

(11) *Número de Publicação:* PT 90602 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D209/28 A

C07C083/10 B

A61K031/405 B

A61K031/16 B

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

(22) *Data de depósito:* 1989.05.18

(30) *Prioridade:* 1988.05.19 US 196584

(43) *Data de publicação do pedido:*  
1989.11.30

(45) *Data e BPI da concessão:*  
03/94 1994.03.15

**(73) Titular(es):**

WARNER-LAMBERT COMPANY  
201 TABOR ROAD, MORRIS PLAINS NEW JERSEY  
07950 US

**(72) Inventor(es):**

DANIEL LEE FLYNN US  
WIACZESLAW ANTIN CETENKO US  
DAVID THOMAS CONNOR US  
JAGADISH CHANDRA SIRCAR US

**(74) Mandatário(s):**

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA  
RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE HIDROXAMATO DE RESÍDUOS ACILO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES SELECIONADOS POSSUINDO ACTIVIDADE DE INIBIÇÃO DE CICLOOXIGENASE E DE 5-LIPOXIGENASE

(57) *Resumo:*

[Fig.]

10

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 90 602**


**REQUERENTE:** WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América.

**EPÍGRAFE:** " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE HIDROXAMATO DE RESÍDUOS ACILO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROÍDES SELECIONADOS POSSUINDO ACTIVIDADE DE INIBIÇÃO DE CICLOOXIGENASE E DE 5-LIPOXIGENASE".

**INVENTORES:** Wiaczeslaw Antin Cetenko, Daniel Lee Flynn, David Thomas Connor e Jagadish Chandra Sircar

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

Estados Unidos da América em 19 de Maio de 1988, sob o nº. 196,584.

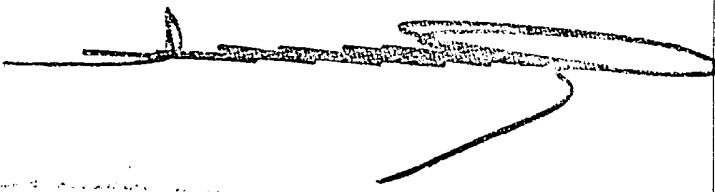


Descrição da patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: Wiaczlaw Antin Cetenko, Daniel Lee Flynn, David Thomas Connor e Jagadish Chandra Sircar, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE HIDROXAMATO DE RESÍDUOS ACILO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES SELECIONADOS POSSUINDO ACTIVIDADE DE INIBIÇÃO DE CICLOOXIGENASE E DE 5-LIPOXIGENASE"

Descrição

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

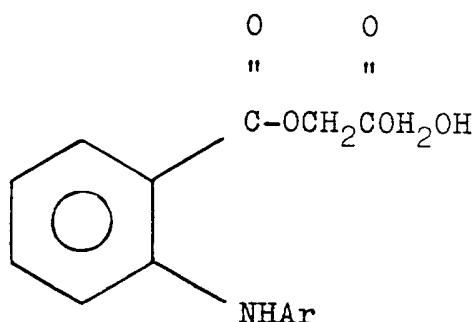
A presente invenção refere-se a novos análogos de hidroxamato de resíduos acilo de substância(s) antiinflamatória(s) não esteróide(s) seleccionada(s) (S(s) AINE). Estas S(s) AINE incluem a indometacina e os seus análogos de Patente dos E.U. Nº 3 161 654; o sulindac e seus análogos da Patente dos E.U. Nº 3 654 349; o tolmetin



e seus análogos da Patente dos E. U. Nº 3 752 826; e o furofenac e seus análogos da Patente dos E.U. Nº 4 029 811; o fentiazac e seus análogos da Patente dos E.U. Nº 3 476 766; o clidnac e seus análogos da Patente dos E.U. Nº 3 565 943; o quentorolac da Patente dos E.U. Nº 4 089 969; o oxepinac da Patente Britânica Nº 1 476 214; o fenclorac da Patente dos E.U. Nº 3 864 384; o lonazolac da Patente dos E.U. Nº 4 146 721; o ácido metiazinico das Patentes dos E.U. Nºs 3 455 917, e 3 424 748; o clopirac da Patente Belga Nº 777 207; a clometacina da Patente Britânica Nº 1 260 868; o etodolac da Patente dos E.U. Nº 3 939 178; o indoprofen da Patente Britânica Nº 1 344 663; o piroprofen da Patente dos E.U. Nº 3 641 040; o carprofen da Patente dos E.U. Nº 3 896 145; o oxaprozin da Patente dos E.U. Nº 3 578 671; o pranoprofen da patente dos E.U. Nº 3 931 205; o suprofen da Patente dos E.U. Nº 4 035 376; o mioprofen da Patente dos E.U. Nº 3 978 071; o tioxaprofen da Patente dos E.U. Nº 3 933 840; o furaprofen da Patente Alemã Nº DE 3026402 ou o furobufen da Patente dos E.U. Nº 3 728 349 ou o diclofenac da Patente dos E.U. Nº 3 558 690; e o ácido buclócico da Patente dos E.U. Nº 3 754 021,

As patentes acima são todas incorporadas por referência.

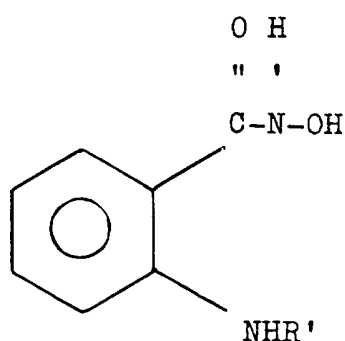
Era já conhecido que derivados do ácido antranílico da série do ácido fenâmico incluíam os compostos genéricos da Patente Britânica Nº 989 951 ou fórmula



em que Ar é *a, a, a*-trifluoro-*m*-tolilo; 2,3-xililo, ou 2,6-dicloro-*m*-tolilo, também na Patente dos E.U. Nº 3 852 333.

Destes, encontram-se descrições de ácido hidroxâmico do resíduo de acetilo da indometacina na Patente dos E.U. Nº 3 624 103 e do diclofenac nas Patentes dos E.U. Nºs 4 092 430 e 4 173 577. Contudo, não se encontra qualquer referência a outros ácidos hidroxâmicos de indometacina e de diclofenac que possuam a actividade dos compostos da presente invenção.

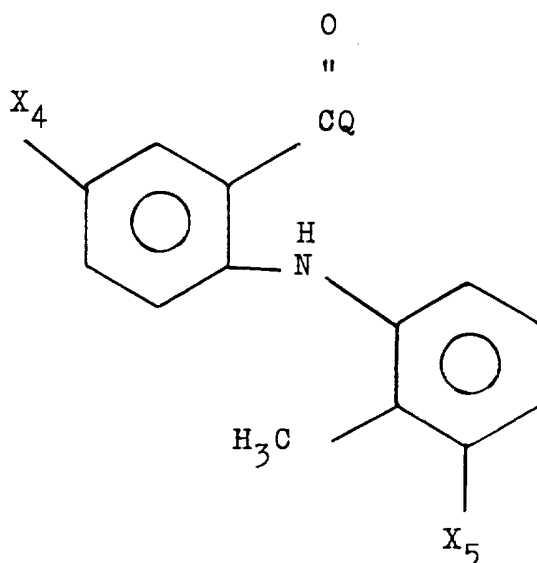
Entre os ácidos aminobenzidroxâmicos relacionados também são anteriormente conhecidos os compostos da fórmula



em que R' é um radical de hidrocarboneto gordo saturado; fenil, fenilalquilo, em que os anéis são opcionalmente substituídos por alquilo inferior ou alcoxi; ou um grupo heterocíclico aromático. Esta divulgação encontra-se no Pedido de Patente Japonesa 24578/67 depositado a 2 de Abril de 1964 por Takeda Chemical Industry Co., Ltd. como um derivado aná-

gésico do ácido o-aminobenzidroxâmico que tem uma toxicidade mais reduzida e uma actividade analgésica, antitárrica e antipirética,

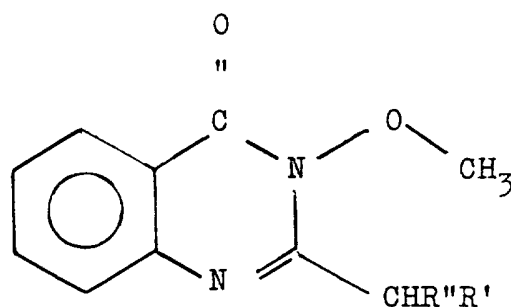
Outras divulgações referidas incluem a Patente dos E.U. Nº 4 029 815 para compostos da fórmula



em que  $X_5$  é trifluorometilo, difluorometilo ou nitro,  $X_4$  é H, Br, Cl ou nitro e Q pode ser NHOH. Estes compostos tem utilidade como agentes antidiarreicos.

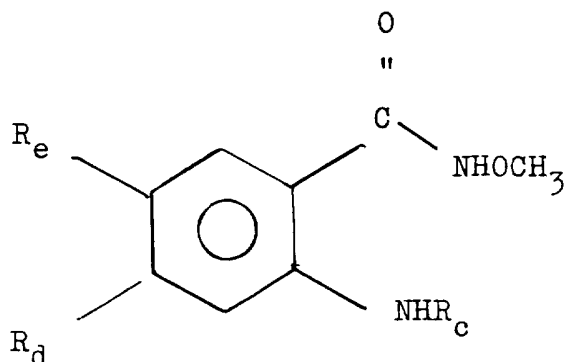
Derivados do ácido fenâmico seleccionados tem um substituinte derivado do ácido hidroxâmico encontram-se referidos no pedido de patente nos E.U. relacionado com o presente como o Número de Série 134725.

Os éteres o-aminobenzidroxâmicos-O-metílicos ciclizados da fórmula



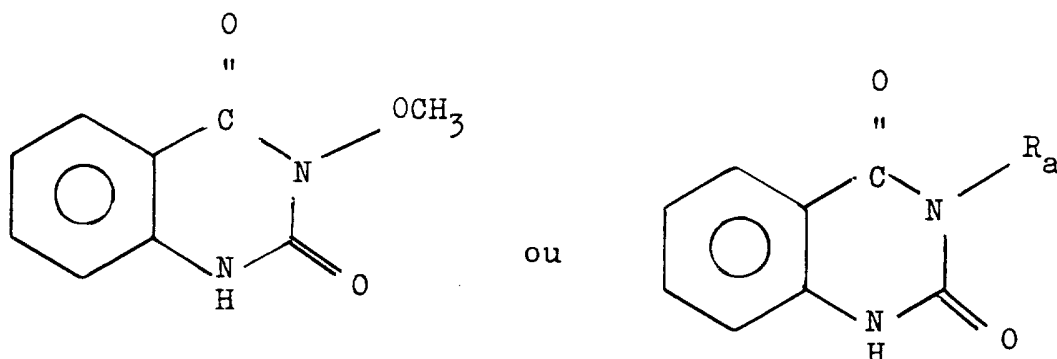
em que R'' é alquilo, aralquilo ou uma cadeia lateral básica e R' é H, Cl ou Br; são descritos por Wolf, E. e Kohl, H. in "Cyclisierungsreaktionen von am Aminostickstoff Substituierten o-Aminobenzhydroxamsäure-O-methylesteren", Ann. Chem. Liebigs, 1975, 1245-1251.

Wolf e Kohl também descrevem um intermediário derivado do ácido hidroxâmico a partir do qual é feito o éter o-amino-benzidroxâmico-O-metílico. O intermediário é

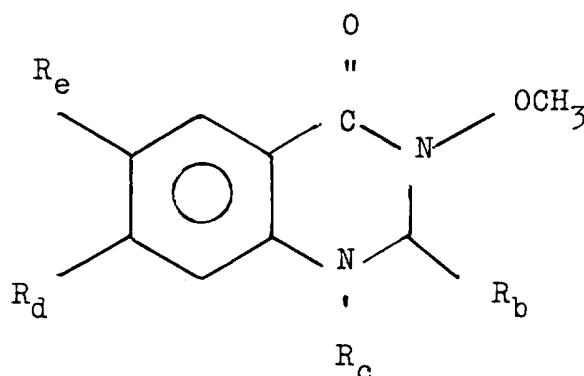


em que R<sub>c</sub>, R<sub>e</sub> e R<sub>d</sub> possuem os significados definidos seguidamente.

Outros ácidos o-aminobenzidroxâmicas ciclizados descritos são



em que  $R_a$  é  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}(\text{p})\text{NO}_2(\text{m})$  e com a sugestão de que  $R_a$  pode também ser  $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3(\text{p})$ ; e



em que  $R_b$  é H ou fenilo;  $R_c$  é H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}(\text{p})$ ,  $\text{CH}_2\text{H}_4\text{Cl}(\text{p})$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$  ou  $\text{CH}_3$ ;  $R_e$  é H ou  $\text{NO}_2$ ; e  $R_d$  é H ou Cl. No entanto, Wolf e Kohl não apresentam actividade para estes compostos ciclizados e, para além disso não tornam óbvia a presença invenção.

Dum modo mais geral, os derivados do ácido hidroxâmico são apresentados nas Publicações de Pedido Europeu Nº. 0 196 184 e particularmente por inalação, uma eficácia oral e com uma surpreendente longa duração de acção. Contudo, estes sistemas de anel de arilo não estão de modo nenhum relacionados com os presentes compostos tipo SAINE.



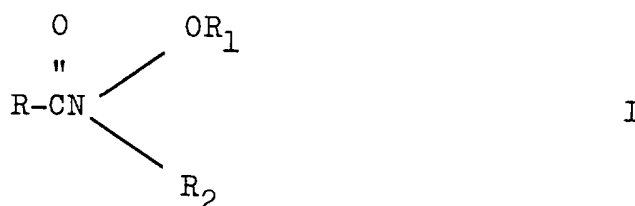
~~CONFIDENTIAL~~

Duas apresentações por Summers et al. (1), J. Med. Chem., 1987, 30, 574-80 e 2121-2126 e (2) In vivo Characterization of Hydroxamic Acids Inhibitors of 5-Lipoxygenase apresentado numa sessão de Posters numa reunião de National ACS (New Orleans) em Setembro de 1987 (Abstract) apresenta ácidos hidroxâmicos como inibidores de 5-lipoxygenase; contudo, as apresentações não se estendem para além de exemplos representativos muito limitados que não incluem quaisquer derivados que tenham os resíduos acilo seleccionados da presente invenção.

Assim a presente invenção refere-se a novos derivados de SAINES seleccionados e aos seus sais de adição de ácido ou de bases farmacologicamente aceitáveis, a composições farmacêuticas para o tratamento de alergia, psoríase, inflamação, artrite, dor e prurido, e a métodos para tal tratamento.

#### RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um novo composto da fórmula (I)

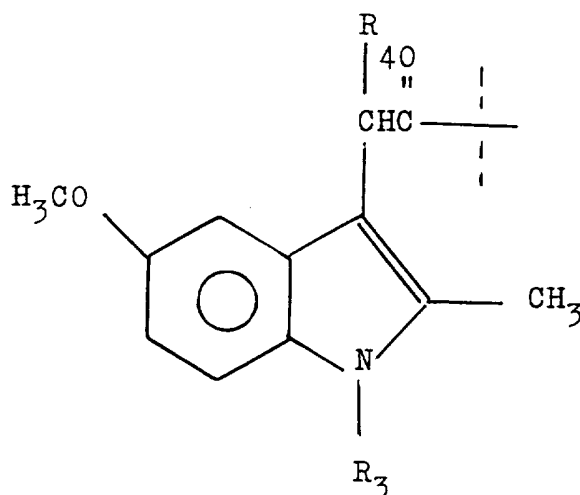


e aos seus sais de adição de ácido e de bases farmacologicamente aceitáveis em que

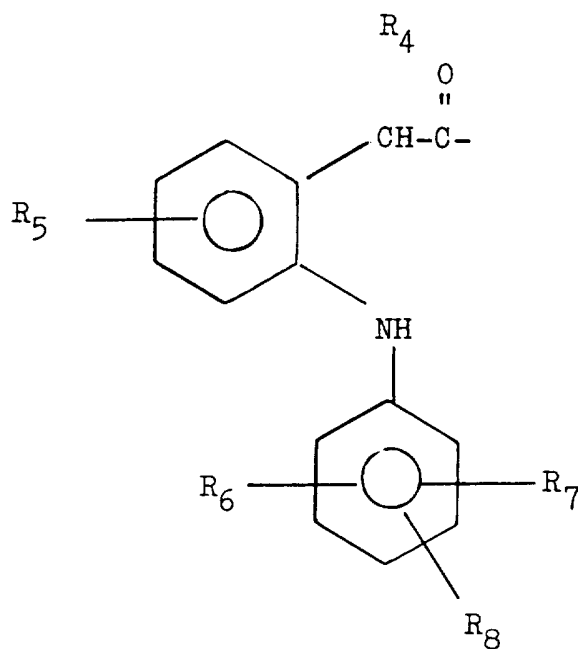
O  
"

- (i) R é um resíduo de acilo de um anti-inflamatório não esteróide (AINE) seleccionado;
- (ii) R<sub>1</sub> é hidrogénio, alquilo inferior ou acilo; e
- (iii) R<sub>2</sub> é H, alquilo inferior, cicloalquilo com de três a doze átomos de carbono dos quais três a sete áto-

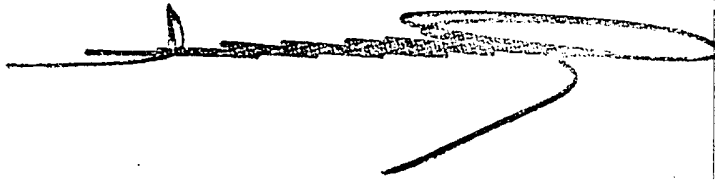
mos de carbono são membros de um anel, arilo, arilal-  
quilo ou heteroarilo com a condição geral de que quan-  
do o resíduo de acilo é da fórmula



em que  $R_4$  é hidrogénio ou alquilo inferior, então  $R_3$  é  
hidrogénio, fenilmetilo, alilo, vinilo, isopropenilo,  
benzoilo, clorobenzoilo, metoxibenzoilo ou tiometilbenzoilo;  
e quando o resíduo acilo é da fórmula



em que  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  e  $R_8$  são independentemente uns dos outros  
H, cloro, fluor ou bromo, alquilo inferior, alcoxi inferior  
ou trifluorometilo mas quando  $R_4$  é hidrogénio então não são



todos hidrogénio; e  $R_4$  toma de outro modo independentemente um dos significados anteriormente definidos; então  $R_1$  e  $R_2$  não podem ser ambos hidrogénio.

A presente invenção refere-se também a uma composição farmacéutica para o tratamento de condições afectadas positivamente pela inibição de 5-lipoxigenase e/ou de ciclooxigenase por um novo composto da fórmula (I) como definido acima; e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Para além disso, a presente invenção também proporciona um método de uso para uma composição farmacéutica de um composto da fórmula (I), como definido atrás, ou de um seu sal de adição de ácido ou de base fisiologicamente aceitável para ser utilizado no tratamento de uma condição que é efectada positivamente pela inibição das enzimas lipogenase e ciclooxigenase do metabolismo do ácido araquidónico de mamíferos, incluindo o homem, método este que compreende a inibição de tais enzimas por administração a um mamífero de uma quantidade de qualquer um desses compostos ou sais inibidora de lipoxigenase e ciclooxigenase sob a forma de dose unitária, e o uso de qualquer destes compostos ou sais na produção de agentes inibidores de lipoxigenase e/ou de ciclooxigenase.

Para além disso, a presente invenção também proporciona qualquer composto ou composição da fórmula I ou de um seu sal fisiologicamente aceitável, para uso como agente terapêutico ou profilático médico, para métodos de tratamento médico terapêutico ou profilático por administração a um mamífero de uma quantidade eficaz para terapêutica ou profilaxia médica de qualquer destes compostos ou sais, e para o uso de qualquer destes compostos ou sais na produção de agentes médicos terapêuticos ou profiláticos. Os tipos de terapia e profilaxia médica pertinentes para a utilização anterior e nesse caso naqueles

sentido que compreende parte da presente invenção são elaborados a título de exemplo nos parágrafos seguintes que não tem a intenção de ser considerados como limitando de qualquer modo o âmbito destes aspectos da referida invenção.

#### DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Nos compostos da fórmula I o termo "alquilo inferior" possui um significado que inclui um grupo alquilo linear ou ramificado que tem de um a seis átomos de carbono, tal como, por exemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo ou hexilo e os seus isómeros.

Alcoxi inferior é O-alquilo ou de desde um até quatro átomos de carbono como definido atrás para "alquilo inferior".



Acilo é um -C-alquilo inferior ou -C-fenilo opcionalmente substituído por um alquilo inferior, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, hidroxilo ou alcoxi inferior; e em que o alquilo inferior possui o significado definido acima.

Cicloalquilo de desde três até dez átomos de carbono tendo desde três a seis átomos de carbono no anel inclui ciclopropilo, ciclobutilo, metilciclotritilo, etilciclobutilo, dimetilciclobutilo, ciclopentilo e semelhantes.

Arilo ou radical aromático é fenilo não substituído e substituído com desde um até três substituintes seleccionados do grupo constituído por hidroxilo, alcoxi inferior, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, alquilo inferior, CN,  $-S(O)_n$ -alquilo inferior em que n é como definido atrás,  $NO_2$  ou  $NR_9R_{10}$  em que  $R_9$  e  $R_{10}$  são indepen-

dentemente em que hidrogénio ou alquilo inferior.

Um aralquilo é um arilo como definido atrás ligado por meio de um alquilenilo inferior em que o alquilenilo, de cadeia linear ou ramificada, possui de dez a um até quatro átomos de carbono tal como metilenilo, 1,2-etilenilo, 1,1-tilenilo, propilenilo e semelhantes.

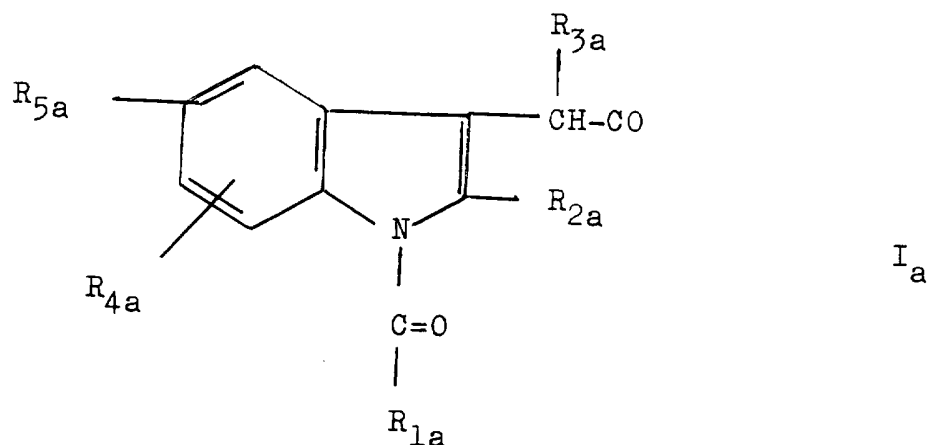
Os heterocíclicos incluem derivados de furano, tiofeno, pirrolo, piperidina, di-hidrofurano, piridina, tiazol, piperazina, oxazolo, benzofurano, tetra<sup>2</sup>-hidroquinolina, quinolina, indolo, di-hidroindolo, benzotiofeno, di-hidrobenzotiofeno, benzoxazolo e anéis heterocíclicos semelhantes.

Os grupos cicloalquilo e os grupos cicloalquilicos fundidos podem ser mono ou policíclicos e contém desde três até vinte átomos de carbono. Estes grupos incluem ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, bornilo, norbornilo, indanilo e semelhantes que são opcionalmente substituídos por alquilo inferior até um total de doze átomos de carbono.

A expressão "sais fisiologicamente aceitáveis" tem por significado ser sinónimo de sais farmacologicamente aceitáveis na presente invenção.

Um resíduo acilo dos SAINES seleccionados é RCO da fórmula (a)

(a)




em que

R<sub>1a</sub> é seleccionado de entre o grupos constituido por benzeno, naftaleno, bifenilo e radicais benzeno. naftaleno e bifenilo substituido nos quais o referido substituinte é seleccionado de entre o grupo constituido por halogéneo, alquilo inferior, alquil-tio inferior, alcoxi inferior, trifluorometilã, fenoxi, alquifenoxi inferior, alcoxifenoxi inferior, halogenofenoxi, trifluoroacetilo, difluoroacetilo, monofluoroacetilo, dialquil-sulfamilo inferior, alcanoilo inferior, dialquil-carboxamido inferior, ciano, carbalcoxi inferior, trifluorometiltio, alquil-sulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, benziltio, alquilbenziltio inferior, alcoxibenziltio inferior, halogenobenziltio, mercapto, nitro, amino, dialquilamino inferior, alquilamino inferior, alcanoilamino inferior, hidroxilo, alcanoiloxi inferior, trifluoroacetoxi, difluoroacetoxi, monofluoroacetoxi, benziloxi, alquilbenziloxi inferior, alcoxibenziloxi inferior e halogenobenziloxi:

R<sub>2a</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alcenilo inferior e alquilo inferior;

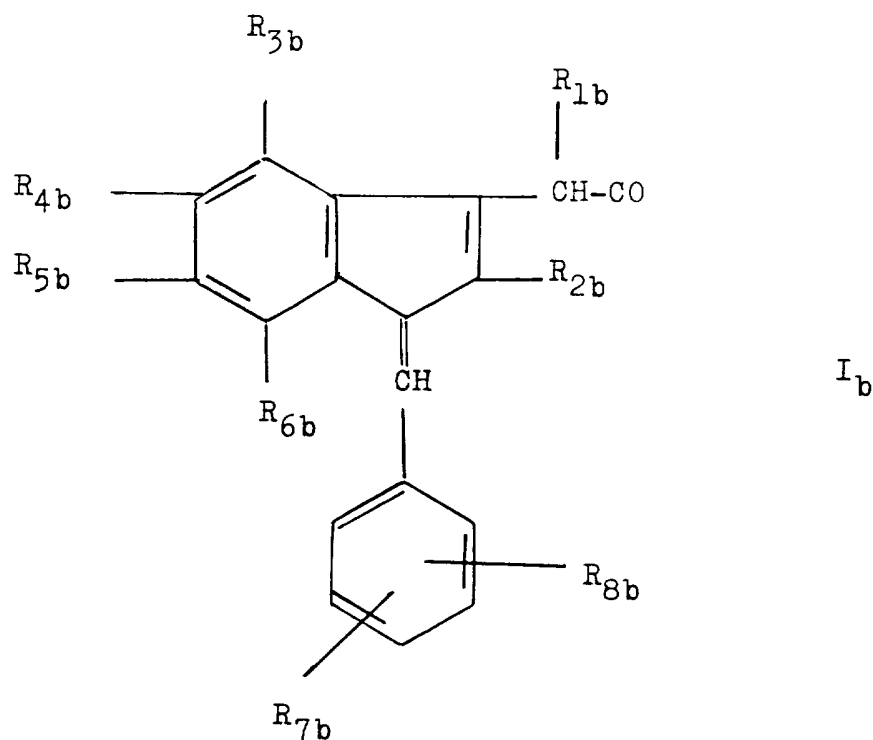
R<sub>3a</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;

  
R<sub>4a</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor e trifluorometilo;

R<sub>5a</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alcanoil-amino inferior, alcanoil inferior, alquilamino inferior, bis (hidroxi-alquilo)amino inferior, 1-pirrolidino, 4-metil-1-piperazinilo, 4-morfolinilo, ciano, amino-alquilo inferior, dialquilamino inferior, alquilo inferior, trifluormetilo, halogénio, dialquil-sulfamilo inferior, benziltio, alquilbenziltio inferior, alcoxi benziltio inferior, halogeno-benziltio inferior, benziloxi, alquilbenziloxi inferior, alcoxi benziloxi inferior, halogeno benziloxi, alcenilo inferior, alceniloxi inferior, 1-azabicyclopropilo, ciclopropil-alcoxi-metoxi inferior e ciclobutil-alcoxi-metoxi inferior,

(O composto especialmente preferido da presente invenção é o composto da fórmula I<sub>a</sub> em que RCO é o resíduo acilo do ácido 1-(4-clorobenzoilo)-2-metil-5-metoxi-3-indolo-acético).

(b)



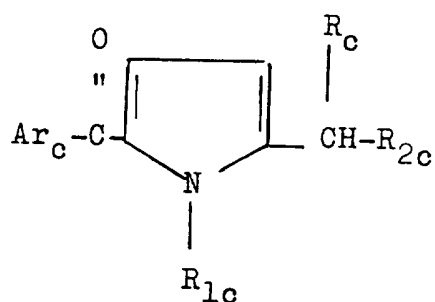
em que:

- R<sub>1b</sub> é hidrogénio, alquilo inferior ou alquilo inferior halogenado;
- R<sub>2b</sub> é hidrogénio ou alquilo;
- R<sub>3b</sub> ' R<sub>4b</sub>, R<sub>5b</sub> e R<sub>6b</sub> são cada um hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, dialquilamino-alquilo ambos inferiores, sulfamido, alquiltio inferior, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, halogéneo, carboxilo, carbalcoxi inferior, carbamido, halogenoalquilo, cicloalquilo ou cicloalcoxi;
- R<sub>7b</sub> é alquiltio inferior, alquilsulfinilo ou alquilsulfonilo;
- R<sub>8b</sub> é hidrogénio, halogénio, hidroxilo, alcoxi ou haloalquilo.

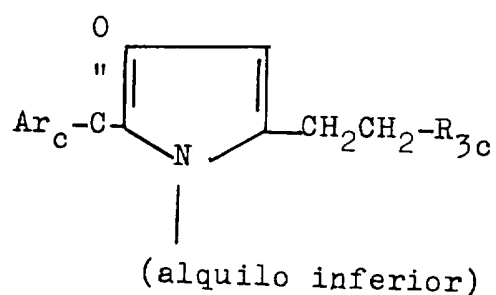


(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido no grupo (b) é o composto em que RCO é I<sub>b</sub> em que R<sub>1b</sub> em que R<sub>1b</sub> é hidrogénio; R<sub>2b</sub> é metilo; R<sub>3b</sub> é hidrogénio; R<sub>4b</sub> é fluor; R<sub>5b</sub> é hidrogénio; R<sub>6b</sub> é hidrogénio; R<sub>7b</sub> é p-metilsulfinilo; e R<sub>8b</sub> é hidrogénio.)

