

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100 732

REQUERENTE: THE BOOTS COMPANY PLC, britânica, com sede em
1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA, Notts,
Inglaterra, Reino Unido

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de [1]benzopirano[4,3-c]-
pirazolos"

INVENTORES: Roger Bernard Titman e Michael Henry Hockley

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

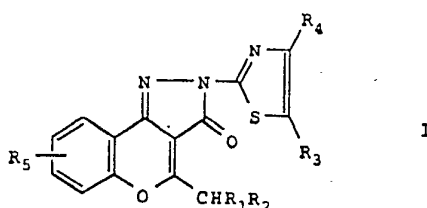
Reino Unido em 27 de Julho de 1991 sob o nº 9116241.2



PATENTE N° 100 732

"Processo de preparação de [1]benzopirano[4,3-c]pirazolos"RESUMO

O presente invento refere-se ao processo para preparar um composto de fórmula I



na qual R_1 representa hidrogénio ou metilo;

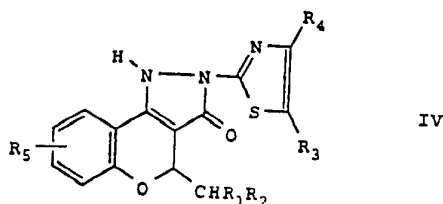
R_2 representa hidrogénio, alcoxi C_{2-6} carbonilo ou alcanoílo C_{2-6} ;

R_3 e R_4 representam, um independentemente um do outro, hidrogénio, halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou $S(O)_m Y_1$; ou R_3 e R_4 , em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados representam um anel benzo fundido, o qual pode estar substituído com um ou mais grupos seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $S(O)_m Y_1$, halo ou trifluorometilo;

R_5 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxí ou alcanoihoxi C_{2-6} ;

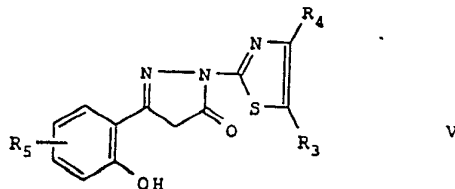
Y_1 representa alquilo C_{1-6} ;

m é 0, 1 ou 2, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado por compreender i) a oxidação de um composto de fórmula IV

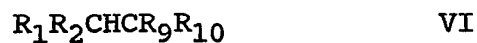


ou de um seu tautômero;

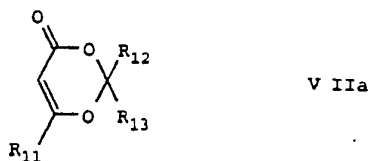
ii) a reacção de um composto de fórmula V



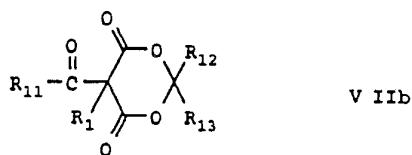
ou de um seu tautômero, com um composto de fórmula VI



iii) a reacção de um composto de fórmula V ou de um seu tautômero, com a) um composto de fórmula VIIa

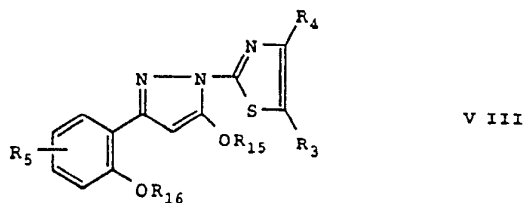


ou um seu tautômero, ou b) um composto de fórmula VIIb



ou um seu tautômero; ou

iv) a reacção de um composto de fórmula VIII



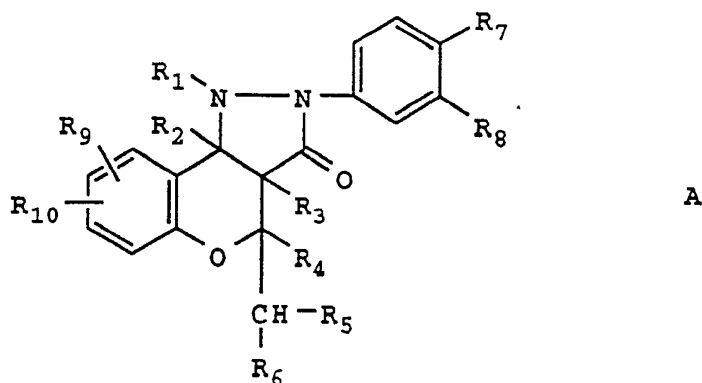
com uma base.



MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se a novos agentes terapêuticos, e em particular a [1]benzopirano[4,3-c]pirazolos, a processos para a sua preparação, a composições farmacêuticas que os contêm e à sua actividade terapêutica como agentes imunomoduladores.

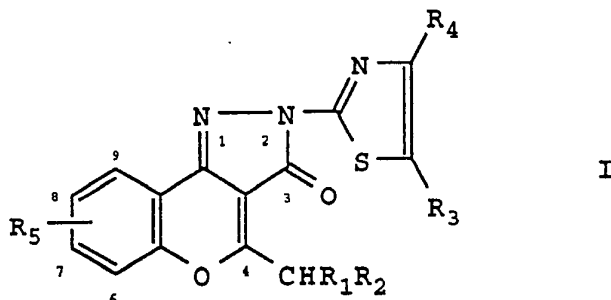
O pedido de patente Europeia 354693 refere-se a compostos de estrutura A



na qual R_1 representa hidrogénio ou em conjunto com R_2 representa uma ligação; R_2 em conjunto com qualquer um de R_1 e R_3 representa uma ligação; R_3 em conjunto com qualquer um de R_2 e R_4 representa uma ligação; R_4 representa hidrogénio ou em conjunto com R_3 representa uma ligação; R_5 representa hidrogénio ou metilo; R_6 representa hidrogénio, halo, um grupo alcanoóilo C_{2-6} , um grupo alcoxycarbonilo C_{2-6} , um grupo alquiltio C_{1-6} , um grupo alquilsulfinilo C_{1-6} , um grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , carbamoílo, carboxi, ou R_5 e R_6 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados representam um grupo ciclopropilo; R_7 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, metoxi, um grupo alquilo C_{1-6} , um grupo alquiltio C_{1-6} ou um grupo alquilsulfinilo C_{1-6} ; R_8 representa hidrogénio, halo ou trifluorometilo; R_9 e R_{10} , que podem ser iguais ou diferentes, representa cada um halo; ou R_9 representa hidrogénio e R_{10} representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, hidroxí, nitro, um grupo alcanoóilo C_{2-6} , um grupo alquilo C_{1-6} ou um grupo alcoxi C_{1-6} , os quais possuem actividade imunomoduladora.



O presente invento proporciona novos compostos de fórmula I



na qual R_1 representa hidrogénio ou metilo;

R_2 representa hidrogénio, alcoxycarbonilo C_{2-6} ou alcanoílo C_{2-6} ;

R_3 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} ou $S(O)_m Y_1$;

R_4 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} ou $S(O)_m Y_1$;

ou R_3 e R_4 , em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados representam um anel benzo fundido, o qual pode estar substituído com um ou mais grupos seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} , $S(O)_m Y_1$, halo ou trifluorometilo;

R_5 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} , hidroxí ou alcanoiíloxi C_{2-6} ;

Y_1 representa alquilo C_{1-6} ;

m é 0, 1 ou 2;

ou de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, os quais possuem actividade imunomoduladora.

Os compostos do invento podem ser considerados como possuidores de vantagens terapêuticas relativamente aos compostos conhecidos na arte.



Será de notar que um grupo contendo uma cadeia de 3 ou mais átomos de carbono pode ser linear ou ramificado, por exemplo propilo inclui n-propilo e isopropilo, e butilo inclui n-butilo, sec-butilo, isobutilo e terc-butilo. O comprimento da cadeia de carbonos é especificado para alguns substituintes, por exemplo alcóxicarbonilo C_{2-6} refere-se a um grupo alcóxicarbonilo possuindo entre dois e seis átomos de carbono. O termo "halo" cobre fluoro, cloro ou bromo.

