



(11) *Número de Publicação:* **PT 730579 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D209/34 A A61K031/395 B
C07D491/04 B C07D471/04 B
C07D401/06 B A61P031/18 B

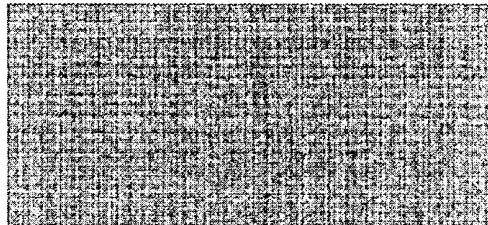
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) <i>Data de depósito:</i> 1994.10.12	(73) <i>Titular(es):</i> PFIZER INC. 235 EAST 42ND STREET NEW YORK, NY 10017 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1993.11.26 US 164973	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1996.09.11	(72) <i>Inventor(es):</i> HIROKO MASAMUNE US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.03.07	(74) <i>Mandatário(s):</i> ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* INDOLES SUBSTITUIDOS COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE TIPO IV

(57) *Resumo:*

INDOLES SUBSTITUIDOS COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE TIPO IV



DESCRIÇÃO

"INDOLES SUBSTITUIDOS COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE TIPO IV"

Antecedentes da Invenção

A presente invenção relaciona-se com novos oxindoles substituídos de fórmula (I), tal como definido na descrição, e compostos relacionados, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, e o uso de tais compostos como inibidores de fosfodiesterase ("PDE") tipo IV. Os compostos desta invenção são úteis no tratamento de SIDA, asma, artrite reumatóide, osteoartrite, bronquite, doença crónica obstrutiva das vias respiratórias, psoríase, rinite alérgica, dermatite atópica, choque, outras doenças inflamatórias. Esta invenção também se relaciona com composições farmacêuticas contendo estes compostos e com métodos de inibição da acção da fosfodiesterase tipo IV.

Desde o reconhecimento de que o monofosfato cíclico de adenosina ("AMPc") é um mensageiro secundário intracelular (E.W. Sutherland e T.W. Rall, Pharmacol. Rev., 1960, 12, 265), a inibição de fosfodiesterases tem sido um alvo para modulação e, conseqüentemente, para a intervenção terapêutica numa gama de processos de doença. Têm sido reconhecidas classes distintas de fosfodiesterases (J. A. Beavo e D. H. Reifsnyder, TIPS, 1990, 11, 150) e a sua inibição selectiva conduziu a terapias com fármacos melhoradas (C.D. Nicholson, R. A. Chaliss, e M. Shahid, TIPS, 1991, 12, 19). Foi reivindicado que a inibição de PDE tipo IV podem conduzir à inibição da libertação do mediador inflamatório (M. W. Verghese, *et al.*, J. Mol. Cell. Cardiol., 1989, 12 (Supp. II), S

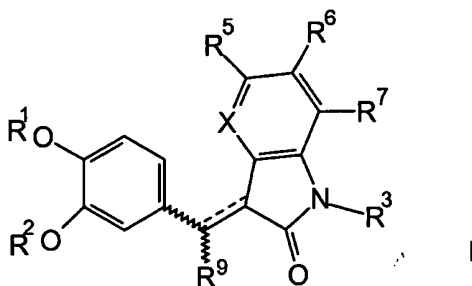
61) e relaxamento do músculo liso respiratório (T. J. Torphy, *in*: Directions for New Anti-Asthma Drugs, eds. S. R. O'Donnell e C.G.A. Persson, 1988, 37, Birkhauser-Verlag).

Certos compostos de pirimidona foram descritos como antidepressores na Patente EP-A-0247 725, publicada em 2 de Dezembro de 1987. Certos compostos de pirimidona foram descritos como úteis contra a asma e contra certas desordens da pele em WO 91-A-07178 publicada em 30 de Maio, 1991.

Os seguintes compostos referem-se a inibidores de fofodiesterase tipo IV: WO-A-87 06576, publicada em 5 de Novembro, 1987; WO-A-91 15451, publicada em 17 de Outubro, 1991; WO-A-91 16303, publicada em 31 de Outubro, 1991; WO-A-92 00968, publicada em 23 de Janeiro, 1992; WO-A-92 07567, publicada em 14 de Maio, 1992; WO-A-92 12961, publicada em 6 de Agosto, 1992; EP-A- 0 428 313, publicada em 22 de Maio, 1991; EP-A-0 442 204, publicada em 21 de Agosto, 1991; EP-A-0 470 805, publicada em 12 de Fevereiro, 1992; EP-A-0 473 963, publicada em 11 de Março, 1992; EP-A-0 497 564, publicada em 5 de Agosto, 1992; EP-A-0 511 865, publicada em 4 de Novembro, 1992; EP-A-0 303 418, publicada em 15 de Fevereiro, 1989. Os seguintes documentos referem-se a inibidores de fosfodiesterase tipo IV em usos não pulmonares/não-alérgicos: US-A-4,582,834, emitida em 15 de Abril, 1986; US-A-4,971,959, emitida em 20 de Novembro, 1990; US-A-5,077,290, emitida em 31 de Dezembro, 1991; DE-A-3742716, publicada em 22 de Junho, 1989; e DE-A-4027592, publicada em 5 de Março, 1992. Outros compostos relevantes para a presente invenção são revelados em US-A-5124347, EP-A-0164860, *J. Med. Chem.*, **36** (1993) 3274, *J. Chem. Soc. C* (1971) 3357, *J. Med. Chem.* **8** (1965) 626, *J. Chromatogr.* **100** (1974) 24, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1976) 661 e *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 3844.

Sumário da Invenção

A presente invenção relaciona-se com um composto de fórmula:



em que X é N ou CR⁴;

R¹ é (C₁-C₄)alquilo ou fenil-(C₁-C₆)alquilo;

R² é fenil-(C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, ou (C₂-C₁₂)policicloalquilo;

ou R¹ e R², tomados em conjunto representam uma ponte de etileno que forma um anel de 6 membros;

R³ é hidrogénio, (C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquiloxycarbonilo, (C₁-C₆)alquiloxilo, (C₁-C₆)alcoxycarbonil-(C₁-C₆)alquilo, -CONR¹⁰R¹¹; ou -(C₁-C₆)alquil-CONR¹⁰R¹¹;

R¹⁰ e R¹¹ são independentemente seleccionados de hidrogénio e (C₁-C₆)alquilo, ou R¹⁰ e R¹¹, tomados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel de pirrolidina ou de piperidina;

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente seleccionados de hidrogénio, halogénio, (C₁-C₈)alcoxilo, (C₃-C₇)cicloalcoxilo, hidroxilo, (C₂-C₆)aciloxilo, nitro, NR⁸R¹², SO₂NR⁸R¹², (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilcarbonilo, fenil-(C₁-C₆)alcoxilo, e (C₆-C₁₂)policicloalcoxilo ou alguma combinação de R⁴ e R⁵, R⁵ e R⁶, ou R⁶ e R⁷ os quais em conjunto formam -OCH₂O- ou -OCH₂CH₂O-, de tal modo que, quando considerados em conjunto com os carbonos aos quais estão ligados, formam, respectivamente, um anel de 5- ou de 6-membros;

R⁸ e R¹² são independentemente seleccionados de hidrogénio e (C₁-C₈)alquilo, ou

R^8 e R^{12} , e tomados em conjunto com o azoto ao qual eles estão ligados, formam um anel de pirrolidina ou de piperidina;

R^9 é hidrogénio ou (C₁-C₆)alquilo;

a linha a tracejado representa uma ligação dupla opcional; e

as linhas onduladas indicam que os compostos existem como estereoisómeros (E)

e/ou (Z) quando a linha a tracejado é uma ligação dupla;

ou um sal farmacêuticamente aceitável resultante.

Os termos "halo" ou "halogénio", tal como usado aqui, a não ser que de outro modo indicado, incluem cloro, fluoro, bromo e iodo.

O termo "C₁-C₆-alquilo", respectivamente C₁-4-alquilo, tal como usado aqui, a não ser que de outro modo indicado, inclui restos hidrocarbonados saturados monovalentes tendo porções lineares ou ramificadas, por exemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo e *t*-butilo.

O termo "C₃₋₇-cicloalquilo" a não ser que de outro modo indicado, significa um resto carbocíclico saturado, por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo.

O termo "C₁₋₆-alcoxilo", a não ser que de outro modo indicado, inclui grupos O-alquilo em que "alquilo" é como definido acima.

O termo "C₆₋₁₂-policicloalquilo" significa um resto carbopolicíclico saturado, tal como norbornilo, biciclo[2.2.2]octilo, ou adamantilo.

O termo "C₁₋₆-alquiloxicarbonilo" significa um grupo C₁₋₆-alcoxilo (tal como definido acima) ligado a uma porção carbonilo.

O termo "alquiloxilo" significa o mesmo que alcoxilo.

O termo "cicloalquiloxilo" inclui grupos O-cicloalquilo em que cicloalquilo é definido como acima.

O termo "aciloxilo" significa um grupo alquilo (tal como definido acima) ligado a uma porção carbonilo a qual está de seguida ligada a um oxigénio.

O termo "alquilcarbonilo" significa um grupo alquilo (definido como acima) ligado a uma porção carbonilo.

Um composto preferido da presente invenção é um composto de Fórmula I em que R^1 é metilo ou etilo e R^2 é fenil-(C_1 - C_6)alquilo, (C_3 - C_7)cicloalquilo, ou (C_6 - C_{12})policicloalquilo; ou R^1 e R^2 , considerados em conjunto, representam uma ponte etilénica que forma um anel de 6 membros.

Numa forma de realização mais preferida, X é CH ou N, R^1 é metilo, R^2 é norbornilo, R^3 é hidrogénio, metilo, etilo, $-COOC_2H_5$, $-CONH_2$, metoxilo ou $-CH_2COOC_2H_5$, R^6 é hidrogénio, bromo, metoxilo ou cloro, e R^5 é hidrogénio, hidroxilo, ciclopentiloxilo, metoxilo, bromo, cloro, amino, ou $-SO_2NH_2$, ou R^5 e R^6 em conjunto formam $-OCH_2O-$, R^7 é hidrogénio, e R^9 é hidrogénio ou metilo.

Compostos específicos preferidos da presente invenção são:

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-
[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-1-etil-
[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-1-metil-
[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-1-etil-
[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-6-cloro-1,3-di-hidro-1-
metoxi-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-6-cloro-1,3-di-hidro-
[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-bromo-1,3-di-hidro-
[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-bromo-1,3-di-hidro-
1-metil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-cloro-1,3-di-hidro-1-
metil-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-ciclopentiloxi-1,3-
di-hidro-1-etil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-6-metoxi-1,3-di-hidro-
1-metil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona; e
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-2,3-di-hidro-N,N-
dimetil-2-oxo-[1 α ,2 α (E),4 α]-1H-indole-5-sulfonamida.

Outros compostos da presente invenção incluem os seguintes:

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-
[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metil]-1,3-di-hidro-2H-indol-2-
ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-hidroxi-1,3-di-hidro-
[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-hidroxi-1,3-di-hidro-
[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metil]-5-hidroxi-1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona;

Acido 3-[[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-2,3-di-hidro-2-oxo-[1 α ,2 α (E),4 α]-1H-indol-1-carboxílico, éster etílico;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-1-metil-[1 α ,2 α E),4 α]-2H-indol-2-ona;

ácido 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-2,3-di-hidro-2-oxo-[1 α ,2 α (Z),4 α]-1H-indol-1-carboxílico, éster etílico;

5-Acetiloxi-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (Z),4 α]-1H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-6-cloro-1,3-di-hidro-1-metoxi-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-ciclopentiloxi-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-ciclopentiloxi-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-6-cloro-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;

(Z)-3-[(2,3-Di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il)metileno]-1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona;

3-[(3,4-Dimetoxifenil)metileno]-1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona;

(E)-3-[[2,3-Di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il)metileno]-1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona;

(E)-3-(1,3-benzodioxol-5-ilmetileno)-1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-bromo-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-ciclopentiloxi-1,3-di-hidro-1-metil-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-bromo-1,3-di-hidro-1-metil-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-cloro-1,3-di-hidro-
[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-pirrole[3,2-b]piridin-2-ona;
(E)-1,3-Di-hidro-3-[[4-metoxi-3-(4-fenilbutoxi)fenil]-metileno]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-cloro-1,3-di-hidro-1-
metil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-cloro-1,3-di-hidro-1-
metil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-pirrole[3,2-b]piridin-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5,7-dinitro-1,3-di-
hidro-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-nitro-1,3-di-hidro-
[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-nitro-1,3-di-hidro-
[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5,6-dimetoxi-1,3-di-
hidro-1-metil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5,6-dimetoxi-1,3-di-
hidro-1-metil-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-nitro-1,3-di-hidro-1-
metil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-hidroxi-1,3-di-hidro-
1-etil-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5,7-dinitro-1,3-di-
hidro-1-metil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
5-Amino-3-[[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-
1-metil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-ciclopentiloxi-1,3-
di-hidro-1-etil-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;
3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-
[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-pirrole[3,2-b]piridin-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-6-metoxi-1,3-di-hidro-
[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-metoxi-1,3-di-hidro-
1-metil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-metoxi-1,3-di-hidro-
1-metil-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-6-metoxi-1,3-di-hidro-
1-metil-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-1-metil-
[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-pirrole[3,2-b]piridin-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-cloro-2,3-di-hidro-2-
oxo-[1 α ,2 α (Z),4 α]-1H-indole-1-carboxamida;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-nitro-1,3-di-hidro-1-
metil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;

5-Acetil-3-[[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-
[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;

5-Acetil-3-[[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-
[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;

Ácido(E)-3-[(3,4-dimetoxifenil)metileno]-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-indol-1-acético,
éster etílico;

Ácido (Z)-3-[(3,4-dimetoxifenil)metileno]-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-indol-1-acéti-
co, éster etílico;

Ácido(E)-5-bromo-[(3,4-dimetoxifenil)metileno]-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-indol-1-
acético, éster etílico;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-2,3-di-hidro-N,N-
dimetil-2-oxo-[1 α ,2 α (Z),4 α]-1H-indole-5-sulfonamida;

(Z)-7-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-6,7-di-hidro-6-
oxo-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indole-5-carboxamida;

(E)-7-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-6,7-di-hidro-6-oxo-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indole-5-carboxamida;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-metil-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,5-dimetil-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-metil-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-cloro-1,3-di-hidro-1-metil-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-pirrol[3,2-b]piridin-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-cloro-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-cloro-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona; e

3-[1-[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]etilideno]-1,3-di-hidro-1-metil-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona.

