

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97 399

REQUERENTE: ABBOTT LABORATORIES, norte-americana, com sede em One Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-3500, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de compostos derivados de ácidos carboxílicos anti-inflamatórios não esteróides"

INVENTORES: Dee W. Brooks, Joseph F. Dellaria Jr. e James B. Summers Jr.

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

Estados Unidos da América, em 19 de Abril de 1990 sob o nº 511 380



PATENTE Nº 97 399

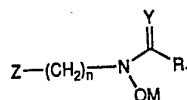
"Processo de preparação de compostos derivados de ácidos carboxílicos anti-inflamatórios não esteroides"

para que

ABBOTT LABORATORIES, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de um composto de fórmula estrutural I



(I)

na qual R_1 é seleccionado entre (1) hidrogénio; (2) $-\text{NR}_2\text{R}_3$, $-\text{OR}_2$ ou $-\text{SR}_2$ em que R_2 e R_3 são seleccionados, independentemente um do outro, entre hidrogénio, alquilo, arilo e alquilarilo; e (3) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilalquilo ou cicloalquilo, opcionalmente substituídos, sendo os substituintes opcionais um ou mais grupos seleccionados, entre alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, ciano, amino, carboxi, $-\text{COX}$, $-\text{OCOX}$ e $-\text{NHCOX}$ onde X é seleccionado entre alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo e arilo;

Y é seleccionado entre enxofre e oxigénio;

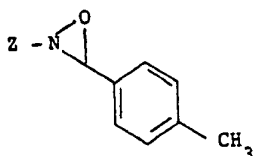
n é um número inteiro seleccionado entre 0 e 1;

M é hidrogénio, um catião farmacologicamente aceitável, ou um grupo metabolicamente clivável; e

Z é um resíduo de uma droga anti-inflamatória não esteroide, de forma geral Z-COOH ; ou de um seu sal, farmacologicamente aceitável, o qual compreende:

A) quando n é zero

- (a) converter uma droga anti-inflamatória, não esteroide de fórmula $Z\text{-COOH}$ no isocianato correspondente de fórmula $Z\text{-N=C=O}$;
- (b) hidrolizar o produto isocianato do passo (a) de modo a produzir a amina correspondente, $Z\text{-NH}_2$;
- (c) converter o produto amina do passo (b) num composto imina de estrutura $Z\text{-N=C-C}_6\text{H}_4\text{-PCH}_3$ por reacção com p-anisal deído;
- (d) oxidar o produto imina do passo (c) de modo a produzir um composto oxaziridina de fórmula



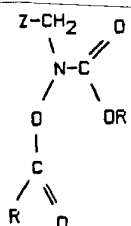
- (e) reagir o produto oxaziridina do passo (d) com hidroxilamina ou com um seu sal de modo a produzir um produto hidroxilamina de fórmula $Z\text{-NHOH}$;
- (f) converter o produto hidroxilamina do passo (e) num composto de fórmula estrutural I, acima,
em que R_1 é hidrogénio por reacção com alcoxiformato;
em que R_1 é amino por reacção com trimetilsililisocianato;
em que R_1 é alquilamino por reacção com um alquilisocianato,
em que R_1 é alcoxi por reacção com alcóxicarbonato,
em que R_1 é alquilo, alcenilo, arilalquilo, cicloalquilo, ou um seu derivado substituído, por reacção com o cloreto de ácido de alquilo, de alcenilo, de arilalquilo ou de cicloalquilo, correspondente; ou

B) quando n é um

- (a) reduzir uma droga anti-inflamatória, não esteroide de fórmula $Z\text{-COOH}$ ao álcool correspondente de fórmula $Z\text{-CH}_2\text{-OH}$;
- (b) converter o produto álcool do passo (a) num composto



N,O-bis-acil-hidroxilamina de fórmula



na qual R é terc-butilo;

- (c) converter o produto N,O-bis-acil-hidroxilamina do passo (b) na hidroxilamina correspondente Z-NHOH; e
- (d) converter o produto hidroxilamina do passo (c) num composto de fórmula estrutural I, acima,
 em que R₁ é hidrogénio por reacção com alcóxiformato;
 em que R₁ é amino por reacção com trimetilsililisocianato;
 em que R₁ é alquilamino por reacção com um alquilisocianato,
 em que R₁ é alcoxi por reacção com alcóxicarbonato,
 em que R₁ é alquilo, alcenilo, arilalquilo, cicloalquilo, ou um seu derivado substituído, por reacção com o cloreto de ácido de alquilo, de alcenilo, de arilalquilo ou de cicloalquilo, correspondente.

O invento refere-se ainda à preparação de composições farmacêuticas contendo os compostos anteriores as quais são úteis como inibidores da lipoxigenase.

MEMÓRIA DESCRITIVACampo técnico

O presente invento refere-se a compostos orgânicos que inibem as enzimas lipoxigenase e a seus derivados pró-drogas possuindo grupos metabolicamente cliváveis, assim como a composições farmacêuticas contendo estes compostos e à sua utilização na inibição das enzimas lipoxigenase no Homem e em animais. Mais particularmente, o invento refere-se a compostos inibidores de lipoxigenase que são derivados de drogas anti-inflamatórias não esteróides (NSAID) que contêm uma funcionalidade ácido carboxílico.

Antecedentes do Invento

As enzimas lipoxigenase catalisam a conversão do ácido araquidónico em vários produtos biologicamente activos, incluindo os leucotrienos e o ácido 5-hidro-icosatetra-enóico (5-HETE). Vários efeitos biológicos estão associados a estes produtos do metabolismo, pela lipoxigenase, do ácido araquidónico, e muitos têm sido implicados como mediadores importantes em vários estados patofisiológicos. Por exemplo, os leucotrienos LTC₄ e LTD₄ são potentes constritores das vias respiratórias humanas in vitro, e a administração por aerossol destas substâncias a voluntários não asmáticos induz broncoconstrição.

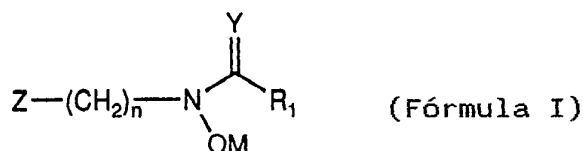
Por outro lado, o 5-HETE e o leucotrieno LTB₄ são potentes factores quimiotácticos para células inflamatórias tais como leucócitos poli-morfonucleares, e têm-se encontrado no fluido sinovial de pacientes com artrite reumatóide. Os leucotrienos têm também sido implicados como importantes mediadores na asma, aterosclerose, artrite reumatóide, gota, psoríase, acne, rinite alérgica, síndrome de insuficiência respiratória do adulto, doença de Crohn, choque por endotoxinas, doença inflamatória do cólon, dano no miocárdio induzido por isquemia e patofisiologia do sistema nervoso central, entre outros. A actividade biológica dos leucotrienos foi revista por Lewis e Austen, J. Clinical Invest. 73:889 (1984), e por J. Sirois, Adv. Lipid Res. 21:78 (1985).

Crê-se assim que as enzimas lipoxigenase têm um papel importante na mediação de asma, alergia, artrite, psoríase, inflamação

e outras patologias. Porque a inibição das enzimas lipoxigenase bloqueia a biossíntese destes mediadores, espera-se que os inibidores de lipoxigenase proporcionem meios eficazes para o tratamento sistémico e/ou sintomático destas doenças.

Sumário do Invento

Os compostos do presente invento, os quais exibem actividade inesperada como inibidores das enzimas lipoxigenase e em particular da 5-lipoxigenase, incluem compostos possuindo a fórmula seguinte:



assim como seus sais e pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis. Nos compostos anteriores, R_1 é seleccionado entre (1) hidrogénio; (2) $-\text{NR}_2\text{R}_3$, $-\text{OR}_2$ ou $-\text{SR}_2$ onde R_2 e R_3 são seleccionados, independentemente um do outro, entre hidrogénio, alquilo, arilo e alquil-arilo; e (3) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilalquilo ou cicloalquilo. Os grupos (3) estão opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, independentemente uns dos outros seleccionados entre alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, ciano, amino, carboxi, $-\text{COX}$, $-\text{OCOX}$ e $-\text{NHCOX}$ onde X é seleccionado entre alcoxi, amino, alquil-amino, dialquil-amino, alquilo e arilo.

Também, nos compostos anteriores, Y é enxofre ou oxigénio e M é hidrogénio, um catião farmacêuticamente aceitável, ou um grupo metabolicamente clivável tal como aroílo, alcoílo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, tetra-hidropirano, metoximetilo, trimetilsililo, alcóxicarbonilo, glutarilo, succinilo ou carbamoílo. O número de radicais alquile-no, n , é ou 0 ou 1. Adicionalmente, Z é o resíduo de um composto seleccionado entre as drogas anti-inflamatórias não esteróides contendo um grupo ácido carboxílico, da forma geral Z-COOH .

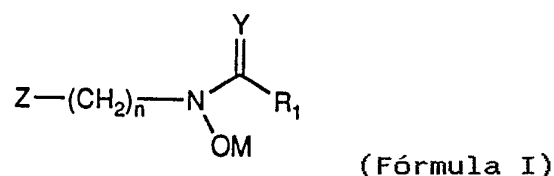
As composições do presente invento compreendem um transportador farmacêuticamente aceitável em combinação com uma quantida-

de terapeuticamente eficaz de um dos compostos do invento, anteriores.

Os processos do presente invento incluem a utilização dos compostos anteriores no tratamento de asma, artrite reumatóide, gota, psoríase, rinite alérgica, síndrome da insuficiência respiratória do adulto, doença de Crohn, choque por endotoxinas, doença inflamatória do cólon, dano do miocárdio induzido por isquemia ou patofisiologia do sistema nervoso central, num mamífero com necessidade deste tratamento.

Descrição detalhada do invento

O presente invento proporciona derivados de drogas anti-inflamatórias não esteróides (NSAID) e seus sais, ésteres ou pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis, assim como a utilização destes compostos como inibidores de lipoxigenase e composições que os contêm. Os compostos do invento são aqueles que possuem a fórmula estrutural:



na qual R_1 é escolhido entre (1) hidrogénio; (2) $-\text{NR}_2\text{R}_3$, $-\text{OR}_2$ ou $-\text{SR}_2$ onde R_2 e R_3 são, independentemente um do outro, seleccionados entre hidrogénio, alquilo, arilo e alquilarilo; e (3) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilalquilo e cicloalquilo, grupos estes que estão opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes seleccionados, independentemente uns dos outros, entre alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, ciano, amino, carboxi, $-\text{COX}$, $-\text{OCOX}$ e $-\text{NHCOX}$ onde X é seleccionado entre alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, arilo.