Em compostos de fórmula I preferidos, R_1 representa hidrogénio.

Preferivelmente, R_2 representa hidrogénio, alcanoílo C_{2-4} (por exemplo acetilo ou propanoílo) ou alcóxicarbonilo C_{2-6} (por exemplo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo ou butóxicarbonilo). Mais preferivelmente, R_2 representa hidrogénio, acetilo ou alcóxicarbonilo C_{2-4} . São particularmente preferidos os compostos em que R_2 representa hidrogénio, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo ou propóxicarbonilo (nomeadamente n-propóxicarbonilo e isopropóxicarbonilo), especialmente hidrogénio ou etóxicarbonilo.

Adequadamente R_3 e R_4 , que podem ser iguais ou diferentes, representam hidrogénio, halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , preferivelmente alquilo C_{1-4} (por exemplo metilo, etilo ou propilo), alquiltio C_{1-6} (por exemplo metiltio ou etiltio), alquilsulfinilo C_{1-6} (por exemplo metilsulfinilo ou etilsulfinilo) ou alcoxi C_{1-6} (por exemplo metoxi, etoxi ou propoxi).

Nos compostos preferidos de fórmula I, R_3 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo ou alquiltio C_{1-6} . Mais preferivelmente R_3 representa hidrogénio, fluoro, cloro, bromo ou trifluorometilo, especialmente hidrogénio.

Nos compostos preferidos de fórmula I, R_4 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo ou alquiltio C_{1-6} . Mais preferivelmente R_4 representa hidrogénio, fluoro, cloro, bromo



ou trifluorometilo, especialmente hidrogénio ou trifluorometilo, e mais preferivelmente trifluorometilo.

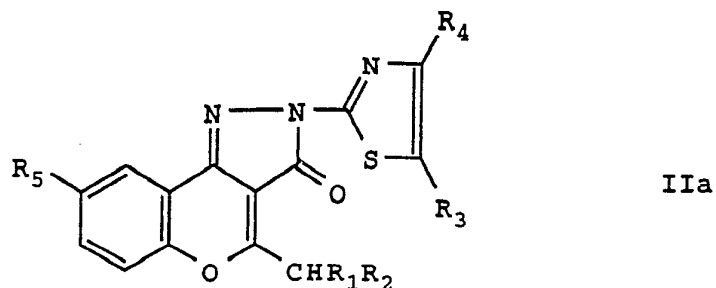
Noutros compostos de fórmula I preferidos, R_3 e R_4 , em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, estão unidos para formarem um anel benzo fundido, o qual pode estar substituído com um ou mais grupos seleccionados de entre alquilo C_{1-4} (por exemplo metilo, etilo ou propilo), alcoxi C_{1-4} (por exemplo metoxi, etoxi ou propoxi), halo ou trifluorometilo. Preferivelmente o anel não está substituído ou tem só um substituinte. A substituição pode ocorrer em qualquer das posições 4-, 5-, 6- e/ou 7- do grupo benzotiazolo.

O substituinte R_5 pode estar localizado em qualquer posição do anel benzo, nomeadamente na posição 6-, 7-, 8-, ou 9- do anel benzo. Assim, os substituintes R_5 aqui especificados devem ser considerados nomeados em cada uma destas posições.

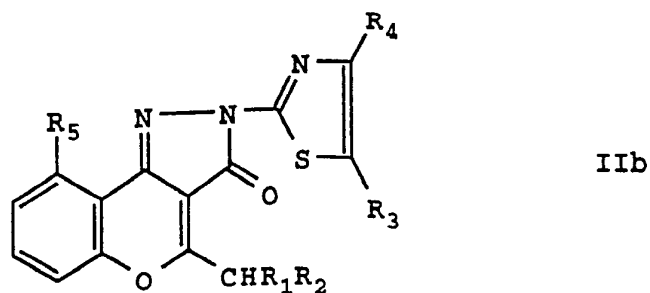
Adequadamente, R_5 representa hidrogénio, fluoro, trifluorometilo, hidroxí, alcanoiloxi C_{2-6} , alquilo C_{1-6} (especialmente na posição 8- ou 9- do anel benzo) ou alcoxi C_{1-6} (especialmente na posição 9- do anel benzo). Como se afirmou acima, R_5 pode estar localizado na posição 6-, especialmente para os substituintes 6-fluoro, 6-hidroxí ou 6-metoxi. A posição 7- também pode comportar um substituinte tal como 7-fluoro ou 7-hidroxí. Nos compostos de fórmula I preferidos, R_5 está localizado na posição 8- ou 9- do anel benzo e representa hidrogénio, fluoro, trifluorometilo, hidroxí, alcanoiloxi C_{2-6} (por exemplo acetoxi, propanoiloxi, butanoiloxi ou pentanoiloxi), alquilo C_{1-4} (por exemplo metilo, etilo ou propilo) ou alcoxi C_{1-4} (por exemplo metoxi ou etoxi), mais preferivelmente hidrogénio, fluoro, hidroxí ou alcanoiloxi C_{2-6} . Mais preferivelmente R_5 representa hidrogénio, fluoro, hidroxí ou alcanoiloxi C_{2-4} . Em compostos particularmente preferidos R_5 representa hidrogénio, fluoro ou alcanoiloxi C_{2-4} na posição 8- do anel benzo, ou hidrogénio, hidroxí ou alcanoiloxi C_{2-4} na posição 9- do anel benzo. São especialmente preferidos os compostos em que R_5 representa hidrogénio, 8-fluoro, 9-hidroxí

ou 9-acetoxi.

Classes preferidas de compostos de fórmula I são as representadas pela fórmula IIa



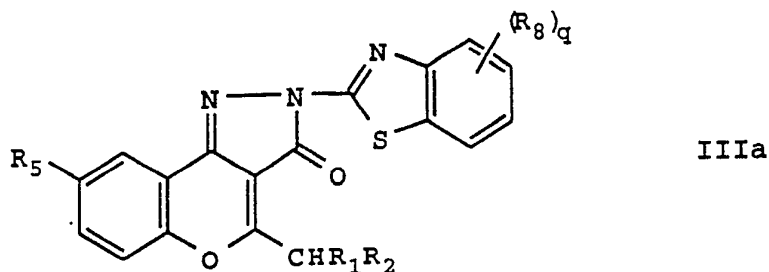
ou IIb



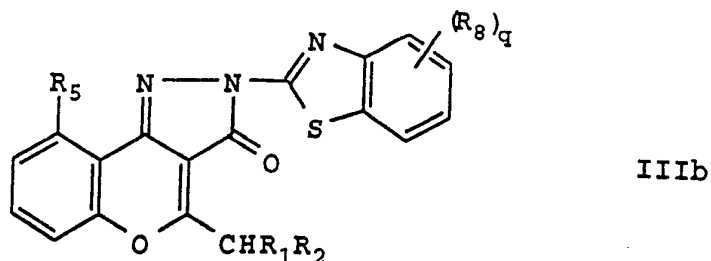
nas quais R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são definidos como anteriormente. Nos compostos de fórmula IIa, mais preferivelmente, R_5 representa hidrogénio, halo (por exemplo fluoro ou cloro), hidroxí ou alcanoiloxi C_{2-6} , especialmente hidrogénio ou fluoro. Nos compostos de fórmula IIb, mais preferivelmente, R_5 representa hidrogénio, hidroxí, alcoxi C_{1-6} ou alcanoiloxi C_{2-6} , especialmente hidrogénio, hidroxí ou alcanoiloxi C_{2-4} .

Nos compostos de fórmula IIa e IIb, R_1 representa preferivelmente hidrogénio e R_2 representa preferivelmente hidrogénio ou alcóxicarbonilo C_{2-6} (por exemplo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo ou propóxicarbonilo). Nestes compostos R_3 representa preferivelmente hidrogénio e R_4 representa preferivelmente halo ou trifluorometilo. Mais preferivelmente R_3 representa preferivelmente hidrogénio e R_4 representa trifluorometilo.

