

(11) *Número de Publicação:* **PT 633776 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K031/275 A C07C255/50 B
C07C255/46 B

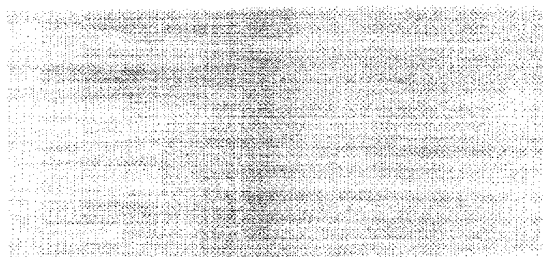
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de depósito: 1993.03.05	(73) Titular(es): SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION ONE FRANKLIN PLAZA, P.O. BOX 7929 - PHILADELPHIA PENNSYLVANIA 19101, EUA US
(30) Prioridade: 1992.04.02 US 862030 1992.10.30 US 968762	
(43) Data de publicação do pedido: 1995.01.18	(72) Inventor(es): SIEGFRIED BENJAMIN CHRISTENSEN IV US
(45) Data e BPI da concessão: 2001.05.09	(74) Mandatário(s): ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* COMPOSTOS ÚTEIS PARA TRATAR DOENÇAS ALÉRGICAS E INFLAMATÓRIAS

(57) *Resumo:*

COMPOSTOS ÚTEIS PARA TRATAR DOENÇAS ALÉRGICAS E
INFLAMATÓRIAS





DESCRIÇÃO

“Compostos úteis para tratar doenças alérgicas e inflamatórias”

Campo do invento

O presente invento refere-se a novos compostos, a composições farmacêuticas que contêm estes compostos e à sua utilização no tratamento da asma.

Antecedentes do invento

A asma brônquica é uma doença complexa, de múltiplos factores, caracterizada pelo estreitamento reversível das vias respiratórias e hiper-reactividade do tracto respiratório aos estímulos externos.

A identificação de novos agentes terapêuticos para a asma faz-se de modo difícil porque múltiplos mediadores são responsáveis pelo desenvolvimento da doença. Assim, parece improvável que eliminando os efeitos de um simples mediador se obtenha um efeito substancial sobre todos os três componentes da asma crónica. Uma alternativa à abordagem dos mediadores é regular a actividade das células responsáveis pela patofisiologia da doença.

Uma tal via é a elevação dos níveis de cAMP (3',5'-monofosfato de adenosina cíclica). AMP cíclica tem mostrado ser um segundo mediador mensageiro das respostas biológicas a uma larga gama de hormonas, neurotransmissores e drogas; [Krebs Endocrinology Proceedings of the 4th International Congress Excerpta Medica, 17-29, 1973]. Quando o agonista apropriado se liga aos receptores de superfície das células específicas, a adenilato-ciclase é activada, o que converte Mg^{+2} -ATP em cAMP a uma taxa acelerada.

A AMP cíclica modula a actividade da maior parte, se não de todas, as células que contribuem para a patofisiologia da asma extrínseca (alérgica). Como tal, uma elevação de cAMP produzirá efeitos benéficos incluindo: 1) relaxamento dos músculos lisos das vias respiratórias, 2) inibição da libertação do mediador dos mastócitos, 3) supressão da desgranulação dos neutrófilos, 4) inibição da desgranulação dos basófilos, e 5) inibição da activação dos monócitos e dos macrófagos. Portanto, os compostos que activam a adenilato-ciclase, ou que inibem a fosfodiesterase, serão eficazes na supressão da activação inapropriada do músculo liso das vias respiratórias e numa larga variedade de células inflamatórias. O mecanismo celular principal para a inactivação de cAMP é a hidrólise da



ligação do 3'-fosfodiéster por um membro ou mais de uma família de isozimas referidos como nucleótidos de fosfodiesterase cíclicos (PDEs).

A patente US 4,795,757 revela certas bisarilaminas que são anti-hipertensoras, agentes vasodilatadores ou bloqueadores do canal de cálcio. A divulgação inclui intermediários de 1-oxo-4-ciano(ciclo-hexil)-3,4-dimetoxifenil-, e 1-amino(ciclo-hexil)- e 1,2,3-(di-hidro)indol- e compostos heterobícíclicos relacionados.

Presentemente verificou-se que uma isozima distinta de nucleótido de fosfodiesterase (PDE) cíclico, PDE IV, é responsável por uma quebra de cAMP no músculo liso das vias respiratórias e células inflamatórias. [Torphy, "Phosphodiesterase Isozymes: Potential Targets for Novel Antiasthmatic Agents" in *New Drugs for Asthma*, Barnes, ed. IBC Technical Services Ltd, 1989]. A investigação indica que a inibição deste enzima não produz somente o relaxamento dos músculos lisos das vias respiratórias, mas também suprime a desgranulação dos mastócitos, basófilos e neutrófilos, a par da inibição da activação dos monócitos e neutrófilos. Além disso, os efeitos benéficos dos inibidores de PDE IV são marcadamente potencializados quando se eleva a actividade da adenilato-ciclase das células-alvo pelas hormonas apropriadas ou autocóides, como seria o caso *in vivo*. Assim, os inibidores de PDE IV seriam eficazes no pulmão asmático onde os níveis de prostaglandina E₂ e prostaciclina (activadores de adenilato- ciclase) são elevados. Estes compostos ofereceriam uma única abordagem da farmacoterapia da asma brônquica e possuem vantagens terapêuticas significativas sobre os agentes correntes no mercado.

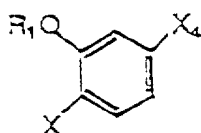
Sumário do invento

Este invento refere-se aos novos compostos de Fórmula (IA), como a seguir se indica.

Este invento também se refere às composições farmacêuticas que compreendem um composto de Fórmula (IA) e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

O invento também proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I) para a preparação de um medicamento para o tratamento da asma.

Os compostos deste invento são representados pela Fórmula (IA):

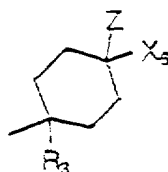


(IA)

onde:

R₁ é ciclopentilo; X é YR₂ onde Y é O e R₂ é CH₃;

X₄ é



onde R₃ é CN;

Z é C(O)OR₁₄ onde R₁₄ é H; e

X₅ é H,

ou os sais seus derivados farmaceuticamente aceitáveis.

Descrição detalhada do invento

São exemplo de compostos de Fórmula (IA):

cis-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico];

sal de *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato] de *tris*(hidroximetil)amónio-metano;

trans-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico].

Os compostos de Fórmula (IA) podem existir tanto na forma racémica como na opticamente activa; alguns podem também existir nas formas distintas diastereoméricas, possuindo propriedades físicas e biológicas distintas. Todos estes compostos são considerados dentro do âmbito do presente invento. Portanto, um outro aspecto do presente invento é a administração quer de um racemato, ou uma só forma enantiomérica, ou uma só forma diastereomérica, ou suas misturas.

Os termos *cis* e *trans* denotam estereoquímica na posição C-1 do anel de ciclo-hexano relativo ao grupo R₃ na posição C-4.



Os termos “alquilo em C_{1-3} ”, “alquilo em C_{1-4} ”, “alquilo em C_{1-6} ” ou “alquilo”, incluem tanto os radicais em cadeia linear como ramificada de 1 a 10, a menos que o comprimento da cadeia esteja limitado, mas sem restrição, a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo e semelhantes. “Alcenilo” inclui radicais de cadeia tanto linear como ramificada de 1 a 6 carbonos, a menos que o comprimento da cadeia esteja limitado, sem restrição, a vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-propinilo ou 3-metil-2-propenilo. “Cicloalquilo” ou “cicloalquilalquilo” inclui grupos de 3-7 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo. “Ariilo” ou “aralquilo”, quando não especificado doutra forma, significa um anel aromático ou um sistema de anel com 6-10 átomos de carbono, como fenilo, benzilo, fenetilo ou naftilo. De preferência o ariilo é monocíclico, *i.e.* fenilo. A cadeia alquilo inclui os radicais tanto de cadeia linear como ramificada, com 1 a 4 átomos de carbono. “Heteroarilo”, conforme é aqui usado, significa um sistema de anel aromático contendo um ou mais heteroátomos, como imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo ou tienilo. “Halo”, conforme aqui usado, significa todos os halogéneos, isto é, cloro, flúor, bromo ou iodo.

A frase “inibição da produção de IL-1” ou “inibição da produção de TNF” significa:

- a) um decréscimo dos níveis excessivos *in vivo* de IL-1 ou TNF, respectivamente no homem até níveis normais ou até níveis abaixo do normal, por inibição da libertação *in vivo* de IL-1 por todas as células, incluindo, mas sem restrição, os monócitos ou macrófagos;
- b) uma regulação do abaixamento, ao nível translaccional ou transcricional, dos níveis excessivos de IL-1 ou TNF *in vivo*, respectivamente, no homem, até aos níveis normais ou aos níveis abaixo do normal; ou
- c) uma regulação de abaixamento, por inibição da síntese directa, dos níveis de IL-1 ou TNF, como um fenómeno pós-translaccional.

