-hidrofurano, ciclo-hexanona, etc.

Como formadores de filme podem ser utilizados éteres de celulose capazes de dissolução ou intumescimento parcial não

apenas em água como também em solventes orgânicos, como por exemplo celulose hidroxipropilmetílica, celulose metílica, celulose etílica ou amidos solúveis.

São também perfeitamente possíveis formas mistas entre formadores de gel e de filme. No que se refere a isto, utilizam-se sobretudo macromoléculas iónicas, como p.ex. carboximetilcelulose de sódio, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico) e seus sais, amilopectina-semi-glicolato de sódio, ácido algínico ou alginato de propilenoglicol sob a forma de sal de sódio, goma arábica, goma xantana, goma de guár ou carragenano. Como outros agentes auxiliares de formulação podem ser utilizados: glicerina, parafinas de viscosidades diferentes, trietanolamina, colagénio, alantoína, ácido de novantisol. Para a formulação também pode ser necessária a utilização de agentes tensioactivos, emulsionantes ou molhantes, como p.ex. laurilsulfato de Na, sulfatos de éter de álcoois gordos, *N*-lauril-β-iminodipropionato dissódico, óleo de rícino polioxietilado ou monooleato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, polissorbatos (p.ex. Tween), álcool cetílico, lecitina, monoestearato de glicerina, estearato de polioxietileno, éter alquilfenolpoliglicólico, cloreto de cetiltrimetilamónio ou sais de monoetanolamina de ácido mono-/dialquilpoliglicoléter ortofosfórico.

Para a preparação das formulações desejadas podem eventualmente ser necessários estabilizantes, como montemorilonites ou ácidos silícicos coloidais, para a estabilização de emulsões ou para evitar a degradação das substâncias activas, como antioxidantes, por exemplo tocoferóis ou butil-hidroxianisol, ou conservantes, como por exemplo ésteres de ácido *p*-hidroxibenzóico.

As preparações para aplicação parentérica podem existir sob a forma de doses unitárias separadas, como p.ex. ampolas ou frascos. De preferência são utilizadas soluções da substância activa, preferencialmente soluções aquosas, e sobretudo soluções isotónicas, mas também suspensões. Estas formas injectáveis podem ser disponibilizadas sob a forma de preparação pronta para uso, ou ser preparadas apenas imediatamente antes da sua aplicação, através de mistura do

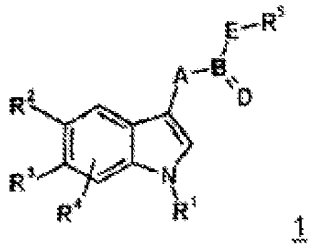
composto activo, por exemplo do liofilizado, eventualmente em conjunto com outros veículos sólidos, com o solvente ou agente de suspensão desejado.

As preparações intranasais podem existir sob a forma de soluções aquosas ou oleosas ou de suspensões aquosas ou oleosas. Podem também existir sob a forma de liofilizados, os quais são preparados antes da sua aplicação, com o solvente ou agente de suspensão adequado.

Fabricação, enchimento e selagem dos preparados são realizados sob as condições antimicrobianas e assépticas usuais.

O invento refere-se além disso, a processos para a produção dos compostos de acordo com o invento.

De acordo com o invento são produzidos os compostos de fórmula geral 1, com os significados anteriormente indicados para $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, A, B, D e E,



1

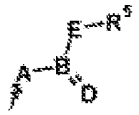
transformando compostos de acordo com a fórmula 1 em que $R^2$ ou $R^3$ ou $R^2$ e $R^3$ significam $-O-R^7$, através de separação de $\mathbf{R^7}$, nos compostos de acordo com o invento.

$\mathbf{R^7}$ representa neste caso substituintes adequados como grupo rejeitado, como por exemplo grupos alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilo *N*-substituído, sililo, sulfonilo, assim como agentes complexantes, como por exemplo compostos de ácido bórico, de ácido fosfórico, assim como metais ligados de forma covalente ou coordenada, como por exemplo zinco, alumínio ou cobre.

Uma reacção particularmente preferida no sentido dos processos de produção de acordo com o invento, para a separação de **R**$^7$, são saponificações com bases adequadas, como por exemplo hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, ou carbonato de sódio ou carbonato de potássio. Estas saponificações são utilizadas de preferência para **R**$^7$ = grupos acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilo *N*-substituído, sililo, sulfonilo, assim como agentes complexantes, como por exemplo compostos de ácido bórico, de ácido fosfórico, assim como metais ligados de forma coordenada, como por exemplo zinco, alumínio ou cobre.

Uma reacção particularmente preferida no sentido dos processos de produção de acordo com o invento, para a separação de **R**$^7$ dos compostos nos quais **R**$^7$ é um grupo alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, consiste em cisões de éter, por exemplo através de ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido iodídrico, assim como com ácidos de Lewis activadores, como por exemplo $AlCl_3$, $BF_3$, $BBr_3$ ou LiCl, em cada caso na ausência ou na presença de outros activadores adicionais, como por exemplo etano-1,2-ditiol ou benzilmercaptano, assim como cisões de éter por meio de hidrogénio, sob pressão aumentada ou sob pressão normal, na presença de um catalisador adequado, como por exemplo catalisadores de paládio ou de irídio.

De acordo com o invento, os compostos de fórmula geral 1 com os significados anteriormente indicados para $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, A, B, D e E, são também produzidos transformando, através de transformações da estrutura parcial:



através de reacções em princípio habituais, compostos de fórmula 1 de acordo com o invento, noutros compostos de fórmula 1 de acordo com o invento.

Reacções de transformação particularmente preferidas, de compostos de fórmula 1 de acordo com o invento, são por exemplo, para **A** = -(C=O)-, reduções a **A** = -(CH-OH)- ou A = $-CH_2-$ por meio de agentes redutores em princípios habituais, como por exemplo boro-hidreto de sódio ou através de

hidrogenações, que eventualmente também podem ser realizadas de forma estereosselectiva.