Outras classes preferidas de compostos são aquelas que são representadas pela fórmula IIIa



ou IIIb



nas quais R_1 , R_2 e R_5 são definidos como anteriormente, R_8 representa alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo ou trifluorometilo e q é 0, 1 ou 2, mais preferivelmente 0 ou 1 e mais preferivelmente 0. Nos compostos de fórmula IIIa, preferivelmente R_1 representa hidrogénio, R_2 representa hidrogénio ou alcóxicarbonilo C_{2-6} e R_5 representa hidrogénio, hidroxí, fluoro ou alcanoiloxi C_{2-6} e q é 0. Nos compostos de fórmula IIIb, preferivelmente R_1 representa hidrogénio, R_2 representa hidrogénio ou alcóxicarbonilo C_{2-6} e R_5 representa hidrogénio, hidroxí, fluoro ou alcanoiloxi C_{2-6} e q é 0. Nos compostos de fórmula IIIa, mais preferivelmente R_5 representa hidrogénio ou fluoro. Nos compostos de fórmula IIIb, mais preferivelmente R_5 representa hidrogénio, hidroxí ou alcanoiloxi C_{2-4} .

Compostos de fórmula I particularmente preferidos são os compostos listados na Tabela A, incluindo hidratos ou solvatos.

Os compostos de fórmula I podem conter um ou mais centros



quirais e existir sob diferentes formas opticamente activas. Quando os compostos de fórmula I contêm um centro quiral, os compostos podem existir em duas formas enantioméricas e o presente invento inclui tanto os enantiómeros como as misturas dos enantiómeros. Os enantiómeros podem ser resolvidos por métodos conhecidos dos peritos na arte, por exemplo por formação de sais diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização; formação de complexos ou derivados diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização, cromatografia gás-líquido ou líquida; formação selectiva de derivados de um enantiómero por reacção com um reagente específico para o enantiómero, por exemplo redução ou oxidação enzimática; ou cromatografia gás-líquido ou líquida num ambiente quiral, por exemplo num suporte quiral, por exemplo sílica com um ligando quiral ligado ou na presença de um solvente quiral. Dever-se-à ter em atenção que quando a porção activa é transformada pelos procedimentos de separação descritos acima, é necessário mais um passo para converter o produto na porção activa. Alternativamente, podem ser sintetizados enantiómeros específicos por síntese assimétrica, usando reagentes, substratos, catalisadores ou solventes opticamente activos, ou convertendo um enantiómero no outro por transformação assimétrica.

Quando os compostos de fórmula I contêm mais do que um centro quiral, os compostos podem existir sob formas diastereoisoméricas. O presente invento inclui cada um dos diastereoisómeros e as misturas dos diastereoisómeros. Os diastereoisómeros podem ser resolvidos por métodos conhecidos dos peritos na arte, por exemplo por cristalização ou cromatografia líquida.

Certos compostos de fórmula I podem existir sob diferentes formas tautoméricas ou como diferentes isómeros geométricos.

Alguns compostos de fórmula I são bases e podem formar sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos, por exemplo ácido clorídrico ou ácido bromídrico. Outros compostos de fórmula I



são ácidos e podem formar sais com bases inorgânicos ou orgânicos, por exemplo hidróxido de sódio. Deverá notar-se que estes sais, desde que sejam farmacêuticamente aceitáveis, podem ser usados em terapia em vez dos correspondentes compostos de fórmula I. Estes sais podem ser preparados por exemplo por reacção do composto de fórmula I com um ácido ou base adequados, de maneira convencional.

Certos compostos de fórmula I podem existir em mais do que uma forma cristalina e o presente invento inclui cada forma cristalina e suas misturas.

Certos compostos de fórmula I também podem existir na forma de solvatos, por exemplo hidratos, e o presente invento inclui cada solvato e suas misturas.

O presente invento também inclui composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I, em conjunto com um diluente ou portador farmacêuticamente aceitável.

O termo "composto activo", como usado daqui em diante, designa um [1]benzopirano[4,3-c]pirazolo de fórmula I. Em uso terapêutico, o composto activo pode ser administrado oralmente, rectalmente, parentericamente ou topicamente, de preferência oral ou topicamente. Assim, as composições terapêuticas do presente invento tomam a forma de qualquer das composições farmacêuticas conhecidas para administração oral, rectal, parentérica ou tópica. Os portadores farmacêuticamente aceitáveis adequados para uso nestas composições são bem conhecidos na arte da Farmácia. As composições do invento podem conter 0,1-90% em peso do composto activo. As composições do invento são geralmente preparadas sob a forma de dosagem unitária. Os excipientes usados na preparação destas composições são os excipientes conhecidos na arte farmacêutica.

As composições para administração oral são as composições preferidas do invento e são formas farmacêuticas conhecidas para



-11-

este tipo de administração, por exemplo comprimidos, cápsulas, xaropes e suspensões aquosas ou oleosas. Os comprimidos podem ser preparados por mistura do composto activo com um diluente inerte tal como lactose ou fosfato de cálcio, na presença de agentes desintegrantes, por exemplo amido de milho, e agentes lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio, e transformando a mistura num comprimido por métodos conhecidos. Os comprimidos podem ser formulados de uma maneira conhecida dos peritos na arte de modo a proporcionar uma libertação sustida dos compostos do presente invento. Estes comprimidos, se desejado, podem ser providos de revestimentos entéricos por métodos conhecidos, por exemplo por utilização de ftalato acetato de celulose. Similarmente, as cápsulas, por exemplo cápsulas de gelatina mole ou dura, contendo o composto activo com ou sem excipientes, podem ser preparadas por meios convencionais, e se desejado, podem ser providas de revestimentos entéricos de maneira conhecida. Os comprimidos e cápsulas podem conter, cada um, 0,1 a 500 mg do composto activo. Outras composições para administração oral incluem, por exemplo, suspensões aquosas contendo o composto activo num meio aquoso na presença de um agente de suspensão não tóxico tal como carboximetil celulose de sódio, e suspensões oleosas contendo um composto do presente invento num óleo vegetal adequado, por exemplo óleo de amendoim.

As composições para administração tópica são também composições preferidas do invento. O composto farmacêuticamente activo pode ser disperso num creme, unguento ou gel farmacêuticamente aceitáveis. Um creme adequado pode ser preparado por incorporação do composto activo num veículo tópico tal como vaselina e/ou parafina líquida leve, disperso num meio aquoso usando surfactantes. Um unguento pode ser preparado por mistura do composto activo com um veículo tópico tal como um óleo mineral, vaselina e/ou uma cera, p. exp. cera de parafina ou cera de abelhas. Um gel pode ser preparado por mistura do composto activo com um veículo tópico compreendendo um agente de gelificação, p. exp. Carbomer BP baseificado, na presença de água. As composições administráveis topicamente podem também



compreender uma matriz na qual os compostos farmacêuticamente activos do presente invento são dispersos, de modo que os compostos sejam mantidos em contacto com a pele para se administrarem os compostos transdermicamente. Uma composição transdérmica adequada pode ser preparada por mistura do composto farmacêuticamente activo com um veículo tópico, tal como descrito acima, em conjunto com um potencial acelerador transdérmico, tal como sulfóxido de dimetilo ou propileno glicol.

As composições do invento adequadas para administração rectal são as formas farmacêuticas conhecidas para este tipo de administração, por exemplo supositórios com bases de polietileno glicol ou glicéridos semi-sintéticos.

As composições do invento adequadas para administração parentérica são as formas farmacêuticas conhecidas para este tipo de administração, por exemplo suspensões estéreis em meios aquosos ou oleosos ou soluções estéreis num solvente adequado.

Em algumas formulações pode ser benéfico usar os compostos do presente invento na forma de partículas com uma dimensão muito pequena, por exemplo tal como obtidas por moagem com energia fluida.

Nas composições do presente invento, o composto activo, se se desejar, pode ser associado com outros ingredientes activos farmacologicamente compatíveis.