“Estados de doença ou doença mediada por TNF” significa qualquer um e todos os estados de doença em que o TNF desempenha um papel, pela produção do próprio TNF ou por o TNF provocar a libertação de outra citóquina como por exemplo, mas sem restrição, IL-1 ou IL-6. Uma situação de doença em que IL-1 é, por exemplo, um componente principal, e cuja produção ou acção é exacerbada ou excretada em resposta ao TNF, seria considerada uma situação de doença mediada pelo TNF. Como TNF- β (também designado como linfotoxina) tem uma homologia estrutural parecida com o TNF- α (também conhecido como caquectina) e uma vez que cada um induz respostas biológicas semelhantes e se ligam

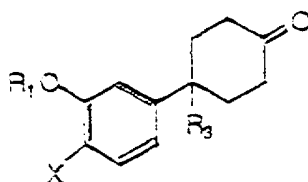
ao mesmo receptor celular, tanto TNF- α como TNF- β são inibidos pelos compostos do presente invento e assim são aqui referidos colectivamente como "TNF" excepto quando especificamente designado doutra forma. De preferência, o TNF- α é inibido.

"Citóquina" significa qualquer polipéptido segregado que afecta as funções da células e é uma molécula que modula interacções entre células em respostas imunes, inflamatórias ou hematopoiéticas. Uma citóquina inclui, mas não se limita a, monóquinas e linfóquinas quaisquer que sejam as células que as produzem. Por exemplo, uma monóquina é geralmente referida como sendo produzida e segregada por uma célula mononuclear, como um macrófago e/ou monócito, mas muitas outras células produzem monóquinas como as células assassinas naturais, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliais, astrócitos do cérebro, células do estroma da medula óssea, queratinócitos epidermais e B-linfócitos. As linfóquinas são geralmente referidas como sendo produzidas pelas células de linfócitos. Os exemplos de citóquinas do presente exemplo incluem, mas sem restrição, Interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), Factor-alfa da Necrose Tumoral (TNF- α) e Factor-beta da Necrose Tumoral (TNF- β).

Métodos de preparação

A preparação dos compostos da Fórmula (IA) pode ser conduzida por um perito na arte de acordo com os processos delineados nos Exemplos. *infra*. A preparação de quaisquer dos restantes compostos de Fórmula (IA) não aqui descritos, pode ser executada por processos análogos aqui descritos que compreendem:

a) para compostos de Fórmula (IA) onde R_3 é H, CN, OR₉, alquilo C₁₋₄ ou (alquilo C₁₋₄) halo-substituído, onde X ou X₃ é diferente de Br, I, NO₂, amino, formilamino ou S(O)_m, quando m' é 1 ou 2, onde Z é CHO e está presente a dupla ligação, a reacção de um composto de Fórmula (2)



(2)

onde R_1 representa R_1 conforme definido em relação à Fórmula (IA) ou um grupo convertível em R_1 e X e X₃ representam X e X₃ conforme definidos em relação à Fórmula



(IA), ou um grupo convertível em X ou X_3 e R_3 representa R_3 conforme definido em relação à Fórmula (IA) ou um grupo convertível em R_3 , com nitrometano num solvente adequado não reactivo, na presença de uma base (catalisador) para se obterem compostos de Fórmula (IA) onde R_3 é H, CN, OR_9 , alquilo C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} halo-substituído, onde X e X_3 são diferentes de Br, I, NO_2 , amino, formilamino ou $S(O)_{m'}$ quando m' é 1 ou 2, onde Z é CH_2NO_2 e está presente a dupla ligação; o tratamento destes compostos com uma base, como o metóxido de sódio, na presença de *e.g.* tricloreto de titânio tamponado, dá compostos de Fórmula (IA) onde R_3 é H, CN, OR_9 , alquilo C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} halo-substituído, onde X ou X_3 são diferentes de Br, I, NO_2 , amino, formilamino ou $S(O)_{m'}$ quando m' é 1 ou 2 e onde Z é CHO e está presente a dupla ligação. A redução da dupla ligação destes compostos de Fórmula (IA) dá os compostos correspondentes de anel saturado de Fórmula (IA); a oxidação da função aldeído destes compostos saturados ou insaturados de Fórmula (IA) dá os carboxilatos ($Z = COOH$) correspondentes de Fórmula (IA) que podem ser convertidos por procedimentos-padrão, com manipulação adequada de quaisquer grupos funcionais quimicamente sensíveis, nos correspondentes éster, amida, nitrilo, oxazolidinona, etc., grupos Z da Fórmula (IA).

Em alternativa, a reacção de um composto de Fórmula (2) com, por exemplo, tosilmetilisocianeto e t-butóxido de potássio (seguida por hidrólise) ou metoxifeniltiotrimetilsililmetano de lítio (seguido de hidrólise) dá compostos de Fórmula (IA) onde R_3 é H, CN, OR_9 , alquilo C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} halo-substituído, onde X e X_3 são diferentes de Br, I, NO_2 , amino, formilamino ou $S(O)_{m'}$ quando m' é 1 ou 2, onde Z é CO_2R_{15} , a dupla ligação está presente e R_{15} é H ou alquilo simples; estes podem então ser convertidos através de procedimentos-padrão, com manipulação adequada (protecção/desprotecção) de quaisquer grupos funcionais quimicamente sensíveis, nos correspondentes éster, amida, nitrilo, oxazolidinona, etc., grupos Z da Fórmula (IA).

Em alternativa, a reacção de um composto de Fórmula (2) com *e.g.* o anidrido triflico, na presença de uma base de amina terciária apropriada, ou com um alquil-lítio a uma temperatura baixa seguida de um tratamento com N-feniltrifluoro-sulfonimida, dá o correspondente triflato de enol que então reage com monóxido de carbono na presença de um álcool ou amina e um catalisador de paládio apropriado, para dar compostos de Fórmula (IA) onde R_3 é H, CN, OR_9 , alquilo C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} halo-substituído, onde X e X_3 são diferentes de Br, I, NO_2 , amino, formilamino ou $S(O)_{m'}$ quando m' é 1 ou 2, onde Z é CO_2R_{15} ou $CONR_{10}R_{14}$, a dupla ligação está presente e R_{15} é H ou alquilo simples; estes podem então ser convertidos por procedimentos-padrão com manipulação apropriada (protecção/desprotecção) de quaisquer grupos funcionais quimicamente sensíveis, nos correspondentes éster, amida, nitrilo, oxazolidinona, etc., grupos Z da Fórmula (IA).



Em alternativa, a reacção de um composto de Fórmula (2) com *e.g.* tris(metiltio)metano de lítio a temperatura baixa, seguida de hidrólise do sal de mercúrio e de tratamento pelo álcool, dá compostos de Fórmula (IA) onde R_3 é H, CN, OR_9 , alquilo C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} halo-substituído onde X e X_3 são diferentes de Br, I, NO_2 , amino, formilamino ou $S(O)_{m'}$ quando m' é 1 ou 2, onde Z é CO_2R_{15} e X_5 é OH, a dupla ligação está ausente, e R_{15} é H ou alquilo simples. Estes compostos podem também ser obtidos por reacção de um composto de Fórmula (2) com iodeto de trimetilsulfoxónio ou iodeto de trimetilsulfónio e uma base apropriada, como o hidreto de sódio, para dar o *exo*-epóxido, seguida por tratamento com hidróxido de potássio aquoso em, *e.g.* dimetilsulfóxido e oxidação do álcool primário resultante em carboxilo para dar compostos de Fórmula (IA) onde R_3 é H, CN, OR_9 , alquilo C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} halo-substituído, onde X e X_3 são diferentes de Br, I, NO_2 , amino, formilamino ou $S(O)_{m'}$ quando m' é 1 ou 2, onde Z é CO_2R_{15} e X_5 é OH, a dupla ligação está ausente e R_{15} é H ou alquilo simples; o hidroxilo R_5 pode ser alquilado e estes compostos podem então ser convertidos através de procedimentos-padrão, com manipulação apropriada (protecção/desprotecção) de quaisquer grupos funcionais quimicamente sensíveis, nos correspondentes éster, amida, nitrilo, oxazolidinona, etc., grupos Z de Fórmula (IA).