Outras reacções de transformação preferidas, são a transformação de compostos nos quais **D** e **E** significa oxigénio, em substâncias nas quais apenas **D** significa oxigénio, representando **E** no entanto -(N-Z)-, em que Z tem o significado já indicado.

**Exemplos de realização**

Exemplos de processos de produção para compostos de fórmula 1 de acordo com o invento, a partir de materiais de partida do tipo descrito, em que $R^7$ é um grupo alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo:

Exemplo 1:

***N*-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida (1)**

Dissolvem-se 1,4 g de *N*-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-metoxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida (3 mmol) em 100 ml de diclorometano. A solução é aquecida sob refluxo, e sob agitação é-lhe adicionada uma solução de 14 mmol de $BBr_3$ em 15 ml de diclorometano. A mistura reaccional é aquecida durante 3 horas sob refluxo. Após arrefecimento, a solução é agitada intensamente com 200 ml de solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio durante 3 horas a 20°C. Assim, cristaliza-se o produto. Este é isolado, seco a 60°C e recristalizado a partir de 80 ml de etanol.
Rendimento: 1,1 g (80% do valor teórico)
Ponto de fusão: 213-214°C

Exemplo 2:

***N*-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida (1)**

Colocam-se 5 g (38 mmol) de cloreto de alumínio anidro em 50 ml de etano-1,2-ditiol. A 0°C é adicionada uma solução de 4,7 g de *N*-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-metoxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida (10 mmol) em 50 ml de diclorometano. A mistura é agitada durante 4 horas a 0°C. Sob

agitação são adicionados gota a gota a 0-10°C, 50 ml de ácido clorídrico a 10%. O produto que cristaliza é isolado, lavado com água e seco a 20°C. Através de recristalização a partir de etanol (180 ml) é obtido um produto puro.
Rendimento: 3,1 g (67% do valor teórico)
Ponto de fusão: 212-214°C

Exemplo de processo de produção para compostos de fórmula 1 de acordo com o invento, a partir de materiais de partida do tipo descrito, em que $R^7$ é um grupo acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilo *N*-substituído, sililo, sulfonilo:

Exemplo 3:

**Sal de sódio da *N*-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida (2)**

Agitam-se 5 g de *N*-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[5-acetoxi-1-(4-fluorobenzil)indol-3-il]-2-oxoacetamida (10 mmol) em 50 ml de hidróxido de sódio diluída durante 1 hora a 40-50°C. A solução é neutralizada sob refrigeração com gelo, com ácido clorídrico (a 10%) e concentrada até à secura. O resíduo é dissolvido em 80 ml de acetona. Os componentes insolúveis são separados. À solução límpida é adicionada uma solução de 0,4 g de NaOH em 3 ml de água, e agita-se durante 2 horas a 20°C. O produto cristalizado é isolado, lavado com acetona e seco a 60°C.
Rendimento: 2,44 g (51% do valor teórico)
Ponto de fusão: 265°C

Exemplo de processo de produção para compostos de fórmula 1 de acordo com o invento, a partir de outros compostos de fórmula 1 de acordo com o invento:

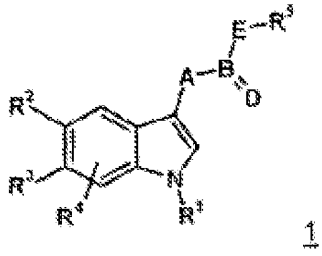
Exemplo 4:

***N*-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-hidroxiacetamida (3)**

Suspende-se 1 g de *N*-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida (1; 2 mmol) em 75 ml de metanol. Após a adição de uma solução de 0,2 g de boro-hidreto de sódio em 3 ml de hidróxido de sódio diluído, a

mistura reaccional é agitada durante 6 horas a 20°C. Após a remoção do solvente através de destilação, o resíduo é recristalizado a partir de 40 ml de etanol.
Rendimento: 0,5 g (50% do valor teórico)
Ponto de fusão: 205-207°C

Utilizando os exemplos de variantes indicados, podem ser sintetizados numerosos outros compostos de fórmula 1, dos quais mencionamos os seguintes a título de exemplo:



1

| Com-posto | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ | A | B | D | E | Pt.fus. [°C] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4-fluorobenzilo | -OH | -H | -H | 3,5-dicloro-4-piridilo | -(C=O)- | C | O | -(N-H)- | 215 |
| 2 | 4-fluorobenzilo | $-O^-Na^+$ | -H | -H | 3,5-dicloro-4-piridilo | -(C=O)- | C | O | -(N-H)- | 265 |
| 3 | 4-fluorobenzilo | -OH | -H | -H | 3,5-dicloro-4-piridilo | -(CHOH)- | C | O | -(N-H)- | 205-207 |
| 5 | 2,6-difluorobenzilo | -OH | -H | -H | 3,5-dicloro-4-piridilo | -(C=O)- | C | O | -(N-H)- | 266-268 |
| 6 | 3-nitrobenzilo | $-O^-Na^+$ | -H | -H | 3,5-dicloro-4-piridilo | -(C=O)- | C | O | -(N-H)- | 235-238 decomp. |
| 7 | *n*-propilo | -OH | -H | -H | 3,5-dicloro-4-piridilo | -(C=O)- | C | O | -(N-H)- | 280-282 |
| 8 | isopropilo | -OH | -H | -H | 3,5-dicloro-4-piridilo | -(C=O)- | C | O | -(N-H)- | 245-247 |
| 9 | ciclopentilmetilo | -OH | -H | -H | 3,5-dicloro-4-piridilo | -(C=O)- | C | O | -(N-H)- | 246-248 |
| 10 | 4-fluorobenzilo | -OH | -H | -H | 2,6-diclorofenilo | -(C=O)- | C | O | -(N-H)- | 216-218 |
| 11 | 4-fluorobenzilo | -OH | -H | -H | 2,6-dicloro-4-trifluorometilfenilo | -(C=O)- | C | O | -(N-H)- | 199-201 |
| 12 | 4-fluorobenzilo | -OH | -H | -H | 2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenilo | -(C=O)- | C | O | -(N-H)- | 176-178 |
| 13 | 4-fluorobenzilo | -H | -OH | -H | 3,5-dicloro-4-piridilo | -(C=O)- | C | O | -(N-H)- | 212-213 |
| 14 | 4-metoxibenzilo | -OH | -H | -H | 3,5-dicloro-4-piridilo | - | C | O | -(N-H)- | 239-241 |

Os compostos de acordo com o invento são fortes inibidores da fosfodiesterase 4 e da libertação de TNFα. O seu potencial terapêutico é comprovado *in vivo*, por exemplo através da inibição da reacção da fase tardia da asma (eosinofilia) no porquinho-da-índia, assim como através da influenciação da permeabilidade vascular induzida por alergénio, em ratos Brown-Norway sensibilizados activamente.