Os compostos de fórmula I são indicados para uso como agentes imunomoduladores, e são em geral imunossuppressores, mas alguns compostos, em certos estados de doença, podem exibir actividade imunoestimulante. Os compostos de acordo com o invento são úteis no tratamento de doenças que resultam de uma reacção imune aberrante. Assim, as composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I podem ser usadas para tratar doenças com uma associação imunológica, por exemplo rejeição de tecidos, tal



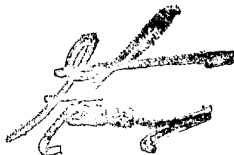
como rejeição de rins; doenças auto-imunes, tal como artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistémico; desordens cutâneas, tal como sensibilidade de contacto, eczema e psoríase; e neoplasia, tal como melanoma.

Num tal tratamento, a quantidade do composto de fórmula I administrada por dia será aquela que proporcione um efeito terapêutico e está geralmente na gama de 0,1 a 2000 mg, preferivelmente 1 a 500 mg.

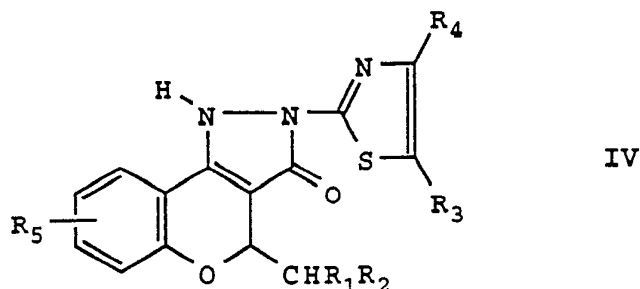
Deste modo, num outro aspecto, o presente invento também inclui um método de tratamento de doenças com uma associação imunológica, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I.

A actividade terapêutica dos compostos de fórmula I tem sido demonstrada por meio de testes em animais de laboratório standard. Estes testes incluem, por exemplo, a administração oral e parentérica dos compostos a ratinhos BALB/c. Assim, os compostos de fórmula I são úteis como agentes imunomoduladores. Embora a quantidade precisa de composto activo administrado dependa de vários factores, por exemplo da idade do paciente, da gravidade da condição e da história médica passada e assente sempre na descrição avisada do médico que prescreve, uma dose adequada para administração oral a mamíferos, incluindo seres humanos, está geralmente compreendida na gama de 0,01-40 mg/kg/dia, mais usualmente de 0,2-25 mg/kg/dia, dada em doses simples ou divididas. Para administração parentérica, uma dose adequada está geralmente compreendida na gama de 0,001-4,0 mg/kg/dia, mais usualmente de 0,005-1 mg/kg/dia, dada em doses simples ou divididas ou por infusão contínua. Uma preparação adequada para administração tópica contém geralmente o ingrediente activo na gama de 0,01-20% em peso, mais usualmente de 0,05-5% em peso. Prefere-se a administração oral.

Os processos para a preparação dos compostos de fórmula I serão agora descritos. Estes processos formam um outro aspecto do presente invento.

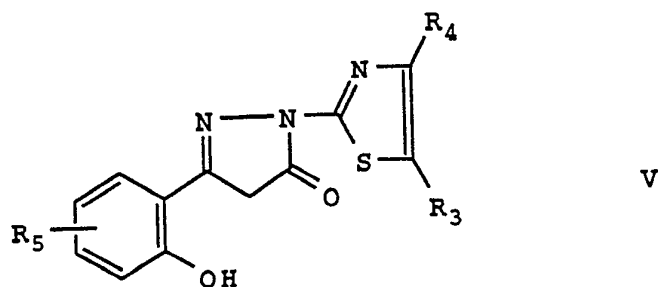


Os compostos de fórmula I podem ser preparados por oxidação de compostos de fórmula IV

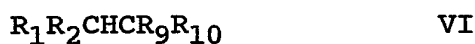


ou de seus tautómeros, por exemplo por reacção com cloranil.

Os compostos de fórmula I também podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula V



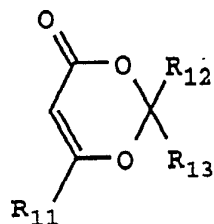
ou de seus tautómeros, com compostos de fórmula VI



na qual R_9 representa $(OQ)_2$ e R_{10} representa OQ ou NQ'_2 ; ou R_9 representa $(SQ)_2$ e R_{10} representa SQ ou NQ'_2 ; ou R_9 representa $=NH$ e R_{10} representa OQ ou SQ ; ou R_9 representa $=O$ e R_{10} representa um grupo que se despede, por exemplo um grupo 1-imidazolilo opcionalmente substituído, onde Q e Q' representam alquilo C_{1-4} ou benzilo, por exemplo por aquecimento a 50-200 °C.

Os compostos de fórmula I em que R_1 representa hidrogénio e R_2 representa alcanoílo C_{2-6} também podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula V, ou seus tautómeros, com

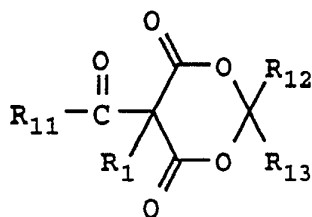
compostos de fórmula VIIa



V IIa

ou seus tautômeros, onde R_{11} representa alquilo C_{1-5} , R_{12} e R_{13} podem ser iguais ou diferentes e representam cada um alquilo C_{1-6} ou benzilo, por exemplo por aquecimento num líquido orgânico, por exemplo xileno, a uma temperatura entre 50-200°C.

Os compostos de fórmula I em que R_2 representa alcanoílo C_{2-6} também podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula V, ou seus tautômeros, com compostos de fórmula VIIb



V IIb

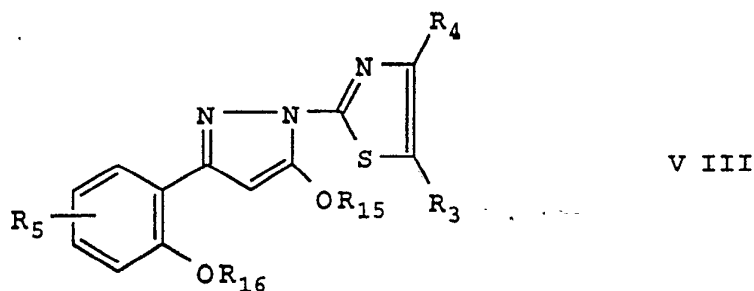
ou seus tautômeros, onde R_{11} representa alquilo C_{1-5} , R_{12} e R_{13} podem ser iguais ou diferentes e representam cada um alquilo C_{1-6} ou benzilo, por exemplo por aquecimento num líquido orgânico, por exemplo xileno, a uma temperatura entre 50 e 250°C.

Os compostos de fórmula I em que R_5 representa alcanoiiloxi C_{2-6} também podem ser preparados por acilação de compostos de fórmula I em que R_5 representa hidroxí por reacção com um agente de acilação. A reacção de acilação pode ser realizada por reacção do composto de hidroxí de fórmula I com um halogeneto de acilo, p. exp. $R_{14}COCl$ ou com um anidrido de ácido $(R_{14}CO)_2O$ em que R_{14} representa alquilo C_{1-5} na presença de uma base, a uma temperatura na gama de -10°C a 40°C. A reacção de acilação pode ser realizada por reacção do composto de fórmula I com um ácido carboxílico $R_{14}COOH$, na presença de um agente de desidratação, por exemplo diciclo-hexilcarbodiimida, preferivelmente na presença de uma base p. exp. piridina. Os compostos de fórmula I



em que R_5 representa hidroxi podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula I em que R_5 representa alcoxi C_{1-6} com um ácido de Lewis, por exemplo cloreto de alumínio ou tribrometo de boro.

Os compostos de fórmula I também podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula VIII

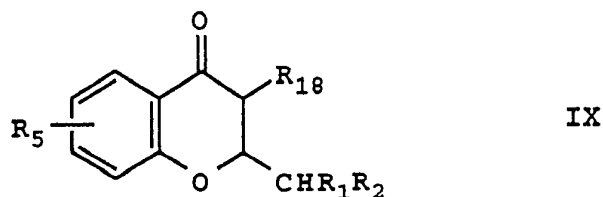


na qual R_{15} representa hidrogénio, ou seus tautómeros, ou na qual R_{15} representa um grupo COR_{17} , onde R_{17} representa hidrogénio, benzilo ou alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído e R_{16} representa $COCHR_1R_2$, com uma base, p. exp. piperidina, num solvente adequado, p. exp. etanol.