Em alternativa, a reacção de um composto de Fórmula (2) com *e.g.* 2-lítio-2-(trimetilsilil)-1,3-ditiano seguida de hidrólise ácida com um sal de mercúrio como cloreto de mercúrio (II), ou por reacção de um composto de Fórmula (2) com *e.g.* [di-*tert*-butoxi(ciano)metilfosfonato] de sódio, seguida de tratamento com anidrido acético e um halogeneto de zinco e depois seguida de tratamento com um alcoxi, dá compostos de Fórmula (IA) onde R_3 é H, CN, OR_9 , alquilo C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} halo-substituído, onde X e X_3 são diferentes de Br, I, NO_2 , amino, formilamino ou $S(O)_{m'}$ quando m' é 1 ou 2, onde Z é CO_2R_{15} , a dupla ligação não está presente e R_{15} é H ou alquilo simples e R_5 é H; estes podem então ser convertidos por procedimentos-padrão, com manipulação apropriada (protecção/desprotecção) de quaisquer grupos funcionais quimicamente sensíveis, nos correspondentes éster, amida, nitrilo, oxazolidinona, etc., grupos Z de Fórmula (IA).

A preparação destes compostos de Fórmula (IA) onde R_3 é $C(=Z')H$ faz-se de maneira análoga a partir do composto de Fórmula (2) onde $=Z'$ é um grupo protector de aldeído, como um dimetilacetal ou um dioxolano, seguindo-se a desprotecção do aldeído e subsequente manipulação, por procedimentos-padrão conhecidos dos peritos na arte, dos restantes compostos de Fórmula (IA) onde Z' é diferente de O ou R_3 é diferente de H, CN, OR_9 , alquilo C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} halo-substituído.

Com manipulação apropriada (protecção/desprotecção) de quaisquer grupos funcionais quimicamente sensíveis:



a) Podem ser preparados compostos de Fórmula (IA) onde X ou X₃ são formilamino, no último passo, por formilação de um composto onde X ou X₃ é NH₂, obtido por remoção de um grupo protector da funcionalidade amina; estes grupos protectores são bem conhecidos dos peritos na arte; ver Greene, T. e Wuts, P.G.M., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2ª Ed., John Wiley and Sons, New York (1991).

c) Podem ser preparados compostos de Fórmula (IA) onde X ou X₃ são Br ou I, a partir de uma amina desprotegida de forma semelhante por diazotização da amina e deslocamento do diazónio.

d) Podem ser preparados compostos de Fórmula (IA) onde X ou X₃ são NO₂, a partir de uma amina desprotegida de forma semelhante por oxidação da amina até ao grupo nitro.

e) Podem ser preparados compostos de Fórmula (IA) onde Y é S(O)_m, quando m' é 1 ou 2, a partir dos compostos de Fórmula (IA) onde Y é S por oxidação da parte estrutural SR₂, sob condições bem conhecidas dos peritos na arte.

Por sua vez, podem ser preparados compostos de Fórmula (2) pelos processos descritos no pedido copendente WO-A-9319750, apresentado em 2 de Abril de 1992 e o correspondente pedido de continuação parcial, apresentado na mesma data.

Reconhece-se que os compostos de Fórmula (IA) podem existir em duas formas diastereoméricas diferentes, possuindo propriedades biológicas e físicas distintas; estes isómeros podem ser separados por métodos cromatográficos padrão.

Os exemplos e métodos seguintes são apresentados para ilustrar como concretizar e utilizar o invento. Não se pretende que estes materiais limitem de modo algum o invento; por favor, referir-se às reivindicações em anexo para determinar o que fica reservado aos inventores.

Exemplos de sínteses

Exemplo de demonstração 1

4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hex-1-eno-1-carboxilato de metilo

4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-ciclo-hexenil-trifluorometilsulfonato

A uma solução de diisopropilamina [1,95 mililitros, daqui em diante ml), 13,9 milimoles, daqui em diante mmol)] em tetra-hidrofurano (12 ml) a 0°C sob atmosfera de



árgon, juntou-se n-butil-lítio (5,8 ml de solução 2,5M, 14,15 mmol), agitou-se a solução resultante durante 25 minutos (daqui em diante min) e arrefeceu-se a -78°C . Juntou-se uma solução de 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexan-1-ona [2 gramas (daqui em diante g), 6,64 mmol] em tetra-hidrofurano (9 ml). Agitou-se a mistura resultante a -78°C durante 2 horas (daqui em diante h), altura em que se juntou N-fenil-trifluorometilsulfonimida (4,98 g, 13,9 mmol). Deixou-se a mistura aquecer lentamente até à temperatura ambiente e, após 5 horas, verteu-se a mistura sobre água e extractou-se com cloreto de metileno. Secou-se o extracto orgânico (carbonato de potássio) e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia "flash", eluindo com 4:1 de hexanos/acetato de etilo, obtendo-se um óleo (1,09 g, 37%).

4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hex-1-eno-1-carboxilato de metilo

A uma solução de 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-ciclo-hexenil-trifluorometilsulfonato (1,0 g, 2,24 mmol) em 1:1 de metanol/N,N-dimetilformamida (8 ml), adicionou-se trietilamina (0,66 ml, 4,72 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0,13 g, 0,11 mmol). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente ao abrigo da luz em atmosfera de monóxido de carbono, durante 3 h. Partilhou-se a mistura entre água e acetato de etilo, lavou-se o extracto orgânico 3 vezes com água, 1 vez com salmoura, secou-se (carbonato de potássio) e evaporou-se. A purificação por cromatografia "flash", eluindo com 3:1 hexanos/acetato de etilo, deu um sólido branco-sujo (0,64 g, 80%); p.f. $128-129^{\circ}\text{C}$. Análise calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot 1,8\text{H}_2\text{O}$: C 70,52, H 7,12, N 3,92; encontrado: C 70,45, H 6,93, N 3,87.

Exemplo de demonstração 2

Ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-ciclo-hex-1-eno-1-carboxílico

Juntou-se uma solução de hidróxido de potássio (0,03 g, 0,55 mmol) em água (0,4 ml) a uma solução de 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hex-1-eno-1-carboxilato de metilo (0,07 g, 0,18 mmol) em metanol (0,5 ml, contendo tetra-hidrofurano em quantidade apenas suficiente para solubilizar o éster) sob uma atmosfera de árgon. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 4 h, depois verteu-se sobre água e extractou-se com acetato de etilo. Acidificou-se a fase aquosa com ácido clorídrico 3N e extractou-se duas vezes com acetato de etilo. Secou-se (sulfato de sódio) a fase orgânica resultante da extracção ácida e concentrou-se sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo viscoso que solidificou após repouso. Recristalizou-se o sólido em hexanos/cloreto de metileno (0,05 g, 82%); p.f. $161-163^{\circ}\text{C}$. Análise calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C 68,55, H 6,90, N 4,00; encontrado: C 68,65, H 6,55, N 3,82.



Exemplo de demonstração 3

cis- e *trans*-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato]
de metilo

Procedimento 3A:

Juntou-se 10% de paládio sobre carvão activado (0,15 g) a uma solução de 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hex-1-eno-1-carboxilato de metilo (0,26 g, 0,73 mmol) em metanol (12 ml) e hidrogenou-se a mistura resultante a 50 psi durante 5 h. Filtrou-se a mistura por uma almofada de Celite e concentrou-se sob pressão reduzida. Partilhou-se o residuo entre cloreto de metileno e água, secou-se o extracto (carbonato de potássio) e evaporou-se até se obter um sólido que era principalmente o *cis*-éster (0,14 g, 54%): p.f. 94-95°C. Análise calc. para $C_{21}H_{27}NO_4 \cdot 1/8H_2O$: C 70,32, H 7,38, N 3,90; encontrado: C 70,33, H 7,59, N 3,81.