Inibição da fosfodiesterase

A actividade da PDE 4 é determinada em preparações enzimáticas provenientes de linfócitos humanos de núcleo polimorfo (PMNL), e a actividade de PDE 2, 3 e 5, com PDE provenientes de trombócitos humanos. Sangue humano foi anticoagulado com citrato. Através de uma centrifugação a 700 x g durante 20 minutos à TA, o plasma rico em trombócitos no sobrenadante, é separado dos eritrócitos e leucócitos. Os trombócitos são lisados através de ultra-sons e utilizados nos ensaios PDE 3 e PDE 5. Para a determinação da actividade de PDE 2, a fracção citosólica dos trombócitos é purificada através de uma coluna de permuta aniónica por meio de um gradiente de NaCl, e o pico de PDE 2 é obtido para o ensaio. Os PMNL previstos para a determinação da PDE 4, são isolados a seguir através de uma sedimentação em dextrano e subsequente centrifugação de gradiente com Ficoll-Paque. Após duas lavagens das células, os eritrócitos ainda contidos são lisados através de adição de 10 ml de tampão hipotónico ($NH_4Cl$ 155 mM, $NaHCO_3$ 10 mM, EDTA 0,1 mM, pH = 7,4) no espaço de 6 minutos a 4°C. Os PMNL ainda intactos são ainda lavados duas vezes com PBS, e lisados através de ultra-sons. O sobrenadante de uma centrifugação de uma hora a 4°C a 48000 x g, contém a fracção citosólica da PDE 4, e é utilizada para as medições da PDE 4.

A actividade da fosfodiesterase é determinada - com algumas modificações - de acordo com o método descrito por Thompson e outros (Thompson, W.J.; Appleman, M.M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979. 10 69-92).

As misturas reaccionais contêm tris-HCl 50 mM (pH 7,4), $MgCl_2$ 5 mM, os inibidores em concentrações variáveis, a respectiva preparação enzimática, assim como os outros componentes necessários para o registo das isoenzimas individuais (ver abaixo). Através da adição do substrato [$^3$H]-AMPc 0,5 µM ou [$^3$H]-GMPc (cerca de 6000 CPM/teste), a reacção é iniciada. O volume final é de 100 ml. As substâncias de teste são preparadas sob a forma de soluções-mãe em DMSO. A concentração de DMSO na mistura reaccional é de 1% v/v. A esta

concentração de DMSO, a actividade da PDE não é influenciada. Após o arranque da reacção através da adição do substrato, as amostras são incubadas durante 30 minutos a 37°C. Através de um aquecimento de 2 minutos a 110°C, dos tubos de teste, a reacção é feita parar. As amostras ficam mais 10 minutos em gelo. Após a adição de 30 µl de 5'-nucleotidase (1 mg/ml, proveniente de uma suspensão de veneno de cobra, de *Crotalus adamanteus*), é realizada uma incubação de 10 minutos a 37°C. A incubação das amostras é feita parar sobre gelo, são adicionados em cada caso 400 µl de uma mistura de Dowex-água-etanol (1+1+1), misturadas bem, e novamente incubadas durante 15 minutos sobre gelo. Os recipientes de reacção são centrifugados durante 20 minutos a 3000 x g. Partes alíquotas de 200 µl do sobrenadante são transferidos directamente para recipientes de cintilação. A seguir à adição de 3 ml de cintilador, as amostras são medidas no contador beta.

Para a determinação da actividade de PDE 4, 3 e 2, utiliza-se [$^3$H]-AMPc como substrato, e para a determinação da actividade de PDE 5, [$^3$H]-GMPc. As respectivas actividades enzimáticas não específicas são determinadas na presença de Rolipram 100 µM em caso da PDE 4, e na presença de IBMX 100 µM em caso da determinação das PDE 3 e 5, e subtraídas dos valores do teste. As preparações de incubação do ensaio de PDE 3 contêm Rolipram 10 µM, para inibir eventuais contaminações através da PDE 4. A PDE 2 é testada por meio de um ensaio SPA da Amersham. O ensaio é realizado na presença do activador da PDE 2 (GMPc 5 µM).

No que se refere à inibição da fosfodiesterase 4, foram determinados para os compostos de acordo com o invento, valores de $IC_{50}$ no intervalo de $10^{-9}$ a $10^{-5}$ M. O factor da selectividade em relação aos tipos 2, 3 e 5 da PDE é de 100 a 10000.

Inibição da libertação de TNFα a partir de células de pólipos nasais

O arranjo de teste corresponde essencialmente ao método descrito por Campbell A.M. e Bousquet J (Anti-allergic activity of $H_1$-blockers. Int Arch Allergy Immunol., 1993. 101, 308-310). O material de partida é formado por pólipos nasais

(material proveniente de uma intervenção cirúrgica), de pacientes que se tinham sujeito a um tratamento cirúrgico.