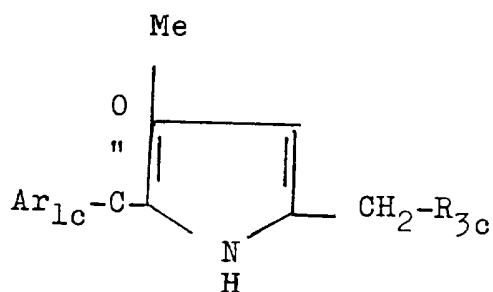
(c)



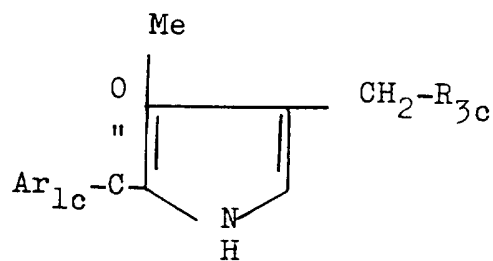
I<sub>ca</sub>



I<sub>cb</sub>

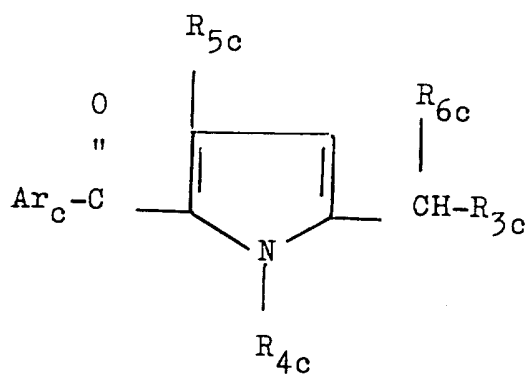


I<sub>cc</sub>



I<sub>cd</sub>

e

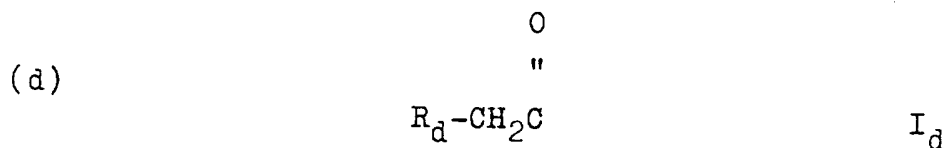


I<sub>ce</sub>

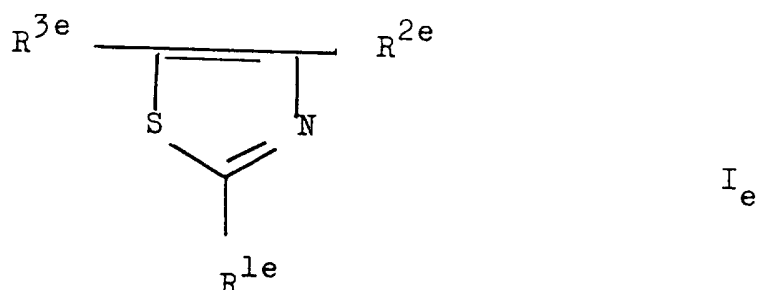
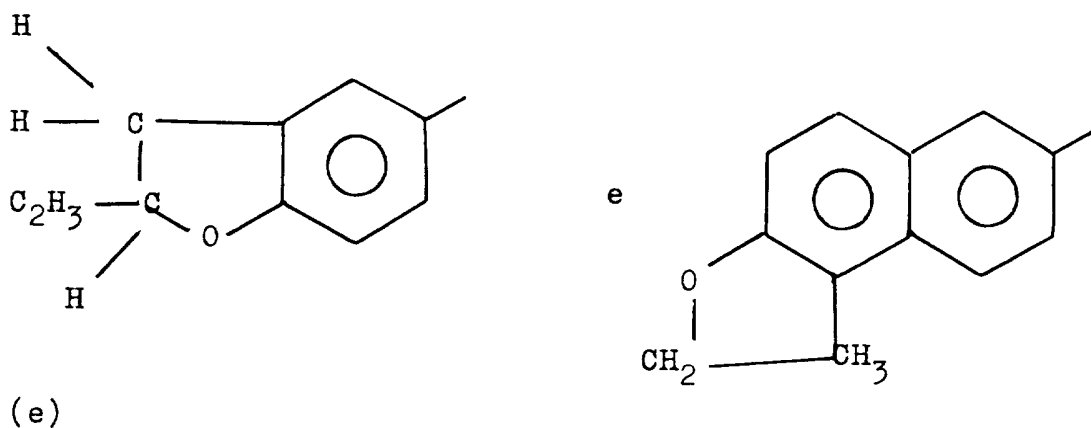
em que

- $A_{rc}$  representa um membro seleccionado do grupo constituido por fenilo, tienilo, 5-metiltienilo, fenilo monossustituído, fenilo dissustituído e fenilo trissustituído, sendo cada substituinte dos referidos grupos fenilo substituidos um membro seleccionado do grupo constituido por halo, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, nitro, amino, metiltio e ciano;
- $A_{lc}$  representa um membro seleccionado do grupo constituido por fenilo, fenilo monossustituído, fenilo dissustituído e fenilo trissustituído, sendo cada substituinte dos referidos grupos fenilo substituidos um membro seleccionado do grupo constituido por halogénio, alquilo inferior e alcoxi inferior;
- $R_c$  representa um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;
- $R_{lc}$  representa um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio, alquilo inferior e benzilo;
- O  
"
- $R_{2c}$  representa C-;
- O  
"
- $R_{3c}$  representa C-;
- $R_{4c}$  representa alquilo inferior;
- $R_{5c}$  representa alquilo inferior; e
- $R_{6c}$  representa um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior.

(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido no grupo (c) é o composto em que RCO é o resíduo acilo do ácido 5-(4-metilbenzoilo)-1-metilpirrolo-2-acétito.)



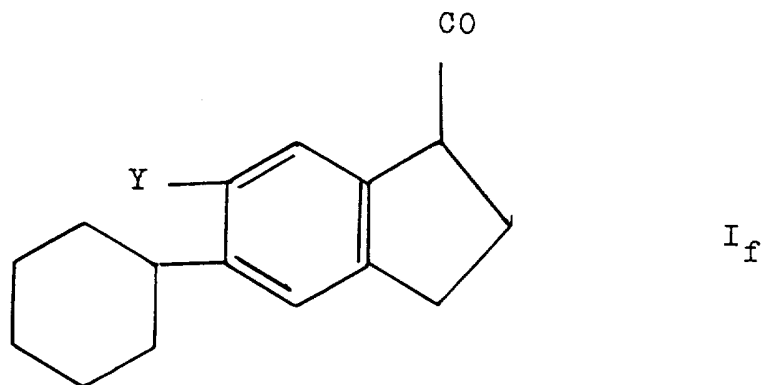
em que R<sub>d</sub> representa um grupo seleccionado de:



em que R<sup>1e</sup> e R<sup>2e</sup> são cada um radicais do grupo constituido por tienilo, furilo, naftilo, fenilo e fenilo que contém de um a dois substituintes do grupo constituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, cloro, bromo, fluoro, dialquil-amino inferior, nitro, amino e trifluorometilo, e em que R<sup>3e</sup> é um radical do grupo constituido por -CH<sub>2</sub>-CO, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO e -CH(CH<sub>3</sub>)-CO,

(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido no grupo (e) é o composto em que RCO é I<sub>e</sub> em que R<sup>1e</sup> é fenilo, R<sup>3e</sup> é -CH<sub>2</sub>CO- e R<sup>2e</sup> é p-clorofenilo).

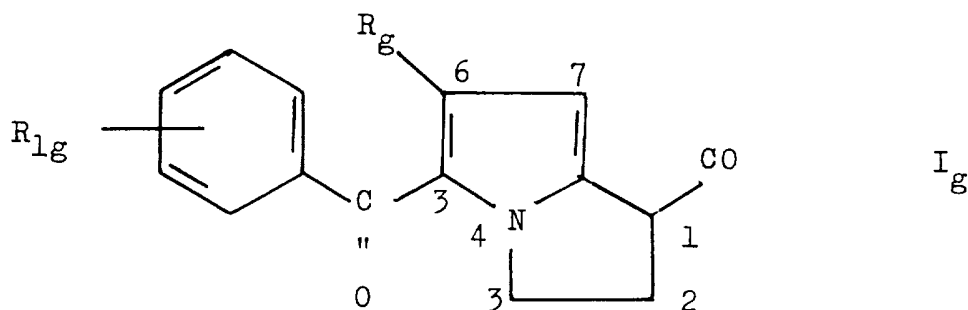
(f)



em que Y é hidrogénio, cloro, bromo, fluoro, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, mercapto, ciano, nitro, amino ou alquiltio inferior.

(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido no grupo (f) é o composto em que RCO é o resíduo acilo do ácido (+)-6-cloro-5-ciclohexilo-1-indanocarboxílico.)

(g)

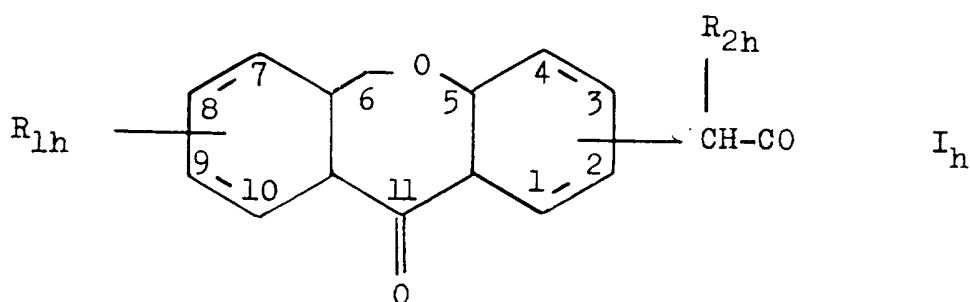


em que R<sub>g</sub> representa hidrogénio ou um grupo alquilo inferior que tem de um até quatro átomos de carbono e R<sub>1g</sub> representa hidrogénio, um grupo alquilo inferior que tem de um a

quatro átomos de carbono, um grupo alcoxi inferior que tem de um a quatro átomos de carbono, cloro, fluoro ou bromo sendo a substituição de  $R_{1g}$  na posição orto, meta ou para do grupo aroílo.

(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido no grupo (g) é o composto em que RCO é o resíduo acilo do ácido-5-benzoilo-1,2-di-hidro-3H-pirrólo[1,2-a]pirrólo-1-carboxílico).

(h)

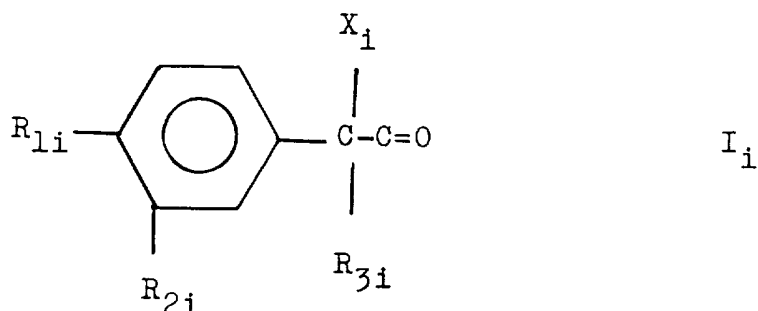


em que

$R_{1h}$  representa um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo trihalometilo ou alcoxi inferior:

$R_{2h}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior

(i)



em que

$R_{1i}$  é um membro seleccionado do grupo constituido por cicloalquilo com cinco a sete átomos de carbono e cicloalquilo substituido por alquilo inferior;

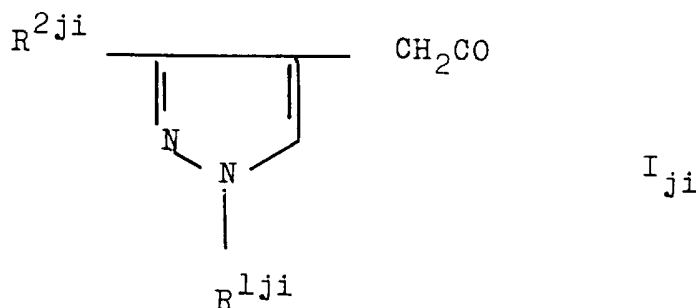
$R_{2i}$  é um membro seleccionado do grupo constituido por halogénio, nitro, ciano, trifluorometilo e alquil-sulfonilo inferior;

$R_{3i}$  é hidrogénio

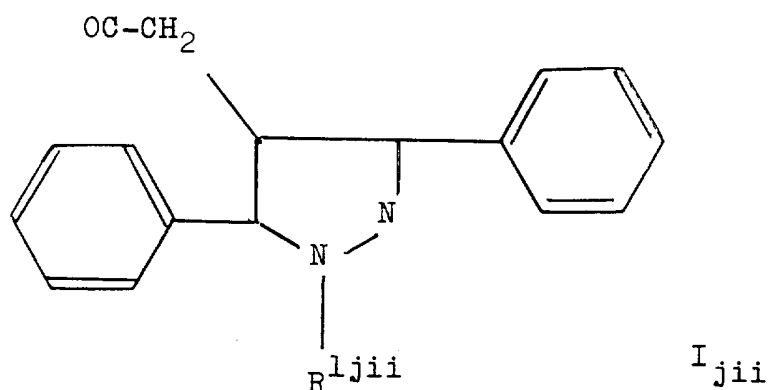
$X_i$  é halogénio.

(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido no grupo (1) é o composto em que RCO é o resíduo de acilo do ácido  $\alpha, \omega$ -dicloro-p-ciclohexilfenilacético).

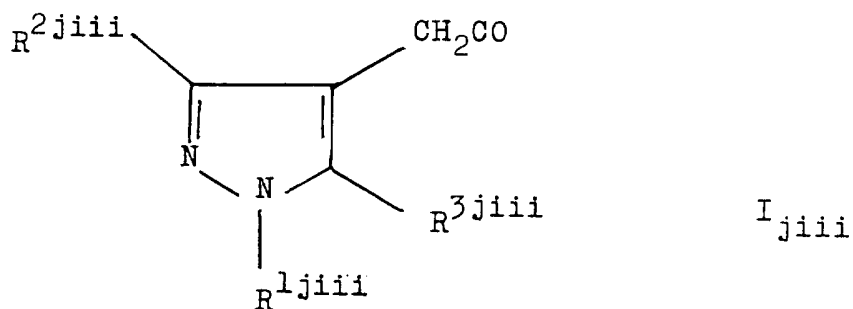
(j)



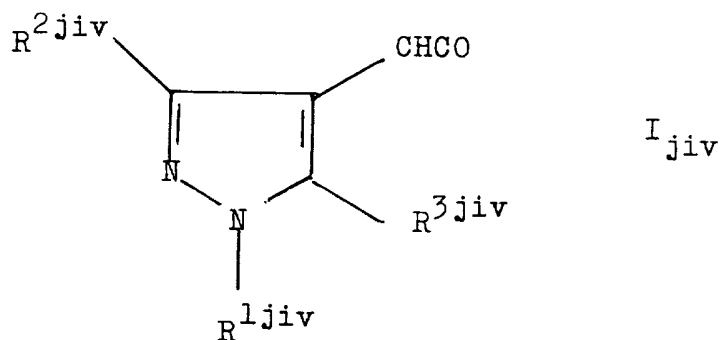
em que  $R^{1ji}$  e  $R^{2ji}$  são seleccionados do grupo constituido por fenilo, halofenilo, alquilfenilo inferior, dimetilfenilo, alcóxifenilo inferior, dimetoxifenilo, alquilmercaptifenilo inferior, trifluorometilfenilo, furilo, tienilo e naftilo com a ressalva de pelo menos um dos grupos  $R^{1ji}$  e  $R^{2ji}$  é fenilo ou fenilo substituido;



em que  $R^{1jii}$  é hidrogénio, alquilo inferior, fenilo, fenilo monossustituído com alquilo inferior, alcoxi inferior ou halogénio, naftilo, Benzilo ou benzilo em que o seu anel fenilo é monossustituído por alcoxi inferior ou halogénio;



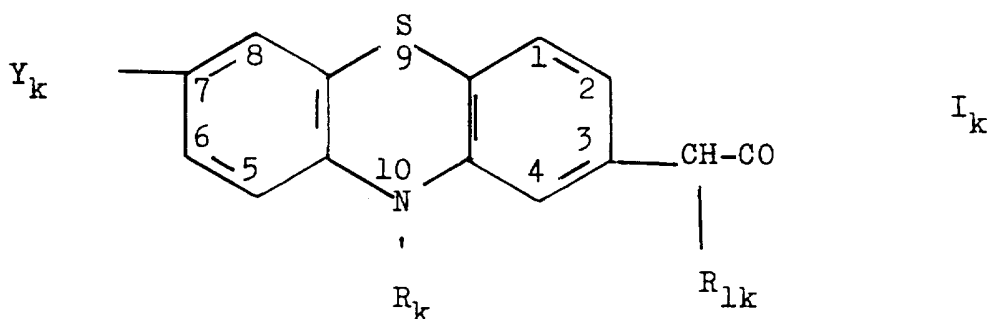
em que  $R^{1jiii}$  é fenilo;  $R^{2jiii}$  é fenilo, p-halogenofenilo; p-metilfenilo ou furilo;  $R^{3jiii}$  é hidrogénio, fenilo ou furilo;  
ou



em que  $R^{1jiv}$  é fenilo,  $R^{2jiv}$  é fenilo, p-halogenofenilo ou p-metilfenilo e  $R^{3jiv}$  é hidrogénio ou fenilo.

(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido no grupo (j) é o composto em que RCO é o resíduo acilo do ácido l-fenil-3-(p-clorofenil)pirazol-4-il-acético,)

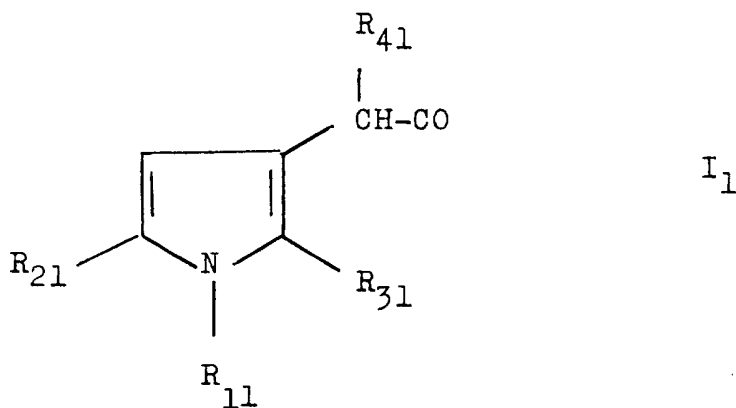
(k)



em que  $R_k$  representa hidrogénio ou metilo,  $R_{1k}$  representa hidrogénio, metilo ou etilo e  $Y_k$  representa hidrogénio, halogénio ou alquilo ou alcoxi de 1 até 4 átomos de carbono.

(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido no grupo (k) é o composto que tem  $I_k$  em que  $R_k$  é hidrogénio ou metilo,  $R_{1k}$  é hidrogénio, metilo ou etilo e  $Y_k$  é hidrogénio ou metoxiw e de todos o mais preferido é o que tem  $I_k$  em que  $R_k$  é metilo,  $R_{1k}$  é hidrogénio a  $Y_k$  é hidrogénio.)

(l)

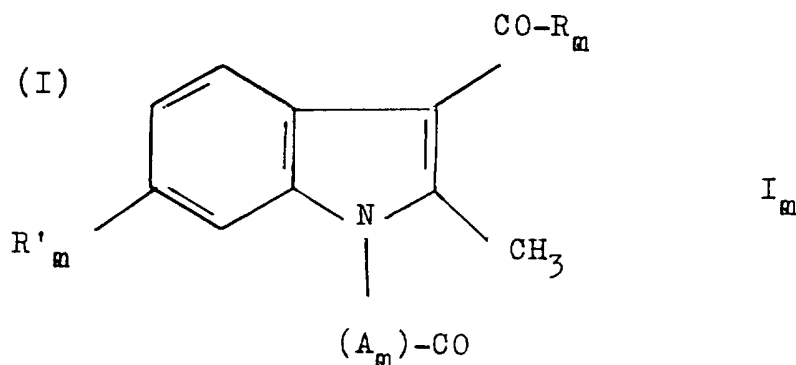




em que  $R_{11}$  é um alquilo inferior ou um alquilo inferior substituído por cicloalquilo de desde três a 12 átomos de carbono que tem de três a sete átomos de carbono de anel, alcenilenilo inferior, alcinilenilo inferior, arilo, benzoilo, benzoilo substituído por halogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior ou heterociclo, tal como morfolinilo piperidinilo, furanilo e tiofenilo;  $R_{2e}$  e  $R_{3e}$  são iguais ou diferentes e são alquilo inferior ou arilo e  $R_{4e}$  é hidrogénio ou alquilo inferior.

(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido no grupo (1) é o composto em que RCO é o grupo I, em que  $R_{21}$  e  $R_{31}$  são  $CH_3$ ,  $R_{41}$  é hidrogénio e  $R_{11}$  é p-clorofenilo,)

(m)



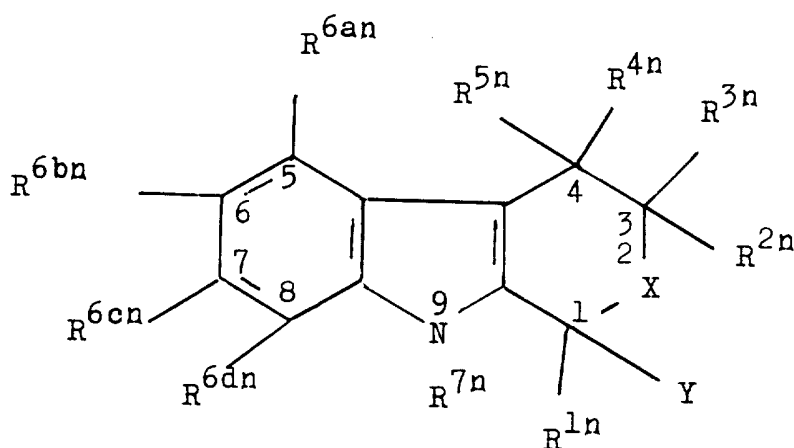
[na qual  $A_m$  representa um grupo alquilenilo inferior de cadeia linear ou ramificada;

$R_m$  representa um radical ciclo-hexilo ou aromático;

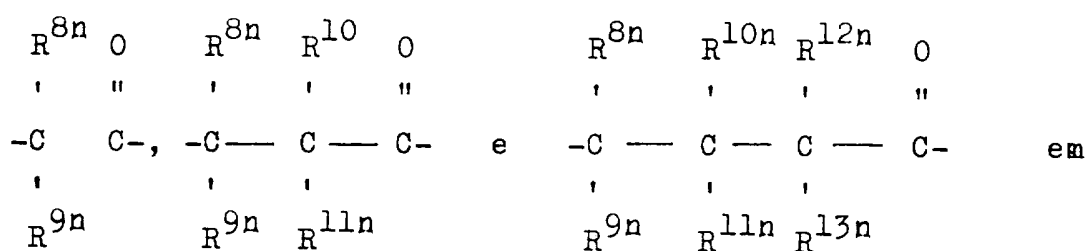
$R'_m$  representa um átomo de halogénio, um radical trifluorometilo, um radical alcoxi ou alquilo que contém 1 a 4 átomos de carbono ou um radical N,N-dialquilamino em que cada um dos grupos alquilo contém de 1 a 4 átomos de carbono) bem como os seus ésteres de alquilo (nos quais o grupo alquilo na fracção alcoólica contém 1 a 4 átomos de carbono).

(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido no grupo (m) é o composto em que RCO é o grupo I<sub>m</sub> em que R'<sub>m</sub> é metoxi, A<sub>m</sub> é -CH<sub>2</sub>-, e R<sub>m</sub> é p-clorofenil.)

(n)



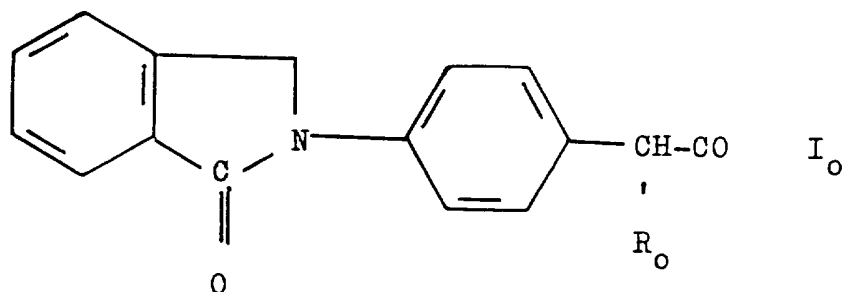
na qual R<sup>1n</sup> é seleccionado do grupo constituido por alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, benzilo e 2-tienilo, R<sup>2n</sup>, R<sup>3n</sup>, R<sup>4n</sup> e R<sup>5n</sup> são iguais ou diferentes e são cada um seleccionados do grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior, R<sup>6an</sup>, R<sup>6bn</sup>, R<sup>6cn</sup>, e R<sup>6dn</sup> são iguais ou diferentes e são seleccionados do grupo constituido por hidrogénio inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, benziloxi, alcanoiloxi inferior, nitro, halogénio, mercapto, alquiltio inferior, trifluorometilo, amino e sulfamoilo, R<sup>7n</sup> é seleccionado do grupo constituido por hidrogénio, alquilo inferior e alcenilo inferior, X é seleccionado do grupo constituido por oxi e tio e Y é seleccionado do grupo constituido por carbonilo,



em que cada um dos radicais  $R^{8n}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{10n}$ ,  $R^{11n}$ ,  $R^{12n}$  e  $R^{13n}$  é hidrogénio ou alquilo inferior.

(o composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido no grupo (n) é o composto em que RCO é o resíduo acilo do ácido 1,8-dietil-1,3,4,9-tetra-hidropirano [3,4-b]-1-acético.)

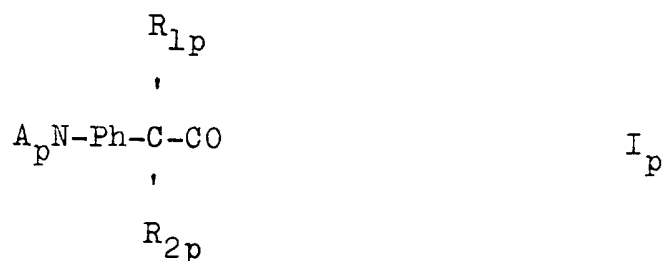
(o)



em que  $R_o$  é hidrogénio ou alquilo inferior.

(O composto preferido da fórmula I em que RCO é definido no grupo (o) é o composto  $I_o$  em que  $R_o$  é  $CH_3$ .)

(p)



na qual  $R_{1p}$  é hidrogénio ou alquilo inferior:  $R_{2p}$  é hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo de três a quatro membros em anel, cicloalcenilo ou metil-cicloalquilo ou metil-cicloalcenilo; Ph é (i) 1,3- ou 1,4-fenileno(ii) (alquilo inferior)-1,3- ou 1,4-fenileno(iii) (alcoxi inferior)-1,3- ou 1,4-fenileno; (iv) mono- ou di-(halogénio)-1,3- ou 1,4-

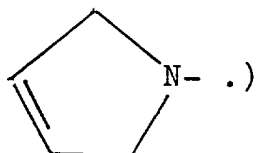
-fenileno, (v) (trifluorometil)-1,3- ou 1,4-fenilo, (vi) (nitro)-1,3- ou 1,4-fenileno, (vii) (amino)-1,3- ou 1,4-fenileno, (viii) (di~alquilamino inferior)-1,3- ou 1,4-fenileno; e



é alquilenamino inferior monocíclico de cinco a sete membros em anel, piperazino, morfolino, tiamorfolino ou N-(alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, HPh-alquilo inferior ou HPh)-piperazino;

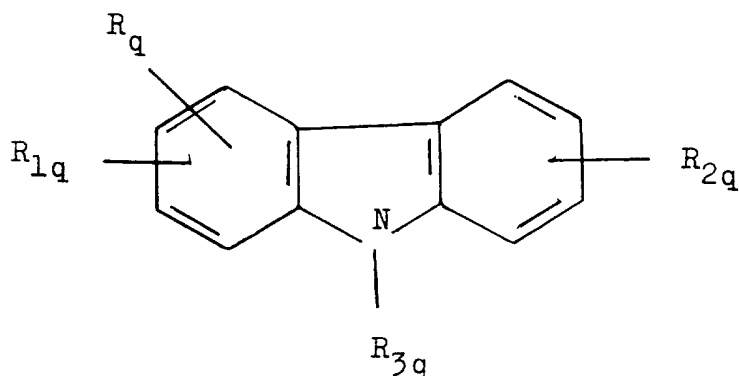
(O composto especialmente preferido da fórmula I em que o RCO é definido no grupo  $I_p$  em que um dos grupos  $R_{1p}$  é hidrogénio e o grupo  $R_{2p}$  é metilo, Ph é -1,4-(3-clorofenileno) e  $A_pN-$  é

$A_pN-$  é



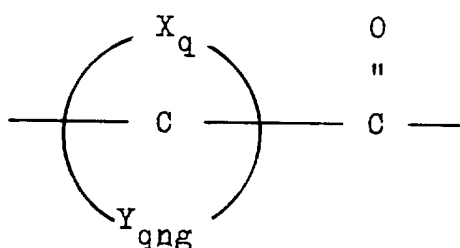
$I_q$

(q)



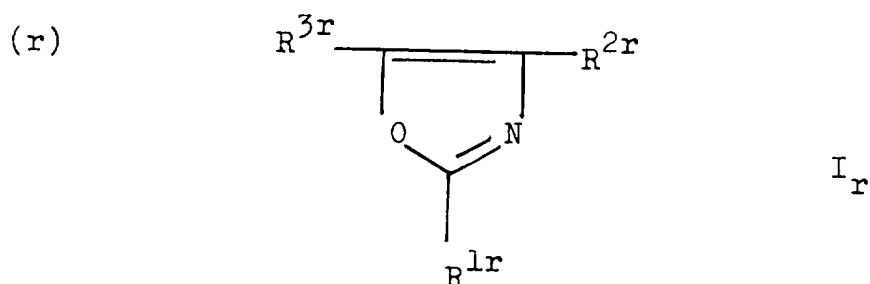
em que  $R_q$  é hidrogénio, halogénio, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, acetilo, benziloxi, alquiltio inferior, trifluorometil, carboxilo, carboalcoxi inferior, nitro, amino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, sulfamoilo, dialquilsulfamoilo inferior ou difluorometilsulfonilo;  $R_{1q}$  é halogénio, ciano, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior

acetilo, acetamido, benziloxi, alquiltio inferior, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxi inferior, nitroamino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, sulfamoilo, dialquilsulfamoilo inferior, ou difluorometilsulfonilo; ou  $R_q$  tomado junto com um  $R_{1q}$  adjacente é também alquilenodioxo inferior;  $R_{2q}$  é



em que  $Y_q$  e  $X_q$ , independentemente, são hidrogénio ou alquilo inferior, e  $n_q$  é um a sete e  $R_{3q}$  é hidrogénio, alquilo inferior, alcóxicarbonilo inferior-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alceaoilo inferior, alcanóilo inferior substituído por halogénio, benzilo, halo-benzilo, benzoilo ou halo-benzoilo; e quando  $X_q$  e  $Y_q$  são diferentes, os seus enantiómeros.

(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido pelo grupo (q) é o composto em que RCO é o resíduo acilo do ácido 6-cloro- $\alpha$ -metilcarbazole-2-acético racémico.).

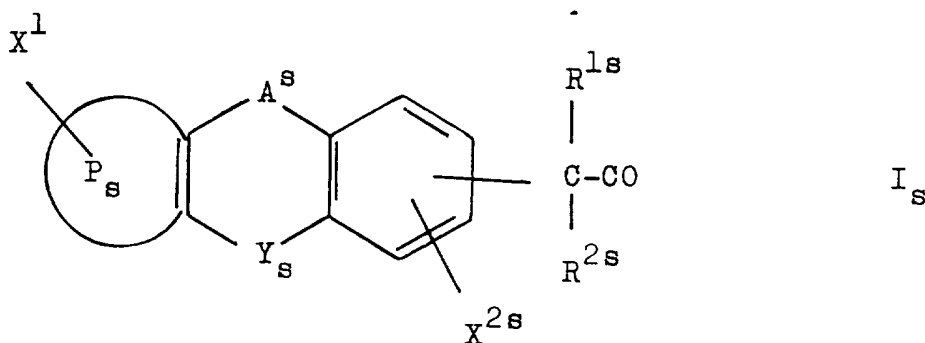


em que cada um dos substituintes  $R^{2r}$  e  $R^{3r}$  é um membro do grupo constituído por radicais fenilo, naftilo, tienilo e furilo não substituídos e radicais fenilo substituídos por um substituinte seleccionado do grupo constituído por ha-

logénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, radicais nitro e trifluorometilo; e em que  $R^{1n}$  é seleccionado do grupo constituido por radicais carboxialquilo e carboxialcenilo cada um contendo de dois a cinco átomos de carbono.

(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido pelo grupo (r) é o composto em que RCO é o resíduo acilo do ácido  $\beta$ -(4,5-difeniloxazol-2-il)-propionico).

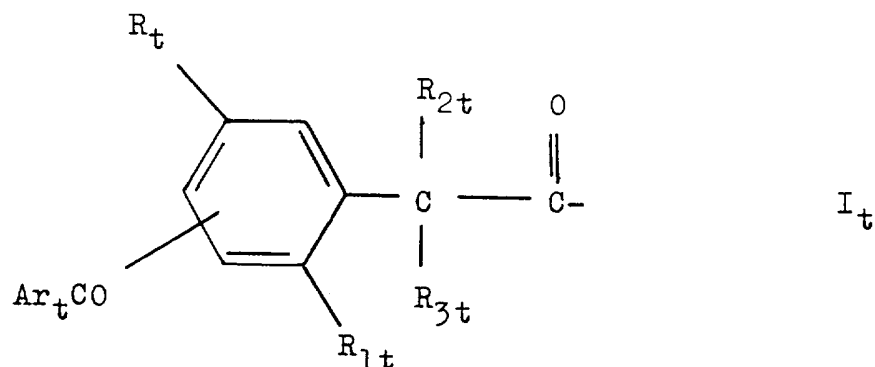
(s)



em que cada um dos grupos  $X^{1s}$  e  $X^{2s}$  e um átomo de hidrogénio, um átomo de halogénio ou um grupo alquilo que tem de um a quatro átomos de carbono ou um grupo alcoxi que tem de um a quatro átomos de carbono; cada um dos grupos  $R^{1s}$  e  $R^{2s}$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo que tem um a quatro átomos de carbono;  $A^s$  é carbonilo, metileno ou alquilideno que tem de dois a quatro átomos de carbono;  $Y_s$  é  $-O-$ ; e o anel  $P_s$  representa um anel de piridina ou de piridina-N-óxido.

