

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

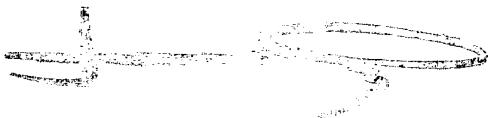
N.º 85 072

REQUERENTE: WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana (Estado de New Jersey), com sede em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América do Norte.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N-1H-TETRAZOL-5-IL-2-TIOFENO-CARBOXAMIDAS, N-1H-TETRAZOL-5-IL-2-PIRROL-CARBOXAMIDAS, E DE N-1H-TETRAZOL-5-IL-2-FURANO-CARBOXAMIDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE AS CONTÉM".

INVENTORES: Wiaczeslaw Antin Ceten Ko, David Thomas Connor, Michael David Mullican e Roderick Joseph Sorenson.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. Estados Unidos da América do Norte, em 13 de Junho de 1986, e 18 de Março de 1987, sob os n.ºs. 874,309 e 027,453, respectivamente.



Memória descritiva referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, (estado: New Jersey), industrial e comercial, com domicílio em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: Wiaczeslaw Antin Centen Ko, David Thomas Connor, Michael David Mullican e Roderick Joseph Sorenson, residentes nos Estados Unidos da América), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N-1H-TETRAZOL-5-IL-2-TIOFENO-CARBOXAMIDAS, N-1H-TETRAZOL-5-IL-2-PIRROL-CARBOXAMIDAS, E DE N-1H-TETRAZOL-5-IL-2-FURANO-CARBOXAMIDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM".

MEMÓRIA DESCRITIVA

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novas carboxamidas de dois sistemas de anel no mesmo composto, não conhecidas anteriormente. Um dos aneis de cada composto é o tetrazol. O outro é tiofeno, pirrol ou furano. As carboxamidas possuem actividade útil para o tratamento de estados ou doenças alér-

~~_____~~

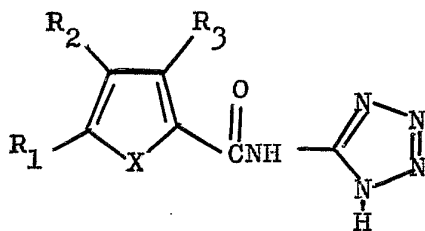
gicas e inflamatórias. Por isso, a presente invenção também se refere às composições farmacêuticas e processos de utilização.

Os compostos anteriormente conhecidos que possuem um substituinte tetrazolilo englobam os benzo-tiofenos e os benzo-furanos descritos no pedido de patente pendente dos Estados Unidos com o número de série 790664, depositado em 28 de Outubro de 1989, o qual é uma continuação parcial do pedido de patente dos Estados Unidos com o número de série 680108, depositado em 10 de Dezembro de 1984. Os compostos descritos nestas patentes evitam a libertação de mediadores que englobam a histamina e os leucotrienos dos basófilos e das células mastoides, e evitam a manifestação respiratória repentina de neutrófilos e por isso também possuem actividade anti-alérgica e imuno-unflamatória. O pedido de patente europeia 0146243 descreve benzo-furanos e benzo-tiofenos entre os quais se seleccionam compostos que englobam o substituinte tetrazolilo. A patente europeia 0146243 descreve a actividade da 5-lipoxigenase.

Por conseguinte, os compostos descritos anteriormente não englobam a combinação de sistemas de anel da presente invenção.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I



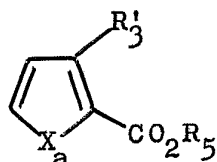
I

e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que R₁, R₂ e R₃ podem ser iguais ou diferentes e são (i) hidrogénico; (ii) alquilo inferior; (iii) alcoxi inferior; (iv) fenilo insubsti

tuido ou substituido com um a cinco, de preferência um a três substituintes que englobam um ou vários dos átomos de halogéneo, radicais trifluoro-metilo, alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, nitro, amino, (mono-alquil inferior)-amino, ou (di-alquil inferior)-amino; (v) halogéneo; (vi) trifluoro-metilo; (vii) hidroxí; (viii) amino; (ix) (mono-alquil inferior)-amino; (x) (di-alquil inferior)-amino; (xi) nitro; (xii) mercapto; (xiii) (alquil inferior)-tio; (xiv) (alquil inferior)-sulfinilo; ou (xv) (alquil inferior)-sulfonil;

X é O, S(O)₀₋₂ ou NR₄ em que R₄ é hidrogéneo; alquilo inferior; fenilo insubstituido ou substituido por um a cinco, de preferência um a três, substituintes constituídos por um ou vários dos átomos de halogéneo, radicais trifluoro-metilo, alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, nitro, amino, (mono-alquil inferior)-amino ou (di-alquil inferior)-amino; ou aralquilo.

A presente invenção também se refere ao processo para a preparação de um composto de fórmula II'



II'

em que R'₃ é OH, X_a é NH ou N-alquilo inferior e R₅ é conforme anteriormente definido; o qual se caracteriza por se fazer contactar um composto da fórmula HX_aCH₂CO₂R'₅ em que R'₅ é alquilo inferior com alfa-halo-acrilato de metilo em que halo é bromo ou cloro e depois trata-se o composto resultante com uma base para proporcionar um composto de fórmula II'.

Os compostos de fórmula I anteriormente definidos são activos nos ensaios geralmente aceites que mostram a inibição de libertação de histamina dos basófilos humanos (HNB) e também a inibição de libertação de histamina de um corte de pulmão de um porco da Índia (FLAT), pelo que são úteis como agentes anti-alérgicos e anti-inflamatórios.

A
— — — — —
— — — — —

Por isso, a presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica para o tratamento de alergias ou inflamações constituídas por uma quantidade anti-alérgica ou anti-inflamatória de um composto de fórmula I e por um veículo farmacêuticamente aceitável.

Adicionalmente, a presente invenção proporciona um método para tratamento de alergias ou inflamações nos mamíferos, incluindo o Homem, caracterizado por se administrar a tais mamíferos o composto de fórmula I anteriormente definidos.

A presente invenção apresenta também um processo para a preparação do composto de fórmula I anteriormente definido caracterizado por se fazer contactar 1) um imidazol de fórmula II definida a seguir o qual se trata com um agente de ligação e 2) com um amino-tetrazol.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Na presente invenção "alquilo inferior" é alquilo de um a seis átomos de carbono inclusivé, e significa metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, ou hexilo e respectivos isómeros.

"Alcoxi inferior" significa metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, ou hexoxi e respectivos isómeros.

"Alquiltio inferior" significa metil-mercaptop, etil-mercaptop, propil-mercaptop, butil-mercaptop, pentil-mercaptop ou hexil-mercaptop e respectivos isómeros.

"Aralquilo" é um grupo arilo ligado através de um alquilenilo inferior em que o grupo arilo significa fenilo; insubstituído ou substituído com um a cinco, de preferência com um a três substituintes constituídos por um dos grupos halogéneo, trifluoro-metilo, alquilo inferior, hidroxí,



alcoxi inferior, nitro, amino, (mono-alquil inferior)-amino ,
ou (di-alquil inferior)-amino. O alquilenilo inferior signifi-
ca metilenilo, etilenilo, propilenilo ou butilenilo e respec-
tivos isômeros.

"Halogéneo" é cloro, bromo, flúor ou iodo.

Os compostos preferenciais de fórmula I são
os seguintes:

3-benzoloxi-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxami-
da;

4-bromo-3-metoxi-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-car-
boxamida;

4-bromo-3-etoxi-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carbo-
xamida;

4-bromo-3-(1-metil-etoxi)-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tio-
feno-carboxamida;

4-bromo-3-benziloxi-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-
-carboxamida;

4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-
-carboxamida;

4-cloro-3-(1-metil-etoxi)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-car-
boxamida;

4-bromo-5-metoxi-3-(1-metil-etoxi)-N-1H-tetrazol-5-il-2-
-tiofeno-carboxamida;

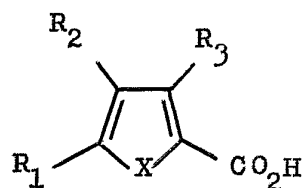
4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-metil-N-1H-tetrazol-5-il-
-1H-pirrol-2-carboxamida;

3-(1-metil-etil-tio)-5-trimetil-silil-N-1H-tetrazol-5-il-
-2-furano-carboxamida;

3-(1-metil-etil-tio)-N-1H-tetrazol-5-il-2-furano-carboxami-
da; e

5-bromo-3-(1-metil-etil-tio)-N-1H-tetrazol-5-il-2-furano-
-carboxamida.

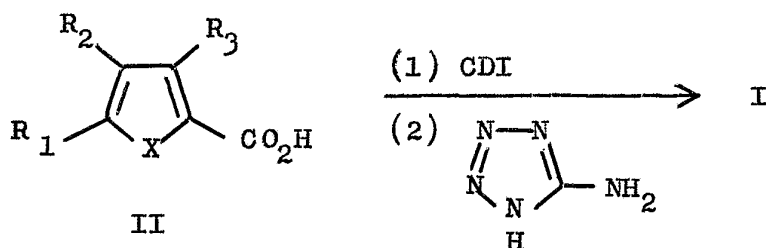
De um modo geral os compostos de fórmula I an-
teriormente definidos preparam-se de acordo com um processo
novo que consiste em tratar um composto da fórmula II



II

em que R_1 , R_2 , R_3 e X têm as significações anteriores;
com um agente de ligação, tal como 1,1-carbonil-di-imidazol (CDI), diciclo-hexil-carbo-di-imida (DCC), ou semelhantes, num solvente tal como o tetra-hidrofurano, dimetil-formamida, acetonitrilo ou semelhantes, numa atmosfera inerte, aproximadamente à temperatura de refluxo durante um período compreendido entre meia e três horas, de preferência cerca de uma hora e meia. Adiciona-se depois o 5-amino-tetrazol à mistura ao refluxo e aquece-se sob condições de refluxo durante um período compreendido entre uma e 1/2 a cinco horas. O esquema I seguinte apresenta o processo:

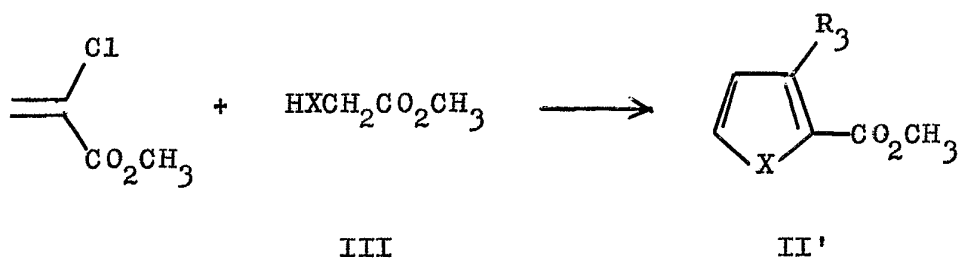
Esquema I



Os compostos de fórmula II em que X é $S(O)_{0-2}$ ou O preparam-se por processos que são conhecidos ou análogos a processos conhecidos na especialidade.

Contudo, os compostos de fórmula II em que X é NH ou NR_4 em que R_4 tem a significação anterior em que R_3 é hidroxil ou alcoxi inferior e mercapto, (alquil inferior)-tio, (alquil inferior)-sulfonilo ou (alcoxi inferior)-sulfonilo, preparam-se pelo mesmo processo que se apresenta no esquema II seguinte:

Esquema II



em que R_3 está limitado ao hidroxí e X está limitado a NH ou NR_4 .

O esquema II efectua-se geralmente combinando primeiro alfa-halo-acrilato de metilo em que halo é de preferência cloro ou bromo com ou sem solvente.

O solvente que se pode utilizar engloba, por exemplo o metanol, etanol e semelhantes. Inicialmente a reacção desenvolve-se a uma temperatura entre 0 e 35°C, de preferência a 20°C aproximadamente, durante um período compreendido entre 5 minutos e 5 horas. O produto da combinação inicial pode ou não ser isolado e adiciona-se seguidamente a uma base num solvente tal como o metanol ou o etanol. A base pode ser o hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, ou um alcóxido de sódio ou de potássio tal como o metóxido, o etóxido ou o t-butoxido. A mistura básica agita-se novamente a uma temperatura entre 0 e 35°C, de preferência a 20°C, durante um período compreendido entre 5 minutos e 5 horas para proporcionar o produto da fórmula II'. Ainda opcionalmente o composto de fórmula II' trata-se por métodos conhecidos ou por métodos análogos aos métodos conhecidos para proporcionar os compostos de fórmula II' em que R_3 tem a significação anterior mas diferente de hidroxí e em que R_4 tem a significação anterior mas diferente de hidrogénio ou metilo.

Os compostos de fórmula I são úteis quer na forma de ácido livre quer na forma de sais de base quando possível, quer ainda na forma de sais de adição de ácido. As três formas estão no âmbito da presente invenção. Na prática, a

utilização da forma de sal sobrepõe-se à utilização da forma de base. Os sais farmacêuticamente aceitáveis apropriados do âmbito da presente invenção são os que derivam de ácidos minerais tal como o ácido clorídrico e o ácido sulfúrico; e de ácidos orgânicos tal como o ácido metano-sulfónico, ácido benzeno-sulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, e semelhantes, proporcionando cloridrato, sulfamato, metano-sulfonato, benzeno-sulfonato, p-tolueno-sulfonato, e semelhantes respectivamente, ou os que derivam da forma de bases tais como as bases orgânicas e inorgânicas adequadas. Os exemplos de bases inorgânicas adequadas para a formação de sais de compostos da presente invenção englobam os hidroxidos, carbonatos e bicarbonatos de amónia, sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, alumínio, zinco e semelhantes.

Os sais também se podem formar com bases orgânicas adequadas. As bases adequadas para a formação de sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis com compostos da presente invenção englobam as bases orgânicas que não são tóxicas e são suficientemente fortes para formar tais sais. Estas bases orgânicas formam uma classe cujos limites são facilmente compreensíveis pelos especialistas na matéria. Apenas para fins de ilustração, pode dizer-se que essa classe engloba mono-, di-, e tri-alquil-aminas, tais como a metil-amina, dimetil-amina, e trietil-amina; mono-, di- ou tri-hidroxi-alquil-aminas tais como mono-, di- e tri-etanol-amina; aminoácidos tais como arginina e lisina; guanidina; N-metil-glucosamina; N-metil-piperazina; morfolina; etileno-diamina; N-benzil-fenetil-amina; tris-(hidroxi-metil)amino-metano; e semelhantes. (Ver por exemplo, "Pharmaceutical Salts", J.Pharm. Sci., 66(1), 1-19 (1977)).