O tecido é lavado com RPMI 1640, e a seguir é lisado com protease (2,0 mg/ml), colagenase (1,5 mg/ml), hialuronidase (0,75 mg/ml) e ADNase (0,05 mg/ml) no espaço de 2 h a 37°C (1 g de tecido em 4 ml de RPMI 1640 com as enzimas). As células obtidas, uma mistura de células epiteliais, monócitos, macrófagos, linfócitos, fibroblastos e granulócitos, são filtradas e lavadas através de centrifugação repetida em solução de cultura, sensibilizadas passivamente através da adição de IgE humana, e a suspensão celular é ajustada a uma concentração de 2 milhões de células/ml em RPMI 1640 (suplementado com antibióticos, soro de vitela fetal a 10%, glutamina 2 mM e Hepes 25 mM). Esta suspensão é distribuída em placas de cultura de células de 6 poços (1 ml/poço). As células são pré-incubadas com as substâncias de teste durante 30 min, em diferentes concentrações finais, e a seguir estimuladas para libertação de TNFα através da adição de anti-IgE (7,2 µg/ml). A libertação máxima para o meio de cultura ocorre ao fim de cerca de 18 horas. Durante este intervalo de tempo, as células são incubadas a 37°C e 5% de $CO_2$. O meio de cultura (sobrenadante) é obtido através de centrifugação (5 min a 4000 rpm), e armazenado a -70°C até à determinação da citocina. A determinação do TNFα no sobrenadante é realizada por meio dos denominados ELISA do tipo sanduíche (material de base da Pharmingen), com os quais conseguem ser detectadas concentrações da citocina na gama de 30-1000 pg/ml.

Células não estimuladas com anti-IgE quase não produzem TNFα, e as células estimuladas segregam, pelo contrário, grandes quantidades de TNFα, efeito esse que pode ser diminuído, p.ex., através de inibidores da PDE 4, em função da dose. Com base na inibição percentual (libertação de TNFα das células estimuladas com anti-IgE = 100%) das substâncias testadas em diferentes concentrações, é calculada a $IC_{50}$ (concentração à inibição de 50%).

Para os compostos de acordo com o invento foram determinados valores $IC_{50}$ na gama de $10^{-7}$ a $10^{-5}$ M.

Inibição da eosinofilia de fase tardia, 24 h após provocação por inalação de ovalbumina, em porquinhos-da-índia sensibilizados activamente

A inibição da infiltração pulmonar de eosinófilos, através das substâncias, é testada num teste *in vivo* em porquinhos-da-índia Dunkin-Hartley (200-250 g), sensibilizados activamente contra ovalbumina (OVA). A sensibilização é realizada através de duas injecções intraperitoneais de uma suspensão de 20 µg de OVA, juntamente com 20 mg de hidróxido de alumínio como adjuvante, em 0,5 ml de soro fisiológico por animal, em dois dias seguidos. 14 dias após a segunda injecção, os animais são pré-tratados com maleato de mepiramina (10 mg/kg i.p.), para os proteger contra a morte anafiláctica. 30 minutos mais tarde, os animais são expostos durante 30 s, numa caixa de plástico, a um aerossol de OVA (0,5 mg/ml) que é criado por um nebulizador com ar comprimido (19,6 kPa) como propulsor (provocação com alergénio). Animais de controlo são expostos a uma névoa de soro fisiológico. 24 horas após a provocação, os animais são anestesiados com uma sobredosagem de etiluretano (1,5 g/kg de peso do corpo, i.p.), e é realizada uma lavagem broncoalveolar (BAL) com 2 x 5 ml de soro fisiológico. O líquido da BAL é recolhido, centrifugado durante 10 min a 300 rpm, sendo a pelete celular a seguir ressuspensa em 1 ml de soro fisiológico. Os eosinófilos existentes na BAL são contados por meio de um aparelho automático de diferenciação celular (Bayer Diagnostics Technicon H1). Em cada teste há também 2 grupos de controlo (nebulização com soro fisiológico e nebulização com solução de OVA).

A inibição percentual da eosinofilia do grupo de teste tratado com a substância, é calculada de acordo com a fórmula seguinte:

$$\% \text{ de inibição} = 100 - \frac{100 * (B-C)}{(A-C)}$$

A = eosinófilos existentes no grupo de controlo provocado com OVA e veículo

B = eosinófilos existentes no grupo provocado com OVA, tratado com a substância
C = eosinófilos existentes no grupo de controlo provocado com NaCl a 0,9% e veículo

As substâncias de teste são aplicadas por via intraperitoneal ou oral, sob a forma de suspensão em polietilenoglicol 300 a 10% e 5-hidroxietilcelulose a 0,5%, 2 horas antes da provocação com alergénio. Os grupos de controlo são tratados com o veículo, conforme a forma de aplicação da substância de teste.

Os compostos de acordo com o invento inibem a eosinofilia de fase tardia, após aplicação intraperitoneal de 10 mg/kg em 30% a 80%, e após aplicação oral de 30 mg/kg, em 40% a 70%.

Os compostos de acordo com o invento são portanto particularmente adequados para a fabricação de medicamentos para o tratamento de doenças relacionadas com a acção de eosinófilos.

Influenciação da permeabilidade vascular induzida por alergénio, em ratos Brown-Norway sensibilizadas activamente

Ratos Brown-Norway machos com um peso de 280-300 g são sensibilizadas activamente em 2 dias seguidos, através de injecção intraperitoneal de uma suspensão de 1 mg de ovalbumina juntamente com 100 mg de hidróxido de alumínio em 1 ml/animal. Três semanas depois da sensibilização, os ratos são anestesiadas com tiopental de sódio, e imobilizadas em posição de decúbito dorsal. Para a perfusão da fossa nasal introduziu-se na traqueia de forma retrógrada um cateter de polietileno até a abertura interior das coanas, de modo a que a solução pudesse pingar para fora através das narinas. Um curto cateter traqueal foi inserido na traqueia de forma ortógrada, para possibilitar a respiração. Para a perfusão foi bombeada continuamente uma solução de sal de cozinha tamponada com fosfato (PBS) através da fossa nasal, por meio de uma bomba de rolos (0,5 ml/min) e recolhida por meio de um colector de fracções. Foi utilizado azul de Evans como marcador do plasma e injectado por via intravenosa

(1 ml/animal de uma solução a 1% em PBS), através de um cateter existente na veia jugular.