(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido pelo grupo )s) é o composto em que RCO é o resíduo acilo do ácido 2-(5H-[1] benzopirano [2,3-b] piridina-7-il)-propiónico.)

(t)



em que:

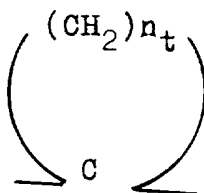
$Ar_tCO$  é um aroilo substituinte cuja função  $Ar_t$  é um membro seleccionado do grupo constituido por 2-tienilo, 5-alquilo inferior-2-tienilo, 5-halo-2-tienilo, 2-naftilo e 3-piridilo, estando o referido  $Ar_tCO$  na posição meta ou para em relação à função acetilo;

qualquer dos grupos  $R_t$  e  $R_{1t}$  é hidrogénio, sendo o outro um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio, halogénio ou alquilo inferior, contanto que, quando o referido  $R_t$  for halogénio ou alquilo inferior, então o referido  $Ar_tCO$  está na posição "para" anteriormente mencionada, e quando o referido  $R_{1t}$  é halogénio ou alquilo inferior, então o referido  $Ar_tCO$  está na posição "meta" anteriormente mencionada, e além disso contanto que quando o referido  $R_t$  ou  $R_{1t}$  é halogénio, então o referido  $Ar_t$  é um membro seleccionado do grupo constituido por 2-tienilo, 5-alquilo-inferior-2-tienilo e 5-halo-2-tienilo;

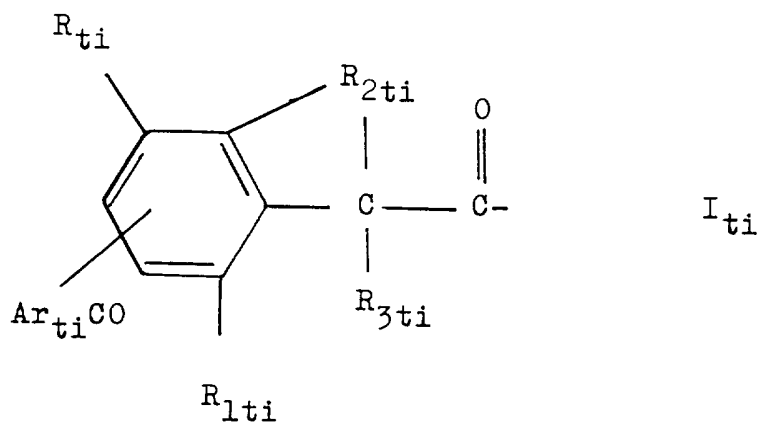
qualquer dos grupos  $R_{2t}$  e  $R_{3t}$  é um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio. alilo e alquilo inferior, sendo o outro um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior,

contanto que, quando qualquer dos referidos  $R_{2t}$  e  $R_{3t}$  é alilo, o outro é hidrogénio, e quando qualquer dos referidos  $R_{2t}$  e  $R_{3t}$  é alquilo inferior, o outro é um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;

$R_{2t}$  e  $R_{3t}$  considerados juntos constituem uma ponte de alquilenio ligada ao carbono  $\alpha$  da função ácido acético:



em que  $n_t$  é um número inteiro de dois a cinco; e em que o alquilo inferior como empregue acima é um radical que tem de um a cinco átomos de carbono;



em que

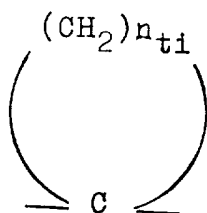
$Ar_{ti}CO$  é um aroilo substituinte cuja função  $Ar_{ti}$  é um membro seleccionado do grupo constituido por 2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2-naftilo e 3-piridilo, estando o referido  $Ar_{ti}CO$  na posição meta ou para em relação à função ácido acético;



qualquer dos grupos  $R_{ti}$  e  $R_{l ti}$  é hidrogénio, sendo o outro um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio, cloro e metilo, contanto que, quando  $R_{ti}$  é cloro ou metilo, então o referido  $Ar_{ti}CO$  está na posição "para" anteriormente mencionado, e quando o referido  $R_{l ti}$  é cloro ou metilo, então o referido  $Ar_{ti}CO$  está na posição "meta" anteriormente mencionado, e para além disso contanto que, quando o referido  $R_{ti}$  e  $R_{l ti}$  é cloro, então o referido  $Ar_{ti}$  é um membro seleccionado do grupo constituido por 2-tienilo, 5-metil-2-tienilo e 5-cloro-2-tienilo;

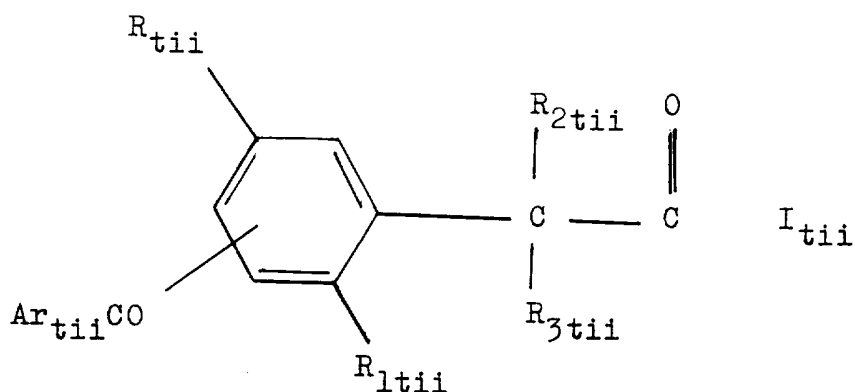
qualquer dos grupos  $R_{2 ti}$  e  $R_{3 ti}$  é um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio, alilo e alquilo inferior, sendo o outro um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior contanto que, quando qualquer dos referidos  $R_{2 ti}$  e  $R_{3 ti}$  é alilo, o outro é hidrogénio, e quando qualquer dos referidos  $R_{2 ti}$  e do grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;

$R_{2 ti}$  e  $R_{3 ti}$ , considerados juntos, constituem uma ponte de alquilenos ligada ao carbono da função ácido acético;



em que

$n_{ti}$  é um número inteiro de dois a cinco; e em que o alquilo inferior como acima empregue é um radical que tem de um a cinco átomos de carbono;



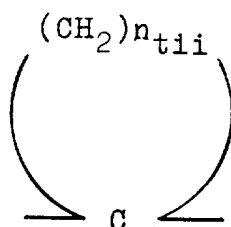
em que

$Ar_{tii}CO$  é um aroilo substituinte cuja função  $Ar_{tii}$  é um membro seleccionado do grupo constituido por 2-tienilo, 5-alquilo-inferior-2-tienilo e 5-halo-2-tienilo, estando o referido  $Ar_{tii}$  na posição para ou meta em relação à função ácida acético;

qualquer dos grupos  $R_{tii}$  e  $R_{ltii}$  é hidrogénio, sendo o outro um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio, halogénio ou alquilo inferior, contanto que, quando o referido  $R_{tii}$  é halogénio ou alquilo inferior, então o referido  $Ar_{tii}CO$  está na posição "para" anteriormente mencionado, e quando o referido  $R_{ltii}$  é halogénio ou alquilo inferior, então o referido  $Ar_{tii}CO$  está na posição "meta" acima mencionada;

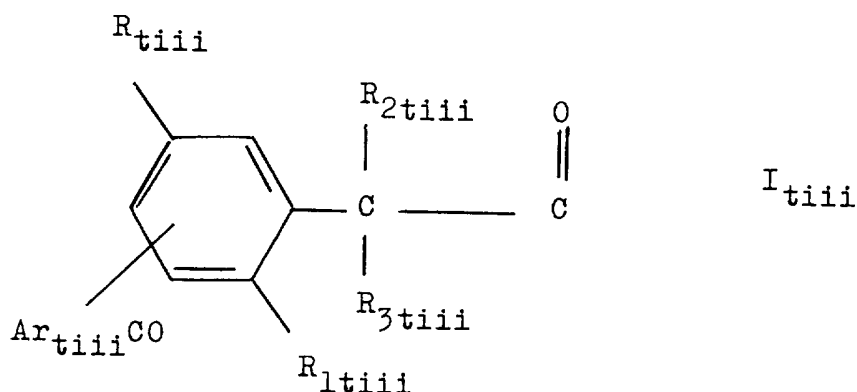
qualquer dos grupos  $R_{2tii}$  e  $R_{3tii}$  é um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio, alilo e alquilo inferior, sendo o outro um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior, contanto que, quando qualquer dos referidos  $R_{2tii}$  e  $R_{3tii}$  é alilo, o outro é hidrogénio, e quando o referido  $R_{2tii}$  e  $R_{3tii}$  é alquilo inferior, o outro é um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;

$R_{2tii}$  e  $R_{3tii}$  em conjunto constituem também uma ponte de alquilenos com o carbono  $\alpha$  da função ácido acético:



em que

$n_{tii}$  é um número inteiro de dois a cinco; e em que o alquilo inferior como atrás empregue é um radical que tem de um a cinco átomos de carbono; ou



em que

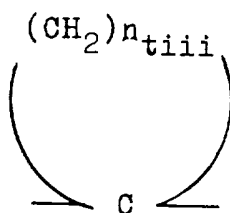
Ar<sub>tii</sub>CO é um aroilo substituinte cuja função Ar<sub>tiii</sub> é um membro seleccionado do grupo constituído por 2-tienilo, 5-metil-2-tienilo e 5-cloro-2-tienilo, estando o referido Ar<sub>tiii</sub>CO na posição meta ou para em relação à função ácido acético;

qualquer dos grupos  $R_{tiii}$  e  $R_{1tiii}$  é hidrogénio, sendo o outro um membro seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, cloro e metilo, contanto que, quando o referido  $R_{tiii}$  é cloro ou metilo, então o referido Ar<sub>tiii</sub>CO está na posição "para" anteriormente mencionada, e quando o referido  $R_{1tiii}$  e

cloro ou metilo, então o referido  $\text{Ar}_{\text{tiii}}\text{CO}$  está na posição "meta" anteriormente mencionada;

qualquer dos grupos  $\text{R}_{2\text{tiii}}$  e  $\text{R}_{3\text{tiii}}$  é um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio, alilo e alquilo inferior, sendo o outro um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior, contanto que, quando qualquer dos referidos  $\text{R}_{2\text{tiii}}$  e  $\text{R}_{3\text{tiii}}$  é alilo, o outro é hidrogénio, e quando qualquer dos referidos  $\text{R}_{2\text{tiii}}$  e  $\text{R}_{3\text{tiii}}$  é alquilo inferior, o outro é um membro seleccionado do grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;

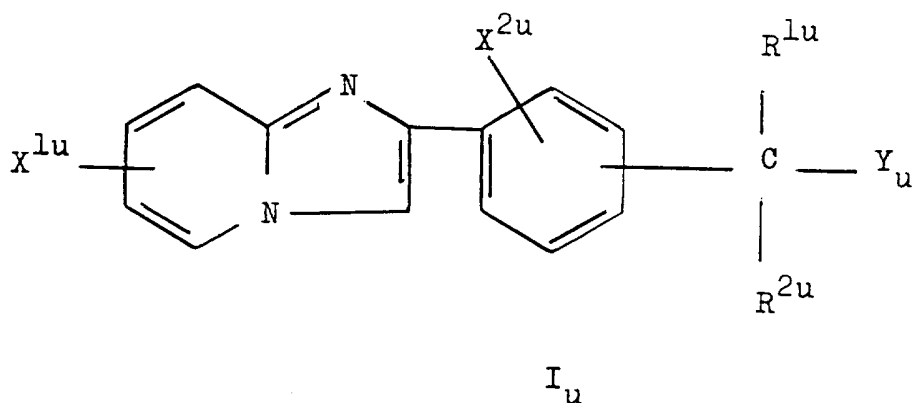
$\text{R}_{2\text{tiii}}$  e  $\text{R}_{3\text{tiii}}$  em conjunto constituem também uma ponte de alquilenos com o carbono  $\alpha$  da função ácido acético;



em que  $n_{\text{tiii}}$  é um número inteiro de dois a cinco; e em que alquilo inferior como empregue anteriormente é um radical que tem de um a cinco átomos de carbono.

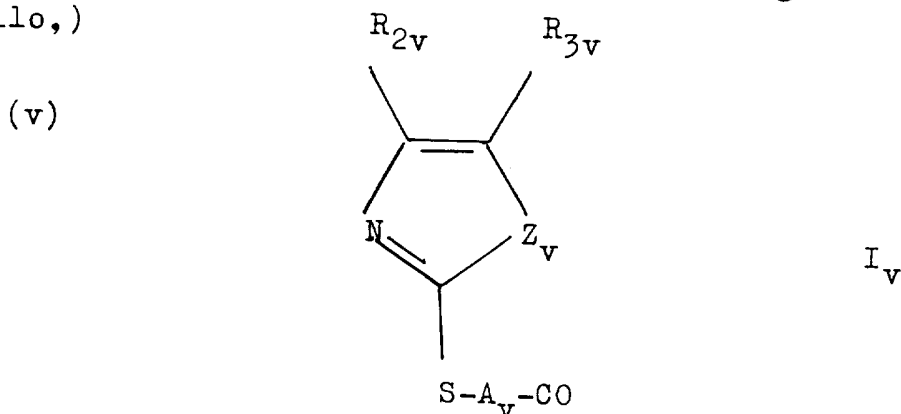
(O composto especialmente preferido da fórmula I em que  $\text{RCO}$  é definido pelo grupo (t) é o de  $\text{I}_{\text{ti}}$  em que  $\text{Ar}_{\text{t}}$  é 2-tienilo,  $\text{R}_{\text{ti}}$  e  $\text{R}_{1\text{ti}}$  são hidrogénio,  $\text{R}_{2\text{ti}}$  é hidrogénio e  $\text{R}_{3\text{ti}}$  é metilo,)

(u)



em que cada um dos grupos  $R^{1u}$  e  $R^{2u}$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo que tem um a quatro átomos de carbono; cada  $X^{1u}$  e  $X^{2u}$  é um átomo de hidrogénio, um átomo de halogénio ou um grupo alquilo que tem de um a quatro átomos de carbono ou um grupo alcoxi que tem de um a quatro átomos de carbono; e  $Y_u$  é CO.

(O composto especialmente preferido de fórmula I em que RCO é definido pelo grupo (u) é aquele em que  $X^{1u}$  e  $X^{2u}$  são hidrogénio,  $R^{1u}$  é hidrogénio e  $R^{2u}$  é metilo,)



em que  $R_{2v}$  e  $R_{3v}$  são cada um fenilo ou fenil mono- ou di-substituído por pelo menos um membro seleccionado do grupo constituído por alquilo, alcoxi, alquilmercapto, monoalquilamino, dialquilamino ou alcancóilamino, em que cada um dos grupos alquilo, alcoxi e alcancóilo contém um máximo de quatro átomos de carbono, F, Cl, Br, I,  $CF_3$ , OH, metilenodioxí,  $NH_2$  e  $NO_2$ ,  $A_v$  é  $C_{na}H_{2na}$  em que  $na$  é um número inteiro de um a dez inclusivé

$\text{CH}_3$   
|

ou  $-\text{CH}-$ ; e  $Z_v$  é O ou S.

|

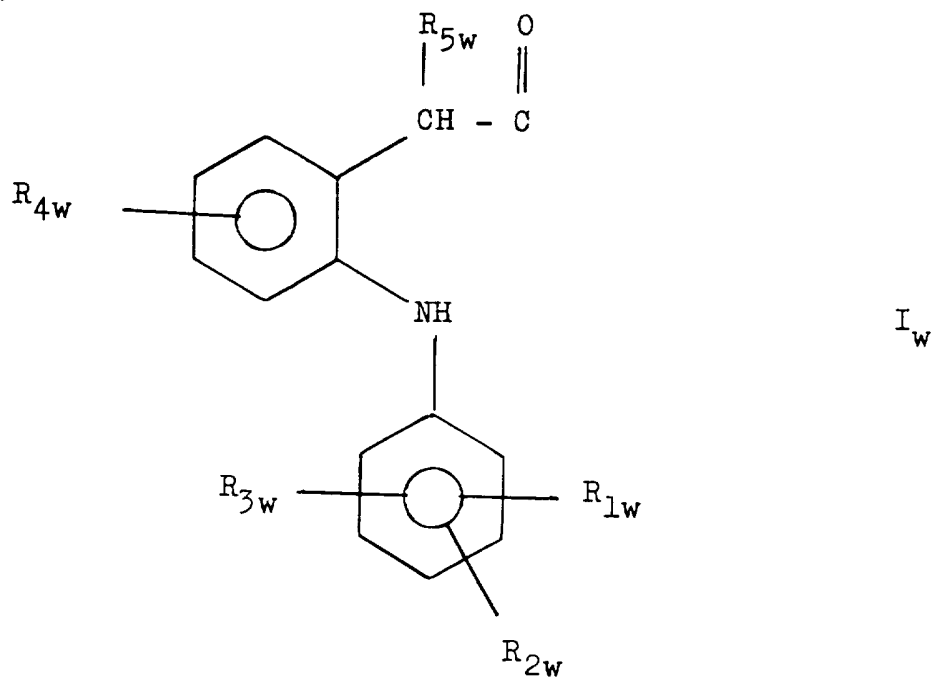
(O composto preferido da fórmula I em que  $\text{RCO}$  é definido pelo grupo  $I_v$  em que  $Z_v$  é oxigénio,

$A_v$  é



$-\text{CH}-$ ,  $R_{2v}$  e  $R_{3v}$  são cada um paraclorofenilo./

(w)

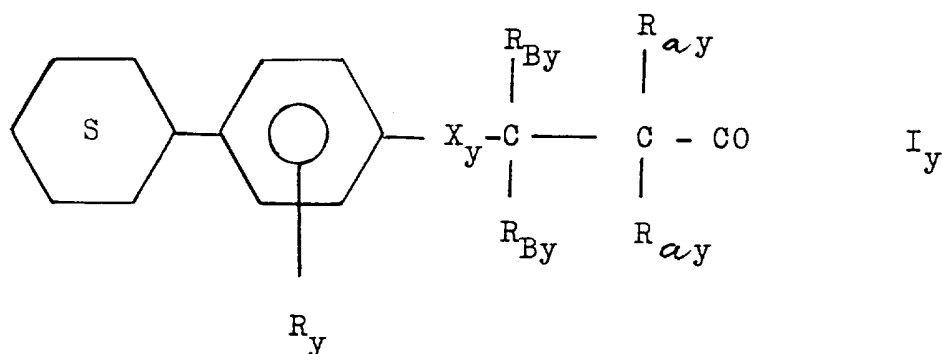


em que  $R_{1w}$ ,  $R_{2w}$ ,  $R_{3w}$  e  $R_{4w}$  são independentemente hidrogénio, cloro, fluor, bromo, alquilo inferior ou alcoxi inferior, e  $R_{2w}$  pode ser adicionalmente trifluorometilo, e  $R_{5w}$  é H ou alquilo inferior com exclusão de  $R_{1w}$ ,  $R_{2w}$  e  $R_{3w}$  serem hidrogénio simultaneamente,

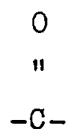
(O composto especialmente preferido da fórmula I em que  $\text{RCO}$  é definido pelo grupo (w) é aquele em que  $R_{4w}$ ,  $R_{2w}$  e  $R_{5w}$  são hidrogénio e  $R_{3w}$  e  $R_{1w}$  são cada um orto-cloro.).

(x) o resíduo acilo do ácido (+)-  
-metilo-3-fenilo-7-benzofuranopropiônico ( $I_x$ ),

(y)




onde  $X_y$  é



$R_{ay}$  e  $R_{By}$  são hidrogênio ou alquilo inferior e  $R_y$  é halogênio.

(O composto especialmente preferido da fórmula I em que RCO é definido pelo grupo (y) é um composto em que RCO é o resíduo acilo do ácido 4-ceto-4-(3'-cloro-4'-ciclo-hexil)-fenilbutírico.)

Os compostos adequados da fórmula I são úteis sob a forma de base livre, sob a forma de sais de base quando possível, e sob a forma de ácido livre ou sob a forma de sais de adição de ácido quando possível. As três formas estão incluídas no âmbito da presente invenção. Na prática, o uso da forma sal equivale ao uso da forma base. Sais farmacêuticamente aceitáveis dentro do âmbito da presente invenção podem ser os derivados de ácidos minerais tais como ácido clorídrico e ácido sulfúrico; e de sais orgânicos tal como ácido etanossulfônico,




ácido benzenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, e semelhantes, dando o cloridrato, o sulfamato, o etanossulfonato, o benzenossulfonato, o p-toluenossulfonato e semelhantes, respectivamente; ou os derivados de bases tais como bases orgânicas, e inorgânicas adequadas. Exemplos de sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis como compostos da presente invenção incluem sais de bases orgânicas que não sejam tóxicas e que sejam suficientemente fortes para formar tais sais, Estas bases orgânicas formam uma classe cujos limites são rapidamente compreendidos pelos especialistas na matéria. Meramente com intuitos de ilustração, pode dizer-se que a classe inclui mono-, di- e trialkilaminas tal como metilamina, dimetilamina e trietilamina; mono-, di- ou tri-hidroxi-alkilaminas tal como mono-, di- e trietenolamina; ácidos aminados tal como arginina e lisina; guanidina; N-metilglucosamina; N-metilglucamina; L-glutamina; N-metilpiperazina; morfolina; etilenodiamina; N-benzilfenetilamina; tris(hidroximetil)aminometano; e semelhantes. (Ver por exemplo, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66(1)1-19 (1977).

Os sais de adição de ácido dos referidos compostos básicos ou ácidos são preparados quer por dissolução da base ou ácido livre do composto I em solução aquosa ou em solução em água e álcool ou em outros solventes adequados que contém o reagente ácido ou base adequados e isolamento do sal por evaporação da solução ou por reacção da base livre do composto I com um ácido bem como por reacção do composto I que tem um grupo ácido com uma base de tal modo que as reacções se dão num solvente orgânico separando-se neste caso o sal directamente ou podendo ser obtido por concentração da solução.

Os compostos da invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico. Assim a invenção inclui os estereoisómeros individuais e suas misturas. Os isómeros






individuais podem ser preparados ou isolados pelos métodos conhecidos na especialidade.

Em virtude das suas propriedades inibidoras de lipoxigenase, os referidos compostos e sais encontram aplicação no tratamento ou na profilaxia de qualquer condição em que o inibidor de lipoxigenase é indicado, especialmente em condições espasmogénicas e alérgicas e na psoríase e como utilidade em citoprotecção.

Em virtude das suas propriedades inibidoras da ciclooxigenase, os referidos compostos e sais encontram aplicação no tratamento ou na profilaxia de qualquer condição onde o inibidor da ciclooxigenase está indicado, especialmente na pirexia, na dor e na inflamação.

Em virtude de ambas as suas propriedades inibidoras da lipoxigenase e da ciclooxigenase, os citados compostos e sais encontram aplicação no tratamento e profilaxia de qualquer condição onde a dualidade de inibidor de lipoxigenase/ciclooxigenase está indicada, especialmente qualquer condição que envolva agregação de plaquetas sanguíneas ou inflamação. No caso de inflamação, os compostos e sais são particularmente adequados para o tratamento ou para a profilaxia das condições associadas com a infiltração de leucócitos no tecido inflamado.

Ao determinar quando um inibidor de lipoxigenase, de ciclooxigenase, ou do conjunto lipoxigenase/ciclooxigenase está indicado, naturalmente, a condição particular em questão e a sua gravidade, bem como, a idade, sexo, peso e outros factores do indivíduo a ser tratado, devem ser tomados em consideração e esta determinação é em última instância da responsabilidade do médico assistente.




Exemplos das condições anteriormente citadas são aquelas que envolvem tecido muscular liso, especialmente a constrição do músculo liso das vias respiratórias tal como asma intrínseca (incluindo asma bronquica, intrínseca ou idiopática e asma cardíaca) e bronquite, e a constrição do músculo liso arterial tal como espasmo coronário (incluindo o associado com infarte do miocárdio, que pode ou não levar à falha do ventrículo esquerdo que resulta na asma cardíaca) e o espasmo cerebral ou ataque cerebral. Outros exemplos incluem doenças intestinais causadas por contracções muscular anormal do cólon tal como a designada síndrome do intestino irritável, cólon aspástico ou colite mucosa.

Exemplos das condições anteriormente citadas são a asma extrínseca )do qual é reconhecido que os referidos compostos e sais são particularmente favoráveis como agentes antiasmáticos), doenças alérgicas da pele, tais como eczema, que tenham nma origem alérgica total ou parcial, doença alérgica dos intestinos (incluindo doença celíaca) e condições alérgicas do olho, febre dos fenos, e conjuntivite alérgica.

Exemplos das condições febris e dolorosas anteriormente citadas incluem febre associada com infecções, trauma e ferimentos, doenças malignas, e doenças que afectam o sistema imunitário (incluindo doenças autoimunes).

Exemplos das condições anteriormente citadas que envolvem agregação de plaquetas sanguíneas são as que resultam de trombose, incluindo ataques que tenham uma origem trombótica total ou parcial, trombose coronária, flebite e flebotrombose (as duas últimas condições também possivelmente associadas com inflamação).

Exemplos das condições anteriormente citadas que envolvem inflamação são as condições inflama-



tórias do pulmão, das articulações, dos olhos, dos intestinos, da pele e do coração.

As condições inflamatórias do pulmão que podem ser tratadas e/ou prevenidas incluem asma e bronquite (vide supra) e fibrose cística (que pode ou que pode também ou em alternativa envolver os intestinos ou outro tecido).

As condições inflamatórias das articulações que podem ser tratadas e/ou prevenidas incluem artrite reumatóide, espondilite inflamatória, osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas.


As condições inflamatórias dos olhos podem ser assim tratadas e/ou incluem uveíte (incluindo "intis") e conjuntivite (vide supra).

As condições inflamatórias dos intestinos que podem ser tratadas e/ou prevenidas incluem doença do Crohn, colite ulcerosa, e doença isquémica do intestino.

As doenças inflamatórias da pele que podem ser tratadas e/ou prevenidas incluem as associadas com proliferação de células, tais como psoríase e eczema (vide supra) e dermatite (quer seja ou não de origem alérgica).

As condições inflamatórias do coração podem ser assim tratadas e/ou prevenidas incluem danos do infarte coronário.


Outras condições inflamatórias que podem ser assim tratadas e/ou prevenidas incluem a necrose de tecidos da inflamação crónica e a rejeição de tecidos a seguir a cirurgia de transplante.



Para uso médico, a quantidade requerida de um composto da fórmula I ou de um seu sal farmacologicamente aceitável (daqui em diante referido como o ingrediente activo) para se realizar uma acção de efeito terapeutico, naturalmente, varia quer com o composto particular, com a via de administração e com o mamífero sob tratamento e o transtorno ou doença particular a que diz respeito. Uma dose adequada de um composto de fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável para um mamífero que sofra de qualquer condição como as descritas anteriormente ou que tenha probabilidade de sofrer dessas condições é 0,1  $\mu$ g a 500 mg de base por quilograma de peso corporal. No caso de administração sistémica, a dose pode estar na gama de 0,5 a 500 mg de base por quilograma de peso corporal, sendo a dosagem especialmente preferida de 0,5 a 50 mg/kg de peso corporal de mamífero, por exemplo 5 a 25 mg/kg; administrado duas a três vezes por dia. No caso de administração tópica, por exemplo na pele ou nos olhos, uma dose adequada pode estar na gama de 0.1 ng a 100  $\mu$ g de base por quilograma, tipicamente cerca de 0.1  $\mu$ g/kg.

No caso de dosagem oral para o tratamento ou para a profilaxia de constrições do músculo liso das vias aéreas, ou asma, ou bronquite em geral, devido a qualquer causa, uma dose adequada de um composto de fórmula (I) ou um seu sal fisiologicamente aceitável, pode ser como especificado no parágrafo precedente mas especialmente preferido e de 1 mg a 10 mg de base por quilograma, sendo a dosagem mais preferida de 1 mg até 5 mg/kg de peso corporal de mamífero, por exemplo de 1 até 2 mg/kg. No caso de administração pulmonar para as indicações anteriores, a dose pode ser na gama de desde 2  $\mu$ g até 100 mg, por exemplo desde 20  $\mu$ g até 0,5 mg, especialmente 0,1 até 0,7 mg/kg.

Deve ser entendido que o médico ou o veterinário de competência normal determinarão rapidamente




te e farão a prescrição da quantidade adequada do composto para prevenir ou para fazer parar a progressão da condição para a qual o tratamento é administrado. De acordo com este procedimento, o médico ou o veterinário podem empregar doses relativamente baixas no principio, aumentando subsequentemente a dose até se obter uma resposta máxima.

Quando é possível para um ingrediente activo ser administrado isoladamente, é preferível apresentá-lo sob a forma de uma formulação farmaceutica que compreende um composto da fórmula I e um seu sal de adição de ácido fisiologicamente aceitável e um veículo fisiologicamente aceitável. Tais formulações constituem uma realização adicional da presente invenção. Convenientemente, o ingrediente activo está compreendido desde 0.1 % até 99.9% em peso da formulação. Convenientemente, a dose unitária de uma formulação contém entre 0.1 mg e 1 g do ingrediente activo. Para administração tópica, o ingrediente activo de preferência constitui de 1 % até 2 % em peso da formulação mas o ingrediente activo pode constituir até 10 % em peso. As formulações adequadas para administração nasal ou bucal, (tal como formulações de distribuição de pó de auto-propulsão descritas seguidamente), podem compreender de 0,1 até 20 % p/p, por exemplo 2 % p/p do ingrediente activo.

As formulações, tanto para uso médico humano como para uso veterinário, da presente invenção compreende um ingrediente activo em associação com um veículo farmaceuticamente aceitável para esse fim e opcionalmente outros ingredient(s), terapeutico(s). O(s) veículo(s) devem ser "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com outros ingredientes das formulações e não prejudiciais para quem o recebe.

As formulações incluem as de forma adequada para administração oral, pulmonar, oftálmica,

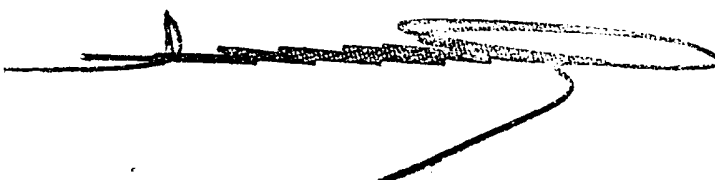


rectal, parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular ou intravenosa), intraarticular, tópica, nasal ou bucal.

As formulações podem convenientemente ser apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer dos processos conhecidos na especialidade da farmácia. Todos os métodos incluem a fase de formar uma associação do ingrediente activo com o veículo que é constituído por um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas levando o ingrediente activo a formar uma associação íntima e uniforme com um veículo líquido ou sólido finamente dividido ou com veículos nestas duas formas, e dando em seguida, se necessário, a forma desejada ao produto.

As formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem apresentar-se sob a forma de unidades discretas tal como cápsulas, hóstias, comprimidos ou losangos, cada uma contendo uma quantidade pré-determinada do ingrediente activo; sob a forma de um pó ou grânulos; sob a forma de uma solução ou de uma suspensão líquida aquosa ou não aquosa; ou sob a forma de uma emulsão de óleo em água. O ingrediente activo pode também apresentar-se sob a forma de uma pílula, um electuário ou uma pasta.