Além disto, na fórmula I, n é 0 ou 1; Y é S ou O ; e M é hidrogénio, um catião farmacêuticamente aceitável, ou um grupo metabolicamente clivável seleccionado entre aroílo, alcoílo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, tetra-hidropirano, metoximetilo, trimetilsililo, alcoxicarbonilo, glutarilo, succinilo ou carbamoílo.



Z, na fórmula anterior, é um resíduo de um composto selecionado entre as drogas anti-inflamatórias não esteróides contendo um grupo ácido carboxílico e possuindo a forma geral Z-COOH.

Os compostos considerados dentro da classificação de drogas anti-inflamatórias não esteroides (NSAID) foram documentados por J. Lombardino em "Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs", Wiley-Interscience, New York (1985). As NSAID utilizadas no presente invento, que são da forma geral Z-COOH, incluem, mas não estão limitadas aos exemplos seguintes:

- (1) benoxaprofeno,
- (2) benzofenaco,
- (3) ácido buclóxico,
- (4) butibufeno,
- (5) carprofeno,
- (6) cicloprofeno,
- (7) cinmetacina,
- (8) clidanaco,
- (9) clopiraco,
- (10) dioclofenaco,
- (11) etodolaco,
- (12) fenbufeno,
- (13) fenclofenaco,
- (14) fencloraco,
- (15) fenoprofeno,
- (16) fentiazaco,
- (17) flunoxaprofeno,
- (18) furaprofeno,
- (19) furobufeno,
- (20) furofenaco,
- (21) ibufenaco,
- (22) ibuprofeno,
- (23) indometacina,
- (24) indoprofeno,
- (25) isoxepaco,
- (26) cetoprofeno,
- (27) lonazolaco,



- (28) metiazínico,
- (29) mioprofeno,
- (30) naproxeno,
- (31) oxaprozina,
- (31) oxepinaco,
- (33) pirprofeno,
- (34) pirazolaco,
- (35) ácido protizínico,
- (36) sulindaco,
- (37) suprofeno,
- (38) ácido tiaprofénico,
- (39) tolmetina, e
- (40) zomepiraco.

Exemplos de compostos que são representativos dos compostos do presente invento, mas que não pretendem limitar o âmbito do invento reivindicado, incluem:

N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etil]-ureia,
N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-ureia,
N'-metil-N-hidroxi-N-1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etil-ureia,
N'-metil-N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-ureia,
N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-acetamida,
Sal de potássio da N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-
-acetamida,
Sal de potássio da N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-
-ureia,
Etoxicarbamato de N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,
Terc-butiltiolcarbamato de N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-
-2-il)etilo,
N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-tio-ureia,
N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-N'-fenil-ureia,
N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-N'-benzil-ureia,
N-benzoiloxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-ureia,
N-trimetilsililoxi-N-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)etil-ureia,
N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-tioacetamida,
N-hidroxi-N-[2-(N-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-[1H]-
-indol-3-il)etil]-ureia,

N-hidroxi-N-[2-(4-(2-metilpropil)fenil)propil]-ureia,
N-hidroxi-N-[2-(4-benziloxi-3-clorofenil)etil]-ureia,
N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)propil]-ureia,
N-hidroxi-N-[2-(4-(2-metilpropil)fenil)butil]-ureia,
N-hidroxi-N-fluoren-2-ilet il ureia,
N-hidroxi-N-[2-(N-cinamoil-5-metoxi-2-metil-[1H]-indol-3-il)etil]-ureia,
N-hidroxi-N-(6-cloro-5-fenilindanil)-ureia,
N-hidroxi-N-[2-(2-(2,4-diclorofenoxifenil))etil]-ureia,
N-hidroxi-N-(4-fenoxifenil)etil-ureia,
N-hidroxi-N-(3-fenilbenzo[b]furan-7-il)etil-ureia,
N-hidroxi-N-[2-(2,3-di-hidro-2-etilbenzo[b]furan-5-il)-etil]-ureia,
N-hidroxi-N-(4-(N-1,3-di-hidro-1-oxo-iso-indolil)fenil)etil-ureia,
N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etil]-tioureia,
Etoxicarbamato de N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)-etilo],
Tioetilcarbamato de N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)-etilo],
N-hidroxi-N-[2-(N-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-[1H]-indol-3-il)etil]-N'-metil-ureia,
N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etil]-ciclopropil-carboxiamida,
N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-ciclo-hexil-carboxiamida,
N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-butenilcarboxiamida,
N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-metoxicarbonil-ciclo-hexilcarboxiamida,
N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-carboxi-ciclo-hexilcarboxiamida,
N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-cloro-ciclo-hexilcarboxiamida,
N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-ciano-ciclo-hexilcarboxiamida,
N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-acetoxi-ciclo-hexilcarboxiamida,



N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-amino-ciclo-
-hexilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-metoxi-ci-
clo-hexilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-acetamido-
-ciclo-hexilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-benzilcarboxia-
mida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-metoxicarbo-
nil-benzilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-carboxi-ben-
zilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-cloro-benzil-
carboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-ciano-benzil-
carboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-acetoxi-ben-
zilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-amino-benzil-
carboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-metoxi-ben-
zilcarboxiamida, e

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-acetamido-
-benzilcarboxiamida.

Os compostos especialmente preferidos do presente invento
incluem, mas não estão limitados aos seguintes:

N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-ureia,

N-hidroxi-N-[2-(N-4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-[1H]-in-
dol-3-il)etil]-ureia, e

N-hidroxi-N-[2-(4-(2-metilpropil)fenil)propil]-ureia.

Reconhecer-se-à que os compostos do presente invento podem
conter um ou mais átomos de carbono assimétricos. Deve-se
entender que os isômeros R e S e suas misturas racêmicas e
outras, assim como ambos os isômeros cis e trans, estão
contemplados por este invento e pretende-se que estejam dentro do
âmbito das reivindicações seguintes anexas.



Utiliza-se o termo "alcenilo" no presente invento para denotar um radical insaturado de cadeia linear ou ramificada com 2 a 12 átomos de carbono incluindo, mas não limitado a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo e 2-butenilo.

Utiliza-se o termo "alcenileno" no presente invento, para denotar um radical divalente insaturado de cadeia linear ou ramificada, incluindo, mas não limitado a $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ e $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2-$.

Utiliza-se o termo "alcoxi" no presente invento para denotar $-\text{OR}_8$ em que R_8 é um radical alquilo incluindo, mas não limitado a metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi e terc-butoxi.

Utiliza-se o termo "alcoílo" no presente invento para denotar $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ em que R_{10} é um radical alquilo incluindo, mas não limitado a, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo e pivaloílo.

Utiliza-se o termo "alquilo" no presente invento para denotar um radical de cadeia linear ou ramificada com 1 a 12 átomos de carbono incluindo, mas não limitado a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo e terc-butilo.

Utiliza-se o termo "alquileno" no presente invento para denotar um radical divalente de cadeia linear ou ramificada tal como, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHCH}_3-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_3-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Utiliza-se o termo "alquilsulfonilo" no presente invento para denotar $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ em que R_{16} é um radical alquilo incluindo, mas não limitado a, metilsulfonilo (i.e., mesitilo), etilsulfonilo e isopropilsulfonilo.

Utiliza-se o termo "aroílo" no presente invento para denotar $-C(O)R_{12}$ em que R_{12} é um radical arilo, incluindo, mas não limitado a benzoílo, 1-naftoílo e 2-naftoílo.

Utiliza-se o termo "arilo" no presente invento para denotar um radical carbocíclico ou heterocíclico aromático substituído ou não substituído, em que os substituintes são escolhidos entre halo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi, e alquilo halo-substituído, incluindo mas não limitado a, fenilo, 1- ou 2-naftilo, 2-, 3- ou 4-piridilo, 2- ou 3-furilo, 2- ou 3-tienilo, e 2-, 4- ou 5-tiazoílo.

Utiliza-se o termo "arilalcenilo" no presente invento para denotar um grupo arilo ligado a um radical alcenilo incluindo, mas não limitado a, feniletenilo, 3-fenilprop-1-enilo, 3-fenilprop-2-enilo e 1-naftiletenilo.

Utiliza-se o termo "arilalcoxi" no presente invento para denotar $-OR_{14}$ em que R_{14} é um radical arilalquilo incluindo, mas não limitado a, fenilmetoxi (i.e., benziloxi), 4-fluorobenziloxi, 1-feniletoxi, 2-feniletoxi, difenilmetoxi, 1-naftilmetoxi, 2-naftilmetoxi, 9-fluorenoxi, 2-, 3- ou 4-piridilmetoxi e 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolilmetoxi.

Utiliza-se o termo "arilalquilo" no presente invento para denotar um grupo arilo ligado a um radical alquilo, incluindo, mas não limitado a, fenilmetilo (benzilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-naftiletilo e 2-piridilmetilo.

Utiliza-se o termo "ariloxi" no presente invento para denotar $-OR_{13}$ em que R_{13} é um radical arilo, incluindo, mas não limitado a, fenoxi, 1-naftoxi e 2-naftoxi.

Utiliza-se o termo "ariltioalcoxi" no presente invento para denotar $-SR_{15}$ em que R_{15} é um radical arilalquilo, incluindo, mas não limitado a, feniltiometoxi (i.e., tiobenziloxi), 4-fluorotio-benziloxi, 1-feniltioetoxi, 2-feniltioetoxi, difeniltiometoxi e 1-naftiltiometoxi.

Utiliza-se o termo "carboalcoxi" no presente invento para denotar $-C(O)R_{11}$ em que R_{11} é um radical alcoxi, incluindo, mas não limitado a carbometoxi, carboetoxi, carbo-isopropoxi, carbo-butoxi, carbo-sec-butoxi, carbo-isobutoxi e carbo-terc-butoxi.