A aplicação da substância foi realizada por via tópica. Nesta aplicação, a substância de teste foi adicionada ao meio de perfusão (PBS). A mucosa nasal foi perfundida durante 30 min com uma solução contendo o inibidor de PDE 4. A seguir foi injectado azul de Evans imediatamente antes de começar a perfusão com solução contendo ovalbumina (provocação). Tendo começado a provocação com ovalbumina (10 mg/ml de ovalbumina dissolvida em PBS), foram recolhidas todos os 15 min, fracções pelo colector de fracções ao longo de um intervalo de tempo de 60 min. A concentração de azul de Evans nos perfundidos foi medida com o fotómetro *Digiscan*, a um comprimento de onda de 620 nm. Os valores do branco foram subtraídos automaticamente. A evolução do efeito ao longo de 60 min foi calculada por meio de um programa de AUC. O efeito das substâncias do grupo das preparações foi calculado em % em relação aos controlos contendo veículo.

Para os compostos de acordo com o invento foram determinados valores de $IC_{50}$ na gama de $10^{-8}$ a $10^{-5}$ M.

A utilidade dos compostos de acordo com a fórmula 1 de acordo com o invento, para a terapia de doenças pulmonares obstrutivas crónicas, é comprovada através da inibição da libertação de TNFα induzida por LPS em sangue humano, assim como através da inibição da infiltração pulmonar de neutrófilos induzida por LPS em furões e porcos domésticos.

A estimulação de leucócitos isolados, para a libertação de citocina, pode ser realizada de várias maneiras. Um estímulo adequado para analisar a libertação de TNFα, são lipopolissacáridos (LPS). LPS é um componente integrante das paredes celulares bacterianas e é libertado através de destruição das bactérias (por antibióticos ou pelo sistema imunitário). O LPS estimula particularmente a actividade dos leucócitos fagocitários (macrófagos teciduais, granulócitos, monócitos) e provoca a infiltração de leucócitos provenientes das vias sanguíneas, no tecido afectado. Uma citocina importante para estes mecanismos é o TNFα, o qual é vertido em grandes quantidades pelas células afectadas (a fonte principal

são os monócitos e os macrófagos) e que, a par de outros mediadores, inicia e mantém a inflamação.

Libertação de TNFα induzida por LPS em sangue humano diluído 1:5

Para analisar a influenciação da libertação de TNFα, foi recolhido sangue de dadores diferentes (inibição da coagulação por meio de citrato), e diluído 1:5 com meio de cultura celular RPMI 1640. As substâncias de teste foram adicionadas às amostras em diferentes concentrações, antes da provocação por LPS. A estimulação dos leucócitos foi realizada 30 min mais tarde por meio de lipopolissacárido (LPS) proveniente de *Salmonella abortus equi* numa concentração final de 10 µg/ml. Após incubação das preparações de teste durante 24 horas a 37°C e $CO_2$ a 5% na incubadora, o sangue diluído foi centrifugado, e no sobrenadante isento de células foi medida a concentração de TNFα por meio de um ELISA.

Para os compostos de acordo com o invento foram determinados valores $IC_{50}$ no intervalo de $10^{-7}$ a $10^{-5}$ M. Para o composto de acordo com o exemplo de realização 1 foi determinado, por exemplo, um valor $IC_{50}$ de 0,8 µmol/l. Em comparação com isto determinou-se com o padrão de referência SB 207499, um valor $IC_{50}$ de 7,0 µmol/l.

Inibição da neutrofilia induzida por lipopolissacárido (LPS), em furões

A inibição da infiltração pulmonar de neutrófilos através das substâncias, é testada num teste *in vivo* em furões masculinos (0,6-2 kg). As cobaias são anestesiadas com pentobarbital de sódio (40 mg/kg de peso do corpo, i.p.), colocadas individualmente numa caixa de nebulização fechada de um volume de 5 l, e sujeitos durante 10 minutos a um aerossol criado por ultra-sons, consistindo em solução de LPS (lipopolissacárido) a 0,01% (com adição de hidroxilamina a 0,1% em PBS). O aerossol é criado por um nebulizador accionado por ar comprimido (0,2 MPa). Animais de controlo são tratados com um aerossol de soro fisiológico. Durante todo o processo, os animais são observados e após uma alimentação de ar fresco, retirados da caixa de nebulização. Ao ser respirado, o LPS

nebulizado provoca imediatamente uma inflamação das vias respiratórias que se caracteriza por uma infiltração massiva de granulócitos neutrófilos nos pulmões das cobaias. A neutrofilia atinge o seu máximo 4 a 6 horas após a exposição ao LPS. Para se poder medir o número de granulócitos neutrófilos infiltrados, os animais são anestesiados 6 horas após a provocação por LPS, com uma sobredosagem de etiluretano (1,5 g/kg de peso do corpo, i.p.), e é realizada uma lavagem broncoalveolar (lavagem dos pulmões, BAL) com 2 x 10 ml de soro fisiológico. O número de células no líquido original da BAL recolhido no *pool* (100 µl), é determinado por meio do aparelho de contagem automática de células Technicon H1 (Bayer Diagnostics) e os diferentes leucócitos por µl são diferenciados. Em cada teste há também 2 grupos de controlo (nebulização com soro fisiológico ou com solução de LPS). As substâncias com acção anti-inflamatória, especialmente as que influenciam a libertação de TNFα ou a função dos granulócitos neutrófilos, inibem a infiltração dos leucócitos. A inibição da infiltração é determinada através de comparação do número de granulócitos neutrófilos infiltrados em cobaias não tratadas (com e sem provocação com LPS).

Para os compostos de acordo com o invento foram determinados valores $ID_{50}$ no intervalo de 1 a 20 mg/kg i.p. O composto de acordo com o exemplo de realização 1, por exemplo, foi administrado nas doses de 1, 3 e 10 mg/kg i.p., 2 horas antes da provocação com LPS, a um número máximo de 3 cobaias por dose. A neutrofilia na BAL foi inibida em função da dose (18%, 64% e 78%). A $ID_{50}$ é de 2,4 mg/kg i.p..