Os sais de adição de ácido dos referidos compostos básicos preparam-se quer por dissolução da base livre do composto I numa solução aquosa ou numa solução alcoólica aquosa ou noutros solventes adequados contendo o ácido ou base apropriados e isola-se o sal por evaporação da solução, ou



faz-se reagir a base livre do composto I com um ácido assim como se faz reagir um composto I que possui um grupo ácido, com uma base de tal modo que as reacções se desenvolvem num solvente orgânico, e nesse caso o sal separa-se directamente, ou pode obter-se por concentração da solução. Os sais de base dos compostos de fórmula I atrás descritos preparam-se fazendo reagir a base apropriada com um equivalente estequiométrico dos compostos ácidos de fórmula I para proporcionar os respectivos sais de base farmacologicamente aplicáveis.

Os sais da solução ácida dos referidos compostos básicos preparam-se quer por dissolução da base livre numa solução aquosa ou alcoólica aquosa ou noutros solventes adequados que contêm o ácido apropriado e por isolamento do sal por evaporação da solução, ou fazendo reagir a base livre e o ácido num solvente orgânico, separando-se neste caso o sal directamente ou pode obter-se por concentração da solução.

Os compostos da presente invenção também podem existir em formas hidratadas ou solvatadas.

Os produtos das reacções aqui descritas isolam-se por meios convencionais tais como a extracção, destilação, cromatografia e semelhantes.

A actividade anti-alérgica e anti-inflamatória dos compostos que possuem a fórmula I da presente invenção, determina-se com um ensaio que demonstra a inibição de libertação de histamina dos basófilos humanos (HHB) e a inibição de libertação de histamina do corte de pulmão do porco da Índia (FLAT). A seguir encontra-se uma definição do protocolo para os ensaios do HHB e de FLAT.

Desse modo, as composições farmacêuticas preparam-se a partir dos compostos de fórmula I e dos respectivos sais descritos na presente invenção em forma de dosagem unitária constituídas por um composto que pode estar isolado



ou misturado com um veículo farmacêuticamente aceitável devidamente seleccionado entre os conhecidos.

Um médico ou veterinário com formação normal diagnostica facilmente um sujeito que apresente sintomas alérgicos ou inflamatórios. Não obstante a via de administração seleccionada, os compostos da presente invenção formulam-se em formas de dosagem farmacêuticamente aceitáveis, por métodos convencionais conhecidos na especialidade farmacêutica.

Os compostos podem administrar-se em tais formas de dosagem unitárias orais tais como as pastilhas, cápsulas, pílulas, pós, ou grânulos. Também podem administrar-se rectal ou vaginalmente em formas tais como os supositórios ou velas; também podem introduzir-se parenteralmente (por exemplo subcutaneamente, intravenosamente, ou intramuscularmente), utilizando formas conhecidas na especialidade farmacêutica. Também se podem introduzir directamente numa área afectada (por exemplo, na forma de gotas para os olhos ou por inalação). Para o tratamento de estados alérgicos ou inflamatórios tais como eritema, os compostos da presente invenção também se podem administrar tópicamente na forma de unguentos, cremes, géles, ou semelhantes. De um modo geral, a via de administração preferencial é a via oral.

No tratamento utiliza-se uma quantidade eficaz mas não tóxica de composto I. Um médico ou veterinário com formação normal determinará facilmente e prescreverá a quantidade eficaz do agente anti-alérgico ou anti-inflamatório necessária para evitar ou para travar a progressão do estado de saúde. O regimen de dosagem selecciona-se de acordo com uma diversidade de factores que engloba o tipo, a idade, peso, sexo e estado médico do mamífero, a gravidade dos sintomas da doença que se pretende tratar, a via de administração e o composto particular de fórmula I que se vai utilizar. Um médico ou veterinário com formação normal determinará facilmente e prescreverá a quantidade eficaz do composto I neces-

sária para evitar ou travar a progressão do estado de saúde. Ao proceder deste modo, o médico ou veterinário poderá utilizar inicialmente dosagens relativamente baixas, aumentando posteriormente a dose até se obter uma resposta máxima. Por conveniência, a dosagem diária total pode dividir-se e administrar-se em porções durante o dia, se desejado. Ao proceder deste modo, o médico ou veterinário pode utilizar dosagens relativamente baixas inicialmente, aumentando depois a dose até obter uma resposta máxima.

As doses iniciais dos compostos da presente invenção que possuem fórmula I estão normalmente na área dos 10 mg até 2 g por dia oralmente, de preferência entre 10 mg a 500 mg por dose oralmente, administradas uma a quatro vezes por dia ou conforme necessário. Quando se utilizam outras formas de administração, podem aplicar-se doses equivalentes.

Deve subentender-se que as composições e métodos de tratamento da presente invenção conforme atrás descrito também englobam ácido livre, os sais de adição de ácido e os sais de base farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I.

Os exemplos seguintes ilustram melhor a invenção, mas não significa que a limitem.

EXEMPLO 1

3-hidroxi-5-fenil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Agita-se sob uma atmosfera de argon uma mistura de benzoil-acetato de etilo (192 g; 1,0 mol) e de tio-glicolato de metilo (212 g; 2,0 mol) e arrefece-se para -10°C , saturando-se depois com HCl seco gasoso. Decorrida uma hora deixa-se a temperatura subir até à temperatura ambiente. Decorrido um total de cinco horas agita-se a mistura com gelo-água (3 L) e extrai-se três vezes com éter. Os extractos com

binados lavam-se com Na_2CO_3 aquoso a 5% duas vezes, depois com água uma vez, e secam-se sobre sulfato de sódio. Remove-se o solvente sob pressão reduzida e agita-se o resíduo durante a noite no vácuo, proporcionando 298 g de um óleo amarelo claro. Este é adicionado gota a gota a uma solução agitada de sódio (62,6 g; 2,7 mol) em metanol (1,4 l) sob uma atmosfera de argon. Decorridos 70 minutos à temperatura ambiente verte-se a mistura em gelo e água (1 l), agita-se bem e acidifica-se com ácido clorídrico concentrado. Filtra-se o precipitado, lava-se com água e seca-se para proporcionar o produto (132 g); pf 92-95°C.

EXEMPLO 2

3-hidroxi-4,5-dimetil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Preparado pelo processo descrito no Exemplo 1 a partir de alfa-metil-aceto-acetato de etilo (29 g; 0,20 mol), de tio-glicolato de metilo (45 g; 0,40 mol) e de sódio (10,2 g; 0,44 mol). A recristalização a partir do metanol proporcionou o produto (15,2 g); pf 52-54°C.

EXEMPLO 3

3-hidroxi-5-metil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Preparado pelo processo descrito no Exemplo 1 a partir de aceto-acetato de etilo (130 g; 1,0 mol), de tio-glicolato de metilo (212 g; 2,0 mol) e de sódio (53 g; 2,3 mol), o produto bruto agita-se com duas porções de diclorometano, filtra-se, e extrai-se o filtrado do solvente sob pressão reduzida para proporcionar o produto (90,1 g); pf 50-53°C.

EXEMPLO 4

4-bromo-3-hidroxi-5-metil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Adiciona-se bromo (4,6 g; 29 mmol) gota a gota à temperatura ambiente a uma solução agitada de 3-hidroxi-5-metil-2-tiofeno-carboxilato de metilo (5,0 g; 29 mmol) em ácido acético (25 ml). Decorridas 16 horas agita-se a mistura com gelo e água (200 ml) e filtra-se o precipitado, lava-se com água, com tio-sulfato de sódio aquoso a 5%, novamente com água e seca-se. A recristalização a partir do éter t-butil-metílico proporcionou o produto puro (4,1 g); pf 96-97°C.

EXEMPLO 5

3-hidroxi-4-bromo-5-fenil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Preparado pelo processo descrito no Exemplo 4 a partir de 3-hidroxi-5-fenil-2-tiofeno-carboxilato de metilo (5,0 g; 21 mmol) e de bromo (3,4 g; 21 mmol). A recristalização a partir do metanol proporcionou o produto (4,0 g); pf 85-87°C.

EXEMPLO 6

3-hidroxi-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Adiciona-se uma solução de tio-glicolato de metilo (19,2 g; 181 mmol) em metanol (100 ml) a uma solução de sódio (8,0 g; 348 mmol) em metanol (100 ml) com agitação, e arrefece-se com um banho de gelo. Depois adiciona-se uma solução de alfa-cloro-acrilato de metilo (22,1 g; 183 mmol) em metanol (25 ml) numa proporção tal que a temperatura não exceda 30°C. Decorrida uma hora à temperatura ambiente remove-se o metanol sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em água, acidifica-se com HCl e destila-se em vapor até o destilado ficar claro. Arrefece-se e agita-se o destilado, e filtra-se o precipitado resultante, lava-se com água e seca-se para proporcionar o produto (21,3 g); pf 43-45°C.

EXEMPLO 7

3-hidroxi-4-bromo-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Preparado de acordo com o processo descrito no Exemplo 4 a partir de 3-hidroxi-2-tiofeno-carboxilato de metilo (12,0 g; 76 mmol) e de bromo (12,1 g; 76 mmol). A re-cristalização a partir do metanol proporcionou o produto (9,4 g); pf 79-81°C.

EXEMPLO 8

3-hidroxi-4,5-dibromo-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Dissolveu-se 3-hidroxi-2-tiofeno-carboxilato de metilo (12,0 g; 76 mmol) em ácido acético (35 ml) e agitou-se à temperatura ambiente. Adicionou-se uma porção de bromo (27,5 g; 172 mmol). Decorridas 20 horas filtra-se o sólido em suspensão, lava-se com isopropanol frio e seca-se para proporcionar o produto puro (10,9 g); pf 130-131°C.

EXEMPLO 9

3-hidroxi-4-(1-metil-etil)-5-metil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Preparar de acordo com o processo descrito no Exemplo 1 a partir de alfa-isopropilo-aceto-acetato de etilo (preparado pelo processo de Manuel e Hagen, Org. Syn., 7, 248 (1951)) (12 g; 70 mmol), de tio-glicolato de metilo (15,7 g; 140 mmol) e de sódio (3,2 g; 139 mmol). O produto extrai-se duas vezes com CH₂Cl₂. Os extratos combinados lavam-se duas vezes com NaCl aquoso, secam-se sobre MgSO₄ e extraem-se do solvente sob pressão reduzida. A destilação do resíduo proporcionou o produto (3,3 g); pf 68-71°C (0,3 mmHg).

EXEMPLO 10

3-hidroxi-4-cloro-5-metil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Preparar pelo processo descrito no Exemplo 1 a partir de alfa-cloro-aceto-acetato de etilo (59g; 0,35 mol), de tio-glicolato de metilo (102 g; 0,70 mol) e de sódio (19,7 g; 0,86 mol). O produto obtém-se a partir do precipitado cristalino por recristalização fraccional a partir de isopropanol para proporcionar 2,8 g; pf 105-107°C.

EXEMPLO 11

3-hidroxi-4,5-dicloro-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Agita-se uma mistura de 3-hidroxi-2-tiofeno-carboxilato de metilo (10,0 g; 63 mmol) e de N-cloro-succinimida (22,0 g; 165 mmol) em ácido acético (50 ml) sob uma atmosfera de argon e aquece-se a 85°C. Decorridas quatro horas, agita-se a mistura com gelo e água (175 ml) e extrai-se três vezes com éter. Os extratos combinados lavam-se duas vezes com NaCl aquoso, depois com KHC₃ aquoso até os produtos da lavagem ficarem básicos. A solução orgânica seca-se sobre MgSO₄ e remove-se o solvente sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em ácido acético (35 ml) e agita-se à temperatura ambiente enquanto se faz borbulhar HCl gasoso durante 15 minutos. Deixa-se a mistura em repouso durante 48 horas e depois concentra-se sob pressão reduzida. Filtra-se o precipitado, lava-se com isopropanol frio e seca-se para proporcionar o produto (6,4 g); pf 109-110°C.

EXEMPLO 12

3-hidroxi-5-metil-etil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Preparar pelo processo descrito no Exemplo 1 a partir de isobutiril-acetato de etilo (47 g; 0,28 mol), de tio-glicolato de metilo (59,9 g; 0,56 mol) e de sódio (13,7g; 0,60 mol). O produto precipita-se na forma de sal de sódio antes da acidificação da mistura em processamento, filtra-se, lava-se com etanol e seca-se. O sal agita-se com água, acidi-

fica-se com HCl concentrado e extrai-se duas vezes a mistura com NaCl aquoso e seca-se sobre $MgSO_4$. A remoção dos solventes sob pressão reduzida, proporcionou o produto na forma de um óleo amarelo claro, suficientemente puro para utilização posterior.

EXEMPLO 13

3-hidroxi-4-bromo-5-metil-etil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Preparado de acordo com o processo descrito no Exemplo 4 a partir de 3-hidroxi-4-bromo-5-metil-etil-2-tiofeno-carboxilato de metilo (3,0 g; 15 mmol) e de bromo (2,4 g; 15 mmol). A recristalização a partir de isopropanol proporcionou o produto (1,9 g); pf 57-59°C.

EXEMPLO 14

3-hidroxi-4-bromo-5-metoxi-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Adiciona-se cloreto de sulfúrio (3,1 ml; 37 mmol) gota a gota, à temperatura ambiente, e uma solução agitada de 3-hidroxi-4-bromo-2-tiofeno-carboxilato de metilo (8,2 g; 35 mmol) em clorofórmio (40 ml) sob uma atmosfera de argon. Decorridas 24 horas evapora-se a mistura sob pressão reduzida e agita-se o resíduo em metanol (25 ml). Decorridas mais 24 horas filtra-se o precipitado, lava-se com metanol e seca-se para proporcionar o produto (4,2 g); pf 107-109°C.

EXEMPLO 15

3,4-di-hidroxi-5-metil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Uma mistura de alfa-metil-tio-diglicolato de dimetilo (Solladie-Cavallo, Bull. Soc. Chim. Fr., 437 (1968)) (10,2 g; 53 mmol) e de oxalato de dimetilo (9,4 g; 79 mmol) em metanol (25 ml) adiciona-se lentamente a uma solução de só



dio (3,8 g; 165 mmol) em metanol (35 ml) sob uma atmosfera de argon e mantém-se a 10-15°C com um banho de gelo. Após a adição, aquece-se a mistura lentamente até ao refluxo durante uma hora, depois arrefece-se e concentra-se sob pressão reduzida. Filtra-se o precipitado, lava-se com éter, seca-se ao ar, dissolve-se em água e acidifica-se com ácido clorídrico 4 N. Filtra-se o precipitado, lava-se com água e seca-se para proporcionar o produto (6,8 g); pf 116-117°C.

EXEMPLO 16

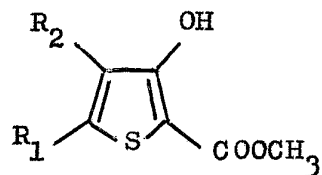
3,4-di-hidroxi-5-fenil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Preparar de acordo com o processo descrito no Exemplo 15 a partir de alfa-fenil-tio-diglicolato de dimetilo (9,0 g; 35 mmol), de oxalato de dimetilo (6,1 g; 52 mmol) e de sódio (2,5 g; 109 mmol). O produto obtém-se na forma de um pó bege (3,8 g); pf 143-144°C.