Utiliza-se o termo "carboxialquilo" no presente invento para denotar um radical alquilo com 1 a 11 átomos de carbono possuindo um grupo carboxilo, incluindo, mas não limitado a, carboximetilo e carboxipropilo.

Utiliza-se o termo "cicloalquilo" no presente invento para denotar um radical cíclico com 3 a 8 átomos de carbono, incluindo, mas não limitado a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo e ciclo-hexilo.

Utilizam-se os termos "halo" e "halogéneo" no presente invento para denotar um radical derivado de um dos elementos flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "alquilo halo-substituído" refere-se a um radical alquilo substituído com um ou mais halogéneos, incluindo, mas não limitado a, clorometilo, trifluorometilo e 2,2,2-tricloroetilo.

Utiliza-se o termo "lipoxigenase" no presente invento para denotar a 5- e/ou 12-lipoxigenase, as enzimas que oxidam o ácido araquidónico nas posições 5 e 12, respectivamente.

Utiliza-se o termo "grupo metabolicamente clivável" no presente invento para denotar uma porção que seja prontamente clivada in vivo do composto que a possui, composto este que, após a clivagem, se mantém ou se torna fisiologicamente activo, incluindo, mas não limitado a, acetilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, glutarilo, succinilo e carbamoílo.

O termo "catião farmacologicamente aceitável" refere-se a catiões relativamente não tóxicos incluindo, mas não limitados a catiões baseados nos metais alcalinos e alcalino-terrosos, incluindo, mas não limitados a, sódio, lítio, potássio, cálcio, magné-

si, assim como a catiões de amónio, amónio quaternário, e amina, relativamente não tóxicos, incluindo, mas não limitados a, amónio, tetrametilamónio, tetraetilamónio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina e etilamina.

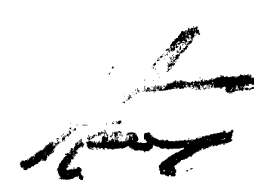
Utiliza-se o termo "tioalcoxi" no presente invento para denotar $-SR_g$ em que R_g é um radical alquilo, incluindo, mas não limitado a, tiometoxi, tioetoxi, tio-isopropoxi, n-tiobutoxi, sec-tiobutoxi, iso-tiobutoxi, e terc-tiobutoxi.

Os compostos do invento que possuem grupos metabolicamente cliváveis podem actuar como pró-drogas de inibidores de lipoxigenase uma vez que se convertem, in vivo, em resíduos activos na inibição da lipoxigenase. Além disso, como pró-drogas, os compostos do presente invento podem exibir biodisponibilidade melhorada como resultado do aumento de solubilidade, velocidade de absorção e/ou duração da acção.

Os compostos do presente invento podem-se também preparar na forma de sais, ésteres e outras pró-drogas farmacologicamente aceitáveis. Os sais derivados incluem sais de adição de ácido inorgânico ou orgânico ou sais de metais alcalino-terrosos, relativamente não tóxicos, dos compostos do invento, os quais se podem preparar in situ durante o isolamento e a purificação finais dos compostos ou por reacção separada do composto na sua forma de base ou ácido livre com um ácido ou base, orgânico ou inorgânico adequado, respectivamente. Quando os compostos incluem uma funcionalidade básica tal como uma amina ou alquilamina, os sais representativos incluem hidrocloreto, sulfato, acetato, maleato, larilsulfato e similares. Quando está presente uma funcionalidade ácida, podem-se formar sais tais como sais de sódio, cálcio, potássio e magnésio.

Podem-se encontrar exemplos adicionais em Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977).

Podem-se preparar ésteres e outras pró-drogas farmacologicamente aceitáveis dos compostos do invento, por processos conheci-



dos na arte, tais como os descritos em "Design of Prodrugs", Bundgaard, H., ed, Elsevier, Amsterdam, 1-92 (1985). Estas pró-drogas, que se formam pela adição de um grupo metabolicamente clivável a compostos que possuem uma funcionalidade hidroxilo ou carboxilo, convertem-se in vivo no composto progenitor e podem proporcionar absorção e biodisponibilidade melhoradas. Os exemplos destes ésteres incluem derivados glicilo, lisilo, acetilo e succinilo, enquanto outras pró-drogas se podem formar pela adição, por exemplo, de grupos alcanóilo, aroílo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo e sililo.

Processo de tratamento

O processo do presente invento proporciona a inibição da actividade da 5- e/ou 12-lipoxigenase num hospedeiro humano ou animal inferior com necessidade deste tratamento, processo este que compreende a administração ao hospedeiro humano ou animal inferior de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um dos compostos do invento para inibir a actividade da lipoxigenase no hospedeiro. Os compostos do presente invento podem-se administrar oralmente, parentericamente ou topicamente em formulações de dosagem unitária contendo transportadores, adjuvantes e veículos convencionais, não tóxicos e farmacologicamente aceitáveis, se desejado.

O termo "parentericamente" quando utilizado no presente invento inclui técnicas de infusão ou injeção sub-cutânea, intravenosa, intra-arterial, sem limitação. O termo "topicamente" engloba administração rectal, vaginal e por pulverizador de inalação, assim como as vias mais comuns pela pele e membranas mucosas da boca e do nariz.

A dose diária total dos compostos deste invento, administrada a um hospedeiro numa única dose ou em doses divididas, pode ser em quantidades de, por exemplo, entre cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal diariamente, e mais usualmente, de 0,1 a 35 mg/kg/dia. As composições da dosagem unitária podem conter estas quantidades ou seus submúltiplos que se podem utilizar para prefazer a dose diária. Dever-se-á entender, no entanto,



que o nível da dose específico para qualquer paciente particular depende de uma variedade de factores incluindo peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo e via de administração, velocidades de absorção e excreção, combinação com outras drogas e gravidade da doença particular a ser tratada.

Formulação

As composições farmacêuticas do presente invento compreendem um composto deste invento e um ou mais transportadores, adjuvantes ou veículos não tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis, numa forma de dosagem unitária adequada para a inibição da actividade da 5- ou 12-lipoxigenase num hospedeiro humano ou animal inferior com necessidade deste tratamento. A quantidade de ingrediente activo que se pode combinar com estes materiais para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo de vários factores, como indicado anteriormente.

Podem-se utilizar vários materiais como transportadores, adjuvantes e veículos na composição deste invento, como está disponível na arte farmacêutica. As preparações injectáveis, tais como soluções, suspensões ou emulsões oleaginosas, podem-se formular de acordo com a arte conhecida utilizando agentes de dispersão ou molhantes adequados e agentes de suspensão, se necessário. A preparação injectável estéril pode empregar um diluente ou solvente não tóxico, parentericamente aceitável como, por exemplo, água não-pirogénica estéril ou 1,3-butanodiol.

Entre os outros veículos e solventes aceitáveis que se podem empregar estão a injeção de dextrose a 5%, a injeção de Ringer e a injeção de cloreto de sódio isotónico (como descrito na USP/NF). Em adição, empregam-se convencionalmente, óleos fixos estéreis como solventes ou meios de suspensão. Para este propósito, pode-se utilizar qualquer óleo fixo brando, incluindo mono-, di- ou tri-glicéridos sintéticos. Podem-se também utilizar ácidos gordos tais como o ácido oleico, na preparação de composições injectáveis.

Os supositórios para administração rectal ou vaginal dos

compostos deste invento podem-se preparar misturando a droga com excipientes não irritantes adequados tais como manteiga de cacau e polietilenoglicóis, que são sólidos a temperaturas normais mas são líquidos à temperatura do corpo e que portanto fundem no recto ou na vagina e libertam a droga.

As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pastilhas, trociscos, pós e grânulos. Nestas formas de dosagem sólidas, o composto activo pode-se misturar com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Estas formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, substâncias adjuvantes farmacêuticas, p.ex., agentes lubrificantes de estearato. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes tamponantes. As preparações orais sólidas podem-se também preparar com revestimentos entéricos ou outros, os quais modulam a libertação dos ingredientes activos.

As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes, e elixires farmacêuticamente aceitáveis, contendo diluentes inertes não tóxicos comumente utilizados na arte, tais como água e álcool. Estas composições podem também compreender adjuvantes, tais como agentes molhantes, emulsionantes, de suspensão, edulcorantes, aromatizantes e perfumantes.

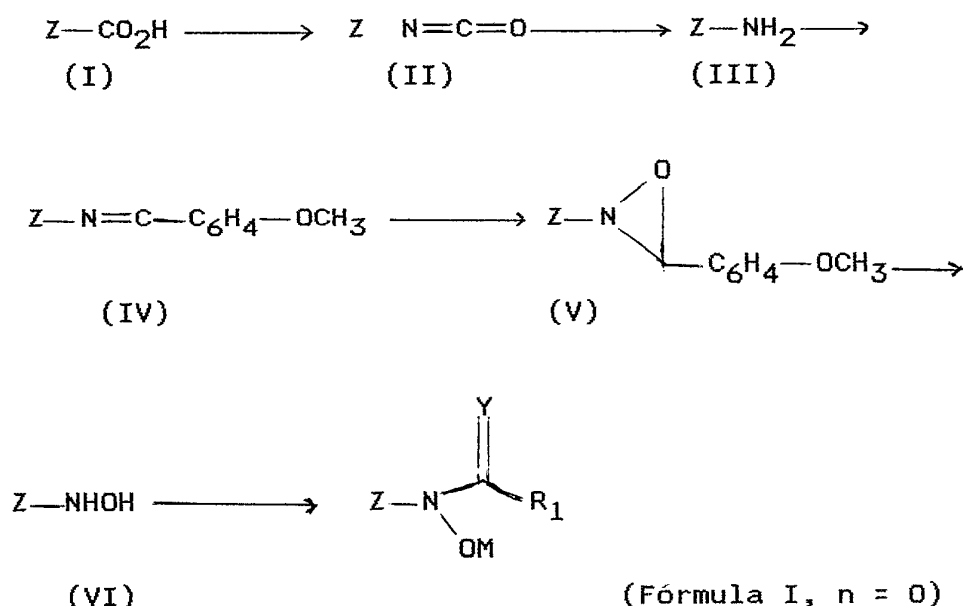
Síntese de Compostos

Os compostos do presente invento podem-se preparar pelos processos apresentados seguidamente. Em certos casos onde a droga anti-inflamatória não esteroide (NSAID) contém grupos funcionais que possam interferir com a transformação desejada, esquematizada nos processos seguintes, reconhece-se que se podem empregar processos comuns de protecção destes grupos seguida de desprotecção numa etapa posterior na preparação do produto desejado. Uma fonte geral de referência para processos de protecção e desprotecção é T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, New York (1981).