A aplicação do inibidor selectivo de PDE 4, RPR-73401 (substância de referência), provocou uma inibição da neutrofilia de 49%, com uma dose de 1 mg/kg i.p..

Para a aplicação intrapulmonar, abre-se sob anestesia (40 mg/kg i.p. de pentobarbital de sódio a 3%, 1,3 ml/kg) a traqueia dos animais, é inserido um cateter de PVC de 7 cm de comprimento, e as substâncias de teste são aplicadas por via intrapulmonar 2 horas antes da provocação por LPS, sob a forma de um pó (em mistura com lactose *ad* 20 mg/kg), por meio de uma seringa.

A administração intrapulmonar do composto de acordo com o exemplo de realização 1, nas doses de 1, 3 e 10 mg/kg, inibe a neutrofilia induzida por LPS, em função da dose (43%, 65% e 100%). O valor $ID_{50}$ é de 1,65 mg/kg i.pulm.

Neutrofilia induzida por LPS, no porco doméstico

Uma neutrofilia pulmonar pode ser provocada no porco doméstico de modo semelhante ao do furão. Os animais são anestesiados (pentobarbital 10 mg/kg i.v.) e intubados. Por meio de um broncoscópio realiza-se uma lavagem broncoalveolar parcial, para se registar a percentagem de granulócitos neutrófilos sob condições fisiológicas. A seguir é aplicada a substância de teste, e os animais respiram durante 20 min através do tubo traqueal um aerossol nebulizado através de ultra-sons, consistindo em solução de LPS (lipopolissacárido) a 0,03% (com adição de hidroxilamina 0,1% em PBS). O LPS inalado provoca uma inflamação reactiva das vias respiratórias, e dá-se uma infiltração massiva de granulócitos neutrófilos. A neutrofilia atinge o seu máximo 4 a 6 horas após a exposição ao LPS. Ao cabo de 6 horas, a lavagem broncoalveolar é repetida, e a subida do número de neutrófilos é determinada por um cálculo.

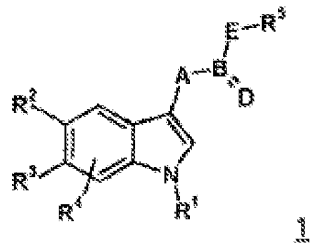
A espécie animal do porco é particularmente adequada para estas análises, dado que existem grandes semelhanças anatómicas e fisiológicas com os humanos.

Para os compostos de acordo com o invento foram determinados, em caso de administração intrapulmonar de 10 mg/animal, inibições da neutrofilia induzida por LPS, de 20% até 65%. A administração intrapulmonar do composto de acordo com o exemplo de realização 1, na dosagem de 10 mg/animal (cerca de 0,75 mg/kg), inibiu a neutrofilia pulmonar induzida por LPS em 51%.

Além disso são reveladas as seguintes formas de realização particularmente preferidas, como fazendo parte da descrição:

Forma de realização 1:

Hidroxi-indoles de fórmula 1



1

em que

**$R^1$** representa

$-C_{1…12}$-alquilo de cadeia linear ou ramificada,
eventualmente mono- ou polissubstituído com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$), $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3…14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

$-C_{2…12}$-alcenilo mono- ou poli-insaturado, de cadeia linear ou ramificada,
eventualmente mono- ou polissubstituído com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, $O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou

tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel,
eventualmente mono- ou polissubstituídos com -OH -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -F, -Cl -Br, -I, $O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3…14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S,
eventualmente mono- ou polissubstituídos com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, $O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e

heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

espirociclos carbo- ou heterocíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3…10 membros no anel, sendo que os sistemas heterocíclicos contêm 1…6 heteroátomos que são de preferência N, O e S,

eventualmente mono- ou polissubstituídos com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}$-alquilo$)_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}$-arilo$)_2$, $-N(C_{1…6}$-alquil$)(C_{6…14}$-arilo), $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, $O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$;

**$R^2$** e **$R^3$** podem ser hidrogénio ou -OH, sendo que pelo menos um dos dois substituintes tem de ser -OH;

**$R^4$** representa

-H, -OH, -SH $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}$-alquilo$)_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}$-arilo$)_2$, $-N(C_{1…6}$-alquil$)(C_{6…14}$-arilo), $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -COOH, $-(CO)R^6$, $-(CS)R^6$, -F, -Cl, -Br, -I, $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$;

**$R^5$** representa

carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3…14 membros no anel,

mono- ou polissubstituídos com -F, -Cl, -Br, -I,

eventualmente mono- ou polissubstituídos com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}$-alquilo$)_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}$-arilo$)_2$, $-N(C_{1…6}$-alquil$)(C_{6…14}$-arilo), $-NHCOR^6$,

$-NO_2$, $-CN$, $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, $-COOH$, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S,

mono- ou polissubstituídos com -F, -Cl, -Br, -I,

eventualmente mono- ou polissubstituídos com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}$-alquilo$)_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}$-arilo$)_2$, $-N(C_{1…6}$-alquil$)(C_{6…14}$-arilo), $-NHCOR^6$, $-NO_2$, $-CN$, $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, $-COOH$, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$;

**$R^6$** pode significar

-H, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}$-alquilo$)_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}$-arilo$)_2$, $-N(C_{1…6}$-alquil$)(C_{6…14}$-arilo), $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo,

$-C_{1…12}$-alquilo de cadeia linear ou ramificada,

$-C_{2…12}$-alcenilo mono- ou poli-insaturado de cadeia linear ou ramificada,

carbociclos mono- bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3-…14 membros no anel,

heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos, os quais são de preferência N, O e S;

**A** representa uma ligação, ou então representa
$-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-(CH=CH)_n-(CH_2)_p-$ $-(CHOZ)_m-$, $-(C=O)-$, $-(C=S)-$, $-(C=N-Z)-$, $-O-$, $-S-$, $-NZ-$,
em que m, p = 0…3 e n = 0…2, e

**Z** representa
-H, ou
$-C_{1…12}$-alquilo de cadeia linear ou ramificada,
$-C_{2…12}$-alcenilo mono- ou poli-insaturado de cadeia linear ou ramificada,
-carbociclos mono- bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3-…14 membros no anel,
-heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos, os quais são de preferência N, O e S;

**B** pode ser carbono ou enxofre, ou então significar $-(S=O)-$;

**D** pode ser oxigénio, enxofre, $CH_2$ ou N-Z,
sendo que **D** pode apenas ser S ou $CH_2$, se **B** significar carbono,

**E** pode representar uma ligação, ou então representar
$-(CH_2)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-(N-Z)-$, em que m e **Z** possuem o significado anteriormente já descrito.