Os diversos tiofenos utilizados como materiais de partida preparam-se por métodos análogos aos métodos conhecidos. Por exemplo, os tiofenos dos Exemplos 7, 8 e 11 preparam-se por um método idêntico ao descrito por Corral e Lissavetzky, Syn., 847-50 (1984); os tiofenos do Exemplo 6 preparam-se por um processo idêntico ao descrito por Huddleston e Barker, Syn. Com., 731-34 (1979); os tiofenos do Exemplo 14 preparam-se por um método idêntico ao descrito por Corral e Lissavetzky, J.Chem. Soc. Perk. T., 2711-2714 (1984); os tiofenos dos Exemplos 1 e 3 preparam-se por método idêntico ao descrito por Brelivet, e outros, Bull. Soc. Chim. Fr., 4, 1344-51 (1971).

Os tiofenos utilizados nos correspondentes Exemplos 1-16 anteriores prepararam-se com os pontos de fusão apresentados na Tabela I seguinte

TABELA 1



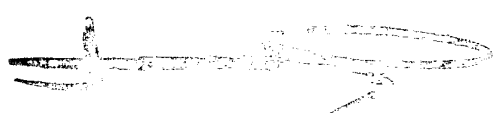
Exemplo Nº	R ₁	R ₂	pf °C
1	F	H	92-95
2	Me	Me	52-54
3	Me	H	50-53
4	Me	Br	96-97
5	F	Br	85-87
6	H	H	43-45
7	H	Br	96-97
8	Br	Br	130-131
9	Me	iPr	68-71
			a uma pressão de 0,3 mm
10	Me	Cl	105-107
11	Cl	Cl	109-110
12	iPr	H	-
13	iPr	Br	57-59
14	MeO	Br	107-109
15	Me	OH	116-117
16	F	OH	146-147

Na Tabela F é fenilo, Me é metilo, iPr é isopropilo, e MeO é metoxi. É evidente que H, Br, Cl e OH têm as significações da especialidade.

EXEMPLO 17

alfa-metil-tio-diglicolato de dimetilo

Arrefeceu-se com um banho de gelo uma mistura



de 2-bromo-propionato de metilo (8,9 g; 53 mmol) e de di-isopropil-etil-amina (6,9 g; 53 mmol) enquanto se adicionava gota a gota tio-glicolato de metilo (5,6 g; 53 mmol). Removeu-se o banho de gelo e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 12 horas, depois diluiu-se com água (150 ml) e extraiu-se duas vezes com éter. Os extratos combinados lavaram-se com NaCl aquoso e secaram-se sobre $MgSO_4$. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e destilou-se o resíduo para proporcionar o produto (9,0 g) na forma de um óleo claro incolor; pe 72-74°C a 0,8 mm.

EXEMPLO 18

alfa-fenil-tio-diglicolato de dimetilo

Preparado de acordo com o processo descrito no Exemplo 17 a partir de alfa-bromo-fenil-acetato de metilo (11,6 g; 48 mmol), de tio-glicolato de metilo (5,1 g; 48 mmol) e de trietil-amina (4,9 g; 48 mmol). A remoção do solvente sob pressão reduzida proporciona o produto na forma de um óleo claro (9,5 g) suficientemente puro para utilização posterior.

EXEMPLO 19

3-metoxi-4,5-dimetil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Dissolve-se 3-hidroxi-4,5-dimetoxi-2-tiofeno-carboxilato de metilo (5,0 g; 27 mmol) em acetona (50 ml) sob uma atmosfera de azoto. Adiciona-se carbonato de potássio (4,5 g; 32 mmol) seguido por sulfato de dimetilo (4,2 g; 32 mmol) e agita-se a mistura e aquece-se ao refluxo. Decorridas 18 horas extrai-se o solvente da mistura sob pressão reduzida e reparte-se o resíduo entre água (100 ml) e diclorometano (100 ml). Após a separação extrai-se a camada aquosa com diclorometano (75 ml). Os extratos orgânicos combinados lavam-se duas vezes com uma solução salina, secam-se sobre $MgSO_4$ e remove-se o solvente sob pressão reduzida. A recristalização

do resíduo a partir do pentano proporcionou o produto (3,4 g);
pf 37-39°C.

EXEMPLO 20

3-(1-metil-etoxi)-5-venil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Dissolve-se 3-hidroxi-5-fenil-2-tiofeno-carboxilato de metilo (20,0 g; 85 mmol) em dimetil-sulfóxido (80 ml) sob uma atmosfera de argon e arrefece-se com banho de gelo. Adiciona-se t-butoxido de potássio (10,1 g; 90 mmol), e decorridos 25 minutos adiciona-se 2-bromo-propano (22,1 g; 180 mmol), e remove-se o banho de gelo. Decorridas 24 horas aquece-se a mistura até 80°C durante uma hora e depois verte-se em gelo e água (500 ml), agita-se e acidifica-se com HCl concentrado. Extrai-se a mistura com dicloro-metano (3x200 ml) e os extratos combinados lavam-se com uma solução salina, seca-se sobre MgSO₄ e remove-se o solvente sob pressão reduzida para proporcionar o produto na forma de um resíduo xaroposo (22,1 g) suficientemente puro para utilização posterior.

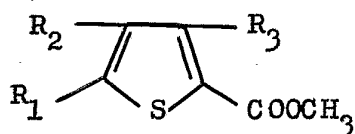
EXEMPLO 21

3-(1-metil-etoxi)-5-metil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Dissolve-se 3-hidroxi-5-metil-2-tiofeno-carboxilato de metilo (20,0 g; 116 mmol) em acetonitrilo (450 ml) sob uma atmosfera de argon. Adiciona-se tri-isopropil-iso-ureia (86,6 g; 465 mmol) e agita-se a mistura e aquece-se ao refluxo. Decorridas 24 horas arrefece-se a mistura e filtra-se o precipitado, lava-se com MeCN frio e elimina-se. Remove-se o solvente do filtrado por evaporação rotativa, depois remove-se o excesso de tri-isopropil-iso-ureia por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante dissolve-se numa pequena quantidade de acetato de etilo, arrefece-se, filtra-se, e faz-se passar através de uma coluna de gel de sílica. A evaporação de efluente sob pressão reduzida proporciona o produto na forma de um óleo (18,8 g) suficientemente puro para utilização posterior.

Os compostos da Tabela 2 preparam-se pelos processos indicados nos Exemplos 19, 20 e 21.

TABELA 2



Exem- plo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Preparado pelo pro- cesso do Exemplo Nº	pf °C
22	F	H	MeO	19	64-65
23	F	H	EtO	19 (utilizando sulfato de dietilo)	81-82
24	F	H	BnO	19 (utilizando brometo de benzilo)	79-81
25	F	Br	iPrO		-
26	Me	H	BnO	19 (utilizando brometo de benzilo)	-
27	Me	Me	EtO	19 (utilizando sulfato de dietilo)	-
28	Me	Me	iPrO	20	-
29	Me	Br	MeO	19	77-79
30	Me	Br	EtO	19 (utilizando sulfato de dietilo)	-
31	Me	Br	iPrO	21	-
32	Me	Br	BnO	19 (utilizando brometo de benzilo)	70-71
33	H	Br	iPrO	21	-
34	Br	Br	iPrO	21	57-59
35	Me	OMe	MeO	19	-
36	Me	OiPr	iPrO	21	-
37	Me	iPr	iPrO	21	-
38	Me	Cl	iPrO	21	-
39	iPr	H	iPrO	20	-
40	iPr	Br	iPrO	21	-
41	Cl	Cl	iPrO	21	-
42	MeO	Br	iPrO	21	-
43	F	OiPr	iPrO	21	-

F, Me, iPr, e MeO têm as significações anteriores da Tabela 1. Em adição Bn é benzilo e Et é etilo na Tabela 2. EtO é etoxi, BnO é benziloxi, e iPrO é isopropoxi. As abreviações restantes para R₁ ou R₂ são as gerais na especialidade.

EXEMPLO 44

ácido 3-etoxi-5-fenil-2-tiofeno-carboxílico

Adiciona-se uma solução de 3-etoxi-5-fenil-2-tiofeno-carboxilato de metilo (12,0 g; 46 mmol) em tetra-hidrofurano (150 ml) a uma solução de hidróxido de potássio (14,6 g; 229 mmol) em água (150 ml). Agita-se a mistura e aquece-se ao refluxo durante 24 horas, depois remove-se o tetra-hidrofurano utilizando o evaporador rotativo. Arrefece-se a suspensão aquosa com um banho de gelo e acidifica-se com HCl concentrado. Recolhe-se o precipitado por filtração, lava-se bem com água e seca-se para proporcionar o produto puro (10,6 g); pf 174-175°C.

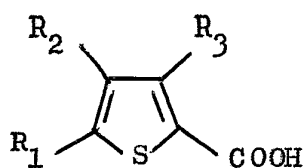
EXEMPLO 45

ácido 4-bromo-3-(1-metil-etoxi)-5-fenil-2-tiofeno-carboxílico

Agita-se 4-bromo-3-(1-metil-etoxi)-5-fenil-2-tiofeno-carboxilato de metilo (4,8 g; 14 mmol) em metanol (5 ml), adiciona-se NaOH 1N (27 ml) e agita-se a mistura e aquece-se ao refluxo. Decorridas 3 horas agita-se a mistura em água (300 ml) e acidifica-se com HCl concentrado. Filtra-se o precipitado, lava-se com água e seca-se para proporcionar o produto (4,7 g); pf 159-160°C.

Os Exemplos da Tabela 3 seguinte são compostos preparados por processo análogo ao indicado nos Exemplos 44 ou 51.

TABELA 3



Exemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Preparado pelo processo do Exemplo Nº	pf °C
46	Ph	H	MeO	44	154-5
47	Ph	H	iPrO	44	143-5
48	Ph	H	BnO	44	171-4
49	Me	H	iPrO	45	110-11
50	Me	H	BnO	45	152-3
51	Me	Me	MeO	44	139-40
52	Me	Me	EtO	44	125-6
53	Me	Me	iPrO	44	133-4
54	Me	Br	MeO	51	172-3
55	Me	Br	EtO	51	157-8
56	Me	Br	iPrO	51	129-30
57	Me	Br	BnO	51	172-3
58	H	Br	iPrO	51	127-8
59	Br	Br	iPrO	51	138-42
60	H	MeO	MeO	x	131-2
61	Me	MeO	MeO	51	132-3
62	Me	OiPr	iPrO	51	82-4
63	Me	iPr	iPrO	51	163-4
64	Me	Cl	iPrO	51	132-4
65	iPr	H	iPrO	51	87-89
66	iPr	Br	iPrO	51	131-2
67	Cl	Cl	iPrO	51	133-4
68	MeO	Br	iPrO	51	115-16
69	Ph	OiPr	iPrO	51	159-60d

x Fager, J. Am. Chem. Soc., 67, 2217 (1945).

~~CONFIDENTIAL~~

Cada um dos substituintes assinalados R_1 , R_2 e R_3 na Tabela 3 têm as significações das Tabelas 1 e 2 anteriores.

EXEMPLO 70

3-metoxi-4,5-dimetil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida

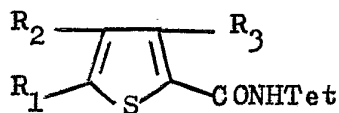
Adiciona-se 1,1'-carbonil-di-imidazol (4,1 g; 25 mmol) a uma solução de ácido 3-metoxi-4,5-dimetil-2-tiofeno-carboxílico (4,5 g; 24 mmol) em tetra-hidrofurano (80 ml) sob uma atmosfera de argon. Agita-se a mistura e aquece-se ao refluxo durante 1,5 horas. Adiciona-se 5-amino-tetrazol (2,0 g; 24 mmol) e mantém-se o aquecimento ao refluxo durante mais 2,5 horas. Arrefece-se a mistura, filtra-se o precipitado, lava-se com tetra-hidrofurano, seca-se e agita-se com HCl 2N. Decorridos 10 minutos recolhe-se o sólido em suspensão por filtração, lava-se com água e seca-se para proporcionar o produto (4,4 g); pf 229°C (decomposição).

EXEMPLO 71

4-bromo-3-(1-metil-etoxi)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida

Adiciona-se 1,1'-carbonil-di-imidazol (2,2 g; 14 mmol) a uma solução de ácido 4-bromo-3-(1-metil-etoxi)-2-tiofeno-carboxílico (3,5 g; 13 mmol) em tetra-hidrofurano (50 ml) sob uma atmosfera de argon. Agita-se a mistura e aquece-se ao refluxo durante 1,5 horas. Adiciona-se 5-amino-tetrazol (1,1 g; 13 mmol) e mantém-se o aquecimento ao refluxo durante mais 2,5 horas. Depois agita-se a mistura em gelo e água (200 ml) e acidifica-se com HCl concentrado. Decorrida uma hora filtra-se o precipitado, lava-se com água e seca-se para proporcionar o produto (4,1 g); pf 193-194°C.

TABELA 4



Exemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Preparado pelo processo do Exemplo Nº	pf °C
72	Ph	H	MeO	70	237-8
73	Ph	H	EtO	70	264d
74	Ph	H	iPrO	70	256d
75	Ph	H	BnO	70	249d
76	Ph	Br	iPrO	71	226-7
77	Me	H	iPrO	70	235d
78	Me	H	BnO	70	238d
79	Me	Me	EtO	70	239-40d
80	Me	Me	iPrO	70	246d
81	Me	Br	MeO	71	208-9d
82	Me	Br	EtO	71	211-13d
83	Me	Br	iPrO	70	117d
84	Me	Br	BnO	70	199-200d
85	Br	Br	iPrO	71	230d
86	H	MeO	MeO	71	216d
87	Me	MeO	MeO	71	222d
88	Me	OiPr	iPrO	71	193-5
89	Me	iPr	iPrO	71	136-7
90	Me	Cl	iPrO	71	214-15
91	iPr	H	iPrO	71	190-91
92	iPr	Br	iPrO	71	218-19
93	Cl	Cl	iPrO	71	228d
94	MeO	Br	iPrO	71	211-12
95	Ph	OiPr	iPrO	71	200-08

Cada um dos substituintes R₁, R₂ e R₃ referidos na Tabela 4 têm significações das Tabelas 1 e 2 anteriores.

EXEMPLO 96

3-metoxi-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida com 1H-imidazol (1:1)

Agitou-se à temperatura ambiente durante 80 minutos, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura do ácido 3-metoxi-2-tiofeno-carboxílico (Salo Granowitz, Arkiv Für Kemi, 12, 239-246 (1958)) (6,0 g; 0,038 mol) e de 1,1'-carbonil-di-imidazol (6,14 g; 0,038 mol) em tetra-hidrofurano (250 ml). A essa solução adiciona-se 5-amino-tetrazol (3,23 g; 0,038 mol) e agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 19 horas. A filtração do sólido resultante (6,2 g, pf 176-178°C) e a recristalização a partir de metanol proporcionam 4,5 g do produto analiticamente puro, pf 176-178°C.

EXEMPLO 97

3-(4-metil-fenoxi)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida

Agita-se à temperatura ambiente durante 135 minutos, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de ácido 3-(p-tolil-oxi)tiofeno-2-carboxílico (Jeffrey W. H. Watthey and Mahesh Desai, J. Org. Chem., 47(9), 1755-9 (1982)) (7,03 g; 0,03 mol) e de 1,1'-carbonil-di-imidazol (4,86 g; 0,03 mol) em tetra-hidrofurano (200 ml). A esta solução adiciona-se 5-amino-tetrazol (2,55 g; 0,03 mol). A mistura de reação agita-se à temperatura ambiente durante 21 horas e depois aquece-se ao refluxo durante 75 minutos. Remove-se o solvente a uma temperatura <45°C no vácuo para proporcionar um resíduo. A recristalização a partir de metanol-acetato de etilo, e depois a partir de metanol proporciona 3,58 g do produto analiticamente puro; pf 258-260°C.

EXEMPLO 98

3-(4-metoxi-fenil-tio)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxami-

da

Passo A. 3-(4-metoxi-fenil-tio)tiofeno

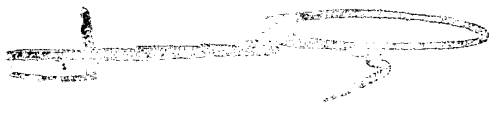
Faz-se o refluxo durante 66 horas sob uma atmosfera de azoto, de uma mistura de 3-bromo-tiofeno (50 g; 0,31 mol) de p-metoxi-benzeno-tiol (45,2 g; 0,31 mol), de óxi do de cobre (22,7 g; 0,15 mol) de hidróxido de potássio (20,3 g; 0,31 mol) e de dimetil-formamida (300 ml). Arrefece-se a mistura de reacção e verte-se numa mistura a 1:1 de ácido clo rídrico 6N e de gelo. Extrai-se a mistura com tolueno. Os ex tratos combinados de tolueno lavam-se com uma solução aquosa de hidróxido de sódio e com água. Após a evaporação dos sol ventes no vácuo, destila-se o óleo bruto (33 g) para propor cionar 22 g de óleo incolor; pe 140°C (0,1 mmHg).

Passo B. ácido 3-(4-metoxi-fenil-tio)tiofeno-2-carboxílico

Adiciona-se gota a gota uma solução de fenil-lítio em ciclo-hexano/éter (39,5 ml; 2,7 m) a uma solução agitada de 3-(4-metoxi-fenil-tio)tiofeno (21,44 g; 0,096 mol) em éter seco (150 ml) a 0°C. Depois de se agitar a 0° C duran te 5 horas, verte-se a solução numa mistura de gelo seco/éter a -78°C e agita-se a esta temperatura durante uma hora. Aque ce-se a mistura até à temperatura ambiente e adiciona-se água (300 ml). Separam-se as camadas e extrai-se a fase aquosa com éter. Acidifica-se cuidadosamente a fase aquosa com ácido clo rídrico aquoso, enquanto se mantém a temperatura inferior a 15°C e extrai-se com éter. Seca-se a solução de éter sobre sulfato de sódio e remove-se o solvente sob pressão reduzida para proporcionar 14,5 g de um sólido; pf 220-222°C (decompo sição). A recristalização a partir de acetonitrilo proporcio na 8,5 g de um produto; pf 220-222°C (decomposição).

Passo C. 3-(4-metoxi-fenil-tio)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno
-carboxamida

Faz-se o refluxo de uma mistura de ácido 3-(4-metoxi-fenil-tio)tiofeno-2-carboxílico (7,9 g; 0,034 mol) e



de 1,1'-carboxil-di-imidazol (6,55 g; 0,04 mol) em acetonitrilo (250 ml), com agitação sob uma atmosfera de azoto durante 1 e 3/4 hora. Adiciona-se gota a gota uma solução de 5-amino-tetrazol (3,44 g; 0,04 mol) e de trietil-amina 4,09 g; 0,04 mol) em acetonitrilo (150 ml). Aquece-se a mistura ao refluxo durante 17,5 horas, depois remove-se a maior parte do acetonitrilo com um aspirador de pressão de água a 40°C. Trata-se o resíduo com água fria (800 ml), depois acidifica-se com ácido acético (13 ml). O sólido resultante separa-se por filtração, lava-se com água, depois com éter e seca-se para proporcionar 11,1 g de um sólido. A recristalização a partir de dimetil-formamida/metanol proporciona 6,5 g (58%) de um produto analiticamente puro; pf 245-247°C (decomposição).

EXEMPLO 99

3-hidroxi-1-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Preparou-se 3-hidroxi-1-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo utilizando o processo de Momose, e outros, Chem. Pharm. Bull., 26 2224 (1978).

EXEMPLO 100

3-hidroxi-1-(fenil-metil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Preparou-se 3-hidroxi-1-(fenil-metil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo utilizando o processo de Momose e outros, Chem. Pharm. Bull., 26, 2224 (1978).

EXEMPLO 101

3-hidroxi-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Adiciona-se gota a gota sarcosinato de metilo (14,5 g; 0,14 mol) a alfa-cloro-acrilato de metilo (16,9 g; 0,14 mol), agita-se e arrefece-se com um banho de gelo. Decor



ridos 15 minutos dissolve-se a mistura em metanol (30 ml) e adiciona-se gota a gota a uma solução de sódio (9,7 g; 0,42 mol) em metanol (125 ml) sob uma atmosfera de argon. Decorridas 18 horas à temperatura ambiente, remove-se o metanol da mistura sob pressão reduzida. Extrai-se o resíduo com água (300 ml), acidifica-se com H_3PO_4 e extrai-se com acetato de etilo (5x 100 ml). Os extratos combinados secam-se sobre $MgSO_4$ concentram-se sob pressão reduzida e filtram-se através de uma pequena coluna de gel de sílica. Remove-se o solvente do filtrado sob pressão reduzida, proporcionando o produto (16,5 g) na forma de um óleo suficientemente puro para utilização posterior. Uma amostra analiticamente pura obtida por destilação no vácuo, pe 61-64°C (0,5 mm) seguida pela recristalização do destilado a partir de n-penteno proporcionou o produto na forma de cristais brancos brilhantes; pf 44-46°C.

EXEMPLO 102

3-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Preparado de acordo com o processo descrito no Exemplo 101 a partir de glicinato de metilo (22 g; 0,25 mol), de alfa-cloro-acrilato de metilo (29,8 g; 0,25 mol) e de sódio (17 g; 0,74 mol). Após filtração através de gel de sílica e evaporação do filtrado, obteve-se o produto na forma pura e cristalina (18,6 g); pf 100-102°C.

EXEMPLO 103

4,5-dibromo-3-hidroxi-1-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Dissolveu-se 3-hidroxi-1-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (5,0 g; 0,022 mol) em ácido acético (20 ml) e agitou-se à temperatura ambiente enquanto se adicionava gota a gota bromo (2,4 ml; 0,047 mol). Decorrida uma hora, filtrou-se o sólido da suspensão, lavou-se com etanol frio e secou-se, proporcionando o produto puro (7,8 g); pf 144-145°C.

EXEMPLO 104

4,5-dibromo-3-hidroxi-1-(fenil-metil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Preparado utilizando o processo descrito no Exemplo 103 a partir de 3-hidroxi-1-(fenil-metil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (3,1 g; 0,013 mol) e de bromo (1,3 ml; 0,026 mol). A recristalização a partir do etanol proporcionou o produto puro (3,9 g) pf 107-108°C.

EXEMPLO 105

4,5-dibromo-3-hidroxi-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Dissolveu-se 3-hidroxi-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (5,0 g; 0,032 mol) em ácido acético (50 ml) e agitou-se à temperatura ambiente enquanto se adicionava gota a gota bromo (3,3 ml; 0,065 mol). Decorrida uma hora agita-se a mistura com água (250 ml) e recolhe-se o precipitado por filtração, lava-se diversas vezes com água e seca-se para proporcionar o produto puro (6,9 g); pf 128-130°C.

EXEMPLO 106

3-(1-metil-etoxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Dissolve-se 3-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (2,0 g; 0,014 mol) em DMF (15 ml) sob uma atmosfera de azoto. Adiciona-se carbonato de potássio (2,8 g; 0,020 mol) seguido por 2-bromo-propano (5 ml; 0,05 mol) e agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 horas e depois a 50°C durante 3 horas e depois agita-se com gelo e água (400 ml). Extrai-se a mistura com CH₂Cl₂ (3x) e os extratos combinados lavam-se com uma solução salina (2x) e secam-se sobre MgSO₄.

A remoção do solvente sob pressão reduzida

proporciona o produto bruto na forma de um resíduo cristalino.

A recristalização a partir de éter proporcionou o produto puro (1,6 g); pf 77-79°C.

EXEMPLO 107

4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Dissolve-se 4,5-dibromo-3-hidroxi-1-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (4,0 g; 0,010 mol) em DMSO (20 ml) sob uma atmosfera de argon. Adiciona-se terc-butoxido de potássio (1,2 g; 0,011 mol) e decorridos 15 minutos adiciona-se 2-bromo-propano (2,6 g; 0,021 mol), e agita-se a mistura à temperatura ambiente. Decorridas 24 horas agita-se a mistura com gelo e água (300 ml) e extrai-se com CH_2Cl_2 (3x125 ml). Os extratos combinados lavam-se com uma solução salina saturada (2x100 ml) e secam-se sobre MgSO_4 . A remoção do solvente sob pressão reduzida proporciona o produto (4,1 g) na forma de um óleo, suficientemente puro para utilização posterior.

EXEMPLO 108

4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-(fenil-metil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Preparado de acordo com o processo descrito no Exemplo 107 a partir de 4,5-dibromo-3-hidroxi-1-(fenil-metil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (3,2 g; 0,008 mol), de terc-butoxido de potássio (1,0 g; 0,009 mol) e de 2-bromo-propano (2,0 g; 0,016 mol). O produto cristalizou na fase aquosa e filtrou-se, lavou-se com água e secou-se para proporcionar o produto puro (3,0 g); pf 46-48°C.

EXEMPLO 109

4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Agitam-se 4,5-dibromo-3-hidroxi-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (9,6 g; 0,03 mol) e carbonato de potássio (5,0 g; 0,036 mol) numa mistura com acetona (100 ml) e DMF (15 ml) e aquece-se ao refluxo sob uma atmosfera de argon. Decorridas 22 horas remove-se o solvente sob pressão reduzida e reparte-se o resíduo entre CH_2Cl_2 (500 ml) e água (400 ml). Separam-se as camadas e extrai-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (300 ml). Os extratos orgânicos combinados lavam-se com uma solução salina saturada (2x300 ml) e secam-se sobre MgSO_4 . A remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto cristalino (10,6 g); pf 42-45°C.

EXEMPLO 110

4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Preparar de acordo com o processo descrito no Exemplo 103 a partir de 3-(1-metil-etoxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,5 g; 0,008 mol) e de bromo (0,84 ml; 0,016 mol). O produto obteve-se na forma de um pó cristalino (2,2 g); pf 124-125°C.

EXEMPLO 111

ácido 4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-fenil-1H-pirrol-2-carboxílico

Dissolve-se 4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (3,0 g; 0,007 mol) em metanol (40 ml), adiciona-se NaOH 2 N (20 ml) e agita-se a mistura e aquece-se ao refluxo sob uma atmosfera de azoto. Decorridas 2 horas arrefece-se a mistura, e depois remove-se o metanol sob pressão reduzida. Acidifica-se o resíduo com ácido oxálico e filtra-se o precipitado, lava-se bem com água quente e seca-se para proporcionar o produto puro (2,6 g); pf 76°C (decomposição).

EXEMPLO 112

ácido 4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-(fenil-metil)-1H-pirrol-2-carboxílico

Dissolve-se 4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-(fenil-metil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,5 g; 0,006 mol) em metanol (30 ml) e adiciona-se NaOH 2 N (15 ml). Aquece-se a mistura sob uma atmosfera de azoto até ao refluxo. De corrida uma hora, agita-se a mistura com gelo e água (350 ml) e acidifica-se com ácido fosfórico. Filtra-se o precipitado, lava-se com ácido diluído frio, com gelo e água e seca-se para proporcionar o produto puro (2,2g); pf 122°C (decomposição).

EXEMPLO 113

ácido 4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

Preparar de acordo com o método descrito no Exemplo 111 a partir de 4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (5,0 g; 0,014 mol) para proporcionar o produto (4,6 g); pf 89°C (decomposição).

EXEMPLO 114

ácido 4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Agita-se 4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,5 g; 0,004 mol) sob uma atmosfera de azoto, em DMSO (100 ml) à temperatura ambiente. Adiciona-se terc-butoxido de potássio (2,5 g; 0,022 mol). Decorridas 12 horas agita-se a mistura com água (600 ml) e extrai-se duas vezes com éter. Eliminam-se os extratos e acidifica-se a fase aquosa com H_3PO_4 e depois extrai-se com CH_2Cl_2 (3 vezes). Os extratos combinados lavam-se com uma solução salina e secam-se sobre $MgSO_4$. A remoção do solvente sob pressão reduzida proporciona o produto na forma de um óleo claro (1,4

g) suficientemente puro para utilização posterior.

EXEMPLO 115

4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-fenil-N-1H-tetrazol-5-il-pirrol-2-carboxamida

Aquece-se ao refluxo sob uma atmosfera de argon uma solução de ácido 4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-fenil-1H-pirrol-2-carboxílico (2,0 g; 0,005 mol) e de 1,1'-carbonil-di-imidazol (0,8 g; 0,005 mol) em THF (25 ml). Decorrida uma hora, adiciona-se 5-amino-tetrazol (0,4 g; 0,005 mol). Decorridas 2,5 horas agita-se a mistura em gelo e água (250 ml) e acidifica-se com HCl diluído. Filtra-se o precipitado, lava-se com água e seca-se. A recristalização a partir de éter t-butil-metílico proporcionou o produto puro (0,8 g); pf 184°C (decomposição).

EXEMPLO 116

4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-(fenil-metil)-N-1H-tetrazol-5-il-1H-pirrol-2-carboxamida

Preparado de acordo com o processo descrito no Exemplo 115 a partir do ácido 4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-(fenil-metil)-1H-pirrol-2-carboxílico (2,1 g; 0,005 mol) e de 1,1'-carbonil-di-imidazol (0,9 g; 0,0055 mol) e de 5-amino-tetrazol (0,43 g; 0,005 mol). A recristalização a partir do acetonitrilo proporcionou o produto (1,2 g); pf 199-205°C.

EXEMPLO 117

4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-metil-N-1H-tetrazol-5-il-1H-pirrol-2-carboxamida

Preparado de acordo com o processo descrito no Exemplo 115 a partir do ácido 4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (3,5 g; 0,01 mol) e de 1,1'-

-carbonil-di-imidazol (1,7 g; 0,01 mol) e de 5-amino-tetrazol 0,87 g; 0,01 mol). A recristalização a partir de acetato de etilo proporcionou o produto (2,1 g); pf 218-220°C (decomposição).

EXEMPLO 118

4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-N-1H-tetrazol-5-il-1H-pirrol-2-carboxamida

Preparado de acordo com o processo descrito no Exemplo 115 a partir do ácido 4,5-dibromo-3-(1-metil-etoxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (1,4 g; 0,004 mol), de 1,1'-carbonil-di-imidazol (1,2 g; 0,007 mol) e de 5-amino-tetrazol (0,6 g; 0,007 mol). A recristalização a partir de acetonitrilo proporcionou o produto (0,3 g); pf 194-196°C.

EXEMPLO 119

ácido 3,4-di-isopropoxi-2,5-furan-dicarboxílico

Adiciona-se rapidamente uma solução de 1,25 g (11,11 mmol; 1,08 equivalente) de terc-butóxido de potássio em 7 ml de dimetil-sulfóxido a uma solução de 1,26 g (5,16 mmol) de 3,4-di-hidroxi-2,5-furan-dicarboxilato de dietilo à temperatura ambiente (Johnson, T. B. and Johns, C. O., J. Am. Chem. Soc., 28, 489 (1906)), em 10 ml de dimetil-sulfóxido sob uma atmosfera de azoto. A solução resultante agita-se à temperatura ambiente durante 5 minutos e trata-se com 3,28 g (26,63 mmol; 5,16 equivalentes) de 2-bromo-propano. A mistura de reacção resultante agita-se durante 24 horas à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto e verte-se em água. Extrai-se a mistura aquosa com acetato de etilo (3 vezes). Os extratos combinados lavam-se com água (2 vezes) e com cloreto de sódio aquoso saturado, secam-se sobre sulfato de sódio e concentram-se no vácuo para proporcionar 1,23 g de 3,4-di-isopropoxi-2,5-furan-dicarboxilato de dietilo na forma de um sólido.



Os 1,23 g do sólido atrás descrito dissolvem-se em 10 ml de tetra-hidrofurano e em 3,5 ml de metanol e tratam-se com 3,3 ml (8,3 mmol) de hidróxido de sódio 2,5 N em água. A mistura resultante agita-se à temperatura ambiente durante 19 horas e extrai-se com éter de dietilo (2 vezes). A solução aquosa acidifica-se com ácido clorídrico aquoso a 5% e extrai-se a solução ácida com acetato de etilo (3 vezes). Os extratos de acetato de etilo combinados lavam-se com cloreto de sódio aquoso saturado, secam-se sobre sulfato de sódio e concentram-se no vácuo para proporcionar 1,00 g (1,02 g teóricos, 98%) do produto desejado na forma de um sólido amarelo. Uma amostra triturada com éter dietílico quente apresentou-se analiticamente pura; pf 131-132°C.

EXEMPLO 120

3,4-di-isopropoxi-N,N'-di-1H-tetrazol-5-il-2,5-furan-dicarboxamida

Aquece-se ao refluxo durante uma hora uma mistura de 0,80 g (2,94 mmol) de ácido 3,4-di-isopropoxi-2,5-furan-dicarboxílico e de 1,10 g (6,78 mmol; 1,15 equivalentes) de 1,1'-carbonil-di-imidazol em 20 ml de acetonitrilo sob uma atmosfera de azoto. Adiciona-se trietil-amina (1,45 g; 14,34 mmol; 2,43 equivalentes) e 0,58 g (6,82 mmol; 1,16 equivalentes) de 5-amino-tetrazol anidro, à mistura de reação arrefecida e aquece-se a mistura resultante até ao refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 16 horas. A mistura de reação arrefecida verte-se aos 200 ml de gelo e água e acidifica-se a solução aquosa com ácido clorídrico aquoso a 10%. O precipitado resultante isola-se por filtração no vácuo, lava-se com água, tritura-se duas vezes com acetonitrilo quente para proporcionar 0,33 g (1,19 g teórico; 28%) do produto desejado analiticamente puro contendo 0,5 mol de 2-propanol; pf 256-259°C (decomposição).

EXEMPLO 121

~~1~~

5-metil-3,4-di-isopropoxi-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida

Seguindo o processo descrito no Exemplo 119, utilizaram-se terc-butoxido de potássio (7,1 g; 63,3 mmol; 1,2 equivalentes) e 2-bromo-propano (32,8 g; 266,2 mmol; 10,1 equivalentes) em dimetil-sulfóxido (105 ml; 29 horas) para converter 3,4-di-hidroxi-5-metil-2-furan-carboxilato de etilo (Cohen, A. M., patente dos USA 4 127 592, 1978) (4,5 g; 26,4 mmol) em 5-metil-3,4-di-isopropoxi-2-furan-carboxilato de etilo. A cromatografia intermitente (SiO_2 ; 3,5 x 13 cm, 25% de acetato de etilo/hexano como eluente) do resíduo bruto proporcionou 3,4 g (6,7 g teóricos, 51%) do produto na forma de um óleo.

Seguindo o processo descrito no Exemplo 119, a saponificação do óleo anterior (3,2 g; 12,6 mmol) com hidróxido de sódio aquoso 2,5 N (100 ml; 25,0 mmol; 2,0 equivalentes) numa mistura ao refluxo (22 horas) de tetra-hidrofurano (30 ml), de metanol (15 ml) e de água (7 ml) proporcionou 2,8 g (2,85 g teóricos; 98%) do ácido 5-metil-3,4-di-isopropoxi-2-furan-carboxílico bruto na forma de um óleo cor de laranja.

Seguindo o processo descrito no Exemplo 120, converteram-se 2,00 g (8,84 mmol) do ácido carboxílico anterior, 1,65 g (10,18 mmol; 1,15 equivalentes) de 1,1'-carbonil-di-imidazol, 2,2 g (21,5 mmol; 2,4 equivalentes) de trietil-amina, e 0,89 g (10,46 mmol; 1,18 equivalentes) de 5-amino-tetrazol em acetonitrilo (46 ml) ao refluxo (2,5 horas), em carbamoil-tetrazol. A recristalização a partir de tolueno proporcionou 0,75 g (2,73 teóricas, 27%) de 5-metil-3,4-di-isopropoxi-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida; pf 190-192°C (decomposição).

EXEMPLO 122

3,4-di-hidroxi-5-fenil-2-furan-carboxilato de metilo

Uma solução de 18,0 g (108,0 mmol) de (DL)-

-mandelato de metilo em 28 ml de tetra-hidrofurano adiciona-se gota a gota (30 minutos) a uma massa a 0°C, agitada mecanicamente, de 5,5 g (138,0 mmol; 1,28 equivalentes) de 60% de hidreto de sódio/óleo mineral em suspensão em 195 ml de tetra-hidrofurano, sob uma atmosfera de azoto. A mistura resultante agita-se a 0°C durante 30 minutos e trata-se gota a gota (15 minutos) com 20,4 g (129 mmol; 1,19 equivalentes) de bromo-acetato de metilo. Adiciona-se iodeto de sódio (1,1 g; 7,0 mmol; 0,06 equivalentes) à mistura de reacção e agita-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 4 horas. Ver-te-se a mistura de reacção em 500 ml do cloreto de amónio aquoso saturado, separam-se as camadas e extrai-se a camada aquosa com acetato de etilo (4 vezes). Os extratos orgânicos combinados secam-se sobre sulfato de sódio e concentram-se no vácuo para proporcionar um óleo. A destilação fraccional proporcionou 16,0 g (25,7 g teóricos, 62%) de 2-fenil-diglicolato de dimetilo; pe 110-125°C (0,4 mm Hg) (a preparação de 2-fenil-diglicolato de dietilo foi descrita por Solladie-Cavallo, A. e Vieles, P., Bull. Soc. Chim. Fr., 517 (1967)).

Seguindo o processo análogo ao da conversão de 2-metil-diglicolato de dietilo em 3,4-di-hidroxi-5-metil-2-furan-dicarboxilato de dietilo (Cohen, A. M., Patente dos USA nº 4 127 592, 1978), converte-se 2-fenil-diglicolato de dimetilo (9,0 g; 37,8 mmol), oxalato de dimetilo (8,9 g; 75,4 mmol; 2,0 equivalentes), metóxido de sódio (76,5 mmol; 2,0 equivalentes) em tolueno (70 ml), em 4,2 g (8,9 g teóricos; 47%) de 3,4-di-hidroxi-5-fenil-2-furan-carboxilato de metilo na forma de um sólido amarelo. Recristalizou-se uma amostra de furan-carboxilato a partir de tolueno para proporcionar uma amostra analiticamente pura; pf 195-196°C.

EXEMPLO 123

3,4-di-isopropoxi-5-fenil-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida

Seguindo o processo descrito no Exemplo 119,

trata-se 3,4-di-hidroxi-5-fenil-2-furan-carboxilato de metilo (4,80 g; 21,6 mmol) com terc-butoxido de potássio (5,85 g; 52,3 mmol; 1,21 equivalentes) e com 2-bromo-propano (21,0 g; 170,4 mmol; 3,94 equivalentes) em dimetil-sulfóxido (70 ml) à temperatura ambiente, durante 6,5 horas, para proporcionar 5,62 g de 3,4-di-isopropoxi-5-fenil-2-furan-carboxilato de metilo bruto na forma de um óleo vermelho.

Seguindo o processo descrito no Exemplo 119, a saponificação do óleo anterior (5,32 g) com hidróxido de sódio aquoso 2,5 N (8,0 ml; 20 mmol) em metanol (55 ml) ao refluxo (7 horas) proporcionou 4,63 g de ácido 3,4-di-isopropoxi-5-fenil-2-furan-carboxílico bruto, na forma de um sólido vermelho.

Seguindo o processo descrito no Exemplo 120, tratou-se o ácido carboxílico bruto anterior (4,63 g) com 1,1'-carbonil-di-imidazol (2,98 g; 18,4 mmol), com trietil-amina (5,1 g; 50,4 mmol) e com 5-amino-tetrazol (1,55 g; 18,2 mmol) ao acetonitrilo (60 ml) ao refluxo (4,5 horas) para proporcionar 4,74 g de carbamoil-tetrazol bruto. A recristalização a partir de etanol/água proporcionou 3,5 g (5,65 g teóricos; 62% a partir de ácido carboxílico) de 3,4-di-isopropoxi-5-fenil-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida na forma de um sólido bronzeado; pf 122-125°C (decomposição).

EXEMPLO 124

5-metil-3-isopropoxi-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida

Adiciona-se uma solução de 1,6 g (14,3 mmol; 1,2 equivalentes) de terc-butoxido de potássio em 11 ml de dimetil-sulfóxido a uma solução de 2,0 g (11,8 mmol) de 3-hidroxi-5-metil-2-furan-carboxilato de etilo (Takei, H. e Mukaiyama, T., Bull. Soc. Chem. Jpn., 43, 3607 (1970)) em 40 ml de dimetil-sulfóxido sob uma atmosfera de azoto. A solução resultante agita-se à temperatura ambiente durante uma hora e trata-se com 5,9 g (47,9 mmol; 4,1 equivalentes) de 2-bromo-pro-

pano. A reação agita-se à temperatura ambiente durante 7,5 horas sob uma atmosfera de azoto e verte-se em 100 ml de água. A solução aquosa extrai-se com acetato de etilo (4 vezes). Os extratos combinados lavam-se com água (2 vezes) e com cloreto de sódio aquoso saturado, secam-se sobre sulfato de sódio e concentram-se no vácuo para proporcionar 1,7 g (2,5 g teóricos, 68%) de 5-metil-3-isopropoxi-2-furan-carboxilato de etilo na forma de um óleo amarelo ténue.

A saponificação de 1,0 g (5,0 mmol) do óleo anterior, conforme descrito no Exemplo 119, utilizando 4,0 ml (10,0 mmol; 2,0 equivalentes) de hidróxido de sódio aquoso 2,5 N em metanol (100 ml) ao refluxo (7,5 horas) proporcionou 0,61 g do ácido 5-metil-3-isopropoxi-2-furan-carboxílico instável na forma de um sólido amarelo.

Seguindo o processo descrito no Exemplo 120, utilizaram-se 0,60 g (3,7 mmol; 1,1 equivalentes) de 1,1'-carbonil-di-imidazol, 0,33 g (3,9 mmol; 1,2 equivalentes) do 5-amino-tetrazol e 0,80 g (7,9 mmol; 2,4 equivalentes) de trietil-amina em acetonitrilo (15 ml) ao refluxo (16 horas) para converter 0,61 g (3,3 mmol) do ácido carboxílico atrás descrito em 0,45 g do carbamoil-tetrazol na forma de um sólido bronzeado. A recristalização proporcionou 0,35 g (1,26 g teóricos; 28% no total) de 5-metil-3-isopropoxi-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida analiticamente pura na forma de um sólido cristalino bronzeado; pf 240-242°C (decomposição).

EXEMPLO 125

N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida

Seguindo o processo descrito no Exemplo 120, trata-se o ácido 2-furan-carboxílico (5,00 g; 44,46 mmol) com 1,1'-carbonil-di-imidazol (8,31 g; 51,25 mmol; 1,15 equivalentes), com trietil-amina (10,9 g; 107,6 mmol; 2,4 equivalentes) e com 5-amino-tetrazol (4,51 g; 53,02 mmol; 1,19 equivalentes) em acetonitrilo (250 ml) ao refluxo (17 horas) para proporção

nar o produto carbamoil bruto.

A recristalização a partir de N,N-dimetil-formamida/água proporcionou 4,90 g (7,96 g teóricos, 62 %) de N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida na forma de um sólido branco; pf 280-283°C (decomposição).

EXEMPLO 126

5-trimetil-silil-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida

Seguindo o processo descrito no Exemplo 120, trata-se o ácido 5-trimetil-silil-2-furan-carboxílico (Knight, D. W. e Nott, A. P. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 26, 1125 (1985)) (5,00 g; 27,13 mmol) com 1,1'-carbonil-di-imidazol (5,13 g; 31,64 mmol; 1,17 equivalentes) com trietil-amina (6,6 g; 65,3 mmol; 2,4 equivalentes) e com 5-amino-tetrazol (2,76 g; 32,44 mmol; 1,20 equivalentes) em acetonitrilo (130 ml) ao refluxo (21 horas) para proporcionar 6,75 g do carbamoil-tetrazol bruto. A recristalização a partir do isopropanol proporcionou 3,75 g (6,82 g teóricos; 55%) de 5-trimetil-silil-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida na forma de um sólido branco; pf 247-248°C.

EXEMPLO 127

ácido 3-isopropil-tio-5-trimetil-silil-2-furan-carboxílico

Uma solução de 25,01 g (136,0 mmol) de ácido 5-trimetil-silil-2-furan-carboxílico (Carpenter, A. J. e Chadwick, D. J. Tetrahedron Letters, 26, 1777 (1985)) em 50 ml de tetra-hidrofurano seco adiciona-se durante 10 minutos a uma solução a -76°C de di-isopropil-amida de lítio (328,0 mmol; 2,41 equivalentes) em tetra-hidrofurano seco (175 ml) sob uma atmosfera de azoto e a mistura resultante agita-se a uma temperatura compreendida entre -76 e -65°C durante 1,5 horas. Arrefece-se novamente a reacção para -76°C e trata-se com 23,58 g (151,0 mmol; 1,11 equivalentes) de sulfito de di-isopropilo

em 25 ml de tetra-hidrofurano e a mistura resultante agita-se durante 4 horas enquanto aquece lentamente até à temperatura ambiente. Verete-se a reacção em 1,5 l de água e a mistura aquosa extrai-se com éter dietílico (200 ml, 3 vezes), trata-se com 400 g de felo e acidifica-se com ácido clorídrico concentrado. O precipitado resultante recolhe-se por filtração no vácuo e recristaliza-se a partir de éter dietílico/ciclohexano para proporcionar 18,22 g (35,14 g teóricos; 52%) de ácido 3-isopropil-5-trimetil-silil-2-furan-carboxílico analiticamente puro na forma de um sólido branzeado; pf 181-183°C.

EXEMPLO 128

3-isopropil-tio-5-trimetil-silil-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida

Seguindo o processo descrito no Exemplo 120, trata-se o ácido 3-isopropil-5-trimetil-silil-2-furan-carboxílico (4,00 g; 15,48 mmol) com 1,1'-carbonil-di-imidazol (3,00 g; 18,50 mmol; 1,20 equivalentes), com trietil-amina (3,8 g; 37,3 mmol; 2,4 equivalentes) e com 5-amino-tetrazol (1,59 g; 18,69 mmol; 1,21 equivalentes) em acetonitrilo (74 ml) ao refluxo (1,5 horas) para proporcionar um carbamoil-tetrazol bruto. A recristalização a partir de tolueno proporcionou 3,64 g (5,04 g teóricos, 72%) de 3-isopropil-tio-5-trimetil-silil-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida analiticamente pura na forma de um sólido bronzeado; pf 181-182°C.

EXEMPLO 129

3-isopropil-tio-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida

Adiciona-se uma solução 1,0 M de 5,0 ml (5,0 mmol; 1,1 equivalentes) de cloreto de tetra-n-butil-amónio/tetra-hidrofurano à temperatura ambiente a uma solução de 1,51 g (4,64 mmol) de 3-isopropil-tio-5-trimetil-silil-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida em 15 ml de tetra-hidrofurano. Agita-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 18

horas e concentra-se no vácuo. Faz-se a suspensão do resíduo em água (100 ml) e acidifica-se com ácido clorídrico aquoso a 10%. Isola-se o precipitado por filtração no vácuo e recristaliza-se a partir do tolueno para proporcionar 1,26 g (1,77 g teóricos, 71%) de carbamoil-tetrazol na forma de um sólido bronzeado; pf 201-203°C.

EXEMPLO 130

5-bromo-3-isopropil-tio-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida

Adiciona-se gota a gota uma solução de 3,1 g (19,5 mmol; 1,6 equivalentes) do bromo em 7 ml de clorofórmio. À temperatura ambiente, a uma solução de 3,98 g (12,22 mmol) de 3-isopropil-tio-5-trimetil-silil-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida em 13 ml de clorofórmio e 20 ml de ácido acético glacial, sob uma atmosfera de azoto.

Agita-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 23 horas e depois verte-se em 200 ml de água. A mistura aquosa extrai-se com acetato de etilo (3 vezes). Os extratos combinados lavam-se com tio-sulfato de sódio aquoso a 10% e com cloreto de sódio aquoso saturado, secam-se sobre sulfato de sódio e concentram-se no vácuo para proporcionar um sólido amarelo. A recristalização a partir de isopropanol/água proporcionou 1,58 g (4,06 g teóricos; 38%) do produto desejado na forma de um sólido amarelo; pf 200-210°C (decomposição).

EXEMPLO 131

2-(4,5-dibromo-2-furanil)-4,4-dimetil-oxazolina

Seguiu-se a abordagem geral de Meyers para a síntese de oxazolina (Meyers, A. I.; Temple, D. T.; Haidukewych, D.; Mihelich, E.D.; J. Org. Chem., 39, 2787 (1974)).

Tratou-se uma mistura de 11,18 g (41,42 mmol)



de ácido 4,5-dibromo-2-furan-carboxílico (Chadwick, D. J.; Chambers, L.; Meakins, G. D.; Snowden, R. L.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1766 (1972)) e de 6,3 g (49,3 mmol; 1,2 equivalentes) de cloreto de oxalilo em CH_2Cl_2 (150 ml), com 3 gotas de DMF. Nesta reacção liberta-se imediatamente dióxido de carbono fazendo-se o control com arrefecimento ocasional num banho de gelo/ H_2O . Concentra-se a reacção no vácuo após duas horas de agitação. Destila-se o resíduo no vácuo utilizando um aparelho Kugelrohr proporcionando 11,69 g do cloreto de ácido na forma de um óleo amarelo ténue (o processo para a preparação de cloreto ácido vem referido em: Burgstahler, A. W.; Weigel, L. O.; Shaefer, C. G.; Synthesis 767 (1976)).

Arrefece-se para 0°C uma solução de cloreto ácido (40,54 mmol) em CH_2Cl_2 (35 ml) e adiciona-se gota a gota 7,22 g (81,08 mmol; 2,00 equivalentes) de 2-amino-2-metil-1-propanol em CH_2Cl_2 (20 ml). Agita-se a reacção a 25°C durante 2,5 horas e filtra-se a reacção. Concentra-se o filtrado no vácuo. O precipitado da filtração lava-se com HCl aquoso a 10%, com H_2O e com éter dietílico. O precipitado lavado combina-se com o resíduo filtrado, faz-se uma suspensão da mistura resultante em tolueno (100 ml) e arrefece-se para 0°C . À suspensão a 0°C adiciona-se gota a gota cloreto de tionilo (14,4 g; 120,6 mmol) em tolueno (10 ml). Agita-se a reacção a 25°C durante 18 horas, concentra-se no vácuo, extrai-se com H_2O e torna-se alcalina com NaOH 4 N. A solução aquosa alcalina extrai-se com éter dietílico (4 vezes). Os extratos combinados lavam-se com NaCl aquoso saturado, secam-se (NaSO_4) e concentram-se no vácuo para proporcionar 9,91 g (13,38 g teóricos; 74%) da oxazolina desejada. Este material utiliza-se sem purificação posterior.

EXEMPLO 132

2-(4,5-dibromo-3-isopropil-tio-2-furanil)-4,4-dimetil-oxazolina

Adiciona-se gota a gota uma solução de 9,63 g

(29,81 mmol) de 2-(4,5-dibromo-2-furanil)-4,4-dimetil-oxazolina em tetra-hidrofurano seco (30 ml), a uma solução a -78°C do di-isopropil-amido de lítio, recentemente preparada (33,89 mmol; 1,14 equivalentes) em tetra-hidrofurano (80 ml), sob uma atmosfera de argon. A solução resultante agita-se a -78°C durante 10 minutos e adiciona-se-lhe gota a gota uma solução de 5,49 g (46,49 mmol; 1,56 equivalentes) de sulfito de isopropilo em tetra-hidrofurano (20 ml). Agita-se a reacção durante 3,75 horas a uma temperatura entre -78 e -10°C e vertese em HCl aquoso a 5% (350 ml). A solução aquosa resultante extrai-se com éter dietílico (4 vezes). Os extratos orgânicos combinados lavam-se com NaCl, aquoso saturado, secam-se (Na_2SO_4) e concentram-se no vácuo. A cromatografia intermitente (SiO_2 , 7 vezes 25 cm; 10% CH_2Cl_2 /10% de acetato de etilo/hexano) proporciona 7,67 g (11,84 g teóricos; 65%) do produto desejado na forma de um sólido amarelo. A recristalização a partir de hexano proporciona uma amostra analítica; pf $71-72^{\circ}\text{C}$

EXEMPLO 133

ácido 4,5-dibromo-3-(isopropil-tio)-2-furan-carboxílico

Uma mistura de 3,01 g (7,58 mmol) de 2-(4,5-dibromo-3-isopropil-tio-2-furanil)-4,4-dimetil-oxazolina e de HCl 4 N aquoso aquece-se ao refluxo sob uma atmosfera de N_2 durante 0,5 horas. Arrefece-se a reacção para 0°C e trata-se com metanol (60 ml), com tetra-hidrofurano (30 ml) e com 4,25 g (177,0 mmol) de LiOH anidro. Agita-se a reacção a 0°C durante 2 horas e a 25°C durante 16 horas, e depois concentra-se no vácuo. Dissolve-se o resíduo resultante em H_2O e extrai-se com éter dietílico (2 vezes). A solução aquosa acidifica-se com HCl aquoso a 10% e extrai-se com acetato de etilo (4 vezes). Os extratos combinados lavam-se com NaCl aquoso saturado, secam-se (Na_2SO_4), e concentram-se no vácuo para proporcionar 1,63 g (2,61 g teóricos; 62%) de ácido carboxílico na forma de um sólido bege. A recristalização a partir de éter dietílico/hexano proporciona uma amostra analítica; pf $130-131^{\circ}\text{C}$.

EXEMPLO 134

4,5-dibromo-3-(isopropil-tio)-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida

Seguindo o processo descrito no Exemplo 120, 1,90 g (5,69 mmol) de ácido 4,5-dibromo-3-(isopropil-tio)-2-furan-carboxílico, 1,11 g (6,85 mmol; 1,20 equivalentes) de 1,1'-carbonil-di-imidazol, 1,38 g (13,63 mmol; 2,40 equivalentes) de trietil-amina, e 0,58 g (6,82 mmol; 1,20 equivalentes) de 5-amino-tetrazol em acetonitrilo (25 ml) ao refluxo (18 horas) proporcionam o carbamoil-tetrazol. A recristalização a partir de acetato de etilo/hexano proporciona 1,43 g (2,34 g teóricos; 61%) de uma amostra analítica; pf 241-242°C.

EXEMPLO 135

4-bromo-3-((dimetil-amino)tioxo-metoxi)-5-metil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Agita-se 4-bromo-3-hidroxi-5-metil-2-tiofeno-carboxilato de metilo (2,5 g; 10 mmol), sob uma atmosfera de argon, em DMF (20 ml). Adiciona-se cloreto de dimetil-tio-carbamilo (2,65 g; 21 mmol) e 1,4-diaza-biciclo(2.2.2) octana (2,4 g; 21 mmol). Agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e depois a 50°C durante 20 horas, e depois verte-se em gelo e água (200 ml) e extrai-se duas vezes com tolueno. Os extratos combinados lavam-se sucessivamente com HCl 2 N, água, NaHCO₃ 0,5 M, e água, e depois secam-se sobre MgSO₄. A remoção do solvente sob pressão reduzida, seguida por recristalização a partir de acetato de etilo, proporciona o produto (2,7 g); pf 152-154°C.

EXEMPLO 136

4-bromo-3-{[(dimetil-amino)carbonil/tio]}-5-metil-2-tiofeno-carboxilato de metilo

Agita-se 4-bromo-3-[(dimetil-amino)tioxo-me-

toxi7-5-metil-2-tiofeno-carboxilato de metilo (4,3 g; 13 mmol) sob uma atmosfera de argon em éter difenílico (50 ml) e aquece-se até 225°C. Decorridas 2,5 horas deixa-se a mistura arrefecer e depois agita-se com éter dietílico (250 ml). Decorridos 45 minutos filtra-se o precipitado, lava-se com éter dietílico e seca-se para proporcionar o produto (2,8 g); pf 175-176°C.

EXEMPLO 137

ácido 4-bromo-3-mercapto-5-metil-2-tiofeno-carboxílico

Agita-se 4-bromo-3-{/ (dimetil-amino)carbonil7-tio}-5-metil-2-tiofeno-carboxilato de metilo (1,5 g; 4 mmol) numa mistura de metanol (3 ml) e de hidróxido de sódio 5 N (10 ml) e aquece-se ao refluxo. Decorridas 2 1/2 horas arrefece-se a mistura, agita-se em gelo e água e acidifica-se com HCl concentrado. Filtra-se o precipitado, lava-se com água e seca-se para proporcionar o produto (1,0 g); pf 177°C (decomposição).

EXEMPLO 138

ácido 1-metil-etil-4-bromo-5-metil-3-/ (1-metil-etil)tio7-2-tiofeno-carboxílico

Agita-se ácido 4-bromo-3-mercapto-5-metil-2-tiofeno-carboxílico (9,0g; 36 mmol), sob uma atmosfera de argon, em acetonitrilo (100 ml). Adiciona-se tri-isopropil-iso-ureia (26,5 g; 142 mmol) e aquece-se a mistura ao refluxo. Decorridas 18 horas arrefece-se a mistura, remove-se o solvente por evaporação rotativa, e mistura-se o resíduo com éter (100 ml) e arrefece-se. Filtra-se o precipitado e lava-se com éter frio e depois elimina-se. Remove-se o éter do filtrado por evaporação rotativa, e remove-se o excesso de tri-isopropil-iso-ureia por destilação sob pressão reduzida (pe 80°C, 10 mm) para proporcionar o produto (11,1 g) na forma de um óleo suficientemente puro para utilização posterior.

EXEMPLO 139

ácido 4-bromo-5-metil-3-[(1-metil-etil)tio]-2-tiofeno-carboxílico

Agita-se 4-bromo-5-metil-3-[(1-metil-etil)-tio]-2-tiofeno-carboxilato de 1-metil-etilo (11,1 g; 33 mmol), sob uma atmosfera de argon, numa mistura de metanol (10 ml) e de hidróxido de sódio 1 N (70 ml) e aqueceu-se ao refluxo. De corridas 4,5 horas arrefece-se a mistura, agita-se com gelo e água (300 ml) e extrai-se duas vezes com éter (70 ml). Acidifica-se a camada aquosa com HCl concentrado e filtra-se o precipitado e lava-se com água e seca-se para proporcionar o produto (8,4 g); pf 132-134°C.