Nos processos sintéticos dos esquemas 1 e 2 que se seguem, uma sequência de reacções converte a função ácido carboxílico encontrada nos exemplos representativos da NSAID numa função hidroxilamina ou metileno-hidroxilamina, respectivamente. Estes intermediários são então elaborados adicionalmente para proporcionar os novos compostos do presente invento.

O esquema 1 sumariza um processo para a transformação de uma função carboxílica do NSAID na hidroxilamina.

ESQUEMA 1



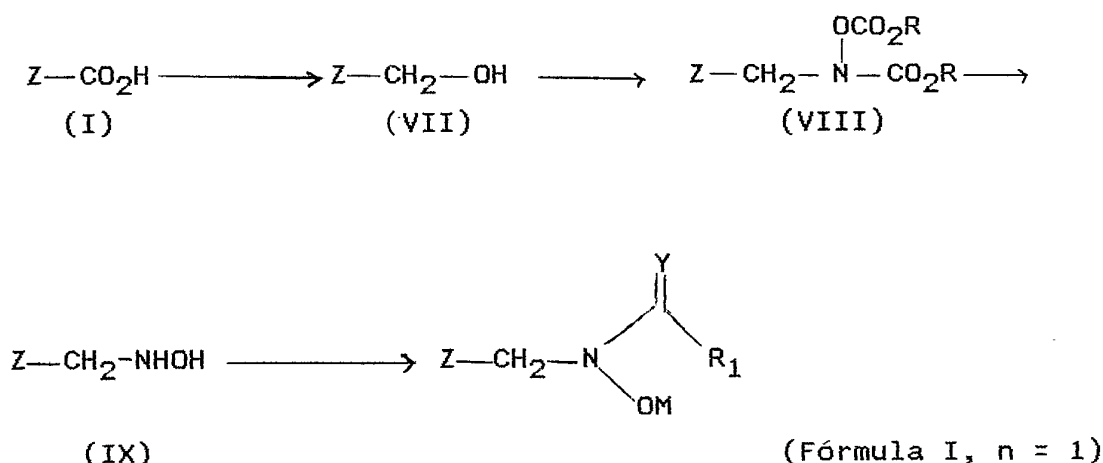
No primeiro passo deste processo, o ácido carboxílico I é convertido na correspondente amina III por um processo conhecido tal como a formação do isocianato II. Pode-se formar o isocionato II, por exemplo, pelo processo descrito por Ninamiya et. al., Tetrahedron 30:2151 (1974), ou por tratamento do ácido carboxílico com cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo para proporcionar o correspondente cloreto de ácido, $\text{Z}-\text{COCl}$, fazendo reagir o cloreto de ácido com um sal de azida para formar o intermediário acilazida, $\text{Z}-\text{CON}_3$, e aquecendo para proporcionar o intermediário isocionato II. A subsequente hidrólise do isocionato proporciona a amina desejada, $\text{Z}-\text{NH}_2$. Submete-se então a amina III a um procedimento oxidativo, o qual é adaptado de um processo descrito



por Gundke et al., Synthesis 12:1115 (1987). Converte-se a amina III numa imina IV por tratamento com p-anisaldeído, o qual reage então com um hidroperoxiácido, tal como o ácido 3-cloroperoxibenzóico, para proporcionar uma oxaziridina V. O tratamento deste intermediário oxaziridina com hidrocloreto de hidroxilamina proporciona a hidroxilamina desejada VI.

O esquema 2, que se segue, sumariza um processo para a conversão da função carboxílica de um NSAID na metileno-hidroxilamina correspondente.

ESQUEMA 2



No primeiro passo, reduz-se o ácido carboxílico I no correspondente álcool VII. Prepara-se então uma forma bis-protegida da hidroxilamina desejada, por reacção do álcool VII com uma N,O-bis-acil-hidroxilamina, como descrito por Mitsunobu, Synthesis 1 (1981) para proporcionar VIII (R = t-butilo ou benzilo). Desprotege-se o intermediário VIII com R = t-butilo por breve exposição a iguais volumes de ácido trifluoroacético e diclorometano para proporcionar a metileno-hidroxilamina desprotegida IX. Alternativamente, quando R = benzilo, consegue-se a desprotecção por exposição do composto VIII a iodeto de trimetilsililo em diclorometano anidro.

Podem-se converter as hidroxilaminas VI e IX facilmente nos compostos desejados de fórmula I por processos conhecidos. Por

exemplo, a reacção de uma hidroxilamina com isocionato de trimetilsililo e subsequente tratamento aquoso proporciona os compostos N-hidroxi-ureia de fórmula I desejados, nos quais $R_1 = NH_2$. De uma maneira similar, a utilização de um isocionato substituído, $R_2-N=C=O$, proporciona compostos N-hidroxi-ureia de fórmula I, nos quais $Y = O$ e $R_1 = NHR_2$. Podem-se converter as hidroxilaminas em compostos de fórmula I, nos quais $Y = O$ e $R_1 = H$, por tratamento com um alcóxiformato, e em compostos de fórmula I, nos quais $Y = O$ e $R_1 = OR_2$ por tratamento com o alcóxicarbonato ou alcóxicloroformato necessário. Podem-se converter as hidroxilaminas em compostos de fórmula I nas quais $Y = O$ e $R_1 =$ alquilo, alcenilo, arilalquilo, cicloalquilo ou seus derivados substituídos, por tratamento com o cloreto de acilo ou anidrido de ácido necessários. Podem-se converter as hidroxilaminas nos compostos de fórmula I nos quais $Y = O$ e $R_1 = SR_2$ por tratamento com o tioalcóxicarbonato ou tioalcóxicloroformato necessários. Podem-se converter as hidroxilaminas em compostos de fórmula I nos quais $Y = S$, utilizando reagentes tiocarbonilo de uma maneira análoga à dos processos anteriormente descritos.

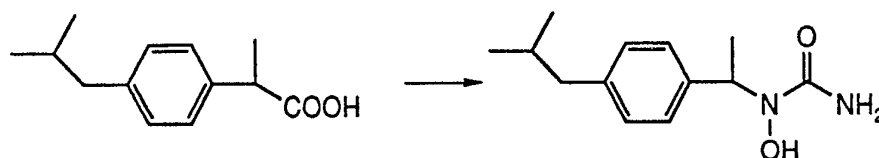
Os exemplos seguintes têm o propósito de melhor ilustrar a preparação dos compostos do presente invento, e não se pretende que limitem de nenhuma maneira a descrição ou as reivindicações.

EXEMPLO 1

N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etil] ureia

(Fórmula 1, $Z = 1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etilo$,

$R_1 = NH_2$, $M = H$, $Y = O$)



Preparou-se um composto representativo do presente invento, de acordo com o esquema 1, da seguinte maneira. A uma solução de



ibuprofeno (10,0 g, 50 mmole) em 100 ml de benzeno adicionaram-se trietilamina (6,8 ml, 50 mmole) e difenilfosforilazida (10,6 ml, 50 mmole). Aqueceu-se a solução ao refluxo e agitou-se durante uma hora. A esta solução adicionou-se terc-butanol (9,1 ml, 0,10 mmole) por meio de seringa e agitou-se a mistura reaccional durante quatro horas a 78°C. Arrefeceu-se a solução até à temperatura ambiente e parou-se com solução de HCl a 10% (50 ml). Extractou-se a mistura reaccional com acetato de etilo (3 x 75 ml) e lavaram-se os extractos orgânicos, primeiro com solução de bicarbonato de sódio saturada (75 ml) e depois com salmoura (75 ml). Secou-se a solução (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se para dar 10,4 g de produto bruto na forma de um óleo. Colocou-se o material bruto anterior (10,5 g, 37,5 mmole) em 20 ml de solução de HCl-4N-dioxano a 0°C. Aqueceu-se a solução até à temperatura ambiente e agitou-se durante uma hora. Concentrou-se a solução in vacuo e adicionou-se éter; concentrou-se então a solução novamente para dar um sólido branco. Filtrou-se o sólido e lavou-se com éter para dar 3,3 g de sal hidrocloreto de 1-(4-(2'-metilpropil)-fenil-etilamina 1.1.

A uma solução do sal da amina 1.1 (3,3 g, 15,5 mmole) em 15 ml de metanol à temperatura ambiente adicionaram-se p-anisalaldeído (1,9 ml, 15,5 mmole) e carbonato de sódio anidro (2,5 g, 23,2 mmole). Agitou-se a mistura durante 15 horas à temperatura ambiente e filtrou-se e concentrou-se para dar 6,4 g da correspondente imina do p-anisalaldeído 1.2.

Dissolveu-se a imina 1.2 (5,5 mmole) em cloreto de metileno seco (12 ml) a -20°C, e adicionou-se gota a gota uma solução de ácido 3-cloroperoxibenzóico (MCPBA, 85%; 2,7 g, 15,5 mmole) em cloreto de metileno seco (40 ml). Aqueceu-se a solução até à temperatura ambiente e agitou-se durante oito horas. Parou-se então com solução de bicarbonato de sódio saturado (20 ml) e extractou-se com acetato de etilo (3 x 50 ml). Lavou-se o extracto de acetato de etilo com salmoura, secou-se (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se para dar 6,5 g da correspondente oxaziridina 1.3.

Dissolveu-se a oxaziridina 1.3 (15,5 mmole) em metanol (50

ml) e adicionou-se hidrocloreto de hidroxilamina. Agitou-se a mistura reaccional durante 14 horas à temperatura ambiente e depois concentrou-se in vacuo. Adicionou-se água ao resíduo e retirou-se por filtração a 4-metoxibenzaloxima oleosa. Extractou-se o filtrado com éter (2 x 20 ml) e rejeitaram-se estes extractos. Basificou-se o filtrado aquoso com bicarbonato de sódio sólido até pH 8 (havendo libertação de gás) e então extractou-se com acetato de etilo (3 x 50 ml). Secou-se o extracto de acetato de etilo sobre $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se para dar 1,7 g de produto bruto. A cromatografia (sílica gel, éter:hexanos 1:1) deu 0,72 g de 1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etil-hidroxilamina 1.4.