Forma de realização 2:

Sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com a fórmula 1 de acordo com a forma de realização 1, caracterizados pela neutralização das bases com ácidos inorgânicos ou orgânicos ou pela neutralização dos ácidos com bases inorgânicas ou orgânicas ou pela quaternização de aminas terciárias transformando-as em sais de amónio quaternário.

Forma de realização 3:

Compostos de acordo com a fórmula 1 de acordo com as formas de realização 1 e 2, com um átomo de carbono assimétrico, sob a forma D, sob a forma L e sob a forma de misturas de D e L, assim como no caso de haver vários átomos de carbono assimétricos, as formas diastereoméricas.

Forma de realização 4:

Dos compostos de acordo com a fórmula 1 de acordo com as formas de realização 1 a 3, especialmente um dos compostos que se seguem:

*N*-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida;

Sal de Na da *N*-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida;

*N*-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-hidroxiacetamida;

*N*-(Piridin-4-il)-2-[1-(2,6-difluorobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida;

*N*-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-2-[1-(2,6-difluorobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida;

Sal de Na da *N*-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[1-(3-nitrobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida;

*N*-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-2-(1-propil-5-hidroxi-indol-3-il)-2-oxoacetamida;

*N*-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-2-(1-isopropil-5-hidroxi-indol-3-il)-2-oxoacetamida;

*N*-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-2-(1-ciclopentilmetil-5-hidroxi-indol-3-il)-2-oxoacetamida;

*N*-(2,6-Diclorofenil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida;

*N*-(2,6-Dicloro-4-trifluorometilfenil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida;

*N*-(2,6-Dicloro-4-trifluorometoxifenil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida;

*N*-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-6-hidroxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida;

*N*-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-5-hidroxi-1-(4-metoxibenzil)-indol-3-carboxamida.

Forma de realização 5:

Processo para a produção de compostos de acordo com a fórmula 1 de acordo com as formas de realização 1 a 4, caracterizado por se transformar compostos de acordo com a fórmula 1 em que $R^2$ ou $R^3$ ou $R^2$ e $R^3$ significam $-O-R^7$, através de separação de $R^7$, nos compostos de acordo com o invento, sendo que $R^7$ representa neste caso substituintes adequados como grupo rejeitado.

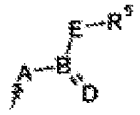
Forma de realização 6:

Produção de compostos de acordo com a fórmula 1 segundo o processo de acordo com a forma de realização 5, de particular preferência a partir de compostos de acordo com a fórmula 1 nos quais $R^7$ significa grupos alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilo *N*-substituído, sililo, sulfonilo, assim como agentes complexantes, como por exemplo compostos de ácido bórico, de ácido fosfórico, assim como metais ligados de forma covalente ou coordenada, como por exemplo zinco, alumínio ou cobre.

Forma de realização 7:

Processo para a produção de compostos de acordo com a fórmula 1 de acordo com as formas de realização 1 a 4,

caracterizado por se transformar compostos de fórmula geral 1, através de transformações da estrutura parcial:



em outros compostos de fórmula 1 de acordo com o invento.

Forma de realização 8:

Utilização dos compostos de acordo com a fórmula 1 de acordo com as formas de realização 1 a 4, como substâncias activas terapêuticas para a fabricação de medicamentos para o tratamento de doenças nas quais uma inibição de TNFα é terapeuticamente útil.

Forma de realização 9:

Utilização dos compostos de acordo com a fórmula 1 de acordo com as formas de realização 1 a 4, como substâncias activas terapêuticas para a fabricação de medicamentos para o tratamento de doenças nas quais a inibição da fosfodiesterase 4 é terapeuticamente útil.

Forma de realização 10:

Utilização particularmente preferida dos compostos de acordo com a fórmula 1 de acordo com as formas de realização 1 a 4, como substâncias activas terapêuticas para a fabricação de medicamentos para o tratamento de doenças relacionadas com a acção de eosinófilos.

Forma de realização 11:

Utilização particularmente preferida dos compostos de acordo com a fórmula 1 de acordo com as formas de realização 1 a 4, como substâncias activas terapêuticas para a fabricação de medicamentos para o tratamento de doenças pulmonares obstrutivas crónicas (COPD).

Forma de realização 12:

Medicamentos contendo um ou vários compostos de acordo com as formas de realização 1 a 4, além de veículos e/ou diluentes ou substâncias auxiliares usuais fisiologicamente aceitáveis.

Forma de realização 13:

Processo para a fabricação de um medicamento de acordo com a forma de realização 12, caracterizado por um ou vários compostos de acordo com as formas de realização 1 a 4 serem transformados juntamente com veículos e/ou diluentes ou outras substâncias auxiliares farmacêuticos usuais, em preparações farmacêuticas, ou serem transformados numa forma terapeuticamente aplicável.

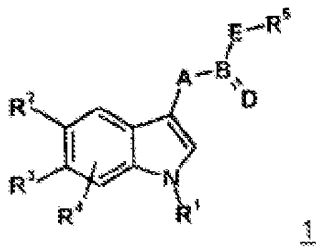
Forma de realização 14:

Utilização de compostos de fórmula geral 1 de acordo com as formas de realização 1 a 4 e/ou de preparações farmacêuticas de acordo com as formas de realização 12 e 13, por si só ou em combinação entre si ou em combinação com veículos e/ou diluentes ou outras substâncias auxiliares.