Procedimento 3B:

2-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexilideno]-1,3-ditiano

Juntou-se rapidamente *n*-butil-lítio (2,5M em hexanos, 19,2 ml, 48 mmol) a uma solução de 2-trimetilsilil-1,3-ditiano (9,25 ml, 48,7 mmol) em tetra-hidrofurano seco (80 ml) a 0°C sob uma atmosfera de árgon. Após 10 min. arrefeceu-se a mistura até -78°C e juntou-se uma solução de 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-ona (7,53 g, 23 mmol) em tetra-hidrofurano (40 ml). Após 10 min. juntou-se cloreto de sódio aquoso, deixou-se aquecer a mistura até à temperatura ambiente e diluiu-se com água. Combinou-se esta mistura com o produto de três reacções substancialmente semelhantes conduzidas em cetona (3,04, 6,01 e 6,1 g, 48,3 mmol no total), extractou-se a mistura combinada três vezes com cloreto de metileno, secou-se o extracto (sulfato de magnésio) e evaporou-se. Purificando por cromatografia "flash" e eluindo com 10% de acetato de etilo/hexanos, obteve-se um sólido branco (26 g, 87%): p.f. 115-116°C.

cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo

Juntou-se ácido perclórico (70%, 13,8 ml, 160 mmol) e cloreto mercúrico (34,1 g, 126 mmol) a uma solução de 2-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexilideno]-1,3-ditiano (13 g, 31,3 mmol) em metanol (0,5 l) sob uma atmosfera de árgon e aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 2 h, sendo depois deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 42 h. Diluiu-se a mistura com cloreto de metileno, filtrou-se por Celite e combinou-se o filtrado com o de uma reacção semelhante conduzida concorrentemente na mesma escala. Neutralizou-se a mistura com bicarbonato de sódio aquoso, extractou-se três vezes com cloreto de metileno, lavou-se o extracto orgânico três vezes com sulfato de sódio aquoso, secou-se (sulfato de magnésio) e evaporou-se. Purificando por cromatografia "flash"



e eluindo com 15% de acetato de etilo/hexanos, obteve-se o *cis*-éster como um sólido branco (12,4 g, 56%); p.f. 119-120°C, a par de uma quantidade adicional de produto levemente impuro (2,6 g, 12%).

trans-[4-tiano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato de metilo

O *trans*-éster foi também isolado desta mistura como um sólido (1,04 g, 5%); p.f. 50-51°C. Análise calc. para $C_{21}H_{27}NO_4 \cdot \frac{3}{4}H_2O$: C 67,99, H 7,74, N 3,78; encontrado: C 67,98, H 7,35, N 3,65.

Exemplo de demonstração 4

cis- e *trans*-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexano-1-carboxilato de metilo

Procedimento 4A:

2-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexilideno]-2-*terc*-butiloxiacetonitrilo

Lavou-se hidreto de sódio (80% de dispersão, 0,35 g, 11,7 mmol) três vezes com pentano, suspendeu-se em tetra-hidrofurano (15 ml) à temperatura ambiente, em atmosfera de argon, e juntou-se *terc*-butil(ciano)metilfosfonato de dietilo (2,66 g, 10,7 mmol). Após 0,5 h, juntou-se uma solução de 4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexano-1-ona (1,77 g, 5,34 mmol) em tetra-hidrofurano (5 ml) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 0,5 h. Arrefeceu-se a mistura, juntou-se cloreto de sódio aquoso e água, extractou-se a mistura três vezes com éter, secou-se o extracto (sulfato de magnésio) e evaporou-se. A purificação por cromatografia "flash", eluindo com 20% de acetato de etilo/hexanos, deu o composto do título como um sólido branco (1,18 g, 52%).

cis- e *trans*-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-ciano(ciclo-hexano)-1-carboxilato de metilo

Aqueceu-se sob refluxo durante 10 min uma mistura de 2-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexilideno]-2-*terc*-butiloxiacetonitrilo (0,25 g, 0,59 mmol) e cloreto de zinco (0,1 g, 0,7 mmol) em anidrido acético (1,5 ml) sob atmosfera de argon, arrefeceu-se, diluiu-se com água e extractou-se três vezes com éter. O extracto orgânico foi lavado com água, seco (sulfato de magnésio) e evaporado. Tratou-se uma solução deste acetato em metanol (6 ml) com uma solução de metóxido de sódio (25% em metanol, 0,17 ml, 0,71 mmol) e agitou-se a mistura sob atmosfera de argon durante 2 h. Acidificou-se a mistura com ácido clorídrico (1N), juntou-se água e extractou-se a mistura três vezes com cloreto de metileno. Secou-se o extracto orgânico (sulfato de magnésio) e evaporou-se. Por purificação por cromatografia "flash", eluindo com 20% de acetato de etilo/hexanos, obteve-se o *trans*-isómero como um óleo incolor (0,07 g, 30%). Análise calc. para $C_{17}H_{17}F_4NO_4$: C



54,40, H 4,57, N 3,73; encontrado: C 54,57, H 4,51, N 3,58. O *cis*-isómero foi também isolado como um óleo amarelo (0,1 g, 47%).

Procedimento 4B:

cis-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexano-1-carboxilato] de metilo

Agitou-se à temperatura ambiente, sob atmosfera de argon durante 24 h, uma solução de *cis*-[ácido 4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexano-1-carboxílico] (Exemplo de demonstração 8, 0,07 g, 0,19 mmol) e de cloreto de trimetilsililo (0,12 ml, 0,95 mmol) em metanol (5 ml). Evaporou-se o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia "flash", eluindo com 15% de acetato de etilo/hexanos, obtendo-se um óleo incolor (0,05 g, 63%). Análise calc. para $C_{17}H_{17}F_4NO_4$: C 54,40, H 4,57, N 3,73; encontrado: C 54,45, H 4,49, N 3,42.

Exemplo 1

cis-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico] e
cis-[ácido 4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexano-1-carboxílico]

A uma solução de *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo (0,12 g, 0,34 mmol) em metanol (0,9 ml, contendo tetra-hidrofurano apenas suficiente para solubilizar o éster), sob atmosfera de argon, juntou-se uma solução de hidróxido de potássio (0,06 g, 0,9 mmol) em água (0,7 ml). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 1,5 h. depois verteu-se sobre água e extractou-se com acetato de etilo. Acidificou-se a fase aquosa com ácido clorídrico a 10% e extractou-se duas vezes com acetato de etilo. Secou-se (sulfato de sódio) a fase orgânica resultante da extracção ácida e concentrou-se sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido. Purificou-se o sólido por cromatografia "flash", eluindo com 4% de metanol/clorofórmio, obtendo-se um sólido branco (0,05 g, 44%); p.f. 157°C. Análise calc. para $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot 1/8H_2O$: C 68,75, H 7,40, N 4,01; encontrado: C 78,74, H 7,08, N 3,84.

De modo semelhante preparou-se:

cis-[ácido 4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexano-1-carboxílico] como um sólido: p.f. 143-144°C. Análise calc. para $C_{16}H_{15}F_4NO_4$: C 53,19, H 4,18, N 3,88; encontrado: C 53,57, H 3,91, N 3,59.

Exemplo 2

Sal de *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato] de
tris(hidroximetil)amónio-metano



A uma solução de *cis*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico] (0,17 g, 0,5 mmol) em metanol (2 ml) junta-se uma solução aquosa de *tris*(hidroximetil)aminometano (1,0 M, 0,5 ml). Após 10 min, evaporou-se o solvente, juntou-se tolueno e metanol e removeram-se os líquidos no vácuo. Por trituração com éter obteve-se um sólido branco (0,18 g, 79%): p.f. 191-194°C. Análise calc. para $C_{24}H_{36}N_2O_7 \cdot 2,5H_2O$: C 56,57, H 8,11, N 5,50; encontrado: C 56,44, H 7,75, N 5,62.

Exemplo 3

trans-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico]

A uma solução de *trans*-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo (0,68 g, 1,9 mmol) em metanol (8 ml, contendo a quantidade apenas suficiente de tetra-hidrofurano para solubilizar o éster), sob atmosfera de argon, juntou-se água (4 ml) e hidróxido de potássio (0,32 g, 5,7 mmol). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente, durante 24 h. acidificou-se com ácido clorídrico a 10% e extractou-se três vezes com 10% de metanol/cloreto de metileno. Secou-se o extracto orgânico (sulfato de magnésio) e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se por cromatografia "flash", eluindo com 4% de metanol/cloreto de metileno, obtendo-se um semi-sólido branco (0,52 g, 80%) que foi triturado com éter, obtendo-se um sólido branco (0,43 g); p.f. 157-158°C. Análise calc. para $C_{20}H_{25}NO_4$: C 69,95, H 7,34, N 4,08; encontrado: C 69,69, H 7,30, N 4,07.

Exemplo de demonstração 5

cis- e *trans*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico]

5A. 2-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexilidino]-2-*terc*-butiloxi-acetonitrilo

Este composto, preparado substancialmente conforme acima descrito para o 2-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexilideno]-2-*terc*-butiloxi-acetonitrilo no procedimento A do Exemplo de demonstração 4, foi isolado como um sólido branco: p.f. 109-110°C.

5B. *cis*- e *trans*-[4-ciano-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo

Isolaram-se estes compostos, preparados substancialmente conforme acima descrito para *cis*- e *trans*-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexano-1-carboxilato] de



metilo no procedimento A do Exemplo de demonstração 4, na forma sólida [*cis*-isómero (0.35 g, 33%); p.f. 105-106°C; *trans*-isómero (0.52 g, 49%); p.f. 103-104°C].

5C. *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo

Aqueceu-se a 85°C durante 4 h uma suspensão de *cis*-[4-ciano-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo (0.35 g, 1,20 mmol), carbonato de potássio em pó (0,5 g, 3,6 mmol) e bromometilciclopropano (0,35 ml, 3,6 mmol) em dimetilformamida seca (15 ml), sob atmosfera de argon. Arrefeceu-se a mistura, diluiu-se com água e extractou-se três vezes com éter. Lavou-se o extracto orgânico quatro vezes com água, uma vez com salmoura, secou-se (carbonato de potássio) e evaporou-se. Purificou-se por cromatografia "flash", eluindo com 20% de acetato de etilo/hexanos, obtendo-se um óleo (0.34 g, 82%).