Um comprimido pode ser feito por compressão ou por moldagem do ingrediente activo opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos podem ser preparados por compressão, numa máquina adequada, do ingrediente activo sob uma forma que flua livremente, tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um agente ligante, lubrificante, diluente inerte, tensioactivo ou dispersante. Os comprimidos moldados podem ser feitos numa máquina adequada humedecendo com um diluente líquido inerte uma mistura do ingrediente activo em pó e um veículo adequado.




As formulações para administração rectal podem apresentar-se na fórmula de um supositório que incorpora o ingrediente activo e um veículo tal como a manteiga de cacau ou sob a forma de um clister.

As formulações adequadas para administração parenteral compreendem convenientemente uma preparação estéril aquosa do ingrediente activo que de preferência é isotónica com o sangue de quem a recebe.

As formulações adequadas para administração intraarticular pode apresentar-se sob a forma de uma preparação aquosa estéril do ingrediente activo que pode estar sob forma microcristalina, por exemplo, sob a forma de uma suspensão microcristalina aquosa. As formulações liposómicas ou sistemas de polímero biodegradável podem também ser usadas para apresentar o ingrediente activo quer para administração intraarticular quer oftálmica.

As formulações adequadas para administração tópica incluem preparações líquidas ou semi-líquidas tais como linimentos loções, aplicações emulsões, óleo em água e água em óleo tais como cremes, pomadas ou pastas; ou soluções ou suspensões tal como gotas. Por exemplo, para administração oftálmica, o ingrediente activo pode ser apresentado sob a forma de gotas aquosas oftálmicas, como por exemplo, numa solução de 0,1 a 1,0 %. As formulações adequadas para administração na cavidade nasal ou bucal incluem pó, formulações auto-propulsoras e pulverizadores, tais como aerossóis e atomizadores. As formulações, quando em dispersão tem a dimensão das partículas na gama de 0,1 a 200  $\mu\text{m}$ .

Uma forma particularmente valiosa de uma composição farmacéutica da presente invenção, para uso na profilaxia ou no tratamento da constrição dos músculos lisos das vias respiratórias ou de asma ou de bronquite




em geral devida a qualquer causa, é uma forma adequada para administração pulmonar através da cavidade bucal. De preferência a composição é tal que são introduzidos nos pulmões do paciente partículas que tem um diametro de 0,5 a 7  $\mu$ m, de preferência de 1 a 6  $\mu$ m, contendo o ingrediente activo. Tais composições apresentam-se convenientemente sob a forma de pós secos para administração a partir de um dispositivo de inalação de pó ou de recipientes libertadores de pó por auto-propulsão, por exemplo como uma composição de rerossol de auto-propulsão num recipiente selado; de preferência os pós compreendem partículas que contém ingrediente activo cujas partículas em pelo menos 98 % em peso tem um diâmetro maior que 0,5  $\mu$ m e pelo menos 95% em número tem um diâmetro menor que 7  $\mu$ m. De modo especialmente preferido, pelo menos 95 % em peso das partículas tem um diâmetro maior que 1  $\mu$ m e pelo menos 90 % em número de partículas tem um diâmetro menor que 6  $\mu$ m.

As composições sob a forma de pó seco incluem de preferência um diluente em pó fino sólido tal como açúcar e são de forma conveniente apresentadas numa cápsula permeável, por exemplo de gelatina.

As composições de auto-propulsão da presente invenção podem ser quer composições que libertam pó quer composições que libertam o ingrediente activo sob a forma de gotículas ou de uma solução ou suspensão. As composições de libertação de pó por auto-propulsão incluem um líquido propulsor que tem um ponto de ebulição abaixo de 65°F (18°C) à pressão atmosférica. Geralmente o propulsor pode constituir 50 a 99.9% p/p da composição enquanto o ingrediente activo pode constituir 0.1 a 20 % p/p da composição, por exemplo cerca de 2 % p/p. O veículo em tais composições pode incluir outros constituintes, em particular um líquido iónico mas sim não iónico ou um sólido tensioactivo aniónico, ou um diluente sólido (de preferência tendo uma dimensão de partícula da mesma ordem das






partículas do ingrediente activo) ou ambos. O agente tensioactivo pode constituir de 0,01 até 20 % p/p da composição, embora de preferencia ele constitua abaixo de 1 % p/p da composição.

As composições auto-propulsoras em que o ingrediente activo está presente em soluções compreendem um ingrediente activo, o propulsor e um co-solvente e com vantagem um estabilizador antioxidante. Os co-solventes podem constituir de 5 a 40% p/p da composição, embora de preferência menos que 20% p/p da composição.

As composições da presente invenção podem também apresentar-se sob a forma de uma solução aquosa ou alcoólica diluída, opcionalmente uma solução estéril, do ingrediente activo para uso num nebulizador ou atomizador.

As formulações da presente invenção podem também apresentar-se sob a forma de uma solução aquosa ou alcoólica diluída, opcionalmente uma solução estéril, do ingrediente activo para uso num nebulizador ou atomizador em que uma corrente de ar acelerada é usada para produzir uma nuvem fina constituída por pequenas gotículas de uma solução. Tais formulações contém usualmente um aromatizante tal como sacarina sódica e um óleo volátil. Um agente tampão e um agente tensioactivo podem também ser incluídos numa tal formulação que poderá também conter um conservante tal como hidroxibenzoato de metilo.


Outras formulações adequadas para administração nasal incluem um pó grosso que tenha dimensões de partícula de 20 a 500 microns, o qual é administrado de modo que se faça uma toma aspirada, isto é, por rápida inalação através da passagem nasal a partir de um recipiente com a saída de pó junto do nariz.



Para além dos ingredientes anteriormente mencionados, as formulações da presente invenção podem incluir um ou mais ingredientes adicionais tais como diluentes, tampões, aromatizantes, ligantes, agentes tensioactivos, espessantes, lubrificantes, conservantes, por exemplo hidroxibenzoato de metilo (incluindo antioxidantes), agentes emulsionantes e semelhantes. Qualquer outro ingrediente terapeutico pode compreender um ou mais dos seguintes antibióticos (por exemplo antibacterianos), antifúngicos e antivirais, e anti-histamínicos (em especial anti-histamínicos com actuação periférica). No entanto, quando tais outros agente(s) estão também presentes, de acordo com outro aspecto da presente invenção, o composto da fórmula (I) ou um seu sal fisiologicamente aceitável e os outros agente(s) não precisam de estar necessariamente presentes numa formulação farmaceutica como anteriormente definido, mas meramente em combinação ou em mistura íntima, isto é, opcionalmente um veículo farmaceuticamente aceitável não precisa de estar presente.

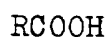
A combinação com anti-histamínicos é particularmente favorável para uso antiasmático. Um tal anti-histamínico pode ser seleccionado a partir de qualquer composto descrito nos Pedidos de Patente Europeia EP O 859 949 A e EP O 117 302 A. A quantidade e o regime de dosagem para um tal anti-histamínico podem ser escolhidos de quaisquer dos referidos nas últimas duas Especificações Europeias. São especialmente preferidos os anti-histamínicos ácido (E)-3-(6-(3-pirrolidino)-1-(4-tolil)-propenil-1E-(2-piridil)-acrilico e ácido (E)-3-(6-(3-pirrolidino)-1-(4-tolil)-propenil-1E-(2-piridil))-propiónico. Um outro anti-histamínico preferido é (E)-1-(4-metilfenil)-1-(2-piridil)-3-pirrolidino-1-propeno, vulgarmente conhecido por tipropilidina.

Também preferido é o anti-histamínico conhecido como Seldane.



O composto da fórmula (I) e os seus sais podem ser preparados geralmente por um dos dois processos seguintes e constitui um aspecto adicional da presente invenção.

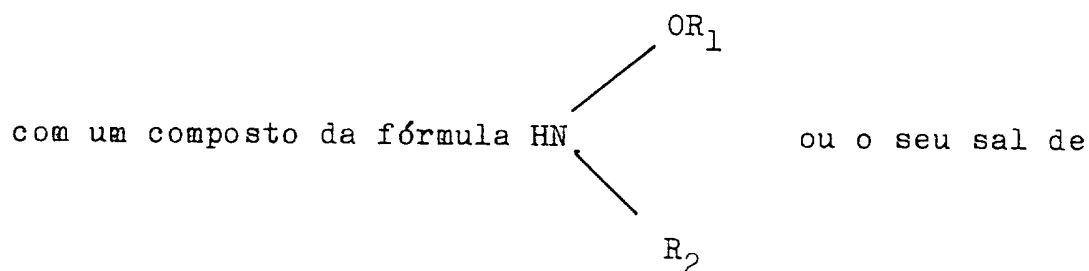
Para uma das preparações de compostos da fórmula I como definido anteriormente, trata-se um composto da fórmula



em que R possui o significado definido anteriormente; com um composto que gera cloro ou bromo, tal como  $\text{SOCl}_2$ ,  $(\text{COCl})_2$  ou  $\text{PBr}_3$ , de preferência  $\text{SOCl}_2$  ou  $(\text{COCl})_2$ , sob condições análogas às conhecidas na especialidade para obter um composto da fórmula




em que Q é cloro ou bromo e R possui o significado definido anteriormente, e em seguida tratar-se o composto



adição de ácido na presença de uma base para dar o composto da fórmula I. (Ver Esquema I).

Quando RCO é um resíduo de acilo que tem um substituinte sulfinilo, tal como  $\text{I}_b$ , ou um resíduo de acilo que tem a definição da fórmula  $\text{I}_w$  então a preparação com tratamento por um composto que gera cloro ou



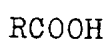
bromo, tal como  $\text{COCl}_2$ ,  $(\text{COCl})_2$  ou  $\text{PBr}_3$ , descrita anteriormente não produz o produto desejado. Para esta definição de RCO, é assim requerida uma preparação alternativa.

Isto é, surpreendentemente, para compostos que tem RCO definido por  $I_b$  tendo um grupo sulfóxido entre as definições dos seus substituintes, o sulfóxido reage com o cloro ou bromo do composto gerador de tal modo que não se pode obter um produto da fórmula I que tem o sulfóxido como substituinte. Por outras palavras, o resíduo de acilo do sulindac não proporciona o  $\text{RCON}(\text{OR}_1)\text{R}_2$  desejado pelo uso do procedimento desejado citado.

Para além disso, do mesmo modo, os compostos que tem a fórmula RCO da estrutura  $I_w$  não podem ser tratados com um composto que gera cloro ou bromo, tal como  $\text{SOCl}_2$ ,  $(\text{COCl})_2$  ou  $\text{PBr}_3$  para obter o produto desejado da preparação acima porque ocorre uma ciclização intramolecular para oxindolo. Por exemplo, o resíduo de acilo do diclofenato de metilo como se mostra na Patente dos E.U. Nº 4 092 430 não pode ser tratado como descrito na preparação acima e fazer-se reagir com o cloridrato da hidroxamina substituída da presente invenção ao contrário do que ensina a Patente dos E.U. Nº 4 092 430.

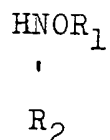
Contudo, nestes dois exemplos o uso da preparação alternativa descrita anteriormente é crítica.

Numa preparação alternativa do composto da fórmula I como definido acima tratar-se um composto da fórmula



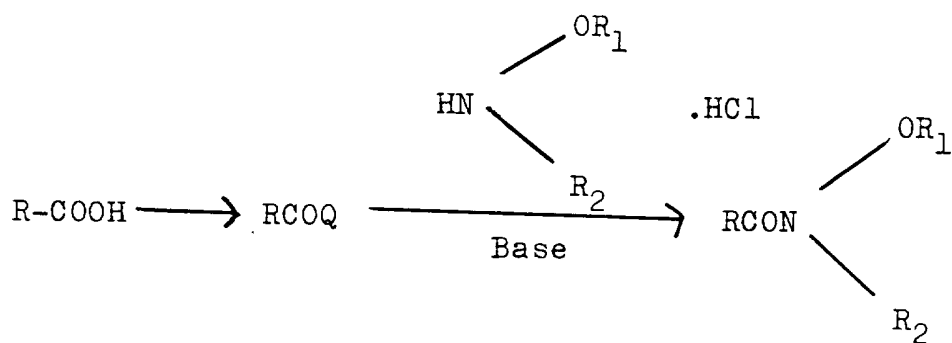
com um agente de acoplamento, tal como 1,1'-carbonildiimidazolo, N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,3-di-hidroquinolina, dicitclo-hexilcarbodiimida, dicitclo-hexilcarbodiimida/hidroxii-

benzenotriazolo ou semelhantes, de preferência 1,1'-carbonyldiimidazolo; e em seguida tratar-se ainda com um composto da fórmula

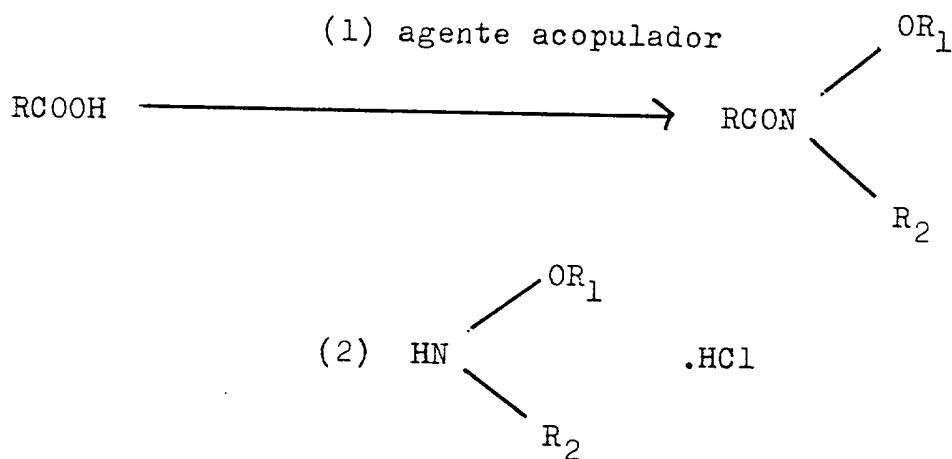



ou o seu sal de adição de ácido; em que  $\text{R}_1$  e  $\text{R}_2$  possuem os significados definidos anteriormente; para obter o composto da fórmula I. (Ver Esquema II)

Esquema I



Esquema II





As reacções do Esquema II são realizadas em solventes orgânicos tais como cloreto de metileno, DMF, THF e semelhantes, de preferência em cloreto de metileno.

A formação do ácido hidroxâmico é realizada a uma temperatura desde cerca de 0°C até cerca de 50°C, de preferência a cerca da temperatura ambiente.

Os especialistas no assunto poderão conhecer variações na sequência e reconhecerão condições de reacção apropriadas a partir de reacções análogas que podem ser apropriadamente usadas nos processos para fazer os compostos da fórmula I citados. Para além disso, as matérias primas são conhecidas ou podem ser preparadas por métodos conhecidos.

Sob certas circunstâncias é necessário proteger quer o N quer o O dos intermediários no processo acima referido com grupos protectores apropriados que são conhecidos. A introdução e a remoção de tais grupos protectores de oxigénio e azoto adequados são bem conhecidos na especialidade da química orgânica; veja por exemplo "Protective Groups in Organic Synthesis," T. W. Greene, (Wiley-Interscience), New York, 1981.

Exemplos de grupos protectores de oxigénio adequados são o grupo benzilo, t-butildimetilsililo, etoxietilo, e similares. A protecção de uma fracção que contém N-H é necessária para alguns dos processos anteriormente descritos para a preparação de compostos desta invenção. Os grupos de protecção do azoto adequados são benzilo, trifenilmetilo, triálquilsililo, tricloroetil-carbamato, tricloroetoxicarbonilo, viniloxicarbamato e similares.

Sob certas circunstâncias é necessário proteger dois diferentes oxigénios com grupos protectores

diferentes em que um pode ser selectivamente removido enquanto se deixa o outro no lugar. Os grupos benzilo e t-butildimetilsililo são utilizados para este fim; qualquer deles pode ser removido na presença do outro, sendo o grupo benzilo removido por hidrogenólise catalítica e sendo o grupo t-butildimetilsililo removido por reacção com, por exemplo, fluoreto de tetra-n-butilamónio.

No processo descrito para a preparação de compostos da presente invenção, as necessidades de grupo protectores são em geral bem conhecidas pelos especialistas da química orgânica, e deste modo a utilização dos grupos de protecção adequados está necessariamente implícita nos processos dos esquemas incluídos, apesar de não expressamente ilustrados.

Os produtos das reacções descritos anteriormente são isolados por meios convencionais tais como extracção, cromatografia em coluna, cromatografia relâmpago e semelhantes.

Os sais dos compostos de fórmula (I) descritos acima são preparados por reacção do ácido da ou da base adequados, respectivamente, com um equivalente estequiométrico dos compostos da fórmula (I), para obter os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

A invenção é ilucidada mais completamente pelos exemplos representativos seguintes. Tais exemplos não tem um significado limitativo.

#### EXEMPLOS

##### EXEMPLO I

(Z)-6-fluoro-N-hidroxi-N-2-dimetil-3-/-4-(metilsulfinil)-  
-fenil7-metileno7-3H-indeno-1-acetamida.

~~CONFIDENTIAL~~

Agitou-se uma mistura de ácido (Z)-5-fluoro-2-metil-1- $\angle\angle$ -4-(metilsulfinil)-fenil $\angle$ -metileno $\angle$ -1H-indeno-3-acético (sulindac, Sigma) (7,13 g, 0,02 mmole) e 1,1'-carbonildiimidazolo (4,9 g, 0,03 mole) em cloreto de metileno (200 ml) à temperatura ambiente durante 30 minutos e em seguida adicionou-se cloridrato de N-metil-hidroxilamina (3,34 g, 0,04 mole). Depois de ser agitado por mais 41 horas a mistura foi vertida sobre ácido clorídrico 2 normal (1 1) e extraído com cloreto de metileno (400 ml), A solução orgânica foi lavada sucessivamente com ácido clorídrico 2 normal (1 1) e água (3 x 1 1) e foi seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo (8,2 g) foi cromatografado sob sílica gel (225 g). Por eluição com uma mistura de clorofórmio e metanol (95:5 obtiveram-se 7,35 g de um sólido. Por recristalização a partir de acetato de etilo/hexano e em seguida de cloreto de metileno/hexano, obtiveram-se 5,5 g (75,3 %) de (Z)-6-fluoro-N-hidroxi-N,2-dimetil-3- $\angle\angle$ -4-(metilsulfinil)-fenil $\angle$ -metileno $\angle$ -3H-indeno-1-acetamida analiticamente pura, p.f. 156-160°C.

#### EXEMPLO 2


(Z)-6-fluoro-N-metoxi-2-metil-3- $\angle\angle$ -4-(metilsulfinil)-fenil $\angle$ -metileno $\angle$ -3H-indeno-1-acetamida

Preparado pelo método descrito no Exemplo 1, usando matérias primas adequadas. Por recristalização a partir do metanol/acetato de etilo/hexano, obteve-se a (Z)-6-fluoro-N-metoxi-2-metil-3- $\angle\angle$ -4-(metilsulfinil)-fenil $\angle$ -metileno $\angle$ -3H-indeno-1-acetamida com um rendimento de 50,8 %, p.f. 177-179°C,

#### EXEMPLO 2A

(Z)-6-fluoro-N-hidroxi-2-metil-3- $\angle\angle$ -4-(metilsulfinil)-fenil $\angle$ -metileno $\angle$ -3H-indeno-1-acetamida





Preparada pelo método descrito no Exemplo 1, usando matérias primas adequadas. Por recristalização a partir do metanol/acetato de etilo/hexano obteve-se (Z)-6-fluoro-N-hidroxi-2-metil-3- $\diagup$  $\diagdown$ 4-(metilsulfinil)-fenil7-metileno7-3H-indeno-1-acetamida analiticamente pura com um rendimento de 28,9 %. p.f. 208-209°C (dec).

#### EXEMPLO 2B

(Z)-6-fluoro-N-hidroxi-N-(1-metiletil)-2-metil-3- $\diagup$ 7 4-(metilsulfinil)-fenil7-metileno7-3H-indeno-1-acetamida.

Preparado pelo método descrito no Exemplo 2, usando matérias primas adequadas. O produto bruto foi submetido a cromatografia relâmpago sobre sílica gel usando CH<sub>3</sub>OH-CHCl<sub>3</sub> a 5 % como eluente e obteve-se o produto analítico puro sob a forma de um óleo viscoso com um rendimento de 94,8 %.

#### EXEMPLO 3

1-(4-Clorobenzoilo)-N -hidroxi-5-metoxi-N.2-dimetil-1H-indolo-3-acetamida

Adicionou-se cloreto de oxalilo (56,92 g, 0,448 mole) gota a gota durante 20 minutos com agitação a uma solução de ácido 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindolo-3-acético (indometacina. Sigma) (64,2 g, 0,179 mole) em cloreto de metileno (500 ml) e dimetilformamida (13,12 g, 0,179 mole) e < -2°C. Depois de se agitar durante 80 minutos, esta solução foi adicionada a uma solução de cloridrato de N<sup>o</sup>metil-hidroxilamina (59,9 g, 0,717 mole) e trietilamina (163,3 g, 1,61 mole) em tetra-hidrofurano (200 ml) e água (100 ml). Depois de se agitar por um período adicional de 75 minutos, a mistura foi deitada sobre ácido clorídrico 2 normal (3 l) e extraída com cloreto de metileno (1,5 l). A fase orgânica foi lavada com

água e seca com sulfato de sódio. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e o resíduo (68,7 g) foi cromatografado sobre 663 g de sílica gel. Por eluição com clorofórmio e em seguida com mistura de clorofórmio/metanol 95:5 obtiveram-se 63,1 g de um sólido. Por recristalização do metanol obteve-se 55,49 g (80 %) de 1-(4-clorobenzoilo)-N-hidroxi-5-metoxi-N,2-dimetil-1H-indole-3-acetamida analiticamente pura, p.f. 170-171°C.

#### EXEMPLO 4

1-(4-Clorobenzoil)-N,5-dimetoxi-2-metil-1H-indolo-3-acetamida.

Preparada pelo método descrito no Exemplo 3 usando matérias primas adequadas. Por recristalização a partir do metanol obteve-se 1-(4-clorobenzoilo)-N,5-dimetoxi-2-metil-1H-indolo-3-acetamida analiticamente pura com um rendimento de 73,7 %, p.f. 184-185°C


#### EXEMPLO 5

1-(4-Clorobenzoil)-N-hidroxi-5-metoxi-2-metil-N-(1-metiletil)-1H-indolo-3-acetamida.

Preparada pelo método descrito no Exemplo 3 usando matérias primas adequadas. O produto bruto foi cromatografado sobre sílica gel usando clorofórmio como eluente. Por recristalização a partir do metanol obteve-se 1-(4-clorobenzoil)-N-hidroxi-5-metoxi-2-metil-N-(1-metiletil)-1H-indolo-3-acetamida analiticamente pura com um rendimento de 41,6 %, p.f. 198-199°C.

#### EXEMPLO 6

1-(4-Clorobenzoil)-N-ciclo-hexil-N-hidroxi-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-3-acetamida.



Preparada pelo método descrito no Exemplo 3 usando matérias primas adequadas. O produto bruto obtido foi cromatografado sobre sílica gel usando clorofórmio como eluente. Por recristalização do metanol obteve-se 1-(4-clorobenzoil)-N-ciclo-hexil-N-hidroxi-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-3-acetamida analiticamente pura com um rendimento de 49,2%, p.f, 208-210°C.

#### EXEMPLO 6A

1-(4-Clorobenzoil)-N,5-dimetoxi-N,2-dimetil-1H-indolo-3-acetamida

Preparada pelo método descrito no Exemplo 3 usando matérias primas adequadas. O produto bruto foi submetido a cromatografia relâmpago sobre sílica gel usando  $\text{CHCl}_3$  como eluente. Por recristalização a partir do  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -isoPr<sub>2</sub>O obteve-se o produto analiticamente puro com um rendimento de 86,5%. p.f. 155-157°C,


#### EXEMPLO 6B

1-(4-Clorobenzoil)-N-hidroxi-5-metoxi-2-metil-7-N-fenil-1H-indolo-3-acetamida.

Preparada pelo método descrito no Exemplo 3 usando matérias primas adequadas. O produto bruto é submetido a cromatografia relâmpago sobre sílica gel usando  $\text{CHCl}_3$  como eluente. Por recristalização do produto purificado a partir do metanol obteve-se o produto analiticamente puro com um rendimento de 11,4%, p.f. 173-174°C.

#### EXEMPLO 6C

1-(4-Clorobenzoil)-N-benzil-N-hidroxi-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-3-acetamida.



Preparado pelo método descrito no Exemplo 3 usando as matérias primas adequadas. O produto bruto é submetido a cromatografia de relâmpago sobre sílica gel usando  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente. Por recristalização do produto purificado a partir de acetato de etilo/éter obteve-se um produto analiticamente puro com um rendimento de 27,6 %, p.f. 188-189°C.

#### EXEMPLO 7

N-Metoxi-2-/(2,6-diclorofenil)-amino7-benzenoacetamida.

Tratou-se uma solução quente de ácido 2-/(2,6-diclorofenil)-amino7-benzenoacético (2,03 g; 7 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) com 1,1'-carbonil-diimidazolo (1,75 g; 11 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5,0 minutos, altura em que se obtem uma solução l ímpida. Tratou-se então a solução com cloridrato de metoxilamina (1,50 g; 18 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 108 horas. Decompôs-se então com água, extrai-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seca-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e em seguida evaporou-se à secura obtendo-se um sólido. Por recristalização fraccionada do produto bruto a partir de uma mistura de tolueno/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  obteve-se um sólido cristalino esbranquiçado (1,27 g; p.f. 177-178°C).

#### EXEMPLO 8

N-Hidroxi-N-metil-2-/(2,6-diclorofenil)-amino7-benzenoacetamida.

Adicionou-se lentamente 1,1'-carbonil-diimidazolo (5,5 g; 34 mmol) a uma solução quente de ácido 2-/(2,6-diclorofenil)-amino7-benzenoacético (6,5 g; 22 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 2,0 horas, altura em que se forma uma solução límpida. Adiciona-se lentamente cloridrato de N-metil-hi-

~~CONFIDENTIAL~~

droxilamina (5,5 g; 66 mmol) à solução e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. Decompõe-se com água, extraíu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Evaporou-se o solvente e o resíduo foi submetido a cromatografia relampago sobre sílica gel (250 g) usando como eluente  $\text{EtOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 10% obtendo-se o produto puro sob a forma de um sólido branco que foi recristalizado a partir de tolueno/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Rendimento 2,95 g (41,2 %); p,f, 135 - 138°C.

A utilidade dos compostos da presente invenção como inibidores das enzimas 5-lipoxigenase e ciclooxigenase, ou para outras acções bioquímicas relacionadas podem ser demonstrada pela sua efectivação em vários procedimentos padrão de ensaio, Segue-se uma descrição de cada procedimento.

#### Análise ARBL/ARBC de 5-Lipoxigenase e Ciclooxigenase de Células Integrais

##### Materiais

Obteve-se a linha de células (RBL-1) de leucemia basofílica do rato a partir da American Type Culture Collection (Rockville, MD).

Os conjuntos de análise radioimunológica (RIA) de  $\text{LTB}_4$  e  $\text{PGF}_2\alpha$  foram obtidos a partir de Amersham (Arlington Heights, IL) e de Seragen (Boston, MA) respectivamente.

Todos os meios de cultura de tecidos foram obtidos a partir de GIBCO (Grande Island, NY).

##### Método

Cultivaram-se células RBL-1 em cultura de suspensão num meio essencial mínimo de Eagle suplementado

com 12% de soro de bovino fetal a 37°C num incubador a que se forneceu ar com 5 % de dióxido de carbono. Separaram-se as células por centrifugação. Lavaram-se com salina fria tamponizada com fosfato a pH 7,4 fria (PBS; NaCl, 7.1 g: Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. 1.15 g; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,2 g; e KCl, 0,2 g/l).

As células foram por fim suspensas em PBS contendo cálcio 1,0 mM a uma densidade de 2x10<sup>6</sup> células/ml. As células foram incubadas com e sem o agente de análise (em DMSO) (o DMSO a 1 % não tem efeito no metabolismo do ácido araquidónico) durante 10 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se ionoforo de cálcio A23187 (5 µM) e as células foram incubadas durante sete minutos a 37°C. A reacção foi suspensa por introdução dos tubos em gelo durante dez minutos.


As células foram separadas por centrifugação e o sobrenadante foi armazenado a -20°. Analisam-se aliquotas (100 µl) para determinação de LTB<sub>4</sub> e de PGF<sub>2a</sub> usando conjuntos de análise radioimunológicas como oferecidos pelo fornecedor,

O Quadro 1 contém dados biomédicos obtidos deste ensaio de células integradas sob a forma de IC<sub>50</sub>S que são calculados como a quantidade de compostos em análise que inibe em 5% a formação de LTB<sub>4</sub> ou de PGF<sub>2a</sub>.

Análise do Edema-2 da Planta do Pé do Rato induzido por Carragenano (CFE-2);

#### Protocolo

Prepara-se uma solução de carregamento (1 % p/v) por dissolução de 100 mg de carragenano (Marine Colloidal Div., Springfield, NJ) em 10 ml de solução salina estéril (0,9 %) (Travenol). A solução é agitada durante trinta a quarente e cinco minutos. Administra-se o composto a animais uma hora antes do estímulo com o carragenano.




O edema da planta do pé é induzido injectando 0,05 ml de carragenano a 1 % por via subcutânea na porção plantar da pata posterior direita de cada rato sob anestesia ligeira. O volume inicial do pé da pata é medido imediatamente a seguir ao estímulo do carragenano usando pletismografia de mercúrio (Buxco Electronics). O edema é medido cinco horas depois do carragenano. A diferença entre o volume da pata à quinta hora e o volume inicial é expresso como edema delta. O edema delta para cada grupo de análise de animais é usado para calcular a percentagem de inibição do edema conseguido pelo composto na dose de ensaio comparada com o grupo de controlo a que foi administrado apenas veículo. A ID<sub>25</sub> (dose com a qual o inchaço é inibido em 25 %) foi calculado por análise de probabilidade para a dose na qual ocorre um resultado de 25 % de inibição.

Análise do Edema da Planta do Pé de Rato induzida por Mycobacterium (MFE)

Protocolo

Suspende-se Mycobacterium butyricum (5 mg/ml) em óleo de parafina por acção de ultra-sons durante dez minutos num banho de gelo. O edema da planta do pé é induzido no Dia 0 por injeção de 0,1 ml de mistura de Mycobacterium na pata posterior esquerda de ratos ligeiramente anestesiados. O inchaço na pata posterior injectada é determinada por pletismografia de mercúrio setenta e duas horas depois da injeção. Grupos de ratos são tratados com compostos de ensaio (suspensos em de hidroxipropil-metilcelulose a 0,5 % com 0,2 % de Tween-80) ou com veículo uma hora antes da injeção de Mycobacterium e nos dias 1 e 2. A inibição do inchaço é determinada por comparação da alteração no volume da pata trazeira nos ratos tratados com o composto ou com o veículo, Uma ID<sub>40</sub> (a dose com a qual o inchaço é inibido em 40 %) foi calculada por análise de probabilidade.



## Ulcerogenicidade Gástrica (UD)

### Protocolo

Ratos Wistar híbridos machos (100 a 250 g) foram mantidos em jejum durante 24 horas. Depois do jejum, os compostos em análise foram administrados oralmente (em 2 ml/kg de hidroxipropilcelulose a 0,5%) e foi-lhes negado acesso a comida e água durante mais seis horas. Foram então sacrificados com CO<sub>2</sub> de modo a permitir a colheita dos estômagos, que foram abertos pela curvatura maior e observados sob o aspecto da presença de úlceras gástricas. Os resultados foram expressos em percentagem de ratos com úlcera gástrica para uma dada dose.

Os resultados das análises de CFE-2, MFE. e UD para cada um dos compostos citados são apresentados no Quadro 1 e no Quadro 2.



QUADRO I  
SÉRIES DE SULINDAC

PD #	X	ARBC <sup>a</sup> /ARBL <sup>b</sup>	RELAÇÃO <sup>c</sup>	CFE <sup>d</sup>	MFE <sup>e</sup>
SULINDAC					
Exemplo 1	CON(ME)OH	0% @ 32*/1,0	---	15% @ 30	30% @ 10
Exemplo 2	CONHOME	0% @ 32*/26,4	---	---	---
Exemplo 2A	CONHOH	0% @ 32*/12,9	---	31% @ 30	53% @ 50

\* Os sulfóxidos de sulindac de partida não são inibidores de CO mas são convertidos in vivo em sulfuretos inibidores de CO.

a ARBC = Análise RBL da ciclooxigenase das células integrais.  
IC50 (  $\mu$ M) para inibição de PGF<sub>2</sub> .

b ARBL = Análise RBL da 5-lipoxigenase das células integrais.  
IC50 (  $\mu$ M) para inibição de LTB<sub>4</sub>.

c RELAÇÃO = Selectividade da inibição.