A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula I, ou um sal derivado e um veículo farmacêuticamente adequado.

A presente invenção também se relaciona com um composto da Fórmula I, ou um sal resultante para uso como medicamento.

A presente invenção também se relaciona com o uso de um composto de Fórmula I, ou um sal derivado, no fabrico de um medicamento para tratamento de uma condição seleccionada de SIDA, asma, artrite reumatóide,

osteoartrite, bronquite, doença obstrutiva crónica das vias respiratórias, psoríase, rinite alérgica, dermatite atópica, choque anafiláctico e outras doenças inflamatórias nos mamíferos, incluindo um humano.

A presente invenção também se relaciona com o uso de um composto da Fórmula I, ou um sal derivado no fabrico de um medicamento para tratamento de uma desordem num mamífero, incluindo um humano, em que o tratamento é efectuado ou facilitado através do bloqueamento da acção da fosfodiesterase tipo IV.

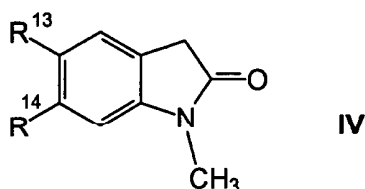
Alguns dos compostos da presente invenção têm centros quirais e por isso existem em diferentes formas enantioméricas. Por exemplo, quando a linha a tracejado representa uma ligação simples e R^9 não é hidrogénio, o composto pode existir em pelo menos quatro formas enantioméricas. Alguns dos compostos da presente invenção podem também existir em diferentes formas regioisoméricas. Por exemplo, quando a linha a tracejado representa uma ligação dupla, podem ser isolados tanto isómeros *E* como *Z*. Esta invenção refere-se a todos os isómeros ópticos, todos os estereoisómeros, e todos os regioisómeros de compostos de Fórmula I, e misturas resultantes.

A Fórmula I acima inclui compostos idênticos aos definidos diferindo pelo facto de um ou mais átomos de hidrogénio ou de carbono serem subsequentemente substituídos por isótopos radioactivos. Tais compostos marcados radioactivos são úteis como ferramentas de pesquisa e de diagnóstico em estudos metabólicos, estudos farmacocinéticos e imunoensaios. Aplicações específicas em investigação incluem ensaios de ligação de radioligandos, estudos de autoradiografia e estudos de ligação in vivo, enquanto aplicações específicas

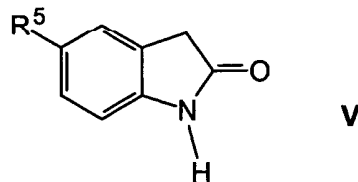
na área de diagnóstico incluem estudos de inibição selectiva da ligação da fosfodiesterase do tipo IV in vivo em tecidos relevantes para a asma, e.g., células do tipo imune do sistema imunitário, ou inflamatórias que estão envolvidas directa ou indirectamente na inflamação.

Também no âmbito desta invenção estão sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I em que as funcionalidades acídica ou básica estão incorporadas como substituintes. Os sais ácidos farmacologicamente aceitáveis são aqueles formados a partir de ácidos que forma sais ácidos não tóxicos, por exemplo, sais cloridrato, bromidrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, citrato, fumarato, gluconato, lactato, maleato, succinato, tartarato, metanossulfonato, benzenossulfato, toluenossulfonato e formato. Sais cationicos farmacologicamente aceitáveis incluem aqueles sais não tóxicos baseados em metais alcalinos ou alcalino-terrosos, por exemplo sódio, lítio, potássio, cálcio e magnésio, bem como cationes não-tóxicos amónio, amónio quaternário e amina, por exemplo amónio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, N,N'-dibenziletlenodiamina, N-metilglucamina, meglumina, etanolamina e dietanolamina.

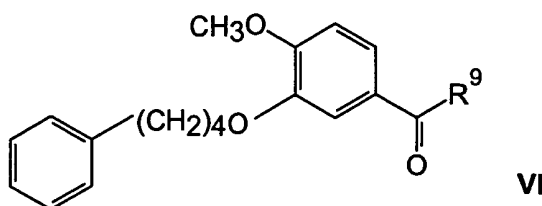
A presente invenção também se relaciona com os intermediários seguintes usados na preparação dos compostos de Fórmula I:



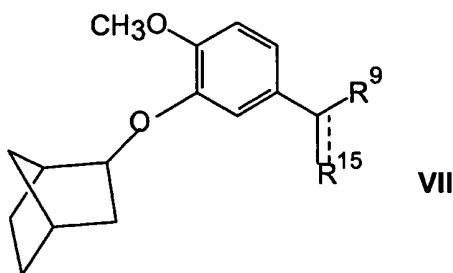
em que R¹³ e R¹⁴ são independentemente seleccionados de hidrogénio e metoxilo:



em que R^5 é $SO_2NR^8R^{12}$;



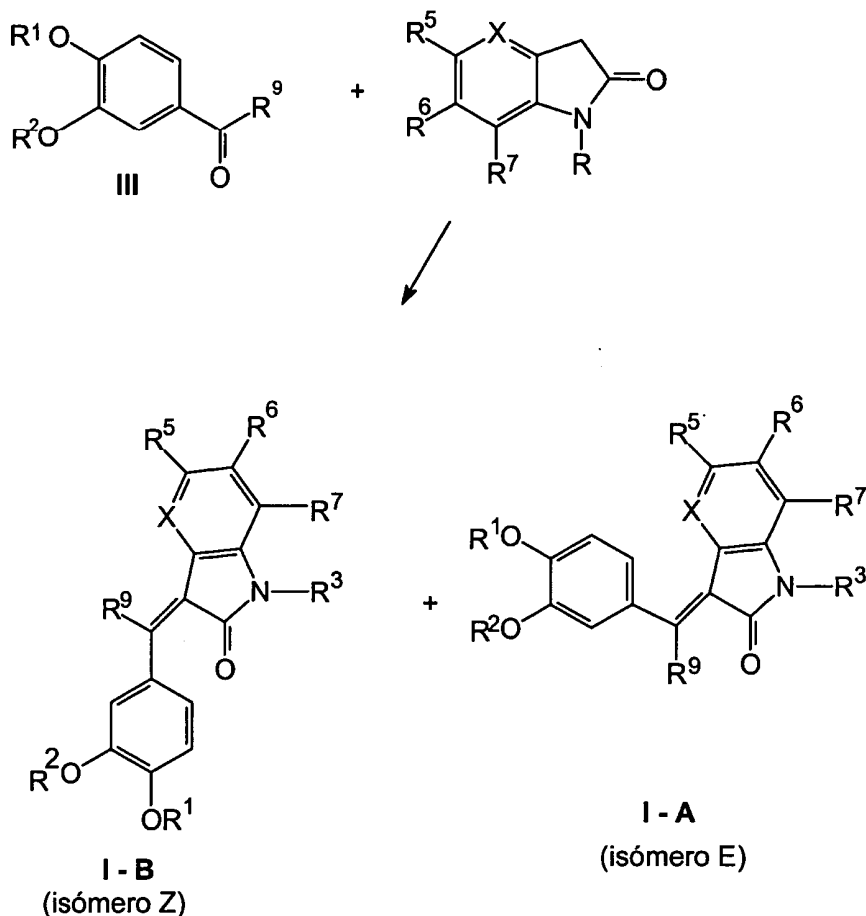
em que R^9 é hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo; e



em que R^9 é hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo, R^{15} é oxigénio ou hidroxilo, e a linha a tracejado representa uma ligação dupla em que R^{15} é oxigénio.

Descrição Pormenorizada da Invenção

Os compostos de Fórmula I podem ser preparados como discutido e descrito nos esquemas reaccionais seguintes. A não ser que de outro modo injdicado, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , sendo as linhas a tracejado e as linhas onduladas nos esquemas reaccionais e discussão que segue definidas como referido acima.

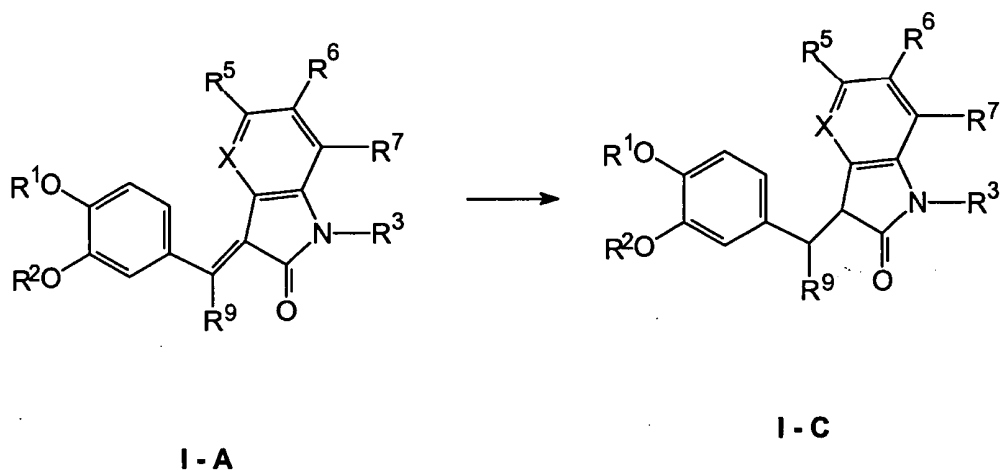
Esquema 1

Com referência ao Esquema 1, os compostos da presente invenção em que a linha a tracejado da Fórmula I representa uma ligação dupla (Formulas I-A e I-B), pode ser preparada através de uma condensação Aldol, usando condições bem conhecidas dos peritos na técnica. Assim, faz-se reagir um composto de Fórmula II com um composto de Fórmula III, preferencialmente sob uma atmosfera inerte e num solvente de reacção inerte tal como água, metanol, etanol, butanol, isopropanol, acetona, éter, clorofórmio, cloreto de metileno, dioxano, tetra-hidrofurano, ou dimetoxietano. A esta mistura é adicionada uma base como pirrolidina, piperidina, dietilamina, trietilamina, base de Hunig,

hidróxido de sódio aquoso, hidróxido de bário, *t*-butóxido de alumínio, etóxido de sódio, hidróxido de potássio, morfolina, metil-lítio, butil-lítio, hidreto de sódio, ou piridina. A base realmente utilizada dependerá em certa medida do solvente utilizado. A mistura reaccional é agitada durante 2 a 72 horas a uma temperatura entre 0° e 140°C. Quando a reacção está completa, os compostos de Fórmula I-A (o isómero *E*) e de Fórmula I-B (o isómero *Z*) são isolados via métodos bem conhecidos dos peritos na técnica.