Os compostos de fórmula I que são representados pelas fórmulas IIa/b e IIIa/b podem ser preparados como se descreveu relativamente à preparação de compostos de fórmula I anteriores.

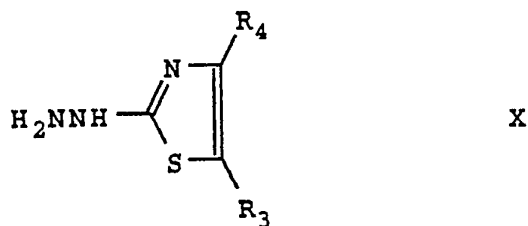
Os compostos de fórmula IV podem ser preparados por redução de compostos de fórmula I, por exemplo por reacção com boro-hidreto de sódio.

Os compostos de fórmula IV também podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula IX



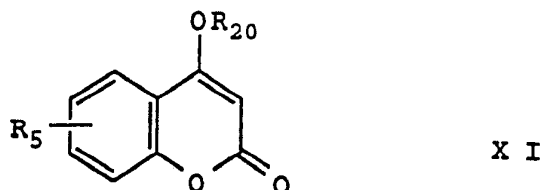
na qual R_{18} representa $COOR_{19}$ ou carbamoilo e R_{19} representa

alquilo C_{1-4} ou benzilo, com uma hidrazina de fórmula X



por exemplo, por aquecimento 50-250°C por exemplo em ácido acético ou num líquido orgânico inerte contendo um catalisador ácido, p.exp. xileno contendo ácido p-toluenossulfônico.

Os compostos de fórmula V podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula XI



na qual R_{20} representa hidrogénio, com uma hidrazina de fórmula X, por exemplo por aquecimento a 50-200°C num líquido orgânico por exemplo tolueno. Preferivelmente o compostos de fórmula X é usado em excesso da quantidade estequiométrica.

Os compostos de fórmula V em que R_5 representa hidroxilo também podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula V na qual R_5 representa alcoxi C_{1-6} com um ácido de Lewis, por exemplo cloreto de alumínio ou tribrometo de boro.

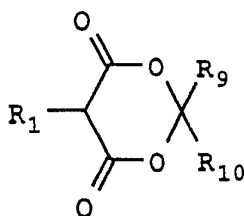
Os compostos de fórmula VI em que R_9 representa $(OQ)_2$ e R_{10} representa OQ podem ser preparados por exemplo a) por reacção de compostos de fórmula $R_1R_2CH-CX_3$ na qual X é halo com um alcóxido de sódio de fórmula $NaOQ$ em que Q é alquilo C_{1-4} ou benzilo, ou b) por reacção de compostos de fórmula R_1R_2CH-CN com um álcool de fórmula QOH na presença de um ácido anidro, por exemplo cloreto de hidrogénio, para dar compostos de fórmula $R_1R_2CH-C(=NH)OQ$ sob a forma dos seus sais de ácido, p.exp. sais hidrocloreto, que reagem então com mais álcool de fórmula QOH .



Os compostos de fórmula VI em que R_9 representa $(SQ)_2$ e R_{10} representa SQ podem ser preparados por exemplo a partir de compostos de fórmula $R_1R_2CH-COCl$ por reacção com tióis de fórmula QSH em que Q representa alquilo C_{1-4} ou benzilo, na presença de um ácido de Lewis, por exemplo cloreto de zinco.

Outros compostos de fórmula VI e compostos de fórmula VIIa podem ser preparados por métodos conhecidos dos peritos na arte.

Os compostos de fórmula VIIb ou seus tautómeros podem ser preparados por acilação de compostos de fórmula XII



X II

por reacção com um cloreto de acilo $R_{11}-COCl$, por exemplo na presença de piridina num solvente inerte a uma temperatura na gama de $-10^{\circ}C$ a $50^{\circ}C$.

Os compostos de fórmula VIII em que R_{15} representa COR_{17} e R_{16} representa $COCHR_1R_2$ podem ser preparados por acilação de compostos de fórmula VIII em que R_{15} representa COR_{17} e R_{16} representa hidrogénio, por exemplo por reacção com um anidrido de ácido de fórmula $(R_1R_2CHCO)_2O$ ou com um halogeneto de ácido, p. exp. de fórmula $R_1R_2CHCOCl$.

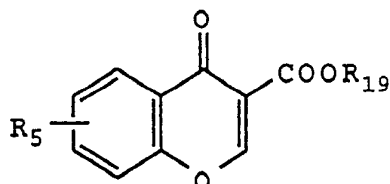
Os compostos de fórmula VIII em que R_{15} representa COR_{17} e R_{16} representa hidrogénio podem ser preparados por acilação de compostos de fórmula V por exemplo por reacção com um anidrido de ácido de fórmula $(R_{17}CO)_2O$ na presença de um sal (p. exp. o sal de sódio) do ácido correspondente (p. exp. à temperatura ambiente durante 2,5 horas).

Os compostos de fórmula VIII em que R_{15} e R_{16} são idênticos e representam $COCHR_1R_2$, podem ser preparados por acilação de compostos de fórmula V por exemplo usando um anidrido de ácido

de fórmula $(R_1R_2CHCO)_2O$ na presença de um sal (p. exp. o sal de sódio) do ácido correspondente (p. exp. à temperatura ambiente durante 19 horas ou sob refluxo durante 0,5 horas).

Os compostos de fórmula VIII em que R_{16} representa $COCHR_1R_2$ e R_{15} representa hidrogénio, ou os seus tautómeros, podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula VIII em que R_{15} representa COR_{17} e R_{16} representa $COCHR_1R_2$ com uma base p. exp. piperidina num solvente adequado, p. exp. etanol.

Os compostos de fórmula IX em que R_{18} representa $COOR_{19}$ podem ser preparados por alquilação de compostos de fórmula XIII

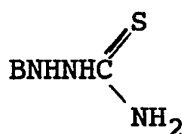


X III

por exemplo por reacção com dialquilítio-cobre.

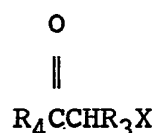
Os compostos de fórmula IX em que R_{18} representa carbamoilo podem ser preparados a partir de compostos de fórmula IX em que R_{18} representa ciano por métodos conhecidos dos peritos na arte, por exemplo por reacção com metanol saturado com cloreto de hidrogénio e depois água.

Os compostos de fórmula X podem ser feitos por métodos conhecidos dos peritos na arte. Um método é a reacção de compostos de fórmula XIV



XIV

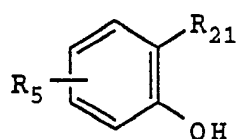
em que B representa hidrogénio ou um grupo acilo por exemplo alcanoílo C_{2-6} tal com acetilo, com compostos de fórmula XV



XV

em que X representa halo. A reacção anterior origina compostos de fórmula X sob a forma de sal hidro-haleto, os quais podem ser baseificados para dar compostos de fórmula X.

Os compostos de fórmula XI podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula XVI



XVI

em que R_{21} representa hidrogénio, com ácido malónico, na presença de um cloreto de ácido, p. exp. cloreto de fosforilo e um ácido de Lewis, p. exp. cloreto de zinco.

Os compostos de fórmula XI também podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula XVI em que R_{21} representa um grupo COR_{22} em que R_{22} representa alquilo C_{1-5} , com uma base, por exemplo hidreto de sódio, seguida por tratamento com um carbonato de dialquilo de fórmula $(\text{QO})_2\text{CO}$ em que Q representa alquilo C_{1-4} ou benzilo, p. exp. carbonato de dimetilo.

Os compostos de fórmula XII a XVI podem ser preparados por métodos conhecidos dos peritos na arte.

