

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.404

REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial,
42nd Street, New York, Estados Unidos da
América do Norte

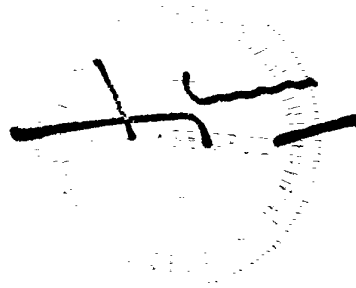
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
DE 3-(PIRAZOL-1-SUBSTITUÍDO)-2-OXINDOLE"

INVENTORES: CARL JOSEPH GODDARD e GARY RICHARD SCHULTE

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

24 Julho de 1990 No.557,265 nos estados Unidos da América do
Norte

98.0001



PFIZER INC.

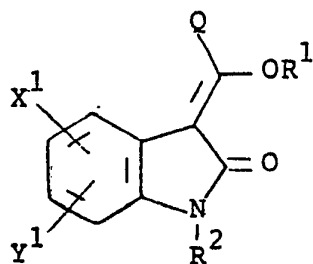
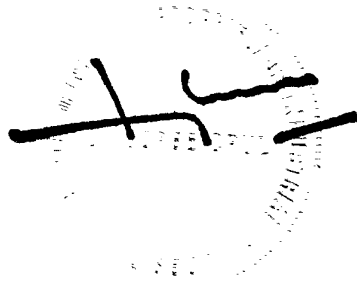
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 3-(PIRAZOIL 1-SUBSTITUÍDO)-2-OXINDOLE"

=====

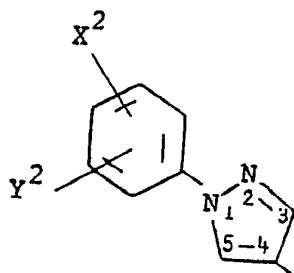
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de novos derivados 3-(pirazoil 1-substituído)-2-oxindole que são agentes inibidores de prostaglandina H_2 sintase, 5-lipoxigenase e da biossíntese de interleuquina-1. Os compostos do invento são úteis, per se, como agentes inibidores de prostaglandina H_2 sintase e da biossíntese de interleuquina-1, e como agentes analgésicos, anti-inflamatórios e antiartríticos no tratamento de doenças inflamatórias crônicas. Estes compostos apresentam a fórmula:



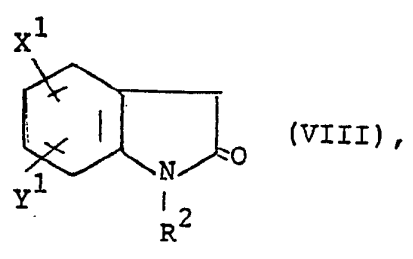
e os seus sais farmacologicamente aceitáveis em que Q é, por exemplo:



X¹, Y¹, X² e Y² são, por exemplo, H, F, Cl ou Br; R¹ é, por exemplo, H, alcancóilo ou cicloalquilcarbonilo; e R² é, por exemplo, COR¹³, em que R¹³ é (C₁-C₆)alquilo;

O referido processo consiste, por exemplo, em se fazer reagir um composto de fórmula Q-CCl com um composto de fórmula:

~~Handwritten scribble~~



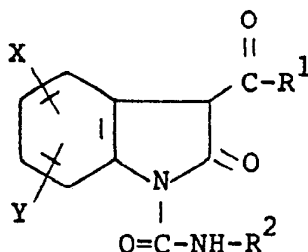
sob condições adequadas.

Aspecto Técnico

Este invento diz respeito a novos derivados 3-(pirazoil 1-substituído)-2-oxindole que são agentes inibidores de prostaglandina H₂ sintase, 5-lipoxigenase e da biossíntese de interleuquina-1. Os compostos do invento são úteis, em si mesmos, como agentes inibidores de prostaglandina H₂ sintase e da biossíntese de interleuquina-1, e como agentes analgésicos, anti-inflamatórios e antiartríticos no tratamento de doenças inflamatórias crônicas. Este invento diz também respeito a composições farmacêuticas incluindo os referidos derivados 3-(pirazoil 1-substituído)-2-oxindole; a métodos de inibição de prostaglandina H₂ sintase e da biossíntese de interleuquina-1; e ao tratamento de doenças inflamatórias crônicas num mamífero com os referidos compostos. Além disso, este invento diz respeito a certos compostos novos que são úteis como compostos intermédios na preparação dos derivados 3-(pirazoil 1-substituído)-2-oxindole deste invento e a um processo para a preparação dos derivados 3-(pirazoil 1-substituído)-2-oxindole.

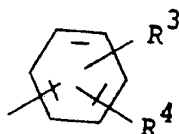
Técnica Anterior

A Patente dos E.U.A. 4,569,942 revela certas 2-oxindole-1-carboxamidas de fórmula



- 5 -

em que, inter alia, X é H, flúor, cloro, bromo, (C₁-C₄)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₁-C₄)alcoxi, (C₁-C₄)alquiltio, trifluorometilo, (C₁-C₄)alquilsulfinilo, (C₁-C₄)alquilsulfonilo, nitro, fenilo, (C₂-C₄)alcanoílo, benzoílo, tenoílo, (C₁-C₄)alcanamido, benzamido ou N,N-dialquilsulfamoílo com 1 a 3 átomos de carbono em cada um dos alquilos referidos; Y é H, flúor, cloro, bromo, (C₁-C₄)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₁-C₄)alcoxi, (C₁-C₄)alquiltioe trifluorometilo; R¹ é (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₄-C₇)cicloalquenilo, fenilo, fenilo substituído, fenilalquilo com 1 a 3 átomos de carbono no alquilo referido, (fenil substituído)alquilo com 1 a 3 átomos de carbono no alquilo referido, (fenoxi substituído)alquilo com 1 a 3 átomos de carbono no alquilo referido, (tiofenoxi)alquilo com 1 a 3 átomos de carbono no alquilo referido, naftilo, biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo ou -(CH₂)_n-Q-R°; n é zero, 1 ou 2; Q é um radical divalente derivado de furano, tiofeno, pirrole, pirazole, imidazole, tiazole, isotiazole, oxazole, isoxazole, 1,2,3-tiadiazole, 1,3,4-tiadiazole, 1,2,5-tiadiazole, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piridina, pirimidina, pirazina, benzo[blfurano e benzo[bltiofeno; R° é H ou (C₁-C₃)alquilo; e R² é (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, benzilo, furilo, tienilo, piridilo ou



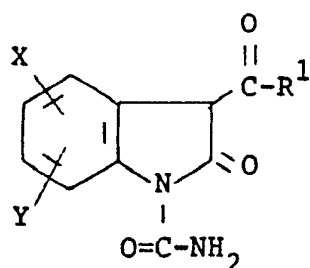
em que R³ e R⁴ são cada qual H, flúor, cloro, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi ou trifluorometilo.

Essa patente revela também que as referidas 2-oxindole-1-carboxamidas são agentes inibidores de ciclooxigenase e

[Handwritten signature]

lipoxigenase, apresentam actividade analgésica em mamíferos e são úteis no tratamento da dor e no alívio dos sintomas de doenças crónicas tais como inflamação e dor associadas a artrite reumatóide e osteoartrite.

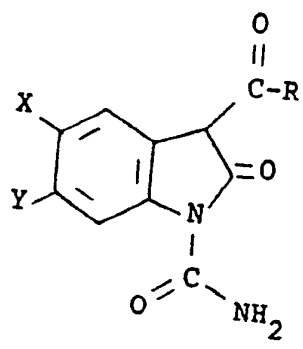
A Patente dos E.U.A. 4,556,672 revela certas 3-acil substituído-2-oxindole-1-carboxamidas de fórmula



em que X, Y e R¹ são tal como foram atrás descritos para os compostos de patente dos E.U.A. 4,569,942. Os compostos da Patente dos E.U.A. 4,556,672 são apresentados como revelando a mesma actividade dos compostos da Patente dos E.U.A. 4,569,942 atrás referida.

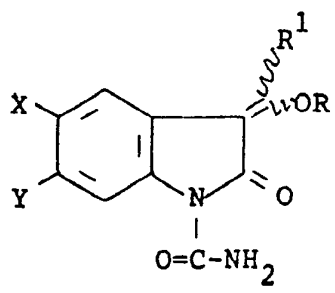
A Patente dos E.U.A. 4,861,794 revela a utilização de compostos de fórmula

~~SECRET~~



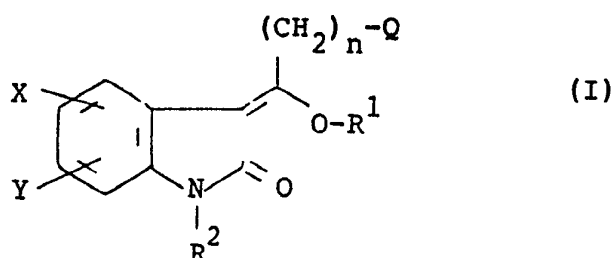
e dos seus sais de base farmacologicamente aceitáveis em que X é H, Cl ou F, Y é H ou Cl e R é benzilo ou tienilo para inibir a biossíntese de interleuquina-1 (IL-1) e para tratar afecções e disfunções mediadas por IL-1.

O Pedido de Patente PCT Nº de Série PCT/US88/03658 apresentado em 18 de Outubro de 1988, descreve agentes anti-inflamatórios não-esteróides de fórmula



em que X e Y são, cada qual, hidrogênio, flúor ou cloro; R¹ é 2-tienilo ou benzilo; e R é alcanoílo, cicloalquilcarbonilo, fenilalcanoílo, benzoílo e certos grupos benzoílo substituídos, tenoílo, omega-alcoxicarbonilalcanoílo, alcoxicarbonilo, fenoxi-carbonilo, 1-alcoxicarboniloxi, alquilsulfonilo, metilfenilsulfonilo e dialquilsulfonato.

O Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 07/473,266, apresentado em 31 de Janeiro de 1990, que constitui uma continuação do Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 07/340,113, apresentado em 18 de Abril de 1989 e atribuído àquele a quem foi atribuída a presente, descreve novos compostos 3-substituído-2-oxindole de fórmula



e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que

X é H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, NO₂, CF₃, CN, SH, S(O)_mR³, OR⁴, COR⁴ ou CONR⁴R⁵;

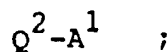
Y é H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, NO₂, CF₃, CN, SH, S(O)_qR¹⁷, OR¹⁸ ou CONR¹⁸R¹⁹;

R¹ é H, alcanoílo com dois a dez átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo com 5 a sete átomos de carbono, fenilalcanoílo com sete a dez átomos de carbono, clorobenzoílo, metoxibenzoílo, tenoílo, omega-alcoxicarbonilalcanoílo, tendo o alcoxi referido um a três átomos de carbono e tendo o alcanoílo referido três a cinco átomos de carbono, alcoxicarbonilo com dois a dez átomos de carbono, fenoxicarbonilo, 1-(aciloxi)alquilo em que acilo tem um a quatro átomos de carbono e o alquilo referido tem dois a quatro átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)alquilo em que o alcoxi referido tem dois a cinco átomos de carbono e o

alquilo referido tem um a quatro átomos de carbono, alquilo com um a três átomos de carbono, alquilsulfonilo com um a três átomos de carbono, metilfenilsulfonilo ou dialquilsulfonato em que cada um dos alquilos referidos tem um a três átomos de carbono;

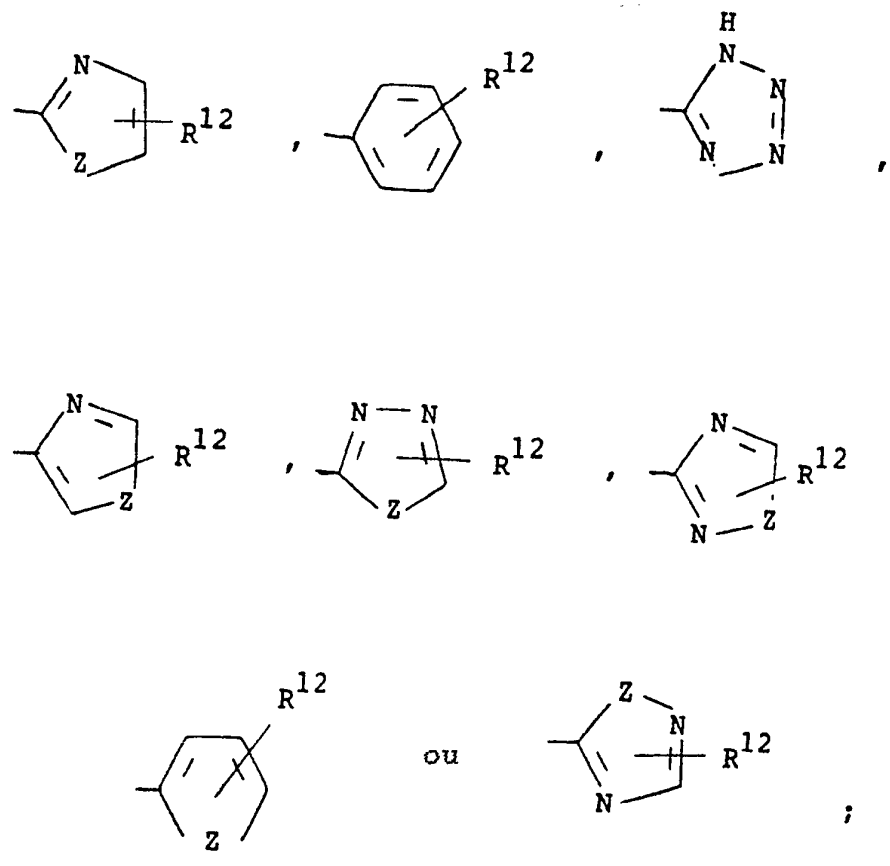
R^2 é COR^6 , $CONR^7R^8$, (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, fenilo ou fenilo mono- ou dissustituído em que o substituinte ou substituintes são cada qual Cl, F, Br, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi ou CF_3 ;

Q é



ou

A é H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^9 , $S(O)R^{10}$, $COOR^{11}$, $CONR^9R^{11}$, CN, NO_2 , COR^{10} , CH_2OR^{11} , $OCOR^{10}$, NR^9R^{11} , $N(R^9)COR^{11}$, $SO_2NR^9R^{11}$,



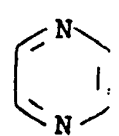
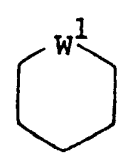
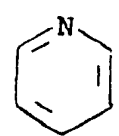
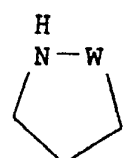
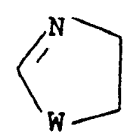
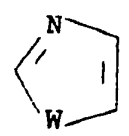
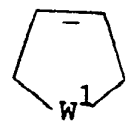
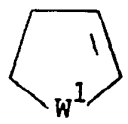
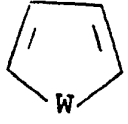
B é H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR¹³, S(O)_tR¹⁴, COOR¹⁵, CONR¹³R¹⁵, CN, NO₂, COR¹⁴, CH₂OR¹⁵, OCOR¹⁴, NR¹³R¹⁵, N(R¹³)COR¹⁵ ou SO₂NR¹³R¹⁵;

na condição de A e B não serem ambos H; ou A e B são tomados em conjunto, ligados ao mesmo carbono do anel de Q¹ e iguais a oxo, ou quando A não for H, B ser tal como foi atrás definido ou (C₁-C₄)alquilo;

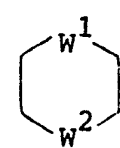
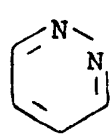
A¹ é F, Cl, Br, I, CF₃, OR⁹, S(O)_tR¹⁰, COOR¹¹, CONR⁹R¹¹, CN, NO₂, COR¹⁰, CH₂OR¹¹, OCOR¹⁰, NR⁹R¹¹, N(R⁹)COR¹¹ ou SO₂NR⁹R¹¹;

~~Handwritten scribbles~~

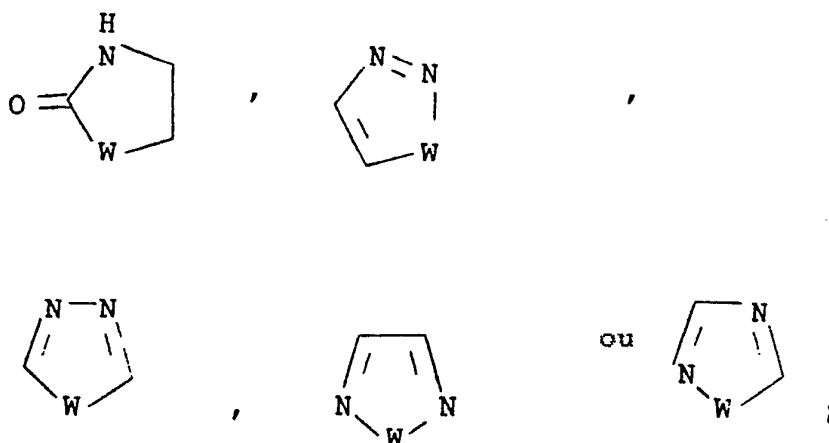
Q¹ ⑤



ou



Q² ⑤



m, n, p, q e t são cada qual zero, um ou dois;

W e Z são cada qual O, S ou NR¹¹;

W¹ e W² são cada qual O, S ou NR¹⁰, na condição de quando um de W¹ ou W² for O, S ou NR¹⁰, o outro ser O ou S;

R³, R⁶, R¹⁰, R¹⁴ e R¹⁷ são cada qual (C₁-C₆)alquilo ou fenilo; R⁵, R⁸, R¹¹, R¹⁵ e R¹⁹ são cada qual H, (C₁-C₆)alquilo ou fenilo; R⁴, R⁷, R⁹, R¹³ e R¹⁸ são cada qual H ou (C₁-C₆)alquilo; e R¹² é H, F, Cl, Br, CF₃ ou (C₁-C₆)alquilo. Esse pedido de patente descreve também inter alia um novo processo que utiliza 1,1'-carbonildiimidazole na preparação de alguns dos seus novos compostos 3-substituído-2-oxindole.

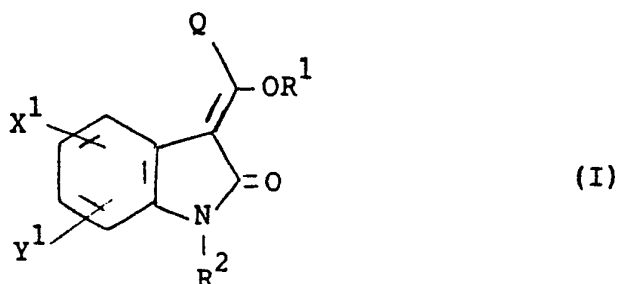
A interleuquina-1 (IL-1) tem sido referida como estimulando a resorção óssea, tanto in vitro como in vivo. Hayward, M. e Fiedler-Nagy, Ch., Agents and Actions, 22, 251-254 (1987). Também é referido aqui que a IL-1, inter alia, induz a produção de prostaglandina E₂ (PGE₂). A PGE₂ é um agente estimulador da resorção óssea e tem sido associada às perdas óssea. Ver

Hayward, M.A. e Caggiano, T.J., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 22, Secç. IV, Capítulo 17, 169-178 (1987). A osteoporose é definida como uma perda debilitante de minerais ósseos que conduz a taxas de fracturas mais elevadas. Ver Hayward, M.A. e Caggiano, T.J., supra, e as referências que são aí citadas.

A interleuquina-1 tem sido referida como estando implicada na patogénese de muitas doenças. Ver Dinarello, C.A., J. Clin. Immunol., 5, 287-297 (1985), cujos ensinamentos são aqui incluídos a título de referência. Além disso, descobriu-se que níveis elevados de substâncias do tipo IL-1 estão associados à psoríase. Camp, R.D., et al., J. Immunol., 137, 3469-3474 (1986).

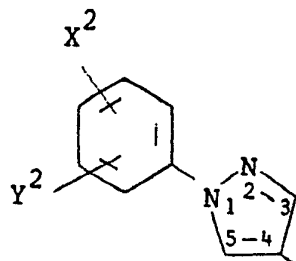
Apresentação do Invento

O presente invento proporciona novos compostos 3-(pirazoil 1-substituído)-2-oxindole de fórmula

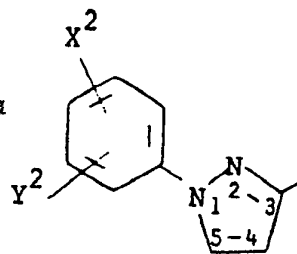


e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que

Q é



ou



X^1 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_6) alquilo, NO_2 , CF_3 , CN, $S(O)_m R^3$, OR^4 , COR^4 ou $CONR^4 R^5$;

Y^1 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_6) alquilo, NO_2 , CF_3 , CN, $S(O)_n R^6$, OR^7 ou COR^7 , ou $CONR^7 R^8$;

X^2 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_4) alquilo, $S(O)_p R^9$, NO_2 , COR^9 , $CONR^9 R^{10}$, CN ou CF_3 ;

Y^2 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_4) alquilo, $S(O)_q R^{11}$, NO_2 , COR^{11} , $CONR^{11} R^{12}$, CN ou CF_3 ;

m e n são cada qual zero, um ou dois; p e q são cada qual um ou dois;

R^1 é H, alcanoílo com dois a dez átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo com cinco a sete átomos de carbono, fenilalcanoílo com sete a dez átomos de carbono, clorobenzoílo, metoxibenzoílo, tenoílo, omega-alcoxicarbonilalcanoílo, tendo o alcóxi referido um a três átomos de carbono e o referido alcanoílo três a cinco átomos de carbono, alcoxicarbonilo com dois a dez átomos de carbono, fenoxicarbonilo, 1-(aciloxi)alquilo em que acilo tem

um a quatro átomos de carbono e o alquilo referido tem dois a quatro átomos de carbono, 1-(alcoxicarbonilo)alquilo em que o alcoxi referido tem dois a cinco átomos de carbono e o alquilo referido tem um a quatro átomos de carbono, alquilo com um a três átomos de carbono, alquilsulfonilo com um a três átomos de carbono, metilfenilsulfonilo ou dialquilsfosfonato em que cada um dos grupos alquilo referidos tem um a três átomos de carbono;

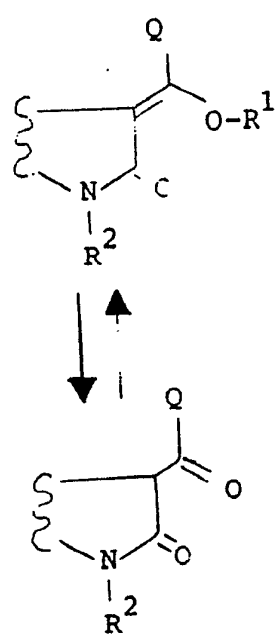
R^2 é $CO R^{13}$, $CONR^{14}R^{15}$ ou (C_1-C_6) alquilo;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} e R^{15} são cada qual H ou (C_1-C_6) alquilo; e

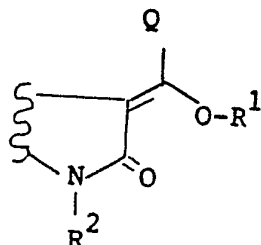
R^{13} é (C_1-C_6) alquilo.