Os compostos de Fórmula I-A, em que R³=hidrogénio, podem ser alquilados para formar compostos de Fórmula I-A, em que R³= (C₁-C₆)alquilo, usando condições reaccionais bem conhecidas dos peritos na técnica. Estas condições reaccionais podem também ser realizadas em compostos de Fórmula I-B, em que R³=hidrogénio, e em compostos de Fórmula II, em que R³=hidrogénio, para efectuar transformações análogas (e para originar, entre outros compostos, os compostos de Fórmula IV). Assim, um composto de Fórmula I-A em que R³ é hidrogénio podem ser combinados com uma base tal como carbonato de potássio, hidreto de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, *t*-butóxido de potássio, butil-lítio, e fluoreto de potássio. A razão molar de material de partida oxindole para base será preferencialmente de cerca de 1,0 a acerca de 0,5. Estes compostos podem ser combinados num solvente adequado tal como acetona, clorofórmio, cloreto de metileno, dimetilformamida, etanol, butanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, ou uma mistura de dois ou mais dos solventes seguintes. A esta mistura, pode ser adicionado um agente alquilante tal como um halogeneto de alquilo ou sulfato de alquilo. A reacção pode ser agitada durante um período de tempo desde cerca duas a 72 horas, a uma temperatura entre 0° e 100°C. Podem ser adicionados reagentes adicionais, tais como catalisadores de transferência de fase. Quando a reacção está completa, os compostos de Fórmula I-A podem ser isolados *via* métodos bem conhecidos dos peritos na técnica.

Esquema 2



Com referência ao Esquema reaccional 2, os compostos da presente invenção em que a linha a tracejado da Fórmula I representa uma ligação simples (Fórmula I-C) podem ser preparados através de uma reacção de hidrogenação, usando condições reaccionais bem conhecidas dos peritos na técnica. Estas condições reaccionais podem também ser realizadas em compostos de Fórmula I-B para efectuar transformações análogas. Assim, um composto de Fórmula I-A pode ser dissolvido num solvente tal como acetato de etilo, tetra-hidrofurano, metanol, etanol, butanol, isopropanol, éter, dioxano, clorofórmio, cloreto de metileno, dimetoxietano, ou uma combinação resultante. A mistura pode ser combinada com um catalisador tal como paládio, ródio, níquel Raney, platina, óxido de platina, hidróxido de paládio, borato de níquel, ruténio, óxido de zinco, clorotris(trifenilfosfina)ródio (catalisador de Wilkinson), ou pentacianocobalto(II), e agitado sob atmosfera de hidrogénio durante cerca de duas a 72 horas a uma pressão próxima da atmosférica a cerca de 100 atm., a uma temperatura entre 0° e 250°C. Quando a reacção estiver completa, os compostos de Fórmula I-C podem ser isolados via métodos bem conhecidos dos peritos na técnica. Podem

ser usados outros agentes redutores possíveis para efectuar esta transformação, tais como sódio, lítio, ião cromoso, hidrofosfato de zinco e sódio e paládio, ácido trifluoroacético e trietilssilano, hidrazina com um agente oxidante sob condições reacionais bem conhecidas dos peritos na técnica.

Os compostos de Fórmula I-A, em que R^3 =hidrogénio, podem também ser acilados para formar compostos de Fórmula I-A, em que $R^3=(C_1-C_6)$ alcoxicarbonilo, usando condições reacionais bem conhecidas dos peritos na técnica. Estas condições podem também ser realizadas em compostos de Fórmula I-B, em que R^3 =hidrogénio, e em compostos de Fórmula II, em que R^3 =hidrogénio, para efectuar transformações análogas. Assim, um composto de Fórmula I-A em que R^3 =hidrogénio pode ser combinado com um agente acilante apropriado (tal como cloroformato de etilo). No caso dos agentes acilantes líquidos, este reagente pode também ser acilado como solvente da reacção. Se, contudo, o agente acilante não é um líquido, então o solvente para a reacção pode ser um solvente tal como dimetilformamida, etanol, butanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, clorofórmio, ou cloreto de metileno. É então adicionada uma base à mistura reaccional; bases adequadas incluem mas não estão limitadas a carbonato de potássio, hidreto de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, *t*-butóxido de potássio, butil-lítio, fluoreto de potássio, e sódio. Podem também ser adicionados catalisadores de transferência de fase, se apropriados. A mistura reaccional pode ser agitada a uma temperatura entre 0° e 150°C, durante um período de tempo desde cerca de três a 72 horas. Quando a reacção é completa, os compostos de Fórmula I-A podem ser isolados via métodos bem conhecidos dos peritos na técnica.

Os compostos de Fórmula I-A, em que R^4R^5 , R^6 e/ou R^7 =hidroxilo, podem também ser acilados para formar compostos de Fórmula I-A, em que R^4R^5 , R^6 e/ou $R^7=(C_2-C_6)$ aciloxi, usando condições reacionais bem conhecidas

dos peritos na técnica. Estas condições reaccionais podem também ser realizadas em compostos de Fórmula I-B, em que R^4R^5 , R^6 e/ou R^7 =hidroxilo, e em compostos de Fórmula II em que R^4R^5 , R^6 e/ou R^7 =hidroxilo, para efectuar transformações análogas. Assim, um composto de Fórmula I-A em que R^4R^5 , R^6 e/ou R^7 =hidroxilo pode ser combinado com uma base tal como hidróxido de sódio aquoso, piperidina, dietilamina, trietilamina, base de Hunig, hidróxido de bário, *t*-butóxido de alumínio, etóxido de sódio, hidróxido de potássio, morfolina, metil-lítio, butil-lítio, hidreto de sódio, piridina, óxido de mercúrio ou carbonato de potássio num solvente tal como água, metanol, etanol, butanol, isopropanol, acetona, éter, dioxano, clorofórmio, cloreto de metileno, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, ou uma mistura de dois ou mais dos solventes precedentes, dependendo da escolha da base. A mistura resultante pode ser agitada a uma temperatura entre 0° e 150°C. Um agente acilante pode então ser adicionado a esta mistura, tal como anidrido de acilo ou halogeneto de acilo. A mistura reaccional pode então ser agitada durante cerca de meia a cerca de 72 horas. Catalisadores de transferência de fase podem ser adicionados, se apropriado. Quando a reacção está completa, os compostos de Fórmula I-A podem ser isolados via métodos bem conhecidos dos peritos na técnica.

Os compostos de Fórmula I-A, em que R^4 , R^5 , R^6 e/ou R^7 =hidroxilo, podem ser também alquilados para formar compostos de Fórmula I-A, em que R^4 , R^5 , R^6 e/ou R^7 =(C₁-C₈)alcoxi, (C₃-C₇)cicloalcoxi, fenil-(C₁-C₆)alcoxi, ou (C₆-C₁₂)policicloalcoxi, usando condições reaccionais bem conhecidas dos peritos na técnica. Estas condições reaccionais podem também ser realizadas em compostos de Fórmula I-B, em que R^4 , R^5 , R^6 e/ou R^7 =hidroxilo, e em compostos de Fórmula II, em que R^4 , R^5 , R^6 e/ou R^7 =hidroxilo, bem como em compostos de Fórmula III em que R^1 e/ou R^2 =hidroxilo, para efectuar transformações análogas (e para produzir, entre outros compostos, os compostos

de Fórmula VI). Assim, um composto de Fórmula I-A em que R^4 , R^5 , R^6 e/ou R^7 =hidroxilo, pode ser dissolvido num solvente reaccional inerte tal como acetona, éter, clorofórmio, cloreto de metileno, dioxano, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, ou uma mistura de dois ou mais dos solventes precedentes. A esta mistura é adicionada uma base tal como hidróxido de sódio aquoso, hidróxido de bário, *t*-butóxido de alumínio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, metil-lítio, butil-lítio, hidreto de sódio, óxido de prata, fluoreto de potássio, ou fluoreto de tetraetilamónio. A escolha de base pode depender em certa medida da escolha de solvente. A mistura reaccional pode ser agitada a cerca de meia hora até cerca de 3 horas, a uma temperatura entre -78°C e a temperatura ambiente. Após formação do alcóxido, é adicionado o agente alquilante tal como um halogeneto de alquilo, ou sulfato de alquilo. Podem ser adicionados outros reagentes, tais como hexametilsforamida, iodeto de potássio, iodeto de sódio, ou catalisadores de transferência de fase. A mistura reaccional é então agitada durante uma a 24 horas, a uma temperatura entre -20°C e 150°C . Quando a reacção está completa, os compostos de Fórmula I-A podem ser isolados via métodos bem conhecidos dos peritos na técnica.

Alternativamente, esta transformação poderia ser levada a cabo sob as seguintes condições reaccionais. Um composto de fórmula I-A, em que R^4 , R^5 , R^6 , e/ou R^7 =hidroxilo, pode ser dissolvido num solvente inerte à reacção, tal como éter, clorofórmio, cloreto de metileno, dioxano, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, ou uma mistura de dois ou mais dos solventes precedentes. É, em seguida, realizada a alquilação, utilizando um agente alquilante, tal como um álcool alquílico, em combinação com uma triarilfosfina ou trialquilfosfina, e um azodicarboxilato de dialquilo. A mistura reaccional pode ser agitada durante cerca de 2 a cerca de 150 horas, a uma temperatura entre 0°C e 150°C . Quando a reacção está completa, os compostos de

fórmula I-A podem ser isolados via métodos bem conhecidos dos peritos na técnica.

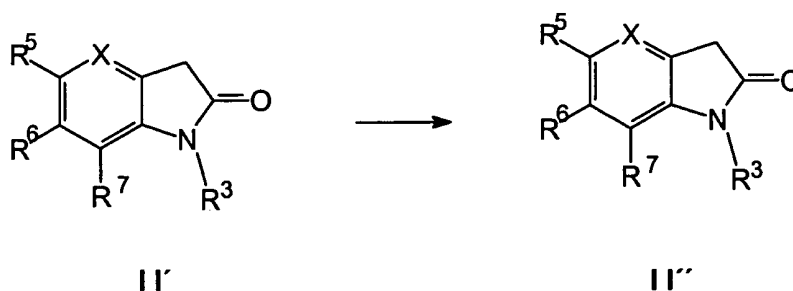
Os compostos de Fórmula I-A em que ou R^3 =hidrogénio, podem também ser alquilados para formar compostos de Fórmula I-A em que R^3 =(C₁-C₆)alcoxicarbonil-(C₁-C₆)alquilo, usando condições reaccionais bem conhecidas dos peritos na técnica. Estas condições reaccionais podem também ser realizadas em compostos de Fórmula I-B, em que R^3 =hidrogénio, para efectuar transformações análogas. Assim, um composto de Fórmula I-A em que ou R^3 =hidrogénio pode ser dissolvido com um agente alquilante alcoxicarbonilo tal como cloroacetato de etilo num solvente tal como dimetilformamida, acetona, éter, clorofórmio, cloreto de metileno, dioxano, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, ou uma mistura de dois ou mais dos solventes precedentes. A reacção pode ser arrefecida, e de seguida pode ser adicionada uma base tal como hidreto de sódio, hidróxido de sódio aquoso, hidróxido de bário, *t*-butóxido de alumínio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, metil-lítio, butil-lítio, óxido de prata, fluoreto de potássio, ou fluoreto de tetraetilamónio. A reacção pode então ser agitada durante cerca de 10 minutos a 72 horas, a uma temperatura entre -20°C e 150°C. Reagentes adicionais podem ser adicionados tais como hexametilfosforamida, iodeto de potássio, ou iodeto de sódio. Quando a reacção está completa, os compostos de Fórmula I-A podem ser isolados via métodos bem conhecidos dos peritos na técnica.

Os compostos de Fórmula I-A, em que R^4 , R^5 , R^6 e/ou R^7 =nitro, podem também ser reduzidos para formar compostos de Fórmula I-A, em que R^4 , R^5 , R^6 e/ou R^7 =amino, usando condições reaccionais bem conhecidas dos peritos na técnica. Estas reacções podem também ser realizadas em compostos de Fórmula I-B, em que R^4 , R^5 , R^6 e/ou R^7 = nitro, e em compostos de Fórmula II, em que R^4 , R^5 , R^6 e/ou R^7 = nitro, para efectuar transformações análogas. Assim,

um composto de Fórmula I-A em que R^4 , R^5 , R^6 e/ou R^7 = nitro, pode ser combinado com um agente redutor num solvente tal como água, metanol, etanol, butanol, isopropanol, acetona, éter, dioxano, clorofórmio, cloreto de metileno, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, ou uma mistura de dois ou mais dos solventes precedentes. Exemplos de agentes redutores são pó de ferro, zinco, estanho, cloreto de hidrogénio, ácido acético, ácido fórmico, ácido sulfúrico, hidrogenação catalítica, tricloreto de titânio, sulfureto de sódio, sulfureto de amónio, polissulfuretos, di-hidrotritioborato de sódio, hidreto de boro e sódio com cloreto de níquel ou cloreto de cobalto, ou hidrazina com um catalisador (e.g. paládio sobre carvão). A mistura pode ser agitada a uma temperatura entre 0° e 200°C , durante um período de tempo de cerca de meia hora a cerca de 72 horas. Quando a reacção está completa, os compostos de Fórmula I-A podem ser isolados via métodos bem conhecidos dos peritos na técnica.

Os esquemas reaccionais 3 e 4 ilustram a preparação de intermediários e da presente invenção.