Crê-se que alguns compostos intermediários de fórmulas IV, V, VIII, X e seus sais são compostos novos. Todos os compostos que são novos são aqui reivindicados, constituindo um outro aspecto do invento.

O invento é ilustrado pelos seguintes Exemplos não limitativos. Nos Exemplos, as partes e percentagens são em peso e as composições dos solventes mistos são dadas em volume. A caracterização foi feita por análise elementar e uma ou mais das



seguintes técnicas espectroscópicas: ressonância magnética nuclear, espectroscopia de infravermelhos e de massa.

Exemplo 1

a) Uma mistura agitada de 4-hidroxycumarina (6,5 g) e 2-hidrazinobenzotiazol (10,0 g) em tolueno seco (69 ml) foi aquecida sob refluxo durante 3,7 horas, com remoção da água formada na reacção. O sólido obtido por arrefecimento foi recolhido por filtração e digerido em álcool desnaturado em ebulição seguido por filtração a quente. Por arrefecimento do filtrado, o sólido formado foi recolhido por filtração para dar 1-(2-benzotiazolil)-3-(2-hidroxifenil)-2-pirazolin-5-ona, p. f. 193-196°C.

b) Uma mistura agitada de 1-(2-benzotiazolil)-3-(2-hidroxifenil)-2-pirazolin-5-ona (1,0 g) e ortoacetato de trietilo (1,7 ml) foi aquecida a 130-135°C durante 10 minutos. Ao arrefecer, adicionou-se éter e o sólido formado foi recolhido por filtração para dar 2-(2-benzotiazolil)-4-metil[1]benzopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona, p.f. 239-241°C (com encolhimento a 223°C).

Exemplo 2

Uma mistura agitada de 1-(2-benzotiazolil)-3-(2-hidroxifenil)-2-pirazolin-5-ona (1,0 g) (Exemplo 1a) e orto(2-etoxycarbonil)acetato de trietilo (2,3 g) foi aquecida a 130-135°C durante 15 minutos. Ao arrefecer, adicionou-se éter e o sólido formado foi recolhido por filtração para dar 2-(2-benzotiazolil)-3-oxo-2,3-di-hidro[1]benzopirano[4,3-c]pirazol-4-acetato de etilo, p.f. 185-189°C.

Exemplo 3

a) Uma mistura agitada de 6-fluoro-4-hidroxycumarina (10 g) e 2-hidrazinobenzotiazol (6,9 g) em tolueno seco (100 ml) foi aquecida sob refluxo durante 0,5 horas, com remoção da água formada na reacção. O sólido obtido por arrefecimento foi



recolhido por filtração, digerido com diclorometano e filtrado. O filtrado foi extractado com solução aquosa de hidróxido de sódio (5M) e o extracto foi acidificado com ácido clorídrico diluído. O sólido resultante foi recolhido por filtração, lavado com água e isopropanol, e recristalizado em acetato de etilo para dar 1-(2-benzotiazolil)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-pirazolin-5-ona, p. f. 221-222°C.

b) Uma mistura agitada de 1-(2-benzotiazolil)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-pirazolin-5-ona (0,8 g) e ortoacetato de trietilo (7,2 ml) foi aquecida a 140°C durante 5 minutos. Ao arrefecer, o sólido obtido foi recolhido por filtração e lavado com éter e depois com acetato de etilo quente. A recristalização em diclorometano/metanol deu 2-(2-benzotiazolil)-8-fluoro-4-metil[1]benzopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona, p.f. 278-280°C (com decomposição).

Exemplo 4

a) Uma mistura agitada de 4,5-di-hidroxycumarina (7,2 g) e 2-hidrazinobenzotiazol (10 g) em tolueno seco (69 ml) e ácido p-toluenossulfónico (0,2 g) foi aquecida sob refluxo durante 5,5 horas, com remoção da água formada na reacção. O sólido obtido por arrefecimento foi recolhido por filtração e digerido com álcool desnaturado em ebulição. Depois de filtração a quente, o sólido recolhido foi submetido a partição entre solução aquosa de hidróxido de sódio (5M) e acetato de etilo. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico concentrado e digerido com uma mistura de metanol em ebulição e diclorometano e a mistura quente foi filtrada para dar 1-(2-benzotiazolil)-3-(2,6-di-hidroxifenil)-2-pirazolin-5-ona, p. f. 264-266°C (com decomposição).

b) Uma mistura agitada de 1-(2-benzotiazolil)-3-(2,6-di-hidroxifenil)-2-pirazolin-5-ona (1,3 g) e ortoacetato de trietilo (2,2 ml) foi aquecida a 130-135°C durante 15 minutos. Adicionou-se uma outra porção de ortoacetato de trietilo (2,2 ml) à mistura reaccional e continuou-se a agitação a 130-135°C durante

mais 15 minutos. Ao arrefecer, adicionou-se éter à mistura reaccional. Depois da filtração, o sólido recolhido foi suspenso em metanol em ebulição e adicionou-se diclorometano. A mistura foi aquecida sob refluxo e depois filtrada a quente. O filtrado foi concentrado e o produto sólido obtido foi recolhido por filtração para dar 2-(2-benzotiazolil)-9-hidroxi-4-metil[1]benzopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona, p.f. 283-286°C (com decomposição).

Exemplo 5

a) Uma mistura agitada de 1-(2-benzotiazolil)-3-(2,6-di-hidroxifenil)-2-pirazolin-5-ona (1,6 g) (Exemplo 4a) em anidrido acético (10 ml) foi tratada com acetato de sódio (1,8 g). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Adicionou-se outra porção de acetato de sódio (0,9 g) e continuou-se a agitação durante mais 24 horas. A mistura reaccional foi então adicionada a água (9 volumes)/éter de petróleo (1 volume; pe 60-80°C) e o produto sólido obtido em repouso foi recolhido por filtração para dar acetato de 1-(2-benzotiazolil)-3-(2,6-diacetoxifenil)pirazol-5-ilo, p.f. 159-162°C.

b) Uma mistura agitada de acetato de 1-(2-benzotiazolil)-3-(2,6-diacetoxifenil)pirazol-5-ilo (1,9 g) em etanol (8 ml) foi tratada com piperidina (0,4 ml) e aquecida sob refluxo durante 3 minutos. Ao arrefecer, o sólido recolhido por filtração foi purificado por cromatografia sobre Florisil(R), usando diclorometano e depois metanol a 5% em diclorometano como fase móvel, para dar, após trituração com éter, acetato de 2-(2-benzotiazolil)-4-metil-3-oxo-2,3-di-hidro[1]benzopirano[4,3-c]pirazol-9-ilo, p.f. 246-251°C.

Exemplo 6

a) Uma mistura agitada de 1-acetiltio-semicarbazida (5 g), 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (7,2 g) e etanol (50 ml) foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. A mistura foi evaporada

até à secura, triturada com acetonitrilo e filtrada para dar 4-trifluorometil-2-tiazolil-hidrazina sob a forma de sal hidrobrometo. O sólido recolhido foi dissolvido em água e baseificado a pH 12 com solução aquosa de hidróxido de amónio. Após aquecimento até 90°C para dar uma solução, seguido de arrefecimento, o sólido obtido era 4-trifluorometil-2-tiazolil-hidrazina, p.f. 118-119°C.

b) Uma mistura de 4-trifluorometil-2-tiazolil-hidrazina (2,1 g), ácido p-toluenossulfónico (0,2 g) e 4-hidroxicumarina (0,9 g) em xileno (50 ml) foi aquecida sob refluxo durante 6 horas, com remoção da água formada na reacção. Depois do arrefecimento e filtração, o filtrado foi evaporado até à secura e o sólido obtido foi triturado com tolueno. A mistura foi então filtrada e o sólido recolhido foi triturado com ácido clorídrico (5M) e lavado com água para dar 3-(2-hidroxifenil)-1-(4-trifluorometil-2-tiazolil)-2-pirazolin-5-ona, p.f. 210-211°C.

c) Uma mistura agitada de 3-(2-hidroxifenil)-1-(4-trifluorometil-2-tiazolil)-2-pirazolin-5-ona (3,0 g) e ortoacetato de trietilo (10 ml) foi aquecida a 140°C durante 40 minutos. Ao arrefecer, a mistura reaccional foi extinguida com acetato de etilo e a mistura foi filtrada. O produto sólido recolhido era 4-metil-2-(4-trifluorometil-2-tiazolil)[1]benzo-pirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona, p.f. 274-276°C.