Lisboa,

# REIVINDICAÇÕES

1. Hidroxi-indoles de fórmula geral 1



1

em que

**$R^1$** representa

- $C_{1…12}$-alquilo de cadeia linear ou ramificada, eventualmente mono- ou polissubstituído com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3…14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos, os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, eventualmente estar mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

- $C_{2…12}$-alcenilo mono- ou poli-insaturado, de cadeia linear ou ramificada, eventualmente mono- ou polissubstituído com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, $O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo,

$-OSO_2C_{6\ldots14}$-arilo, $-(CS)R^6$, $-COOH$, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos, os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6\ldots14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, estar eventualmente mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

- carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel,
  eventualmente mono- ou polissubstituídos com $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1\ldots6}$-alquilo, $-N(C_{1\ldots6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6\ldots14}$-arilo, $-N(C_{6\ldots14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1\ldots6}\text{-alquil})(C_{6\ldots14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$ $-Br$, $-I$, $-O-C_{1\ldots6}$-alquilo, $-O-C_{6\ldots14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1\ldots6}$-alquilo, $-S-C_{6\ldots14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1\ldots6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6\ldots14}$-arilo, $-(CS)R^6$, $-COOH$, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3…14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos, os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6\ldots14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, estar eventualmente mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

- heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos, os quais são de preferência N, O e S,
  eventualmente mono- ou polissubstituídos com $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1\ldots6}$-alquilo, $-N(C_{1\ldots6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6\ldots14}$-arilo, $-N(C_{6\ldots14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1\ldots6}\text{-alquil})(C_{6\ldots14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1\ldots6}$-alquilo, $-O-C_{6\ldots14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1\ldots6}$-alquilo, $-S-C_{6\ldots14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1\ldots6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6\ldots14}$-arilo, $-(CS)R^6$, $-COOH$, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou

poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos, os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, estar eventualmente mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

- espirociclos carbo- ou heterocíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3…10 membros no anel, sendo que os sistemas heterocíclicos contêm 1…6 heteroátomos, que são de preferência N, O e S,
  eventualmente mono- ou polissubstituídos com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos, os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, estar eventualmente mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

**$R^2$, $R^3$** podem ser hidrogénio ou $-OR^7$, sendo que pelo menos um dos dois substituintes tem de ser $-OR^7$;

**$R^4$** representa
-H, -OH, -SH $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, -COOH, $-(CO)R^6$, $-(CS)R^6$, -F, Cl, -Br, -I, $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$; $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$;

**$R^5$** representa

- carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3…14 membros no anel,
  mono- ou polissubstituídos com -F, -Cl, -Br, -I,
  eventualmente mono- ou polissubstituídos com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos, os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, estar eventualmente mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

- heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos, os quais são de preferência N, O e S,
  mono- ou polissubstituídos com -F, -Cl, -Br, -I,
  eventualmente mono- ou polissubstituídos com -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}\text{-alquilo})_2$, $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}\text{-arilo})_2$, $-N(C_{1…6}\text{-alquil})(C_{6…14}\text{-arilo})$, $-NHCOR^6$, $-NO_2$, -CN, $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-O(CO)R^6$, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo, $-SOR^6$, $-SO_3H$, $-SO_2R^6$, $-OSO_2C_{1…6}$-alquilo, $-OSO_2C_{6…14}$-arilo, $-(CS)R^6$, -COOH, $-(CO)R^6$, carbociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3...14 membros no anel, heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5...15 membros no anel e 1…6 heteroátomos, os quais são de preferência N, O e S, sendo que os grupos $C_{6…14}$-arilo e os substituintes carbocíclicos e heterocíclicos incluídos podem, por sua vez, estar eventualmente mono- ou polissubstituídos com $R^4$,

**$R^6$** pode significar
-H, $-NH_2$, $-NHC_{1…6}$-alquilo, $-N(C_{1…6}$-alquilo$)_2$, , $-NHC_{6…14}$-arilo, $-N(C_{6…14}$-arilo$)_2$, $-N(C_{1…6}$-alquil$)(C_{6…14}$-arilo), $-O-C_{1…6}$-alquilo, $-O-C_{6…14}$-arilo, $-S-C_{1…6}$-alquilo, $-S-C_{6…14}$-arilo,
$-C_{1…12}$-alquilo de cadeia linear ou ramificada,
$-C_{2…12}$-alcenilo mono- ou poli-insaturado de cadeia linear ou ramificada,
-carbociclos mono- bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3-…14 membros no anel,
-heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S;

**A** representa uma ligação, ou então representa
$-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-(CH=CH)_n-(CH_2)_p-$ $(CHOZ)_m-$, -(C=O)-, -(C=S)-, -(C=N-Z)-, -O-, -S-, -NZ-,
em que m, p = 0…3 e n = 0…2, e

**Z** representa
-H, ou
$-C_{1…12}$-alquilo de cadeia linear ou ramificada,
$-C_{2…12}$-alcenilo mono- ou poli-insaturado de cadeia linear ou ramificada,
-carbociclos mono- bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 3…14 membros no anel,
-heterociclos mono-, bi- ou tricíclicos saturados ou mono- ou poli-insaturados com 5…15 membros no anel e 1…6 heteroátomos os quais são de preferência N, O e S;

**B** pode ser carbono ou enxofre, ou então significar -(S=O)-,

**D** pode ser oxigénio, enxofre, $CH_2$ ou N-Z,
sendo que **D** pode apenas ser S ou $CH_2$, se **B** significar carbono;

**E** pode representar uma ligação, ou então representar
$-(CH_2)_m-$, -O-, -S-, -(N-Z)-, em que m e **Z** possuem o significado anteriormente já descrito;

**$R^7$** representa
alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilo *N*-substituído, sililo, sulfonilo, um agente complexante ou um metal ligado de forma covalente ou coordenada.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por $R^7$ representar alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo ou heteroarilo.

3. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por $R^7$ representar acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilo *N*-substituído, sililo ou sulfonilo.

4. *N*-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-metoxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida.

5. *N*-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-acetoxi-indol-3-il]-2-oxoacetamida.

Lisboa,