Embora os compostos de fórmula I atrás referidos sejam apresentados sob a forma de enóis, éteres enólicos e ésteres, deve ter-se em conta que quando R^1 for H os compostos de fórmula I podem assumir a sua forma tautomérica de cetona. Isto é,

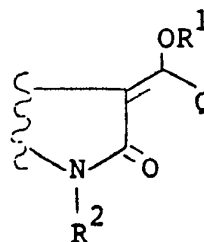
~~Handwritten signature or scribble~~



Todas essas formas tautoméricas são abrangidas por este invento e pelas reivindicações anexas, considerando-se que são representadas pelo fórmula I. Além disso, os substituintes na ligação dupla exocíclica na posição 3 dos compostos de fórmula I podem ser sin, anti ou uma mistura de ambos. Assim, os compostos de fórmula I possuindo as estruturas



e



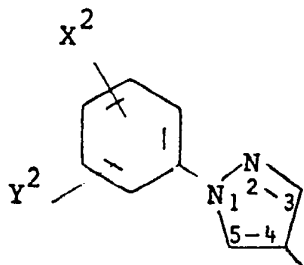
e as suas misturas são abrangidos por este invento, considerando-se que todos esses isômeros são representados pela fórmula I e são abrangidos pelas reivindicações anexas.

Os compostos de fórmula I em que R¹ é diferente de H são pró-medicamentos dos compostos de fórmula I em que R¹ é H e dos seus sais.

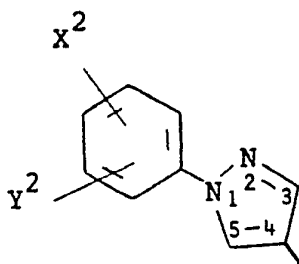
O termo "pró-medicamento" diz respeito a compostos que são precursores de medicamentos os quais, após administração a e absorção por um mamífero, libertam o medicamento in vivo por intermédio de um determinado processo metabólico.

Após a absorção gastrointestinal, os pró-medicamentos são hidrolisados in vivo dando origem aos compostos de fórmula I correspondentes em que R é H, ou a um seu sal. Uma vez que os pró-medicamentos do invento não são ácidos enólicos, a exposição do tracto gastrointestinal ao composto ácido aparentado é deste modo minimizada.

Um grupo preferido de compostos deste invento é constituído pelos compostos da fórmula I atrás referida em que R^1 é H. Um outro grupo preferido de compostos é constituído pelos compostos da fórmula I atrás referida em que R^2 é $CONR^{14}R^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são cada qual H. Um outro grupo preferido de compostos é constituído pelos compostos de fórmula I em que Q é



São particularmente preferidos os compostos de fórmula I em que R^1 é H, R^2 é $CONR^{14}R^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são cada qual X, X^1 é H, F, Cl ou CF_3 , Y^1 é H ou Cl e Q é



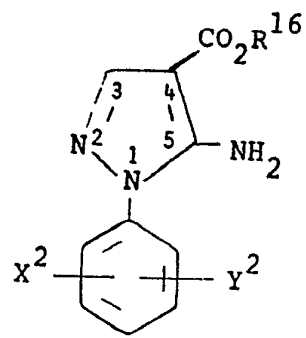
em que X^2 é H ou F e Y^2 é H ou F. São também particularmente preferidos os compostos preferidos atrás referidos em que X^1 e Y^1 são substituições nas posições 5, 6 ou 7, sendo as posições 5 e 6 ainda mais preferidas.

Os compostos da fórmula I atrás referida em que R¹ é H são activos como agentes inibidores de prostaglandina H₂ sintase (ciclooxigenase), como agentes inibidores de 5-lipoxigenase e como agentes inibidores da biossíntese de interleuquina-1 (IL-1) num mamífero. Deste modo, os compostos de fórmula I são úteis na inibição de prostaglandina H₂ sintase e biossíntese de IL-1 num mamífero. Os compostos de fórmula I, para além desta sua utilidade como agentes inibidores, em si mesmos, são úteis como agentes analgésicos, anti-inflamatórios e antiartríticos no tratamento de doenças inflamatórias crónicas em mamíferos.

O presente invento proporciona também composições farmacêuticas que incluem compostos de fórmula I. Além disso, são proporcionados por este invento métodos de inibição de prostaglandina H₂ sintase e da biossíntese de interleuquina-1 num mamífero por intermédio da administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ao referido mamífero. São também proporcionados pelo presente invento métodos de tratamento de afecções e disfunções do sistema imunitário mediadas por interleuquina-1 e/ou doenças inflamatórias crónicas num mamífero por intermédio da administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I. Essas doenças inflamatórias crónicas abrangidas por este invento incluem psoríase, artrite reumatóide e osteoartrite, embora não se limitem a elas.

Além disso, o invento proporciona novos ésteres de fórmulas

~~_____~~



(II)

e os seus sais de adição de ácidos, em que

X^2 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_4) alquilo, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^9$, NO_2 , COR^9 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, CN ou CF_3 ;

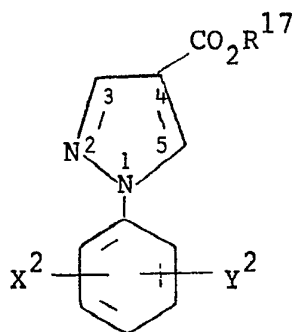
Y^2 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_4) alquilo, $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{11}$, NO_2 , COR^{11} , $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, CN ou CF_3 ;

p e q são cada qual um ou dois;

R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} são cada qual H ou (C_1-C_6) alquilo; e R^{16} é (C_1-C_4) alquilo, na condição de quando um de X^2 e Y^2 for H, o outro não ser H, Cl, NO_2 , CF_3 ou CH_3 .

Os compostos de fórmula II atrás referidos são úteis como compostos intermédios na preparação dos compostos 3-(pirazolil 1-substituído)-2-oxindole de fórmula I atrás referidos.

Ainda, este invento proporciona novos ácidos carboxílicos e ésteres de fórmulas



(IV)

e os seus sais, em que

X^2 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_4) alquilo, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^9$, NO_2 , COR^9 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, CN, ou CF_3 ;

Y^2 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_4) alquilo, $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{11}$, NO_2 , COR^{11} , $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, CN ou CF_3 ;

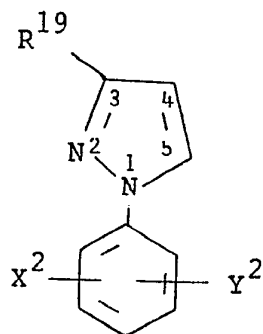
p e q são cada qual um ou dois;

R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} são cada qual H ou (C_1-C_6) alquilo;

e

R^{17} é H, ou (C_1-C_4) alquilo, na condição de quando um de X^2 e Y^2 for H, o outro não ser H, F, Cl, Br, (C_1-C_4) alquilo, NO_2 ou CF_3 .

Este invento proporciona ainda novos compostos de fórmula



(V)

e os seus sais, em que

X² é H, F, Cl, Br, (C₁-C₄)alquilo, S(O)_pR⁹, NO₂, COR⁹, CONR⁹R¹⁰, CN, ou CF₃;

Y² é H, F, Cl, Br, (C₁-C₄)alquilo, S(O)_qR¹¹, NO₂, COR¹¹, CONR¹¹R¹², CN ou CF₃;

p e q são cada qual um ou dois;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ e R¹² são cada qual H ou (C₁-C₆)alquilo;

R¹⁹ é CH₃ ou CO₂R¹⁷; e

R¹⁷ é H, ou (C₁-C₄)alquilo, na condição de quando R¹⁹ for CO₂R¹⁷ e um de X² e Y² for H, o outro não ser Cl, Br, CH₃ ou NO₂.

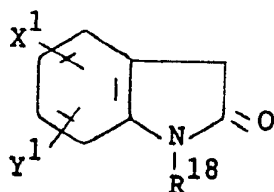
Os compostos das fórmulas IV e V atrás referidas são úteis como compostos intermédios na preparação dos compostos 3-(pirazoil 1-substituído)-2-oxindole de fórmula I atrás referidos.

Este invento proporciona também um novo processo para produzir alguns dos compostos 3-(pirazolil 1-substituído)-2-oxindole de fórmula I atrás referidos, em que R^1 é H e R^2 é R^{18} , tal como adiante se define. O novo processo compreende a reacção de um composto de fórmula

Q-COOH

(VI)

em que Z é tal como foi atrás definido para os compostos de fórmula I, com um excesso molar de 1,1'-carbonildiimidazole num solvente inerte relativamente à reacção sob uma atmosfera inerte, e a reacção do produto desta na presença de um agente básico com um derivado 2-oxindole de fórmula



(VIII')

em que X^1 e Y^1 são tal como foram atrás definidos para compostos de fórmula I e R^{18} é COR^{13} ou $CONR^{14}R^{15}$ em que R^{13} , R^{14} , R^{15} são tal como foram atrás definidos para compostos de fórmula I, a cerca de 0-50°C, num solvente inerte relativamente à reacção sob uma atmosfera inerte.