5D. *cis*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico]

Isolou-se o composto do título, preparado substancialmente conforme acima descrito para o *cis*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico] no Exemplo 3, em forma sólida: p.f. 165-167°C. Análise calc. para $C_{19}H_{23}NO_4 \cdot 1/5H_2O$: C 68,53, H 7,08, N 4,21; encontrado: C 68,70, H 7,07, N 4,16.

5E. *trans*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo

Isolou-se o composto do título, preparado substancialmente como descrito acima para *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo no Exemplo de demonstração 5C, como um sólido: p.f. 127,5-128°C. Análise calc. para $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot 3/8H_2O$: C 68,60, H 7,41, N 4,00; encontrado: C 68,50, H 7,28, N 3,88.

5F. *trans*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico]

Isolou-se o composto do título, preparado substancialmente como acima descrito para o *cis*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico] no Exemplo 3, como um sólido: p.f. 148°C. Análise calc. para $C_{19}H_{23}NO_4$: C 69,28, H 7,04, N 4,25; encontrado: C 68,97, H 7,03, N 4,25.



Exemplo de demonstração 6

cis- e trans-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico]

6A. 2-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclo-hexilideno]-1,3-ditiano

Este composto, preparado substancialmente como acima descrito para 2-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexilideno]-1,3-ditiano no procedimento B do Exemplo de demonstração 3, foi isolado em forma sólida: p.f. 84-85°C.

6B. cis- e trans-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo

Estes compostos, preparados substancialmente como acima descrito para cis- e trans-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo no procedimento B do Exemplo de demonstração 3, foram isolados como óleos.

6C. cis-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico]

Este composto, substancialmente preparado como acima se descreveu para o cis-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico] no Exemplo 2, foi isolado como um sólido: p.f. 134-135°C. Análise calc. para C₁₉H₂₁F₂NO₄: C 62,46, H 5,79, N 3,83; encontrado: C 62,15, H 5,83, N 3,88.

6D. trans-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico]

O composto do título, substancialmente preparado como acima se descreveu para o cis-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico] no Exemplo 3, foi isolado como um sólido: p.f. 128-129°C.

Exemplo de demonstração 7

cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxamida]

A uma solução de cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo (0,22 g, 0,62 mmol) e de formamida (0,08 ml, 2,08 mmol) a 100°C em dimetilformamida (2 ml) sob atmosfera de argon, juntou-se em porções, ao longo de 20 min, metóxido de sódio (solução a 25% em metanol, 0,1 ml, 0,43 mmol). Após 1,25 h a 100°C, arrefeceu-se a mistura, verteu-se sobre isopropanol, filtrou-se e evaporou-se o



filtrado. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo, lavou-se a fase orgânica três vezes com água, secou-se (sulfato de magnésio) e concentrou-se sob pressão reduzida. Por purificação por cromatografia "flash", eluindo com 3% de metanol/cloreto de metileno, obtém-se uma espuma branca (0,06 g, 28%). Análise calc. para $C_{20}H_{26}N_2O_3 \cdot 3/8H_2O$: C 68,79, H 7,72, N 8,02; encontrado: C 68,86, H 7,49, N 7,93.

Exemplo de demonstração 8

cis-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-ciano-1-(3-metil[1.2.4]oxadiazol-5-il)ciclohexano]

cis- e *trans*-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclohexano-1-carboxamida]

Estes compostos, preparados substancialmente como acima descrito para *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxamida] no Exemplo de demonstração 7, foram isolados como um sólido (isómero *cis*:- p.f. 109-110°C) e como um óleo (isómero *trans*-).

cis-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-ciano-1-(3-metil[1.2.4]oxadiazol-5-il)ciclohexano]

Aqueceu-se uma solução de *cis*-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclohexano-1-carboxamida] (0,06 g, 0,17 mmol) em dimetilacetal de N,N-dimetilacetamida (0,5 ml), a 110°C sob atmosfera de argon, durante 1 h, arrefeceu-se e evaporou-se o solvente. Juntou-se dioxano (0,35 ml), ácido acético (0,35 ml), cloridrato de hidroxilamina (0,02 g, 0,29 mmol) e hidróxido de sódio aquoso a 10% (0,09 ml, 0,26 mmol) e aqueceu-se a mistura a 95°C sob atmosfera de argon durante 2,5 h. Arrefeceu-se a mistura, juntou-se água, extractou-se a mistura três vezes com cloreto de metileno, secou-se o extracto orgânico (sulfato de magnésio) e evaporou-se. A purificação por cromatografia "flash", eluindo com 4% de metanol/cloreto de metileno, deu um sólido (0,03 g, 37%). Combinou-se este produto com o proveniente (0,04 g) de uma sequência de reacções semelhante e triturou-se com hexano, obtendo-se um sólido acastanhado: p.f. 83-84°C. Análise calc. para $C_{18}H_{17}F_4N_3O_3$: C 54,14, H 4,29, N 10,52; encontrado: C 54,11, H 4,35, N 10,13.

Exemplo de demonstração 9

cis-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-ciano-1-(2-metil[1.3.4]oxadiazol-5-il)ciclohexano]

cis-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclohexano-1-carbo-hidrazida]

Aqueceu-se sob refluxo durante 6 h uma solução de *cis*-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclohexano-1-carboxilato] de metilo (0,2 g, 0,53 mmol) e hidrato de



hidrazina (0,28 ml, 9,0 mmol) em etanol (2,5 ml), e depois agitou-se à temperatura ambiente durante 16 h. Juntou-se água, extractou-se a mistura três vezes com cloreto de metileno, secou-se o extracto (sulfato de magnésio) e evaporou-se. A purificação por cromatografia “flash”, eluindo com 4% de metanol/cloreto de metileno, deu um sólido (0,12 g, 58%): p.f. 80-81°C.

cis-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexano-1-(2-acetil-carbo-hidrazida)]

Aqueceu-se sob refluxo durante 1 h. uma solução de *cis*-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexano-1-carbo-hidrazida] de metilo (0,11 g, 0,29 mmol), trietilamina (0,09 ml, 0,65 mmol) e anidrido acético (0,05 ml, 0,54 mmol) em etanol (7,5 ml), arrefeceu-se e evaporou-se o solvente. Juntou-se água, extractou-se três vezes a mistura com cloreto de metileno, secou-se o extracto (sulfato de magnésio) e evaporou-se, obtendo-se um sólido branco (0,11 g, 85%): p.f. 144-145°C.

cis-{4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-ciano-1-(3-metil[1.3.4]oxadiazol-5-il)ciclo-hexano}

Aqueceu-se uma solução de *cis*-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexano-1-(2-acetil-carbo-hidrazida)] (0,1 g, 0,24 mmol) e oxicloreto de fósforo (0,25 ml, 2,68 mmol) em tolueno (3 ml), sob refluxo em atmosfera de argon, durante 1,5 h. Arrefeceu-se a mistura, juntou-se água, extractou-se a mistura três vezes com 5% de metanol/cloreto de metileno, secou-se o extracto orgânico (sulfato de magnésio) e evaporou-se. A purificação por cromatografia “flash”, eluindo com hexanos/acetato de etilo, a 1:2, deu um óleo. Análise calc. para $C_{18}H_{17}F_4N_3O_3 \cdot 1,0H_2O$: C 51,80, H 4,59, N 10,07; encontrado: C 52,00, H 4,25, N 9,76.

Exemplo de demonstração 10

cis-{4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-ciano-1-(2-metil[1.3.4]tiadiazol-5-il)ciclo-hexano}

Aqueceu-se sob refluxo uma solução de *cis*-[4-(3,4-bisdifluorometoxifenil)-4-cianociclo-hexano-1-(2-acetil-carbo-hidrazida)] (0,1 g, 0,24 mmol) e reagente de Lawesson (0,13 g, 0,32 mmol) em tolueno (3 ml), sob atmosfera de argon durante 0,5 h. Arrefeceu-se a mistura, juntou-se bicarbonato de sódio aquoso saturado, extractou-se a mistura três vezes com cloreto de metileno, secou-se o extracto orgânico (sulfato de magnésio) e evaporou-se. A purificação por cromatografia “flash”, eluindo com hexanos/acetato de etilo 1:1, originou um sólido: p.f. 66-67°C. Análise calc. para $C_{18}H_{17}F_4N_3O_2S$: C 52,04, H 4,13, N 10,12; encontrado: C 51,67, H 4,06, N 9,92.



