



(I D) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 90719 B

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

C07D495/06 A C07F009/547 B

A61K031/55 B C07D495/06 C

C07D333:00 C C07D223:00 C

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.06.01

(30) *Prioridade:* 1988.06.01 US 201004

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.12.29

(45) *Data e BPI da concessão:*
05/94 1994.05.16

(73) *Titular(es):*

SMITHKLINE BECKMAN CORPORATION
ONE FRANKLIN PLAZA PHILADELPHIA, PA 19130
US

(72) *Inventor(es):*

JOHN JOSEPH LAFFERTY US
ROBERT MICHAEL DEMARINIS US
DINUBHAI HIMATLAL SHAH US

(74) *Mandatário(s):*

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE 2-ETENIL-3,4,6,8-TETRA-HIDROTIENO-4,3,2-EFI-3I BENZAZEPINAS SUBSTITUÍDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE AS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 90 719

REQUERENTE: SMITHKLINE BECKMAN CORPORATION, norte-americana, industrial, com sede em One Franklin Plaza, P.O.Box 7929, Philadelphia, PA 19101, Estados Unidos da América.

EPÍGRAFE: " PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE 2-ETENIL-3,4,5, 6-TETRA-HIDROTIENO[4,3,2-ef]/[3]BENZAZEPI-NAS SUBSTITUÍDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEÚTICAS QUE AS CONTEM "

INVENTORES: John Joseph Lafferty, Robert Michael Demari - nis e Dinubhai Himatlal Shah.

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 com o nº 07/201.004 em 01 de Junho de 1988.

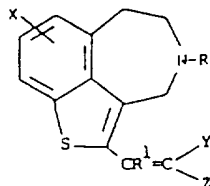
"Processo de preparação de 2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepinas substituídas e de composições farmacêuticas que as contêm"

para que

SMITHKLINE BECKMAN CORPORATION, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo para a preparação de antagonistas de alfa-adrenoceptores de fórmula:

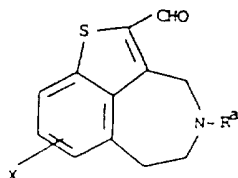


(I)

que são úteis para produzir antagonismo dos α -adrenoceptores, bem como de composições farmacêuticas que incluem estes antagonistas.

O processo compreende:

(a) a reacção de um composto de fórmula (9):



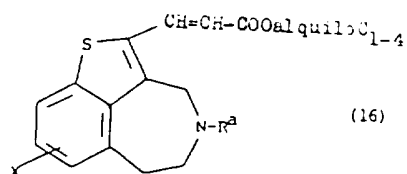
(9)

$\oplus \ominus$
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \ominus \end{array} \oplus$
 com $\text{Ph}_3\text{P}-\text{C}_{1-4}\text{YZ}$ ou com $(\text{alcoxi } \text{C}_{1-4})_2-\text{P}-\text{C}_{1-4}\text{YZ M}$, ou

-2-

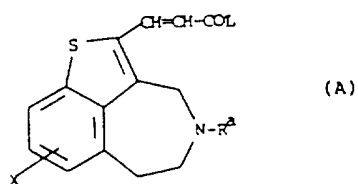
(b) a reacção de um composto de fórmula (9) como anteriormente definido com um dialquil fosfonoacetaldeído dialquil acetal, seguida de hidrólise ácida, ou

(c) a hidrólise de um composto de fórmula (16)



ou

(d) a reacção de um composto de fórmula (A)



MEMÓRIA DESCRITIVA

Âmbito do invento

Este invento refere-se ao processo de preparação de novos compostos etenil-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina substituídos em 2-, que são antagonistas do receptor α -adrenérgico.

Antecedentes do invento

O sistema nervoso autonómico está separado nos sistemas nervosos adrenérgico e colinérgico.

A norepinefrina, o neurotransmissor do sistema nervoso adrenérgico, exerce a sua actividade por interacção com receptores (receptores adrenérgicos) nos órgãos efectores ou nas terminações nervosas. Os receptores adrenérgicos são de dois tipos primários: α e β . Baseados na selectividade dos receptores para as séries de agonistas e antagonistas, os receptores α -adrenérgicos foram divididos em subtipos α_1 e α_2 .

Uma grande quantidade de provas experimentais confirma agora o parecer de que o subtipo α_2 é uma classe de receptor adrenérgico heterogénea. (Para uma revisão geral ver Timmermans e Van Zwieten, J. Med. Chem., 25, 1389 (1982)). Experiências usando 6-cloro-9-(3-metil-2-buteniloxi)-3-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina (SK&F 104078) demonstraram que os receptores adrenérgicos são heterogéneos e podem ser divididos em receptores α_2 adrenérgicos insensíveis SK&F 104078 e sensíveis a SK&F104078. Os últimos são de outro modo referidos como receptores α_2 -adrenérgicos post-juncionais ou, de preferência receptores α_3 -adrenérgicos, patente dos EUA nº. 4 683 229, 28 de Julho, 1987.

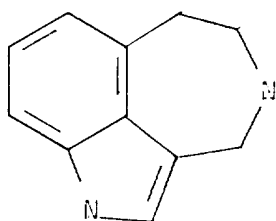
Como um dos reguladores primários do tónus vascular periférico, os receptores α -adrenérgicos, desde há muito têm sido alvos dos esforços para desenvolver agentes efectivos na mudança do tónus vascular para utilização no tratamento de doenças, tal como hipertensão, na qual alterações na resistência vascular produzem benefícios terapêuticos. Os compostos anti-hipertensores presen-

-4-

temente em uso clínico, que funcionam por meio da interacção com receptores α -adrenérgicos incluem a metildopa, clonidina e a prazosina. Os esforços para regular o tónus simpático através de interacções com receptores α -adrenérgicos resultaram em vários compostos que interagem algo selectivamente com receptores α_1 -ou α_2 -adrenérgicos. Agonistas selectivos incluem a fenilefrina e metoxamina que activam preferencialmente os receptores α_1 ; e clonidina, α -metil-norepinefrina e tramazolina que activam preferencialmente os receptores α_2 -adrenérgicos. Exemplos de antagonistas de receptores α -adrenérgicos selectivos incluem a prazosina que tem alta selectividade para receptores α_1 -adrenérgicos; e os bloqueadores α_2 -selectivos yohimbine e reserpina.

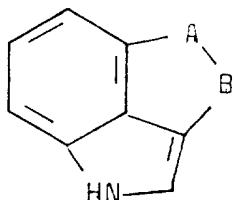
A patente dos E.U.A. nº. 4 469 634, datada de 4 de Setembro de 1984, descreve as aliloxi- e alitio-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepinas, úteis como intermediários para a preparação de resinas com afinidade para os receptores α_2 -adrenérgico e como agentes anti-hipertensores.

As patentes dos E.U.A. números 3 833 591, 3 904 645 e 3 906 000 revelam compostos substituídos da estrutura de base seguinte:



Estes compostos são úteis como agentes hipoglicémicos.

O pedido PCT número WO 87/00522 descreve uma série de 4-aminotetra-hidrobenzo[c,d]indóis e tetra-hidroazepino[3,4,5-c,d]indóis tendo como fórmula geral:



-5-

em que A-B é $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NRR})-\text{CH}_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}-\text{CH}_2$. Estes compostos são agonistas úteis como hipotensores.

Sumário do invento

O presente invento consiste na verificação de que vários compostos etenil-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina substituídos em 2-, são antagonistas do receptor α -adrenérgico. Os compostos presentemente preferidos pelo invento incluem:

7-cloro-2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina;

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo;

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-metil-2-propenoato de etilo;

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenamida;

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-N-metil-2-propenamida;

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-N,N-dimetil-2-propenamida;

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propen-1-ol;

7-cloro-2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina;

(E/Z)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-fenil-2-propenoato de etilo;

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-fenil-2-propenonitrilo;

7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metil-2-(1-metiletenil)tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina; ou

7-cloro-2-propenil-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina;

-6-

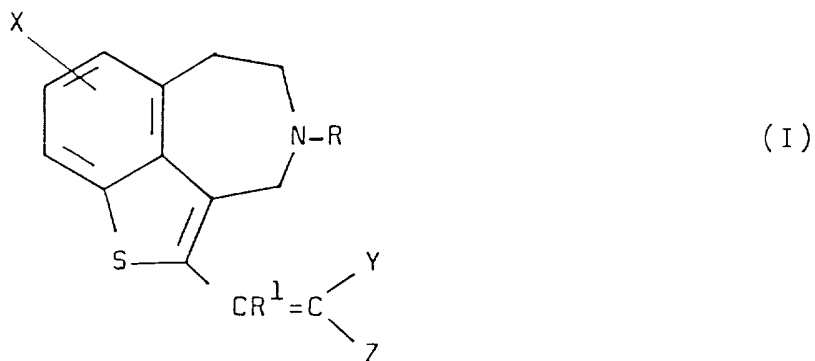
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Num aspecto adicional do invento são fornecidos métodos de antagonizar receptores α -adrenérgicos em mamíferos, incluindo humanos, que compreendem a administração interna a um sujeito, em necessidade de tal antagonismo de uma quantidade efectiva de um composto etenil-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina substituído em 2-.

Incluídas no presente invento estão composições farmacêuticas que incluem compostos úteis no método do invento e um veículo farmacêuticamente aceitável. De preferência, estas composições são utilizadas para produzir antagonismo do receptor α -adrenérgico e contêm uma quantidade efectiva de compostos úteis aos métodos do invento.

Descrição detalhada do invento

Os compostos de acordo com o presente invento que são antagonistas do receptor α -adrenérgico, são representados pela fórmula seguinte (I):



em que:

X é H, Cl, Br, F, I, CF₃, alquilo C₁₋₆, COR¹⁰, CO₂R¹⁰, CONR¹⁶R¹¹, CN, NO₂, NR¹²R¹³, OR¹², S-alquilo C₁₋₄, S(CH₂)₀₋₆ arilo, SCF₃, ou qualquer sua combinação acessível até três substituintes;

R é H, alquilo C₁₋₆ ou alcenilo C₃₋₅;

R¹ é H ou alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ é alquilo C₁₋₆ ou (CH₂)₀₋₆ arilo;

-7-

R^{11} e R^{16} são, independentemente um do outro, H, alquilo C_{1-6} ou $(CH_2)_{0-6}$ arilo;

R^{12} é H, alquilo C_{1-6} , COR^{14} ou SO_2R^{15} ;

R^{13} é H ou alquilo C_{1-6} ;

R^{14} e R^{15} são, independentemente um do outro, alquilo C_{1-6} ou $(CH_2)_{0-6}$ arilo;

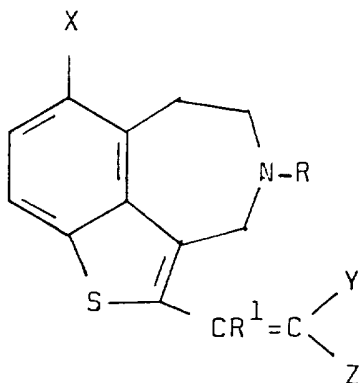
Y e Z, independentemente um do outro, são H, NO_2 , alquilo C_{1-6} , CH_2CH_2OH , CN, CH_2OR^2 , CH_2SR^2 , COR^2 , CO_2R^2 , $CONR^3R^4$, $SO_2NR^3R^4$, SO_3R^2 , SO_2R^5 , SOR^5 , $P(O)(OR^3)(OR^4)$, $P(O)R^5(OR^3)$, $P(O)R^5R^6$, $P(O)(OR^2)NR^3R^4$, $P(O)(NR^3R^4)_2$, $P(O)R^5(NR^3R^4)$, halo, CF_3 , ou $(CH_2)_{0-6}$ arilo;

R^2 , R^3 e R^4 são, independentemente uns dos outros, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{3-5} ou $(CH_2)_{0-6}$ arilo; e

R^5 e R^6 são, independentemente um do outro, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{3-5} ou $(CH_2)_{0-6}$ arilo ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Como utilizado aqui, alquilo C_{1-6} significa alquilo linear ou ramificado de um a seis átomos de carbono, alcenilo C_{3-5} significa uma cadeia alcenilo linear ou ramificada tendo 3 a 5 átomos de carbono, arilo significa um grupo fenilo que é não substituído ou é substituído uma ou duas vezes por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, CF_3 ou CN e "qualquer sua combinação acessível" significa qualquer combinação de mais de três substituintes na porção fenilo que é acessível por síntese química e estável.

A Fórmula (Ia) inclui os compostos presentemente preferidos:



(Ia)

-8-

em que:

X é H, Cl, Br, F, I, CF_3 , alquilo C_{1-6} , COR^{10} , CO_2R^{10} , $\text{CONR}^{16}\text{R}^{11}$, CN, NO_2 , $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, OR^{12} , S-alquilo C_{1-4} , $\text{S}(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo ou SCF_3 ;

R é H, alquilo C_{1-6} ou alcenilo C_{3-5} ;

R^1 é H ou alquilo C_{1-6} ;

R^{10} é alquilo C_{1-6} ou $(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo;

R^{11} e R^{16} são, independentemente um do outro, H, alquilo C_{1-6} ou $(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo;

R^{12} é H, alquilo C_{1-6} , COR^{14} ou SO_2R^{15} ;

R^{13} é H ou alquilo C_{1-6} ;

R^{14} e R^{15} são, independentemente um do outro, alquilo C_{1-6} ou $(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo;

Y e Z são independentemente H, NO_2 , alquilo C_{1-6} , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CN, CH_2OR^2 , CH_2SR^2 , COR^2 , CO_2R^2 , CCNR^3R^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, SO_3R^2 , SO_2R^5 , SOR^5 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^3)(\text{OR}^4)$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^5(\text{OR}^3)$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^2)\text{NR}^3\text{R}^4$, $\text{P}(\text{O})(\text{NR}^3\text{R}^4)_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^5(\text{NR}^3\text{R}^4)$, halo, CF_3 ou $(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo;

R^2 , R^3 e R^4 são, independentemente uns dos outros, H, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{3-5} ou $(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo; e

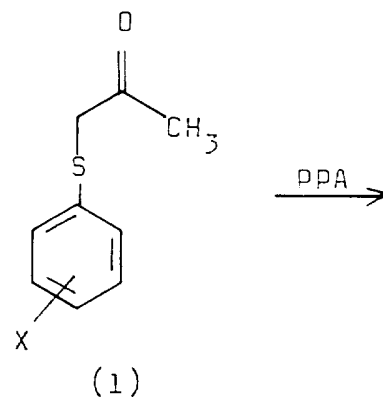
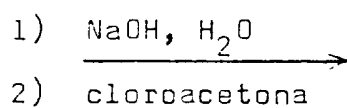
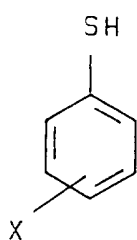
R^5 e R^6 são, independentemente um do outro, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{3-5} ou $(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os compostos de Fórmula (I) são preparados pelas vias sintéticas mostradas nos Esquemas I a III. Nos Esquemas I a III, R^3 , R^4 , X, Y e Z são definidos como na Fórmula (I).

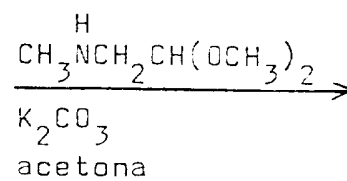
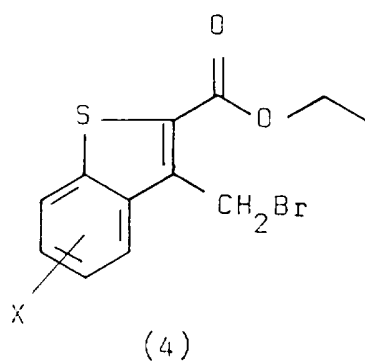
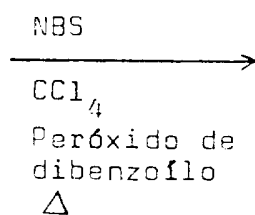
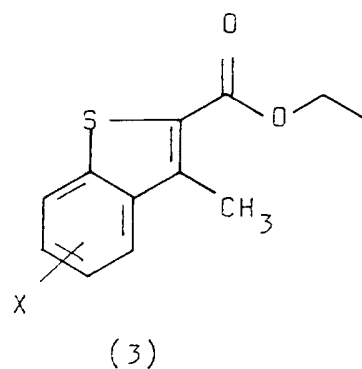
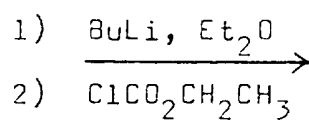
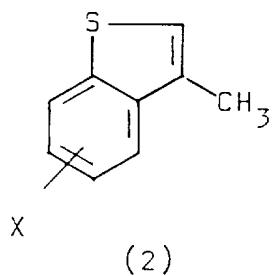
-9-

ESQUEMA I

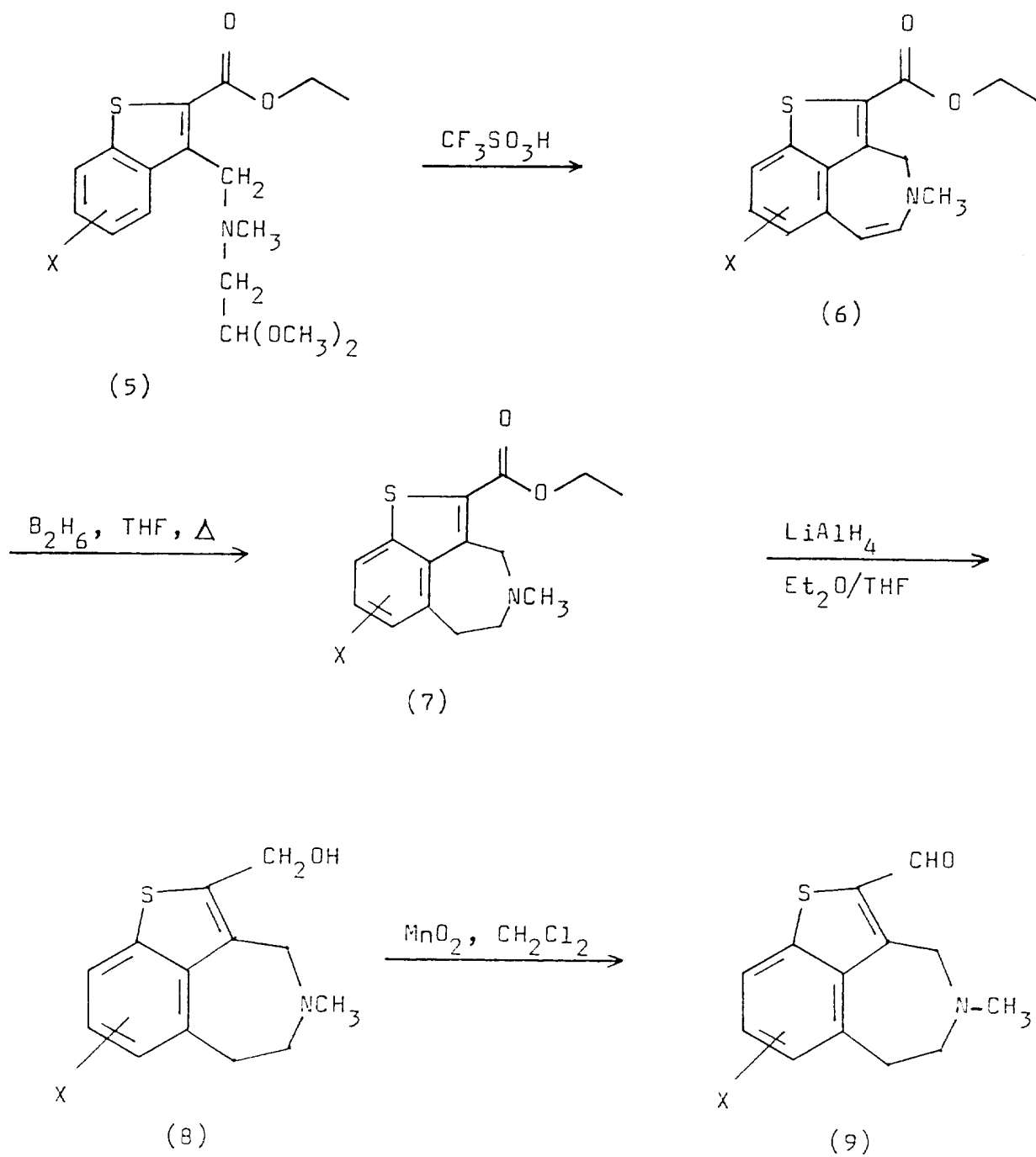
Método A



PPA



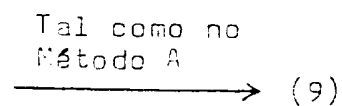
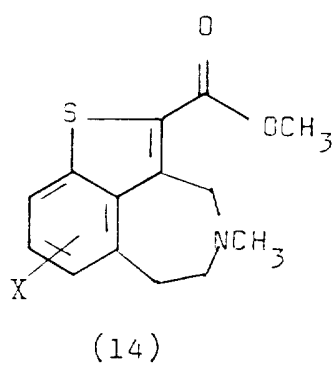
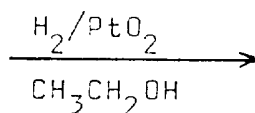
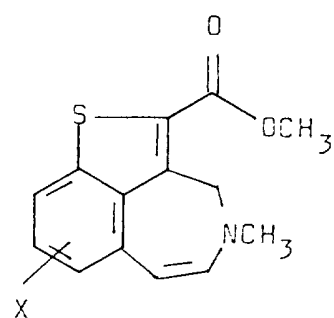
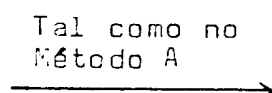
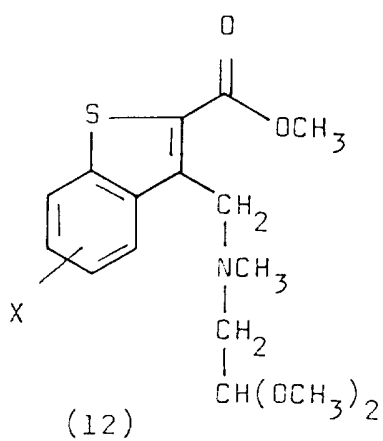
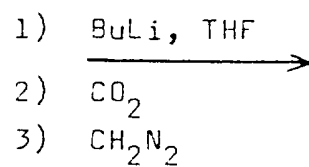
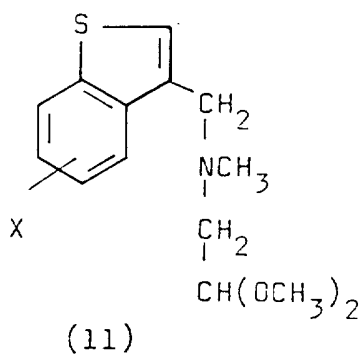
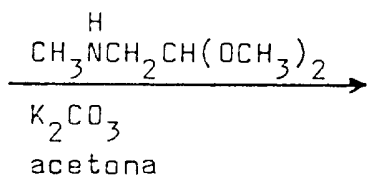
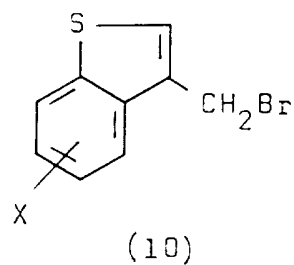
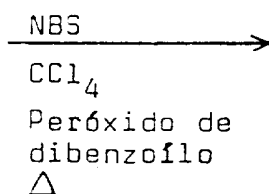
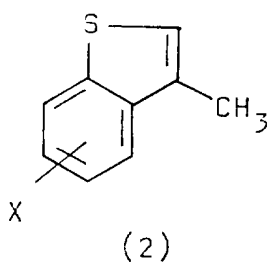
-10-

ESQUEMA I (continuação)

-11-

ESQUEMA I (continuação)

Método B



-12-

O Esquema I, Método A, mostra a síntese dos compostos afins de Fórmula (I), em que o substituinte na posição 2- é CO_2CHCH_3 , CHO e CH_2OH , que são úteis como intermediários na síntese dos compostos de fórmula (I). De acordo com o Esquema I, tiofenol ou um tiofenol substituído é tratado com uma base tal como hidróxido de sódio num solvente adequado, tal como água. Os tiofenolatos de sódio resultantes são aquecidos de 0°C a 75°C , de preferência 25°C , com uma haloacetona, de preferência cloroacetona, para produzir (feniltio)propanonas (1). Os compostos de fórmula (2) benzo[b]-tiofeno substituídos são preparados por tratamento dos compostos de fórmula (1) com um ácido forte, de preferência ácido polifosfórico (APP), a uma temperatura de 0°C a 175°C , de preferência de 25°C a 130°C .

Os compostos de fórmula (2) são tratados com uma base forte, de preferência butil-lítio, num solvente inerte, de preferência éter etílico, a uma temperatura adequada, de preferência 0°C e depois com um cloroformato de alquilo, de preferência cloroformato de etilo, a uma temperatura adequada, de preferência 0°C , para produzir os compostos de fórmula (3).

Os compostos de fórmula (3) são tratados com um agente halogenante de preferência N-bromo-succinimida (NBS), e um iniciador, de preferência peróxido de dibenzóilo, num solvente orgânico inerte, de preferência tetracloreto de carbono (CCl_4), de preferência a refluxo, para produzir os compostos de fórmula (4). Os compostos de fórmula (5) são preparados por dissolução dos compostos de fórmula (4) num solvente orgânico, tal como acetona e adicionando uma base adequada, de preferência carbonato de potássio (K_2CO_3) e um N-(alquil C_{1-6})-aminoacetaldeído-di(alquil C_{1-4})-acetal, de preferência metilaminosacetaldeído-dimetil-acetal.

Os compostos de fórmula (5) são tratados com um ácido, de preferência ácido trifluorometanossulfônico, para produzir compostos de enamina de fórmula (6). Os compostos de fórmula (6) são tratados com um agente redutor, de preferência diborano, num solvente orgânico inerte, tal como tetra-hidrofurano, a uma temperatura adequada, tal como a refluxo, ou reduzidos cataliticamente

-13-

com um catalisador adequado, de preferência óxido de platina, num solvente adequado, de preferência etanol, para dar compostos de benzazepina de fórmula (7).

Subsequentemente, os compostos de fórmula (7) são adicionados a um agente redutor adequado, de preferência tetra-hidrato-aluminato de lítio (HAL), num solvente inerte, de preferência éter etílico, para produzir compostos de fórmula (8). Os compostos de fórmula (8) são tratados com um agente oxidante adequado, de preferência dióxido de magnésio, num solvente inerte, de preferência diclorometano, para dar compostos de benzazepina-2-carboxaldeído de fórmula (9).

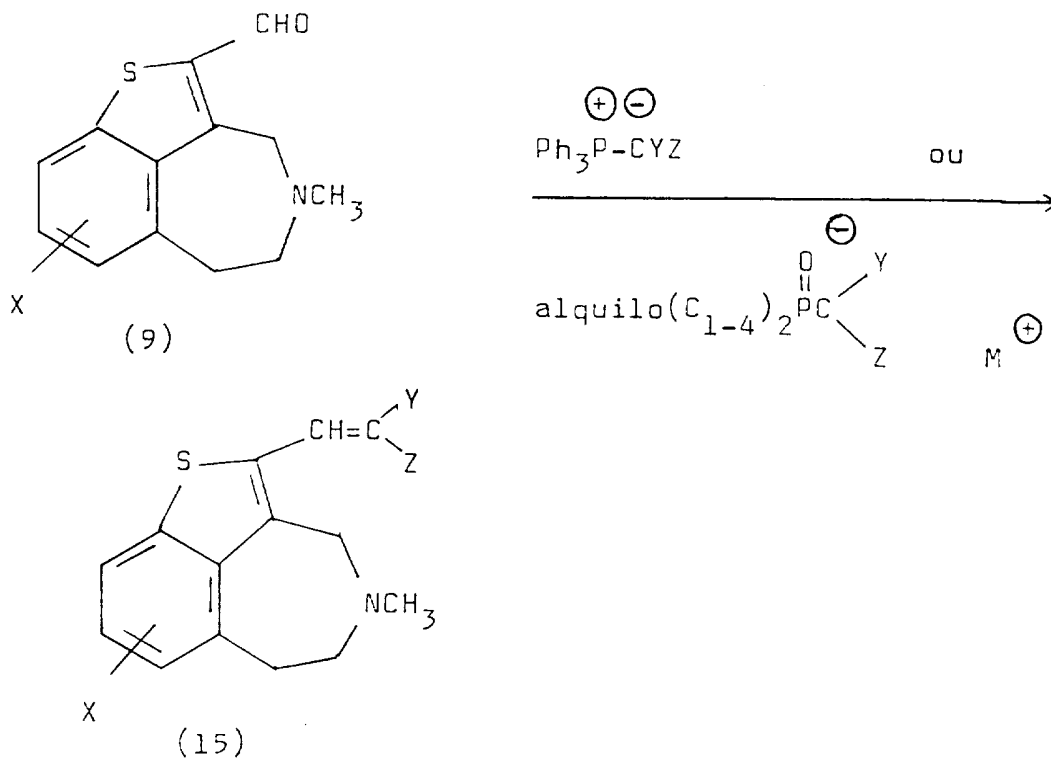
O Esquema I, Método B, mostra a síntese alternativa dos compostos afins da Fórmula I, em que o substituinte na posição 2-é CO_2CH_3 . Os compostos de fórmula (2) são tratados com um agente de halogenação, de referência N-bromossuccinimida (NBS) e um iniciador, de preferência peróxido de dibenzoflo, num solvente orgânico inerte, de preferência tetracloreto de carbono (CCl_4), de preferência a refluxo para produzir os compostos de fórmula (10).

Os compostos de fórmula (11) são preparados dissolvendo os compostos de fórmula (10) num solvente orgânico, tal como acetona, e adicionando uma base adequada, de preferência carbonato de potássio (K_2CO_3) e um N-(alquil C_{1-6})-aminoacetaldeído-di(alquil C_{1-4})acetal de preferência metilaminoacetaldeído-dimetil-acetal.

Os compostos de fórmula (11) são tratados com uma base forte, de preferência butil-lítio, num solvente inerte, de preferência éter etílico, a uma temperatura adequada, de preferência -30°C , e depois com dióxido de carbono para produzir ácidos carboxílicos que são tratados com um agente alquilante, tal como diazometano, num solvente inerte, tal como éter etílico, para dar compostos de fórmula (12).

Os compostos de fórmula (12) são convertidos nos compostos de fórmula (13), fórmula (14), fórmula (8) e fórmula (9) como foi descrito para o Método A.

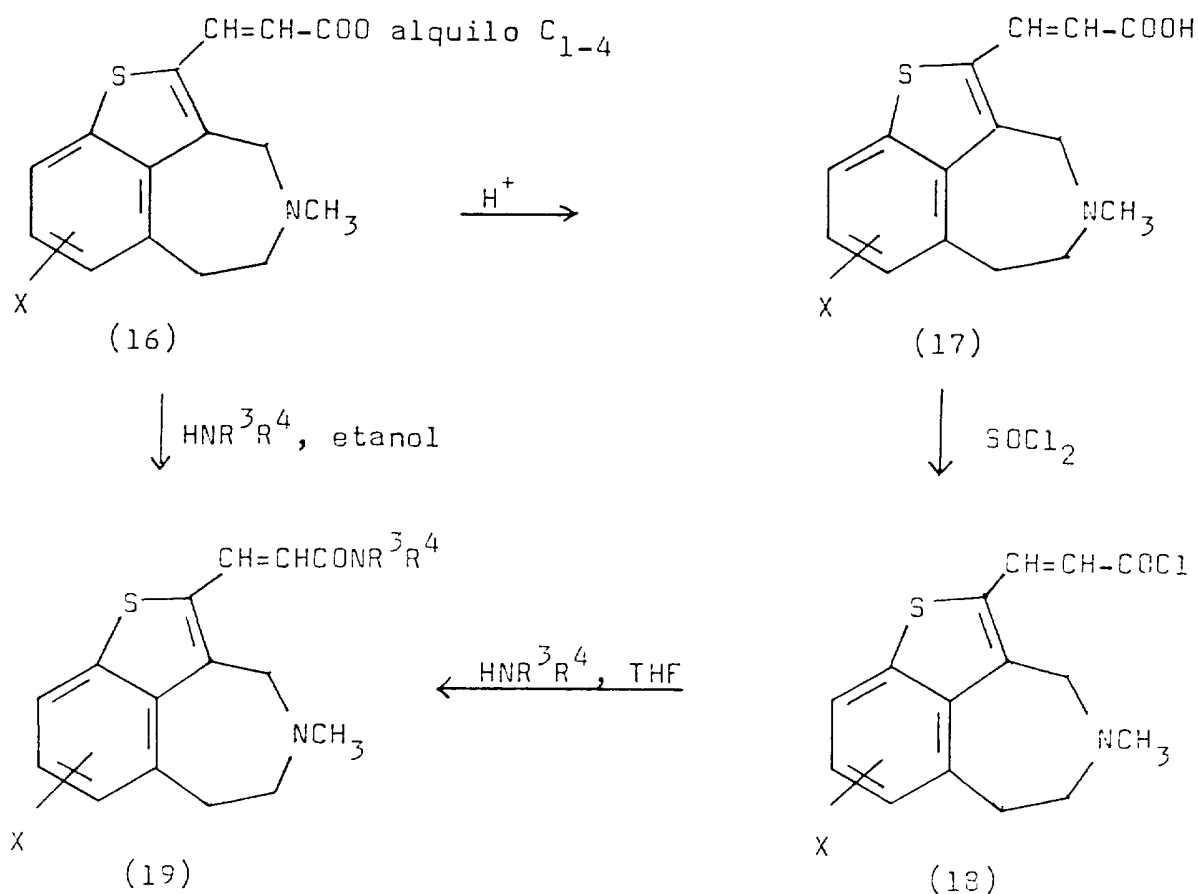
-14-

ESQUEMA II

O Esquema II mostra a formação dos compostos de fórmula (15), os quais são compostos de Fórmula (I), excepto aqueles em que o substituinte na posição 2- é $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, ou $-\text{CH}=\text{CHCONR}^3\text{R}^4$. No Esquema II, X é tal como definido na Fórmula (I). Os compostos de partida no Esquema II são benzazepina-2-carboxialdeídos de fórmula (9) preparados como no Esquema I. De acordo com o Esquema II, o composto de fórmula (9) é feito reagir com um fosfonato ou um sal de fosfónio, na presença de uma base adequada, de preferência hidreto de sódio, excepto quando Y ou Z é $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ em que se prefere metóxido de sódio. O fosfonato ou o sal de fosfónio é seleccionado, de modo a que Y e Z sejam iguais aos do composto de Fórmula (I) desejado. O catião metálico (M^+) associado com o fosfonato é derivado da base utilizada neste passo da síntese. Iões metálicos adequados incluem lítio, sódio e potássio.

-15-

Os compostos de Fórmula (I), em que o substituinte na posição 2- é $\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$, são preparados por um processo semelhante ao do Esquema II, reagindo o composto de fórmula (9) com um dialquil-fosfonoacetaldeído-dialquil-acetal, de preferência dietil-fosfonoacetaldeído-dietilacetal, seguido de hidrólise ácida.

ESQUEMA III

O Esquema III delinea a síntese dos compostos de Fórmula (I), em que o substituinte na posição 2- é $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ ou $\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^3\text{R}^4$. Os materiais de partida de fórmula (16) no processo do Esquema III são preparados de acordo com o Esquema II e estão incluídos dentro dos compostos de fórmula (15). Os compostos de Fórmula (17) são formados por adição de um ácido forte, de preferência uma mistura de ácidos clorídrico e acético, aos compostos de fór-

-16-

mula (16) e aquecendo a mistura a uma temperatura de aproximadamente 30°C a 70°C, de preferência 50°C. Os compostos de fórmula (18) são então preparados reagindo os compostos de fórmula (17) com um agente de halogenação adequado, de preferência cloreto de tionilo. Os compostos de fórmula (19), que são compostos de Fórmula (I) em que Y ou Z é CONR^3R^4 , são sintetizados reagindo os compostos de fórmula (18) com amoníaco ou aminas substituídas em que R^3 e R^4 são os mesmos do composto de Fórmula (I) desejado. Alternativamente, os compostos de fórmula (19) são preparados reagindo os ésteres de fórmula (16) com amoníaco ou uma amina substituída.

Os compostos de Fórmula (I), em que R^1 é alquilo C_{1-6} , são preparados reagindo os compostos de fórmula (7) ou fórmula (12) com haleto de alquil C_{1-6} magnésio, tal como brometo de metil magnésio, num solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano, seguido da reacção com cloreto de metassulfonilo na presença de uma base adequada, tal como trietilamina.

Os Esquemas I a III, delineiam a preparação dos compostos de Fórmula (I) em que R é metilo. Os compostos de Fórmula (I) em que R é diferente de metilo são formados seleccionando o N-(alquil C_{1-6})aminoacetaldeído-di(alquil C_{1-4})acetal utilizado na preparação dos compostos de fórmula (5) e (11) do Esquema I de modo que o azoto seja desejavelmente substituído. Alternativamente, os compostos de Fórmula (I), em que R é diferente de metilo são preparados reagindo os compostos de Fórmula (I), em que R é metilo, com um haloformato de alquilo, de preferência cloroformato de tricloroetilo, a uma temperatura de aproximadamente 50°C a 100°C, para produzir um carbamato de tri-haloalquilo. A este carbamato, dissolvido num solvente orgânico adequado, tal como tetra-hidrofurano, é adicionado um ácido, de preferência ácido acético e um agente redutor tal como pó de zinco para produzir um produto no qual R é hidrogénio. Este é subsequentemente reagido com um composto halo- R^7 em que R^7 é alquilo C_{2-6} ou alcenilo C_{3-5} , para dar compostos de Fórmula (I) em que R é alquilo C_{2-6} ou alcenilo C_{3-5} , respectivamente.

-17-

Os tiofenóis e haloacetonas substituídos utilizados como materiais de partida estão comercialmente disponíveis ou podem ser sintetizadas a partir de materiais disponíveis, por métodos conhecidos.

Os sais de adição de ácido, não tóxicos, farmacologicamente aceitáveis tendo a utilidade das bases livres da Fórmula (I) são formados com ácidos orgânicos ou inorgânicos por métodos bem conhecidos na arte. Exemplos representativos de ácidos adequados são ácidos maleico, fumárico, benzóico, ascórbico, pâmico, succínico, ácido bismetilenossalicílico, metanossulfônico, etanodissulfônico, acético, propiônico, tartárico, salicílico, cítrico, glucônico, aspártico, esteárico, palmítico, itacônico, glicólico, P-aminobenzóico, glutâmico, benzenossulfônico, clorídrico, bromídrico, sulfúrico, ciclo-hexilsulfâmico, fosfônico e nítrico.

Devido aos compostos de fórmula (I) serem antagonistas do receptor α -adrenérgico, eles são úteis no tratamento de doenças cardiovasculares nas quais mudanças na resistência vascular são desejáveis, incluindo hipertensão, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia do miocárdio, angina de peito e doença vascular periférica. Os compostos de Fórmula (I) também são úteis no tratamento da hipertrofia benigna da próstata, diabetes, glaucoma, hipertensão ocular, obesidade, alterações da motilidade gastrointestinal, incluindo espasmo do cólon, síndrome do cólon irritável, obstipação, impotência e alterações do sistema nervoso central, tal como depressão e clemência senil. Adicionalmente, os compostos inventados são úteis no tratamento das doenças, resultantes de deficiência de agregação plaquetária.

A actividade do receptor α -adrenérgico de certos compostos do presente invento foi determinada utilizando os seguintes sistemas in vitro.

A actividade do antagonista do receptor α_1 -adrenérgico foi determinada utilizando aorta de coelho. Coelhos brancos da Nova Zelândia, machos (2-4 kg) foram mortos por concussão cervical. Uma porção de 4 cm da aorta torácica foi removida e colocada numa placa de solução de Krebs-Hensleit fria (10°C). O tecido

-18-

foi limpo de gordura e tecido conjuntivo e cortado em segmentos de aproximadamente 3 mm de comprimento. Estes segmentos foram suspensos em banhos de tecido de 10 ml por meio de ganchos feitos de arame de tungstênio de 0,25 mm. Um gancho foi fixado a um suporte no banho e outro foi preso por um fio de seda a um transductor de deslocamento de força.

Os segmentos de tecido foram equilibrados durante 2 horas antes de se testar a droga, durante as quais a tensão basal do tempo foi mantida a 2 g. Os tecidos foram lavados a intervalos de 30 minutos, durante este período de equilíbrio. A solução de Krebs-Hensleit continha ($6 \mu\text{M}$) para bloquear a absorção neurónica e propanolol ($1 \mu\text{M}$) para bloquear os receptores β -adrenérgicos. Os tecidos foram geralmente estimulados uma vez com norepinefrina ($0,1 \mu\text{M}$) durante o período de equilíbrio para verificar a sua viabilidade.

Uma curva de concentração cumulativa-resposta para a norepinefrina foi obtida em cada segmento aórtico. Após o desgaste da norepinefrina, o antagonista do receptor α -adrenérgico a ser testado foi adicionado ao banho. Após o tecido ter estado em contacto com o antagonista, durante 30-60 minutos, a curva de resposta à concentração de norepinefrina foi repetida na presença do antagonista. O tecido foi então lavado outra vez e uma concentração dez vezes superior de antagonista foi adicionada. Após o equilíbrio (30-60 minutos), uma terceira curva de resposta à concentração de norepinefrina foi determinada na presença do antagonista.

A constante de dissociação do receptor (K_B) para o antagonista foi determinada utilizando a relação

$$K_B = \frac{\text{Concentração de antagonista}}{\text{Razão de dose} - 1}$$

(Furchgott, R. F., Handbook of Experimental Pharmacology, eds. Eichler, e colab., pág. 283-335 (Springer 1972)). O valor K_B obtido em cada concentração de antagonista foi calculado para se obter um K_B médio para cada experiência.

-19-

A actividade antagonista do receptor α_2 -adrenérgico dos compostos foi determinada utilizando a aurícula esquerda de cobaia, isolada, sob superfusão. Resumidamente, o coração é removido de uma cobaia macho anestesiada com pentobarbital. A aurícula esquerda é separada, dissecada de tecidos extrínsecos e montada numa câmara de superfusão de 2 ml. O tecido é colocado com uma frequência de 30 pulsações por minuto e os nervos simpáticos excitados com intervalos de 6 minutos por estimulação de campo. Uma curva de concentração-resposta para B-HT 920 (um conhecido α_2 agonista) é preparada por administração de concentrações aumentadas de B-HT 920 seguindo cada estimulação sucessiva. O tecido então é colocado sob superfusão durante 30 minutos com o antagonista do receptor α -adrenérgico para ser testado e a curva de concentração-efeito de B-HT 920 é repetida na presença do antagonista. Detalhes adicionais deste sistema de teste são encontrados em Hieble, J. P. e R. G. Pendleton, Arch. Pharmacol., 309:217-224 (1979).

A actividade do receptor antagonista do receptor alfa 3-adrenérgico foi determinada utilizando a veia safena de cão (VSC) como sistema de teste. Este sistema de teste demonstrou ser uma preparação adequada para caracterizar receptores α_2 (α_3) adrenérgicos post-sinápticos, Sullivan, A. T. e G. M. Drew, Arch. Pharmacol., 314:249-58 (1980). Este sistema de teste é preparado por remoção da veia safena externa de um cão anestesiado e cortando a veia em segmentos de 4 mm de comprimento. Os segmentos foram montados tal como foi descrito para a aorta de coelho isolada.

A actividade do antagonista do receptor α_3 -adrenérgico dos compostos de interesse é determinada medindo os números da curva dose-resposta de um agonista específico induzido pelos compostos testados. O agonista α_2 , α_3 , B-HT 920, foi utilizado para teste dos compostos listados na Tabela I.

Os compostos de Fórmula (I) representativos, que foram testados utilizando os sistemas de teste in vitro acima descritos estão listados na Tabela I. Cada um dos compostos testados apresentou actividade em um ou mais dos subtipos do receptor α adrenérgico.

-20-

Cada um dos compostos listados na Tabela I são compostos de Fórmula (Ia) em que X é cloro, R é metilo, salvo outra indicação e R¹ é hidrogénio, salvo outra indicação.

Tabela 1

<u>Y</u>	<u>Z</u>
CONH ₂	H
CON(CH ₃) ₂	H
H	H
CONHCH ₃	H
COOC ₂ H ₅	H
COOC ₂ H ₅	CH ₃
CH ₂ OH	H
H	H (R é H)
CO ₂ C ₂ H ₅	Ph
CN	Ph
H	H (R ¹ é CH ₃)
CH ₃	H

A actividade anti-hipertensora de certos compostos do presente invento foi determinada utilizando o modelo de rato espontaneamente hipertenso. Os detalhes deste sistema de teste in vivo são encontrados em Roesler, J. M., e colab., J. Pharmacol. Exp. Ther., 236:1-7 (1986).

O composto do Exemplo 4, produziu uma redução, relacionada com a dose, na pressão arterial em ratos, espontaneamente hipertensos, após a administração oral na gama da dose de 3-20 mg/kg.

Novas composições farmacêuticas, são obtidas quando os compostos são incorporados com veículos farmacêuticos nas formas de dosagem conveniente, tal como cápsulas, comprimidos ou preparações injectáveis. Veículos farmacêuticos, sólidos ou líquidos, podem ser utilizados. Veículos sólidos incluem amido, lactose, sulfato de cálcio di-hidratado, terra alba, sacarina, talco, gelatina, ágar, pectina, acácia, esterato de magnésio e ácido esteá

-21-

rico. Os veículos líquidos incluem xarope, óleo de amendoim, azeite, solução salina e água. De modo idêntico, o veículo ou diluente pode incluir qualquer material de libertação prolongada, tal como monoesterato de glicerilo ou diesterato de glicerilo, sozinho ou com uma cera. A quantidade de veículo sólido varia largamente mas, de preferência será de cerca de 25 mg a 1 g por unidade de dosagem. Quando um veículo líquido é utilizado, a preparação estará na forma de xarope, elixir, emulsão, cápsula ou gelatina mole, líquido injectável estéril ou uma suspensão líquida aquosa ou não aquosa.

As preparações farmacêuticas são feitas seguindo as técnicas convencionais da química farmacêutica envolvendo a mistura, a granulação e compressão, quando necessário, para comprimidos, ou a mistura, enchimento e dissolução dos ingredientes, como é apropriado, para se obterem os produtos orais ou parentéricos desejados.

As doses dos compostos presentes nas unidades de dosagem farmacêutica serão uma quantidade eficaz, não tóxica, na gama de 0,01-100 mg/kg de composto activo, de preferência 0,1-50 mg/kg. A dose seleccionada é administrada a um paciente humano, em necessidade de tratamento, de 1-6 vezes por dia, oralmente, por via rectal, topicamente, por inalação ou injeção ou continuamente por infusão. A administração oral, contudo, é preferida porque é mais conveniente para o paciente.

Os exemplos seguintes são ilustrativos da preparação dos compostos de Fórmula (I). Os exemplos não tencionam limitar o campo do invento tal como definido acima e reivindicado adiante.

EXEMPLO 1

Método A - 5-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina-2-carboxilato de etilo

i) 1-[(4-Clorofenil)tio]-2-propanona

Cloroacetona (32,3 g, 0,347 mol) foi adicionado a uma mistura de 4-clorotiofenol (50 g, 0,347 mol) e hidróxido de sódio

-22-

(14 g, 0,347 mol) em água (400 ml) e a mistura foi agitada a 25°C durante 1 hora. A mistura foi extraída com éter etílico e a fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de magnésio e concentrada para dar 68 g (98%) de 1-[(4-clorofenil) tio] -2-propana.

ii) 5-Cloro-metilbenzeno [b] tiofeno

1-[(4-Clorofenil) tio] -2-propanona (50 g, 0,25 mol) foi adicionada a ácido polifosfórico (300 g) e a mistura foi agitada à medida que a temperatura foi aumentada gradualmente até 120°C à medida que se iniciava uma exotermia. A mistura foi agitada a 130°C durante 1 hora, diluída com água, extraída com éter etílico e a fase orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi agitado em metanol (200 ml), filtrado e o filtrado concentrado para dar 17,5 g (40%) de 5-cloro-3-metilbenzeno [b] tiofeno: p.e. 120°C (0,6 mm).

iii) 5-Cloro-3-metilbenzeno [b] tiofeno-2-carboxilato de etilo

Butil-lítio em hexano (2,6 M, 2,3 ml) foi adicionado a uma solução de 5-cloro-3-metilbenzeno [b] tiofeno (1,0 g, 6 mmol) em éter etílico (20 ml) agitado a 0°C sob árgon. A mistura foi agitada durante 30 minutos e transferida lentamente sob pressão de árgon a uma solução agitada de cloroformato de etilo (0,63 g, 6 mmol) em éter etílico (20 ml). A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos e a 25°C durante 1,5 horas. A mistura foi tratada com água e a fase orgânica foi seca, concentrada e triturada com hexano para dar 1,0 g (67%) de 5-cloro-3-metilbenzeno [b] tiofeno-2-carboxilato: p.f. 92,5-94°C.

iv) 3-Bromometil-5-clorobenzo [b] tiofeno-2-carboxilato de etilo

Uma mistura de 5-cloro-3-metilbenzo [b] tiofeno-2-carboxilato de etilo (9,0 g, 0,035 mol), N-bromossuccinimida (6,53 g, 0,037 mol) e peróxido de benzofilo (130 mg) em tetracloreto de carbono (150 ml) foi colocada sob refluxo e iluminada com uma lâmpada solar durante 2 horas. A suspensão resultante foi arrefecida,

-23-

filtrada e o bolo de filtrado foi triturado com metanol para dar 9,9 g (85%) do 3-bromometil-5-clorobenzo**[b]**tiofeno-2-carboxilato de etilo insolúvel em metanol: p.f. 148-150°C.

v) 5-Cloro-3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil(aminometil)]benzo**[b]**tiofeno-2-carboxilato de etilo

Uma mistura de 3-bromometil-5-clorobenzo**[b]**tiofeno-2-carboxilato de etilo (11,0 g, 0,33 mol), metilaminoacetaldeído-dimetil-acetal (4,76 g, 0,04 mol) e carbonato de potássio (11,4 g, 0,8 mol) em acetona seca (200 ml) foi agitada durante 48 horas, filtrada e o filtrado concentrado para dar 11,8 g (96%) de 5-cloro-3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil(aminometil)benzo**[b]**tiofeno-2-carboxilato de etilo.

vi) 7-Cloro-3,4-di-hidro-4-metiltieno-[4,3,2-ef]**[3]**-benzazepina-2-carboxilato de etilo

5-Cloro-3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil(aminometil)]benzo**[b]**tiofeno-2-carboxilato de etilo (3,0 g, 8,1 mmol) foi adicionado em porções a ácido trifluorometanossulfônico (10 ml) agitado a 0°C sob argon. A mistura foi agitada a 25°C durante 45 minutos e diluída com água. A mistura foi basificada com hidróxido de sódio aquoso e extraída com éter etílico para dar 7-cloro-3,4-di-hidro-4-metiltieno-[4,3,2-ef]**[3]**benzazepina-2-carboxilato de etilo.

vii) 7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno-[4,3,2-ef]**[3]**-benzazepina-2-carboxilato de etilo

Diborano em tetra-hidrofurano (1 M, 40 ml) foi adicionado a uma solução de 7-cloro-3,4-di-hidro-4-metiltieno-[4,3,2-ef]**[3]**benzazepina-2-carboxilato de etilo (2,8 g) em tetra-hidrofurano (30 ml) agitada a 0°C. A mistura foi colocada sob refluxo durante 3 horas e agitada a 25°C durante 16 horas, arrefecida, tratada com metanol (50 ml), colocada sob refluxo durante 18 horas e concentrada. O resíduo foi triturado com éter etílico-hexano (3:1) para dar 1,6 g (64%) de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno-[4,3,2-ef]**[3]**benzazepina-2-carboxilato de etilo: p.f. 138-

-24-

-140°C. A base livre foi tratada com cloreto de hidrogênio para dar hidrocloreto de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno-
[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de etilo: p.f. 240°C.

Método B - 7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-
[3]benzazepina-2-carboxilato de metilo

i) 3-Bromometil-5-clorobenzo[b]tiofeno

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 1, Método A, (iv), substituindo o 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo por 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno, obteve-se 2,78 g (57%) de 3-bromometil-5-clorobenzo[b]tiofeno: p.f. 126-128°C.

ii) 5-Cloro-3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil(aminometil)]benzo[b]tiofeno

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 1, Método A, (v), substituindo o 3-bromometil-5-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato por 3-bromo-metil-5-clorobenzo[b]tiofeno obteve-se 2,1 g (95%) de 5-cloro-3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil(amino-metil)]benzo[b]tiofeno.

iii) Ácido 5-cloro-3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil(aminometil)]benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Butil-lítio em tetra-hidrofurano (2,6 M, 0,04 mol) foi adicionado lentamente a uma solução de 5-cloro-3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil(aminometil)]benzo[b]tiofeno (10 g, 0,033 mol) em tetra-hidrofurano recém destilado (100 ml) agitado a -30°C sob argon. A mistura foi agitada durante 30 minutos, tratada com dióxido de carbono seco durante 5 minutos e deixada aquecer até 25°C. A mistura foi tratada com metanol, vertida em água gelada e extraída com éter etílico. A fase aquosa foi ajustada a pH 7,5 e extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de magnésio e concentrada para dar 6,0 g (54%) de ácido 5-cloro-3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil(amino-metil)]benzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

-25-

iv) 5-Cloro-3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil(aminometil)]benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo

Uma suspensão de ácido 5-cloro-3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil(aminometil)]benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (5,0 g, 14,5 mmol) em cloreto de metileno-tetra-hidrofurano foi agitada a 0°C e tratada com diazometano em excesso em éter etílico. A mistura foi agitada durante 2 horas a 0°C, tratada com uma corrente de argon e concentrada para dar 5,0 g (96%) de 5-cloro-3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil(aminometil)]benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo.

v) 7-Cloro-3,4-di-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina-2-carboxilato de metilo

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 1, Método A, (vi), substituindo 5-cloro-3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil(aminometil)]benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo por 5-cloro-3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil(aminometil)]benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo obteve-se 7-cloro-3,4-di-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina-2-carboxilato de metilo.

vi) 7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina-2-carboxilato de metilo

Uma solução de 7-cloro-3,4-di-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina-2-carboxilato de metilo em etanol (30 ml) contendo óxido de platina (0,3 g) foi agitada sob hidrogénio ($2,1 \times 10^5$ Pa) durante 2 horas. A mistura foi filtrada, concentrada e tratada com cloreto de hidrogénio etéreo para dar hidrocloreto de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina-2-carboxilato de etilo: p.f. 215-216°C.

EXEMPLO 2

7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina-2-metanol

Uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno-

-26-

[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de metilo, preparada tal como no Exemplo 1, em éter etílico (48 ml) foi tratada com tetrá-hidretoaluminato de lítio (0,53 g, 14 mmol). A mistura foi agitada durante 1,5 horas, arrefecida e tratada cuidadosamente com água (2,0 ml), hidróxido de sódio a 10% (1,0 ml) e água (2,0 ml). A mistura resultante foi filtrada e o solvente evaporado para dar 2,1 g (57%) de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno-[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-metanol: p.f. 184-185°C.

EXEMPLO 3

7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído

Uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno-[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-metanol, preparada tal como no Exemplo 2, (1,6 g, 6 mmol) em diclorometano (150 ml) foi agitada sob argon com dióxido de manganês (8,3 g) durante 2 horas. A mistura foi filtrada através de um agente de filtração de dióxido de silício lavado com ácido (Celite®) e o filtrado foi seco com sulfato de magnésio e concentrado para dar um rendimento de 63% de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído.

EXEMPLO 4

7-Cloro-2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina

Hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 3,8 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de brometo de metiltripenilfosfónio (1,35 g, 3,8 mmol) em tetra-hidrofurano seco (30 ml) e agitado durante 15 minutos. A mistura foi tratada com uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído, preparada tal como no Exemplo 3, (0,5 g, 1,9 mmol) em dimetilformamida (4 ml), agitada a 25°C durante 16 horas, arrefecida rapidamente com gelo e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada, seca e concentrada e o resíduo foi submetido a cromatografia em gel de sílica, eluf-

-27-

do com um gradiente de cloreto de metileno para metanol-cloreto de metileno (3,5:96,5). O produto foi tratado com cloreto de hidrogénio para dar 0,2 g (35%) de hidrocloreto de 7-cloro-2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina: p.f. 234-236°C.

EXEMPLO 5

7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metil-2-(2-metil-1-propenil)tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina

Uma solução de butil-lítio em hexano (2,6 M, 1,3 ml, 3,4 mmol) foi adicionada a uma suspensão de iodeto de isopropiltrifenilfosfónio (1,5 g, 3,4 mmol) em tetra-hidrofurano recém-destilado (20 ml) agitado sob árgon a -15°C. A mistura é agitada a uma temperatura de -10°C a -15°C durante 20 minutos e tratada com uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído, preparado tal como no Exemplo 3, (3,2 mmol) em tetra-hidrofurano (15 ml), adicionada gota a gota durante 10 minutos. A reacção é agitada durante 2 horas, arrefecida rapidamente com etanol (3 ml) e os solventes evaporados. O resíduo é triturado com éter etílico e o extracto orgânico é tratado com cloreto de hidrogénio para dar hidrocloreto de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metil-2-(2-metil-1-propenil)tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina.

EXEMPLO 6

(E)-3-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo

Hidreto de sódio (dispersão a 50% em óleo mineral, 58 mg, 1,2 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de fosfoacetato de trietilo (268 mg, 1,2 mmol) em éter etílico (30 ml) e agitado durante 15 minutos. A mistura foi tratada com uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído, preparado tal como no Exemplo 3, (300 mg, 1,4 mmol) em éter etílico (30 ml), agitada a 25°C durante 16 horas, arrefecida rapidamente com água e extraída com éter etílico. A

-28-

fase orgânica foi lavada, seca e concentrada e o resíduo tratado com cloreto de hidrogénio etéreo para dar 230 mg (40%) de hidrocloreto de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo: p.f. 234-236°C.

EXEMPLO 7

(E)-3-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo

Uma solução de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo, preparado tal como no Exemplo 6, (5,9 mmol) em 1,2-dicloroetano (75 ml) é tratada com cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (3,75 g, 17,7 mmol). A suspensão resultante é colocada sob refluxo durante 7 horas e o solvente é evaporado.

Uma solução de carbamato de tricloroetilo (4,16 mmol) em tetra-hidrofurano (70 ml) e ácido acético glacial (10 ml) é tratada com pó de zinco activado (5,0 g) e a suspensão resultante é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura é filtrada, concentrada e o resíduo é submetido a partição entre bicarbonato de sódio a 5% e diclorometano. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo é dissolvido em éter etílico e tratado com cloreto de hidrogénio para dar hidrocloreto de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo.

EXEMPLO 8

(E)-3-[7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-(2-propenil)tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il]-2-propenoato de etilo

Uma solução de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo (0,56 mmol), preparado tal como no Exemplo 7, em acetona seca (30 ml) é agitada e tratada com carbonato de potássio (0,5 g) e iodeto de alilo (0,10 g, 0,58 mmol). A reacção é agitada durante 16 horas, filtrada, evaporada e o resíduo é submetido a partição entre éter

-29-

etílico e água. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e tratada com cloreto de hidrogénio para dar (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-(2-propenil)tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo.

EXEMPLO 9

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-metil-2-propenoato de etilo

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 6, substituindo fosfonoacetato de trietilo por 2-fosfonoacetato de trietilo, obteve-se hidrocloreto de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-metil-2-propenoato de etilo: p.f. 200°C (dec).

EXEMPLO 10

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propil-2-propenoato de etilo

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 6, substituindo fosfonoacetato de trietilo por 2-fosfonopentanoato de trietilo, obteve-se hidrocloreto de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propil-2-propenoato de etilo.

EXEMPLO 11

(Z)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-fluoro-2-propenoato de etilo

Uma solução de cloreto de dietilalumínio em hexano (1 M, 4,4 mmol, 4,4 ml) foi adicionada a uma suspensão agitada de brometo de cobre (I), (58 mg, 0,2 mmol) e pó de zinco activado (0,4 g, 6 mmol) em tetra-hidrofurano recém-destilado (35 ml). A mistura foi arrefecida até -30°C, agitada vigorosamente e tratada com uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído (4,0 mmol), preparado tal como no Exemplo 3, e adiciona-se gota a gota, em 30 minutos, bromofluo

-30-

roacetato de etilo (0,74 g, 4,0 mmol) em tetra-hidrofurano (15 ml). A temperatura da reação foi deixada aumentar devagar até 0°C, num período de 40 minutos. A suspensão resultante então é aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 1,5 hora. Éter etílico é adicionado até perfazer um volume total de 250 ml e a mistura é tratada com água (10 ml) e bicarbonato de sódio a 5% (15 ml). A mistura é filtrada e a fase orgânica é lavada com água e salmoura, seca com sulfato de magnésio e evaporada para dar uma mistura de isômeros de 3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-fluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo.

Uma solução de 3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-fluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (1,8 mmol) e trietilamina (3 ml) em diclorometano seco (35 ml) é agitada a -20°C e é adicionada gota a gota num período de 2-3 minutos uma solução de cloreto de metanossulfonilo (0,21 g, 1,9 mmol) em cloreto de metileno (5 ml). A reação é agitada a -20°C durante 20 minutos e depois à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura é tratada com bicarbonato de sódio a 5% (5 ml) e a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e evaporada para dar (Z)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-fluoro-2-propenoato de etilo.

EXEMPLO 12

(E)-2-cloro-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo

e

(Z)-2-cloro-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo

Uma dispersão a 50% de hidreto de sódio em óleo mineral (92 mg, 1,9 mmol) foi lavada sob argon com hexano e suspensa em 1,2-dimetoxietano seco (1 ml). A suspensão é agitada sob argon, arrefecida até 10°C e tratada com uma solução de fosfono-2-cloroacetato de trietilo (450 mg, 1,7 mmol) em 1,2-dimetoxietano seco (2 ml). A mistura é aquecida até 20°C, tratada com uma solução

-31-

de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído (1,7 mmol), preparada tal como no Exemplo 3, em 1,2-dimetoxietano (4 ml) e agitada durante 2,5 horas. A reacção é vertida em gelo e a mistura é extraída com diclorometano. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo é submetido a cromatografia em sílica, eluindo com metanol em clorofórmio para dar duas fracções. As fracções individuais são ainda purificadas por cromatografia de camada fina de fase inversa em sílica C-18 eluindo com água em metanol para dar os isómeros puros E e Z. Estes são separadamente dissolvidos em metanol e tratados com cloreto de hidrogénio etéreo para dar hidrocloreto de (E)-2-cloro-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo e hidrocloreto de (Z)-2-cloro-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo.

EXEMPLO 13

(Z)-2-bromo-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo

Uma suspensão a 50% de hidreto de sódio em óleo mineral (0,1 g, 2 mmol) é lavada sob árgon com hexano e suspensa em éter 2-etoxietílico seco (2 ml). A suspensão é agitada sob árgon, tratada, gota a gota, com uma solução de fosfonoacetato de trietilo (450 mg, 2 mmol) e agitada até à libertação de hidrogénio cessar. A mistura resultante é tratada com bromo (320 mg, 2 mmol) adicionada, gota a gota, a uma velocidade de modo a manter a temperatura interna abaixo de 25°C. A mistura é aquecida até 40°C num curto período arrefecida até 10°C, tratada com hidreto de sódio (0,1 g, 2 mmol), e agitada até à libertação de hidrogénio cessar e a temperatura interna atingir 20°C. A mistura resultante é agitada e tratada com uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído (2,0 mmol), preparado tal como no Exemplo 3, em éter 2-etoxietílico (4 ml), adicionada gota a gota a uma velocidade de modo a manter a temperatura interna abaixo de 30°C. A reacção é agitada durante 2 horas,

-32-

tratada com água (60 ml) e extraída com éter etílico. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio, evaporada e tratada com cloreto de hidrogênio para dar (Z)-2-bromo-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato.

EXEMPLO 14

Ácido (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenóico

(E)-3-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo (0,5 g, 1,5 mmol), preparado tal como no Exemplo 6, foi suspenso em ácido clorídrico 6 N (6 ml) e ácido acético (10 ml) e a mistura foi agitada a 50°C durante 45 minutos, arrefecida e concentrada para dar 0,6 g de hidrocloreto de ácido (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenóico.

EXEMPLO 15

(E)-3-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de metilo

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 6, substituindo fosfonoacetato de trietilo por dietilfosfonoacetato de metilo obtém-se hidrocloreto de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de metilo.

EXEMPLO 16

(E)-3-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenamida

Ácido (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenóico (0,1 g, 0,3 mmol), preparado tal como no Exemplo 14 e cloreto de tionilo (2 ml) foram misturados, agitados sob argon e colocados sob refluxo durante 45 minutos. O cloreto de tionilo foi evaporado para dar hidrocloreto de cloreto de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoílo.

-33-

O cloreto de propenoílo foi suspenso em tetra-hidrofurano (50 ml) agitado, arrefecido até -78°C e tratado com uma corrente de amoníaco durante 5 minutos. A mistura foi levada a aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 0,5 hora. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e tratado com cloreto de hidrogênio para dar hidrocloreto de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenamida: p.f. 276°C (dec).

EXEMPLO 17

(E)-3-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]-
benzazepina-2-il)-N-metil-2-propenamida

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 16, substituindo amoníaco por metilamina obteve-se (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-N-metil-2-propenamida: p.f. 185°C (dec).

EXEMPLO 18

(E)-3-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]-
benzazepina-2-il)-N,N-dimetil-2-propenamida

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 16, substituindo amoníaco por dimetilamina obteve-se hidrocloreto de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-N,N-dimetil-2-propenamida: p.f. 278°C.

EXEMPLO 19

(E)-3-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]-
benzazepina-2-il)-N,2-dimetil-2-propenamida

- i) Ácido (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-metil-2-propenóico

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 14, substituindo (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo por (E)-3-(7-cloro-

-34-

-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-metil-2-propenoato de etilo, preparado tal como no Exemplo 9, obteve-se hidrocloreto de ácido (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-metil-2-propenóico.

ii) (E)-3-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-N,2-dimetil-2-propenamida

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 16, substituindo do ácido (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenóico por ácido (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-metil-2-propenóico e amoníaco por metilamina obteve-se hidrocloreto de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-N,2-dimetil-2-propenamida.

EXEMPLO 20

(E)-3-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenonitrilo

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 6, substituindo fosfonoacetato de trietilo por cianometilfosfonato de dietilo obteve-se hidrocloreto de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenonitrilo.

EXEMPLO 21

(E)-4-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-3-buten-2-ona

Uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído (1,3 mmol), preparado tal como no Exemplo 3, em etanol absoluto (20 ml) é agitada sob argon e tratada com uma solução de 1-trifenilfosforanilideno-2-propanona (300 mg, 1,2 mmol) em etanol absoluto (10 ml). A reação é agitada durante 17 horas e o resíduo é dissolvido com metanol e tratada com cloreto de hidrogênio etéreo para dar hidroclo-

-35-

reto de (E)-4-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-3-buten-2-ona.

EXEMPLO 22

(E)-7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metil-2-[2(metilsulfonyl)etenil]tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina

Utilizando o procedimento do Exemplo 6, substituindo fosfonoacetato de trietilo por metilsulfonylmetilfosfonato de dimetilo obteve-se (E)-7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metil-2-[2(metilsulfonyl)etenil]tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina.

EXEMPLO 23

(E)-2-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepino-2-il)-N,N-dimetil-etenossulfonamida

Uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído (1,3 mmol), preparada tal como no Exemplo 3 e [dimetil(amino)sulfonyl]metilfosfonato de dietilo (382 mg, 1,5 mmol) em metanol seco (10 ml) é agitado sob argon e tratada com metóxido de sódio metanólico, preparado dissolvendo sódio (30 mg, 1,3 mmol) em metanol (0,75 ml). A reação é agitada durante 5 horas e tratada, gota a gota, com água (10 ml) para dar (E)-2-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-N,N-dimetiletetenossulfonamida.

EXEMPLO 24

(E)-[2-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)etenil]fosfonato de dietilo

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 6, substituindo fosfonoacetato de trietilo por metilenobisfosfonato de tetra-etilo obteve-se hidrocloreto de (E)-[2-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)etenil]fosfonato de dietilo.

-36-

EXEMPLO 25

7,9-Dicloro-2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 1, substituindo 4-clorotiofenol por 2,4-diclorotiofenol produz-se 7,9-dicloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina-2-carboxilato de etilo.

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 2, substituindo 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina-2-carboxilato de etilo por 7,9-dicloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina-2-carboxilato de etilo produz-se 7,9-dicloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina-2-metanol.

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 3, substituindo 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina-2-metanol por 7,9-dicloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina-2-metanol produz-se 7,9-dicloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina-2-carboxilato.

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 4 substituindo 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina-2-carboxaldeído por 7,9-dicloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina-2-carboxaldeído produz-se 7,9-dicloro-2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina.

EXEMPLO 26

(E)-3-(7-Ciano-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 1, substituindo 4-clorotiofenol por 4-bromotiofenol obteve-se 7-bromo-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef]-[3]benzazepina-2-carboxilato de etilo. O composto de bromo é aquecido com cianeto cuproso

-37-

em dimetilformamida para dar 7-ciano-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de etilo.

Utilizando os procedimentos gerais dos Exemplos 2, 3 e 6 o ciano-carboxilato é reduzido com boro-hidreto de lítio, oxidado com dióxido de manganês e condensado com fosfonoacetato de trietilo para dar (E)-3-(7-ciano-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo.

EXEMPLO 27

(E)-3-(7-fluoro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 1, substituindo 4-clorotiofenol por 4-fluorotiofenol obtém-se 7-fluoro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de etilo.

Utilizando os procedimentos gerais dos Exemplos 2, 3 e 6, o 7-fluoro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de etilo é reduzido, oxidado e condensado com fosfonoacetato de trietilo para dar (E)-3-(7-fluoro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo.

EXEMPLO 28

(Z)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de metilo

Uma solução de bis(2,2,2-trifluoroetil)-fosfonoacetato de metilo (0,8 g, 2,5 mmol) e 18-coroa-16 (0,66 g, 2,5 mmol) em tetra-hidrofurano seco (35 ml) a -78°C é agitada e tratada com uma solução de bis(trimetilsilil)amida de potássio (0,5 M, 5,0 ml, 2,5 mmol) em tolueno. Uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído (2,5 mmol), preparado tal como no Exemplo 3, em tetra-hidrofurano seco (10 ml) é adicionada gota a gota num período de 5 minutos. A reação é agitada durante 0,5 horas, aquecida até à temperatura ambi-

-38-

ente durante 45 minutos e arrefecida rapidamente com cloreto de amônio saturado (4 ml). A suspensão resultante é diluída com éter etílico (100 ml) e extraída com água (2 x 10 ml). A camada orgânica é seca com sulfato de sódio e evaporada para dar (Z)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de metilo.

EXEMPLO 29

(E)-3-(7-Cloro-4-etil-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo

i) 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de etilo

Uma mistura de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de etilo, preparado tal como no Exemplo 1, (4,5 g, 14,5 mmol), cloroformato de tricloroetilo (12,7 g, 58 mmol) e carbonato de potássio (1,0 g) em tolueno (100 ml) foi aquecida sob refluxo durante 72 horas, arrefecida e filtrada. O filtrado foi concentrado in vacuo, deixado repousar e filtrado para dar 2,1 g de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-2-(tricloroetoxicarbonil)tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de etilo.

Uma mistura de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-2-(tricloroetoxicarbonil)tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de etilo (2,1 g) e pó de zinco (4,5 g) em ácido acético foi agitada durante 72 horas, filtrada e o filtrado foi diluído com água, basicificado com hidróxido de sódio aquoso a 50% e extraído com éter etílico. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada in vacuo para dar 0,84 g de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de etilo.

ii) 7-Cloro-4-etil-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-metanol

Uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de etilo (2,7 mmol) e trietilamino (3 ml) em tetra-hidrofurano seco (25 ml) é agitada e tratada

-39-

com cloreto de acetilo (1,0 g, 12,7 mmol) numa porção. Após 20 minutos, a mistura reaccional é filtrada, evaporada e concentrada para dar 4-acetil-7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de etilo.

Uma solução de 4-acetil-7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de etilo (1,67 mmol) em tetra-hidrofurano (25 ml) é adicionada, gota a gota, a uma suspensão agitada de tetra-hidretoaluminato de lítio (0,126 g, 3,3 mmol) em éter etílico (25 ml). O processamento standard deu 7-cloro-4-etil-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-metanol.

iii) 7-Cloro-4-etil-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 3, substituindo 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-metanol por 7-cloro-4-etil-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-metanol produz-se 7-cloro-4-etil-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído.

iv) 3-(7-cloro-4-etil-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 6, substituindo 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído por 7-cloro-4-etil-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído produz-se (E)-3-(7-cloro-4-etil-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo.

EXEMPLO 30

(E)-3-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-N-metil-2-(2-hidroxietil)-2-propenamida

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 6, substituindo fosfonoacetato de trietilo por 4-hidroxi-2-fosfonobutirato de trietilo obteve-se (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltie-

-40-

no $\left[4,3,2\text{-ef}\right]\left[3\right]$ benzazepina-2-il)-2-(2-hidroxietil)-2-propenoato de etilo. Utilizando o procedimento geral do Exemplo 17, substituindo (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno $\left[4,3,2\text{-ef}\right]\left[3\right]$ benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo por (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno $\left[4,3,2\text{-ef}\right]\left[3\right]$ benzazepina-2-il)-2-(2-hidroxietil)-2-propenoato de etilo obteve-se (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno $\left[4,3,2\text{-ef}\right]\left[3\right]$ benzazepina-2-il)-N-metil-2-(2-hidroxietil)-2-propenamida.

EXEMPLO 31

(E)-3-(9-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno $\left[4,3,2\text{-ef}\right]\left[3\right]$ benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 1, substituindo 4-clorotiofenol por 2-clorotiofenol obteve-se 9-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno $\left[4,3,2\text{-ef}\right]\left[3\right]$ benzazepina-2-carboxilato de etilo.

Utilizando os procedimentos gerais dos Exemplos 2, 3 e 6, 9-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno $\left[4,3,2\text{-ef}\right]\left[3\right]$ benzazepina-2-carboxilato de etilo é reduzido, oxidado e condensado com fosfonoacetato de trietilo para dar (E)-3-(9-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno $\left[4,3,2\text{-ef}\right]\left[3\right]$ benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo.

EXEMPLO 32

(E)-3-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno $\left[4,3,2\text{-ef}\right]\left[3\right]$ benzazepina-2-il)-2-propeno-1-ol

Hidreto de diisobutilalumínio em tolueno (1,5 M, 7,5 mmol) foi adicionado a uma solução de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno $\left[4,3,2\text{-ef}\right]\left[3\right]$ benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo, preparado tal como no Exemplo 6, (2,9 mmol) em tolueno (50 ml), agitada a 0°C sob argon. A mistura foi agitada durante 2 horas a 25°C, arrefecida rapidamente com água e extraída com tolueno. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada para dar o produto que foi tratado com cloreto de hidrogénio para dar hidrocloreto de (E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-me-

-41-

tiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propeno-1-ol: p.f. 160-163°C.

EXEMPLO 33

(E/Z)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina-2-il)-2-fenil-2-propenoato de etilo

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 9, substituindo 2-fosfonopropanoato de trietilo por 2-fosfono-2-fenilacetato de trietilo obteve-se hidrocloreto de (E/Z)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-fenil-2-propenoato de etilo.

EXEMPLO 34

(E/Z)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina-2-il)-2-fenil-2-propenonitrilo de etilo

Sódio (0,3 g) foi adicionado a etanol absoluto (2 ml) e a solução resultante foi adicionada a uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído, preparado tal como no Exemplo 3 (0,3 g, 2 mmol) e fenilacetonitrilo (0,35 g, 3 mmol) em etanol (70 ml) aquecida num banho de vapor. A mistura foi agitada durante 15 minutos, arrefecida e filtrada para dar (E/Z)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-fenil-2-propenonitrilo de etilo: p.f. 138-139°C.

EXEMPLO 35

7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metil-2-(1-metiletetil)tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina

Brometo de metilmagnésio em tetra-hidrofurano (3 M, 15 ml, 45 mmol) foi adicionado a uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxilato de etilo, preparado tal como no Exemplo 1, (3,09 g, 10 mmol) em tetra-hidrofurano (60 ml) agitada sob árgon. A mistura foi agitada durante 1 hora, tratada com água e concentrada in vacuo. O resíduo

-42-

foi submetido a partição entre água e éter etílico. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada in vacuo para dar um óleo que foi submetido a cromatografia em gel de sílica eluído com metanol-cloreto de metileno (1:10) para dar 1 g de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro- $\alpha, \alpha, 4$ -trimetiltieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina-2-metanol: p.f. 250°C.

Trietilamina (2 ml) e cloreto de metanossulfonilo (1,1 g, 10 mmol) foram adicionados a uma solução de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro- $\alpha, \alpha, 4$ -trimetiltieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina-2-metanol (0,7 g, 2,3 mmol) em cloreto de metileno (50 ml) agitada a 0°C. A mistura foi agitada durante 3 horas, diluída com água, basificada com hidróxido de sódio aquoso a 10% e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada in vacuo para dar um óleo. O óleo foi dissolvido em éter etílico e tratado com cloreto de hidrogénio para dar hidrocloreto de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metil-2-(1-metiletenil)tieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina: p.f. 203-205°C (d).

EXEMPLO 36

E/Z-7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metil-2-(1-propenil)tieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 4, substituindo brometo de metiltrifenilfosfónio por brometo de etiltrifenilfosfónio, obteve-se hidrocloreto de (E/Z)-7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metil-2-(1-propenil)tieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina: p.f. 245°C.

EXEMPLO 37

7-Cloro-2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 2, substituindo 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina-2-carboxilato de etilo por 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidrotieno[4,3,2-ef][3]-benzazepina-2-carboxilato de etilo, preparado tal como no Exemplo 29, obteve-se 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidrotie-

-43-

no[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-metanol: p.f. 184-186°C.

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 3, substituindo 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-metanol por 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-metanol obteve-se 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído: p.f. 120°C.

Utilizando o procedimento geral do Exemplo 4, substituindo 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído por 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído obteve-se hidrocloreto de 7-cloro-2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidro-tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina: p.f. 210°C.

EXEMPLO 38

Uma forma de dosagem oral para administração dos compostos do invento é produzida por peneiramento, mistura e enchimento dos ingredientes numa cápsula de gelatina dura, nas proporções mostradas na Tabela II, abaixo.

Tabela II

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidades</u>
(E)-3-(7-Cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-il)-2-propenoato de etilo	50 mg
estearato de magnésio	5 mg
lactose	75 mg

EXEMPLO 39

A sacarose, o sulfato de cálcio di-hidratado e o composto de Fórmula (I) mostrado na Tabela III, abaixo, são misturados e granulados com uma solução de gelatina a 10%. Os grãos humidificados são peneirados, secos, misturados com amido, talco ou ácido esteárico, peneirados e comprimidos num comprimido.

-44-

Tabela III

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidades</u>
7-Cloro-2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina	100 mg
sulfato de cálcio di-hidratado	150 mg
sacarose	20 mg
amido	10 mg
talco	5 mg
ácido esteárico	3 mg

EXEMPLO 40

75 mg de hidrocloreto de 7-cloro-2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina, são dispersos em 25 ml de uma solução salina normal para preparar uma preparação injectável.

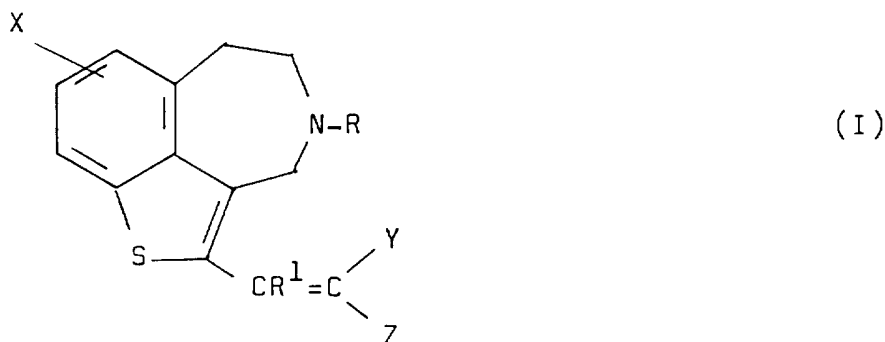
Os equivalentes contemplados dos compostos de Fórmula (I) são compostos que após administração a mamíferos incluindo humanos, são metabolizados em compostos de Fórmula (I) ou metabolizados em quaisquer metabolitos activos do composto de Fórmula (I) a uma taxa suficiente e em quantidades suficientes para produzir a actividade fisiológica dos compostos de Fórmula (I). Estes compostos também serão incluídos nas composições farmacológicas inventadas e utilizadas nos métodos inventados.

Embora as concretizações preferidas do invento sejam ilustradas pelo acima descrito, o invento não está limitado às instruções precisas aqui reveladas e por isso é reservado o direito a todas as modificações que caiam no âmbito das reivindicações que se seguem.

-45-

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo para a preparação dum composto de fórmula (I):



em que

X é H, Cl, Br, F, I, CF₃, alquilo C₁₋₆, COR¹⁰, CO₂R¹⁰, CONR¹⁶R¹¹, CN, NO₂, NR¹²R¹³, OR¹², S-alquilo C₁₋₄, S(CH₂)₀₋₆ arilo, SCF₃, ou qualquer sua combinação acessível com até três substituintes;

R é H, alquilo C₁₋₆, ou alcenilo C₃₋₅;

R¹ é H ou alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ é alquilo C₁₋₆ ou (CH₂)₀₋₆ arilo;

R¹¹ e R¹⁶ são, independentemente, H, alquilo C₁₋₆, ou (CH₂)₀₋₆ arilo;

R¹² é H, alquilo C₁₋₆, COR¹⁴, ou SO₂R¹⁵;

R¹³ é H ou alquilo C₁₋₆;

R¹⁴ e R¹⁵ são, independentemente um do outro, alquilo C₁₋₆ ou (CH₂)₀₋₆ arilo;

Y e Z são, independentemente um do outro, H, NO₂, alquilo C₁₋₆, CH₂CH₂OH, CN, CH₂OR², CH₂SR², COR², CO₂R², CONR³R⁴, SO₃R², SO₂R⁵, SOR⁵, P(O)(OR²)(OR⁴), P(O)R⁵(OR³), P(O)R⁵R⁶, P(O)(OR²)NR³R⁴, P(O)(NR³R⁴)₂, P(O)R⁵(NR³R⁴), halo, CF₃ ou (CH₂)₀₋₆ arilo;

R², R³ e R⁴ são, independentemente uns dos outros, H, alquilo C₁₋₆, alcenilo C₃₋₅ ou (CH₂)₀₋₆ arilo; e

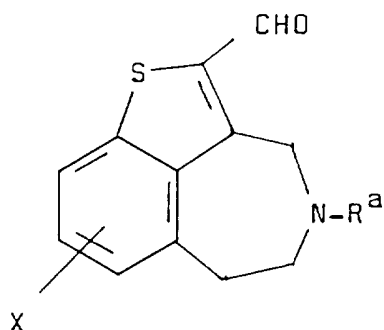
-46-

R^5 e R^6 são, independentemente um do outro, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{3-5} ou $(CH_2)_{0-6}$ arilo;

ou dum seu sal farmaceuticamente aceitável,

caracterizado por compreender:

a) para compostos nos quais R é alquilo C_{1-6} , que não aqueles em que o substituinte na posição 2 é $-CH=CH-CHO$, $-CH=CH-COOH$, ou $-CH=CHCONR^3R^4$, a reacção de um composto de fórmula (9):



(9)

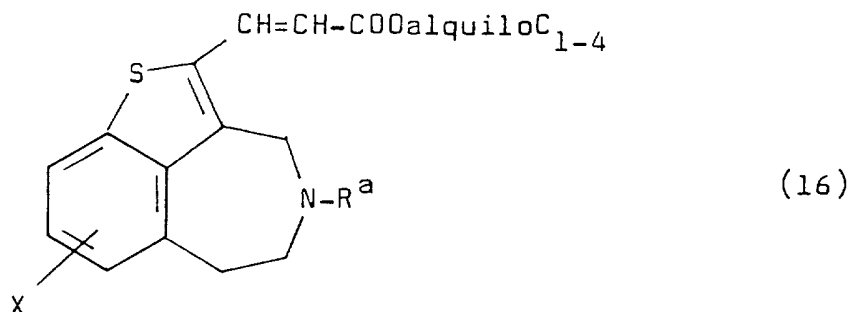
na qual X é como acima definido e R^a é alquilo C_{1-6} ,

com $Ph_3P^{+}-CYZ$ ou $(alcoxi\ C_{1-4})_2P^{+}-CYZ\ M^{+}$, em que M^{+} é um catião metálico seleccionado a partir de sódio, potássio ou lítio e Y e Z são como acima definidos, excepto que $-CYZ$ não é $-CH-CHO$, $-CH-COOH$, ou $-CHCONR^3R^4$,

b) para compostos nos quais R é alquilo C_{1-6} e o substituinte na posição 2 é $-CH-CH-CHO$, a reacção de um composto de fórmula (9) tal como anteriormente definido, com um dialquil fosfona acetaldeído dialquil acetal, seguida por hidrólise ácida;

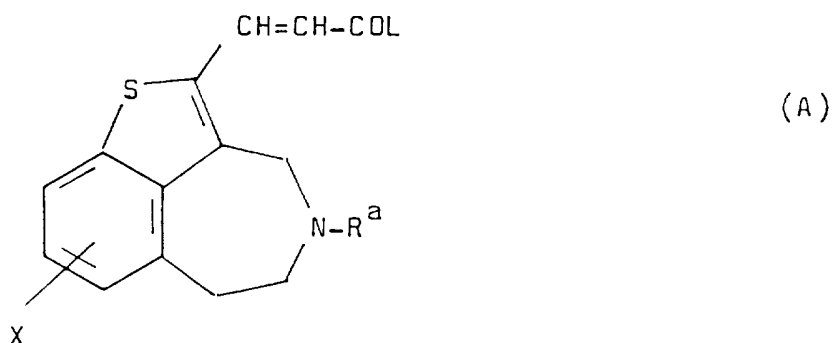
c) para compostos nos quais R é alquilo C_{1-6} e o substituinte na posição 2 é $-CH=CH-COOH$, a hidrólise de um composto de fórmula (16):

-47-



na qual X e R^a são como anteriormente definidos; ou

d) para compostos nos quais R é alquilo C_{1-6} e o substituinte na posição 2 é $-\text{CH}=\text{CHCONR}^3\text{R}^4$, a reacção de um composto de fórmula (A):



na qual X e R^a são como definidos anteriormente e L é alcoxi C_{1-4} ou halo, com NHR^3R^4 em que R^3 e R^4 são tal como acima definidos, e, em seguida, se necessário:

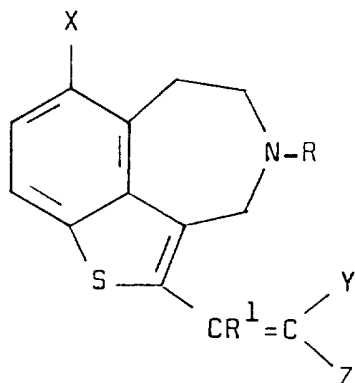
- . conversão de um composto em que R é metilo no composto correspondente em que R é H, por reacção com um haloformato de alquilo seguida por reacção com um agente redutor sob condições ácidas;

- . conversão de um composto em que R é H no composto correspondente em que R é alcenilo C_{3-5} , por reacção com um composto halo- $R^{7'}$ onde $R^{7'}$ é alcenilo C_{3-5} ; e

- . formação de um sal farmacologicamente aceitável.

2 - Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1 de fórmula (Ia):

-48-



(Ia)

em que

X é H, Cl, Br, F, I, CF_3 , alquilo C_{1-6} , COR^{10} , CO_2R^{10} , $\text{CONR}^{16}\text{R}^{11}$, CN, NO_2 , $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, OR^{12} , S-alquilo C_{1-4} , $\text{S}(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo ou SCF_3 ;

R é H, alquilo C_{1-6} ou alcenilo C_{3-5} ;

R^1 é H ou alquilo C_{1-6} ;

R^{10} é alquilo C_{1-6} ou $(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo;

R^{11} e R^{16} são, independentemente um do outro, H, alquilo C_{1-6} , ou $(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo;

R^{12} é H, alquilo C_{1-6} , COR^{14} , ou SO_2R^{15} ;

R^{13} é H ou alquilo C_{1-6} ;

R^{14} e R^{15} são, independentemente um do outro, alquilo C_{1-6} ou $(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo;

Y e Z são, independentemente um do outro, H, NO_2 , alquilo C_{1-6} , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CN, CH_2OR^2 , CH_2SR^2 , COR^2 , CO_2R^2 , CONR^3R^4 , SO_3R^2 , SO_2R^5 , SOR^5 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^2)(\text{OR}^4)$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^5(\text{OR}^3)$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^2)\text{NR}^3\text{R}^4$, $\text{P}(\text{O})(\text{NR}^3\text{R}^4)_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^5(\text{NR}^3\text{R}^4)$, halo, CF_3 , ou $(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo;

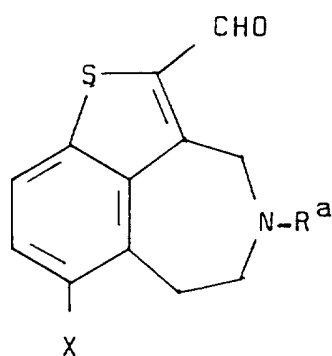
R^2 , R^3 e R^4 são, independentemente uns dos outros, H, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{3-5} ou $(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo; e

R^5 e R^6 são, independentemente um do outro, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{3-5} , ou $(\text{CH}_2)_{0-6}$ arilo;

-49-

ou dum seu sal farmaceuticamente aceitável,
caracterizado por compreender:

a) para compostos nos quais R é alquilo C_{1-6} , que não aqueles em que o substituinte na posição 2 é $-CH=CH-CHO$, $-CH=CH-COOH$ ou $-CH=CHCONR^3R^4$, a reacção de um composto de fórmula (9a):



(9a)

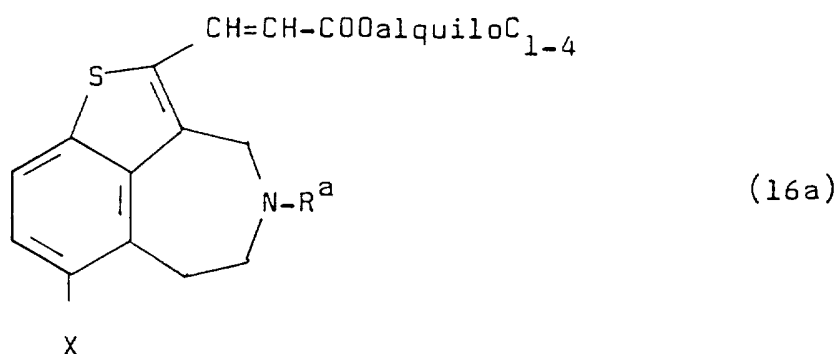
na qual X é tal como definido na reivindicação 1 e R^a é alquilo C_{1-6} ,

com Ph_3P-CYZ ou (alcoxi C_{1-4}) $P-CYZ M^{\oplus}$, em que $M^{\oplus}$ é um catião metálico seleccionado a partir de sódio, potássio ou lítio e Y e Z são como acima definidos excepto que $-CYZ$ não é $-CH-CHO$, $-CH-COOH$, ou $-CHCONR^3R^4$,

b) para compostos nos quais R é alquilo C_{1-6} e o substituinte na posição 2 é $-CH-CH-CHO$, a reacção de um composto de fórmula (9a), tal como anteriormente definida, com um dialquil fosfoacetaldeído dialquil acetal, seguida por hidrólise ácida;

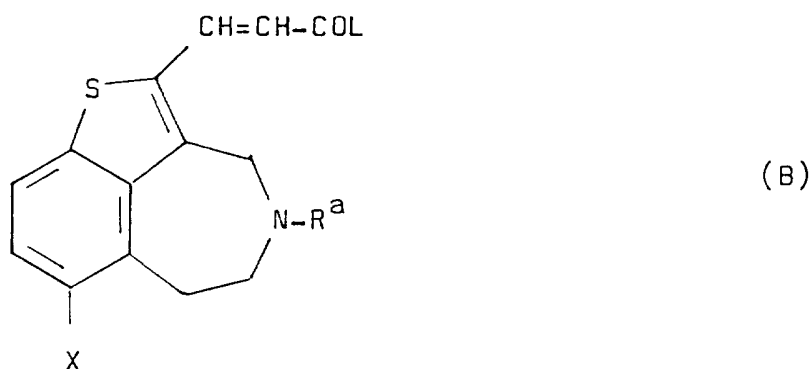
c) para compostos nos quais R é alquilo C_{1-6} e o substituinte na posição 2 é $-CH=CH-COOH$, é efectuada a hidrólise de um composto de fórmula (16a):

-50-



na qual X e R^a são como anteriormente definidos; ou

d) para compostos nos quais R é alquilo C_{1-6} e o substituinte na posição 2 é $-\text{CH}=\text{CHCONR}^3\text{R}^4$, reacção de um composto de fórmula (B):



na qual X e R^a são como anteriormente definidos e L é alcoxi C_{1-4} ou halo, com NHR^3R^4 em que R^3 e R^4 são tal como definidos acima, e, em seguida, se necessário:

- . conversão de um composto em que R é metilo no composto correspondente em que R é H, por reacção com um haloformato de alquilo, seguida por reacção com um agente redutor sob condições ácidas;

- . conversão de um composto em que R é H no composto correspondente em que R é alcenilo C_{3-5} por reacção com um composto halo- $R^{7'}$ onde $R^{7'}$ é alcenilo C_{3-5} ; e

- . formação de um sal farmaceuticamente aceitável.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou com a rei

-51-

vindicação 2, caracterizado por se preparar um composto em que X é Cl, Br, F ou I.

4 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar um composto em que R é CH₃ ou H.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o composto preparado ser a 7-cloro-2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

6 - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o composto preparado ser:

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepin-2-il)-2-propenoato de etilo;

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepin-2-il)-2-metil-2-propenoato de etilo;

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepin-2-il)-2-propenamida de etilo;

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepin-2-il)-N-metil-2-propenamida de etilo;

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepin-2-il)-N,N-dimetil-2-propenamida de etilo;

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepin-2-il)-N,N-dimetil-2-propen-1-ol de etilo;

7-cloro-2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina;

(E/Z)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepin-2-il)-2-fenil-2-propenoato de etilo;

(E)-3-(7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepin-2-il)-2-fenil-2-propenonitrilo;

7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metil-2-(1-metiletenil)tieno[4,3,2-ef][3]benzazepina; ou

7-cloro-2-propenil-3,4,5,6-tetra-hidro-tieno[4,3,2-ef]-

-52-

[3]benzazepina;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

7 - Processo para a preparação de 7-cloro-2-etenil-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina, caracterizado por compreender a reacção de 7-cloro-3,4,5,6-tetra-hidro-4-metiltieno[4,3,2-ef][3]benzazepina-2-carboxaldeído com metileto de trifenilfosfónio.

8 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender a associação de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, tal como definido na reivindicação 1, com um veículo farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 1. JUN 1969

Por SMITHKLINE BECKMAN CORPORATION

-O AGENTE OFICIAL-