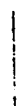
~~Handwritten signature or mark~~

Descrição Pormenorizada

ESQUEMA DE REACÇÕES A

Q-COOH

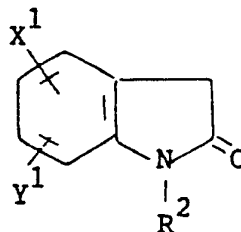
(VI)



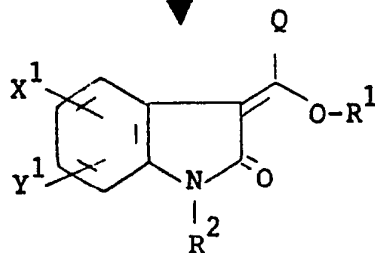
▼
Q-COCl

(VII)

+



(VIII)



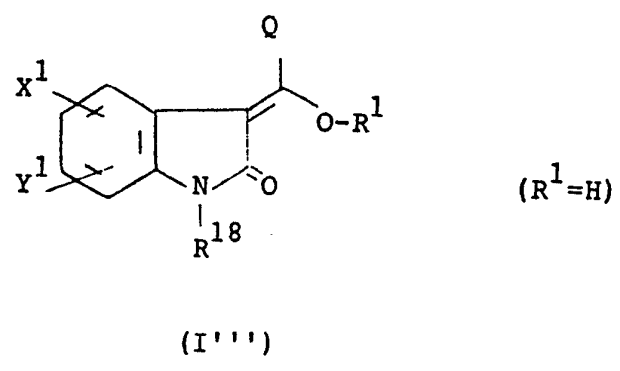
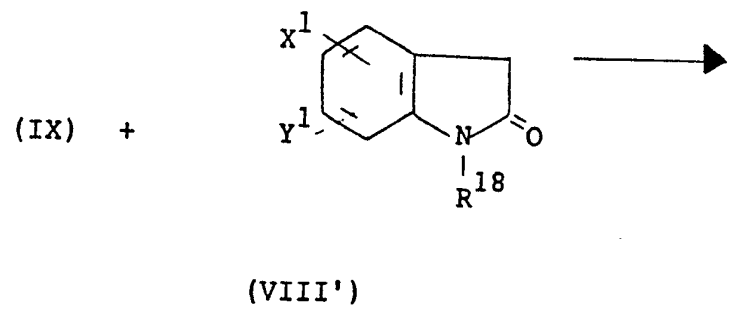
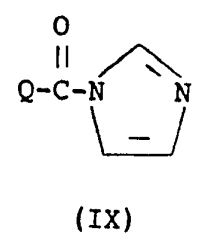
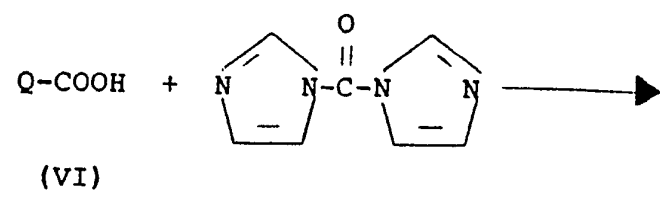
(R¹=H)

(I')

Um método para a preparação de compostos de fórmula I em que R¹ é H é apresentado no Esquema de Reações A, na página anterior, e é descrito como se segue. Os compostos 2-oxindole substituídos de fórmula VIII são preparados segundo os métodos revelados nas Patentes dos E.U.A. 3,634,453, 4,556,672, 4,569,942, 4,695,571, na Patente Europeia 175551 e na referências aí citadas. Os ensinamentos dessas patentes são aqui incluídos a título de referência. Os compostos ácido carboxílico de fórmula VII são preparados tal como se descreve a seguir e são activados fazendo reagir o composto de fórmula VI com um excesso molar de cloreto de tionilo, facultativamente na presença de um solvente inerte relativamente à reacção. São solventes inertes relativamente à reacção apropriados aqueles que dissolvem pelo menos parcialmente um ou todos os reagentes e que não interagem de modo adverso, quer com os reagentes, quer com o produto. O composto cloreto de carbonilo de fórmula VII resultante é dissolvido num solvente inerte relativamente à reacção e adicionado lentamente a uma solução, arrefecida para cerca de 0°C, que inclui aproximadamente uma quantidade equimolar do 2-oxindole substituído de fórmula VIII e um excesso molar de um agente básico num solvente inerte relativamente à reacção. O solvente inerte relativamente à reacção é tal como foi atrás descrito mas, na prática, utiliza-se geralmente um solvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, ou sulfóxido de dimetilo. Um solvente preferido é a N,N-dimetilformamida. Pode ser usada uma gama muito ampla de agentes básicos na reacção entre um composto cloreto de carbonilo de fórmula VII e um composto 2-oxindole substituído de fórmula VIII. Contudo, são agentes básicos preferidos aminas terciárias, tal como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiridina, piridina e 4-(N,N-dimetilamino)piridina, sendo um agente básico particularmente preferido a 4-(N,N-dimetilamino)piridina. Após a adição do composto cloreto de carbonilo de

fórmula VII ao composto 2-oxindole substituído de fórmula VIII, a reacção é deixada aquecer até cerca de 25°C e deixada permanecer a essa temperatura. São vulgares os tempos de reacção de cerca de 30 minutos a cerca de duas horas. No final da reacção, a mistura de reacção é acidificada e depois o produto é recuperado, por exemplo por meio de filtração. O produto pode de seguida ser lavado, seco e purificado adicionalmente por métodos convencionais como por exemplo recristalização.

ESQUEMA DE REACÇÕES B

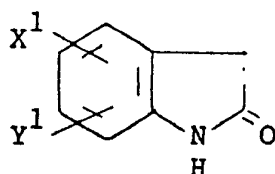


Alternativamente, os compostos de fórmula I em que R¹ é H podem ser preparados pelo novo processo deste invento atrás apresentado no Esquema de Reações B, e que a seguir se descreve. Um composto ácido carboxílico de fórmula VI, preparado tal como adiante se descreve, é feito reagir com um leve excesso molar de 1,1'-carbonildiimidazole num solvente inerte relativamente à reacção. A reacção é realizada a cerca de 25°C e é agitada sob uma atmosfera inerte. A reacção é deixada prosseguir durante cerca de duas horas, após o que a totalidade da mistura de reacção é adicionada a uma mistura que inclui uma quantidade aproximadamente equimolar de um composto 2-oxindole substituído de fórmula VIII', preparado tal como atrás se descreveu, na presença de um excesso molar de um agente básico num solvente inerte relativamente à reacção sob uma atmosfera inerte. Os solventes inertes relativamente à reacção apropriados são tal como foram atrás descritos para o Esquema de Reações A e um solvente preferido para utilização aqui é a N,N-dimetilformamida. Obtem-se uma atmosfera inerte realizando a reacção sob um gás inerte tal como azoto ou argon. Os agentes básicos apropriados são tal como foram atrás descritos para o Esquema de Reações A e são agentes básicos preferidos a 4-(N,N-dimetilamino)piridina e a trietilamina.

Um outro método que é útil para a preparação de compostos de fórmula I em que R¹ é H inclui a ligação do substituinte

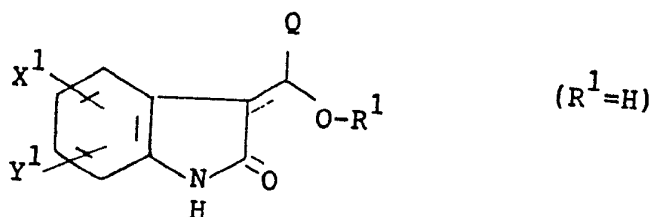


à posição 3 do composto 2-oxindole exigido de fórmula



(X)

fazendo reagir um composto de fórmula X com um derivado do ácido apropriado de fórmula VI atrás referido, segundo os métodos descritos na Patente dos E.U.A. 4,556,672. Os compostos resultantes de fórmula

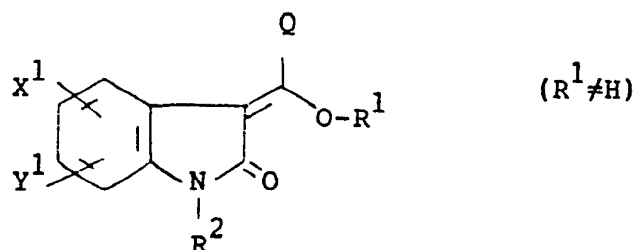
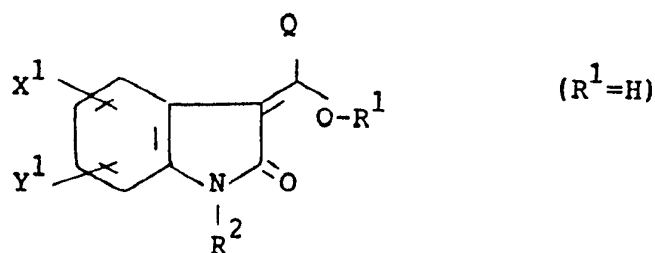


(R¹=H)

(XI)

são depois convertidos nos compostos correspondentes de fórmula I' atrás referidos, segundo os métodos descritos nas Patentes dos E.U.A. 3,634,453; 4,556,672; 4,569,942; 4,695,571; na Patente Europeia 175551 e na referências que aí são citadas.

ESQUEMA DE REACÇÕES C



Existem dois métodos que podem ser utilizados na síntese de compostos de fórmula I em que R¹ é diferente de hidrogénio (fórmula I'' no Esquema de Reacções C). O primeiro método inclui o tratamento de uma solução do substituído-2-oxindole apropriado de fórmula I' atrás referido, e de uma quantidade equimolar de trietilaminamum solvente inerte relativamente à reacção tal como clorofórmio, a 0°C com uma quantidade equimolar, mais um ligeiro excesso do cloreto ácido, cloroformato, sal oxónio ou agente de alquilação exigido. Passadas 2 horas, a

reação é deixada aquecer até ao valor da temperatura ambiente, permanecendo a essa temperatura durante cerca de 2-3 horas. Se o oxindole de partida não tiver reagido completamente, a mistura é arrefecida para 0°C, adiciona-se agente de acilação ou alquilação adicional e o processo é repetido até a totalidade do oxindole de partida ter sido consumida.

O produto é isolado do solvente de reação por meio de filtração e é lavado com ácido clorídrico 1N, seguindo-se partição num solvente orgânico e numa solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica é seca, filtrada e concentrada in vacuo. O produto resultante é purificado por meio de recristalização ou cromatografia.

O segundo procedimento, útil na preparação dos compostos do presente invento em que R¹ não é hidrogénio, consiste em pôr em contacto, num solvente anidro inerte relativamente à reação tal como acetona, o substituído-2-oxindole de fórmula I' apropriado, um excesso molar triplo do alfa-cicloalquilcarbonato necessário, um excesso molar quíntuplo de iodeto de sódio e um excesso molar duplo de carbonato de potássio anidro (seco sob alto vácuo a 165°C durante 1 hora) e em aquecer a referida mistura de reação à temperatura de refluxo durante 16 horas.

A mistura de reação é arrefecida, diluída com água e o produto é extraído com um solvente miscível em água, tal como éter dietílico ou clorofórmio. Os extractos combinados são secos, filtrados e o filtrado é concentrado in vacuo. O produto em bruto resultante é purificado por meio de recristalização e/ou cromatografia.

Alguns dos compostos ácido carboxílico de fórmula II são conhecidos e os compostos ácido carboxílico de fórmula VI

incluindo os novos compostos de fórmulas IV e V são preparados de acordo com métodos conhecidos, ou métodos análogos a métodos conhecidos. Tais métodos podem incluir a preparação dos ésteres correspondentes dos ácidos carboxílicos respectivos, sendo que em tais casos a hidrólise por procedimentos conhecidos proporciona o ácido carboxílico em que se está interessado. Para esses métodos, consultar: Patente dos E.U.A. 4,220,792, Beck, J.R., et al., J. Heterocyclic Chem. 24: 267-270 (1987), von L. Claisen, et al., Annalen der Chemie 278: 274 (1894) e H. El Khadem, et al., J. Chem. Soc. (C), 1845-1848 (1968) cujos ensinamentos são aqui incluídos a título de referência.