A uma solução de isocianato de trimetilsililo (1,2 ml, 7,46 mmole) em 5 ml de THF adicionou-se a hidroxilamina 1.4 anterior (0,72 g, 3,73 mmole) em 10 ml de THF. Após agitação durante trinta minutos, adicionou-se solução de cloreto de amónio saturada e extractou-se a mistura com acetato de etilo (3 x 20 ml). Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se ($MgSO_4$), filtrou-se e concentrou-se. A cromatografia (sílica gel, metanol a 5%/éter) deu 0,59 g de produto que era ligeiramente impuro. A recristalização em acetato de etilo/hexanos deu 0,39 g do produto desejado, N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etil]ureia.

p.f. = $147^{\circ}C$; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$); 9,02 (s largo, 1H). 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,28 (s largo, 2H), 5,26 (q, J=6,6, 14,1 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,2 Hz, 6H); EM (M+H)⁺ = 237, (M+NH₄)⁺ = 254. [Análise calc. para $C_{13}H_{20}N_2O_2$: C, 66,06; H, 8,54; N, 11,86; Encontrado: C, 65,54; H, 8,39; N, 11,80.]

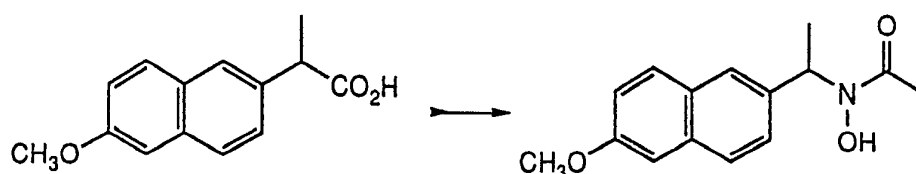
EXEMPLO 2

N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil ureia

(Fórmula 1, Z = 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,

$R_1 = NH_2$, M = H, Y = O)

(segue fórmula)



Preparou-se um outro composto representativo do presente invento, de acordo com o esquema 1, da seguinte maneira. A uma solução de naproxeno (10,0 g, 0,04 mole) em 50 ml de benzeno à temperatura ambiente adicionaram-se trietilamina (6,1 ml, 0,04 mole) e difenilfosforilazida (9,4 ml, 0,04 mole). Aqueceu-se a solução ao refluxo e agitou-se durante duas horas antes da adição lenta de solução de HCl concentrado (12 M; 7,2 ml, 0,08 mole), por meio de uma pipeta. Notou-se libertação de CO₂. Agitou-se a mistura ao refluxo durante trinta minutos, então arrefeceu-se até à temperatura ambiente e concentrou-se in vacuo. Adicionou-se éter e concentrou-se novamente a solução. Filtrou-se um precipitado sólido branco e lavou-se com éter para dar 15,4 g do sal bruto. Colocou-se então aproximadamente 5,0 g do sal em água e retirou-se por filtração uma goma insolúvel. Basificou-se a fase aquosa com solução de NaOH 2N e extractou-se com acetato de etilo (3 x 50 ml). Lavou-se o extracto orgânico com salmoura e secou-se (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se in vacuo para dar 2,51 g do sal hidrocloreto de 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilamina 2.1 na forma de um sólido branco.

A uma solução da amina 2.1 (2,51 g, 12,5 mmole) em 10 ml de metanol adicionaram-se p-anisaldeído (1,5 ml, 12,5 mmol) e carbonato de sódio anidro (1,3 g, 12,5 mmol). Agitou-se a mistura durante 15 horas e filtrou-se através de celite e concentrou-se para dar 3,9 g da correspondente imina de p-anisaldeído 2.2.

Dissolveu-se a imina 2.2 (12,2 mmole) em 20 ml de cloreto de metileno e arrefeceu-se a -20°C. A isto adicionou-se MCPBA (85%; 2,5 g, 12,2 mmole) em cloreto de metileno seco (60 ml). Agitou-se a mistura durante uma hora a -20°C. Eliminou-se o excesso de MCPBA com sulfeto de dimetilo (0,4 ml). Parou-se a reacção com



solução de bicarbonato de sódio saturado e depois extractou-se com éter (3 x 50 ml). Secou-se o extracto de éter sobre MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se até um volume de cerca de 50 ml para proporcionar uma solução da correspondente oxaziridina 2.3.

Diluiu-se a solução etérea anterior com 100 ml de metanol seguindo-se a adição de hidrocloreto de hidroxilamina (1,7 g, 24,4 mmole). Agitou-se a solução castanha durante uma hora e concentrou-se in vacuo. Diluiu-se o resíduo com água e retirou-se por filtração a 4-metoxibenzaldoxima oleosa. Acidificou-se a fase aquosa (HCl 2N) e lavou-se com éter (2 x 25 ml) e rejeitaram-se estes extractos. Basificou-se cuidadosamente a fase aquosa com solução de NaOH 2N e extractou-se com acetato de etilo (3x, 50ml). Secou-se a fase orgânica sobre MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se. A cromatografia (sílica gel, éter 20%/cloreto de metileno) deu 560 mg de 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-hidroxilamina 2.4.

A uma solução de isocianato de trimetilsililo (0,82 ml, 5,15 mmol) em 5 ml de THF adicionou-se a hidroxilamina 2.4 anterior (0,56 g, 2,58 mmol) em 10 ml de THF. Agitou-se a mistura reaccional durante trinta minutos e parou-se a reacção com solução de cloreto de amónio saturado. Extractou-se a mistura com acetato de etilo (3 x 30 ml). Lavou-se o extracto orgânico com salmoura e secou-se sobre MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se. Filtrou-se o sólido bruto e lavou-se com éter para dar 0,47 g do produto desejado, N-hidroxí-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilureia. p.f. = $-172,5$ - -173°C ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 9,07 (s largo, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 1,83, 11,41 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,94 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 3,00, 9,01 Hz, 1H), 6,31 (s largo, 2H), 5,44 (q, J = 6,30, 13,51 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,60 Hz, 3H); EM (M+H)⁺ = 261, (M+NH₄)⁺ = 278. [Análise calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$; C, 64,60; H, 6,20; N, 10,76; Encontrado: C, 62,65; H, 6,03; N, 10,44,]

EXEMPLO 3

N'-metil-N-hidroxi-N-1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etil-ureia

(Fórmula 1, Z = 1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etilo,

R₁ = NHCH₃, M = H, Y = O)

Preparou-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 1, excepto que se fez reagir a hidroxilamina (1,0 g, 5,17 mmole) com isocianato de metilo (0,37 ml, 6,21 mmol) em vez de isocianato de trimetilsililo, para proporcionar 0,68 g do composto do título após recristalização a partir de acetato de etilo/hexanos. p.f. = 62°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8,90 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,8 (q largo, J = 3,5 Hz, 1H), 5,23 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,40 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,80 (noneto, J = 7,0 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 7,0 Hz, 6H); EM (M + H)⁺ = 251.

EXEMPLO 4

N'-metil-N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-ureia

(Fórmula 1, Z = 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,

R₁ = NHCH₃, M = H, Y = O)

Preparou-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 2, excepto que se fez reagir a hidroxilamina 2.4 (0,7 g, 3,22 mmole) com isocianato de metilo (0,23 ml, 3,87 mmole) em vez de isocianato de trimetilsililo, para proporcionar 0,57 g do composto do título após recristalização a partir de acetato de etilo/hexanos. p.f. = 172,5°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8,97 (s, 1H), 7,7-7,8 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,83 (q largo, J = 4,5 Hz, 1H), 5,40 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,58 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H); EM (M + NH₄)⁺ = 292 e (M + H)⁺ = 275. [Análise calc. para C₁₅H₁₈N₂O₃.0.1H₂O: C, 65,25; H, 6,64; N, 10,15; Encontrado: C, 65,05; H, 6,61; N, 10,02.]

EXEMPLO 5

N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil acetamida
(Fórmula 1, Z = 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,
 $R_1 = CH_3$, M = H, Y = O)

Preparou-se o composto nomeado acima tratando uma solução da hidroxilamina 2.4 (0,70 g, 3,22 mmole) em THF (10 ml) a 25°C, sequencialmente com trietilamina (0,94 ml, 6,77 mmole) e cloreto de acetilo (0,48 ml, 6,77 mmole). Parou-se a reação com excesso de NH_4Cl aquoso saturado e extractou-se a mistura bi-fásica resultante, três vezes, com acetato de etilo. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura e secaram-se sobre $MgSO_4$, filtraram-se, e concentraram-se para proporcionar o diacetato na forma de um óleo cõr de rosa que solidificou parcialmente em repouso. Dissolveu-se a mistura impura em 25 ml de uma solução de isopropanol:metanol: H_2O 72:20:8 e tratou-se com $LiOH.H_2O$ (0,14 g, 3,22 mmole) e agitou-se a 25°C durante 1,5 horas. Parou-se a reação com excesso de NH_4Cl aquoso saturado e processou-se como de descreveu anteriormente. A recristalização em acetato de etilo/hexanos proporcionou 0,252 g do composto do título na forma de um sólido incolor. p.f. = 176,5°C; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) 9,52 (s largo, 1H), 7,72-7,85 (m, 3H), 7,42 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 5,75 (m largo, 1H) 3,86 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,53 (d, J = 7,5 Hz, 3H); EM $(M + NH_4)^+ = 277$ e $(M + H)^+ = 260$. [Análise calc. para $C_{15}H_{17}NO_3$: C, 69,48; H, 6,61; N, 5,40; Encontrado: C, 69,48; H, 6,56; N, 5,37.]

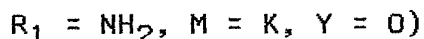
EXEMPLO 6

Sal de potássio da N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil acetamida (Fórmula 1, Z = 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil,
 $R_1 = CH_3$, M = K, Y = O)

Prepara-se o composto nomeado acima utilizando o produto do exemplo 5 tratado com um equivalente de hidreto de potássio em tetra-hidrofurano e agitado à temperatura ambiente durante 24 horas. Remove-se então o solvente para proporcionar o produto desejado.