Exemplo 7

Uma mistura agitada de 3-(2-hidroxifenil)-1-(4-trifluorometil-2-tiazolil)-2-pirazolin-5-ona (3,0 g) (Exemplo 6b) e orto(2-etoxicarbonil)acetato de trietilo (6,0 g) foi aquecida a 140°C durante 0,5 horas. Ao arrefecer, a mistura reaccional foi extinguida com acetato de etilo e sólido formado foi recolhido por filtração para dar 3-oxo-2-(4-trifluorometil-2-tiazolil)-2,3-di-hidro[1]benzopirano[4,3-c]pirazol-4-acetato de etilo, p.f. 172-173°C.

Exemplo 8

Na preparação de cápsulas, desagregam-se e misturam-se 10 partes em peso de composto activo e 240 partes em peso de lactose. A mistura é inserida em cápsulas de gelatina dura, contendo cada cápsula 10 mg de composto activo.

Exemplo 9

Na preparação de cápsulas, desagregam-se e misturam-se 50 partes em peso de composto activo, 300 partes em peso de lactose e 3 partes em peso de estearato de magnésio. A mistura é inserida em cápsulas de gelatina dura, contendo cada cápsula 50 mg de composto activo.

Exemplo 10

Os comprimidos são preparados a partir dos seguintes ingredientes.

Partes em peso

Composto activo	10
Lactose	190
Amido de milho	22
Polivinilpirrolidona	10
Estearato de magnésio	3

O composto activo, a lactose e algum amido são desagregados, misturados e a mistura resultante é granulada com uma solução da polivinilpirrolidona em etanol. O granulado seco é misturado com estearato de magnésio e o resto do amido. A mistura é então comprimida numa máquina de formação de comprimidos, obtendo-se comprimidos contendo:

- a) 10 mg
- b) 100 mg
- c) 500 mg

de composto activo.

Exemplo 11

Os comprimidos são preparados pelo método do Exemplo 10. Os comprimidos são revestidos entericamente de uma maneira convencional usando uma solução de ftalato acetato de celulose a 20% e ftalato de dietilo a 3% em etanol:diclorometano (1:1).

Exemplo 12

Na preparação de supositórios, 100 partes em peso de composto activo são incorporadas em 1300 partes em peso de glicéridos semi-sintéticos, base para supositório, e a mistura é conformada em supositórios, contendo cada um 100 mg de ingrediente activo.

Exemplo 13

Na preparação de unguentos, o composto activo é incorporado na base por homogeneização intensiva até a droga estar uniformemente distribuída. O unguento é embalado em vasos de âmbar com tampas de enroscar revestidas.

Composto activo	0,1 g
Parafina branca mole até	10 g

Os compostos do invento são agentes imunomoduladores, especialmente imunossuppressores e podem apresentar actividade terapêutica a uma dose de 200 mg/kg ou inferior. Os compostos preferidos do invento apresentam actividade a 50 mg/kg ou a doses inferiores. A actividade terapêutica dos compostos preferidos do presente invento foi demonstrada por um teste de hipersensibilidade cutânea (teste CH), no qual os compostos são administrados parentericamente a ratinhos BALB/c. Este teste foi realizado da seguinte forma.

Usaram-se ratinhos BALB/c fêmeas, pesando 16-24 g, em

grupos de oito. O abdomen de cada ratinho foi barbeado e aplicaram-se à área barbeada 20 μ l de uma solução de um agente sensibilizador, 4-etoximetileno-2-fenil-2-oxazolin-5-ona (oxazolona) 5% p/v em acetona: óleo de oliva (3:1 em volume). Imediatamente depois da sensibilização, o composto de teste numa das dosagens listadas abaixo foi injectado intraperitonealmente sob a forma de uma suspensão em ésteres de sorbitano 1,5% v/v, sob a marca registada Tween 80, em água estéril (100 μ l). Durante mais 7 dias foram igualmente injectados, de 24 em 24 horas, 100 μ l da mesma suspensão. As dosagens usadas foram seleccionadas a partir dos seguintes valores: 50, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, ou 0,01 mg/kg.

Simultaneamente a cada teste usaram-se, como controlo, dois grupos de pelo menos oito ratinhos BALB/c, de uma forma semelhante à descrita acima, com excepção de não estar incluído composto de teste nas injecções diárias.

Ao sétimo dia depois da sensibilização, aplicou-se a uma orelha (a orelha "desafiada") de cada um dos ratinhos de teste e dos ratinhos de controlo uma solução a 1% p/v de oxazolona em acetona:óleo de oliva (3:1 em volume). (Em alguns casos empregou-se uma dose de desafio mais potente de oxazolona a 1,5% p/v em acetona:óleo de oliva). Após 24 horas mediu-se a espessura da orelha desafiada e a espessura da orelha não desafiada do mesmo animal com um micrómetro de parafuso. A diferença de espessuras entre a orelha desafiada e a orelha não desafiada de cada animal é uma medida da resposta desse animal a oxazolona. Uma comparação entre a resposta do ratinho tratado com o composto de teste e o ratinho tratado com o controlo indica a eficácia do composto de teste como agente imunomodulador. Os compostos foram considerados activos a uma dose particular se se obteve uma redução do inchaço da orelha de 20% ou superior, que é estatisticamente significativa ($p < 0,05$) de acordo com o teste de Dunnett, entre os grupos tratados e os grupos de controlo, em pelo menos dois de três testes CH, (ou quando tiverem sido realizados mais de três testes, na maioria dos testes) a essa dose (ver por exemplo Int. Arch. Allergy, 38,



p246-259 (1970)).

Cada um dos compostos de Fórmula I ilustrados na Tabela A abaixo foi activo a 50 mg/kg em pelo menos dois de três testes a 50 mg/kg, a não ser que se indique de outro modo (ver Notas a seguir à Tabela). A dose mínima eficaz (i.e. a dose mais baixa das usadas à qual o composto activo é activo como definido acima) para cada composto é dada na Tabela A. O número ou números do Exemplo (Ex) que estão adjacentes a cada composto indica(m) o processo ou processos que ilustra(m) a preparação desse composto nos Exemplos.

Tabela A

<u>Ex</u>	<u>Nome do Composto</u>	<u>Dose Mínima Eficaz (mg/kg)</u>
1	2-(2-benzotiazolil)-4-metil[1]benzopirano[4,3- <u>c</u>]-pirazol-3(2H)-ona	3
2	2-(2-benzotiazolil)-3-oxo-2,3-di-hidro[1]benzopirano[4,3- <u>c</u>]pirazolo-4-acetato de etilo	50
3	2-(2-benzotiazolil)-8-fluoro-4-metil[1]benzopirano[4,3- <u>c</u>]pirazol-3(2H)-ona	«3*
4	2-(2-benzotiazolil)-9-hidroxi-4-metil[1]benzopirano[4,3- <u>c</u>]pirazol-3(2H)-ona	«3*
5	acetato de 2-(2-benzotiazolil)-4-metil-3-oxo-2,3-di-hidro[1]benzopirano[4,3- <u>c</u>]pirazol-9-ilo	«3*
6	4-metil-2-(4-trifluorometil-2-tiazolil)[1]benzopirano[4,3- <u>c</u>]pirazol-3(2H)-ona	«3
7	3-oxo-2-(4-trifluorometil-2-tiazolil)-2,3-di-hidro[1]benzopirano[4,3- <u>c</u>]pirazolo-4-acetato de etilo	3

NOTAS: * Activo em cada um dos 2 testes a 3mg/kg

Os compostos do presente invento também apresentam actividade numa variedade de outras protecções in vivo, o que

mostra a utilidade dos compostos como imunomoduladores, particularmente na supressão da resposta imune. A administração dos compostos tem sido realizada oralmente ou parentericamente. Alguns compostos mostraram ser activos num teste que determina os seus efeitos sobre a imunidade humoral por análise de soros recolhidos no final do teste de hipersensibilidade cutânea induzida por oxazolona descrito acima (teste CH) relativamente às alterações na quantidade de anticorpo anti-oxazolona produzida, e por um teste de Enxerto versus Hospedeiro semelhante ao usado por Smith S R, Terminelli C, Kipilman C T e Smith Y., J. Immunopharmacology 1981;3(2),133-170.