Os compostos de fórmula I em que R^1 é H têm características ácidas e formam sais de bases. Todos esses sais de bases são abrangidos por este invento, podendo ser preparados por métodos convencionais. Por exemplo, podem ser preparados pondo simplesmente em contacto as entidades com características ácidas e básicas, geralmente numa proporção estequiométrica num meio quer aquoso, quer não-aquoso ou parcialmente aquoso, como for apropriado. Os sais são recuperados quer por meio de filtração, quer mediante precipitação com um não-solvente seguida de filtração, quer por meio de evaporação do solvente, como for apropriado, ou, no caso de soluções aquosas, por meio de liofilização. São sais típicos dos compostos de fórmula I que podem ser preparados sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, sais de metais alcalinos e sais de metais alcalino-terrosos. Os sais de etanolamina, dietanolamina e trietanolamina têm um valor especial.

Os agentes básicos que são adequadamente utilizados na formação de sais pertencem tanto ao tipo orgânico como ao tipo inorgânico, e incluem aminas orgânicas, hidróxidos de metais alcalinos, carbonatos de metais alcalinos, bicarbonatos de metais

alcalinos, hidretos de metais alcalinos, alcóxidos de metais alcalinos, hidróxidos de metais alcalino-terrosos, carbonatos de metais alcalino-terrosos, hidretos de metais alcalino-terrosos e alcóxidos de metais alcalino-terrosos. São exemplos representativos dessas bases aminas primárias, tais como n-propilamina, n-butilamina, anilina, ciclohexilamina, benzilamina, p-toluidina, etanolamina e glucamina; aminas secundárias, tais como dietilamina, dietanolamina, N-metilglucamina, N-metilanilina, morfina, pirrolidina e piperidina; aminas terciárias, tais como trietilamina, trietanolamina, N,N-dimetilanilina, N-etilpiperidina e N-metilmorfina; hidróxidos, tal como hidróxido de sódio; alcóxidos, tais como etóxido de sódio e metóxido de potássio; hidretos, tais como hidreto de cálcio e hidreto de sódio; e carbonatos, tais como carbonato de potássio e carbonato de sódio.

A capacidade dos compostos de fórmula I para inibir a biossíntese de interleuquina -1 é demonstrada através do procedimento experimental que a seguir se descreve.

Murganhos C3H/HeN (Charles River, Wilmington, Massachusetts) são mortos por meio de deslocação cervical e os seus abdômens são pulverizados com etanol a 70% a fim de evitar a contaminação bacteriana da preparação celular subsequente. No

peritoneu de cada murganho injectam-se 8 ml de RPMI¹ contendo FCS² a 5%, penicilina-estreptomicina (100 unidades/ml - 100 μ /ml)

¹ Meio RPMI-1640 (Hazelton Research Products, Inc., Lenexa, Kansas).

² Soro de feto de vitelo que foi analisado relativamente à qualidade da reacção a IL-1 no teste de timócitos (Hyclone Laboratories, Logan, Utah) e relativamente a uma reduzida proliferação espontânea na ausência de IL-1.

e glutamina (2mM). O peritoneu é amassado a fim de facilitar a libertação das células. Depois, é feita uma incisão na pele do abdômen de modo a expor a camada muscular subjacente. O líquido peritoneal é retirado com uma agulha calibre 20 mediante inserção da agulha com o bisel para baixo, na camada muscular exposta imediatamente abaixo do esterno. O líquido peritoneal de seis murganhos é reunido num tubo cônico de plástico e examinado ao microscópio a fim de se determinar se existe contaminação bacteriana. O fluido não contaminado é centrifugado a cerca de 600 x g durante seis minutos e o material sobrenadante é decantado. As células aglomeradas em grânulos de cinco a seis tubos são

combinadas e suspensas de novo num total de 20 ml de RPMI-FCS³. O número de células é então determinado usando um hemacitômetro e a viabilidade das células é determinada com corante Trypan Blue usando também um hemacitômetro. As células são depois diluídas para um valor de 3×10^6 células/ml usando RPMI-FCS. Às cavidades de uma placa com cavidades de 35 mm adiciona-se 1 ml da suspensão celular atrás referida. As células são incubadas durante 2 horas a 37°C sob uma atmosfera de CO₂ a 5% a fim de provocar a aderência dos macrófagos às paredes das cavidades. O material sobrenadante é removido mediante agitação vigorosa das cavidades e decantação. As células aderentes (i.e. macrófagos) são lavadas por duas vezes com RPMI-SF⁴. Às cavidades contendo células aderentes adiciona-se 1 ml do composto em estudo em concentrações que vão de 0,1 a 100 µg/ml em RPMI-SF ou 1 ml de RPMI-SF como controlo. Depois adicionam-se 100 µl de

³ Meio RPMI-1640 contendo 5% de soro de feto de vitelo.

⁴ RPMI contendo penicilina-estreptomicina (100 unidades/ml - 100 µg/ml) e glutamina (2mM).

LPS⁵ em RPMI-SF (1 mg/5 ml) a cada cavidade. As placas são incubadas a 37°C sob uma atmosfera de CO₂ a 5% durante 24 horas. O material sobrenadante é retirado e, ou é analisado imediatamente relativamente a IL-1, ou é refrigerado ou congelado para análise subsequente.

O material sobrenadante é analisado quantitativamente relativamente a IL-1 de acordo com o teste de ligação de receptor que adiante se descreve. É produzida uma curva padrão como se segue. Células de timoma murino EL4-6.1 [10-15 x 10⁶ células em 0,4 ml de solução tampão de ligação (RPMI 1640, FCS a 5%, HEPES 25mM, NaN₃ a 0,01%, pH 7,3)] são adicionadas a diversas quantidades de rIL-1 α murina não marcada [IL-1 α recombinante produzida em Escherichia coli a partir da sequência dos aminoácidos 115-270 para IL-1 α publicada, Lomedico, P.M., et al., Nature, Nature, 312, 458-462 (1984)] (40 pg a 40 ng em 0,5 ml de solução tampão) e incubadas durante 1 hora a 4°C com agitação contínua, após o que se adicionam 0,8 ng (0,1 ml) de ¹²⁵I-rIL-1 β (New England Nuclear, Boston, Massachusetts) e se prossegue com a agitação por mais 3 horas. Amostras são filtradas com um aparelho Yeda (Linca Co., Telavive, Israel) através de filtros de fibra de vidro Whatman GF/C2,4 cm (bloqueados com leite em pó a 0,5% durante 2 horas a 37°C) e lavadas uma vez com 3 ml de solução tampão gelada. Os filtros são analisados num contador gama Searle e a ligação não-específica é tomada como o valor cpm ligado na presença de 200 ng de rIL-1 α não marcada. Constrói-se uma curva de

⁵ Lipopolissacárido purificado refinado de Salmonella minnesota que foi testado para se determinar que o murganho C3H/HeJ não reage àquele.

calibração de Hill representado graficamente $\log (Y/100-Y)$ vs. $\log C$ em que Y representa a percentagem de ligação de ^{125}I -rIL-1 β de controlo e C é a concentração de rIL-1 α não marcado. Utilizando o método dos mínimos quadrados, traça-se uma linha através dos valores de Y entre 20 e 80%. Depois, para quantificar os níveis de IL-1 no material sobrenadante obtido como se descreveu atrás, material sobrenadante diluído substitui rIL-1 α no protocolo atrás referido e os valores percentuais de ligação medidos são usados para determinar os valores de concentração de IL-1 a partir de uma curva de Hill padrão. Cada valor de diluição é testado em duplicado e, de um modo geral, apenas as diluições com valores de Y entre 20 e 80% são usadas para determinar níveis médios de IL-1.

A capacidade dos compostos de fórmula I para inibir a prostaglandina H_2 sintase e a 5-lipoxigenase é demonstrada recorrendo ao procedimento experimental seguinte. Utilizando o procedimento adiante descrito, os níveis de produtos de prostaglandina H_2 sintase e 5-lipoxigenase conhecidos são medidos para células tratadas com o composto a ser estudado, sendo a inibição de prostaglandina H_2 sintase e/ou 5-lipoxigenase revelada por um decréscimo na quantidade ou pela ausência de produtos conhecidos dessas enzimas.

Células RBL-1, mantidas em monocamada, são cultivadas por 1 a 2 dias em cultura Spinner em Minimum Essential Medium (Eagle) com Sais de Earle e soro de feto de vitelo a 15% complementado por uma solução antibiótica/antimicótica (Gibco) de acordo com o método de Jakschik, B.A. et al., *Nature* 287: 51-52 (1980). As células são lavadas por duas vezes e suspensas de novo em RPMI 1640 líquido a um valor da densidade celular de 4×10^6 células/ml. Depois, uma parte alíquota de 0,25 ml do composto a ser estudado no valor desejado de concentração em RPMI 1640

é equilibrada a 37°C durante 5 minutos. À parte alíquota equilibrada adiciona-se uma parte alíquota de 0,25 ml de suspensão celular pré-aquecida e a mistura é incubada a 37°C durante 5 minutos. Adiciona-se uma solução de 10 µl contendo ácido ¹⁴C-araquidónico e A-23187 (ionóforo de cálcio, Sigma Chemical) e a mistura é incubada a 37°C durante mais 5 minutos. Depois, adicionam-se 267 µl de acetonitrilo/ácido acético a 0,3% e a mistura é deixada em repouso sobre gelo durante 30 minutos. O tubo contendo a mistura é submetido a um vórtice, clarificado por meio de centrifugação (3000 rpm, 10 minutos) e o material sobrenadante é decantado e centrifugado de novo durante 2 minutos numa microcentrifugadora a alta velocidade. Uma parte alíquota de 100 µl do material sobrenadante é então analisada por meio de CLEF numa coluna Perkin Elmer-HS (3 micron) usando um sistema solvente em gradiente constituído por acetonitrilo/H₂O com ácido trifluoroacético a 0,1% e uma taxa de fluxo de 2 ml/min. A detecção de radioactividade é feita com um Berthold LB504 Radioactivity Monitor equipado com uma célula de fluxo de 800 µl, misturando 2,4 ml/min de Omnifluor (Marca Registada de New England Nuclear, Boston, Massachusetts) com o efluente da coluna. A quantificação da radioactividade eluída é obtida utilizando um aparelho de integração e cálculo Spectra Physics SP4200. Os dados obtidos deste modo são usados num programa de redução de dados em que as unidades de integração para cada produto são calculadas sob a forma de uma percentagem das unidades de integração total e comparadas com níveis médios de controlos.

Os compostos de fórmula I possuem actividade analgésica. Esta actividade é demonstrada em murganhos através do bloqueamento da distensão abdominal induzida pela administração de 2-fenil-1,4-benzoquinona (2-phenyl-1,4-benzoquinone ou PBQ). O método usado baseia-se no de Sigmund et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729-731 (1957), adaptado para valores de

fornecimento elevados (para mais pormenores, consultar Milne e Twomey, Agents and Actions, 10, 31-37, [1980]). Todos os murganhos foram obrigados a jejuar de um dia para o outro antes da administração do medicamento e da realização do teste.