EXEMPLO 140

4-bromo-5-metil-3-[(1-metil-etil)tio]-N-1H-tetrazol-5-il-tiofeno-2-carboxamida

Sob uma atmosfera de argon agita-se uma mistura de ácido 4-bromo-5-metil-3-[(1-metil-etil)tio]-2-tiofeno-carboxílico (3,0 g; 10 mmol) e de 1,1'-carbonil-di-imidazol (1,8 g; 11, mmol) em THF (25 ml), e aquece-se ao refluxo. De corridas 1,5 horas adiciona-se 5-amino-tetrazol (0,87 g; 10 mmol) e mantém-se o aquecimento durante mais 2,5 horas. Depois arrefece-se a mistura, agita-se com gelo e água (300 ml) e acidifica-se com HCl concentrado. Filtra-se o precipitado, lava-se com HCl 4 N, lava-se com água e seca-se para proporcionar o produto (3,5 g); pf 235°C (decomposição).

A utilidade dos compostos da presente invenção como inibidores de libertação de histamina demonstra-se com os ensaios seguintes. De um modo geral os ensaios são aceites pelos especialistas da matéria como demonstrativos de actividade útil para o tratamento de estados e doenças conforme referido na presente invenção. Segue-se uma definição da cada procedimento.

Libertação de histamina dos basófilos humanos

(adiante referido como HHB)

O ensaio HHB quantifica a libertação de histamina activa dos basófilos do sangue humano e a sua inibição com drogas. Deste modo, o ensaio permite a avaliação dos compostos de fórmula I para o tratamento de estados ou doenças referidas na presente invenção. Conforme descrito o ensaio abrange modificações do método descrito por R.P. Siroganian em "An Automated Continuous-Flow System for the Extraction and Fluorometric Analysis of Histamine", Anal. Biochem., **57**, 383-394 (1974).

PROCESSOS

Preparação de leucócitos

Extraíram-se 70 ml de sangue de dadores alérgicos (escolhidos com base em histamina invisível por um estímulo) utilizando processos normalizados de injeção na veia, e colocaram-se em "Vacuteiners" de 10 ml com 0,08 ml/tubo de EDTA a 15% em água como anti-coagulante. As amostras de sangue colocaram-se por um breve período num misturador rotativo. Todos os recipientes de vidro que ficam em contacto com o sangue foram tratados com silício. Reparte-se o sangue em aliquotas por três tubos de centrifugação de 50 ml em plástico e regista-se o volume. Adiciona-se Hespan (amido de hidroxietilo) 0,5 ml por 1,0 ml de sangue. Inverte-se várias vezes a posição dos tubos para conseguir uma boa mistura e deixam-se em repouso à temperatura ambiente até se verificar uma separação acentuada entre as células vermelhas e os leucócitos e o plasma rico em plaquetas. Isto ocorre normalmente ao fim de 35-45 minutos.

Com uma pipeta retira-se uma fracção de plasma e coloca-se em dois tubos para centrifugação de 50 ml em plástico limpos. Faz-se a centrifugação dos tubos durante 12 minutos a 4°C num centrifugador Sorval RC-3 com um rotor HL-8

a 1050 RPM (100 g). As plaquetas continuam no plasma e eliminam-se. Agita-se suavemente a massa de células para desfazer a amálgama em que se encontram e lavam-se duas vezes conforme se descreve:

Lavagem 1.

Adicionam-se 5 ml de tampão HA com 0,005 M EDTA às células dispersas em cada tubo e agitam-se turbilhonarmente com suavidade. Depois adicionam-se 25 ml de tampão e voltam a agitar-se turbilhonarmente com suavidade. Faz-se nova centrifugação das amostras conforme anteriormente descrito. Verte-se o sobrenadante e faz-se a dispersão da amálgama de cada tubo suavemente.

Lavagem 2.

Adicionam-se 5 ml de tampão HA com EDTA a cada tubo para se fazer nova suspensão das células. Depois reúnem-se os leucócitos num tubo e ajusta-se o volume para 40 ml com tampão HA com EDTA e agita-se turbilhonarmente com suavidade. Faz-se a centrifugação desta amostra assim diluída a 1050 RPM durante 12 minutos. Elimina-se o fluido sobrenadante e faz-se a dispersão da amálgama de células. Adicionam-se 16 ml de tampão HACM (Apêndice 3) às células lavadas e agitam-se turbilhonarmente com suavidade. Prepara-se uma amostra para a Hematologia, fazendo-se uma contagem dos glóbulos brancos e das plaquetas com o contador COULTER.

Adicionam-se aliquotas (0,1 ml) de células aos tubos de ensaio contendo 0,4 ml quer de ácido perclórico a 6% (para o conteúdo total de histamina), de veículos de control (para a libertação espontânea), ou de droga. Faz-se a incubação de tubos à temperatura ambiente durante 8 minutos e depois colocam-se em banho de água a 37°C durante mais 2 minutos. Adiciona-se um tampão de agentes de estimulação (a 37°C) aos tubos e faz-se a sua incubação durante mais 45 minutos a 37°C. Depois fazem-se rodar os tubos a 2000 RPM (1200 g) durante 3 minutos para concentrar as células e vertem-se os sobrenadantes em provetas.

Preparação do Fármaco

Prepara-se uma solução de 300 micro M de cada composto do ensaio do modo seguinte: Mede-se uma quantidade apropriada de composto (peso molecular/33,33) e coloca-se num frasco com um volume de 100 ml e adicionam-se 0,5 ml de DMSO. Se o composto não se descompuser facilmente, aquece-se suavemente numa lâmina quente e adicionam-se aproximadamente 30 ml de água destilada. Se o composto estiver na forma de solução, adiciona-se-lhe água destilada para ajustar o volume para um total de 100 ml. Se o fármaco não estiver em solução, adicionam-se-lhe 0,2 ml de NaOH 1 N (ou HCl) e depois adiciona-se-lhe água destilada para proporcionar uma solução com um volume total de 100 ml.

Diluem-se 5 ml da solução armazenada (1:2) com 5 ml de tampão HAcI concentrado, para proporcionar uma concentração de trabalho de 150 micro M. Depois de se adicionar às células e aos agentes de estimulação, resulta uma concentração final do fármaco de ensaio de 100 μ M (fármaco 400 μ l, células 100 μ l e agente estimulador ou veículo 100 μ l). Prepararam-se outras diluições com tampão HACM nas proporções de 33; 10; 3,3; 1,0 μ M, etc.

Preparação do Agente Estimulador

Obtêm-se extratos de tasneira e de pó doméstico (Greer Laboratories, Inc.) na forma de extratos aquosos em concentrações de 40 000 e 10 000 unidades de azoto da proteína por mililitro (PNU/ml), respectivamente. Obtêm-se soluções aquosas de soro imunizante em que anti-IgE (anti-corpos fortalecidos de coelho) em Dako na Accurate Chemicals. Utiliza-se o tripeptido f-met-leu-phe da Vega Biochemicals. As soluções aquosas de tasneira, de pó doméstico e anti-IgE diluem-se com concentrado, HACM numa proporção de 1:2 e seguidamente dilui-se com HACM para proporcionar concentrações finais de 6000 PNU/ml para a tasneira e pó doméstico e uma diluição na pro-



porção de 1:50 para o soro imunizante anti-IgE. No caso do fmlp, dissolvem-se 28,5 g de tripeptido em 1 ml de DMSO ou em 1 ml de ácido acético glacial, e depois adicionam-se 49 ml de água destilada e 50 ml de HACM para proporcionar uma concentração final de 600 μ M em HACM. Ajusta-se o pH para 7,4. Fazem-se outras diluições para se obterem soluções de trabalho com tampão HACM. Todas as soluções de reserva e de trabalho se armazenam a 4°C. As soluções de trabalho constituem 1/6 do volume final da reacção, pelo que as soluções de trabalho dos agentes estimuladores constituem seis vezes a concentração final (isto é, 600 μ M f-met-leu-phe proporcionam uma concentração final de 100 μ M na reacção celular).

Projecto de Protocolo

Preparam-se amostras em triplicado, utilizando quer os tubos de reacção de 1,5 ml revestidos com polipropileno, quer os tubos de 5,0 ml de plástico não revestido. Os compostos e os agentes de estimulação preparam-se em tampão HACM conforme atrás descrito. Utilizam-se pipetas de volume fixo. No apêndice 2 apresenta-se uma amostra do protocolo do registo dos volumes utilizados e dos períodos das adições dos reagentes.

O composto ou veículo de control adiciona-se a três tubos de reacção numa proporção de 1,5 vezes a concentração final desejável (isto é, 400 μ l do composto de ensaio para 600 μ l do volume de reacção total). Adicionam-se 100 μ l de células a cada tubo e faz-se a incubação da mistura durante 8 minutos à temperatura ambiente, e durante dois minutos a 37°C antes de se acrescentar o antigen ou outro agente estimulador. Adicionam-se 100 μ l de agente estimulador numa concentração final seis vezes superior e faz-se a incubação da mistura a 37°C durante 45 minutos num banho de água agitada. Isto garante que a preparação de células está constantemente em suspensão. Para a reacção por centrifugação a 2000 RPM durante 3 minutos a 4°C. Verte-se o sobrenadante (aproximadamente

500 μ l) em provetas de 2,0 ml de um auto-analisador e faz-se o ensaio da histamina pelo processo fluorométrico.

Em cada experiência, as células de um dador são estimuladas com um ou vários agentes de estimulação, de acordo com o protocolo projectado e com a sensibilidade previamente determinada do dador a agentes de estimulação particulares. As concentrações de tasneira e pó doméstico expressam-se em PNU/ml, os estímulos fmlp estão em concentração micromolar (μ M), e o soro imunizante anti-LgE estímulos C5a exprimem-se em diluições, por exemplo, 1E-5 (1:100.000), 3E-5 (1:30.000), e 1E-4 (1:10.000).

Cálculo e interpretação dos resultados

A concentração de histamina total nas amostras "totais" (tratadas com ácido) deve ser de 15 ng/ml para ser aceitável. A libertação espontânea da histamina das células não deverá exceder 15% do total da histamina, e frequentemente deverá ser menor 5%. A percentagem máxima de histamina libertada varia com os dadores. A quantidade líquida libertada pelo agente estimulador deve exceder 25% do total de histamina celular para assegurar com confiança a inibição pelos compostos de ensaio. A libertação espontânea de histamina subtrai-se aos "totais" e às células estimuladas para se calcular a libertação percentual líquida. A inibição percentual calcula-se utilizando a fórmula seguinte:

$$1 - \frac{\text{Libertação \% líquida média das amostras tratadas}}{\text{Libertação \% líquida média das células estimuladas}} \times 100 = \% \text{ de inibição}$$

Ensaio de anafilaxia com fragmentos de pulmão

(a seguir designado FLAT)

O ensaio de FLAT quantifica a libertação de histamina, e a sua inibição com os fármacos, a partir do pul-

mão do porco da Índia, activamente sensibilizado. Deste modo, o ensaio também permite a avaliação dos compostos de fórmula I para o tratamento de estados ou doenças de acordo com a presente invenção. A concentração de histamina quantifica-se utilizando o processo fluorométrico conforme originariamente descritos por Shore e outros, "A Method for the Fluorometric Assay of Histamine in Tissues", JPET, 127, 182 (1959) e utilizando métodos automáticos de acordo com a modificação de Siraganian anteriormente referido.

PROCESSOS

Extraem-se os pulmões de porcos da Índia sensibilizados com ovalbumina (OA) e cortam-se em pedaços pequenos. Faz-se a sua incubação em banho de água a 37°C e expõe-se ao anti-gene na presença do fármaco ou veículo. A histamina (em conjunto com uma diversidade de enzimas e de outros compostos orgânicos) liberta-se dos grânulos das células mastoides no interior do fragmento de tecido que foram estimulados com anti-gene. Uma vez que os sintomas de asma e de febre dos fenos resulta aparentemente da activação destas células mastoides, a libertação de histamina é um sintoma dessa activação. O efeito do fármaco mede-se pela inibição de libertação de histamina. A libertação de histamina quantifica-se por um processo fluorométrico automático utilizando uma série de passos de extração de fluxo contínuo. No fim do processo de extração a histamina está ligada com O-ftalaldeído para formar um produto de condensação que apresenta fluorescência. A intensidade da fluorescência está linearmente correlacionada com a concentração de histamina.

Inibição de libertação de histamina

Os compostos que se pretende ensaiar dissolvem-se em 0,5 ml de DMSO. Adiciona-se H₂O a esta solução para formar uma concentração final de fármaco de 2×10^{-4} M em 0,5 % de DMSO (concentração de 0,25% na incubação final). Os compos

~~CONFIDENTIAL~~

tos insolúveis nesta solução solubilizam-se adicionando 100-200 microlitros de NaOH 1 N. Combinam-se 2 ml de fármaco ou veículo de control com 0,6 ml de HEPES-Ca-Mg-tampão concentrado 4,4 vezes superior, para se manter a correcta molaridade e pH do tampão. Tanto o fármaco como a solução de veículo (2,6 ml) se adicionam aos frascos contendo as preparações de tecido em 1 ml de HEPES-Ca-Mg-tampão, até se obter um volume de 3,6 ml.

Em cada experiência ensaiam-se diversos grupos de teste.

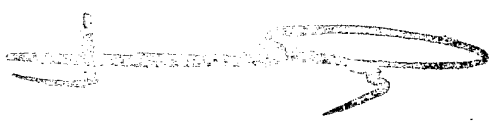
São: 1- libertação espontânea de histamina (recebem apenas o veículo do fármaco e o tampão),

2--libertação de histamina induzida por OA (recebem o veículo do fármaco e OA),

3- libertação de histamina induzida por OA na presença de um composto de ensaio,

4- libertação espontânea de histamina na presença de um composto de ensaio e de tampão.

Dez minutos após a adição do fármaco, adicionam-se 0,4 ml de OA em tampão na proporção de 3 mg/ml ou apenas de tampão, em cada frasco (concentração do banho final de 0,3 mg/ml de OA) e faz-se a incubação durante 15 minutos a 37° C. Depois remove-se um ml de sobrenadante (incubado) para o ensaio da histamina. A histamina que permanece nos fragmentos de tecido liberta-se adicionando ao frasco 5 ml de ácido perclórico a 8%, fazendo a incubação durante 10 minutos após o que se removem mais 2 ml (total) para o ensaio da histamina. As amostras que contêm histamina, quer as "incubadas", quer as "totais", são centrifugadas durante 12 minutos a 1200 x g num centrifugador SORVALL e removem-se 0,7 ml de cada tubo para a determinação da histamina. Neste processo extrai-se a histamina utilizando uma série de passos de fluxo contínuo conforme descrito no ensaio HHB anterior. No fim do processo de extração a histamina está ligada com o-ftalaldeído com pH 12 para formar um produto de condensação que apresenta fluo-



rescência quando excitado com uma luz de comprimento de onda de 450 nm. As leituras dos picos do sinal de fluorescência relativa proporcionais à concentração de histamina utilizam-se para calcular a inibição percentual da histamina induzida por anti-gene.