EXEMPLO 7

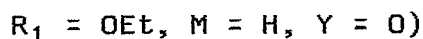
Sal de potássio da N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil ureia (Fórmula 1, Z = 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,



Prepara-se o composto nomeado acima utilizando o produto do exemplo 2 tratado com um equivalente de hidreto de potássio em tetra-hidrofurano e agitado à temperatura ambiente durante 24 horas. Remove-se então o solvente para proporcionar o produto desejado.

EXEMPLO 8

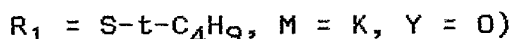
Etoxicarbamato de N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil (Fórmula 1, Z = 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,



Prepara-se o composto nomeado acima tratando a hidroxilamina 2.4 com cloreto de etoxicarbonilo em diclorometano.

EXEMPLO 9

Terc-butiltiolcarbamato de N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo (Fórmula 1, Z = 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,

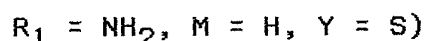


Trata-se a hidroxilamina 2.4 com cloreto de terc-butiltiol-carbonilo em diclorometano para proporcionar o composto nomeado acima.

EXEMPLO 10

N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-tio-ureia

(Fórmula 1, Z = 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,



Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 2 excepto que se utiliza tiocianato de trimetilsililo em vez de isocianato de trimetilsililo.

EXEMPLO 11

N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-N'-fenil-ureia
(Fórmula 1, Z = 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,
 $R_1 = \text{NHC}_6\text{H}_5$, M = H, Y = S)

Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 2 excepto que se utiliza isocianato de fenilo em vez de isocianato de trimetilsililo.

EXEMPLO 12

N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-N'-benzil-ureia
(Fórmula 1, Z = 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,
 $R_1 = \text{NHC}_6\text{H}_5$, M = H, Y = S)

Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 2 excepto que se utiliza isocianato de benzilo em vez de isocianato de trimetilsililo.

EXEMPLO 13

N-benzoiloxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-ureia
(Fórmula 1, Z = 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,
 $R_1 = \text{NH}_2$, M = COC_6H_5 , Y = O)

Prepara-se o composto nomeado acima tratando o produto do exemplo 2 com trietilamina e cloreto de benzoílo.

EXEMPLO 14

N-trimetilsililoxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-ureia
(Fórmula 1, Z = 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,
 $R_1 = \text{NH}_2$, M = $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, Y = O)

Prepara-se o composto nomeado acima tratando o produto do exemplo 2 com trimetilsililimidazolo.

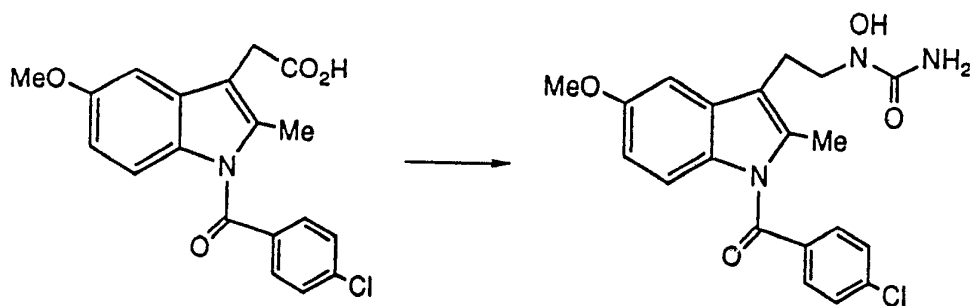
EXEMPLO 15

N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-tioacetamida
(Fórmula 1, Z = 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,
 $R_1 = CH_3$, M = H, Y = S)

Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 5 utilizando anidrido tioacético em vez de cloreto de acetilo.

EXEMPLO 16

N-hidroxi-N-[2-(N-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-[1H]-indol-3-il)etil]ureia (Fórmula 1, Z = 2-(N-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-[1H]-indol-3-il)etilo,
 $R_1 = NH_2$, M = H, Y = O)



Preparou-se o composto nomeado acima da maneira seguinte, como um exemplo dos compostos do presente invento, de acordo com o esquema 2. Dissolveu-se indometacina (10 g, 28,0 mmole) em THF seco (50 ml), arrefeceu-se a 0°C sob uma atmosfera de azoto, e adicionou-se lentamente $BH_3 \cdot THF$ (69 ml de uma solução 1M em THF, 69 mmole) durante 1 hora. Depois da adição estar completa, removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional durante 0,5 hora à temperatura ambiente. Parou-se a reacção por arrefecimento a 0°C e adição lenta de H_2O (80 ml). Removeram-se os compostos voláteis in vacuo da solução da reacção parada e purificou-se o líquido dourado resultante por cromatografia (sílica gel, acetato de etilo 75%/hexanos) para dar 7,2 g (74%) do álcool 16.1 na forma de um óleo amarelo.

Arrefeceu-se uma solução do álcool 16.1 (7,12 g, 20,7 mmole), N,O-di-(t-butiloxycarbonil)hidroxilamina (5,80 g, 24,9

mmole), e trifenilfosfina (7,06 g, 26,92 mmole) em THF seco (60ml), a -10°C sob uma atmosfera de azoto. À solução reaccional adicionou-se azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (4,2 ml, 26,9 mmole) em THF (20 ml) durante 20 minutos. Agitou-se a mistura reaccional durante 0,5 hora a -10°C e removeram-se os compostos voláteis in vacuo. A cromatografia (silica gel, acetato de etilo 50%/hexanos) proporcionou o composto 16.2 (12,6 g) na forma de uma espuma amarela.

Realizou-se a desprotecção por tratamento do composto 16.2 (12,6 g, pureza de 91%, 20,71 mmole) em diclorometano (50 ml) com ácido trifluoroacético (50 ml) à temperatura ambiente durante 0,5 hora. Parou-se a reacção vertendo a solução reaccional para Na_2CO_3 aquoso saturado em excesso. Extractou-se a solução bifásica resultante, duas vezes (acetato de etilo). Lavaram-se as fases orgânicas duas vezes (salmoura), secaram-se (Na_2SO_4 anidro), filtraram-se e concentraram-se in vacuo. A cromatografia (silica gel, acetato de etilo 70%/hexanos) deu 3,16 g (8,81 mmole, 43%) da hidroxilamina livre 16.3.

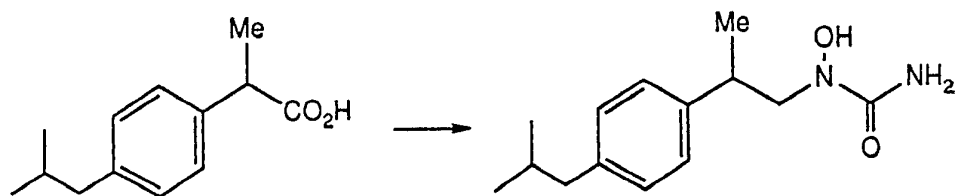
Converteu-se o composto 16.3 (0,60 g, 1,67 mmole) no composto do título por tratamento com isocianato de trimetilsililo (0,15 ml, 2,51 mmole) seguido do procedimento descrito no exemplo 1. A recristalização a partir de THF/hexanos proporcionou o composto desejado (0,30 g, 43%). p.f. = $172-173,5^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,39 (s, 1H), 7,68 (AB, J = 9 Hz, 2H), 7,63 (AB, J = 9 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 9, 2,5 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,52 (t largo, J = 7,5 Hz, 2H), 2,86 (t largo, J = 7,5 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H); EM (DCI) $(\text{M} + \text{H})^+ = 402$, $(\text{M} + \text{NH}_4)^+ = 419$. [Análise calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$: C, 59,78; H, 5,02; N, 10,46. Encontrado: C, 59,88; H, 5,13; N, 10,21.]

EXEMPLO 17

N-hidroxí-N-[2-(4-(2-metilpropil)fenil)propil] ureia
(Fórmula 1, Z = 2-(4-(2-metilpropil)fenil)propilo,

$\text{R}_1 = \text{NH}_2$, M = H, Y = O)

(segue fórmula)



Preparou-se o composto nomeado acima da maneira seguinte, ainda como um exemplo dos compostos do presente invento, de acordo com o esquema 2. A uma solução de ibuprofeno (5 g, 24,2 mmole) em THF (97 ml) a 0°C sob azoto adicionou-se $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (60,6 ml de uma solução 1M em THF, 60,6 mmole) durante 1 hora. Após a adição estar completa, removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 0,5 hora. Parou-se a reacção arrefecendo a mistura a 0°C e adicionando lentamente H_2O (100 ml). Removeram-se os compostos voláteis in vacuo da solução da reacção parada para dar o correspondente álcool 17.1 (4,7 g, 101%) na forma de um sólido incolor que se utilizou sem purificação adicional.

Arrefeceu-se uma solução do álcool 17.1 (4,7 g, 24,4 mmole), N,O-di-(t-butiloxicarbonil)hidroxilamina (6,78 g, 29,1 mmole), e trifenilfosfina (8,26 g, 31,5 mmole) em THF seco (100 ml), a -10°C sob uma atmosfera de azoto. à solução reaccional adicionou-se azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (4,96 ml, 31,5 mmole) em THF (20 ml) durante 20 minutos. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora a -10°C e removeram-se os compostos voláteis in vacuo. A cromatografia (silica gel, acetato de etilo 8%/hexanos) proporcionou o intermediário 17.2 (8,87 g, 90%) na forma de um óleo límpido.

Realizou-se a desprotecção tratando o composto 17.2 (8,87 g, 21,8 mmole) em diclorometano (50 ml) à temperatura ambiente com ácido trifluoroacético (50 ml) durante 10 minutos. Parou-se a reacção vertendo a solução reaccional para Na_2CO_3 aquoso saturado em excesso. Extractou-se a solução bi-fásica resultante, duas vezes (acetato de etilo). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas

duas vezes (salmoura), secaram-se (Na_2SO_4 anidro), filtraram-se e concentraram-se in vacuo para proporcionar a hidroxilamina livre 17,3 na forma de um óleo cor de couro claro (4,50 g, 100%) que se utilizou sem purificação adicional.