Os compostos de fórmula I são dissolvidos ou suspensos num veículo que consiste em etanol (5%), emulphor 620 (uma mistura de ésteres de ácidos gordos de polioxietileno, 5%) e solução salina (90%). Este veículo serve também de controlo. As doses situavam-se numa escala logarítmica (i.e., ... 0,32, 1,0, 3,2, 10, 32 ... mg/kg). A via de administração é a via oral, com variação das concentrações de modo a obter-se um volume de dosagem constante de 10 ml/kg de peso corporal. O método atrás referido de Milne e Twomey é usado para determinar a eficiência e potência. Os murganhos são tratados oralmente com compostos, e uma hora mais tarde recebem PBQ, 2 mg/kg, intraperitonealmente. Os murganhos são depois colocados individualmente e de imediato numa câmara de lucite aquecida e, cinco minutos após a administração da PBQ, o número de constrições abdominais durante os 5 minutos subsequentes é registado. O grau de protecção analgésica (% MPE) é calculado na base da supressão de constrições abdominais relativamente aos valores obtidos em animais de controlo estudados na mesma altura. Pelo menos quatro determinações deste tipo (N=5) proporcionam dados relativos à resposta à dose para o cálculo de um valor MPE_{50} , a melhor estimativa da dose que reduz as constrições abdominais para um valor que seja 50% do nível observado nos controlos.

Os compostos de fórmula I possuem também actividade anti-inflamatória. Esta actividade é demonstrada em ratos através de um método baseado no teste convencional do edema na pata do rato induzido por carragenina (Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 [1963]).

Ratos albinos machos, adultos, não anestesiados, com 150 a 190 g de peso corporal, são numerados e pesados, colocando-se uma marca de tinta no maléolo lateral direito. Cada pata é introduzida em mercúrio exactamente até à marca de tinta. O mercúrio está colocado num cilindro de vidro ligado a um Statham Pressure Transducer. O sinal de saída do transdutor é introduzido através de uma unidade de controlo num microvoltímetro. O volume de mercúrio deslocado pela pata imersa é registado. Os medicamentos são administrados por meio de sondagem. Uma hora após a administração do medicamento, o edema é induzido mediante injeção de 0,05 ml de uma solução a 1% de carragenina no tecido plantar das patas marcadas. Imediatamente de seguida, o volume da pata injectada é medido. O aumento do volume da pata 3 horas após a injeção de carragenina constitui a resposta inflamatória individual.

A actividade analgésica dos compostos de fórmula I torna-os úteis para administração aguda a mamíferos para o controlo da dor, por ex., dores pós-operatórias e dores devidas a traumatismos. Além disso, os compostos de fórmula I são úteis para administração crónica a mamíferos para o alívio dos sintomas de doenças crónicas, tais como a artrite reumatóide, e da dor associada com a osteoartrite e outras afecções musculoesqueléticas.

A capacidade dos compostos de fórmula I para inibir a biossíntese de IL-1 torna-os úteis como agentes inibidores da biossíntese de IL-1, em si mesmos. Também os torna úteis no tratamento de disfunções de tipo imunitário e afecções mediadas por IL-1 num mamífero. Estas afecções mediadas por IL-1 incluem, embora não se limitem a elas, afecções do metabolismo ósseo e dos tecidos conectivos tais como osteoporose, doenças dos dentes e escaras dos tecidos. As disfunções de tipo imunitário mediadas

por IL-1 incluem, embora não se limitem a elas, alergias e psoríase.

A capacidade dos compostos de fórmula I para inibir prostaglandina H_2 sintase torna-os úteis como agentes inibidores de prostaglandina H_2 sintase, em si mesmos, uma vez que se sabe que o funcionamento dessa enzima está implicado na patogénese de articulações artríticas em mamíferos.

Quando um composto de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável é usado como agente inibidor de IL-1, como agente inibidor de prostaglandina H_2 sintase, como agente analgésico, ou como agente anti-inflamatório, pode ser administrado a um mamífero, quer isoladamente, ou, de preferência, em combinação com suportes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis numa composição farmacêutica, de acordo com práticas farmacêuticas convencionais. Um composto pode ser administrado oralmente ou parentericamente. A administração parentérica inclui administração intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea e tópica.

Numa composição farmacêutica que inclui um composto de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, a proporção em peso entre suporte e ingrediente situar-se-á normalmente entre 1:4 e 4:1, de preferência entre 1:2 e 2:1. Todavia, em qualquer caso concreto, a proporção escolhida dependerá de factores como a solubilidade do componente activo, a dose que se tem em vista e a via específica de administração.

Para efeitos de uso oral de um composto de fórmula I deste invento, o composto pode ser administrado, por exemplo, sob a forma de comprimidos ou cápsulas, ou sob a forma de uma solução ou suspensão aquosa. No caso de comprimidos para utilização

oral, os suportes que são geralmente usados e incluem lactose e amido de milho e agentes lubrificantes, tal como estearato de magnésio, são vulgarmente utilizados. Para efeitos de administração oral sob forma de cápsulas, a lactose e o amido de milho seco constituem diluentes úteis. Quando se pretendem suspensões aquosas para utilização oral, o ingrediente activo é combinado com agentes emulsionantes e de suspensão. Caso seja desejado, podem ser adicionados certos agentes edulcorantes e/ou aromatizantes. Para efeitos de administração intramuscular, intraperitoneal, subcutânea e intravenosa, preparam-se geralmente soluções estéreis do ingrediente activo e o pH das soluções deve ser adequadamente ajustado e tamponado. Para efeitos de utilização intravenosa, a concentração total de solutos deve ser controlada de modo a tornar a preparação isotónica.

Quando um composto de fórmula I ou um seu sal é usado num ser humano, a dose diária é normalmente determinada pelo clínico responsável pela receita médica. Além disso, a dose variará de acordo com a idade, peso e resposta do paciente específico, bem como com a gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente e a potência do composto específico a ser administrado. Todavia, para efeitos de administração aguda a fim de eliminar dor, uma dose produzindo uma resposta analgésica eficaz situar-se-á na maioria dos casos entre cerca de 5 mg e 500 mg segundo as necessidades (por ex., cada quatro a vinte e quatro horas). Para efeitos de administração crónica a fim de aliviar (tratar) inflamação e dor, inibir a biossíntese de IL-1 e/ou inibir prostaglandina H₂ sintase, uma dose eficaz situar-se-á na maioria dos casos entre cerca de 5 mg e 1,0 g por dia, e de preferência entre 50 mg e 500 mg por dia, numa dose única ou em doses divididas. Por outro lado, pode nalguns casos ser necessário usar doses fora destes intervalos de valores.



- 43 -

Os Exemplos que se seguem ilustram este invento, não devendo ser encarados como constituindo de algum modo uma limitação do seu âmbito.

EXEMPLO 1

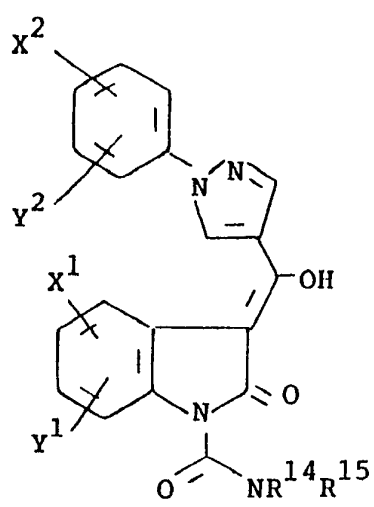
5-Cloro-3-[4-(1-fenilpirazoil)]-2-oxindole-1-carboxamida

Uma amostra de 1,25 g (6,64 mmol) de ácido 1-fenil-4-pirazolecarboxílico (preparada mediante dissociação básica do éster etílico correspondente: Beck, J., et al., J. Heterocyclic Chem. 24, 267 (1987)) foi combinada com 1,17 g (7,20 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazole em 10 ml de *N,N*-dimetilformamida e agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de argon. Passadas duas horas, o conteúdo da mistura de reação foi transferido para um funil de adição e adicionado gota a gota a uma mistura de 1,17 g (5,54 mmol) de 5-cloro-2-oxindole-1-carboxamida e 1,83 g (14,95 mmol) de 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina em 45 ml de *N,N*-dimetilformamida à temperatura ambiente sob uma atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada durante três horas e depois foi vertida sobre 85 ml de ácido clorídrico 0,35 N a fim de se obter a precipitação de 650 mg de produto esverdeado-amarelo em bruto. A recristalização a partir de ácido acético glacial proporcionou o composto em epígrafe puro, 230 mg (0,60 mmol, rendimento 11%) sob a forma de um sólido amarelo, p.f. 253-4°C.

Análise: Calculado para $C_{19}H_{13}ClN_4O_3$: C, 59,93; H, 3,44; N, 14,71%. Encontrado: C, 59,83; H, 3,44; N, 14,46%.

EXEMPLOS 2-3

Utilizando procedimentos análogos ao procedimento que foi descrito atrás no Exemplo 1, com o ácido pirazole-carboxílico substituído e a oxindole-1-carboxamida apropriados, prepararam-se os seguintes compostos da fórmula geral:



Ex. Nº	R ¹⁴	R ¹⁵	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	p. f. (°C)	Análise
2	H	CH ₂ CH ₃	H	6-Cl	H	H	215-17	Calc. para: (ácido acético) C ₂₁ H ₁₇ ClN ₄ O ₃ ; C, 61,69; H, 4,19; N, 13,70% Encontrado: C, 61,06; H, 4,01; N, 13,46%
3	H	H	5-F	6-Cl	H	H	253-55	Calc para: (ácido acético) C ₁₉ H ₁₂ ClFN ₄ O ₃ ; C, 57,22; H, 3,03; N, 14,05% Encontrado: C, 56,82; H, 2,87; N, 13,79%

EXEMPLO 4

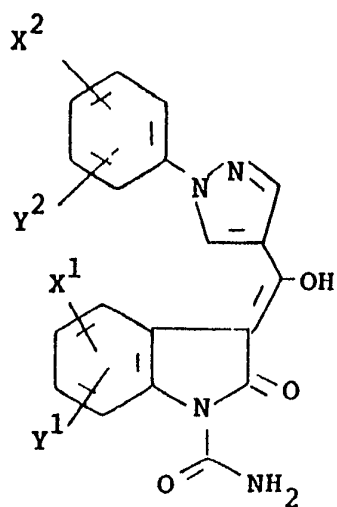
5-Cloro-3-[4-(1-(4-clorofenil)pirazoil)]-2-oxindole-1-carboxamida

Uma amostra de 1,00 g (4,49 mmol) de ácido 1-(4-clorofenil)-4-pirazolecarboxílico (preparada tal como se descreve na Preparação N) foi suspensa em 20 ml de cloreto de tionilo e aquecida à temperatura de refluxo. Após aquecimento durante 1 hora, o excesso de cloreto de tionilo foi evaporado a fim de se obter o cloreto ácido em bruto sob a forma de um sólido esbranquiçado. Este cloreto ácido foi dissolvido em 5 ml de N,N-dimetilformamida e adicionado lentamente gota a gota a uma solução de 30 ml de 857 mg (4,07 mmol) de 5-cloro-2-oxindole-1-carboxamida e 1,34 g (10,98 mmol) de 4-(N,N-dimetilamino)piridina. Após agitação à temperatura ambiente durante quarenta e cinco minutos, a reação foi vertida sobre 60 ml de ácido clorídrico 0,5 N e filtrada para proporcionar o produto em bruto. A trituração com 40 ml de ácido acético glacial proporcionou o composto em epígrafe puro (1,26 g, rendimento 75%) sob a forma de um sólido amarelo claro, p.f. 255-7°C.