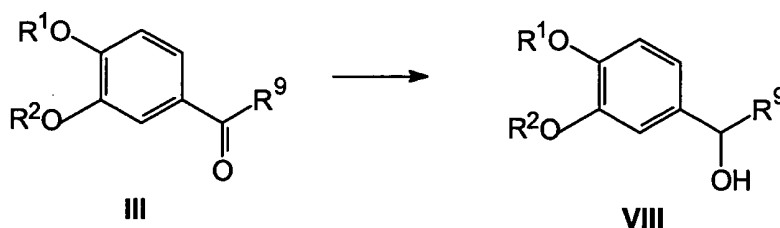
Esquema 3



Com referência ao Esquema reaccional 3, os compostos de Fórmula II', em que R^4 , R^5 , R^6 e/ou R^7 = hidrogénio, podem também ser alquilados, acilados, ou sulfonilados para formar compostos de Fórmula II'', em que R^4 , R^5 ,

R^6 e/ou $R^7 = (C_1-C_6)$ alquilo, (C_1-C_6) alquilcarbonilo, ou $SO_2NR^8R^{12}$ (de que os compostos de Fórmula V são um exemplo), usando condições reaccionais bem conhecidas dos peritos na técnica. Assim, a uma suspensão de ácido de Lewis tal como cloreto de alumínio, trifluoreto de boro, cloreto de zinco, cloreto de gálio, cloreto férrico, ou cloreto de estanho, num solvente tal como dissulfureto de carbono, acetona, éter, clorofórmio, cloreto de metileno, dioxano, tetra-hidrofurano, diemtoxietano, nitrobenzeno, ácido acético, ou uma mistura de dois ou mais dos solventes precedentes, foi adicionado um halogeneto de alquilo, tal como cloreto de etilo, um halogeneto de acilo, tal como cloreto de acetilo, ou um halogeneto de sulfurilo substituído, tal como coloreto de dimetilsulfamóilo. Este passo é seguido pela adição de um composto de Fórmula II' em que R^4 , R^5 , R^6 e/ou $R^7 =$ hidrogénio. A mistura reaccional pode ser agitada a uma temperatura entre 0° e $250^\circ C$, durante um período de tempo de cerca de 2 a cerca de 72 horas. Quando a reacção está completa, os compostos de Fórmula II'' podem ser isolados via métodos bem conhecidos dos peritos na técnica. Os compostos de Fórmula II'' estão em geral comercialmente disponíveis ou são conhecidos dos peritos na técnica.

Esquema 4



Com referência ao Esquema 4, os compostos de Fórmula III, em que $R^9 =$ hidrogénio, pode fazer-se reagir para formar compostos de Fórmula VIII, em que $R^9 = (C_1-C_6)$ alquilo (de que os compostos de Fórmula VII são um exemplo), usando condições reaccionais bem conhecidas dos peritos na técnica.

Assim, um composto de Fórmula III em que R^9 é H pode ser dissolvido num solvente tal com o éter, dioxano, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, hexano, pentano, ou uma mistura de dois ou mais dos solventes precedentes. A mistura reaccional pode ser arrefecida a uma temperatura entre -100° e 20°C , e pode ser então adicionado um reagente organometálico tal como halogeneto de organomagnésio, organolítio, organocuprato, organozinco, organotitânio, organozircónio, ou organomanganês. Podem também ser utilizados outros aditivos, tais como hexametilfosforamida, N,N,N',N'-tetrametilenodiamina, aminoálcool, halogeneto de titânio, halogeneto de zircónio, dibromoetano, iodo, ou combinações resultantes. A reacção pode ser agitada durante um período de tempo de cerca de meia a cerca de 150 horas, a uma temperatura entre cerca de 0° a cerca de 150°C . Quando a reacção está completa, compostos de Fórmula VIII podem ser isolados via métodos bem conhecidos dos peritos na técnica. Os compostos de Fórmula II estão em geral comercialmente disponíveis ou são conhecidos dos peritos na técnica.

Os compostos de Fórmula VIII, em que $R^9 = (C_1-C_6)$ alquilo, podem ser oxidados para formar compostos de Fórmula III, em que $R^9 = (C_1-C_6)$ alquilo, usando condições reaccionais bem conhecidas dos peritos na técnica. Assim, um composto de Fórmula VIII pode ser combinado com um solvente tal como água, acetona, ácido acético, ácido trifluoroacético, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter, dioxano, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, hexano, pentano, piridina, clorofórmio, cloreto de metileno, benzeno, ou uma mistura de dois ou mais dos solventes precedentes, e a mistura pode ser arrefecida até uma temperatura entre -20°C e 15°C . Um reagente oxidante pode ser então adicionado, tal como dicromato ácido, permanganato de potássio, bromo, dióxido de manganês, tetróxido de ruténio, reagente de Jones (ácido crómico e ácido sulfúrico em água), reagente de Collin's (óxido de dipiridina e crómio (VI)), clorocromato de piridínio, dicromato de piridínio, hipoclorito de sódio,

dimetilsulfóxido, per-rutenato de tetrapropilamónio, nitrato de cério e amónio, carbonato de prata, peróxido de hidrogénio, sal de Fremy, ácido *m*-cloroperbenzóico, *t*-butóxido de alumínio, *N*-halossuccinimida, dicitclohexilcarbodiimida, ou trióxido de crómio. A mistura pode então ser deixada a aquecer até próximo da temperatura ambiente, e depois agitada durante cerca de meia hora a cerca de 150 horas. Podem ser utilizados aditivos adicionais, tal como hexametilfosforamida, catalisadores de transferência de fase, ou iodeto de tetrabutílamónio. Quando a reacção está completa, os compostos de Fórmula III podem ser isolados via métodos bem conhecidos dos peritos na técnica.

A preparação de outros compostos da presente invenção não descritos especificamente na secção experimental precedente pode ser conseguida usando combinações das reacções descritas acima que serão evidentes para os peritos na técnica.

Em cada uma das reacções discutidas ou ilustradas acima, a pressão não é crítica a não ser que de outro modo indicado. Pressões desde cerca de 0,5 atmosferas a cerca de 5 atmosferas são geralmente aceitáveis, e a pressão normal ambiente, i.e., cerca de 1 atmosfera, é preferida por uma questão de conveniência.

Os novos compostos de Fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis (aqui referidos, colectivamente, como "os compostos activos da presente invenção") são úteis como inibidores selectivos de fosfodiesterase do tipo IV, i.e., possuem a capacidade de inibir os efeitos de fosfodiesterase do tipo IV em mamíferos, e por isso são capazes de funcionar como agentes terapêuticos no tratamento das desordens acima mencionadas e doenças num mamífero em aflição.

Aqueles compostos da presente invenção que são de natureza

básica (tais como aqueles compostos de Fórmula I, em que R^4 , R^5 , R^6 e/ou $R^7=NR^8R^{12}$) são capazes de formar uma grande variedade de sais diferentes com vários ácidos orgânicos e inorgânicos. Embora tais sais possam ser farmacologicamente aceitáveis para administração a animais, é frequentemente desejável na prática isolar inicialmente um composto da presente invenção a partir da mistura reaccional como sal farmacologicamente inaceitável e depois converter simplesmente a última base livre num sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável. Os sais de adição de ácido de compostos básicos desta invenção são prontamente preparados por tratamento do composto básico com uma quantidade substancialmente equivalente do ácido orgânico ou mineral escolhido num meio de solvente aquosos ou num solvente orgânico adequado, tal como metanol ou etanol. Após evaporação cuidadosa do solvente, é prontamente obtido o sal sólido desejado. Sais de adição de ácido desta invenção farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, aqueles formados com ácido clorídrico (HCl), ácido bromídrico (HBr), ácido nítrico (HNO_3), ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido fosfórico (H_3PO_4), ácido metanosulfónico (CH_3SO_3H), ácido toluenossulfónico ($p-CH_3C_6H_4SO_3H$), ácido acético (CH_3CO_2H), ácido glucónico, ácido tartárico, ácido maleico e ácido succínico. Aqueles compostos da presente invenção que são ácidos na sua natureza são capazes de formar uma larga variedade de sais diferentes com várias bases orgânicas e inorgânicas. Sais catiónicos farmacologicamente aceitáveis dos compostos desta invenção, incluem, mas não estão limitados a, aqueles de sódio, potássio, cálcio, magnésio, amónio, N,N' -dibenziletildenodiamina, N -metilglucamina (meclamina), etanolamina e dietanolamina.

Acredita-se que os compostos da presente invenção e seus sais farmacologicamente aceitáveis exibem actividade de ligação aos receptores de fosfodiesterase do tipo IV e por isso são valiosos no tratamento de um grande variedade de condições clínicas cujo tratamento é efectuado ou facilitado por um

decréscimo da actividade mediada por fosfodiesterases do tipo IV. Tais condições incluem SIDA, asma, artrite reumatóide, osteoartrite, bronquite, doença obstrutiva crónica das vias respiratórias, psoríase, rinite alérgica, dermatite atópica, choque, e outras doenças inflamatórias. Consequentemente, estes compostos estão prontamente adaptados ao uso terapêutico como inibidores selectivos de fosfodiesterase do tipo IV para o controlo e/ou tratamento de alguma das condições clínicas acima mencionadas em mamíferos, incluindo humanos.

Os compostos da presente invenção são prontamente adaptados ao uso clínico como inibidores selectivos de fosfodiesterase do tipo IV. A capacidade dos compostos ou dos sais correspondentes farmacologicamente aceitáveis para inibir a fosfodiesterase do tipo IV pode ser mostrada através do seguinte ensaio in vitro do Pulmão Humano.

Uma quantidade de trinta a quarenta gramas de tecido de pulmão humano é colocada em 50 mL de tampão Tris/fluoreto de fenilmetilsulfonilo (PMSF)/sacarose e homogeneizado usando um agitador Tekmar Tissumizer^(R) (Tekmar Co., 7143 Kemper Road, Cincinnati, Ohio 45249) a velocidade máxima de 30 segundos. O homogeneizado é centrifugado a 48,000 x g durante 70 minutos a 4°C. O sobrenadante é filtrado duas vezes através de um filtro de 0,22 µm e aplicado numa coluna Mono-Q FPLC (Pharmacia LKB Biotechnology, 800 Centennial Avenue, Piscataway, New Jersey 08854) pré-equilibrada com tampão Tris/PMSF de pH 7,4. É usada uma velocidade de fluxo de 1 mL/minuto para a aplicação da amostra na coluna, seguida de uma velocidade de fluxo de 2 mL/minuto para subsequente lavagem e eluição. A amostra é eluída usando um gradiente de cloreto de sódio crescente de degrau, de tampão Tris/PMSF de pH 7,4. São recolhidas oito fracções de mL. As fracções são testadas em relação à actividade PDEIV, determinada por hidrólise do [³H]AMPc e à capacidade de um

inibidor conhecido de PDEIV (ex. Rolipram) para inibir aquela hidrólise. São reunidas as frações apropriadas, diluídas com etilenoglicol (2 mL de etilenoglicol/5 mL de preparação enzimática) e armazenadas a -20°C até utilização.

Os compostos são dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) a uma concentração de 10 mM e diluídas 1:25 em água (400 μM de composto, 4% de DMSO). Diluições posteriores em série são feitas em 4% DMSO para conseguir as concentrações desejadas. A concentração final de DMSO no tubo teste é 1%. São adicionados em duplicado os seguintes componentes a um tubo de vidro de 12 x 75 mm, de acordo com a ordem apresentada (todas as concentrações são dadas como concentrações finais num tubo de ensaio teste).

- i) 25 μL de composto ou DMSO (1%, para controlo e branco)
- ii) 25 μL de tampão Tris de pH 7,5
- iii) [^3H]AMPc (1 μM)
- iv) 25 μL de enzima PDE IV (para o branco a enzima é pré-incubada em água fervente durante 5 minutos).

Os tubos de reacção são agitados e colocados num banho de água (37°C) durante 20 minutos, tempo a que a reacção é interrompida através de colocação dos tubos num banho de água fervente durante 4 minutos. É então adicionado a cada tubo tampão de lavagem (0,5 mL, ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-etanossulfónico 0,1 M (HEPES)/NaCl 0,1 M, pH 8,5) num banho de gelo. O conteúdo de cada tubo é aplicado numa coluna Affi-Gel 601 (Biorad Laboratories, P.O.Box 1229, 85^A Marcus Drive, Melville, New York 11747) (gel de afinidade de boro, um mL de volume de leito) previamente equilibrada com tampão de lavagem. O [^3H]AMPc é lavado com 2 x 6 mL de tampão de lavagem, e o [^3H]AMPc é então eluído com 4 mL de ácido acético 0,25 M. Após agitação em agitador de vórtice, é adicionado 1 mL do eluato a 3 mL de fluido cintilação num frasco adequado, agitado e contado para [^3H].

$$\% \text{ de inibição} = 1 - \frac{\text{cpm médio (composto teste)} - \text{cpm médio (branco)}}{\text{cpm médio (controle)} - \text{cpm médio (branco)}}$$

A IC₅₀ é definida como a concentração de composto que inibe 50% da hidrólise específica de [³H]AMPc a [³H]5'AMP.