Por exemplo, os compostos preparados nos seguintes Exemplos mostraram também ser activos no teste de anticorpo descrito acima depois da administração parentérica às doses descritas na Tabela A. Um composto foi considerado activo se, a uma dose de 50 mg/kg ou inferior, ele provoca uma diminuição da concentração relativa de anticorpo anti-oxazolona no soro, determinada por um ensaio de imunosorvente ligado a enzima (ELISA), por um factor de 0,5 ou superior, calculado pela seguinte fórmula:

$$\frac{\text{O.D. (C}_1\text{)} - \text{O.D. (T}_1\text{)}}{\text{O.D. (C}_1\text{)} - \text{O.D. (C}_2\text{)}}$$

onde

O.D. (C₁) é a densidade óptica do soro de controlo a uma diluição de 1/128

O.D. (C₂) é a densidade óptica do soro de controlo a uma diluição de 1/256

O.D. (T₁) é a densidade óptica do soro de teste a uma diluição de 1/128.

Os soros de controlo e de teste foram diluídos com solução salina tamponada com fosfato (pH 7,3) contendo 0,05% v/v de Tween 20 (marca registada).

74 196

P/345

-30-



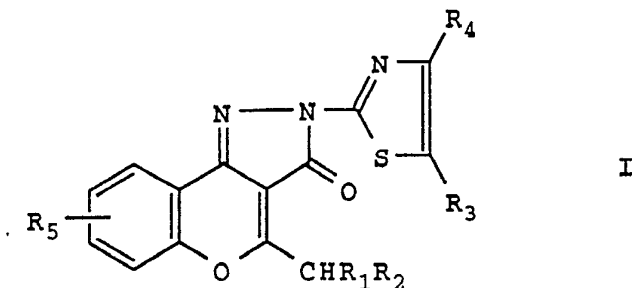
Actividade dos compostos no teste anterior:

Tabela B

<u>Exemplos</u>	<u>Dose Mínima Eficaz (mg/kg)</u>
1	«3
2	«3
3	«3
4	«3
5	«3
6	«3
7	«3

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo para preparar um composto de fórmula I



na qual R_1 representa hidrogénio ou metilo;

R_2 representa hidrogénio, alcoxi C_{2-6} carbonilo ou alcanoílo C_{2-6} ;

R_3 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou $S(O)_m Y_1$;

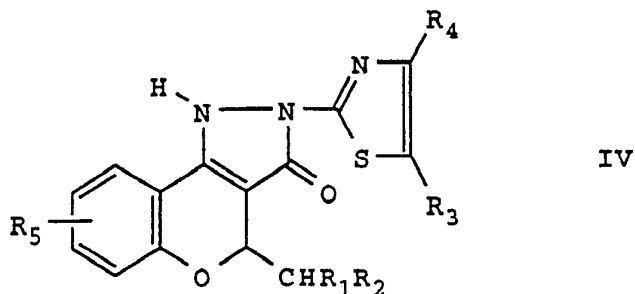
R_4 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou $S(O)_m Y_1$;

ou R_3 e R_4 , em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, representam um anel benzo fundido, o qual pode estar substituído com um ou mais grupos seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $S(O)_m Y_1$, halo ou trifluorometilo;

R_5 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxí ou alcanoihoxi C_{2-6} ;

Y_1 representa alquilo C_{1-6} ;

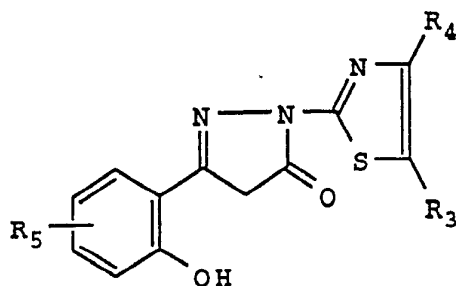
m é 0, 1 ou 2, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado por compreender i) a oxidação de um composto de fórmula IV



ou de um seu tautómero;

ii) a reacção de um composto de fórmula V

(segue fórmula)



V

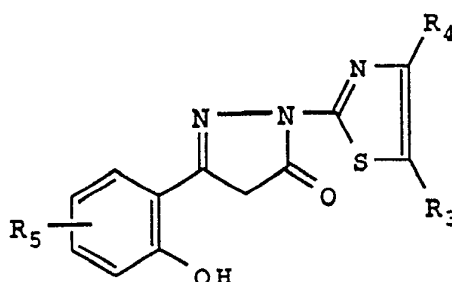
ou de um seu tautômero, com um composto de fórmula VI



VI

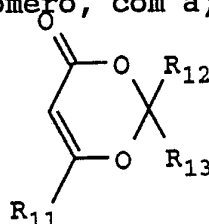
na qual R_9 representa $(OQ)_2$ e R_{10} representa OQ ou NQ'_2 ; ou R_9 representa $(SQ)_2$ e R_{10} representa SQ ou NQ'_2 ; ou R_9 representa $=NH$ e R_{10} representa OQ ou SQ ; ou R_9 representa $=O$ e R_{10} representa um grupo que se despede; e Q e Q' representam alquilo C_{1-4} ou benzilo;

iii) a reacção de um composto de fórmula V



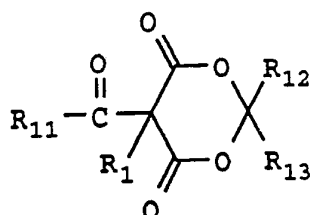
V

ou de um seu tautômero, com a) um composto de fórmula VIIa



V IIa

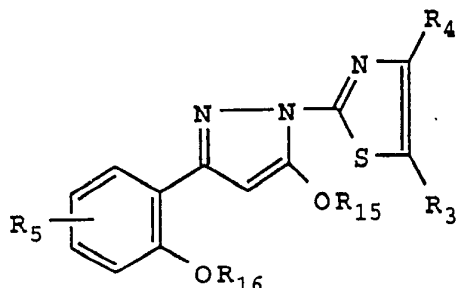
ou um seu tautômero, ou b) um composto de fórmula VIIb



V IIb

ou um seu tautómero, onde R_{11} representa alquilo C_{1-5} , R_{12} e R_{13} podem ser iguais ou diferentes e representam, cada um, alquilo C_{1-6} ou benzilo; ou

iv) a reacção de um composto de fórmula VIII



V III

na qual R_{15} representa hidrogénio ou um seu tautómero ou na qual R_{15} representa um grupo COR_{17} , onde R_{17} representa hidrogénio, benzilo ou alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído e R_{16} representa $COCHR_1R_2$, com uma base.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_1 representar hidrogénio e R_2 representar hidrogénio ou etoxicarbonilo.

3 - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado por R_3 representar hidrogénio, halo ou trifluorometilo.

4 - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por R_4 representar hidrogénio, halo ou trifluorometilo.

5 - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado por R_3 e R_4 , em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formarem um anel benzo fundido.

6 - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por R_5 representar hidrogénio, fluoro, hidroxí ou alcanoiloxi C_{2-6} na posição 8 ou 9.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por R_5 representar hidrogénio, 8-fluoro, 9-hidroxí ou 9-acetoxí.

8 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto seleccionado de entre:

2-(2-benzotiazolil)-4-metil[1]benzopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona, e

3-oxo-2-(4-trifluorometil-2-tiazolil)-2,3-di-hidro[1]benzopirano[4,3-c]pirazolo-4-acetato de etilo.

Lisboa, 27. JUL 1992

Por THE BOOTS COMPANY PLC

=O AGENTE OFICIAL=