Se > 1,0 o composto é selectivo para a ciclooxigenase.

Se > 1,0 o composto é selectivo para a 5-lipoxigenase.

d CFE = Modelo do Edema da Planta do Pé por carragenano.  
ID25 ou % de inibição @ dose (mg/kg PO).

d MFE = Modelo do Edema da Planta do Pé por Mycobacterium.  
ID40 ou % de inibição @ dose (mg/kg), PO.

QUADRO II  
SERIE DA INDOMETACINA

Exemplo/≠	X	ARBC <sup>a</sup> /ARBL <sup>b</sup>	RELAÇÃO <sup>c</sup>	CFE <sup>d</sup>	MFE <sup>e</sup>	UD50 <sup>f</sup>
Indometacina	OH	0,5/ > 100	> 200	36% <del>2</del> 5	0,21	5,4
Oxametacina	NHOH	1,1/7,5	6,8	46% <del>2</del> 30		103
Exemplo 3	NMEOH	5,2/1,4	0,27	29% <del>2</del> 10	< 2	10% <del>2</del> 100
Exemplo 4	NHOME	0,2/24	120	40% <del>2</del> 10		42
Exemplo 5	N(iPR)OH	2,7/0,9	0,33	27% <del>2</del> 10	0,82	N <del>2</del> 100
Exemplo 6	N(C-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )OH	0,1/1,6	16,0	22% <del>2</del> 10	4,7	N <del>2</del> 200

<sup>a</sup> ARBC = Análise RBL da ciclooxigenase das células integrais.

IC50 (  $\mu$ M).

<sup>b</sup> ARBL = Análise RBL da 5-lipoxigenase das células integrais. IC50 (  $\mu$ M).

<sup>c</sup> RELAÇÃO = Selectividade da inibição.

Se > 1,0 o composto é selectivo para a ciclooxigenase,


Se < 1,0 o composto é selectivo para a 5-lipoxigenase,  
<sup>d</sup> CFE = Modelo do Edema da Planta do Pé por carragenano.

ID25 ou % de inibição ~~2~~ dose (mg/kg PO).

<sup>e</sup> MFE = Modelo do Edema da Planta do Pé por Mycobacterium.

ID40 ou % de inibição ~~2~~ dose (mg/kg PO).


<sup>f</sup> UD50 = Dose (mg/kg PO) que causa Ulceras em 50% dos animais.



Consequentemente, a presente inven-

ção refere-se a

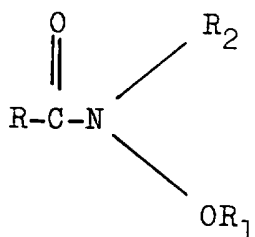
- (a) um composto da fórmula I ou um seu sal de adição de ácido;
- (b) um método para a preparação de um composto da fórmula I ou de um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável;
- (c) uma formulação farmacêutica que compreende um composto da fórmula I ou um seu sal fisiologicamente aceitável e um veículo farmacêuticamente aceitável apropriado;
- (d) um método para preparar tais formulações;
- (e) um método para a inibição das vias de lipoxigenase e/ou da ciclooxigenase do metabolismo do ácido araquidônico pelo uso de uma quantidade inibidora, eficaz e não tóxica de um composto da fórmula I ou um seu sal fisiologicamente aceitável;
- (f) um método para a profilaxia ou para o tratamento de uma doença ou condições num mamífero incluindo o homem, compreendendo a administração ao referido mamífero de uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz e não tóxica de um composto da fórmula I ou de um seu sal fisiologicamente aceitável;
- (g) um método para a profilaxia ou para o tratamento de qualquer condição individual descrita na presente memória descritiva, num mamífero, incluindo o homem, compreendendo a administração ao referido mamífero de uma quantidade terapêutica ou profilaticamente efectiva e não tóxica de um composto da fórmula I ou de um seu sal fisiologicamente aceitável;

- 
- (h) um método para a profilaxia ou para o tratamento de inflamação, artrite, dor ou febre num mamífero, incluindo o homem, que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade antiinflamatória, antiartrítica, analgésica ou antipirética, respectivamente, e não tóxica de um composto de fórmula I ou de um seu sal fisiologicamente aceitável;
- (i) um método para a profilaxia ou para o tratamento da asma num mamífero, incluindo o homem, que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade antiasmática eficaz e não tóxica de um composto da fórmula I ou de um seu sal fisiologicamente aceitável;
- (j) um composto da fórmula I ou um seu sal fisiologicamente aceitável para uso em medicina, especialmente conforme definido anteriormente em (f) a (h);
- (k) uso de um composto da fórmula I ou de um seu sal fisiologicamente aceitável na produção de agentes terapêuticos médicos, particularmente aqueles cujo uso foi definido anteriormente em (f) a (k); e
- (l) qualquer novo aspecto descrito anteriormente.

## REIVINDICAÇÕES

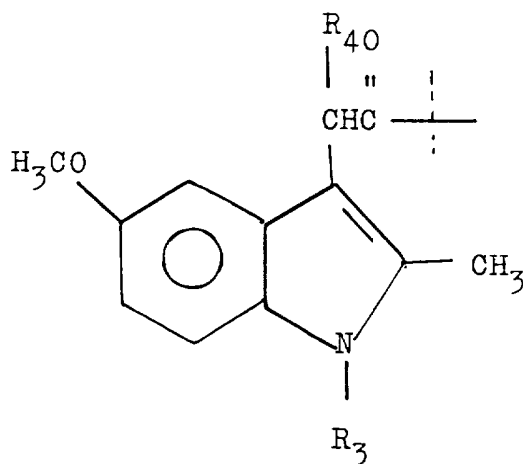
- 1ª -

Processo para a preparação de um composto da fórmula

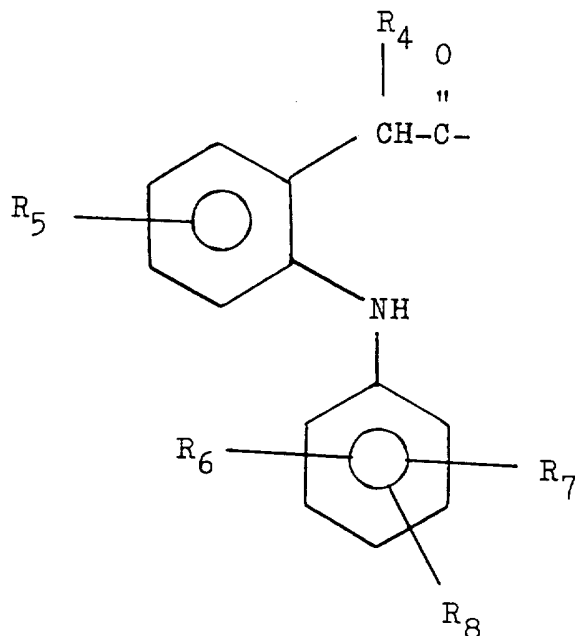


e dos seus sais de adição de ácido ou de base farmacêutica-mente aceitáveis em que

- i) RCO é um resíduo de acilo de um anti-inflamatório não esteroide (AINE);
- ii) R<sub>1</sub> é hidrogênio, alquilo inferior ou acilo;
- iii) R<sub>2</sub> é H, alquilo inferior, cicloalquilo com de três a doze átomos de carbono dos quais três a sete átomos de carbono são membros de um anel ou de um sistema de anéis, arilo, arilalquilo ou heteroarilo com a condição geral de que quando o resíduo de acilo é da fórmula



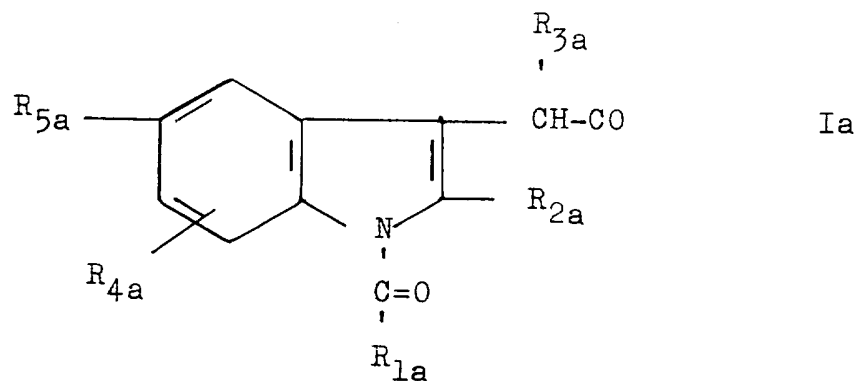
em que  $R_4$  é hidrogénio ou alquilo inferior, então  $R_3$  é hidrogénio, finelmetilo, alilo, vinilo, isopropenilo, benzoilo, clorobenzoilo, metoxibenzoilo ou tiometilbenzoilo; e quando o resíduo acilo é da fórmula



em que  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  e  $R_8$  são independentemente uns dos outros H, cloro, flúor ou bromo, alquilo inferior, alcoxi inferior ou trifluorometilo mas quando  $R_4$  é hidrogénio então não são todos hidrogénio; e  $R_4$  toma de outro modo independentemente um dos significados anteriormente definidos; então  $R_1$  e  $R_2$  não podem ser ambos hidrogénio.

caracterizado por,  
quando, no produto obtido, RCO é seleccionado de entre os grupos constituídos por

(a)

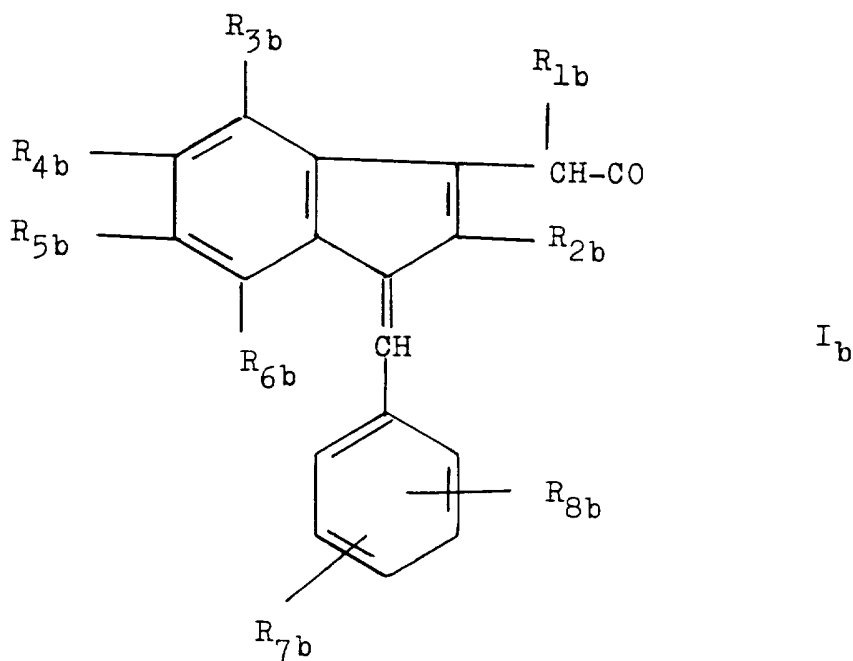


em que

- R<sub>1a</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por benzeno, naftaleno, bifenilo e radicais benzeno, naftaleno e bifenilo substituidos nos quais o substituinte é seleccionado de entre o grupo constituido por halogéneo, alquilo inferior, alquiltio, inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, fenoxi, alquiltfenoxi inferior, alcoxifenoxi inferior, halogenofenoxi, trifluoroacetilo, difluoroacetilo, monofluoroacetilo, dialquil-sulfamilo inferior, alcanóilo inferior, dialquil-carboxamido inferior, ciano, carbalcoxi inferior, trifluorometiltio, alquil-sulfonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, benziltio, alquilbenziltio inferior, alcoxibenziltio inferior, halogenobenziltio, mercapto, nitro, amino, dialquilamino inferior, alquilamino inferior, alcanoilamino inferior. hidroxilo, alcanoiloxi inferior, trifluoroacetoxi, difluoroacetoxi, monofluoroacetoxi, benziloxi, alquilbenziloxi inferior, alcoxibenziloxi inferior e halogenobenziloxi;
- R<sub>2a</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alcenilo inferior e alquilo inferior;
- R<sub>3a</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;
- R<sub>4a</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor e trifluorometilo;
- R<sub>5a</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alcanoilamino inferior, alcanóilo inferior, alquilamino inferior, bis(hidroxi-

alquil)amino inferior, 1-pirrolidino, 4-metil-1-piperazinilo, 4-morfolinilo, ciano, amino-alquilo inferior, dialquilamino inferior, alquilo inferior, trifluorometilo, halogéneo, dialquilsulfamilo inferior, benziltio, alquilbenziltio inferior, alcoibenziltio inferior, halogenobenziltio inferior, benziloxi, alquilbenziloxi inferior, alcoibenziloxi inferior, halogenobenziloxi inferior, alcenilo inferior, alceniloxi inferior, 1-azaciclopropilo, ciclopropil-alcoxi-metoxi inferior e ciclobutil-alcoxi-metoxi inferior;

(b)



em que

R<sub>1b</sub> é hidrogénio, alquilo inferior ou alquilo halogenado inferior;

R<sub>2b</sub> é hidrogénio ou alquilo;

R<sub>3b</sub>, R<sub>4b</sub>, R<sub>5b</sub> e R<sub>6b</sub> são cada um hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, dialquilamino-alquilo ambos inferiores, sulfamilo, alquiltio inferior, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo infe-

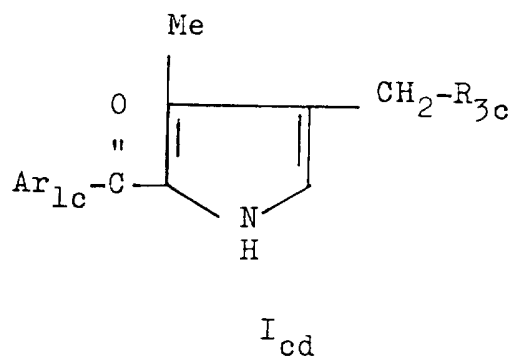
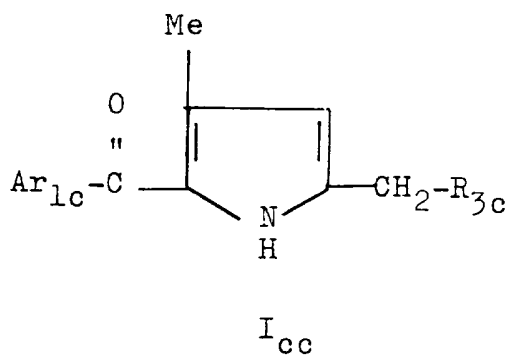
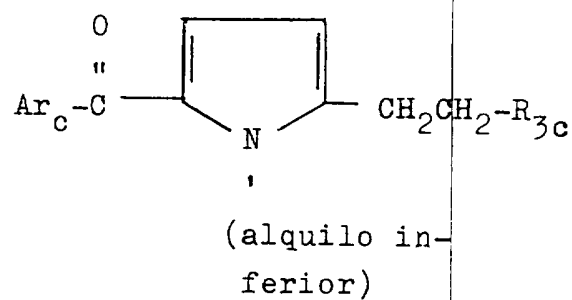
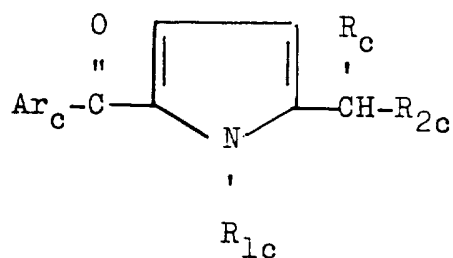


rior, alquilsulfonilo inferior, halogéneo, carboxi-  
lo, carboalcoxi inferior, carbamido, halogenoalquilo,  
cicloalquilo ou cicloalcoxi;

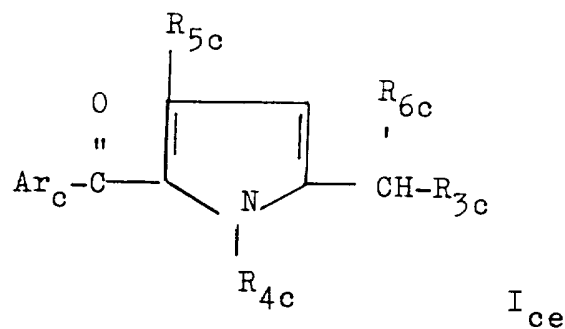
R<sub>7b</sub> é alquiltio inferior, alquilsulfinilo ou alquilsul-  
fonilo;

R<sub>8b</sub> é hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, alcoxi ou halo-  
alquilo;

(c)



e



em que

$Ar_c$  representa um membro seleccionado de entre o grupo constituido por fenilo, tienilo, 5-metiltienilo, fenilo monossustituído, fenilo dissustituído e fenilo trissustituído, sendo cada substituinte dos referidos grupos fenilo substituidos um membro seleccionado de entre o grupo constituido por halo, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, nitro, amino, metiltio e ciano;

$Ar_{1c}$  representa um membro seleccionado de entre o grupo constituido por fenilo, fenilo monossustituído, fenilo dissustituído e fenilo trissustituído, sendo cada substituinte dos referidos grupos fenilo substituidos um membro seleccionado de entre o grupo constituido por halogéneo, alquilo inferior e alcoxi inferior;

$R_c$  representa um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;

$R_{1c}$  representa um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alquilo inferior e benzilo;

$R_{2c}$  representa um membro seleccionado de entre o grupo constituido por

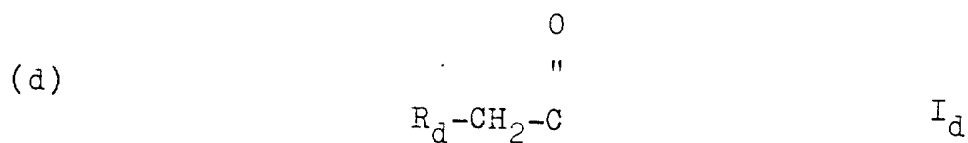
O  
"  
C-:

$R_{3c}$  representa um membro seleccionado de entre o grupo constituido por CO;

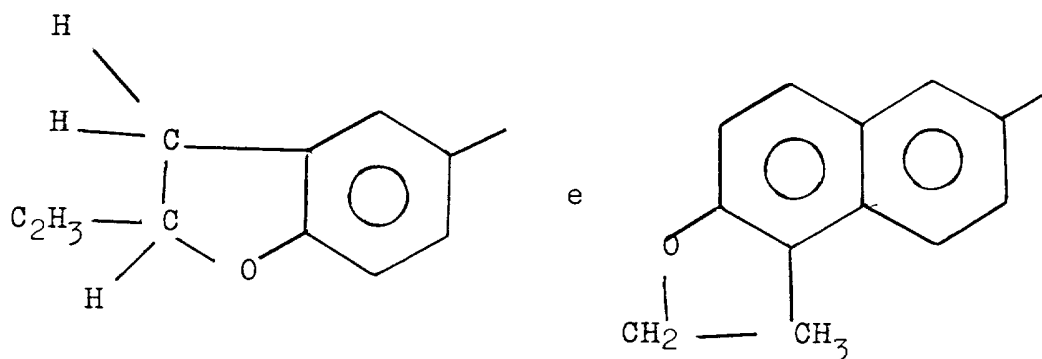
$R_{4c}$  representa alquilo inferior;

$R_{5c}$  representa alquilo inferior; e

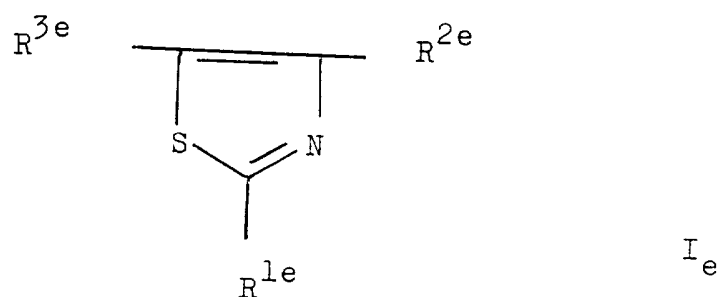
$R_{6c}$  representa um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;



em que  $R_d$  representa um grupo seleccionado de:

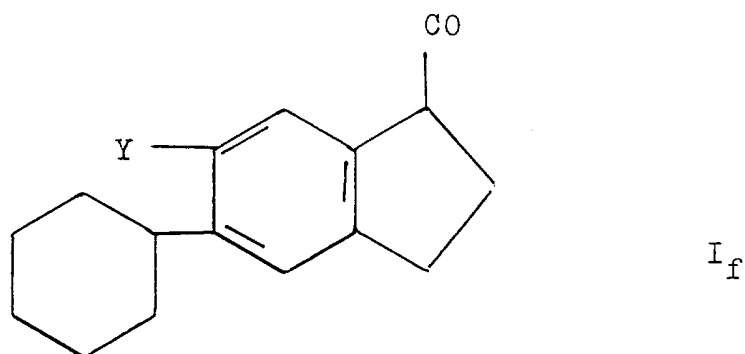


(e)



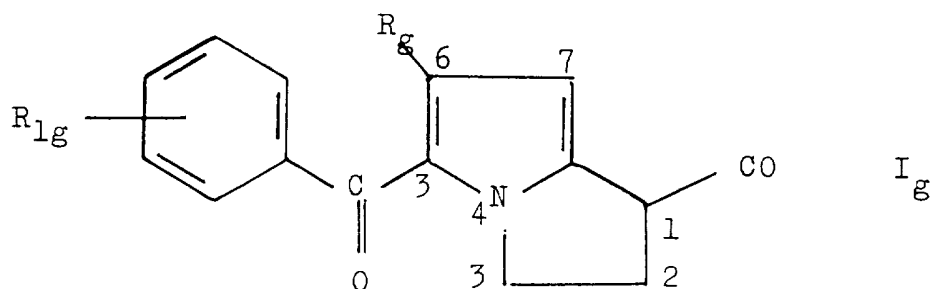
em que  $R^{1e}$  e  $R^{2e}$  são cada um radicais do grupo constituido por tienilo, furilo, naftilo, fenilo e fenilo contendo de um a dois substituintes do grupo constituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, cloro, bromo, fluor, dialquilamino inferior, nitro, amino e trifluorometilo, e em que  $R^{3e}$  é um radical do grupo constituido por  $-\text{CH}_2-\text{CO}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$  e  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}$ ;

(f)



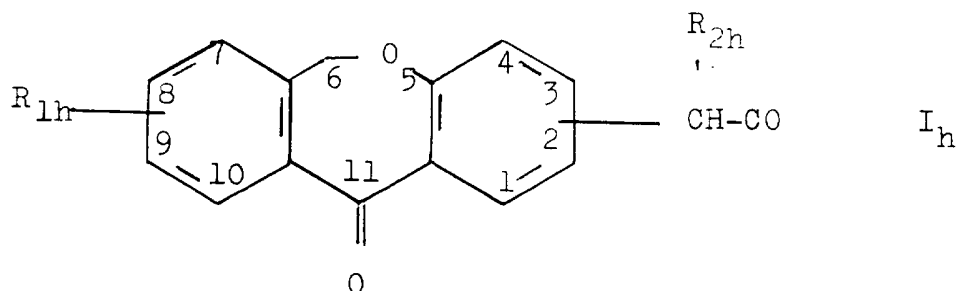
em que Y é hidrogénio, cloro, bromo, fluor, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, mercapto, ciano, nitro, amino ou alquiltio inferior;

(g)



em que  $R_g$  representa hidrogénio ou um grupo alquilo inferior que tem de um até quatro átomos de carbono e  $R_{1g}$  representa hidrogénio, um grupo alquilo inferior que tem de um a quatro átomos de carbono, cloro, fluor ou bromo sendo a substituição em  $R_{1g}$  na posição orto, meta ou para do grupo aroílo;

(h)

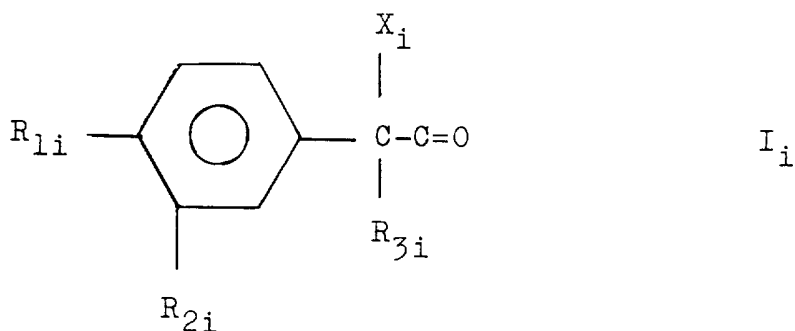


em que

$R_{1h}$  representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um trihalometilo ou grupo alcoxi inferior;

$R_{2h}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior;

(i)



em que

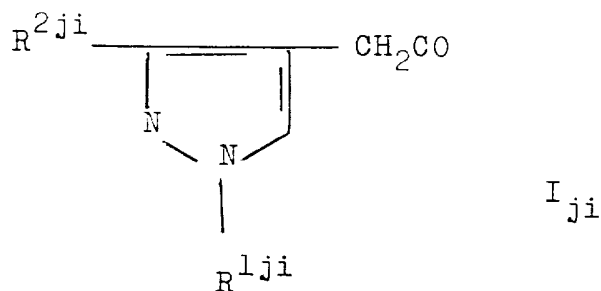
$R_{1i}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituído por cicloalquilo com cinco a sete átomos de carbono e cicloalquilo substituído por alquilo inferior;

$R_{2i}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituído por halogéneo, nitro, ciano, trifluorometil e alquilsulfonilo inferior;

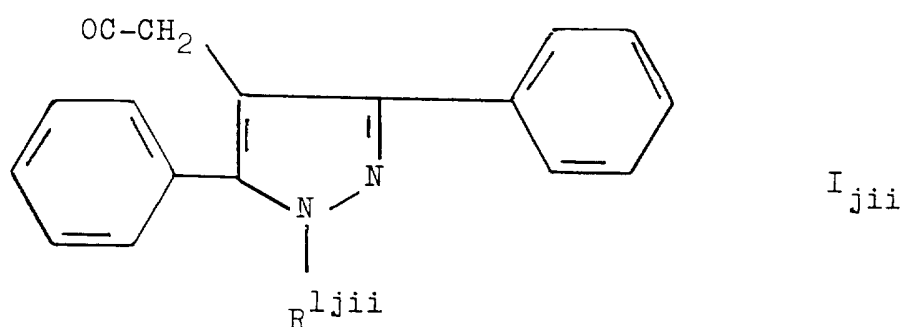
$R_{3i}$  é hidrogénio

$X_i$  é halogéneo.

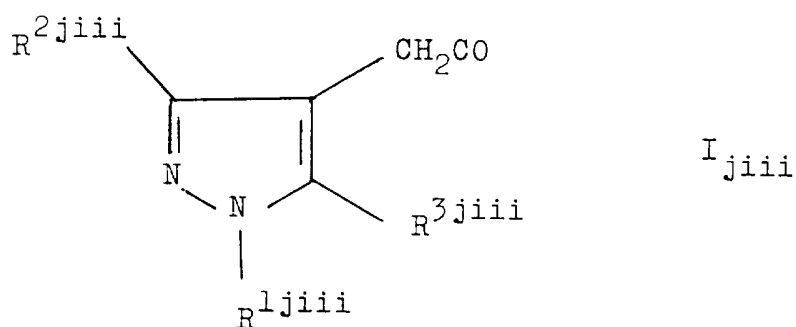
(j)



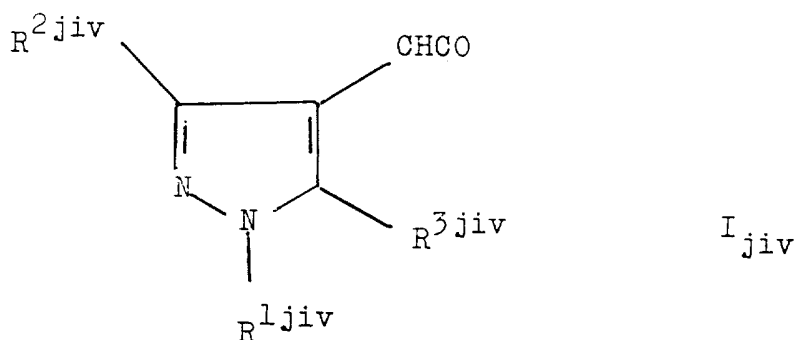
em que  $R^{1ji}$  e  $R^{2ji}$  são seleccionados de entre o grupo constituído por fenilo, halofenilo, alquilfenilo inferior, dimetilfenilo, alcoxifenilo inferior, dimetoxifenilo, alquilmercaptofenilo inferior, trifluorometilfenil, furilo, tienilo e naftilo com a ressalva de que pelo menos um dos grupos  $R^{1ji}$  e  $R^{2ji}$  é fenilo ou fenilo substituído;



em que  $R^{1jiii}$  é hidrogénio, alquilo inferior, fenilo, fenilo monossubstituído com alquilo inferior, alcoxi inferior ou halogénio, naftilo, benzilo ou benzilo em que o seu anel fenilo é monossubstituído com alcoxi inferior ou halogénio;

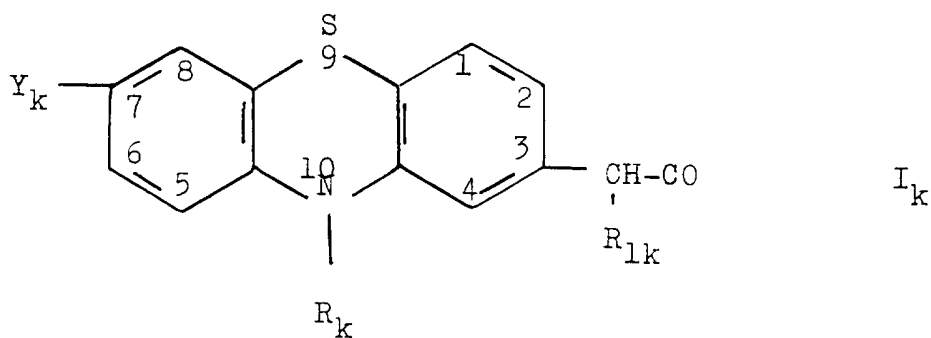


em que  $R^{1jiii}$  é fenilo;  $R^{2jiii}$  é fenilo, p-halogenofenilo, p-metilfenilo ou furilo;  $R^{3jiii}$  é hidrogénio, fenilo ou furilo;

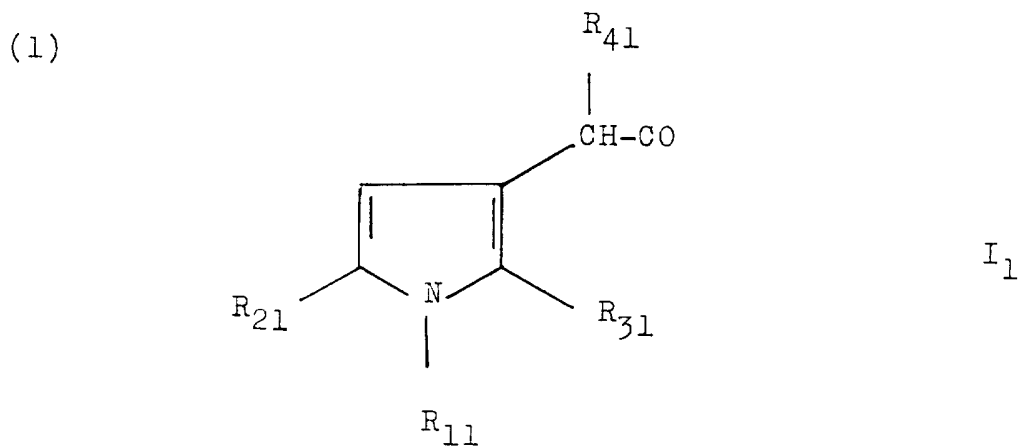


em que  $R^{1jiv}$  é fenilo,  $R^{2jiv}$  é fenilo, p-halogenofenilo, p-metilfenilo,  $R^{3jiv}$  é hidrogénio ou fenilo;