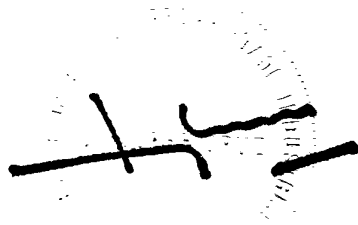
Análise: calculado para $C_{19}H_{12}Cl_2N_4O_3$: C, 54,96; H, 2,91; N, 13,49%. Encontrado: C, 54,87; H, 2,71; N, 13,36%.

EXEMPLOS 5-13

Utilizando procedimentos análogos ao procedimento atrás descrito no Exemplo 4, com o ácido e a oxindole-1-carboxamida apropriados, prepararam-se os seguintes compostos de fórmula geral:



Ex. Nº	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	p. f. (°C)	Análise
5	5-Cl	H	H	4-OCH ₃	246-48	Calc. para: C ₂₀ H ₁₅ ClN ₄ O ₄ : (ácido C, 58,47; H, 3,68; N, acético) 13,64% Encontrado: C, 58,45; H, 3,36; N, 13,59%



Ex. Nº	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	p.f.(°C)	Análise
6	H	6-Cl	H	H	259-60	Calc. para: C ₁₉ H ₁₃ ClN ₄ O ₃ : (ácido C, 59,93; H, 3,44; N, acético) 14,71% Encontrado: C, 59,83; H, 3,27; N, 14,83%
7	5-CF ₃	H	H	H	242-45	Calc. para: C ₂₀ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₃ : (ácido C, 57,97; H, 3,16; N, acético) 13,52% Encontrado: C, 57,94; H, 2,91; N, 13,42%
8	5-Cl	H	H	4-F	254-56	Calc. para: (ácido C ₁₉ H ₁₂ ClFN ₄ O ₃ : C, 57,22; acético) H, 3,03; N, 14,05% Encontrado: C, 57,32; H, 2,89; N, 14,02%
9	5-Cl	H	H	3-F	262-64	Calc. para: (ácido C ₁₉ H ₁₂ ClFN ₄ O ₃ : C, 57,22; acético) H, 3,03; N, 14,05% Encontrado: C, 57,28; H, 2,98; N, 14,00%
10	5-Cl	H	2-F	4-F	262-64	Calc. para: (ácido C ₁₉ H ₁₁ ClF ₂ N ₄ O ₃ : C, 54,75; acético) H, 2,66; N, 13,44% Encontrado: C, 55,08; H, 2,65; N, 13,28%

Ex. Nº	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	p.f.(°C)	Análise
11	5-Cl	H	2-F	5-F	276-78	Calc. para: (ácido $C_{19}H_{11}ClF_2N_4O_3$: C, 54,75; acético) H, 2,66; N, 13,44% Encontrado: C, 55,68; H, 2,35; N, 13,38%
12	5-Cl	H	H	4-Br	270-72	Calc. para: (ácido $C_{19}H_{12}BrClN_4O_3$: C, 49,64; acético) H, 2,63; N, 12,19% Encontrado: C, 49,73; H, 2,54; N, 11,97%
13	5-Cl	H	3-Cl	4-Cl	267-69	Calc. para: (ácido $C_{19}H_{11}Cl_3N_4O_3$: C, 50,74; acético) H, 2,47; N, 12,46% Encontrado: C, 50,81; H, 2,41; N, 12,37%
14	5-Cl	H	H	3-CF ₃	240-42	Calc. para: (ácido $C_{20}H_{12}ClF_3N_4O_3$: C, 53,52; acético) H, 2,70; N, 12,48% Encontrado: C, 53,60; H, 2,47; N, 12,39%

PREPARAÇÃO A

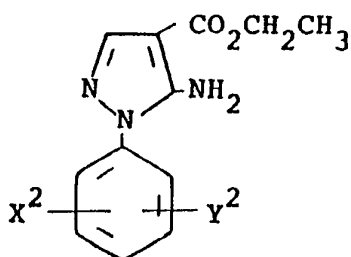
Etil-5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazole-4-carboxilato

Uma mistura sob agitação de 11,38 g (70,0 mmol) de uma amostra comercial de hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina, 11,48 g (70,0 mmol) de (etoximetileno)cianoacetato de etilo e 9,67 g (70,0 mmol) de carbonato de potássio em 100 ml de etanol foi aquecida à temperatura de refluxo de um dia para o outro e depois tratada com 300 ml de água. O precipitado foi filtrado e seco no vácuo a fim de proporcionar 12,87 g (rendimento 74%) de um sólido cristalino amarelo pálido. A amostra foi recristalizada a partir de etanol, p.f. 151-2°C.

Análise: Calculado para $C_{12}H_{12}FN_3O_2$: C, 57,82; H, 4,85; N, 16,86%. Encontrado: C, 57,82; H, 4,78; N, 16,69%.

PREPARAÇÕES B-F

Utilizando procedimentos análogos ao procedimento atrás descrito na Preparação A, com o hidrocloreto de fenilhidrazina substituído apropriado, preparam-se os seguintes compostos de fórmula geral:



PREPARAÇÃO	X ²	Y ²	p.f. (°C)	Análise
B	2-F	5-F	84-6	Calc. para: C ₁₂ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₂ : C, 53,93; H, 4,15; N, 15,72% (éster isopropílico) Encontrado: C, 53,81; H, 4,07; N, 15,64%
C	H	3-F	119-21	Calc. para: C ₁₂ H ₁₂ FN ₃ O ₂ : C, 57,82; H, 4,85; N, 16,86% (etanol) Encontrado: C, 57,69; H, 4,95; N, 16,87%

~~SECRET~~

PREPARAÇÃO	X ²	Y ²	p. f. (°C)	Análise
D	H	4-Br	130-32 (etanol)	Calc. para: C ₁₂ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ : C, 46,47; H, 3,90; N, 13,55% Encontrado: C, 46,53; H, 3,76; N, 13,46%
E	2-F	4-F	131-33 (etanol)	Calc. para: C ₁₂ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₂ : C, 53,93; H, 4,15; N, 15,72% Encontrado: C, 53,87; H, 4,03; N, 15,69%

PREPARAÇÃO G

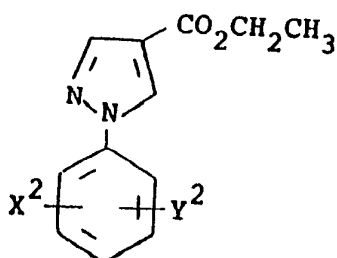
Etil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazole-4-carboxilato

Uma suspensão sob agitação de 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazole-4-carboxilato de etilo (7,48 g, 30,0 mmol), preparada tal como se descreveu anteriormente na Preparação A, e nitrito de isopentilo (7,03 g, 60,0 mmol) em 80 ml de tetrahydrofurano foi aquecida à temperatura de refluxo durante vinte e quatro horas e depois evaporada no vácuo. O resíduo foi triturado com 50 ml de metanol e filtrado a fim de proporcionar 5,18 g (rendimento 74%) de um sólido esbranquiçado. A amostra foi recristalizada a partir de etanol, p.f. 119-21°C.

Análise: Calculado para $C_{12}H_{11}FN_2O_2$: C, 61,53; H, 4,73; N, 11,96%. Encontrado: C, 61,41; H, 4,51; N, 11,95%.

PREPARAÇÕES H-L

Utilizando procedimentos análogos ao procedimento atrás descrito na Preparação G, com os compostos preparados tal como se descreveu anteriormente nas Preparações B-F, prepararam-se os seguintes compostos de fórmula geral:



PREPARAÇÃO	X ²	Y ²	p. f. (°C)	Análise
H	2-F	5-F	77-9 (metanol)	Calc. para: C ₁₂ H ₁₀ F ₂ N ₂ O ₂ : C, 57,14; H, 4,00; N, 11,11% Encontrado: C, 57,04; H, 4,01; N, 11,09%
I	H	3-F	115-17 (metanol)	Calc. para: C ₁₂ H ₁₁ FNO ₂ : C, 61,53; H, 4,73; N, 11,96% Encontrado: C, 61,52; H, 4,43; N, 11,81%

~~Handwritten signature or mark~~

PREPARAÇÃO	X ²	Y ²	p. f. (°C)	Análise
J	H	4-Br	129-31 (etanol)	Calc. para: C ₁₂ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ : C, 48,83; H, 3,76; N, 9,49% Encontrado: C, 48,81; H, 3,52; N, 9,41%
K	2-F	4-F	66-8 (metanol)	Calc. para: C ₁₂ H ₁₀ F ₂ N ₂ O ₂ : C, 57,14; H, 4,00; N, 11,11% Encontrado: C, 56,97; H, 3,81; N, 11,19%
L	3-Cl	4-Cl	140-42 (etanol)	Calc. para: C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ : C, 50,55; H, 3,54; N, 9,83% Encontrado: C, 50,49; H, 3,31; N, 9,80%

PREPARAÇÃO M

Ácido 1-(4-metoxifenil)-4-pirazolecarboxílico

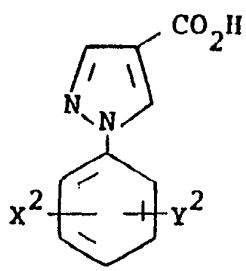
Uma suspensão sob agitação de 4,10 g (16,65 mmol) de 1-(4-metoxifenil)-4-pirazolecarboxilato de etilo (Beck, J. et al., J. Heterocyclic Chem., 24, 267 (1987)) em 65 ml de hidróxido de sódio 2N foi diluída com 5 ml de etanol e aquecida a 90°C durante quinze minutos, depois arrefecida para o valor da temperatura ambiente e acidificada para um valor de pH 2 com ácido clorídrico concentrado. A filtração e a secagem do produto que precipitou proporcionaram 3,40 g (rendimento 94%) de um sólido branco. A amostra foi recristalizada a partir de etanol, p.f. 235-7°C.

Análise: Calculado para $C_{11}H_{10}N_2O_3$: C, 60,54; H, 4,62; N, 12,84%. Encontrado: C, 60,50%; H, 4,40; N, 12,77%.