Converteu-se a hidroxilamina 17.3 (0,50 g, 2,4 mmole) no composto do título por tratamento com isocianato de trimetilsililo (0,63 ml) seguido do procedimento descrito no exemplo 1. A recristalização a partir de THF/hexanos proporcionou o composto desejado (0,38 g, 67%) na forma de um sólido incolor. p.f. = 140-141°C, ^1H RMN (300 MHz, dmsO-d_6) 9,28 (s, 1H), 7,14 (AB, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (AB, J = 8,5 Hz, 2H), 6,23 (s largo, 2H), 3,53 (dd, J = 14,9 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 14, 6 Hz, 1H), 3,05 (hexeteto, J = 7 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,79 (septeto, J = 7 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 7 Hz, 6H); EM (DCI) ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺ = 268, ($2\text{M} + \text{H}$)⁺ = 501. [Análise calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 67,17; H, 8,86; N, 11,19. Encontrado: C, 67,08; H, 9,16; N, 11,11.]

EXEMPLO 18

N-hidroxi-N-[2-(4-benziloxi-3-clorofenil)etil] ureia
(Fórmula 1, Z = 2-(4-benziloxi-3-clorofenil)etilo,
 $\text{R}_1 = \text{NH}_2$, M = H, Y = O)

Prepara-se o composto anterior pelo processo do exemplo 16 excepto que se utiliza benzofenaco em vez de indometacina.

EXEMPLO 19

N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)propil] ureia
(Fórmula 1, Z = 1-(4-(2'-metilpropil)fenil)propilo,
 $\text{R}_1 = \text{NH}_2$, M = H, Y = O)

Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 1 excepto que se utiliza butibufeno em vez de ibuprofeno.

EXEMPLO 20

N-hidroxi-N-[2-(4-(2-metilpropil)fenil)butil] ureia
(Fórmula 1, Z = 2-(4-(2-metilpropil)fenil)butilo,
 $R_1 = NH_2$, M = H, Y = O)

Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 17 excepto que se utiliza butibufeno em vez de ibuprofeno.

EXEMPLO 21

N-hidroxi-N-(fluoren-2-il)etil ureia
(Fórmula 1, Z = fluoren-2-iletilo,
 $R_1 = NH_2$, M = H, Y = O)

Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 1 excepto que se utiliza cicloprofeno em vez de ibuprofeno.

EXEMPLO 22

N-hidroxi-N-[2-(N-cinnamoil-5-metoxi-2-metil-[1H]-indol-3-il)-etil] ureia (Fórmula 1, Z = 2-(N-cinnamoil)-5-metoxi-2-metil-[1H]-indol-3-il)etilo,
 $R_1 = NH_2$, M = H, Y = O)

Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 16 excepto que se utiliza cinmetacina em vez de indometacina.

EXEMPLO 23

N-hidroxi-N-(6-cloro-5-fenilindanil)ureia
(Fórmula 1, Z = 6-cloro-5-fenilindan-1-ilo,
 $R_1 = NH_2$, M = H, Y = O)

Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 1 excepto que se utiliza clidanaco em vez de ibuprofeno.

EXEMPLO 24

N-hidroxi-N-[2-(2-(2,4-diclorofenoxifenil))etil]ureia
(Fórmula 1, Z = 2-(2-(2,4-diclorofenoxifenil))etilo,
 $R_1 = NH_2$, M = H, Y = O)

Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 16 excepto que se utiliza fenclofenaco em vez de indometacina.

EXEMPLO 25

N-hidroxi-N-(4-fenoxifenil)etil-ureia
(Fórmula 1, Z = (4-fenoxifenil)etilo,
 $R_1 = NH_2$, M = H, Y = O)

Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 1 excepto que se utiliza fenoprofeno em vez de ibuprofeno.

EXEMPLO 26

N-hidroxi-N-(3-fenilbenzo[b]furan-7-il)etil-ureia
(Fórmula 1, Z = 3-fenilbenzo[b]furan-7-il)etilo,,
 $R_1 = NH_2$, M = H, Y = O)

Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 1 excepto que se utiliza furaprofeno em vez de ibuprofeno.

EXEMPLO 27

N-hidroxi-N-[2-(2,3-di-hidro-2-etilbenzo[b]furan-5-il)-etil]-
-ureia (Fórmula 1, Z = 2-(2,3-di-hidro-2-etil-benzo[b]furan-5-
-etilo, $R_1 = NH_2$, M = H, Y = O)

Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo 16 excepto que se utiliza furofenaco em vez de indometacina.

EXEMPLO 28

N-hidroxi-N-(4-(N-1,3-di-hidro-1-oxo-iso-indolil)fenil)etil-ureia
(Fórmula 1, Z = 4-(N-1,3-di-hidro-1-oxo-iso-indolil)fenil)etilo,
 $R_1 = NH_2$, M = H, Y = O)

Prepara-se o composto nomeado acima pelo processo do exemplo

1 excepto que se utiliza indoprofeno em vez de ibuprofeno.

EXEMPLO 29

N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etil]tio-ureia
(Fórmula 1, Z = 1-(4-(2-metilpropil)fenil)etilo,
 $R_1 = NH_2$, M = H, Y = S)

Prepara-se o composto do título pelo processo do exemplo 1. Assim, tratou-se a hidroxilamina 1.4 (0,25 g, 1,3 mmol) com isotiocianato de trimetilsililo (0,34 g, 2,56 mmol) em THF (10 ml) a 23°C. Processando a mistura reaccional como se descreveu no exemplo 1, a purificação cromatográfica (30 g de sílica gel, acetato de etilo 35%/hexanos) e a recristalização a partir de éter/hexanos proporcionaram o composto do título (70 mg, 22%) na forma de um sólido incolor. p.f. = 153,5-154,5°C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- $-d_6$) δ 9,59 (s largo, 1H), 7,7 (s largo, 1H), 7,37 (s largo, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,53 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,81 (noneto largo, J = 7,0 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 7,0 Hz, 6H); EM (M+H)⁺ = 253. Análise calc. para C₁₃H₂₀N₂OS: C, 61,87; H, 7,99; N, 11,10; Encontrado: C, 62,05; H, 8,02; N, 11,12.

EXEMPLO 30

Etoxicarbamato de N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etilo]
(Fórmula 1, Z = 1-(4-(2-metilpropil)fenil)etilo,
 $R_1 = OEt$, M = H, Y = O)

Preparou-se o composto do título pelo processo do exemplo 1. Assim, trataram-se a hidroxilamina 1.4 (0,25 g, 1,3 mmol) e trietilamina (0,23 ml, 1,7 mmol) em éter (10 ml), com cloroformato de etilo (0,14 ml, 1,42 mmol) a 0°C. Processando a mistura reaccional como se descreveu no exemplo 1 e a purificação cromatográfica (30 g de sílica gel, acetato de etilo 10%/hexanos), proporcionou o composto do título (181 mg, 53%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- $-d_6$) δ 9,19 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,18 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,06 (dq, J = 2,0, 7,0, 7,0, 7,0 Hz, 2H), 2,41 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,81 (no-

neto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H; EM (M+H)⁺ = 266. EMAR calc. para C₁₅H₂₃NO₃: P.M. = 265,1677; Encontrado: P.M. = 265,1669.

EXEMPLO 31

Tioetilcarbamato de N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etilo] (Fórmula 1, Z = 1-(4-(2-metilpropil)fenil)etilo,

R₁ = SEt, M = H, Y = O)

Preparou-se o composto do título pelo processo do exemplo 1. Assim, trataram-se a hidroxilamina 1.4 (0,25 g, 1,3 mmol) e trietilamina (0,23 ml, 1,7 mmol) em éter (10 ml), com formato de clorotioetilo (0,18 g, 1,42 mmol) a 0°C. Processando a mistura reaccional como se descreveu no exemplo 1, a recristalização a partir de hexanos proporcionou o composto do título (165 mg, 45%) na forma de um sólido incolor. p.f. = 82,5-84,5°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s largo, 1H), 7,21 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,42 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,70 (dq, $J = 2,0, 7,0, 7,0, 7,0$ Hz, 2H), 2,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,81 (noneto largo, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,86 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H; EM (M+H)⁺ = 282. Análise calc. para C₁₅H₂₃NO₂S: C, 64,02; H, 8,24; N, 4,98; Encontrado: C, 63,96; H, 8,16; N, 4,94.

EXEMPLO 32

N-hidroxi-N-[2-(N-(4-clorobenzoil)5-metoxi-2-metil-[1H]-indol-3-il)etil]-N'-metilureia (Fórmula 1, Z = 2-(N-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-[1H]-indol-3-il)etilo, R₁ = NHMe, M = H, Y = O)

Preparou-se o composto do título pelo processo do exemplo 1. Assim, tratou-se a hidroxilamina 16.3 (0,60 g, 1,67 mmol) com isocianato de N-metilo (0,15 ml, 2,51 mmol) em THF seco (7 ml). O processamento da mistura reaccional como se descreveu no exemplo 1, a recristalização a partir de THF/hexanos proporcionou o composto do título (300 mg, 43%) na forma de um sólido amarelo desmaiado. p.f. = 172-173,5°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 7,68 (AB, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,63 (AB, $J = 9$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,89 (q, $J = 5,0$ Hz,

1H), 6,72 (dd, J = 9, 2,5 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,52 (t largo, J = 7,5 Hz, 2H), 2,86 (t largo, J = 7,5 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H); EM (DCI) (M+H)⁺ = 416, (M+NH₄)⁺ = 433; Análise calc. para C₂₁H₂₂N₃O₄Cl: C, 60,65; H, 5,33; N, 10,10. Encontrado: C, 60,93; H, 5,39; N, 9,95.

EXEMPLO 33

Inibição da 5-lipoxigenase in vitro

Avaliou-se o efeito in vitro dos compostos do presente invento sobre a actividade da 5-lipoxigenase, utilizando o sobrenadante de 20000xg de células RBL-1 homogeneizadas de uma maneira similar à descrita por Dyer e colaboradores em Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 43:1462A (1984). Calcularam-se valores de IC₅₀ (i.e., concentrações dos compostos que produziram 50% de inibição da enzima) por análise de regressão linear de gráficos de percentagem de inibição versus log da concentração do inibidor. Os valores assim encontrados estão na tabela 1, abaixo, e demonstram o nível inesperadamente elevado de inibição da lipoxigenase produzida pelos compostos do presente invento.