Exemplo de demonstração 11

cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-hidroxi-1-tris(metiltio)metil-
ciclo-hexano]

Juntou-se gota a gota durante 5 min, *n*-butil-lítio (1,9M em hexanos, 0,4 ml, 0,76 mmol), a uma solução de tris(metiltio)metano (0,11 ml, 0,83 mmol) em tetra-hidrofurano seco (3 ml) a -78°C em atmosfera de árgon. Após 15 min, juntou-se gota a gota durante 10 min, uma solução de 4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano (0,2 g, 0,67 mmol) em tetra-hidrofurano seco (3 ml). Após 0,5 h, juntou-se cloreto de amónio aquoso e deixou-se a mistura aquecer até temperatura ambiente. Extractou-se a mistura três vezes com cloreto de metileno, secou-se o extracto orgânico (sulfato de magnésio) e evaporou-se. A purificação por cromatografia "flash", eluindo com 25% de acetato de etilo/hexanos, deu um sólido branco (0,25 g, 84%): p.f. 123-124°C. Análise calc. para $C_{22}H_{31}NO_3S_3$: C 58,24, H 6,89, N 3,09; encontrado: C 58,57, H 6,81, N 2,92.

Exemplo de demonstração 12

cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-hidroxiciclo-hexano-1-carboxi-
lato] de metilo

Juntaram-se cloreto mercúrico (0,23 g, 0,85 mmol) e óxido mercúrico (0,08 g, 0,37 mmol), a uma solução de *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-hidroxi-1-tris(metiltio)metilciclo-hexano] (0,1 g, 0,22 mmol) em metanol/água, a 12:1. (2 ml) sob atmosfera de árgon, e a mistura foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante 4 h. Filtrou-se a mistura através de Celite, diluiu-se o filtrado com água e extractou-se três vezes com cloreto de metileno, secou-se o extracto orgânico (sulfato de magnésio) e evaporou-se. A purificação por cromatografia "flash", eluindo com 35% de acetato de etilo/hexanos, deu um sólido pegajoso (0,67 g) que foi triturado com éter:hexano para dar um sólido (0,47 g, 59%): p.f. 102-103°C. Análise calc. para $C_{20}H_{25}NO_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C 65,20, H 7,11, N 3,80; encontrado C 65,31, H 6,83, N 3,54.

Exemplo de demonstração 13

cis-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentilmetoxi-4-metoxifenil)-1-hidroxiciclo-hexano-1-
carboxílico]

O composto do título, preparado substancialmente conforme acima descrito no Exemplo 1 para o *cis*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-



carboxílico], foi isolado como um sólido: p.f. 168-169°C. Análise calc. para $C_{19}H_{23}NO_5 \cdot \frac{1}{4}H_2O$: C 65,22, H 6,77, N 4,00; encontrado: C 64,94, H 6,62, N 3,80.

Exemplo de demonstração 14

cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-hidroxíciclo-hexano-1-carboxamida]

Arrefeceu-se até -78°C uma solução de *cis*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-hidroxíciclo-hexano-1-carboxílico] (0,15 g, 0,42 mmol) e um vestígio de cianeto de sódio em metanol (1,5 ml) contido num vaso de pressão e condensou-se amónia anidra (2 ml) no tubo. O tubo foi selado, deixado atingir a temperatura ambiente e a mistura reaccional foi agitada durante 2 dias. Deixou-se evaporar a amónia e a mistura reaccional foi repartida entre água e cloreto de metileno. Secou-se o extracto orgânico (sulfato de magnésio) e evaporou-se o solvente. A purificação por cromatografia "flash", eluindo com 3% de metanol/clorofórmio, deu um sólido (0,054 g, 38%): p.f. 144-145°C. Análise calc. para $C_{19}H_{24}N_2O_4 \cdot \frac{1}{4}H_2O$: C 65,41, H 7,08, N 8,03; encontrado: C 65,16, H 6,96, N 7,86.

Exemplo de demonstração 15

cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-metoxiciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo

Juntou-se óxido de prata (I) (0,62 g, 2,7 mmol) a uma solução de *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-hidroxíciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo (0,62 g, 1,7 mmol) e iodometano (5 ml) em acetonitrilo (5 ml) sob atmosfera de argon e aqueceu-se a mistura sob refluxo, ao abrigo da luz durante 18 h. Arrefeceu-se a mistura, filtrou-se através de Celite e evaporou-se o filtrado. Purificou-se por cromatografia "flash", eluindo com 20% de acetato de etilo/hexanos, obtendo-se um sólido (0,55 g, 86%): p.f. 75-76°C. Análise calc. para $C_{21}H_{27}NO_5$: C 67,54, H 7,29, N 3,75; encontrado: C 67,46, H 7,30, N 3,80.

Exemplo de demonstração 16

cis-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-metoxiciclo-hexano-1-carboxílico]

O composto do título, preparado substancialmente conforme acima descrito no Exemplo 1 para o *cis*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico], foi isolado como um sólido: p.f. 110-112°C. Análise calc. para $C_{20}H_{25}NO_5$: C 66,84, H 7,01, N 3,90; encontrado: C 66,64, H 7,29, N 3,95.



Exemplo de demonstração 17

cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-metoxiciclo-hexano-1-carboxamida]

Tratou-se uma solução de *cis*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil-1-metoxiciclo-hexano-1-carboxílico] (0,13 g, 0,36 mmol) e N-metilmorfolina (0,05 ml, 0,45 mmol) em 1,2-dimetoxietano (2,5 ml), à temperatura ambiente, em atmosfera de argon, com cloroformato de isobutilo (0,05 ml, 0,39 mmol). Após 10 min. juntou-se hidróxido de amónio concentrado (6 gotas) e agitou-se a mistura por mais 0,5 h. Juntou-se água, extractou-se a mistura três vezes com 5% de metanol/cloreto de metileno, secou-se o extracto orgânico (sulfato de magnésio) e evaporou-se o solvente. A purificação por cromatografia "flash", eluindo com 3% de metanol/clorofórmio, deu um sólido (0,13 g, 100%); p.f. 165-166°C. Análise calc. para $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot 3 \cdot 8H_2O$: C 65,78, H 7,35, N 7,67; encontrado: C 65,65, H 7,23, N 7,47.

Exemplo de demonstração 18

trans-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-hidroxiciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo

trans-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-ciclo-hexano-1,1-diil]-oxirano]

A uma mistura de 80% de hidreto de sódio em óleo mineral (0,33 g, 11 mmol) e iodeto de trimetilsulfoxónio (1,69 g, 7,67 mmol) à temperatura ambiente sob atmosfera de argon, juntou-se gota a gota dimetilsulfóxido (12 ml) e agitou-se a mistura reaccional durante 30 min. Juntou-se uma solução de 4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-3-metoxifenil)-ciclo-hexanona (2,00 g, 6,68 mmol) em dimetilsulfóxido (5 ml) e continuou-se a agitar durante 30 min. Parou-se a reacção com cloreto de amónio saturado, partilhou-se entre acetato de etilo e água, secou-se (sulfato de magnésio) e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o residuo por cromatografia "flash", eluindo com 1:3 de acetato de etilo/hexanos, obtendo-se um óleo incolor (1,42 g, 68%). Análise calc. para $C_{19}H_{23}NO_3 \cdot H_2O$: C 68,86, H 7,30, N 4,23; encontrado: C 69,22, H 7,11, N 4,17. O material inicial foi também recuperado (0,6 g, 30%).

trans-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-hidroximetil-1-ciclo-hexanol]

Uma mistura de óxido de *trans*-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-ciclo-hexano-1-metileno (1,31 g, 4,18 mmol) e hidróxido de potássio (0,14 g, 2,5 mmol) em 85:15

dimetilsulfóxido/água (140 ml) sob atmosfera de árgon, foi aquecida a 100-110°C durante 1 h, arrefecida, diluída com água e extractada três vezes com acetato de etilo. Lavou-se o extracto orgânico 5 vezes com água, secou-se (sulfato de magnésio) e evaporou-se. Purificou-se por cromatografia "flash", eluindo com 3,5:96,5 metanol/diclorometano, obtendo-se o *trans*-isómero como um sólido branco pegajoso: p.f. 38-42°C (0,96 g, 69%). Análise calc. para $C_{19}H_{25}NO_4$: C 68,86, H 7,60, N 4,23; encontrado: C 68,96, H 7,62, N 4,03.

trans-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-hidroxi-ciclo-hexano-1-carboxaldeído]