Para tratamento das várias condições descritas acima, os compostos da invenção e seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser administrados ao paciente quer isoladamente ou, preferencialmente, em combinação com veículos farmacologicamente aceitáveis ou diluentes numa composição farmacêutica de acordo com a prática farmacêutica de referência. Tal administração pode ser realizada em doses únicas ou múltiplas. Um composto pode ser administrado através de uma variedade de vias convencionais de administração incluindo a via oral, via parentérica, por inalação, e topicamente. Quando os compostos são administrados oralmente, o limite de doses será geralmente desde cerca de 0,1 a cerca de 500 mg/dia para um paciente adulto médio (70 Kg), preferencialmente desde cerca de 7 a cerca de 70 mg/dia em doses únicas ou divididas. Se for desejada a administração parentérica, então uma dose eficaz será geralmente desde 0,1 a cerca de 70 mg/dia. Para administração por inalação ou via intranasal, a dosagem será geralmente formulada como uma solução de 0,1 a 1% (p/v). Em algumas circunstâncias pode ser necessário o uso de dosagens fora destes limites, uma vez que a dosagem variará necessariamente de acordo com as espécies, a idade, o peso, e a resposta individual do paciente, a severidade dos sintomas do paciente, a potência de um composto particular a ser administrado, o tipo de formulação farmacêutica escolhida, e o período de tempo e intervalo a que a administração é realizada.

Os compostos da invenção e os seus sais farmacologicamente

aceitáveis podem ser administrados numa larga variedade de diferentes formas de dosagem, tal como na forma de comprimidos, pós, pastilhas, trociscos, rebuçados, pomadas, cremes, salvas, supositórios, geleias, geis, pastas, loções, unguentos, xaropes ou cápsulas, soluções ou suspensões aquosas, soluções injectáveis, elixires. Tais veículos incluem diluentes sólidos ou enchimentos, meios estéreis aquosos e vários solventes orgânicos não tóxicos, etc. Em geral, os compostos terapeuticamente eficazes desta invenção estão presentes em tais formas de dosagem a níveis de concentração que oscilam entre cerca de 5,0% a cerca de 70% em peso.

Para administração oral, comprimidos contendo vários excipientes tais como celulose microcristalina, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato dicálcio e glicina podem ser empregues simultaneamente com vários desintegrantes tais como amido (e preferencialmente amido de milho, batata ou de tapioca), ácido algínico e certos silicatos complexos, em conjunto com ligantes de granulação como polivinilpirrolidona, sacarose, gelatina e acácia. Adicionalmente, agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e de talco são frequentemente muito úteis para objectivos de compressão. Composições sólidas de um tipo semelhante podem também ser empregues como enchimentos em cápsulas de gelatina; materiais preferidos neste contexto incluem lactose ou açúcar de leite bem como polietilenoglicóis de alto peso molecular. Quando suspensões aquosas e/ou elixires são desejadas para administração oral, o ingrediente activo pode ser combinado com vários agentes adoçantes e aromatizantes, matérias corantes ou pigmentos, e, se tal for desejado, agentes emulsionantes ou de suspensão bem como, em conjunto com diluentes tais como água, etanol, propilenoglicol, glicerina e várias combinações semelhantes resultantes.

Para administração parentérica (intramuscular, intraperitoneal, subcutânea e intravenosa) é habitualmente preparada uma solução injectável estéril do ingrediente activo. Podem ser empregues soluções de um composto terapêutico da presente invenção quer em óleo de sésamo ou de amendoim ou em propilenoglicol aquoso. As soluções aquosas deverão ser adequadamente ajustadas ou tamponadas (preferencialmente a pH superior a 8) se necessário e o liquido diluente deve primeiro ser tornado isotónico. Estas soluções e aquosas são adequadas para objectivos de injeção intravenosa. A preparação de todas estas soluções sob condições estéreis é prontamente conseguida através de técnicas farmacêuticas de referência bem conhecidas dos peritos na técnica.

Adicionalmente, é também possível administrar os compostos da presente invenção topicamente o que podem preferencialmente ser realizado por meio de cremes, geleias, géis, pastas, unguentos e outros, de acordo com a prática farmacêutica de referência.

A presente invenção é ilustrada pelos seguintes Exemplos e Preparações. Será compreendido, contudo, que a invenção não está limitada aos pormenores específicos destes Exemplos e Preparações. Será compreendido, contudo, que a invenção não está limitada aos pormenores específicos destes Exemplos e Preparações. Todos os pontos de fusão não estão corrigidos. Nos procedimentos e tabelas que seguem, "estereo" significa estereoquímica, "Ex." Significa Exemplo, "p.f.(°C)" significa ponto de fusão em graus Célcus, "FM" significa fórmula molecular, "Anal." Significa análise elementar, "Calc" significa calculado, "m/z" significa razão carga/massa, "H" significa hidrogénio, "C" significa carbono, "O" significa oxigénio, "Me" significa metilo, "Et" significa etilo, "Br" significa bromo, e "Cl" significa cloro.

EXEMPLOS

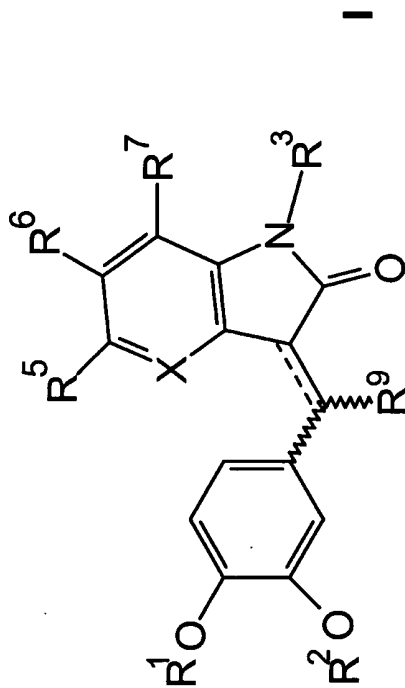
EXEMPLOS 1 E 2

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-cloro-1,3-di-hidro-1-metil-1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona (Exemplo 1) e 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-cloro-1,3-di-hidro-1-metil-1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona (Exemplo 2)

3-(exo-Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxibenzaldeído (677 mg, 2,75 mmole; descrito na patente WO 87/06576 publicada em 5 de Novembro, 1987), e 5-cloro-1-metoxindole (500 mg, 2,75 mmole; Número de Registo do *Chemical Abstracts* 41192-33-0) foram dissolvidos em 10 mL de metanol, em atmosfera inerte. A esta mistura homogénea de cor castanha foi adicionada pirrolidina (0,23 mL, 2,75 mmole) via seringa. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante dez horas. De seguida o solvente foi removido e o óleo amarelo resultante foi purificado por cromatografia "flash" (éter etílico/hexano 1:1) para fornecer o aducto Z 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-cloro-1,3-di-hidro-1-metil-1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona desejado (125 mg, rendimento de 11%) como um sólido amarelo como uma espuma laranja (Exemplo 1): p.f. 149-151°C. Análise calculada para C₂₄H₂₄ClNO₃: C, 70,32; H, 5,90; N, 3,42. Encontrado: C, 70,26; H, 5,87; N, 3,38. O aducto E correspondente 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-cloro-1,3-di-hidro-1-metil-1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona (Exemplo 2) foi também obtido com rendimento de 6%, p. f. 142-144°C (821 mg). Análise calculada para C₂₄H₂₄ClNO₃: C, 70,32; H, 5,90; N, 3,42. Encontrado: C, 70,34; H, 5,85; N, 3,36.

EXEMPLOS 3-41

Segundo o método do Exemplo 1, os produtos seguintes foram preparados por reação de 3-(exo-biciclo[exo-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxibenzaldeído com um oxindole apropriado (tal como determinado por R⁵ e R⁶ indicados abaixo) no lugar do 5-cloro-1-metiloxindole. A não ser que de outro modo indicado, o material de partida oxindole é ou conhecido da literatura ou comercialmente disponível. As linhas onduladas indicam que os compostos seguintes podem existir quer como estereoisómeros *E* quer *Z*:



Ex.	R ³	R ⁵	R ⁶	X	Estereoq.	P.f. (°C)	FM para análise	Análise	C	H	N	FM para m/z	m/z
3	H	H	H	C-H	E	204-205	C ₂₃ H ₂₃ NO ₃	Calculado: Encontrado:	76,43 76,24	6,41 6,35	3,88 3,88		

Alberto Conde

Alberto Cuello

Ex.	R ³	R ⁵	R ⁶	X	Estereoq.	P.f. (°C)	FM para análisis	Análise	C	H	N	FM para m/z	m/z
4	H	H	H	C-H	Z	186-187	C ₂₃ H ₂₃ NO ₃ •1/4H ₂ O	Calculado: Encontrado:	75,49 75,84	6,47 6,17	3,83 3,81	C ₂₃ H ₂₃ NO ₃	Calc: 361,168 Encontrado: 361,17835
5	Me	H	H	C-H	E	80-110	C ₂₄ H ₂₆ NO ₃ •1/2H ₂ O	Calculado: Encontrado:	74,98 75,35	6,82 6,46	3,64 3,66	C ₂₄ H ₂₆ NO ₃	Calc: 375,1834 Encontrado: 375,1830
6	Me	H	H	C-H	Z	116-117	C ₂₄ H ₂₆ NO ₃	Calculado: Encontrado:	76,78 76,68	6,71 6,55	3,73 3,71		
7	Et	H	H	C-H	E	143-144	C ₂₆ H ₂₇ NO ₃	Calculado: Encontrado:	77,09 77,05	6,99 7,07	3,60 3,59		
8	Et	H	H	C-H	Z	Espuma	C ₂₆ H ₂₇ NO ₃ •1/2H ₂ O	Calculado: Encontrado:	75,35 75,75	7,08 7,12	3,51 3,78	C ₂₆ H ₂₇ NO ₃	Calc: 389,1991 Encontrado: 389,10
9	H	OH	H	C-H	E	145-157	C ₂₃ H ₂₃ NO ₄ •3/4H ₂ O	Calculado: Encontrado:	70,66 70,55	6,32 6,10	3,58 3,53	C ₂₃ H ₂₃ NO ₄	Calc: 377,1627 Encontrado: 377,1606
10	H	OH	H	C-H	Z	162-164	C ₂₃ H ₂₃ NO ₄ •1/2H ₂ O	Calculado: Encontrado:	71,49 71,88	6,26 5,92	3,62 3,76	C ₂₃ H ₂₃ NO ₄	Calc: 377,1627 Encontrado: 377,1620
11	Et	OH	H	C-H	Z	212-213	C ₂₆ H ₂₇ NO ₄ •1/4H ₂ O	Calculado: Encontrado:	73,24 72,97	6,76 6,76	3,42 3,42	C ₂₆ H ₂₇ NO ₄	Calc: 405,1940 Encontrado: 405,18512

Alberto Cuello

Ex.	R ³	R ⁵	R ⁶	X	Estereoq.	P.f. (°C)	FM para análise	Análise	C	H	N	FM para m/z	m/z
12	H	H	OMe	C-H	Z	187-189	C ₂₄ H ₂₆ NO ₄ •1/4H ₂ O	Calculado: Encontrado:	72,80 72,72	6,49 6,34	3,54 3,55	C ₂₄ H ₂₆ NO ₄	Calc: 391,1784 Encontrado: 391,17407
13	CONH ₂	OCH ₂ O (R ⁵ e R ⁶ ligados)	Veja R ⁵	C-H	E	191-193						C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₆	Calc: 448,1634 Encontrado: 448,16789
14	CONH ₂	OCH ₂ O (R ⁵ e R ⁶ ligados)	Veja R ⁵	C-H	Z	189-191	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₆	Calculado: Encontrado:	66,95 67,07	5,39 5,01	6,25 6,30	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₆	Calc: 448,1634 Encontrado: 448,16789
15	H	Br	H	C-H	E	212-213	C ₂₃ H ₂₂ BrNO ₆	Calculado: Encontrado:	62,74 62,47	5,04 4,88	3,18 3,27		
16	H	Br	H	C-H	Z	178-179	C ₂₃ H ₂₂ BrNO ₃	Calculado: Encontrado:	62,74 62,48	5,04 4,90	3,18 3,08		
17	H	Cl	H	C-H	E	229-230	C ₂₃ H ₂₂ BrNO ₆	Calculado: Encontrado:	69,78 69,80	5,60 5,48	3,54 3,48		
18	H	Cl	H	C-H	Z	191-192	C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₆	Calculado: Encontrado:	69,78 69,45	5,60 5,55	3,54 3,53		
19	CONH ₂	Cl	H	C-H	E	209-211	C ₂₄ H ₂₃ ClN ₂ O	Calculado: Encontrado:	65,68 65,37	5,28 5,27	6,38 6,25		
20	CONH ₂	Cl	H	C-H	Z	198-200	C ₂₄ H ₂₃ ClN ₂ O	Calculado: Encontrado:	65,68 65,97	5,28 5,12	6,38 6,16		
21	H	H	Cl	C-H	E	243-245	C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₃	Calculado: Encontrado:	69,78 69,49	5,60 5,47	3,54 3,50		