Tabela 1

<u>Exemplo</u>	<u>IC₅₀ (10⁻⁶M)</u>
1	0,64
2	0,43
3	0,70
4	0,60
5	0,70
16	0,40
17	0,20
29	<0,40
30	<0,40
31	0,20
32	0,20

EXEMPLO 34

Inibição in vivo da biossíntese do leucotrieno

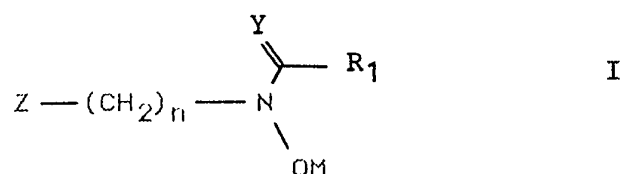
Avaliou-se a inibição in vivo da biossíntese do leucotrieno pelos compostos do presente invento, da maneira seguinte. Determinou-se o efeito dos compostos após administração oral, utilizando um modelo de anafilaxia peritoneal de ratazana de uma maneira similar à descrita por Young e colaboradores em Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 44:1185 (1985). De acordo com este modelo injectaram-se ratazanas intraperitonealmente (IP) com anti-corpo de coelho para albumina de soro bovino (BSA) e três horas mais tarde injectaram-se IP com BSA para induzir uma resposta antigénio-anticorpo. Sacrificaram-se as ratazanas 15 minutos após este desafio e recolheram-se os fluídos peritoneais e analisaram-se quanto aos níveis de leucotrieno. Administraram-se os compostos de teste por alimentação forçada (PO), uma hora antes do desafio com antigénio. Determinaram-se os valores da percentagem de inibição comparando o grupo de tratamento com a média do grupo de controlo. Os resultados deste ensaio, mostrados abaixo na tabela 2, demonstram que os compostos deste invento são oralmente eficazes na prevenção da biossíntese de leucotrienos in vivo.

Tabela 2

<u>Exemplo</u>	<u>Inibição in vivo da biossíntese do leucotrieno</u>
2	66% a 200 µmol/kg PO
3	39% a 200 µmol/kg PO
5	62% a 200 µmol/kg PO
32	42% a 200 µmol/kg PO

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de um composto de fórmula estrutural I



na qual R_1 é seleccionado entre

(1) hidrogénio;

(2) $-\text{NR}_2\text{R}_3$, $-\text{OR}_2$ ou $-\text{SR}_2$ em que R_2 e R_3 são seleccionados, independentemente um do outro, entre

hidrogénio,
alquilo e
alquilarilo; e

(3) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilalquilo ou cicloalquilo, opcionalmente substituídos, sendo os substituintes opcionais um ou mais grupos seleccionados, entre

alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$,
halo,
ciano,
amino,
carboxi,
 $-\text{COX}$,
 $-\text{OCOX}$ e
 $-\text{NHCOX}$

onde X é seleccionado entre
alcoxi,
amino,

alquilamino,
dialquilamino,
alquilo e
arilo;

Y é seleccionado entre enxofre e oxigénio;

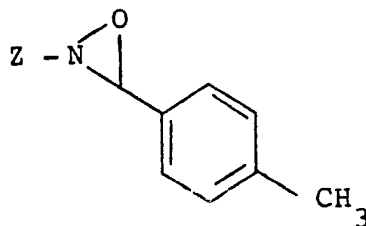
n é um número inteiro seleccionado entre 0 e 1;

M é hidrogénio, um catião farmacêuticamente aceitável, ou um grupo metabolicamente clivável; e

Z é um resíduo de uma droga anti-inflamatória não esteróide, de forma geral Z-COOH; ou de um seu sal, farmacêuticamente aceitável caracterizado por compreender os passos de:

A) quando n é zero

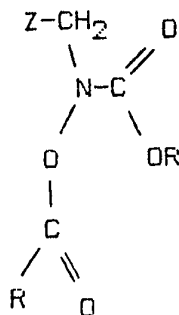
- (a) converter uma droga anti-inflamatória, não esteróide de fórmula Z-COOH no isocianato correspondente de fórmula Z-N=C=O;
- (b) hidrolizar o produto isocianato do passo (a) de modo a produzir a amina correspondente, Z-NH₂;
- (c) converter o produto amina do passo (b) num composto imina de estrutura Z-N=C-C₆H₄-PCH₃ por reacção com p-anisalaldeído;
- (d) oxidar o produto imina do passo (c) de modo a produzir um composto oxaziridina de fórmula



- (e) reagir o produto oxaziridina do passo (d) com hidro-
xilamina ou com um seu sal de modo a produzir um
produto hidroxilamina de fórmula $Z-NHOH$;
- (f) converter o produto hidroxilamina do passo (e) num
composto de fórmula estrutural I, acima,
em que R_1 é hidrogénio por reacção com alcoxiforma-
to;
em que R_1 é amino por reacção com trimetilsililiso-
cianato;
em que R_1 é alquilamino por reacção com um alquili-
socianato,
em que R_1 é alcoxí por reacção com alcoxicarbonato,
em que R_1 é alquilo, alcenilo, arilalquilo, cicloal-
quilo, ou um seu derivado substituído, por
reacção com o cloreto de ácido de alquilo, de
alcenilo, de arilalquilo ou de cicloalquilo,
correspondente; ou

B) quando n é um

- (a) reduzir uma droga anti-inflamatória, não esteróide de
fórmula $Z-COOH$ ao álcool correspondente de fórmula
 $Z-CH_2-OH$;
- (b) converter o produto álcool do passo (a) num composto
N,O-bis-acil-hidroxilamina de fórmula



na qual R é terc-butilo;

- (c) converter o produto N,O-bis-acil-hidroxilamina do passo
(b) na hidroxilamina correspondente $Z-NHOH$; e

- (d) converter o produto hidroxilamina do passo (c) num composto de fórmula estrutural I, acima,
em que R_1 é hidrogénio por reacção com alcoxiformato;
em que R_1 é amino por reacção com trimetilsililisocianato;
em que R_1 é alquilamino por reacção com um alquilisocianato,
em que R_1 é alcoxi por reacção com alcóxicarbonato,
em que R_1 é alquilo, alcenilo, arilalquilo, cicloalquilo, ou um seu derivado substituído, por reacção com o cloreto de ácido de alquilo, de alcenilo, de arilalquilo ou de cicloalquilo, correspondente.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_1 ser seleccionado entre amino, metilamino, fenilamino, metilo, etoxi e terc-butiltiol.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Y ser oxigénio.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Z ser seleccionado entre benoxaprofeno, benzofenaco, ácido buclóxico, butibufeno, carprofeno, cicloprofeno, cinmetacina, clidanaco, clopiraco, diclofenaco, etodolaco, fenbufeno, fenclofenaco, fencloraco, fenoprofeno, fentiazaco, flunoxaprofeno, furoprofeno, furobufeno, furofenaco, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepaco, cetoprofeno, lonazolaco, metiazínico, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, oxepinaco, piroprofeno, pirazolaco, ácido protizínico, sulindaco, suprofeno, ácido tiaprofénico, tolmetina, e zomepiraco.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser seleccionado entre o grupo consistindo em:

N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etil]-ureia,
N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-ureia,
N'-metil-N-hidroxi-N-1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etil-ureia,
N'-metil-N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-ureia,

N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-acetamida,
Sal de potássio da N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil
-acetamida,
Sal de potássio da N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil
-ureia,
Etotoxicarbamato de N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilo,
Terc-butiltiolcarbamato de N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-
-2-il)etilo,
N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-tio-ureia,
N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-N'-fenil-ureia,
N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-N'-benzil-ureia,
N-benzoiloxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-ureia,
N-trimetilsililoxi-N-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)etil-ureia,
N-hidroxi-N-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil-tioacetamida,
N-hidroxi-N-[2-(N-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-[1H]-
-indol-3-il)etil]-ureia,
N-hidroxi-N-[2-(4-(2-metilpropil)fenil)propil]-ureia,
N-hidroxi-N-[2-(4-benziloxi-3-clorofenil)etil]-ureia,
N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)propil]-ureia,
N-hidroxi-N-[2-(4-(2-metilpropil)fenil)butil]-ureia,
N-hidroxi-N-fluoren-2-iletíl ureia,
N-hidroxi-N-[2-(N-cinamoil-5-metoxi-2-metil-[1H]-indol-3-
-il)etil]-ureia,
N-hidroxi-N-(6-cloro-5-fenilindanil)-ureia,
N-hidroxi-N-[2-(2-(2,4-diclorofenoxifenil))etil]-ureia,
N-hidroxi-N-(4-fenoxifenil)etil-ureia,
N-hidroxi-N-(3-fenilbenzo[b]furan-7-il)etil-ureia,
N-hidroxi-N-[2-(2,3-di-hidro-2-etilbenzo[b]furan-5-il)-e-
til]-ureia,
N-hidroxi-N-(4-(N-1,3-di-hidro-1-oxo-iso-indolil)fenil)e-
til-ureia,
N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etil]-tioureia,
Etotoxicarbamato de N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)-
etilo],
Tioetilcarbamato de N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)-
etilo],
N-hidroxi-N-[2-(N-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-[1H]-
-indol-3-il)etil]-N'-metil-ureia,

N-hidroxi-N-[1-(4-(2'-metilpropil)fenil)etil]-ciclopropil-carboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-ciclo-hexil-carboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-butenilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-metoxicarbonil-ciclo-hexilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-carboxi-ciclo-hexilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-cloro-ciclo-hexilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-ciano-ciclo-hexilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-acetoxi-ciclo-hexilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-amino-ciclo-hexilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-metoxi-ciclo-hexilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-2'-metilpropil)fenil)etil]-4-acetamido-ciclo-hexilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-benzilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-metoxicarbonil-benzilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-carboxi-benzilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-cloro-benzilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-ciano-benzilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-acetoxi-benzilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-amino-benzilcarboxiamida,

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-metoxi-benzilcarboxiamida, e

72 425

4804.PG.01

-45-

N-hidroxi-N-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]-4-acetamido-
-benzilcarboxiamida.

Os seus sais, ésteres e pró-drogas farmacêuticamente
aceitáveis.

6 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica,
caracterizado por compreender a associação de uma quantidade te-
rapeuticamente eficaz de um composto preparado de acordo com a
reivindicação 1, com um transportador farmacêuticamente aceitável.

Lisboa,

18. MAR 1991

Por ABBOTT LABORATORIES

- O AGENTE OFICIAL -