(k)



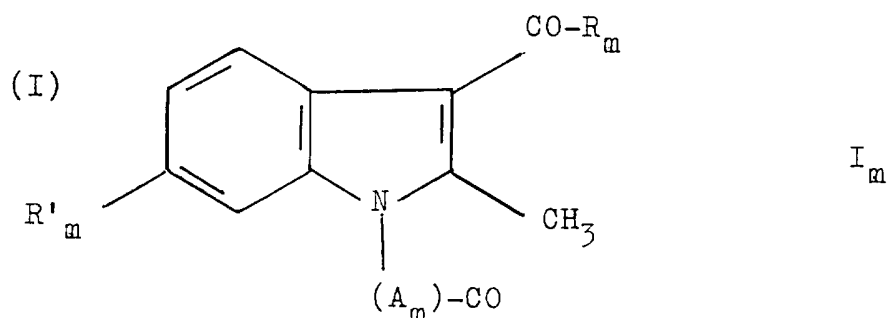
em que  $R_k$  representa hidrogénio ou metilo,  $R_{1k}$  representa hidrogénio, metilo ou etilo e  $Y_k$  representa hidrogénio, halogéneo ou alquilo ou alcoxi de 1 até 4 átomos de carbono;



em que  $R_{11}$  é um alquilo inferior ou um alquilo inferior substituído por cicloalquilo de desde três a 12 átomos de carbono tendo de três a sete átomos de carbono em anel, al-

cenileno inferior, alcinileno inferior, arilo, benzoilo, benzoílo substituído por halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior ou um heterociclo, tal como morfolinilo piperidinilo, furanilo e tiofenilo;  $R_{2e}$  e  $R_{3e}$  são iguais ou diferentes e são alquilo inferior, arilo e  $R_{4e}$  é hidrogénio ou alquilo inferior;

(m)

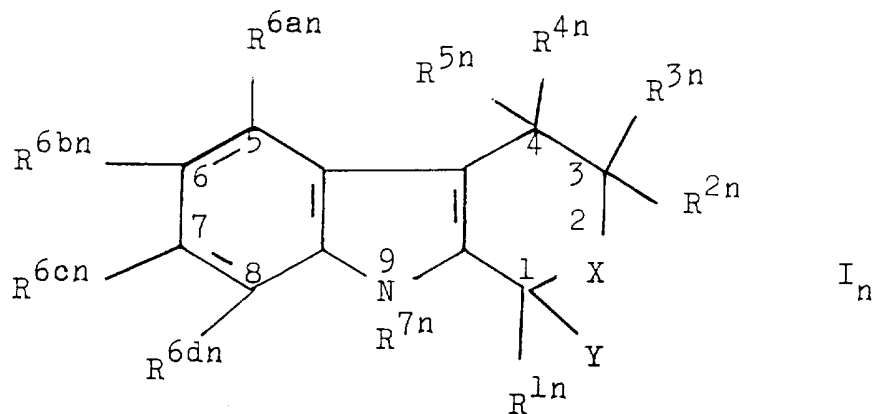


[na qual  $A_m$  representa um grupo alquileno de cadeia linear ou ramificada inferior;

$R_m$  representa um radical ciclo-hexilo ou aromático;

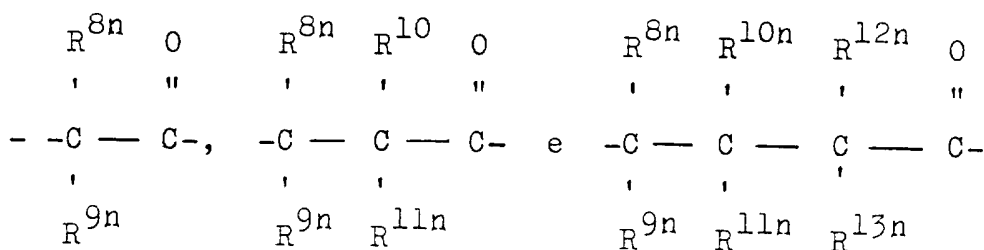
$R'_m$  representa um átomo de halogéneo, um radical trifluorometilo, um radical alcoxi ou alquilo que contém 1 a 4 átomos de carbono ou um radical N,N-dialquilamino em que cada um dos grupos alquilo contém del a 4 átomos de carbono] bem como os seus ésteres de alquilo (nos quais o grupo alquilo na fracção alcoólica contém 1 a 4 átomos de carbono);

(n)



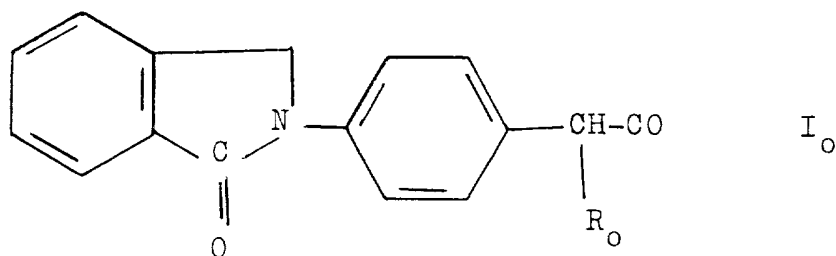


na qual  $R^{1n}$  é seleccionado de entre o grupo constituido por alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, benzilo e 2-tienilo,  $R^{2n}$ ,  $R^{3n}$ ,  $R^{4n}$  e  $R^{5n}$  são iguais ou diferentes e são cada seleccionados de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior,  $R^{6an}$ ,  $R^{6bn}$ ,  $R^{6cn}$  e  $R^{6dn}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados de entre o grupo constituido por hidrogénio, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, benziloxi, alcanoiloxi inferior, nitro, halogéneo, mercapto, alquiltio inferior, trifluorometilo, amino e sulfamoi-lo,  $R^{7n}$  é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alquilo inferior e alcenilo inferior, X é seleccionado de entre o grupo constituido por oxi e tio, Y é seleccionado de entre o grupo constituido por carbonilo,



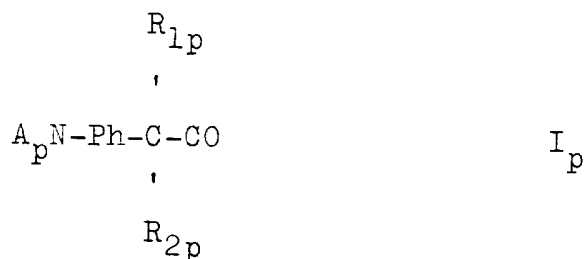
em que cada um dos grupos  $R^{8n}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{10n}$ ,  $R^{11n}$ ,  $R^{12n}$  e  $R^{13n}$  é hidrogénio ou alquilo inferior;

(o)



em que  $R_0$  é hidrogénio ou alquilo inferior.

(p)

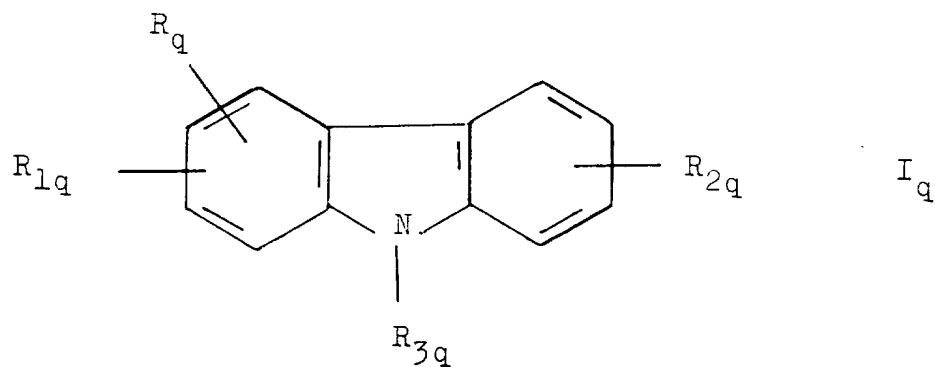


na qual  $R_{1p}$  é hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_{2p}$  é hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo de três a quatro membros em anel, cicloalcenilo ou metilo-cicloalquil ou metilo-cicloalcenilo; Ph é (i) 1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (ii) (alquilo inferior)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (iii) (alcoxi inferior)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (iv) mono ou di-(halogeno)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (v) (trifluorometil)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (vi) (nitro)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (vii) (amino)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (viii) (di-alquilamino inferior)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno; e



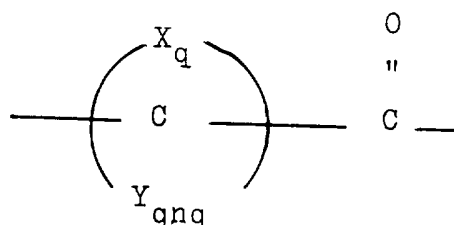
é alquilenamino inferior monocíclico de cinco a sete membros em anel, piperazino, morfolino, tiamorfolino ou N-(alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, HPh-alquilo inferior ou HPh) piperazino;

(q)



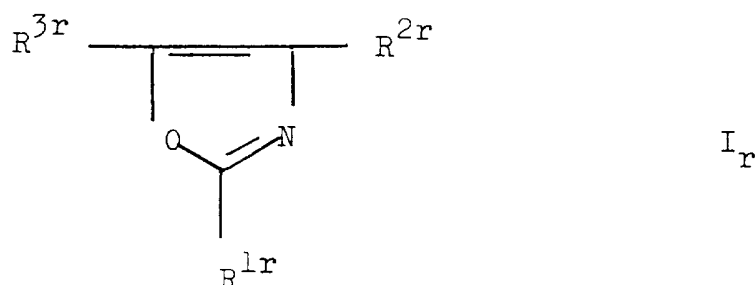
em que  $R_q$  é hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, ace-

tilo, benziloxi, alquiltio inferior, trifluorometilo, carboxilo, carboalcoxi inferior, nitro, amino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, sulfamoilo, dialquilsulfamoilo inferior ou difluorometilsulfonilo;  $R_{1q}$  é halogéneo, ciano, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, acetilo, acetamido, benziloxi, alquiltio inferior, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxi inferior, nitro, amino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, sulfamoilo, dialquilsulfamoilo inferior ou difluorometilsulfonilo; ou  $R_q$  tomado em conjunto com um  $R_{1q}$  adjacente é também alquilenodioxí inferior;  $R_{2q}$  é



em que  $Y_q$  e  $X_q$ , independentemente, são hidrogénio ou alquilo inferior e  $nq$  é número inteiro de um a sete e  $R_{3q}$  é hidrogénio, alquilo inferior, alcóxicarbonil-alquilo ambos inferiores, carboxi-alquilo inferior, alcanóilo inferior, alcanóilo inferior substituído por halogéneo, benzilo, halo-benzilo, benzoilo ou halo-benzolilo; e quando  $X_q$  e  $Y_q$  são diferentes, os seus enantiómeros.

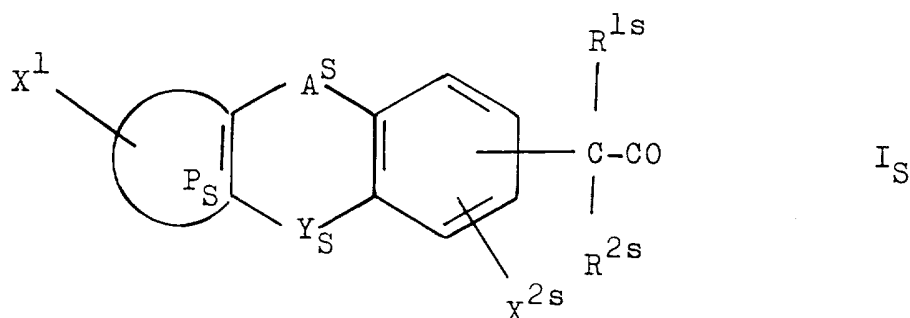
(r)



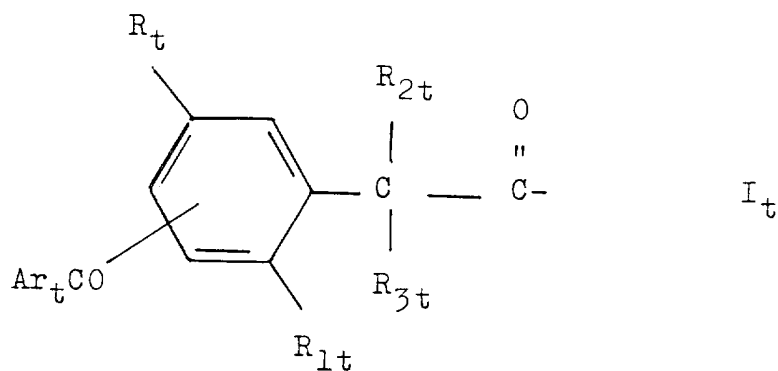
em cada um dos substituintes  $R^{2r}$  e  $R^{3r}$  é um membro do grupo constituído por radicais fenilo, naftilo, tienilo e furilo não substituídos e radicais fenilo substituídos por

um substituinte seleccionado de entre o grupo constituido por halogéneo, radicais alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro e trifluorometilo; e em que  $R^{1n}$  é seleccionado de entre o grupo constituido por radicais carboxialquilo e carboxialcenilo cada um contendo de dois a cinco átomos de carbono.

(s)



em cada um dos grupos  $X^{1s}$  e  $X^{2s}$  é um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo que tem de um a quatro átomos de carbono ou um grupo alcoxi que tem de um a quatro átomos de carbono, cada um dos grupos  $R^{1s}$  e  $R^{2s}$  é um átomo de hidrogénio, ou um grupo alquilo que tem de um a quatro átomos de carbono;  $R^s$  é carbonilo, metileno ou alquilideno que tem de dois a quatro átomos de carbono;  $Y_s$  é  $-O-$ ; e o anel  $P_s$  representa um anel de piridina ou de piridina-N-óxido.



em que

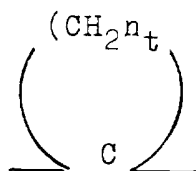
$Ar_tCO$  é um substituinte aroilo cuja função  $Ar_t$  é um membro

seleccionado de entre o grupo constituido por 2-tienilo, 5-alquilo-2-tienilo inferior, 5-halo-2-tienilo, 2-tienilo, 5-alquilo-2-tienilo inferior, 5-halo-2-tienilo, 2-naftilo e 3-piridilo, estando o referido grupo  $Ar_tCO$  na posição meta ou para em relação à função acetilo;

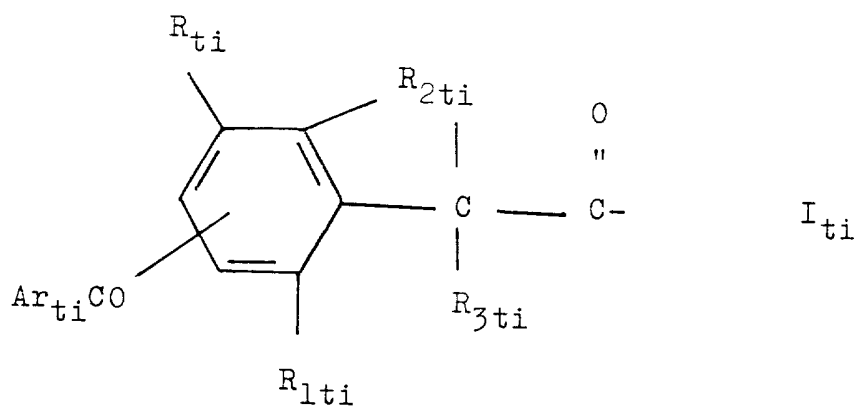
qualquer um dos grupos  $R_t$  e  $R_{1t}$  é hidrogénio, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, halogénio ou alquilo inferior, com a condição de que, quando o referido  $R_t$  for halogéneo ou alquilo inferior, então o referido  $Ar_tCO$  está na posição para anteriormente mencionada, e quando o referido  $R_{1t}$  é halogéneo ou alquilo inferior, então o referido  $Ar_tCO$  está na posição meta anteriormente mencionada, e além disso contanto que quando o referido  $R_t$  ou  $R_{1t}$  é halogéneo, então o referido  $Ar_t$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por 2-tienilo, 5-alquilo-2-tienilo inferior e 5-halo-2-tienilo;

qualquer um dos grupos  $R_{2t}$  e  $R_{3t}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alilo e alquilo inferior, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior, contanto que, quando qualquer dos referidos  $R_{2t}$  e  $R_{3t}$  é alilo, o outro é hidrogénio, e quando qualquer dos referidos  $R_{2t}$  e  $R_{3t}$  é alquilo inferior, o outro é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;

$R_{2t}$  e  $R_{3t}$  considerados juntos a uma ponte de alquilenos ligada ao átomo de carbono  $\alpha$  da função ácido acético



em que  $n_t$  é um número inteiro de dois a cinco; e em que o alquilo inferior como empregue acima é um radical que tem de um a cinco átomos de carbono;



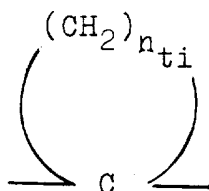
em que

$Ar_{ti}CO$  é um substituinte aroilo cuja função  $Ar_{ti}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituído por 2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2-naftilo e 3-piridilo, estando o referido  $Ar_{ti}CO$  na posição meta ou para em relação à função ácido acético;

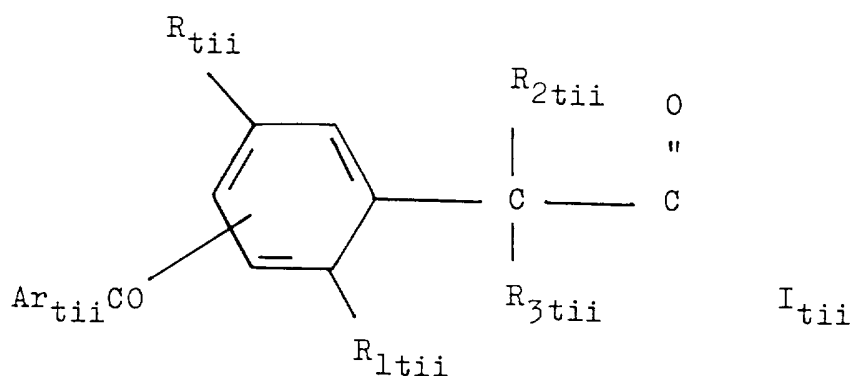
qualquer um dos grupos  $R_{ti}$  e  $R_{1ti}$  é hidrogénio, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituído por hidrogénio, cloro e metilo, contanto que, quando o referido  $R_{ti}$  é cloro ou metilo, então o referido  $Ar_{ti}CO$  está na posição para anteriormente mencionada, e quando o referido  $R_{ti}$  é cloro ou metilo, então o referido  $Ar_{ti}CO$  está na posição meta anteriormente mencionada, e para além disso contanto que, quando o referido  $R_{ti}$  e  $R_{1ti}$  é cloro, então o referido  $Ar_{ti}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituído por 2-tienilo, 5-metil-2-tienilo e 5-cloro-2-tienilo;

qualquer um dos grupos  $R_{2ti}$  e  $R_{3ti}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituído por hidrogénio, alilo e alquilo inferior, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituído por hidrogénio e alquilo inferior, contanto que, quando qualquer dos referidos  $R_{2ti}$  e  $R_{3ti}$  é alilo, o outro é hidrogénio, e quando qualquer dos referidos  $R_{2ti}$  e  $R_{3ti}$  é alquilo inferior, o outro é um membro seleccionado de entre o grupo constituído por hidrogénio e alquilo inferior;

$R_{2ti}$  e  $R_{3ti}$ , considerados em conjunto, formam uma ponte de alquilenos ligada ao átomo de carbono  $\alpha$  de função ácido acético;



em que  $n_{ti}$  é um número inteiro de dois a cinco; e em que o alquilo inferior como empregue acima é um radical que tem de um a cinco átomos de carbono;



em que

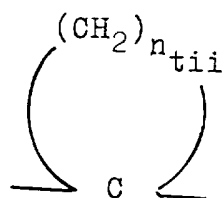
$Ar_{tii}CO$  é um substituinte aroilo cuja função  $Ar_{tii}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituído por 2-tienilo, 5-alquilo-2-tienilo inferior e 5-halo-2-tienilo, estando o referido  $Ar_{tii}CO$  na posição para ou meta em relação à função ácido acético;

qualquer um dos grupos  $R_{tii}$  e  $R_{ltii}$  é hidrogénio, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituído por hidrogénio, halogénio ou alquilo inferior, cantanto que, quando o referido  $R_{tii}$  é halogénio ou alquilo inferior, então o referido  $Ar_{tii}CO$  está na posição para anteriormente mencionado, e quando o referido  $R_{ltii}$  é halogéneo ou alquilo inferior, então o referido  $Ar_{tii}CO$  está na posição meta acima mencionado;

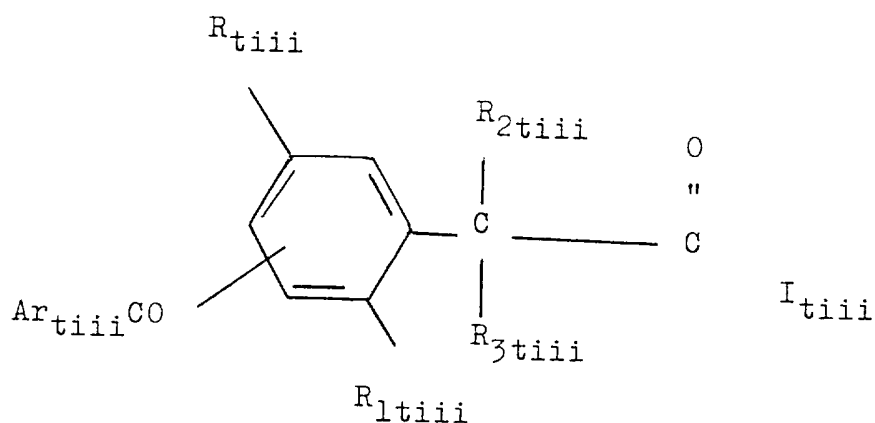
qualquer um dos grupos  $R_{2tii}$  e  $R_{3tii}$  é um membro selecciona-

do de entre o grupo constituido por hidrogénio, alilo e alquilo inferior, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior, contanto que, quando qualquer dos referidos  $R_{2tii}$  e  $R_{3tii}$  é alilo, o outro é hidrogénio, e quando o referido  $R_{2tii}$  e  $R_{3tii}$  é alquilo inferior. o outro é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;

$R_{2tii}$  e  $R_{3tii}$  em conjunto formam também uma ponte de alquilenos com o átomo de carbono  $\alpha$  da função ácido acético;



em que  $n_{tii}$  é um número inteiro de dois a cinco; e em que o alquilo inferior como anteriormente empregue é um radical que tem de um a cinco átomos de carbono; ou



em que

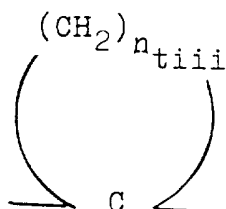
$Ar_{tiii}CO$  é um substituinte aroilo cuja função  $Ar_{tiii}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por 2-tienilo, 5-metil-2-tienilo e 5-cloro-2-tienilo, estando o referido  $Ar_{tiii}CO$  na posição meta ou para em relação à função ácido acético: qualquer um dos grupos  $R_{tiii}$  e  $R_{1tiii}$  é hidrogénio, sendo o outro um membro seleccionado



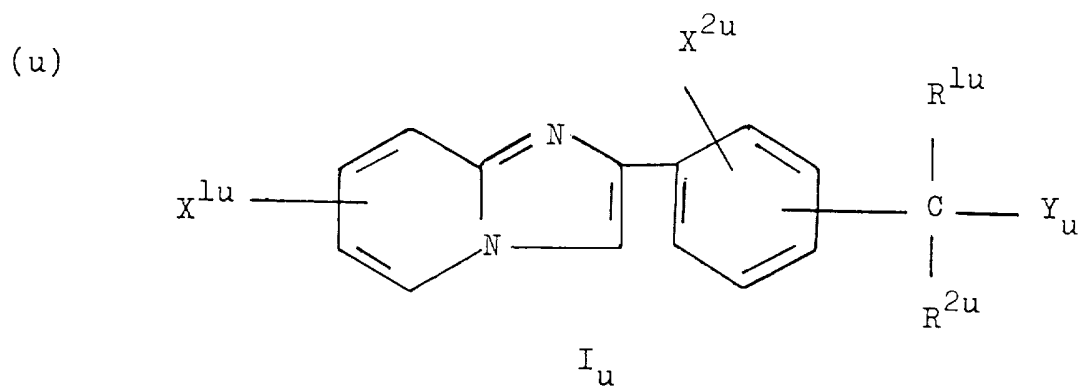
de entre o grupo constituido por hidrogénio, cloro e metilo, contanto que, quando o referido  $R_{tiii}$  é cloro ou metilo, então o referido  $Ar_{tiii}CO$  está na posição para anteriormente mencionada, e quando o referido  $R_{ltiii}$  é cloro ou metilo, então o referido  $Ar_{tiii}CO$  está na posição meta anteriormente mencionada;

qualquer um dos grupos  $R_{2tiii}$  e  $R_{3tiii}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alilo e alquilo inferior, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior, contanto que, quando qualquer dos referidos  $R_{2tiii}$  e  $R_{3tiii}$  é alilo, o outro é hidrogénio, e quando qualquer dos referidos  $R_{2tiii}$  e  $R_{3tiii}$  é alquilo inferior o outro é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;

$R_{2tiii}$  e  $R_{3tiii}$  em conjunto formam também uma ponte de alquilenos com o átomo de carbono  $\alpha$  da função ácido acético;



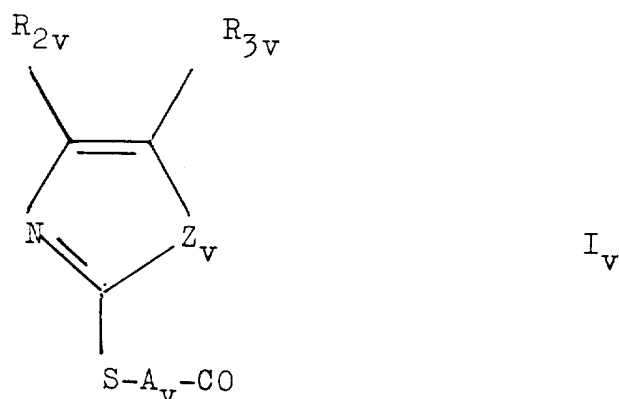
em que  $n_{tiii}$  é um número inteiro de dois a cinco; e em que alquilo inferior como empregue anteriormente é um radical que tem de um a cinco átomos de carbono.



em que cada  $R^{1u}$  e  $R^{2u}$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo que tem um a quatro átomos de carbono; cada  $X^{1u}$  e

$X^{2u}$  é um átomo de hidrogénio, um átomo de halogénio ou um grupo alquilo que tem de um a quatro átomos de carbono ou um grupo alcoxi que tem de um a quatro átomos de carbono; e  $X_u$  é CO:

)v)

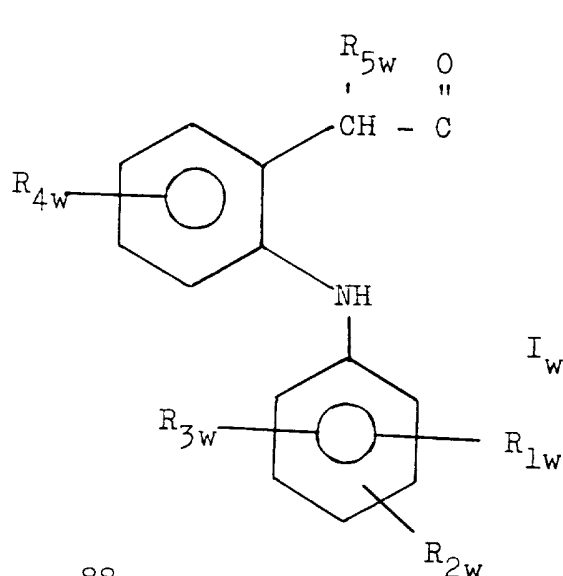


em que

$R_{2v}$  e  $R_{3v}$  são cada um fenilo ou fenilo monossustituído ou dissustituído por pelo menos um membro seleccionado de entre o grupo constituído por pelo menos um membro seleccionado de entre o grupo constituído por alquilo, alcoxi, alquilmercapto, monoalquilamino, dialquilamino ou alcanoilamino, em que o alquilo, alcoxi e alcanoililo possuem cada um um máximo de quatro átomos de carbono, F, Cl, Br, I,  $CF_3$ , OH, metilenodioxido,  $NH_2$  e  $NO_2$ ;  $A_v$  é  $C_{na}H_{2na}$  em que  $na$  é um número inteiro de um a dez inclusivé

ou  $-CH-$ ; e  $Z_v$  é O ou S;

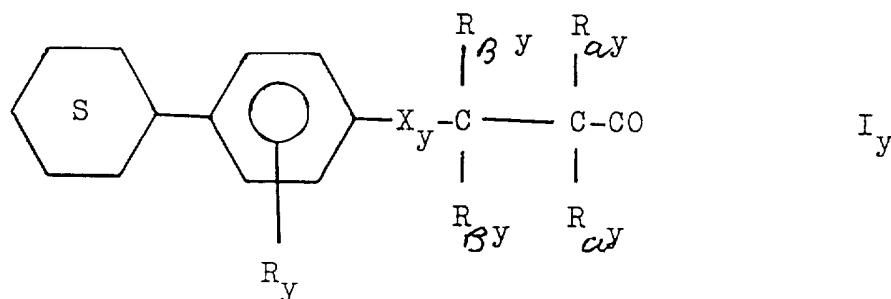
(w)



em que  $R_{1w}$ ,  $R_{2w}$ ,  $R_{3w}$  e  $R_{4w}$  são independentemente hidrogénio, cloro, flúor, bromo, alquilo inferior, alcoxi inferior, e  $R_2$  pode ser adicionalmente trifluorometilo, e  $R_{5w}$  é H ou alquilo inferior com a exclusão de  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  serem hidrogénio simultaneamente,

(x) o resíduo acilo do ácido (+)- *a*-metil-3-fenil-7-benzofuranopropiónico;

(y)



em que  $X_y$  é



$R_{\alpha y}$  e  $R_{\beta y}$  são hidrogénio ou alquilo inferior e  $R_y$  é hidrogénio, tratar-se um composto da fórmula

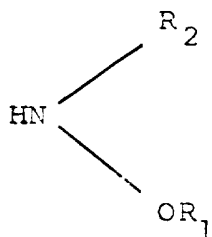


em que RCO possui o significado anteriormente definido numa fase (1) com um composto seleccionado de entre o grupo constituido por

(i) um agente produtor de cloro ou de bromo na presença de uma base; ou

(ii) um agente de acoplamento;

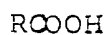
e em seguida tratar-se o produto da fase (1) com um composto da fórmula



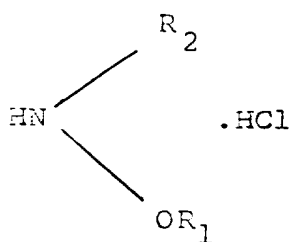
em que  $R_1$  e  $R_2$  possuem os significados anteriormente definidos, a fim de se obter um composto da fórmula I.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por (1) tratar-se um composto da fórmula



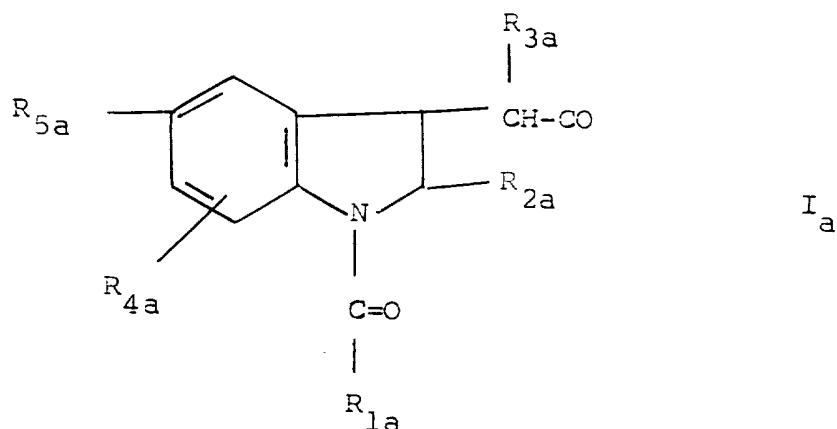
em que RCO possui o significado anteriormente definido com um agente de acoplamento e em seguida (2) fazer-se reagir com um composto da fórmula



em que  $R_1$  e  $R_2$  possuem os significados anteriormente definidos, a fim de se obter um composto da fórmula I.