Alberto Cuello

Ex.	R ³	R ²	R ¹	X	Estereoq.	P.f. (°C)	FM para análisis	Análise	C	H	N	FM para m/z	m/z
22	H	Cl	Cl	C-H	Z	184-186	C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₃ •1/4H ₂ O	Calculado: Encontrado:	68,99 68,86	5,66 5,51	3,50 3,52	C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₃	Calc: 395,1288 Encontrado: 395,1287
23	OMe	H	Cl	C-H	E	123-126	C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₄	Calculado: Encontrado:	67,68 67,33	5,68 5,58	3,29 3,35		
24	OMe	H	Cl	C-H	Z	131-133		Calculado: Encontrado:				C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₄	Calc: 425,1394 Encontrado: 425,1396
25	H	NO ₂	H	C-H	E	270-272	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₆ •1/2H ₂ O	Calculado: Encontrado:	66,50 66,38	5,58 5,24	6,74 6,84	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₆	Calc: 406,1529 Encontrado: 406,1505
26	H	NO ₂	H	C-H	Z	203-206	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₆	Calculado: Encontrado:	67,97 67,73	5,46 5,16	6,89 6,82		
27	H	NO ₂	H	C-H	E	317-321	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₇ •1/4H ₂ O	Calculado: Encontrado:	60,59 60,55	4,75 4,57	9,22 8,98	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₇	Calc: 451,1380 Encontrado: 451,1387
28	H	Cl	H	N	E	246-247	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₂ O ₃	Calculado: Encontrado:	66,58 66,28	5,33 5,08	7,06 7,43		
29	H	H	H	N	E	197-198	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ •1/8H ₂ O	Calculado: Encontrado:	72,46 72,40	6,15 6,04	7,68 7,62	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃	Calc: 362,1630 Encontrado: 362,16102

Alberto Comales

Ex.	R ³	R ⁵	R ⁶	X	Estereoq.	P. f. (°C)	FM para análise	Análise	C	H	N	FM para m/z	m/z
30	H	Me	H	C-H E		199-200		Calculado: Encontrado:				C ₂₄ H ₂₆ NO ₃	Calc: 375,1834 Encontrado: 375,1863
31	H	Me	H	C-H Z		135-141	C ₂₄ H ₂₆ NO ₃	Calculado: Encontrado:	76,78 76,47	6,71 6,72	3,73 3,56		
32	H	COMe	H	C-H E		200-202	C ₂₆ H ₂₆ NO ₄ .1/2H ₂ O	Calculado: Encontrado:	72,80 73,03	6,35 6,33	3,40 3,33	C ₂₆ H ₂₆ NO ₄	Calc: 403,1784 Encontrado: 403,1778
33	H	COMe	H	C-H Z		128-132	C ₂₆ H ₂₆ NO ₄ .1/2H ₂ O	Calculado: Encontrado:	72,80 73,15	6,35 6,42	3,40 3,50	C ₂₆ H ₂₆ NO ₄	Calc: 403,1784 Encontrado: 403,1814
34	Me	OMe	H	C-H E		119-121	C ₂₆ H ₂₇ NO ₄ .1/8H ₂ O	Calculado: Encontrado:	73,64 73,31	6,74 6,36	3,44 3,24	C ₂₆ H ₂₇ NO ₄	Calc: 405,1940 Encontrado: 405,1920
35	Me	OMe	H	C-H Z		espuma	C ₂₆ H ₂₇ NO ₄	Calculado: Encontrado:	74,05 73,80	6,71 6,88	3,45 3,15		
36	Me	H	OMe	C-H E		154-156						C ₂₆ H ₂₇ NO ₄	Calc: 405,1940 Encontrado: 405,19276
37	Me	H	OMe	C-H Z		111,5- 113	C ₂₆ H ₂₇ NO ₄	Calculado: Encontrado:	74,05 74,10	6,71 6,69	3,45 3,47		

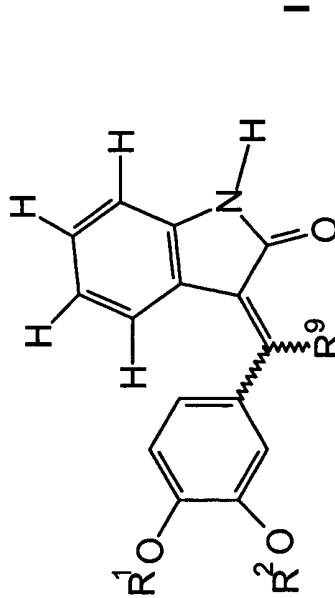
38	Me	OMe	C-H E	186-187	$C_{26}H_{29}NO_6 \cdot 1/4H_2O$	Calculado: Encontrado:	70,97 70,82	6,76 6,58	3,18 3,11	$C_{26}H_{29}NO_6$	Calc: Encontrado:	435,2046 435,20705
39	Me	OMe	C-H Z	123-125	$C_{28}H_{29}NO_6$	Calculado: Encontrado:	71,71 71,49	6,71 6,55	3,22 3,29			
40	H	SO ₂ NMe ₂	C-H E	253-254	$C_{26}H_{28}N_2O_6 \cdot 1/8H_2O$	Calculado: Encontrado:	64,08 63,92	6,02 5,78	5,98 5,78			
41	H	SO ₂ NMe ₂	C-H Z	180-200	$C_{26}H_{28}N_2O_6 \cdot 1/2H_2O$	Calculado: Encontrado:	62,88 62,88	6,12 6,07	5,87 5,82	$C_{26}H_{28}N_2O_6$	Calc: Encontrado:	468,1719 468,1698

R⁷ no Exemplo 27 é NO₂. O material de partida oxindole para os Exemplos 34 e 35 é preparado na PREPARAÇÃO A, adiante. O material de partida oxindole para os Exemplos 36 e 37 é preparado na PREPARAÇÃO B, adiante. O material de partida oxindole para os Exemplos 38 e 39 é preparado na PREPARAÇÃO C, adiante. O material de partida oxindole para os Exemplos 40 e 41 é preparado na PREPARAÇÃO D, adiante.

Alberto Condes


EXEMPLOS 42-45

Segundo o método do Exemplo 1, os produtos seguintes foram preparados através da reacção de um benzaldeído substituído, em lugar de 3-(exo-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxibenzaldeído de Exemplo 1, com oxindole. A não ser que de outro modo indicado, o material de partida benzaldeído é ou conhecido na literatura ou comercialmente disponível. As linhas onduladas indicam que estes compostos podem existir quer como estereoisómero E ou Z como indicado abaixo.



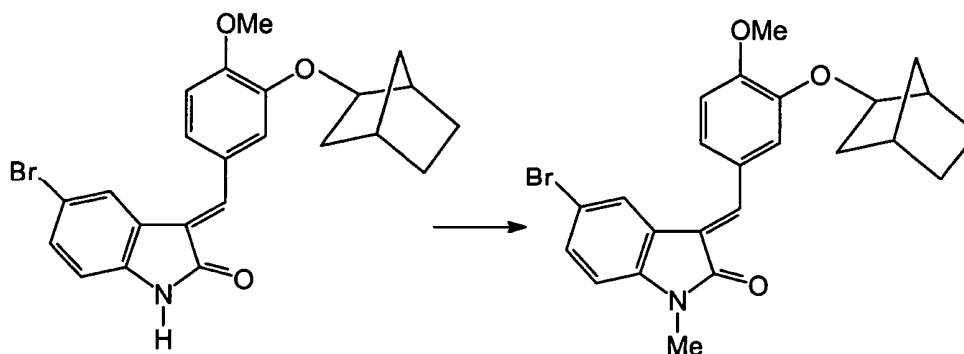
Ex.	R ¹	R ²	R ⁹	Estereog.	p.f. (°C)	FM para Análise	Anal.	C	H	N	FM para m/z	m/z
42	Ver R ²	CH ₂ CH ₂ (R ¹ e R ² ligados)	H	E	203-205						C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	Calc: 279,0895 Encontrado: 279,0885
43	Ver R ²	CH ₂ CH ₂ (R ¹ e R ² ligados)	H	Z	210-211	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	Calculado: Encontrado:	73,11 72,86	4,69 4,53	5,02 4,95		

Alberto Cuales

44	Me	$(\text{CH}_2)_4\text{C}_6\text{H}_6$	H	E	185-186	$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_3$	Calculado: Encontrado:	78,17 78,05	6,31 6,22	3,51 3,48			
45	Me		Me	Z	219-221	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Calculado: Encontrado:	73,26 73,34	6,92 6,49	3,55 3,51	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_3$	Calc: Encontrado:	375,1834 375,18346

O material de partida benzaldeído para o Exemplo 44 é preparado na PREPARAÇÃO E, adiante. O material de partida oxindole para o Exemplo 45 é preparado nas PREPARAÇÕES F & G, adiante. O material de partida oxindole para os Exemplos 40 e 41 é preparado na PREPARAÇÃO D, adiante.

Alberto Cuelas

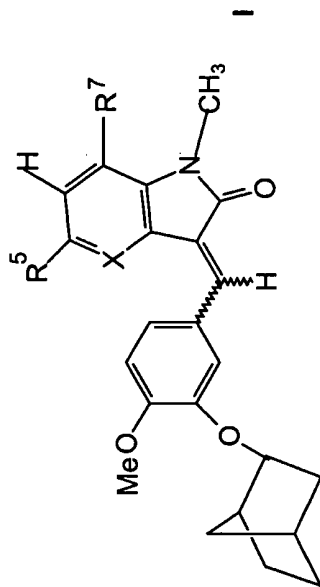
EXEMPLOS 46 E 47

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-bromo-1,3-di-hidro-1-metil-1 α ,2 α (*E*),4 α]-2H-indol-2-ona (Exemplo 46) e 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-bromo-1,3-di-hidro-1-metil-1 α ,2 α (*Z*),4 α]-2H-indol-2-ona (Exemplo 47)

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-bromo-1,3-di-hidro-1 α ,2 α (*E*),4 α]-2H-indol-2-ona (Exemplo 16) (374 mg, 0,85 mmole); e carbonato de potássio (177 mg, 1,28 mmole) foram combinados em 10 mL de acetona, em atmosfera inerte. A esta mistura heterogénea de cor laranja foi adicionado iodeto de metilo (0,08 mL, 1,28 mmole) via seringa. A mistura reaccional foi aquecida a 65°C durante 16 horas. O carbonato de potássio foi filtrado e bem lavado com CH₂Cl₂. De seguida o solvente foi removido em evaporador rotativo para originar um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia "flash" (Et₂O/hexano 1:1) para fornecer o isómero *E* metilado (89 mg, rendimento de 23%) como um sólido amarelo com borbotos: p.f. 133-135°C (Exemplo 46): p.f. 149-151°C. Análise calculada para C₂₄H₂₄BrNO₃: C, 63,44; H, 5,320; N, 3,08. Encontrado: C, 63,45; H, 5,22; N, 3,02. Para o correspondente aducto *Z* 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-bromo-1,3-di-hidro-1-metil-1 α ,2 α (*E*),4 α]-2H-indol-2-ona foi também obtido com rendimento de 32% (124 mg) na forma de sólido amarelo (Exemplo 47), p. f. 157-158°C (821 mg). Análise calculada para C₂₄H₂₄BrNO₃: C, 63,44; H, 5,32; N, 3,08. Encontrado: C, 63,22; H, 5,23; N, 3,08.

EXEMPLOS 48-55

Segundo o método do Exemplo 46, os produtos seguintes foram preparados através da reação do oxindole apropriado indicado abaixo no lugar do composto do título do Exemplo 16 com iodo de metilo. As linhas onduladas indicam que estes compostos podem existir quer como estereoisômero *E* ou *Z* como indicado abaixo.