A uma solução de cloreto de oxalilo (0,28 ml, 3,21 mmol) em diclorometano (3,5 ml) a -78°C sob atmosfera de árgon, juntou-se gota a gota uma solução de dimetilsulfóxido (0,46 ml, 6,48 mmol) em diclorometano (3,5 ml), de modo a que a temperatura interna não excedesse -60°C. Juntou-se gota a gota uma solução de *trans*-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-3-metoxifenil)-1-hidroximetil-1-ciclo-hexanol (0,89 g, 2,68 mmol) em diclorometano (7 ml) e a agitação continuou durante 30 min. Juntou-se trietilamina (1,80 ml, 12,9 mmol) ao longo de 10 min e depois, 5 min mais tarde, deixou-se a mistura reaccional aquecer até temperatura ambiente durante 1 h. Parou-se a reacção com água e extractou-se com 3 porções de diclorometano. As camadas orgânicas reunidas foram lavadas com ácido clorídrico a 1%, carbonato de sódio a 5% e água, secou-se (sulfato de magnésio) e removeu-se o solvente no vácuo, obtendo-se o aldeído em bruto (0,85 g, 97%).

trans-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-hidroxi-ciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo

A uma solução de *trans*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-hidroxiciclo-hexano-1-carboxaldeído] (0,79 g, 2,4 mmol) em metanol (25 ml) a 0°C sob atmosfera de árgon, juntou-se rapidamente uma solução de hidróxido de potássio (0,36 g, 6,43 mmol) em metanol (5 ml), seguida de uma solução de iodo (0,80 g, 3,15 mmol) em metanol (5 ml). Após 15 min, acidificou-se a mistura reaccional com ácido clorídrico 1N e extractou-se com três porções de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bissulfito de sódio aquoso até a cor desaparecer, e depois com água, secou-se (sulfato de magnésio) e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se por cromatografia "flash", eluindo com 35:65 acetato de etilo/hexanos, obtendo-se um sólido branco (0,82 g, 94%); p.f. 148-149°C. Análise calc. para $C_{20}H_{25}NO_5 \cdot 1,4H_2O$: C 66,01, H 7,06, N 3,84; encontrado: C 65,86, H 6,92, N 3,85.



Exemplo de demonstração 19

trans-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-hidroxíciclo-hexano-1-carboxílico]

O composto do título, preparado substancialmente como acima se descreveu para o *cis*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico] no Exemplo 1, foi isolado como um sólido: p.f. 147-148°C. Análise calc. para $C_{19}H_{23}NO_5$: C 66,07, H 6,71, N 4,06; encontrado: C 66,02, H 6,71, N 4,04.

Exemplo de demonstração 20

trans-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-metoxiciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo

O composto do título, preparado substancialmente como acima se descreveu para o *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-metoxiciclo-hexano-1-carboxilato] de metilo no Exemplo de demonstração 15, foi isolado como um sólido: p.f. 84-85°C. Análise calc. para $C_{21}H_{27}NO_5$: C 67,54, H 7,29, N 3,75; encontrado: C 67,34, H 7,25, N 3,77.

Exemplo de demonstração 21

trans-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-metoxiciclo-hexano-1-carboxílico]

O composto do título, preparado substancialmente como acima se descreve para o *cis*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)(ciclo-hexano)-1-carboxílico] no Exemplo 1, foi isolado como um sólido: p.f. 158-159°C. Análise calc. para $C_{20}H_{25}NO_5 \cdot 1/4 H_2O$: C 66,01, H 7,06, N 3,85; encontrado: C 65,98, H 6,91, N 3,75.

Exemplo de demonstração 22

trans-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-metoxiciclo-hexano-1-carboxamida]

O composto do título, preparado substancialmente como acima se descreveu para a *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-metoxi(ciclo-hexano)-1-carboxamida] no Exemplo de demonstração 17, foi isolado como um sólido: p.f. 168-169°C. Análise calc. para $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot 1/8 H_2O$: C 66,60, H 7,34, N 7,70; encontrado: C 66,60, H 7,30, N 7,74.



Exemplo de demonstração 23

cis-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxâmico]

O composto do título, preparado substancialmente como acima se descreveu para a *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-metoxi(ciclo-hexano)-1-carboxamida] no Exemplo de demonstração 17, mas usando hidroxilamina em vez de amónia, foi isolado como um sólido: p.f. 100-102°C. Análise calc. para $C_{20}H_{26}N_2O_4$: C 67,02, H 7,31, N 7,82; encontrado: C 66,75, H 7,58, N 7,42.

Exemplo de demonstração 24

N-metil-*cis*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxâmico]

O composto do título, preparado substancialmente como acima se descreveu para a *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-metoxi(ciclo-hexano)-1-carboxamida] no Exemplo de demonstração 17, mas usando N-metil-hidroxilamina em vez de amónia, foi isolado como um sólido: p.f. 75-76°C. Análise calc. para $C_{21}H_{28}N_2O_4 \cdot 1/4 H_2O$: C 66,91, H 7,62, N 7,43; encontrado: C 66,95, H 7,54, N 7,35.

Exemplo de demonstração 25

cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-N-(2-cianoetil)-carboxamida]

A uma solução de *cis*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico] (0,55 g, 1,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazolo (0,24 g, 1,76 mmol) e 3-aminopropionitrilo (0,11 g, 1,6 mmol) em diclorometano (10 ml), a 0°C sob atmosfera de argon, juntou-se cloridrato de 1-(3-dietilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,34 g, 1,76 mmol) e deixou-se a mistura aquecer até temperatura ambiente. Após 6 h, diluiu-se a mistura com diclorometano, lavou-se duas vezes com carbonato de potássio aquoso a 10%, duas vezes com ácido clorídrico a 10% e secou-se (sulfato de magnésio). Evaporou-se o solvente e cristalizou-se o resíduo em hexanos/acetato de etilo, obtendo-se um sólido (0,54 g, 85%): p.f. 146-147°C. Análise calc. para $C_{23}H_{29}N_3O_3$: C 69,85, H 7,39, N 10,62; encontrado: C 69,49, H 7,41, N 10,46.



Exemplo de demonstração 26

cis-[1-(2-cianoetil)-5-{4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexil}-
tetrazolo]

A uma solução de *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-N-(2-cianoetil)carboxamida] (0,15 g, 0,37 mmol), trifenilfosfina (0,19 g, 0,73 mmol) e trimetilsililazida (0,097 ml, 0,73 mmol) em tetra-hidrofurano seco (2 ml) à temperatura ambiente, sob atmosfera de árgon, juntou-se gota a gota azodicarboxilato de dietilo (0,12 ml, 0,73 mmol) e agitou-se a mistura durante 24 h ao abrigo da luz. Juntou-se a 0°C nitrato cérico de amónio (0,81 g, 1,48 mmol) em água (10 ml), extractou-se a mistura três vezes com diclorometano, secou-se o extracto (sulfato de magnésio) e evaporou-se o solvente. Purificou-se por cromatografia "flash", eluindo com 2:1 de acetato de etilo/hexanos, depois recristalizou-se em hexanos/acetato de etilo, obtendo-se um sólido branco (0,03 g, 19%): p.f. 149-150°C. Análise calc. para $C_{23}H_{28}N_6O_2$: C 65,69, H 6,71, N 19,99; encontrado: C 65,45, H 6,72, N 19,91.

Exemplo de demonstração 27

cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(5-tetrazolil)ciclo-hexano]

Agitou-se durante a noite uma mistura de *cis*-[1-(2-cianoetil)-5-{4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexil}tetrazolo] (0,098 g, 0,23 mmol) e hidróxido de sódio (0,018 g, 0,46 mmol) em 10:1 de tetra-hidrofurano/água (5 ml) à temperatura ambiente, em atmosfera de árgon. Acidificou-se a mistura com ácido clorídrico 3N, extractou-se três vezes com acetato de etilo, secou-se o extracto (sulfato de magnésio) e evaporou-se o solvente. A purificação por cromatografia "flash", eluindo com 80:20:2 de clorofórmio/metanol/água, seguida por trituração com hexanos/acetato de etilo, deu um sólido branco (0,038 g, 45%): p.f. 190-191°C. Análise calc. para $C_{20}H_{25}N_5O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C 63,81, H 6,96, N 18,60; encontrado: C 64,07, H 6,79, N 18,54.

Métodos de tratamento

Com o fim de utilizar um composto de Fórmula (IA) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para o tratamento de pessoas e outros mamíferos, aquele é normalmente formulado de acordo com a prática farmacêutica habitual como uma composição farmacêutica. Os compostos de Fórmula (IA) ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados na preparação de um medicamento para tratamento profilático ou terapêutico de qualquer doença no homem ou noutro mamífero que seja mediada por inibição do PDE IV como, mas não unicamente, a asma, doenças alérgicas ou inflamatórias.



Os compostos de Fórmula (IA) são administrados na quantidade suficiente para tratar estas doenças no homem ou noutros mamíferos.