- 3ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser selecionado de entre os grupos constituídos por




na qual

R<sub>1a</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por benzeno naftaleno, bifenilo e radicais benzeno naftaleno e bifenilo substituidos, nos quais o referido substituinte é seleccionado de entre o grupo constituido por halogéneo, alquilo inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, fenoxi, alquiltfenoxi inferior, alcoxifenoxi inferior, halogenofenoxi, trifluoroacetilo, difluoroacetilo, monofluoroacetilo, dialquilsulfamilo inferior, alcancilo inferior, dialquiltcarboxâmido inferior, ciano, carbalcoxi inferior, trifluorometiltio, alquilt-sulfinilo inferior, alquilt-sulfonilo inferior, benziltio, alquiltbenziltio inferior, alcoxibenziltio inferior, halogenobenziltio, mercapto, nitro, amino, dialquilt-amino inferior, alquilt-amino inferior, alcancil-amino inferior, hidroxilo, alcanciloxi inferior, trifluoroacetoxi, difluoroacetoxi, monofluoroacetoxi, benziloxi, alquiltbenziloxi inferior, alcoxitbenziloxi inferior e halogenobenziloxi;

R<sub>2n</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alcenilo inferior e alquilo inferior;

R<sub>3a</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, e alquilo inferior;

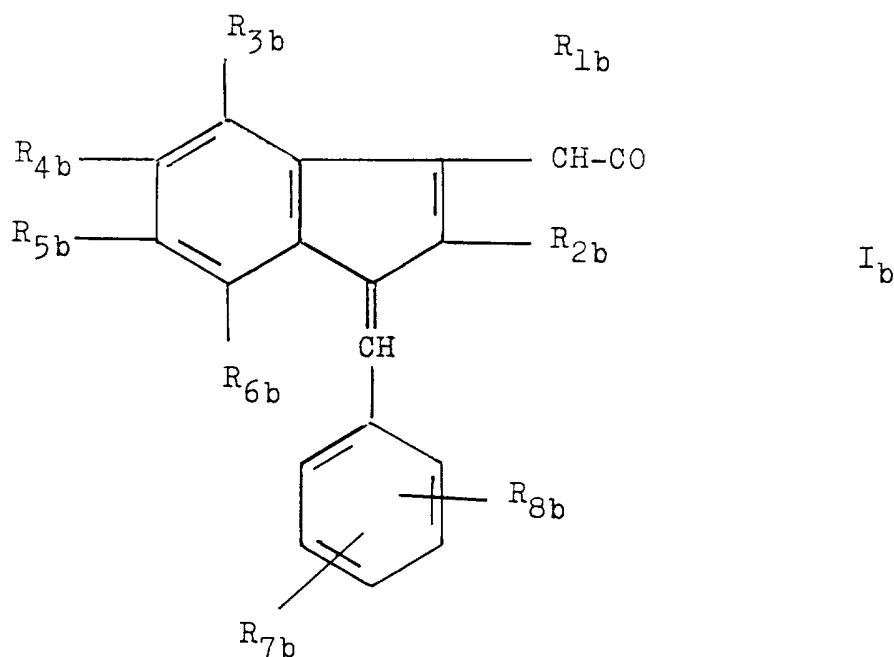
  
R<sub>4a</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alquilo inferior, alcoxí inferior, flúor, e trifluorometilo;

R<sub>5a</sub> é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxí inferior, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alcanoilamino inferior, alcanoilo inferior, alquilamino inferior, bis-hidroxialquilamino inferior, 1-pirrolidino, 4-metil-1-piperizinil, 4-morfolinilo, ciano, aminoalquilo inferior, dialquilamino inferior, alquilo inferior, trifluorometilo, halogéneo, dialquilsulfamido inferior, benziltio, alquilbenziltio inferior, alcoxibenziltio inferior, halogenobenziltio inferior, benziloxi, alquilbenziloxi inferior, alcoxibenziloxi inferior, halogenobenziloxi, alcenilo inferior, alceniloxi inferior, 1-azaciclopropilo, ciclopropilalcoximetoxi inferior e ciclobutilalcoximetoxi inferior.

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por R<sub>00</sub> ser seleccionado de entre os grupos constituidos por

(b)



em que

R<sub>1b</sub> é hidrogénio, alquilo inferior ou alquilo halogenado inferior;

R<sub>2b</sub> é hidrogenio ou alquilo;

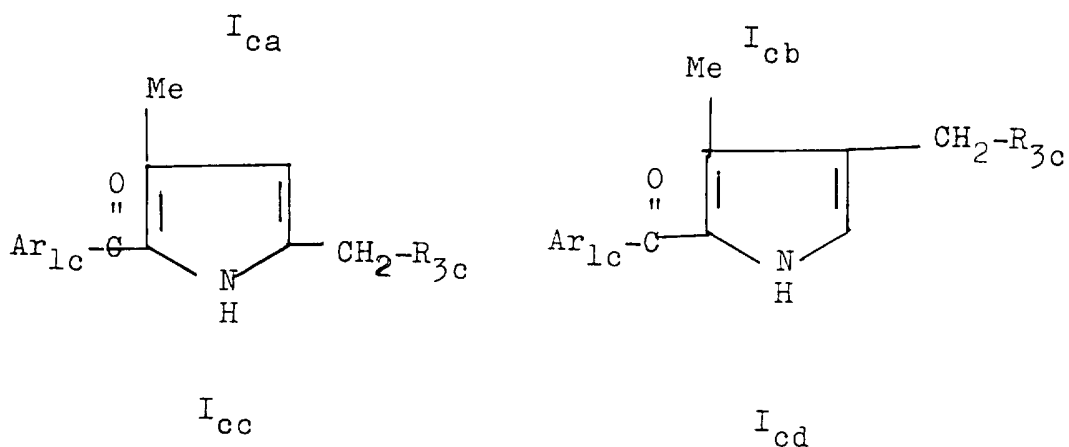
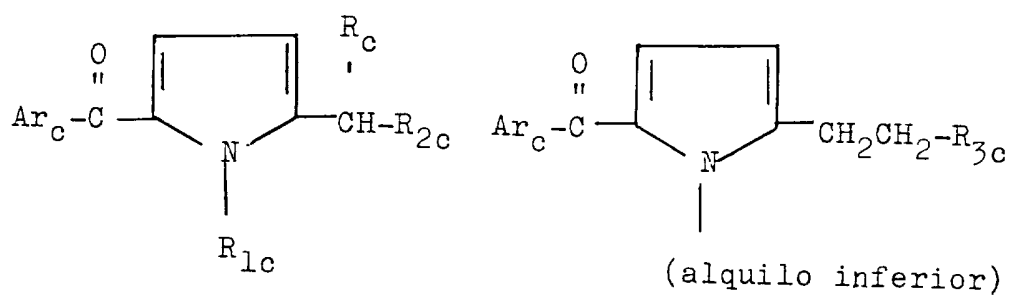
R<sub>3b</sub>, R<sub>4b</sub>, R<sub>5b</sub> e R<sub>6b</sub> são cada um hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, dialquilaminoalquilo ambos inferiores, sulfamilo, alquiltio inferior, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, halogéneo, carboxilo, carboalcoxi inferior, carbamido, halogenoalquilo, cicloalquilo ou cicloalcoxi:

R<sub>7b</sub> é alquiltio inferior, alquilsulfinilo ou alquilsulfonilo;

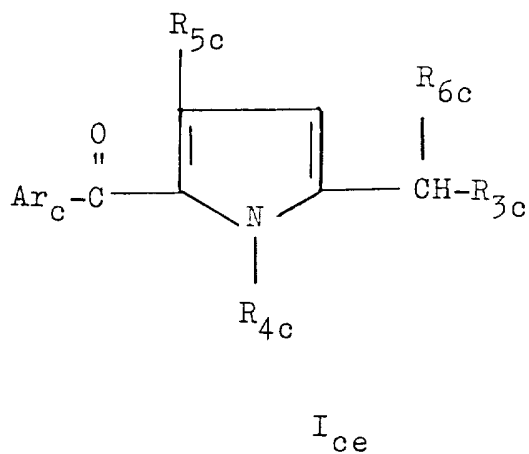
R<sub>8b</sub> é hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, alcoxi ou haloalquilo.

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por

(c)



e





em que:

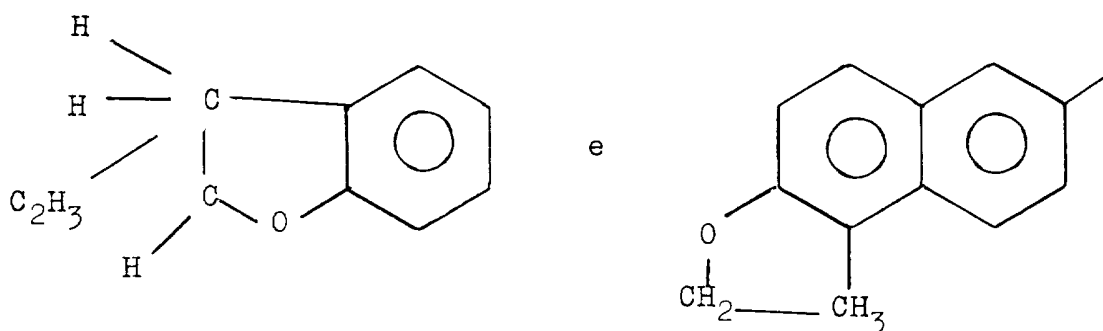
- $Ar_c$  representa um membro seleccionado de entre o grupo constituido por fenilo, tienilo, 5-metiltienilo, fenilo monossustituído, fenilo dissustituído e fenilo trissustituído, sendo cada substituinte dos referidos grupos fenilo substituidos um membro seleccionado de entre o grupo constituido por halogéneo, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, nitro, amino, metiltio e ciano;
- $Ar_{1c}$  representa um membro seleccionado de entre o grupo constituido por fenilo, fenilo monossustituído, fenilo dissustituído e fenilo trissustituído sendo cada substituinte dos referidos grupos fenilo substituidos um membro seleccionado de entre o grupo constituido por halogéneo, alquilo inferior e alcoxi inferior;
- $R_c$  representa um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;
- $R_{1c}$  representa um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alquilo inferior e benzilo;
- $R_{2c}$  representa  $\begin{matrix} O \\ || \\ C- \end{matrix}$
- $R_{3c}$  representa CO;
- $R_{4c}$  representa alquilo inferior;
- $R_{5c}$  representa alquilo inferior; e
- $R_{6c}$  representa um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior.

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por

(d)

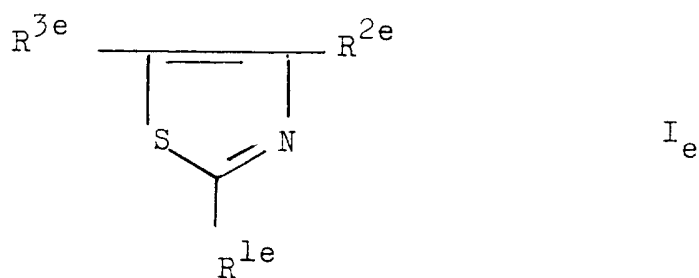


em que  $\text{R}_d$  representa um grupo seleccionado de entre:



Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por

(e)



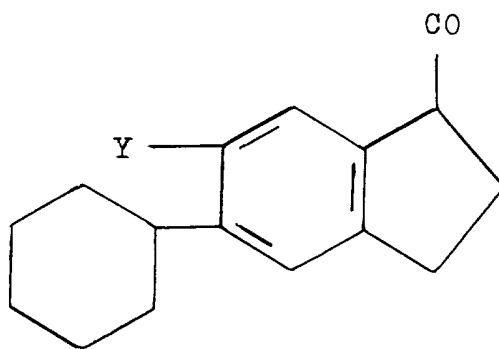
em que  $\text{R}_{1e}$  e  $\text{R}_{2e}$  são cada um radicais do grupo constituído por tienilo, furilo, naftilo, fenilo e fenilo que possui

de um a dois substituintes do grupo constituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, cloro, bromo, fluor, dialquilamino inferior, nitro, amino e trifluorometilo, e em que  $R^{3e}$  é um radical de entre o grupo constituido por  $-CH_2-CO$ ,  $-CH_2-CH_2-CO$  e  $-CH(CH_3)-CO$ .

- 8ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituidos por

(f)



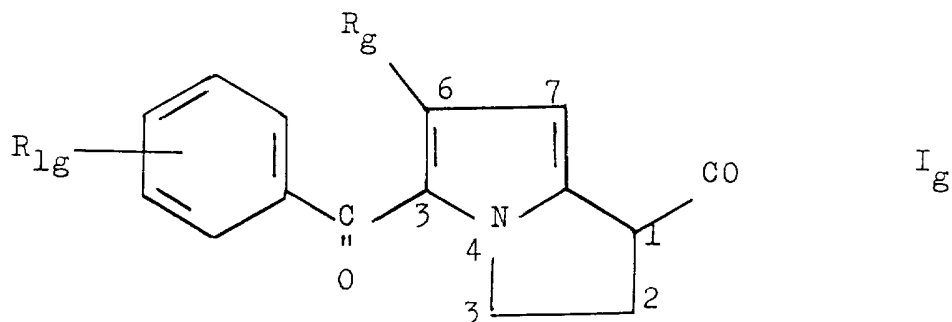
$I_f$

em que Y é hidrogénio, cloro, bromo, fluor, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, mercapto, ciano, nitro, amino ou alquiltio inferior.

- 9ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituidos por

(g)

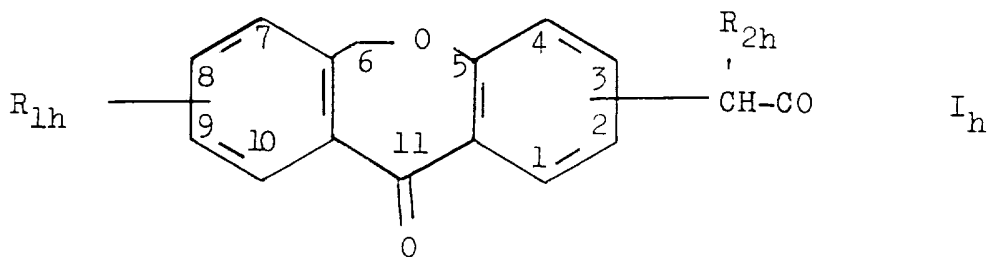


em que  $R_g$  representa hidrogénio ou um grupo alquilo inferior que tem de um a quatro átomos de carbono e  $R_{1g}$  representa hidrogénio, um grupo alquilo inferior que tem de um a quatro átomos de carbono, um grupo alcoxi inferior que tem de um a quatro átomos de carbono, cloro, fluor ou bromo, sendo a substituição de  $R_{1g}$  nas posições orto, meta ou para do grupo aroilo.

- 10a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por

(h)



em que

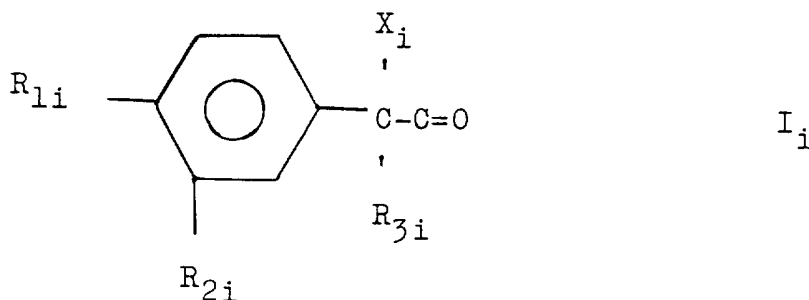
$R_{1h}$  representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo tri-halometilo ou alcoxi inferior;

$R_{2h}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior.

- 11ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por

(i)



em que

$R_{1i}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituído por cicloalquilo com cinco a sete átomos de carbono e cicloalquilo substituído por alquilo inferior;

$R_{2i}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituído por halogénio, nitro, ciano, trifluorometilo e alquilsulfonilo inferior;

$R_{3i}$  é hidrogénio;

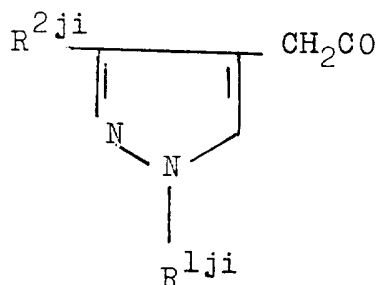
$X_i$  é halogénio.

- 12ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por

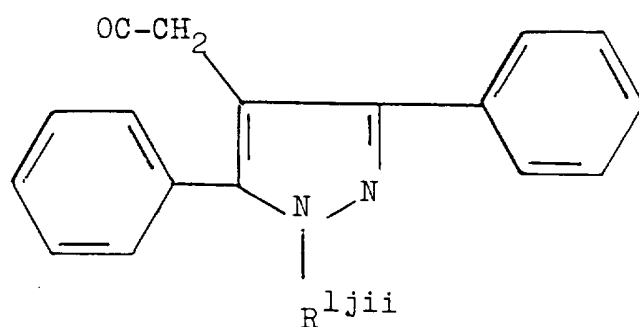
- 99 -

(j)



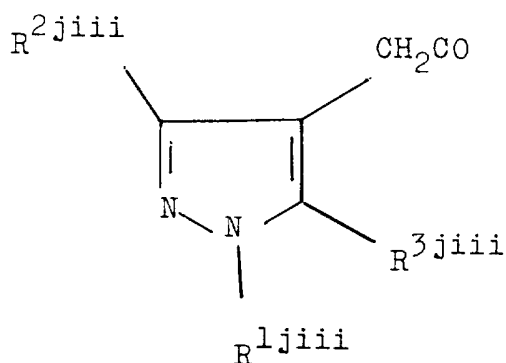
I<sub>ji</sub>

em que  $R_{1ji}$  e  $R_{2ji}$  são seleccionados de entre o grupo constituído por fenilo, halofenilo, alquilfenilo inferior, dimetilfenilo inferior, alcoxifenilo inferior, dimetoxifenilo, alquilmercatofenilo inferior, trifluorometilfenilo, furilo, tienilo e naftilo com a ressalva de que pelo menos um de  $R_{1ji}$  e  $R_{2ji}$  é fenilo ou fenilo substituído;



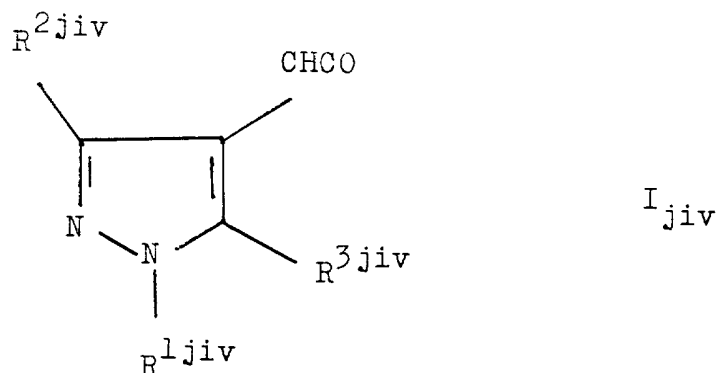
I<sub>jii</sub>

em que  $R_{1jii}$  é hidrogénio, alquilo inferior, fenilo, fenilo monossubstituído com alquilo inferior, alcoxi inferior ou halogéneo, naftilo, benzilo ou benzilo em que o anel fenilo se encontra monossubstituído com alcoxi inferior ou halogéneo;



I<sub>jiii</sub>

em que  $R^{1jiii}$  é fenilo;  $R^{2jiii}$  é fenilo, p-halogenofenilo, p-metilfenilo ou furilo;  $R^{3jiii}$  é hidrogénio, fenilo ou furilo;

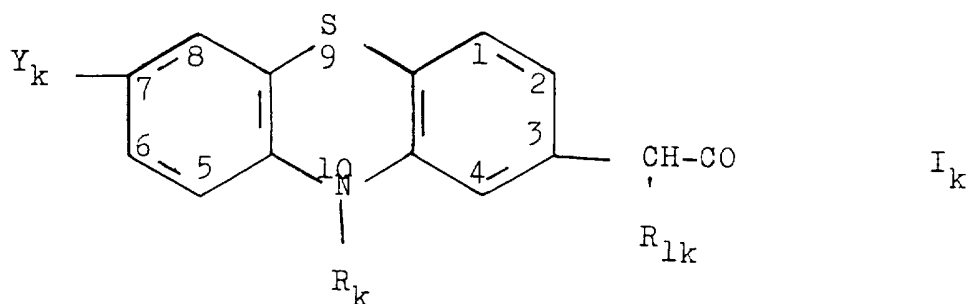


em que  $R^{1jiv}$  é fenilo,  $R^{2jiv}$  é fenilo, p-halogenofenilo, p-metilfenilo,  $R^{3jiv}$  é hidrogénio ou fenilo.

- 13ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por

(k)



em que  $R_k$  representa hidrogénio ou metilo,  $R_{1k}$  representa hidrogénio, metilo ou etilo e  $Y_k$  representa hidrogénio, halogéneo ou alquilo ou alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

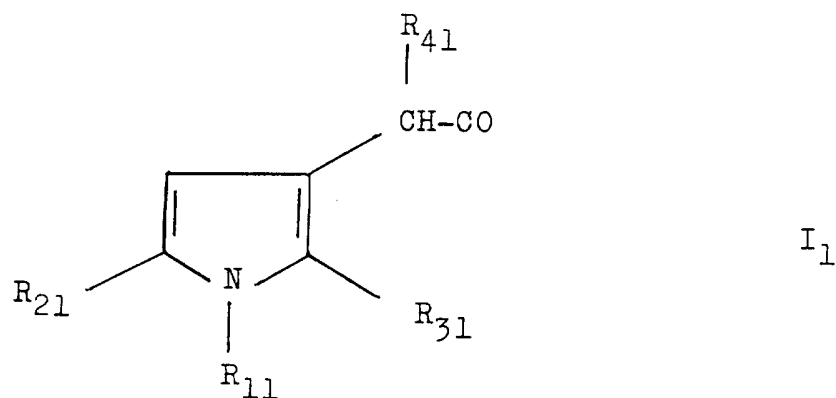
- 14ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado

- 101 -

por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituidos por

(1)

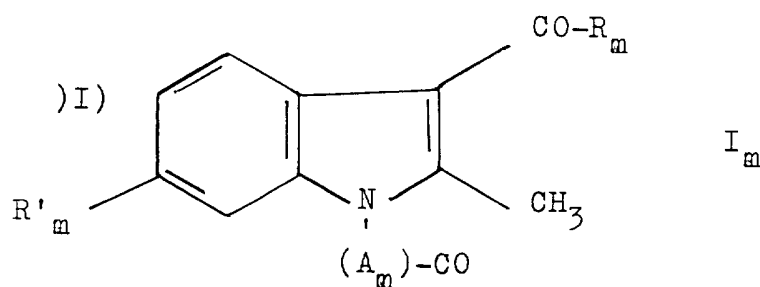


em que R<sub>11</sub> é alquilo inferior ou alquilo inferior substituído por cicloalquilo de três a 12 átomos de carbono tendo de três a sete átomos de carbono do anel, alcenileno inferior, alcinileno inferior, arilo, benzoilo, benzoilo substituído por halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior ou heterociclo tal como morfolinilo, piperidinilo, furanilo e tiofenilo; R<sub>2e</sub> e R<sub>3e</sub> são iguais ou diferentes e são alquilo inferior ou arilo e R<sub>4e</sub> é hidrogénio ou alquilo inferior.

- 15ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituidos por

(m)



- 102 -



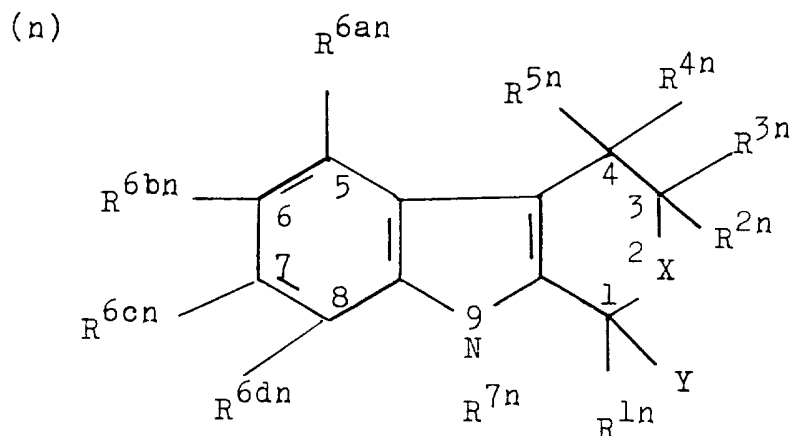
no qual  $A_m$  representa um grupo alquilenos inferior de cadeia linear ou ramificada;

$R_m$  representa um radical ciclohexilo ou aromático;

$R'_m$  representa um átomo de halogéneo, um radical trifluorometilo, um radical alcoxi ou alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um radical N,N-dialquilamino em que cada um dos grupos alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono bem como os seus ésteres de alquilo (no qual o grupo alquilo na fracção alcoólica contém de um a quatro átomos de carbono).

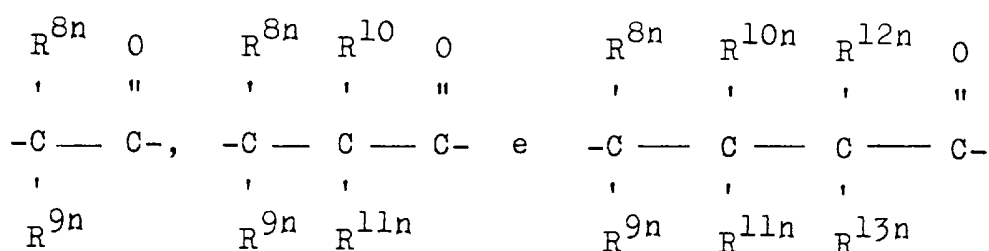
- 16a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por



em que  $R^{1n}$  é seleccionado de entre o grupo constituído por alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, benzilo e 2-tienilo,  $R^{2n}$ ,  $R^{3n}$ ,  $R^{4n}$  e  $R^{5n}$  são iguais ou diferentes e cada um é seleccionado de entre o grupo constituído por hidrogénio e alquilo inferior,  $R^{6an}$ ,  $R^{6bn}$ ,  $R^{6cn}$  e  $R^{6dn}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados de entre o grupo constituído

por hidrogénio, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, benziloxi, alcanoi oxo inferior, nitro, halo, mercapto, alquiltio inferior, trifluorometilo, amino e sulfamilo,  $R^{7n}$  é seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alquilo inferior e alcenilo inferior, X é seleccionado de entre o grupo constituido por oxi e tio, Y é seleccionado de entre o grupo constituido por oxi e tio, Y é seleccionado de entre o grupo constituido por carbonilo,

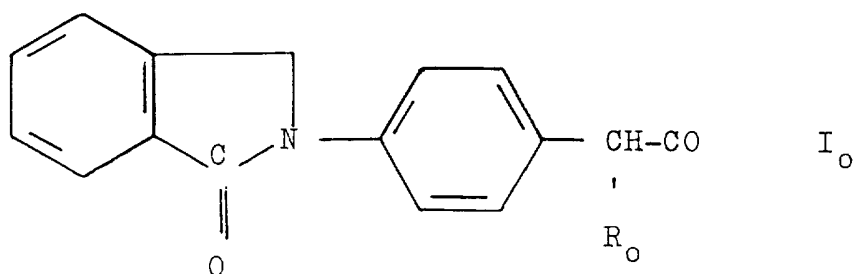


em que cada um de  $R^{8n}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{10n}$ ,  $R^{11n}$ ,  $R^{12n}$  e  $R^{13n}$  é hidrogénio ou alquilo inferior.

- 17ª -

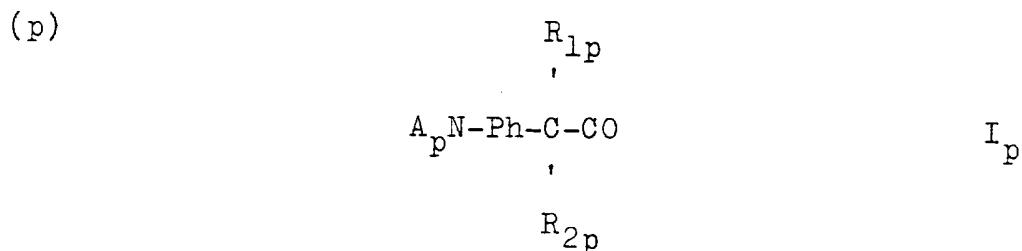
Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituidos por

(o)



em que R<sub>O</sub> é hidrogénio ou alquilo inferior.

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser selecionado de entre os grupos constituídos por



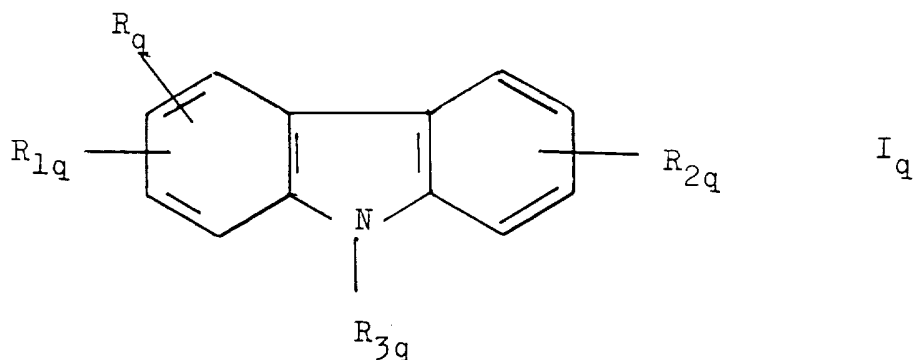
em que  $R_{1p}$  é hidrogénio ou alquilo inferior;  $R_{2p}$  é hidrogénio, alquilo, alcenil-cicloalquilo de três ou quatro membros no anel, cicloalcenilo ou cicloalquil-metilo ou cicloalcenil-metilo; Ph é (i) 1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (ii) (alquilo inferior)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (iii) (alcoxi inferior)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (iv) mono ou di-(halogeno)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (v) (trifluorometil)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (vi) (nitro)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (vii) (amino)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno, (viii) (di-alquilamino inferior)-1,3-fenileno ou 1,4-fenileno; e



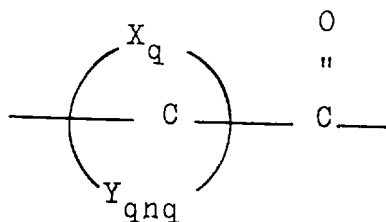
é alquilenamino inferior monocíclico de cinco a sete membros no anel, piperazino, morfolino, tiamorfolino ou N-(alquilo inferior, hidroxilo, alquilo inferior, HPh-alquilo inferior ou HPh)-piperazino;

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser selecionado de entre os grupos constituídos por

(q)



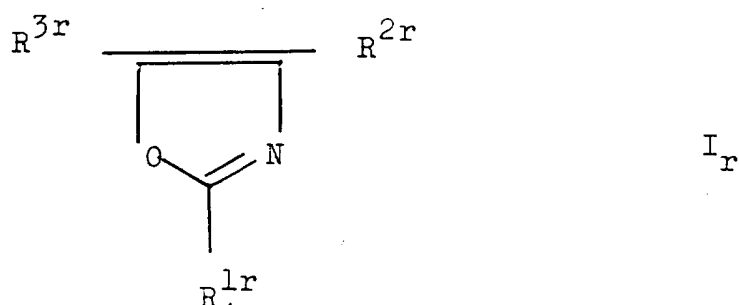
em que  $R_q$  é hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior, acetilo, benziloxi, alquiltio inferior, trifluorometilo, carboxilo, carboalcoxi inferior, nitro, amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, sulfamoilo, di-alquilsulfamoilo inferior ou difluorometilsulfonilo;  $R_{1q}$  é halogénio, ciano, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior, acetilo, acetamido, benziloxi, alquiltio-inferior, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxi inferior, nitro, amino, monoalquilamino inferior, di-alquilamino inferior, sulfamoilo. di-alquilsulfamoilo inferior ou difluorometilsulfonilo; ou  $R_q$  considerado em conjunto com um  $R_{1q}$  adjacente é também alquilenodioxo inferior;  $R_{2q}$  é



em que  $Y_q$  e  $X_q$ , independentemente. são hidrogénio ou alquilo inferior, e  $nq$  é um número inteiro de um a sete e  $R_{3q}$  é hidrogénio, alquilo inferior, alcoxicarbonil-alquilo ambos inferiores, carboxialquilo inferior, alcanóilo inferior, alcanóilo inferior substituído por halogéneo, benzilo, halo-benzilo, benzoilo ou halo-benzoilo; e, quando  $X_q$  e  $Y_q$  são diferentes, os seus enantiómeros.