Ex.	R ⁶	R ⁷	X	Stchm	p.f. (°C)	FM para Análise	Anal.	C	H	N	FM para m/z	m/z
48	NO ₂	H	C-H	E	124-145	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₆ •1/2H ₂ O	Calculado: Encontrado: 67,12 67,09	67,12	5,87 5,57	6,52 6,43	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₆	Calc: 420,1685 Encontrado: 420,1699
49	NO ₂	CH ₂ CH ₂ (R ¹ e R ² ligados)	H	Z	215-216	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₆ •1/2H ₂ O	Calculado: Encontrado: 67,12 67,26	67,12	5,87 5,55	6,52 6,51	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₆	Calc: 420,1685 Encontrado: 420,16823

Alberto Canelas

Ex.	R ⁶	R ⁷	X	Stehm	p.f. (°C)	FM para Análise	Anal.	C	H	N	FM para m/z	m/z
50	NO ₂	NO ₂	C-H	E	212-216						C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₇	Calc: 465,1536 Encontrado: 465,1472
51	Cl	H	N	E	178-180	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₃	Calculado: Encontrado:	67,23 67,30	5,64 5,49	6,82 6,51		
52	Cl	H	N	Z	136-138	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₃	Calculado: Encontrado:	67,23 67,03	5,64 5,28	6,82 6,66		
53	H	H	N	E	153,8- 155,3	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃	Calculado: Encontrado:	73,38 72,98	6,43 6,35	7,44 7,40		
54	Me	H	C-H	E	154-156	C ₂₆ H ₂₇ NO ₃	Calculado: Encontrado:	77,10 76,74	6,99 7,24	3,60 3,42		
55	OC ₂ H ₉	H	C-H	Z	Semi- sólido						C ₂₉ H ₃₃ NO ₄	Calc: 459,2410 Encontrado: 459,2443

O material de partida oxindole para os Exemplos 48 e 49 é preparado no Exemplo 26. O material de partida oxindole para o Exemplo 45 é preparado no Exemplo 27. O material de partida oxindole para os Exemplos 51 e 52 é preparado no Exemplo 28. O material de partida oxindole para o Exemplo 53 é preparado no Exemplo 29. O material de partida oxindole para o Exemplos 54 é preparado no Exemplo 30. O material de partida oxindole para o Exemplos 55 é preparado no Exemplo 63.

Alberto Canelas

Alberto Cuelas

- 43 -

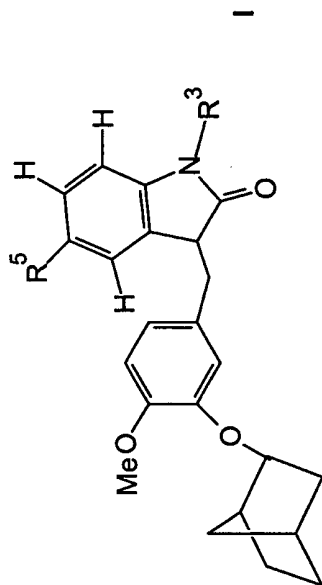
EXEMPLO 56

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metil]-1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-1-metil-1 α ,2 α (*E*),4 α]-2H-indol-2-ona (Exemplo 3, 500 mg, 1,38 mmole) foi dissolvido em 50 mL de acetato de etilo e 25 mL de tetra-hidrofurano, colocados num agitador Parr com 180 mg de paládio 10% sobre carvão e agitado durante 2 horas a 50 psi de H₂. Após filtração da mistura reaccional através de Celite, o solvente foi removido e o óleo claro resultante foi recristalizado com 1:2 Et₂O/hexano para fornecer o composto do título (447 mg, 89% de rendimento) como um pó branco fino: p.f. 157-158°C. Análise Calculada para C₂₃H₂₅NO₃.1/4H₂O: C 75,08; H 6,99; N 3,81. Encontrado: C 75,25; H 6,85; N 3,85. M/z calculado para C₂₃H₂₅NO₃: 363,1834. Encontrado 363,18699.

EXEMPLOS 57-58

Segundo o método do Exemplo 56, os produtos seguintes foram preparados através da hidrogenação do oxindole apropriado indicado abaixo no lugar do composto do título do Exemplo 3.



Ex.	R ³	R ⁶	Catalisador	Solvente	p.f. (°C)	FM para Análise	Anal.	C	H	N	FM para m/z	m/z
57	H	OH	10% Pd/C	EtOAc/T HF	186-188	C ₂₃ H ₂₆ NO ₄ •1/4H ₂ O	Calculado: Encontrado:	71,95 71,94	6,69 6,59	3,65 3,62	C ₂₃ H ₂₆ NO ₄	Calc: Encontrado:
58	NO ₂	H	PtO ₂	EtOAc	espuma						C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₃	Calc: Encontrado:
												379,1784 380,18429
												392,2100 392,21327

Alberto C. C.

O material de partida oxindole para o Exemplo 57 é preparado no Exemplo 10. O material de partida oxindole para o

Exemplos 58 é preparado no Exemplo 49.

EXEMPLOS 59 & 60

Ácido 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-2,3-di-hidro-2-oxo-[1 α ,2 α (E),4 α]-1H-indol-1-carboxílico, éster etílico (Exemplo 59) e 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-2,3-di-hidro-2-oxo-[1 α ,2 α (Z),4 α]-1H-indol-1-carboxílico, éster etílico (Exemplo 60)

O composto do título do Exemplo 3 (1,0 g, 2,77 mmole), cloroformato de etilo (10,0 mL), e carbonato de potássio (770 mg, 5,6 mmole) foram combinados sob uma atmosfera inerte. A mistura reaccional foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e de seguida a 100°C durante 6 horas. O solvente foi então removido e o óleo amarelo resultante foi purificado por cromatografia "flash" (éter etílico/hexano 1:1) para fornecer o isómero *E* (82,6 mg, 7% rendimento) como cristais brilhantes de cor amarela: p.f. 123-124°C (Exemplo 59). Análise calculada para C₂₆H₂₇NO₅: C, 72,04; H, 6,28; N, 3,23. Encontrado: C, 71,99; H, 6,20; N, 3,22. O isómero *Z* correspondente (Exemplo 60) foi também obtido com 16% de rendimento: p.f. 60-70°C. Análise calculada para C₂₆H₂₇NO₅: C, 72,04; H, 6,28; N, 3,23. Encontrado: C, 72,14; H, 6,09; N, 3,18.

EXEMPLO 61

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metil]-1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona

O composto do título do Exemplo 10 (1,0 g, 2,65 mmole) foi combinado com 10 mL de solução de NaOH 2N e aquecida a 55°C. A esta mistura heterogénea, vermelha escura, foi adicionado anidrido acético (0,25 mL, 2,65 mmole) via seringa. A mistura reaccional foi agitada a 55°C durante 1 hora.

A mistura reaccional foi então retirada para 200 mL de H₂O, ajustada a pH 7,5 com HCl 1N, extraída com 3 x 150 mL de éter etílico, seca sobre MgSO₄, filtrada, e o solvente evaporado. O óleo resultante laranja-amarelado foi purificado por cromatografia "flash" (éter etílico/hexano 1:1) para fornecer o composto do título (57,8 mg, 5% rendimento) como um pó de cor laranja-amarelada: p.f. 192-194°C M/z calculada para C₂₅H₂₅NO₅: 419,1733. Encontrado: 419,1731.

EXEMPLOS 62 & 63

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-ciclopentil-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona (Exemplo 62) e 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-ciclopentil-1,3-di-hidro-1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona (Exemplo 63)

O composto do título do Exemplo 10 (1,0g, 2,65 mmole) foi dissolvido em 25 mL de DMF (dimetilformamida) numa atmosfera inerte e arrefecido a 0°C. A esta solução homogénea, de cor laranja brilhante, foi adicionado NaH (dispersão a 60% em óleo, 225 mg, 5,63 mmole) numa só porção. A mistura reaccional foi agitada durante 1 hora a 0°C e de seguida foi adicionado cloreto de ciclopentilo (0,3 mL, 2,88 mmole) usando uma seringa. A mistura reaccional foi então agitada à temperatura ambiente durante 10 horas. O solvente foi removido por destilação em aparelho de Kugelrohr e o resíduo negro obtido foi então tomado em 500 mL de éter etílico. A solução resultante foi lavada duas vezes com 300 mL de H₂O e de uma vez com 300 mL de solução saturada de cloreto de sódio, e depois seco sobre sulfato de magnésio. A solução foi então filtrada e o solvente foi removido. O óleo púrpura resultante foi então purificado por cromatografia flash (éter etílico/hexano 1:1) para fornecer o

isómero *E* (53 mg, rendimento de 5%) como um pó vermelho brilhante (Exemplo 62): p.f. 186-187°C. Análise calculada para $C_{28}H_{31}NO_4 \cdot 1/2H_2O$: C, 73,98; H, 7,10; N, 3,08. Encontrado: C, 74,26; H, 6,90; N, 3,06. M/z calculado para $C_{28}H_{31}NO_4$: 445,2253. Encontrado: 445,2258. O isómero *Z* correspondente (Exemplo 63) foi também obtido com rendimento de 11%: p.f. 190-191°C. Análise calculada para $C_{28}H_{31}NO_4$: C, 75,48; H, 7,01; N, 3,14. Encontrado: C, 75,39; H, 7,16; N, 2,97. M/z calculado para $C_{28}H_{31}NO_4$: 445,2253. Encontrado: 445,2229.

EXEMPLOS 64 & 65

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-ciclopentil-1,3-di-hidro-1-etil-[1 α ,2 α (*E*),4 α]-2H-indol-2-ona (Exemplo 64) e 3-[[3-Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-ciclopentil-1,3-di-hidro-1-etil-[1 α ,2 α (*Z*),4 α]-2H-indol-2-ona (Exemplo 65)

O composto do título do Exemplo 11 (1,06g, 2,61 mmole), ciclopentanol (0,31 mL, 3,42 mmole) e trifetilfosfina (1,028 g, 3,92 mmole) foram combinados em 50 mL de tetra-hidrofurano numa atmosfera inerte e arrefecido a 0°C. A esta solução homogénea, de cor vermelha escura, foi adicionado dietilazodicarboxilato (0,62 mL, 3,94 mmole) usando uma seringa. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 72 horas. De seguida o solvente foi removido e o óleo laranja resultante foi purificado por cromatografia "flash" (éter etílico/hexano 1:1) para fornecer o isómero *E* (200 mg, rendimento de 16%) como uma espuma laranja (Exemplo 64). Análise calculada para $C_{30}H_{35}NO_4$: C, 76,08; H, 7,45; N, 2,96. Encontrado: C, 76,32; H, 7,39; N, 2,90. M/z calculado para $C_{28}H_{31}NO_4$: 445,2253. Encontrado: 445,2258.

O isómero *Z* correspondente (Exemplo 65) foi também obtido com rendimento de 66% (821 mg) como uma espuma laranja. Análise calculada para C₃₀H₃₅NO₄: C, 76,08; H, 7,45; N, 2,96. Encontrado: C, 76,07; H, 7,50; N, 3,00.

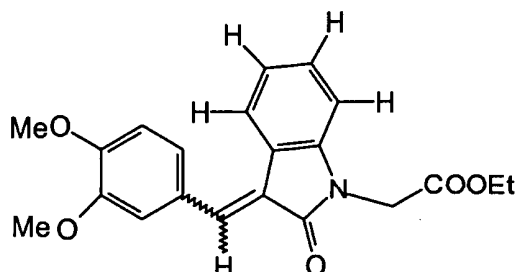
EXEMPLO 66

Ácido 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-bromo-2,3-di-hidro-2-oxo-[1 α ,2 α (*E*),4 α]-1H-indol-1-acético, éster etílico

O composto do título do Exemplo 16 (287,0 mg, 0,65 mmole) e cloroacetato de etilo (0,07 mL, 0,77 mmole) foram dissolvidos em 30 mL de DMF (dimetilformamida) em atmosfera inerte. A mistura reaccional foi arrefecida a 0°C e adicionou-se NaH (dispersão a 60% em óleo, 31,1 mg, 0,78 mmole). A mistura reaccional foi agitada durante 20 minutos a 0°C e de seguida deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi de seguida despejada em 100 mL de H₂O, extraída com porções de três x 100 mL de éter etílico, seca sobre MgSO₄, filtrada, e o solvente foi removido. A DMF resultante foi removida por destilação em aparelho de Kugelrohr e o óleo resultante foi purificado por cromatografia "flash" (éter etílico/hexano 1:1) para fornecer o composto do título (40 mg, rendimento de 12%) como um sólido amarelo: p.f. 141-143°C.

EXEMPLOS 67-68

Seguindo o método do Exemplo 66, os produtos seguintes foram preparados por reacção do cloroacetato de etilo com o oxindole apropriado em lugar do composto do título do Exemplo 16. O material de partida oxindole é conhecido na literatura. As linhas onduladas indicam que estes compostos podem existir quer como estereoisómeros *E* ou *Z*, tal como indicado abaixo.



Ex.	Estereoq.	p.f. (°C)	FM para Análise	Análise	C	H	N
67	E	143-144	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅	Calc:	68,65	5,76	3,81
				Encont:	68,21	5,59	3,98
68	Z	148-149	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅	Calc:	68,65	5,76	3,81
				Encont:	68,57	5,64	3,83

EXEMPLO 69

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-amino-1,3-dihidro-1-metil-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona

O composto do título do Exemplo 49 (446 mg, 1,06 mmole) e pó de ferro (355 mg, 6,36 mmole) foram combinados em 9 mL de etanol/água 1:1 e aquecidos a 96°C e arrefecido a 0°C em atmosfera inerte. A esta mistura amarela, heterogênea, foi adicionado 0,03 mL de HCl 12 N em 0,29 mL de etanol via seringa. A mistura reaccional foi agitada a 100°C durante 1 hora, sendo então adicionado 0,1 mL de solução de NaOH 1N até o pH ser igual a 8. O ferro foi filtrado através de uma camada de terra de diatomáceas (CELITE^(R)). A camada filtrante foi lavada com água e depois com acetato de etilo. As duas camadas foram então separadas, a camada orgânica foi lavada com água e de seguida com acetato de etilo. As duas camadas foram então separadas, a camada orgânica foi

lavada com 100 mL de solução de cloreto de sódio saturada, seca sobre MgSO_4 , filtrada, e evaporada até um óleo vermelho. O óleo cru foi purificado via cromatografia flash (éter etílico) para fornecer o composto do título (151 mg, 36% rendimento) como um pó vermelho: p.f. 170-172°C. M/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: 390,1943. Encontrado: 390,18906.

PREPARAÇÕES

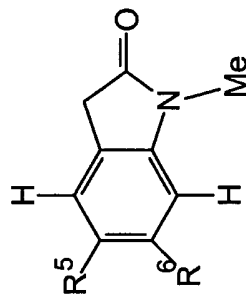
PREPARAÇÃO A

N-Metil-5-metoxiindole

5-Metoxiindole (450 mg, 2,76 mmole) e carbonato de potássio (585 mg, 4,23 mmole) foram combinados em 45 mL de acetona sob atmosfera inerte. A esta mistura branca, heterogênea, foi adicionado 0,33 mL de iodeto de metilo (5,30 mmole) via seringa. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 10 horas e depois a 75°C durante 3 horas. Foram de seguida adicionadas quantidades adicionais de carbonato de potássio e iodeto de metilo (290 mg e 0,11 mL, respectivamente), e a mistura reaccional foi agitada a 75°C durante mais 6 horas. A mistura reaccional foi então despejada em 300 mL de solução saturada de cloreto de sódio, e extraída com 3 x 200 mL de éter. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas, e o solvente foi removido até um óleo amarelo. Este foi purificado por cromatografia "flash" (éter etílico/hexano 3:1) para fornecer o composto do título (307 mg, rendimento de 63%) como cristais brancos: p.f. 93-94°C. M/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 177,0790. Encontrado: 177,08066.

PREPARAÇÕES B & C

Segundo o método da Preparação A, os produtos seguintes foram preparados por reação do oxindole apropriado com iodeto de metilo. Os oxindoles apropriados são conhecidos na literatura.



Prep.	R ⁵	R ⁶	P.f. (°C)	Para Form Ex. No.	FM para Análise	C	H	N	FM para m/z	m/z
B	H	OMe	96-98	36,37					C ₁₀ H ₁₁ NO ₂	Calc: 177,0790 Encontrado: 177,0781
C	OMe	OMe	117-118	38,39			63,76 63,36	6,76 6,52	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₃	Calc: 207,0895 Encontrado: 207,08961

Alberto Coelho

PREPARAÇÃO D

5-(N,N-Dimetil-sulfonamidil)oxindole

A uma suspensão de AlCl_3 (108g, 0,81 mole) em CS_2 (370 mL) foi adicionado cloreto de diemtilsulfamilo (17,2 mL, 0,16 mole), seguido de oxindole (17,6 g, 0,132 mole, ALDRICH). A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 4,5 horas. A solução de CS_2 foi decantada, deixando um sólido gomoso. O sólido foi raspado comm um banho de gelo triturado e agitado durante 30 minutos. O sólido foi filtrado para originar o composto do título (9,3 g, 39% de rendimento) como um sólido escuro: p.f. 208-215°C.

PREPARAÇÃO E

4-Metoxi-3-(4-fenil-buti-roxi)benzaldeído

Seguindo o método do Exemplo 64, o composto do título foi preparado a partir de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído (ALDRICH) e 4-fenil-1-butanol (ALDRICH). M/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 284,1412. Encontrado:284,1435.

PREPARAÇÃO F

2-(3-[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)]-4-metoxifenil)-2-hidroxietano

3-(exo-Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxibenzaldeído (tal como descrito em WO 87/06576 publicada em 5 de Novembro, 1987) (7,0 g, 28,4

mmole) foi dissolvido em 100 mL de tetra.hidrofurano sob atmosfera inerte e arrefecido a 0°C, sendo então adicionados de 10,42 mL de brometo de metilmagnésio 3,0 M em éter etílico via seringa. A mistura reaccional foi agitada a 0°C durante 1 hora e de seguida à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reaccional foi despejada lentamente numa mistura de 500 mL de solução saturada de cloreto de sódio e 500 mL de éter etílico. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas, e o solvente foi removido até se obter um óleo amarelo. Este foi purificado por cromatografia flash (hexano/éter etílico 2:1) para fornecer o composto do título (4,98 g, rendimento de 67%) como um sólido amarelo: p.f: 60-61,5°C. Análise calculada para C₁₆H₂₂O₃: C, 73,25; H, 8,45. Encontrado: C, 73,54; H, 8,59. M/z calculado para C₁₆H₂₂O₃: 262,1569. Encontrado: 262,1564.

PREPARAÇÃO G

Aceto-(3-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)]-4-metoxi)fenona

O composto do título da Preparação F (4,98 g, 19 mmole) e 27 mL de H₂O foram combinados e arrefecidos a 0°C. A esta suspensão amarela foi adicionado 2,17 mL de ácido sulfúrico concentrado. Acetona (103 mL) foi então adicionada e a mistura reaccional foi agitada a 0°C até ficar homogénea. Finalmente, foram adicionados 27,1 mL de reagente de Jones rapidamente com uma seringa, sendo então a mistura reaccional agitada a 0°C durante 15 minutos e à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reaccional foi de seguida despejada lentamente em 500 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi extraída com três porções de 300 mL de éter etílico e imediatamente a seguir uma só vez com

300 mL de CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas, e o solvente foi removido até se obter um óleo amarelo. O material cru foi recristalizado em 150 mL de hexano quente para originar o composto do título (4,19 g, rendimento de 85%) como cristais brilhantes de cor castanha: p.f. 95-97°C. Análise calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 73,82; H, 7,74. Encontrado: C, 73,73; H, 7,65. M/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 260,1412. Encontrado: 260,1404.

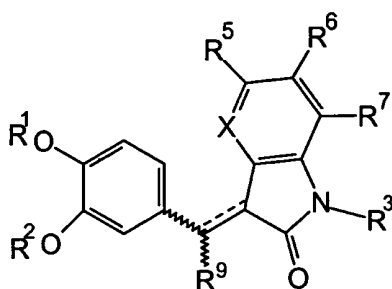
Lisboa, 29 de Março de 2001

Alberto Canelas

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

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da Fórmula:



I

em que X é N ou CR⁴;

R¹ é (C₁-C₄)alquilo ou fenil-(C₁-C₆)alquilo;

R² é fenil-(C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, ou (C₂-C₁₂)policicloalquilo;

Ou R¹ e R², tomados em conjunto representam uma ponte de etileno que forma um anel de 6 membros;

R³ é hidrogénio, (C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquiloxicarbonilo, (C₁-C₆)alquiloxilo, (C₁-C₆)alcoxicarbonil-(C₁-C₆)alquilo, -CONR¹⁰R¹¹; ou -(C₁-C₆)alquil-CONR¹⁰R¹¹;

R¹⁰ e R¹¹ são independentemente seleccionados de hidrogénio e (C₁-C₆)alquilo, ou R¹⁰ e R¹¹, tomados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel de pirrolidina ou de piperidina;

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente seleccionados de hidrogénio, halogénio, (C₁-C₈)alcoxilo, (C₃-C₇)cicloalcoxilo, hidroxilo, (C₂-C₆)aciloxilo, nitro, NR⁸R¹², SO₂NR⁸R¹², (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilcarbonilo, fenil-(C₁-C₆)alcoxilo, e (C₆-C₁₂)policicloalcoxilo ou alguma combinação de R⁴ e R⁵, R⁵ e R⁶, ou R⁶ e R⁷ os quais em conjunto formam -OCH₂O- ou -OCH₂CH₂O-, de tal modo que, quando considerados em conjunto com os carbonos aos quais estão ligados, formam,

respectivamente, um anel de 5- ou de 6-membros;

R^8 e R^{12} são independentemente seleccionados de hidrogénio e (C_1-C_8) alquilo, ou R^8 e R^{12} , e tomados em conjunto com o azoto ao qual eles estão ligados, formam um anel de pirrolidina ou de piperidina;

R^9 é hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo;

a linha a tracejado representa uma ligação dupla opcional; e

as linhas onduladas indicam que os compostos existem como estereoisómeros (*E*) e/ou (*Z*) quando a linha a tracejado é uma ligação dupla;

ou um sal farmacologicamente aceitável resultante.

2. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, em que:

R^1 é metilo ou etilo e R^2 é fenil- (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, ou (C_6-C_{12}) polícicloalquilo; ou

R^1 e R^2 , considerados em conjunto, representam uma ponte de etileno que forma um anel de 6 membros.

3. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, em que X é

CH ou N, R^1 é metilo, R^2 é norbornilo, R^3 é hidrogénio, metilo, etilo, $-COOC_2H_5$, $-CONH_2$, metoxilo ou $-CH_2COOC_2H_5$, R^6 é hidrogénio, bromo, cloro, amino, ou $-SO_2NH_2$, ou R^5 e R^6 em conjunto formam $-OCH_2O-$, R^7 é hidrogénio ou metilo.

4. Um composto de acordo com a Reivindicação 1 seleccionado do grupo consistindo de:

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (*E*),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-1-etil-[1 α ,2 α (*E*),4 α]-2H-indol-2-ona;

3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-1-metil-[1 α ,2 α (*Z*),4 α]-2H-indol-2-ona;

- 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-1,3-di-hidro-1-etil-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;
- 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-6-cloro-1,3-di-hidro-1-metoxi-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;
- 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-6-cloro-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
- 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-bromo-1,3-di-hidro-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
- 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-bromo-1,3-di-hidro-1-metil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
- 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-cloro-1,3-di-hidro-1-metil-[1 α ,2 α (Z),4 α]-2H-indol-2-ona;
- 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-5-ciclopentiloxi-1,3-di-hidro-1-etil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona;
- 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-6-metoxi-1,3-di-hidro-1-metil-[1 α ,2 α (E),4 α]-2H-indol-2-ona; e
- 3-[[3-(Biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]metileno]-2,3-di-hidro-N,N-dimetil-2-oxo-[1 α ,2 α (E),4 α]-1H-indole-5-sulfonamida.

5. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto ou sal resultante tal como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 4, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

6. Um composto ou sal derivado tal como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 4 para uso como medicamento.

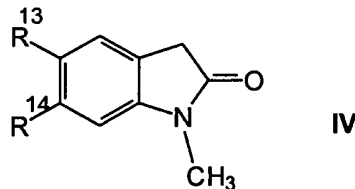
7. O uso de um composto ou sal resultante tal como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 4 no fabrico de um medicamento para tratamento de uma condição seleccionada de AIDS, asma, artrite reumatóide, osteoartrite, bronquite, doença obstrutiva crónica ds vias

respiratórias, psoríase, rinite alérgica, dermatite atópica, choque, e outras doenças inflamatórias num mamífero, incluindo um humano.

8. O uso de um composto ou sal derivado tal como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 4 no fabrico de um medicamento para inibir os efeitos da fosfodiesterase do tipo IV num mamífero, incluindo um humano.

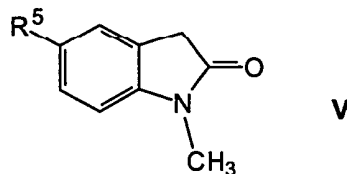
9. O uso de um composto ou sal derivado tal como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 4 no fabrico de um medicamento para tratamento de uma desordem num mamífero, incluindo um humano, cujo tratamento é efectuado ou facilitado por bloqueio da acção de fosfodiesterase do tipo IV.

10. Um composto de fórmula



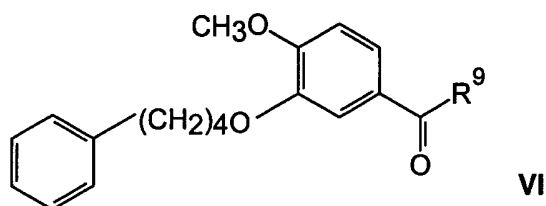
em que R¹³ e R¹⁴ são independentemente seleccionados de hidrogénio e metoxilo.

11. Um composto de fórmula:



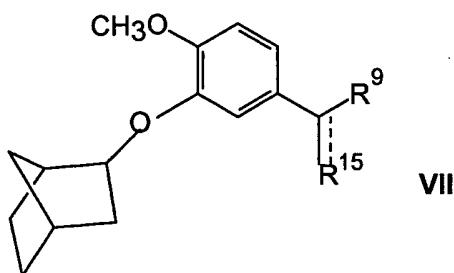
em que R⁵ é SO₂NR⁶R¹².

12. Um composto de fórmula



em que R^9 é hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo.

13. Um composto de fórmula



em que R^9 é hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo, R^{15} é oxigénio ou hidroxilo, e a linha a tracejado representa uma ligação dupla quando R^{15} é oxigénio.

Lisboa, 29 de Março de 2001

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