O método de tratamento e monitorização para o homem infectado com HIV, manifestando disfunção imunitária ou problemas associados com a doença mediada por citóquina está descrito em Hanna, WO 90/15534, Dez. 27, 1990. Em geral, um regime de tratamento inicial pode ser uma cópia dos que se sabe ser eficaz na interferência da actividade de TNF para outras doenças mediadas por TNF pelos compostos de Fórmula (IA). Os indivíduos tratados devem ser regularmente examinados quanto ao número de células T e relações T4/T8 e/ou avaliações de viremia como os níveis de transcriptase inversa ou de proteínas virais e/ou pela progressão dos problemas associados à doença mediada por monóquinas, como a caquexia ou a degeneração muscular. Se não for observado efeito após o regime de tratamento normal, então aumenta-se a quantidade do agente que interfere na actividade das monóquinas, *e.g.* em 50% por semana.

A composição farmacêutica do presente invento compreenderá uma quantidade eficaz, não tóxica, de um composto de Fórmula (IA) e um veículo ou diluente, farmacêuticamente aceitável. Os compostos de Fórmula (IA) são administrados nas formas de dosagem convencionais, preparadas combinando um composto de Fórmula (IA) numa quantidade suficiente para produzir actividade inibidora da produção de TNF, respectivamente, com veículos farmacêuticos padrão de acordo com os procedimentos convencionais. Estes procedimentos podem envolver mistura, granulação e compressão ou dissolução dos ingredientes conforme apropriado para a preparação pretendida.

Assim, se for usado um veículo sólido, a preparação pode ser transformada em comprimidos, colocada, sob a forma de pó ou peletizada, em cápsulas de gelatina dura ou sob a forma de trocisco ou pastilha. A quantidade de veículo sólido pode variar muito mas, de preferência, estará entre cerca de 25 mg e cerca de 1 g. Quando for usado um veículo líquido, a preparação estará sob a forma de xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole, líquido estéril injectável em ampola, ou como suspensão líquida não aquosa. Se a composição estiver sob a forma de cápsula, qualquer encapsulação de rotina é adequada, por exemplo usando os referidos veículos numa cápsula de gelatina dura. Se a composição estiver sob a forma de gelatina mole, pode considerar-se qualquer veículo farmacêutico rotineiramente usado para preparar dispersões ou suspensões, por exemplo gomas aquosas, celulosas, silicatos ou óleos, e que podem ser incorporados numa cápsula de gelatina mole. Uma formulação em xarope consistirá geralmente numa suspensão ou solução do composto ou do seu sal, num veículo líquido, por exemplo, etanol, glicerina ou água, com um agente aromatizante ou corante.



O regime adequado de dosagem diária para administração oral é de cerca de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg, de preferência de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg, de um composto de Fórmula (IA) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável calculado como base livre. O princípio activo pode ser administrado de 1 a 6 vezes por dia, na dose suficiente para revelar actividade.

Ainda que seja possível administrar isoladamente o princípio activo, é preferível apresentá-lo numa formulação farmacêutica. O princípio activo pode constituir, para administração tópica, desde 0,001% até 10% p/p, e.g. de 1% a 2% em peso da formulação, ainda que possa constituir até 10% p/p, mas de preferência não excede 5% p/p e, com maior preferência, de 0,1% a 1% p/p da formulação.

As formulações do presente invento compreendem um princípio activo juntamente com um ou mais veículos aceitáveis e, opcionalmente, qualquer outro ingrediente(s) farmacêutico(s). Os veículos devem ser "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da Formulação e não prejudiciais ao recipiente.

Os peritos da arte devem considerar que a forma e o carácter do veículo ou diluente farmacêuticamente aceitáveis são ditados pela quantidade de princípio activo com o qual estão combinados, pela via de administração e por outras variáveis bem conhecidas.

Não se esperam efeitos tóxicos quando estes compostos forem administrados de acordo com o presente invento.

Exemplos de utilização

Exemplo de demonstração A

Efeito inibidor dos compostos de Fórmula (IA) sobre a produção *in vitro* de TNF por monócitos humanos

O efeito inibidor dos compostos de Fórmula (IA) sobre a produção *in vitro* de TNF pelos monócitos humanos pode ser determinado pelo protocolo descrito por Badger *et al.*, pedido publicado EP 0 411 754 A2, de 6 de Fevereiro, 1991, e por Hanna, WO 90/15534, de 27 de Dezembro, 1990.



Exemplo de demonstração B

Foram utilizados dois modelos de choque endotóxico para determinar *in vivo* a actividade TNF dos compostos de Fórmula (IA). O protocolo usado nestes modelos está descrito por Badger *et al.*, pedido publicado EP 0 411 754 A2, de 6 de Fevereiro, 1991, e por Hanna, WO 90/15534, de 27 de Dezembro, 1990.

Os compostos do exemplo demonstraram uma resposta positiva *in vivo* na redução dos níveis no soro de TNF induzido por injeção de endotoxina.

Exemplo de demonstração C

Isolamento de isozimas de PDE

A actividade e selectividade inibitórias de fosfodiesterase dos compostos de Fórmula (IA) podem ser determinadas usando um conjunto de cinco isozimas distintas de PDE. Os tecidos utilizados como fontes dos diferentes isozimas foram os seguintes: 1) PDE Ib, aorta porcina; 2) PDE Ic, coração de cobaia; 3) PDE III, coração de cobaia; 4) PDE IV, monócito humano; e 5) PDE V (também chamado "Ia") traqueolis canina. Os PDEs Ia, Ib, Ic e III são parcialmente purificados usando técnicas cromatográficas padrão [Torphy e Cieslinski, *Mol. Pharmacol.*, 37:206-214, 1990]. O PDE IV é purificado até homogeneidade cinética pelo uso sequencial de permuta aniónica seguida de cromatografia de heparina-Sefarose [Torphy *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 267:1798-1804, 1992].

A actividade do fosfodiesterase é avaliada como se descreveu no protocolo de Torphy e Cieslinski, *Mol. Pharmacol.*, 37:206-214, 1990. Foram demonstradas IC₅₀ positivas, na gama desde o nanomolar até o μ M, para os compostos de Fórmula (IA) dos exemplos de trabalho aqui descritos.

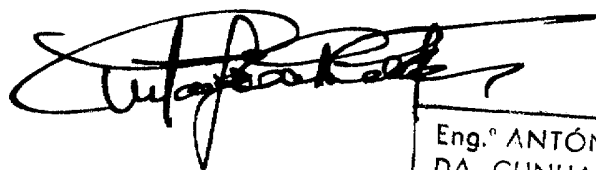
Exemplo de demonstração D

A capacidade dos inibidores escolhidos de PDE IV aumentarem a acumulação de cAMP em tecidos intactos, é determinada usando células U-937, uma linha de células de monócitos humanos que mostrou conter uma grande quantidade de PDE IV. Para determinar a actividade de inibição do PDE IV em células intactas, incubaram-se células U-937 não diferenciadas (aproximadamente 10^5 células/tubo de reacção) com várias concentrações (0,01-1000 μ M) de inibidores de PDE durante um minuto, e com 1 μ M de prostaglandina E2 por mais quatro minutos. Cinco minutos depois de se iniciar a reacção, as células foram lisadas pela adição de ácido perclórico a 17,5%, neutralizou-se o pH pela adição de

carbonato de potássio 1M e avaliou-se o teor de cAMP por RIA. Um protocolo geral desta avaliação está descrito por Brooker *et al.*, "Radioimmunassay of cyclic AMP and cyclic GMP.", *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, 10:1-33, 1979. Os compostos de Fórmula (IA) aqui descritos nos exemplos de trabalho revelaram EC_{50} positivas na gama μM na referida avaliação.

Lisboa, -2. AGO. 2001

Por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
- O AGENTE OFICIAL -

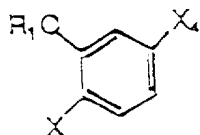


Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200-195 LISBOA



REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (IA):

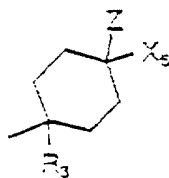


(IA)

onde

R_1 é ciclopentilo; X é YR_2 onde Y é O e R_2 é CH_3 ;

X_4 é



onde R_3 é CN;

Z é $C(O)OR_{14}$ onde R_{14} é H; e

X_5 é H.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é *cis*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico], *trans*-[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico] ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização como substância terapêutica activa.

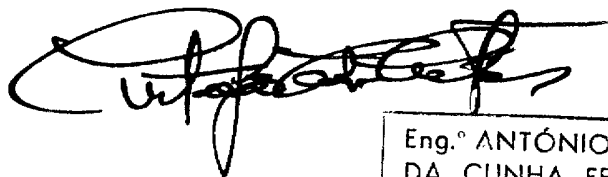
5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento da asma.

6. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento da asma.

Lisboa,

-2. AGO. 2001

Por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
- O AGENTE OFICIAL -



Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200-195 LISBOA