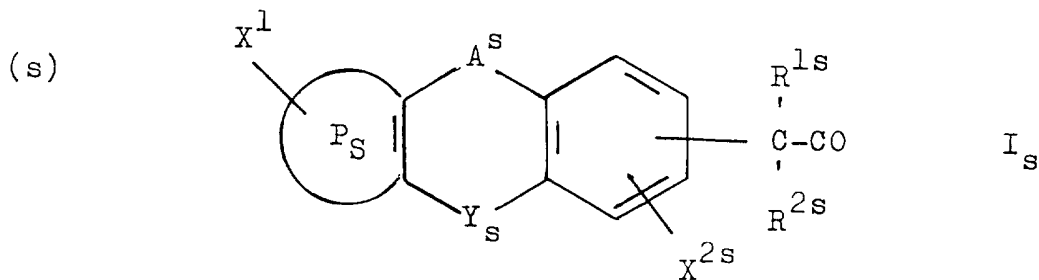
Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por

(r)



em que cada um dos substituintes  $R^{2r}$  e  $R^{3r}$  é um membro do grupo constituído por radicais fenilo, naftilo, tienilo e furilo não substituídos e radicais fenilo substituídos por um substituinte seleccionado de entre o grupo constituído por radicais halogénico, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro e trifluorometilo; e em que  $R^{1r}$  é seleccionado de entre o grupo constituído por radicais carboxialquilo e carboxialcenilo cada um contendo de dois a cinco átomos de carbono.

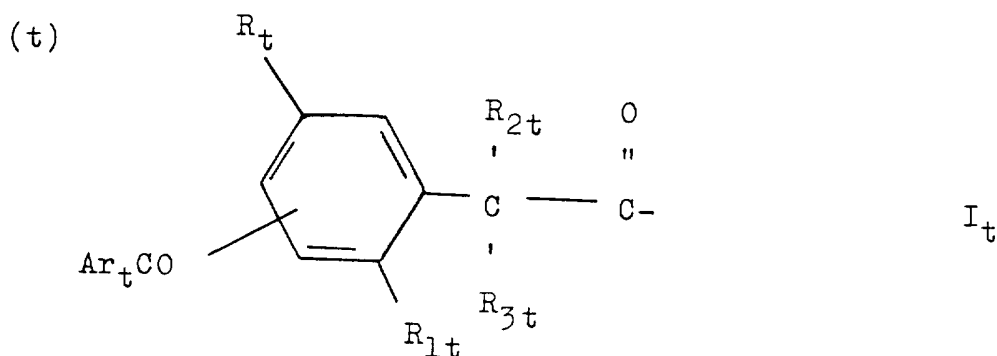
Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por



em que cada um de  $X^{1s}$  e  $X^{2s}$  é um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo alquilo que tem de um a quatro átomos de carbono ou um grupo alcoxi que tem de um a quatro átomos de carbono; cada um dos grupos  $R^{1s}$  e  $R^{2s}$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo que tem de um a quatro átomos de carbono;  $A^s$  é carbonilo, metileno ou alquilideno que tem de dois a quatro átomos de carbono;  $Y_s$  é  $-O-$ ; e o  $P_s$  de anel representa um anel de piridina ou de piridina-N-óxido,

- 22a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por



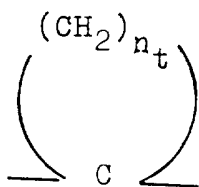
em que

$Ar_tCO$  é um substituinte aroilo cuja função  $Ar_t$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituído por 2-tienilo, 5-alquilo-2-tienilo inferior, 5-halo-2-tienilo, 2-naftilo e 3-piridilo, estando o referido  $Ar_tCO$  na posição meta ou para em relação à função acetilo; qualquer um dos grupos  $R_t$  e  $R_{1t}$  é hidrogénio, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituído por hidrogénio, halogéneo e alquilo inferior, quanto que, quando o referido  $R_t$  é halogéneo ou alquilo inferior, então o referido  $Ar_tCO$  está na citada posição para a, quando o referido  $R_{1t}$  é halogéneo ou alquilo inferior, então o referido

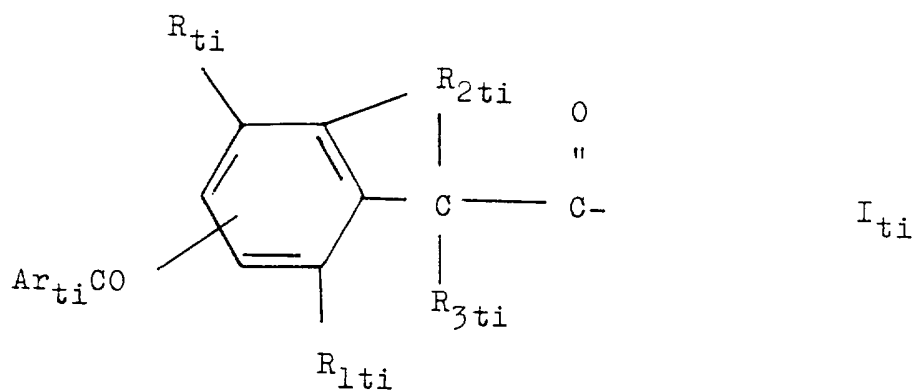
$Ar_tCO$  está na citada posição meta, e para além disso, con-  
quanto que quando um dos referidos  $R_t$  ou  $R_{1t}$  é halogéneo,  
então o referido  $Ar_t$  é um membro seleccionado de entre o  
grupo constituído por 2-tienilo, 5-alquilo-2-tienilo in-  
ferior e 5-halo-2-tienilo;

qualquer um dos grupos  $R_{2t}$  e  $R_{3t}$  é um membro seleccionado  
de entre o grupo constituído por hidrogénio, alilo e alqui-  
lo inferior, sendo o outro um membro seleccionado de entre  
o grupo constituído por hidrogénio e alquilo inferior,  
contanto que, quando qualquer dos referidos  $R_{2t}$  e  $R_{3t}$  é  
alilo, o outro é hidrogénio, e quando qualquer dos refe-  
ridos  $R_{2t}$  e  $R_{3t}$  é alquilo inferior, o outro é um membro  
seleccionado de entre o grupo constituído por hidrogénio e  
alquilo inferior;

$R_{2t}$  e  $R_{3t}$  considerados em conjunto formam uma ponte de al-  
quilenos ligada ao átomo de carbono *a* de função ácido  
acético:



em que  $n_t$  é um número inteiro de dois a cinco; e em que o  
alquilo inferior conforme empregue anteriormente é um radi-  
cal que tem de um a cinco átomos de carbono;



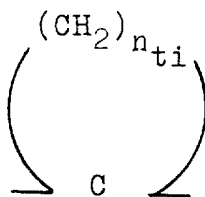
em que

$\text{Ar}_{ti}\text{CO}$  é um substituinte aroilo cuja função  $\text{Ar}_{ti}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por 2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2-naftilo e 3-piridilo, estando o referido  $\text{Ar}_{ti}\text{CO}$  na posição meta ou para relativa à função ácido acético;

qualquer um dos grupos  $\text{R}_{ti}$  e  $\text{R}_{1ti}$  é hidrogénio, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, cloro e metilo, conquanto que, quando o referido  $\text{R}_{ti}$  é cloro ou metilo, então o referido  $\text{Ar}_{ti}\text{CO}$  está na posição para, acima mencionada e quando o referido  $\text{Ar}_{ti}\text{CO}$  está na posição para, acima mencionada e quando o referido  $\text{R}_{1ti}$  é cloro ou metilo, então o referido  $\text{Ar}_{ti}\text{CO}$  está na posição meta acima mencionada, e para além disso conquanto que, quando os referidos  $\text{R}_{ti}$  e  $\text{R}_{1ti}$  são cloro, então o referido  $\text{Ar}_{ti}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por 2-tienilo, 5-metil-2-tienilo e 5-cloro-2-tienilo;

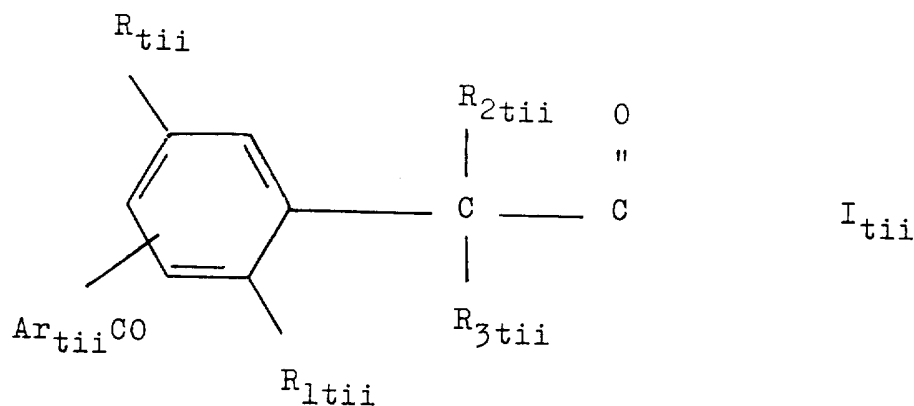
qualquer um dos grupos  $\text{R}_{2ti}$  e  $\text{R}_{3ti}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alilo e alquilo inferior, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior, conquanto que, quando qualquer dos referidos  $\text{R}_{2ti}$  e  $\text{R}_{3ti}$  é alilo, o outro é hidrogénio, e quando qualquer dos referidos  $\text{R}_{2ti}$  e  $\text{R}_{3ti}$  é alquilo inferior, o outro é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;

$\text{R}_{2ti}$  e  $\text{R}_{3ti}$ , considerados em conjunto, formam uma ponte de alquilenos ligada ao átomo de carbono  $\alpha$  da função ácido acético:





em que  $n_{tii}$  é um número inteiro de dois a cinco; e em que o alquilo inferior conforme empregue anteriormente é um radical que tem de um a cinco átomos de carbono;

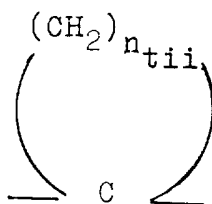


em que:

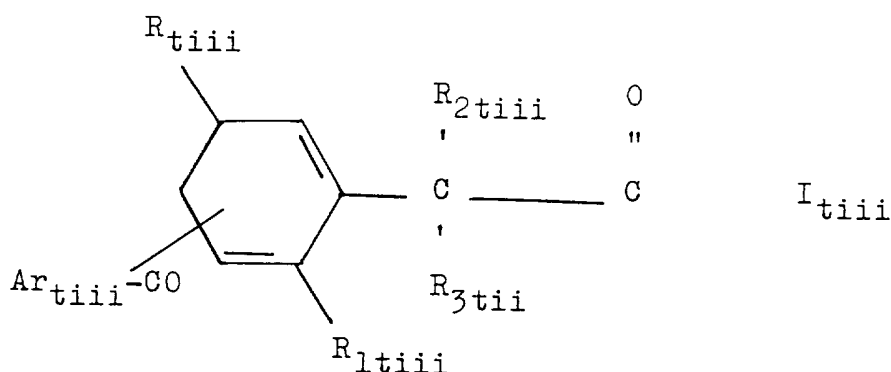
$Ar_{tii}CO$  é um substituinte aroilo cuja função  $Ar_{tii}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por 2-tienilo, 5-alquilo-2-tienilo inferior e 5-halogeneo-2-tienilo, estando o referido  $Ar_{tii}CO$  na posição para ou meta em relação à função ácido acético:

qualquer um dos grupos  $R_{tii}$  e  $R_{1tii}$  é hidrogénio, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, halogéneo e alquilo inferior, conquanto que, quando o referido  $R_{tii}$  é halogéneo ou alquilo inferior, então o referido  $Ar_{tii}CO$  está na citada posição para, e quando o referido  $R_{1tii}$  é halogéneo ou alquilo inferior, então o referido  $Ar_{tii}CO$  está na citada posição meta; qualquer um dos grupos  $R_{2tii}$  e  $R_{3tii}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alilo e alquilo inferior, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior, conquanto que, quando qualquer dos referidos  $R_{2tii}$  e  $R_{3tii}$  é alilo, o outro é hidrogénio, e quando um dos referidos  $R_{2tii}$  e  $R_{3tii}$  é alquilo inferior, o outro é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior;

$R_{2tii}$  e  $R_{3tii}$  considerados em conjunto formam também uma ponte de alquilenos com o carbono  $\alpha$  da função ácido acético:



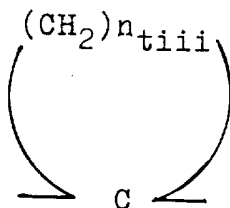
em que  $R_{tii}$  é um número inteiro de dois a cinco, e em que o alquilo inferior conforme empregue acima é um radical que tem de um a cinco átomos de carbono; ou



em que

$Ar_{tiii}CO$  é um substituinte aroilo cuja função  $Ar_{tiii}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por 2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, estando o referido  $Ar_{tiii}CO$  na posição meta ou para relativa à função ácido acético; qualquer um dos grupos  $R_{tiii}$  e  $R_{1tiii}$  é hidrogénio, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio; cloro e metilo, conquanto que, quando o referido  $R_{tiii}$  é cloro ou metilo, então o referido  $Ar_{tiii}CO$  está na posição para acima mencionada e quando o referido  $R_{1tiii}$  é cloro ou metilo, então o referido  $Ar_{tiii}CO$  está na posição meta acima mencionada; qualquer um dos grupos  $R_{2tiii}$  e  $R_{3tiii}$  é um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio, alilo e alquilo inferior, sendo o outro um membro seleccionado de entre o grupo constituido por hidrogénio e alquilo inferior, conquanto que, quando qualquer dos referidos  $R_{2tiii}$  e  $R_{3tiii}$  é alilo, o outro é hidrogénio, e quando qualquer dos referidos  $R_{2tiii}$  e  $R_{3tiii}$  é alquilo

inferior, o outro é um membro seleccionado de entre o grupo constituído por hidrogénio e alquilo inferior;  $R_{2tiii}$  e  $R_{3tiii}$ , considerados em conjunto, formam uma ponte de alquilenos com o átomo de carbono *a* da função ácido acético:

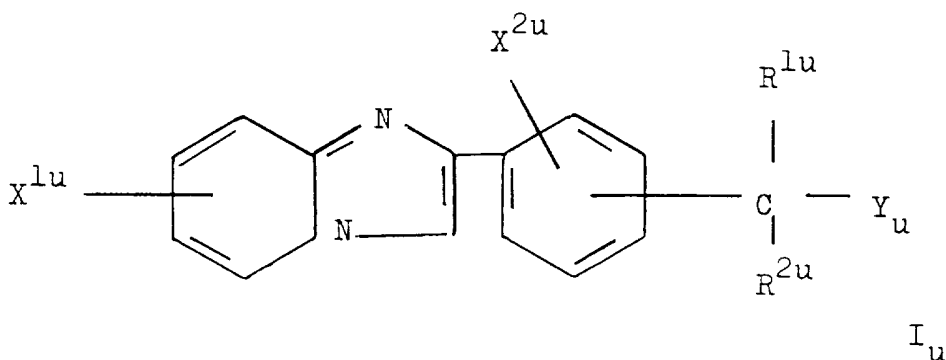


em que  $n_{tiii}$  é um número inteiro de dois a cinco; e em que o alquilo inferior conforme empregue anteriormente é um radical que tem de um a cinco átomos de carbono.

- 23ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por

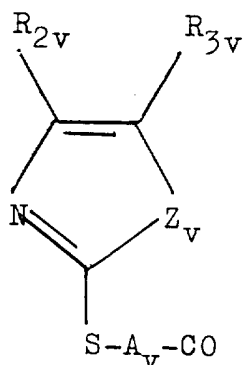
(u)



em que cada dos grupos  $R_{1u}$  e  $R_{2u}$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo que tem de um a quatro átomos de carbono; cada dos grupos  $X_{1u}$  e  $X_{2u}$  é um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo alquilo que tem de um a quatro átomos de carbono ou um grupo alcoxi que tem de um a quatro átomos de carbono; e  $Y_u$  é CO.

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por

(v)



I<sub>v</sub>

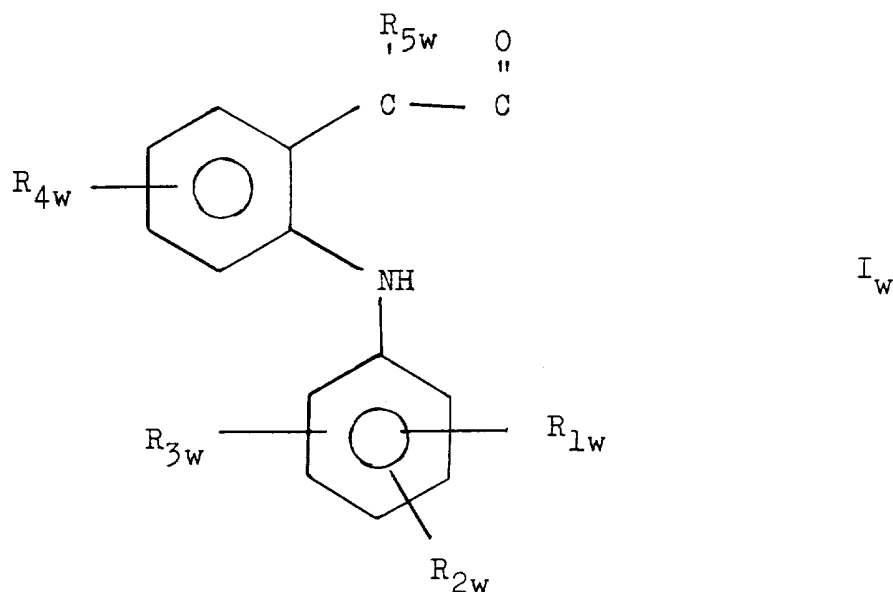
em que R<sub>2v</sub> e R<sub>3v</sub> são cada um fenilo, ou fenilo mono ou disubstituído por pelo menos um membro seleccionado de entre o grupo constituído por alquilo, alcoxi, alquilmercapto, monoalquilamino, dialquilamino ou alcanoilamino, em que o alquilo, alcoxi e alcanoil são cada um de um máximo de quatro átomos de carbono, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OH, metileno-dioxi, NH<sub>2</sub> e NO<sub>2</sub>, A<sub>v</sub> é C<sub>na</sub>H<sub>2na</sub> em que na é um número inteiro de um até dez.



inclusivé ou -CH-; e Z<sub>v</sub> é O ou S.

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por:

(w)



em que  $R_{1w}$ ,  $R_{2w}$ ,  $R_{3w}$  e  $R_{4w}$  são independentemente hidrogénio, cloro, fluo, bromo, alquilo inferior, alcoxi inferior e  $R_{2w}$  pode adicionalmente ser trifluorometilo e  $R_{5w}$  é H ou alquilo inferior com a exclusão de  $R_{1w}$ ,  $R_{2w}$  e  $R_{3w}$  serem hidrogénio simultaneamente,

- 26ª -

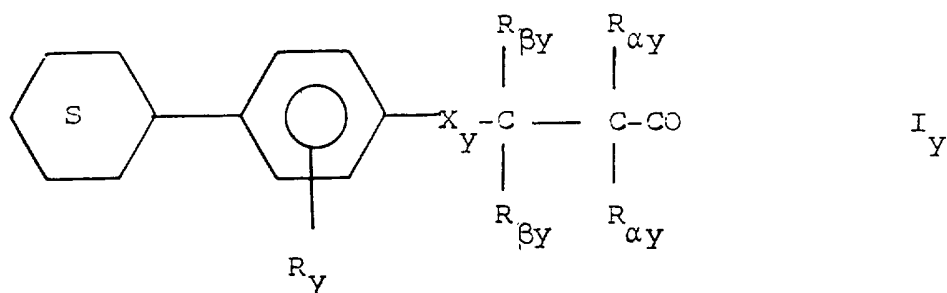
Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por (+)- $\alpha$ -metil-3-fenil-7-benzo-3-furanopropionilo.

- 27ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser seleccionado de entre os grupos constituídos por

- 115 -

(y)



em que  $X_Y$  é



$R_{\alpha y}$  e  $R_{\beta y}$  são hidrogénio ou alquilo inferior e  $R_Y$  é halo-  
génio.

- 28a -


Processo de acordo com a reivindica-  
ção 4, caracterizado por o composto obtido ser (Z)-6-fluoro-  
-N-hidroxi-N, 2-dimetil-3- $\diagup\diagdown$ 4-(metilsulfinil)-fenil $\diagup$ -  
-metileno $\diagdown$ -3H-indeno-1-acetamida.

- 29a -

Processo de acordo com a reivindica-  
ção 4, caracterizado por o composto obtido ser (Z)-6-fluoro-  
-N-metoxi-2-metil-3- $\diagup\diagdown$ 4-(metil-sulfinil)-fenil $\diagup$ -metile-  
no $\diagdown$ -3H-indeno-1-acetamida.

- 30a -

Processo de acordo com a reivindica-  
ção 4, caracterizado por o composto obtido ser (Z)-6-fluoro-



-N-hidroxi-2-metil-3- $\overline{\text{Z}}$   $\overline{\text{Z}}$  4-(metilsulfinil)-fenil $\overline{\text{Z}}$ -metileno $\overline{\text{Z}}$ -3H-indeno-1-acetamida.

- 31ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o composto obtido ser (Z)-6-fluoro-N-hidroxi-N-(1-metiletil)-2-metil-3- $\overline{\text{Z}}$   $\overline{\text{Z}}$  4-(metilsulfinil)-fenil $\overline{\text{Z}}$ -metileno $\overline{\text{Z}}$ -3H-indeno-1-acetamida.

- 32ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto obtido ser 1-(4-clorobenzoil-N-hidroxi-5-metoxi-N,2-dimetil-1H-indolo-3-acetamida.

- 33ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto obtido ser 1-(4-clorobenzoil-N,5-dimetoxi-2-metil-1H-indolo-3-acetamida.

- 34ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto obtido ser 1-(4-clorobenzoil-N-hidroxi-5-metoxi-2-metil-N-(1-metiletil)-1H-indolo-3-acetamida.

- 35ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto obtido ser 1-(4-clorobenzoil)-N-ciclo-hexil-N-hidroxi-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-3-acetamida.

- 36ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto obtido ser 1-(4-clorobenzoil)-N,5-dimetoxi-N,2-dimetil-1H-indolo-3-acetamida.

- 37ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto obtido ser 1-(4-clorobenzoil)-N-hidroxi-5-metoxi-2-metil-N-fenil-1H-indolo-3-acetamida.

- 38ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto obtido ser 1-(4-clorobenzoil)-N-benzil-N-hidroxi-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-3-acetamida.

- 39ª -

Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por o composto obtido ser N-metoxi-2-[ (2,6-diclorofenil)-amino ]-benzenoacetamida.

- 118 -



- 40ª -

Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por o composto obtido ser N-hidroxi-N-metil-2-[ (2,6-diclorofenil)-amino]-benzenoacetamida.

- 41ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o composto obtido  $I_c$  ser 5-(4-metilbenzoil)-1-metilpirrolo-2-acetilo.

- 42ª -

Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por RCO ser  $I_e$  em que  $R^{1e}$  é fenilo,  $R^{3e}$  é  $-CH_2CO-$  e  $R^{2e}$  é p-clorofenilo.

- 43ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por RCO ser  $I_f$  em que Y é cloro.

- 44ª -

Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por RCO ser  $I_g$  em que  $R_g$  e  $R_{1g}$  são hidrogênio.

- 45ª -

Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por RCO ser  $I_h$  em que  $R_{1h}$  e  $R_{2h}$  são hidro-

- 119 -

gênio.

- 46ª -

Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por RCO ser  $I_i$  em que  $R_{1i}$  é ciclo-hexilo,  $R_{3i}$  é H e  $R_{2i}$  e  $X_i$  são cloro.

- 47ª -

Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por RCO ser  $I_{ji}$  em que  $R^{1ji}$  é fenilo e  $R^{2ji}$  é para-clorofenilo.

- 48ª -

Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por RCO ser  $I_k$  em que  $Y_k$  e  $R_{1k}$  são hidrogênio e  $R_k$  é metilo.

- 49ª -

Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por RCO ser  $I_l$  em que  $R_{2l}$  e  $R_{3l}$  são  $CH_3$ ,  $R_{4l}$  é hidrogênio e  $R_{1l}$  é p-clorofenilo.

- 50ª -

Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por RCO ser  $I_m$  em que  $R'_m$  é metoxi,  $A_m$  é  $-CH_2-$  e  $R_m$  é p-clorofenilo.

- 120 -

- 51ª -

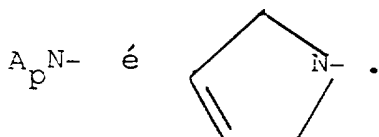
Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por RCO ser  $I_n$  em que  $R^{1n}$  e  $R^{6dn}$  são etilo, Y é acetilo e  $R^{2n}$ ,  $R^{3n}$ ,  $R^{4n}$ ,  $R^{5n}$ ,  $R^{6an}$ ,  $R^{6bn}$ ,  $R^{6cn}$  e  $R^{7n}$  são hidrogênio.

- 52ª -

Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por RCO ser  $I_o$  em que  $R_o$  é  $CH_3$ .

- 53ª -

Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por RCO ser  $I_p$  em que um dos  $R_{1p}$  é hidrogênio e um dos  $R_{2p}$  é metilo, Ph é -1,4-(3-clorofenileno e



- 54ª -

Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por RCO ser  $I_q$  em que  $R_{2q}$  é 2-acetilo,  $R_q$  é 6-cloro e  $R_{1q}$  e  $R_{3q}$  são hidrogênio.

- 55ª -

Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por RCO ser  $I_r$  em que  $R^{1r}$  é 3-propionilo e  $R^{2r}$  e  $R^{3r}$  são fenilo.

- 121 -

- 56ª -

Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por RCO ser 2-(5H-[1]benzopirano [2,36]piridinil-7)-propionilo.

- - 57ª -

Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por RCO ser  $I_t$  em que  $Ar_t$  é 2-tienilo,  $R_t$ ,  $R_{1t}$  e  $R_{2t}$  são hidrogénio e  $R_{3t}$  é metilo.

- 58ª -

Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por RCO ser  $I_u$  em que  $X^{1u}$ ,  $X^{2u}$  e  $R^{1u}$  são hidrogénio e  $Y^{2u}$  é metilo.

- 59ª -

Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por RCO ser  $I_v$  em que  $Z_v$  é oxigénio,  $A_v$  é  $\begin{smallmatrix} CH_3 \\ | \\ 3 \end{smallmatrix}$  -CH- e  $R_{2v}$  e  $R_{3v}$  são cada um p-clorofenilo.

- 60ª -

Processo de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por RCO ser  $I_y$  em que  $R_y$  é m-cloro e  $R_{ay}$  e  $R_{by}$  são hidrogénio.

- 122 -

- 61ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por RCO ser  $I_b$  em que  $R_{7b}$  é alquilsulfinilo ou por RCO ser  $I_w$ .

- 62ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser  $I_b$  em que  $R_{7b}$  é alquilsulfinilo.

- 63ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por RCO ser  $I_w$ .

- 64ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacéutica útil para o tratamento de uma condição afectada vantajosamente pela inibição de 5-lipoxigenase, de ciclooxigenase ou de ambas estas enzimas, caracterizado por se incorporar como princípio activo uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I da reivindicação 1, quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 63, em conjunto com uma substância veicular farmacêuticamente aceitável.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 19 de Maio de 1988, sob o número de série 196,534.

Lisboa, 18 de Maio de 1989  
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

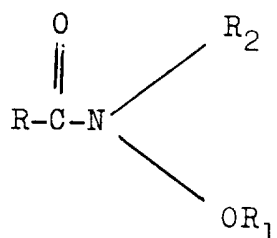


- 123 -

## RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE HIDROXAMATO DE RESÍDUOS ACILO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES SELECIONADOS POSSUINDO ACTIVIDADE DE INIBIÇÃO DE CICLOOXIGENASE E DE 5-LIPOXIGENASE"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula

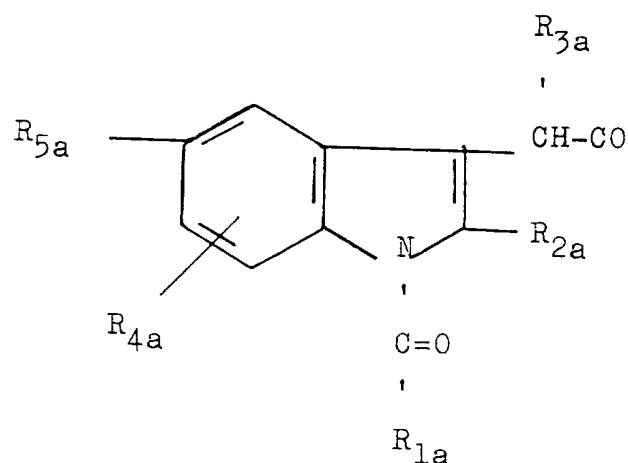


I

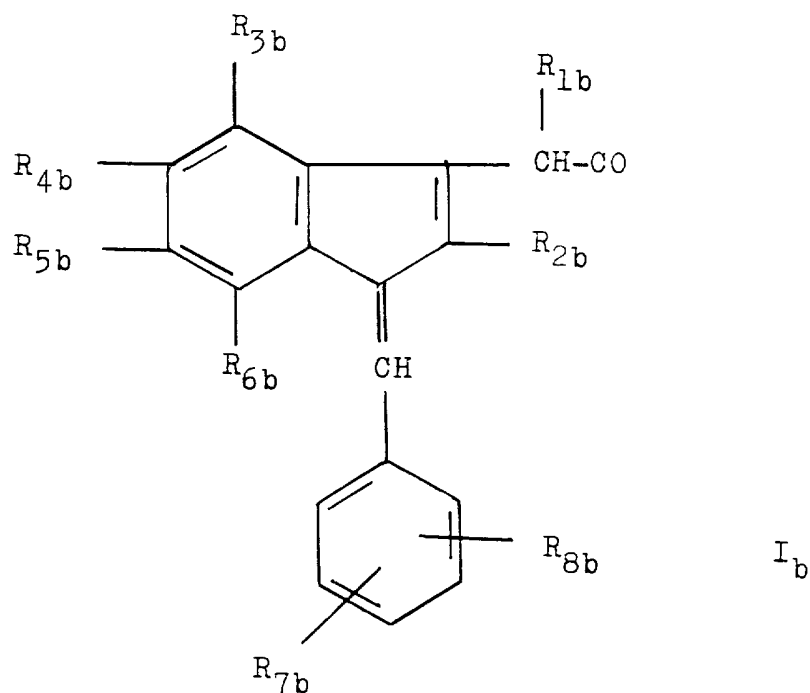
e dos seus sais de adição de ácido ou de base farmacêuticamente aceitáveis

que compreende quando, no produto obtido, RCO é seleccionado nomeadamente de entre os grupos constituídos por

(a)



(b)



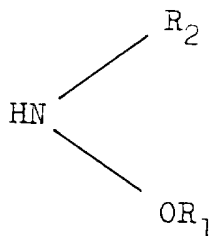
tratar-se um composto da fórmula



em que RCO possui o significado anteriormente definido numa fase (1) com um composto seleccionado de entre o grupo constituido por

- (i) um agente produtor de cloro ou de bromo na presença de uma base; ou
- (ii) um agente de acoplamento:

e em seguida tratar-se o produto da fase (1) com um composto da fórmula



a fim de se obter um composto da fórmula I.