Utilizando o ensaio HHB, verifica-se que os compostos dos Exemplos 71, 75, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 87, 89, 90, 93, 94, 95, 98 e 117 são os compostos preferenciais para a inibição de libertação de histamina dos basófilos humanos excitados com anti-gene.

Além disso, descobriu-se mais particularmente que os compostos de invenção dos exemplos referidos inibem a libertação de histamina do pulmão do porco da Índia sensibilizado no ensaio FLAT conforme indicado na Tabela A seguinte

TABELA A

Exemplo Nº	Concentração (μ M) que proporciona 60-80% de Inibição de Histamina
70	0,1
79	1,0
80	10
89	10
84	1,0
81	10
82	10
83	1,0
90	1,0
94	10
71	10
85	10
92	10
93	1,0
72	10
	100

TABELA A (cont.)

Exemplo Nº	Concentração (μ M) que proporciona 60-80% de Inibição de Histamina
115	100
117	
116	
118	
73	1,0
74	10
75	10
77	10
78	1,0
86	10
123	100
129	10
130	10
128	10
140	7,5

Em consequência, a presente invenção também abrange uma composição farmacêutica para tratamento de uma das doenças ou estados anteriores, constituída por uma quantidade eficaz de composto anti-doença ou anti-estado de acordo com a fórmula I anteriormente definida, em conjunto com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Além disso a presente invenção engloba um processo para o tratamento de uma das doenças ou estados dos mamíferos que deles sofram, incluindo o Homem e que consiste em administrar a tais mamíferos, oral ou parenteralmente, de preferência oralmente, uma composição farmacêutica correspondente que tenha um composto de fórmula I conforme atrás definido numa forma de dosagem unitária apropriada.

Para a preparação de composições farmacêuticas

dos compostos anteriormente descritos na presente invenção, os veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações na forma sólida englobam pó, pastilhas, grânulos dispersíveis, cápsulas, comprimidos e supositórios. Um veículo sólido pode ser constituído por uma ou várias substâncias que também possam actuar como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizadores, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes ou agentes de desintegração das pastilhas; também pode ser um material para encapsular. Nos pós, o veículo é um composto activo finamente dividido. Nas pastilhas, o composto activo mistura-se com um veículo que possua as propriedades ligantes necessárias, em proporções adequadas e compacta-se com a forma e dimensões desejadas. Os pós e pastilhas contêm de preferência entre 5 ou 10 até 70 por cento do ingrediente activo. Os veículos sólidos adequados são o carbonato de magnésio, o estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, goma alcantira, metilcelulose, carboxi-metil-celulose de sódio, uma cêra de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e semelhantes. O termo "preparação" pretende significar a formulação de um composto activo, com um material de encapsular como veículo que proporciona uma cápsula em que o componente activo (com ou sem outros veículos) fica rodeado pelo veículo, estando deste modo em associação com ele. De modo semelhante, ficam incluídos os comprimidos. As pastilhas, pós, comprimidos e cápsulas podem utilizar-se como forma de dosagem sólida adequadas para a administração oral.

Para a preparação de supositórios funde-se primeiro uma cera de baixo ponto de fusão tal como uma mistura de glicéridos de ácidos gordos, tal como a manteiga de cacau, e faz-se uma dispersão homogênea do ingrediente activo nessa mistura por agitação. Depois verte-se a mistura homogênea fundida em moldes de dimensões convenientes, deixa-se arrefecer e solidificar.

As preparações na forma líquida englobam as

soluções, suspensões e emulsões. Como exemplo pode referir-se a água ou as soluções de propileno-glicol/água para injeção parenteral. As preparações líquidas também podem formular-se em solução de polietileno/glicol aquoso. As soluções aquosas adequadas para utilização oral podem preparar-se dissolvendo um componente activo em água e adicionando adequados corantes, aromatizantes, agentes estabilizadores e espessadores, conforme desejado. As suspensões aquosas adequadas para utilização oral podem preparar-se dispersando o componente activo finalmente dividido, com um material viscoso isto é, gomas naturais ou sintéticas, resinas, metil-celulose, carboxi-metil-celulose de sódio, e outros agentes de suspensão bem conhecidos.

Também se englobam as preparações de forma sólida que se pretendem converter imediatamente antes da utilização, em preparações de forma líquida, quer para administração oral ou parenteral. Tais formas líquidas englobam suspensões, soluções e emulsões. Estas preparações particulares de forma sólida apresentam-se convenientemente em forma unitária e como tal proporcionam uma unidade de dosagem líquida simples. Em alternativa pode fornecer-se sólido suficiente de modo que após a conversão na forma líquida se possam obter múltiplas doses líquidas individuais medindo volumes pré-determinados da preparação da forma líquida com uma seringa, colher de chá, ou outro recipiente volumétrico. Quando se preparam doses líquidas múltiplas dessa forma, é preferível manter a porção não utilizada das referidas doses líquidas a uma temperatura baixa por exemplo, (isto é, com refrigeração) no sentido de atrasar a possível decomposição. As preparações na forma sólida que se pretende converter em forma líquida podem conter, em adição ao material activo, aromatizantes, corantes, estabilizadores, tampões, edulcorantes artificiais e naturais, agentes dispersores, espessadores e solubilizadores e equivalentes. O líquido utilizado para preparar a preparação na forma líquida pode ser a água, a água isotónica, etanol, glicerina, propileno-glicol, e semelhantes, bem como as respectivas misturas. Naturalmente, a escolha do líquido a utilizar terá

em consideração as vias de administração, por exemplo as preparações líquidas que contêm grandes quantidades de etanol não são adequadas para a utilização parenteral.

De preferência, a preparação farmacêutica apresenta-se na forma de dosagem unitária. Nesta forma, a preparação subdivide-se em doses unitárias que contêm quantidades apropriadas do componente activo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, contendo a embalagem quantidades discretas da preparação, por exemplo, pastilhas e cápsulas embaladas e pós em frascos ou ampolas. A forma de dosagem unitária também pode ser a própria cápsula, comprimido ou pastilha ou pode ser o número apropriado de quaisquer destas formas embaladas.

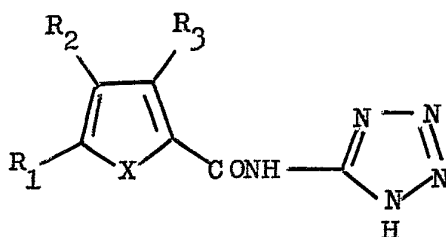
A quantidade de composto activo numa dose unitária de preparação pode variar ou ajustar-se entre 1 mg e 500 mg, de preferência entre 1 e 50 mg de acordo com a aplicação particular e com a potência do ingrediente activo. Se desejado, as composições também podem conter outros agentes terapêuticos compatíveis.

Na utilização terapêutica atrás descrita, as dosagens podem variar segundo as necessidades do paciente, a gravidade do estado que se pretende tratar e com o composto utilizado. A determinação da dosagem apropriada para uma situação particular é da competência dos especialistas. Geralmente, o tratamento inicia-se com dosagens menores do que a base óptima do composto. Seguidamente aumenta-se a dosagem por pequenos acréscimos até se obter o efeito óptimo em face das circunstâncias. Por conveniência, a dosagem total diária pode dividir-se e administrar-se em porções distribuídas ao longo do dia, se desejado.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula I

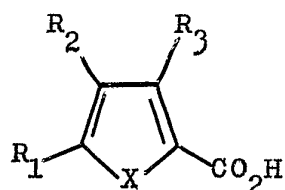


I

e dos sais farmacêuticamente aceitáveis, em que R_1 , R_2 e R_3 podem ser iguais ou diferentes e são (i) hidrogênio; (ii) alquilo inferior; (iii) alcoxi inferior; (iv) fenilo insubstituído ou substituído com um a cinco, de preferência um a três, substituintes que consistem num ou mais átomos de halogênio, grupos de trifluoro-metilo, alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, nitro, amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior; (v) halogênio; (vi) trifluorometilo; (vii) hidroxí; (viii) amino; (ix) mono-alquilamino inferior; (x) di-alquilamino inferior; (xi) nitro; (xii) mercapto; (xiii) alquil-inferior-tio; (xiv) alquil inferior-sulfinilo; (xv) alquil inferior-sulfonylo;

X é O, $S(O)_{0-2}$ ou NR_4 em que R_4 é hidrogênio; alquilo inferior; fenilo insubstituído ou substituído por um a cinco, de preferência de um a três, substituintes que consistem em um ou mais átomos de halogênio ou grupos de trifluorometilo, alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, nitro, amino, mono-alquilamino inferior, ou di-alquilamino inferior; ou aralquilo,

caracterizado por se tratar um composto de fórmula II

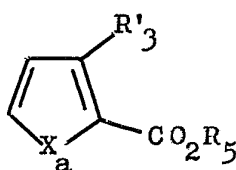


II

em que R_1 , R_2 , R_3 e X têm as definições anteriores, com um agente de acoplamento e depois por se fazer contactar o produto do tratamento com 5-amino-tetrazol

- 2ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula (II')



II'

em que R'_3 é OH, X_a é NH ou NR_4 e R_5 é hidrogénio ou alquilo, caracterizado por se fazer contactar um composto da fórmula $HX_aCH_2CO_2R'_5$ em que X_a tem a definição anterior e R'_5 é alquilo inferior, com α -halo-acrilato de metilo em que halo é clo-ro ou bromo.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por X ser O.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por X ser S.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por X ser $S(0)_{1-2}$.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por X ser NR_4 .

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por R_4 ser hidrogênio.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3-metoxi-4,5-dimetil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 4-bromo-3-(1-metiletoxi)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 10ª -

- 63-

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3-metoxi-5-fenil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 11ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3-etoxi-5-fenil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 12ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3-(1-metil-etoxi)-5-fenil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 13ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3-benziloxi-5-fenil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 14ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 4-bromo-3-(1-metiletoxi)-5-fenil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 15ª -

- 64 -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3-(1-metiletoxi)-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 16ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3-benziloxi-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 17ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3-etoxi-4,5-dimetil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 18ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3-(1-metiletoxi)-4,5-dimetil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 19ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 4-bromo-3-metoxi-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 20ª -

- 65 -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 4-bromo-3-etoxi-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 21ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 4-bromo-3-(1-metiletoxi)-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 22ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 4-bromo-3-benziloxi-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 23ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 4,5-dibromo -3-(1-metiletoxi)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 24ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3,4-dimetoxi-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 25ª -

- 66 -



Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3,4-dimetoxi-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 26ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3,4-di(1-metiletoxi)-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 27ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 4-cloro-3-(1-metiletoxi)-5-metil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 28ª -

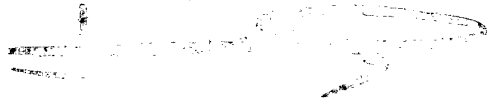
Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3-(1-metiletoxi)-5-(1-metiletil)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 29ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 4-bromo-3-(1-metiletoxi)-5-(1-metiletil)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 30ª -

- 67 -



Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 4,5-di-cloro-3-(1-metiletoxi)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 31^a -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 4-bromo-5-metoxi-3-(1-metiletoxi)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 32^a -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3,4-di(1-metiletoxi)-5-fenil-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 33^a -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3-metoxi-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 34^a -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3-(4-metil-fenoxi)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 35^a -

- 68 -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 3-(4-metoxi-fenil-tio)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 36^a -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 5-metil-4-(1-metil-etil)-3-(1-metiletoksi)-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 37^a -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter 4-bromo-5-metil-3-[(1-metiletil)tio]-N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamida.

- 38^a -

Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se obter 4,5-dibromo-3-(1-metiletoksi)-1-fenil-N-1H-tetrazol-5-il-1H-pirrol-2-carboxamida.

- 39^a -

Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se obter 4,5-dibromo-3-(1-metiletoksi)-1-(fenilmetil)-N-1H-tetrazol-5-il-1H-pirrol-2-carboxamida.

- 40^a -

- 69 -



Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se obter 4,5-dibromo-3-(1-metiletoxi)-1-metil-N-1H-tetrazol-5-il-1H-pirrol-2-carboxamida.

- 41ª -

Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se obter 4,5-di-bromo-3-(1-metiletoxi)-N-1H-tetrazol-5-il-1H-pirrol-2-carboxamida.

- 42ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter 3,4-di-iso-propoxi-N-N'-di-1H-tetrazol-5-il-2,5-furan-di-carboxamida.

- 43ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter 5-metil-3,4-di-isopropoxi-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida.

- 44ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter 3,4-di-isopropoxi-5-fenil-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida.

- 45ª -

- 70 -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter 5-metil-3-isopropoxi-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida.

- 46ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida.

- 47ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter 5-trimetil-silil-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida.

- 48ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter 3-isopropil-tio-5-trimetil-silil-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida.

- 49ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter 3-isopropil-tio-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida.

- 50ª -

- 71 -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter 5-bromo-3-isopropil-tio-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida.

- 51^a -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter 4,5-dibromo-3-isopropil-tio-N-1H-tetrazol-5-il-2-furan-carboxamida.

- 52^a -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas caracterizado por se incorporarem, como ingrediente activo, quantidades anti-alérgica e anti-inflamatòriamente eficazes de um composto de fórmula I quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

A requerente declara que os primeiros pedidos desta patente foram apresentados nos Estados Unidos da América em 13 de Junho de 1986 e em 18 de Março de 1987, sob os números de série 874,309 e 027,453, respectivamente.

Lisboa, 12 de Junho de 1987

Dr. [illegible]

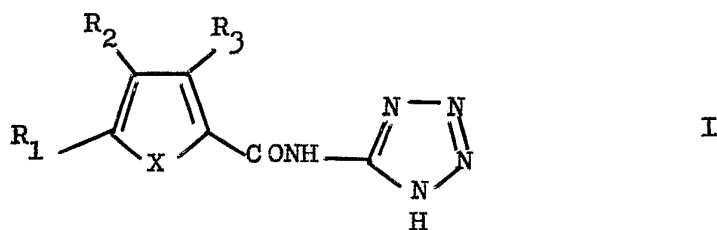


- 72 -

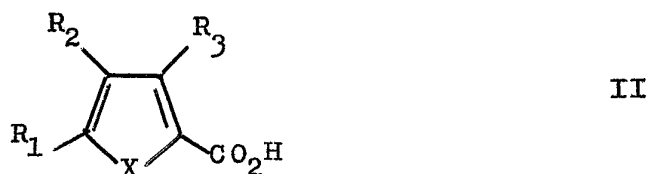
RESUMO

Processo para a preparação de N-1H-tetrazol-5-il-2-tiofeno-carboxamidas, N-1H-tetrazol-5-il-2-pirrol-carboxamidas, e de N-1H-tetrazol-5-il-2-furano-carboxamidas e de composições farmacêuticas que as contêm

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



e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis que compreende tratar-se um composto de fórmula (II)



com um agente de acoplamento e depois fazer-se contactar o produto do tratamento com 5-amino-tetrazol.