[Handwritten signature]

PREPARAÇÕES N-T

Utilizando procedimentos análogos ao procedimento atrás descrito na Preparação M, com o éster apropriado, prepararam-se os seguintes compostos de fórmula geral:

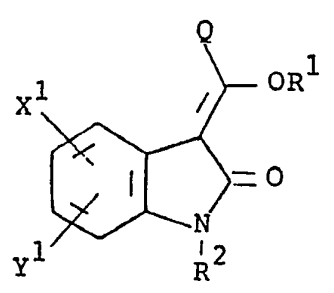


FREPARAÇÃO	X ²	Y ²	p. f. (°C)	Análise
N	H	4-Cl	234-36	Calc. para: C ₁₀ H ₇ ClN ₂ O ₂ : C, (acetato de etilo) 53,94; H, 3,17; N, 12,59% Encontrado: C, 53,97; H, 2,92; N, 12,54%
O	H	4-F	243-45	Calc. para: C ₁₀ H ₇ FN ₂ O ₂ : C, (etanol) 58,25; H, 3,42; N, 13,59% Encontrado: C, 58,08; H, 3,23; N, 13,52%

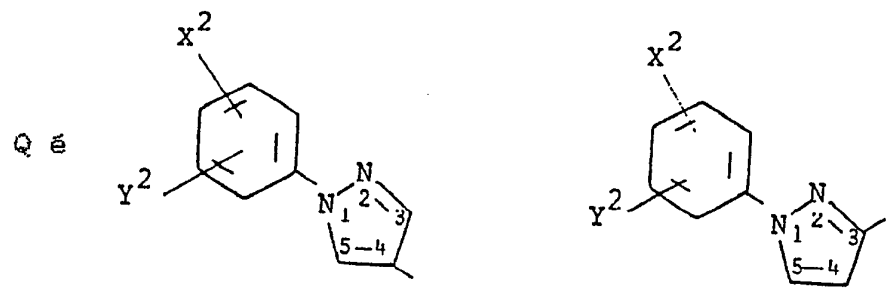
PREPARAÇÃO	X ²	Y ²	p.f. (°C)	Análise
P	H	3-F	206-8	Calc. para: C ₁₀ H ₇ FN ₂ O ₂ : C, (acetonitrilo) 58,25; H, 3,42; N, 13,59% Encontrado: C, 58,19; H, 3,05; N, 13,50%
Q	2-F	5-F	241-43	Calc. para: C ₁₀ H ₆ F ₂ N ₂ O ₂ : C, (etanol) 53,58; H, 2,70; N, 12,50% Encontrado: C, 53,34; H, 2,50; N, 12,34%
R	2-F	4-F	230-32	Calc. para: C ₁₀ H ₆ F ₂ N ₂ O ₂ : C, (etanol) 53,58; H, 2,70; N, 12,50% Encontrado: C, 53,46; H, 2,45; N, 12,51%
S	H	4-Br	255-57	Calc. para: C ₁₀ H ₇ BrN ₂ O ₂ : C, (etanol) 44,96; H, 2,64; N, 10,49% Encontrado: C, 44,83; H, 2,47; N, 10,32%
T	3-Cl	4-Cl	255-57	Calc. para: C ₁₀ H ₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ : C, (etanol) 46,72; H, 2,35; N, 10,90% Encontrado: C, 46,57; H, 2,17; N, 10,81%

REIVINDICAÇÕES:

1ª - Processo para a preparação de um composto de fórmula



e dos seus sais farmacologicamente aceitáveis em que



X¹ é H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)alquilo, NO₂, CF₃, CN, S(O)_mR³, OR⁴, COR⁴ ou CONR⁴R⁵;

Y¹ é H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)alquilo, NO₂, CF₃, CN, S(O)_nR⁶, OR⁷, COR⁷ ou CONR⁷R⁸;

X^2 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_4) alquilo, $S(O)_p R^9$, NO_2 , COR^9 , $CONR^9 R^{10}$, CN ou CF_3 ;

Y^2 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_4) alquilo, $S(O)_q R^{11}$, NO_2 , COR^{11} , $CONR^{11} R^{12}$, CN ou CF_3 ;

m e n são cada qual zero, um ou dois; p e q são cada qual um ou dois;

R^1 é H, alcanoílo com dois a dez átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo com cinco a sete átomos de carbono, fenilalcanoílo com sete a dez átomos de carbono, clorobenzoílo, metoxibenzoílo, tenoílo, omegaalcoxicarbonilalcanoílo, tendo o alcoxi referido um a três átomos de carbono e o referido alcanoílo três a cinco átomos de carbono, alcoxicarbonilo com dois a dez átomos de carbono, fenoxicarbonilo, 1-(aciloxi)alquilo em que acilo tem um a quatro átomos de carbono e o alquilo referido tem dois a quatro átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)alquilo em que o alcoxi referido tem dois a cinco átomos de carbono e o alquilo referido tem um a quatro átomos de carbono, alquilo com um a três átomos de carbono, alquilsulfonilo com um a três átomos de carbono, metilfenilsulfonilo ou dialquilsulfonato em que cada um dos grupos alquilo referidos tem um a três átomos de carbono;

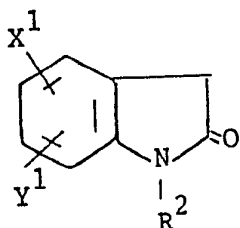
R^2 é COR^{13} , $CONR^{14} R^{15}$ ou (C_1-C_6) alquilo;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} e R^{15} são cada qual H ou (C_1-C_6) alquilo; e

R^{13} é (C_1-C_6) alquilo;

caracterizado por

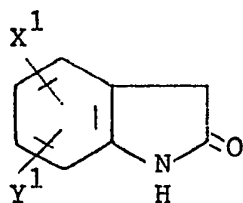
(a) se dissolver um composto de fórmula Q-COCl, em que Q é tal como foi atrás definido, num solvente inerte relativamente à reacção e se adicionar lentamente a uma solução contendo uma quantidade aproximadamente equimolar de um composto de fórmula



(VIII),

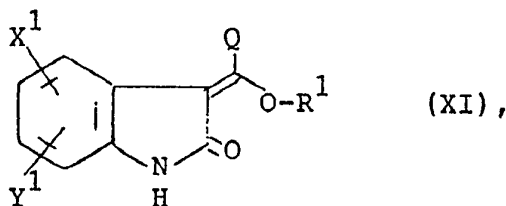
em que X¹, Y¹ e R² são tal como foram atrás definidos, e um excesso molar de um agente básico num solvente inerte relativamente à reacção a cerca de 0°C; se deixar aquecer a reacção até cerca de 25°C; e se acidificar a mistura de reacção para dar origem a compostos da fórmula (I) atrás referida, em que R¹ é H; ou

(b) se fazer reagir um composto de fórmula



(X),

em que X^1 e Y^1 são tal como foram atrás definidos, com um composto de fórmula $Q-COOH$, em que Q é tal como foi atrás definido, a fim de produzir um composto de fórmula



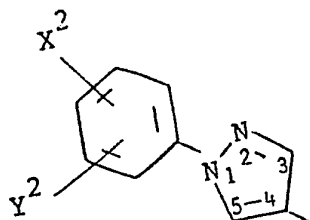
em que X^1 , Y^1 e Q são tal como foram atrás definidos e R^1 é H; e se converter depois o referido composto de fórmula (XI) no composto correspondente de fórmula (I), em que R^1 é H, por métodos conhecidos per se;

e quando forem desejados compostos de fórmula (I) em que R^1 é diferente de H, se tratar uma solução de um composto de fórmula (I), em que R^1 é H, e uma quantidade equimolar de trietilamina num solvente inerte relativamente à reacção a $0^\circ C$ com uma quantidade equimolar acrescida de um ligeiro excesso do cloreto de ácido, cloroformato, sal oxónio, ou agente de alquilação necessário, e se deixar depois a reacção aquecer até à temperatura ambiente, ou em alternativa, se pôr em contacto um composto de fórmula (I), em que R^1 é H, com um triplo excesso molar do carbonato de alfa-clorocalquilo necessário, um quintuplo excesso molar de iodeto de sódio e um duplo excesso molar de carbonato de potássio anidro num solvente anidro e inerte relativamente à reacção e se aquecer a mistura de reacção à temperatura de refluxo; e, facultativamente, se converter o composto de fórmula (I) num seu sal farmacêuticamente aceitável por métodos conhecidos per se.

2a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por R² ser CONR¹⁴R¹⁵ e R¹⁴ e R¹⁵ serem cada qual H.

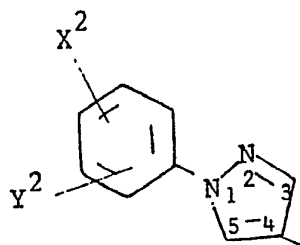
3a - Processo de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por R¹ ser H.

4a - Processo de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por Q ser



X¹ ser H, 5-F, 5-Cl ou 5-CF₃; Y¹ ser H ou 6-Cl; X² ser H ou F; e Y² ser H ou F.

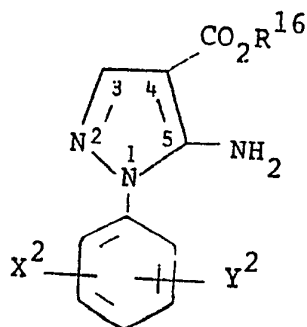
5a - Processo de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por Q ser



X^1 ser H, 5-F, 5-Cl ou 5-CF₃; Y^1 ser H ou Cl; X^2 ser H ou F; e Y^2 ser H ou F.

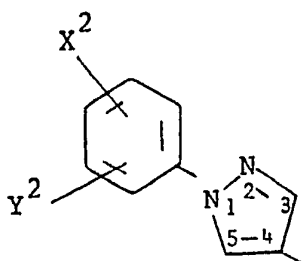
6a - Processo de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-5, caracterizado por (a) o solvente inerte relativamente à reacção ser N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona ou dimetilsulfóxido e o agente básico ser trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, piridina ou 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

7a - Processo para a preparação de compostos de fórmula :

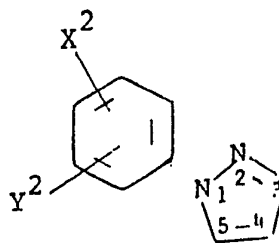


e dos seus sais farmacologicamente aceitáveis em que

Q é



or



X^1 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_6) alquilo, NO_2 , CF_3 , CN, $S(O)_m R^3$, OR^4 , COR^4 ou $CONR^4 R^5$;

Y^1 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_6) alquilo, NO_2 , CF_3 , CN, $S(O)_n R^6$, OR^7 , COR^7 , ou $CONR^7 R^8$;

X^2 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_4) alquilo, $S(O)_p R^9$, NO_2 , COR^9 , $CONR^9 R^{10}$, CN ou CF_3 ;

Y^2 é H, F, Cl, Br, (C_1-C_4) alquilo, $S(O)_q R^{11}$, NO_2 , COR^{11} , $CONR^{11} R^{12}$, CN ou CF_3 ;

m e n são cada qual zero, um ou dois; p e q são cada qual um ou dois;

R^1 é H;

R^{18} é COR^{13} ou $CONR^{14} R^{15}$;

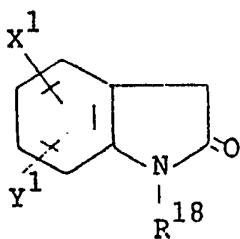
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} e R^{15} são cada qual H ou (C_1-C_6) alquilo; e

R^{13} é (C_1-C_6) alquilo,

caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula



em que Q e n são tal como foram atrás definidos, com um excesso molar de 1,1'-carbonildi-imidazole num solvente inerte relativamente à reacção sob uma atmosfera inerte e se fazer reagir o produto dessa reacção com um 2-oxindole substituído de fórmula



em que X^1 , Y^1 e R^{18} são tal como foram atrás definidos, na presença de um agente básico a cerca de $0-50^\circ\text{C}$ num solvente inerte relativamente à reacção sob uma atmosfera inerte.

Lisboa, 22 de Julho de 1991

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA