

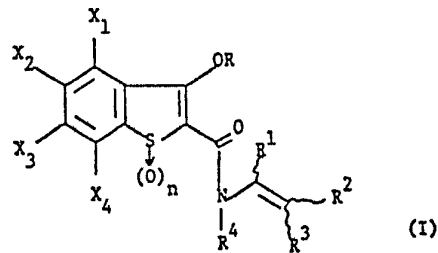
80.184



MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento refere-se a um processo para a preparação de derivados de N-alquenil-3-hidroxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida de fórmula



=====

MERCK & CO., INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE N-ALQUENIL-3-HIDROXIBENZO[b]TIOFENO-2-CARBOXAMIDA ÚTEIS COMO INIBIDORES DE CICLOOXIGENASE E LIPOXIGENASE"



O referido processo consiste em:

1) tratamento de um 2-halobenzoato com tioacetamida seguido por N--alquenação com agentes apropriados, tais como aldeídos, cetonas, éteres enólicos, epóxidos, acetais ou cetais;

2) tratamento de um tio-salicilato com uma haloacetamida substituída apropriadamente, seguido por desidratação;

3) modificação sintética adicional de compostos atrás preparados.

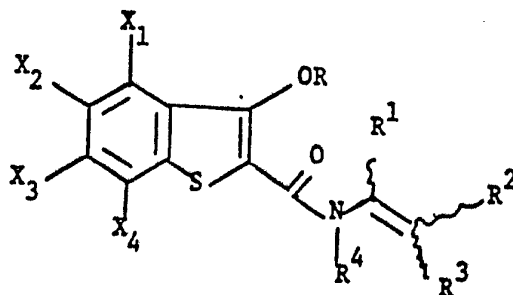
Estes compostos têm sido descobertos como inibidores efectivos de ciclooxigenases e lipoxigenases e por isso, úteis no tratamento de dores, febre, inflamações, condições artificiais asma, doenças alérgicas, doenças de pele, doenças cardiovasculares, psoríases, doenças de inflamação do intestino glaucoma ou outras doenças provocadas por prostaglandinas e/ou leucotrienos.

Além disso, têm-se verificado que estes compostos exibem actividade citoprotectora que não envolve a inibição de secreção de ácido gástrico mas pode ser usada em dosagens relativamente baixas para aumentar a resistência da mucosa gastro-intestinal a fortes agentes de irritação.



Bases do Invento

Este invento refere-se a benzotiofenos em particular aos 3-hidroxibenzotiofenos contendo as cadeias laterais não usuais 2-enamido, por exemplo



Tem-se verificado que estes novos benzotiofenos são inibidores efectivos de ciclooxigenase e 5-lipoxigenase e são por isso úteis nos tratamentos de inflamações e outras doenças de intermédias de prostaglandinas/leucotrieno. Descobriu-se também que são úteis no tratamento de pressão intraocular elevada, especialmente quando acompanhada por doença patológica. Além disso, são agentes cito protectores úteis.

Entre os vários mediadores biológicos potentes derivados da oxigenação de ácido araquidónico as prostaglandinas e leucotrienos têm sido ligados a várias doenças. De notar que a biosíntese de prostaglandinas tem sido identificada como uma causa de inflamações, condições artítricas (por exemplo, artrite reumatóide, osteoartrite e gota), psoríase, doença de inflamação de intestinos e dores. Além disso, a formação de leucotrienos tem sido ligada a reac



ções de hipersensibilidade imediata e a efeitos pro-inflamatórios. Tem sido estabelecido que o ácido araquidónico conduz a oxigenação através de dois processos enzimáticos principais:

- (1) O processo catalisado pelo enzima ciclooxigenase; e
- (2) O processo catalisado pelo enzima 5-lipoxigenase.

A interrupção destes processos pela inibição de enzima tem sido explorada para terapêutica efectiva. Por exemplo, os medicamentos anti-inflamatórios não-estereoidais (MAINE) tais como aspirina, indometacina e diflunisal são inibidores de ciclooxigenase conhecidos, que inibem processo em que o ácido araquidónico é oxigenado por ciclooxigenase em prostaglandinas e tromboxanos.

Recentemente, observou-se que certos leucotrienos são responsáveis por doenças relacionadas com reacções de hipersensibilidade imediata, tais como asma em seres humanos, doenças alérgicas e doenças da pele. Além disso, pensa-se que certos leucotrienos e seus derivados desempenham um papel importante em causar inflamações (B. Samuelsson, Science, 220, 568 (1983; D Bailey e colab., Ann. Rpts Med. Chem., 17, 203 (1982)).

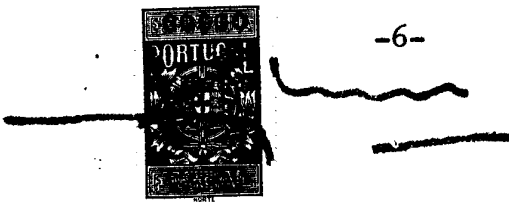
As condições envolvendo pressões intraoculares elevadas que são demasiado altas para a função normal podem resultar em perda irreversível da função visual. Por exemplo, o glaucoma, se não for tratado, pode eventualmente conduzir à cegueira. A hipertensão ocular, i.e., a condição de pressão intraocular elevada sem danos na cabeça do nervo óptico ou defeitos característicos do campo visual glaucomatoso, é considerada por muitos oftalmologistas representar a primeira fase de glaucoma.



Muitos dos medicamentos anteriormente usados para tratar o glaucoma não se têm demonstrado inteiramente satisfatórios. Na verdade, foram feitos alguns progressos no tratamento de glaucoma desde que foram introduzidas a pilocarpina e a fisostigmina. Só recentemente os médicos têm verificado que muitos agentes bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos são efectivos na redução de pressão intraocular. Ainda que muitos destes agentes sejam efectivos na redução da pressão intraocular, têm também outras características, por exemplo actividade estabilizadora da membrana, que não são aceitáveis para uso ocular crónico.

Para ser um agente efectivo e tóxico aceitável, no tratamento de inflamações da vista ou doenças relacionadas com hipertensão ocular tal como glaucoma, o medicamento deve não só penetrar nos tecidos oftálmicos para alcançar os pontos activos dentro da vista, mas deve também estar isento dos efeitos laterais incluindo irri-tação, reacções alérgicas e semelhantes, que iriam impedir a administração durante muito tempo.

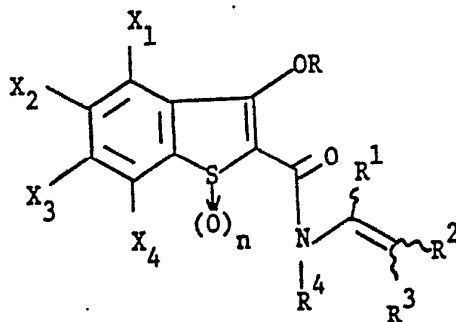
Em relação à actividade citoprotectora dos compostos do presente invento, sabe-se que (1) a citoprotecção gástrica não envolve a inibição da secreção de ácido gástrico. Por exemplo, a prostaglandina F2B não inibe a secreção de ácido gástrico, mas induz citoprotecção gástrica (S. Szabo e colab., Experientia, 38 254, 1982); (2) são necessárias dosagens efectivas mais baixas de agentes citoprotectores do que de inibidores de ácido gástrico; e (3) a actividade citoprotectora de um composto pode ser observada em animais e ser humano por registo da resistência aumentada da mucosa gastrointestinal a irritantes fortes. Por exemplo, estudos em animais têm demonstrado que os compostos citoprotectores evitarão lesões gástricas induzidas por administração oral de ácidos fortes, bases fortes, etanol, solução salina hipertónica, etc.



DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

A. AMBITO DO INVENTO

O presente invento refere-se a novos compostos de fórmula (I)

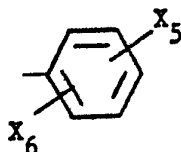


ou um seu sal farmacêuticamente aceitável em que R é

(a) H;

(b) alquilo inferior, especialmente alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, t-butilo, n-butilo, i-pentilo, n-pentilo e n-hexilo;

(c) arilo especialmente arilo C<sub>6-14</sub> por exemplo, naftilo, antrilo, fenilo ou fenilo substituído de fórmula





em que  $X_5$  e  $X_6$  são independentes:

1) Q, onde Q é H, alquilo inferior especialmente alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo inferior especialmente flúor ou cloro, alquilo  $C_{1-6}$  tal como trifluorometilo, fenilo ou fenilo substituído, ou naftilo;

2) halo especialmente cloro, flúor, bromo ou iodo;

3) alquênilo inferior especialmente alquênilo  $C_{2-6}$  tal como etenilo e alilo;

4) alquínilo inferior especialmente alquínilo  $C_{2-6}$ , por exemplo etinilo ou n-butinilo

5) -SQ;

6) -OQ;

7)  $-CHQCOQ^1$ , onde Q é  $Q^1$  e pode ser igual ou diferente de  $Q^1$ ;

8)  $-CHQCOQ^1$ ;

10)  $-CH_2SQ$  or  $-CHQSQ^1$ ;

11)  $-CH_2OQ$  or  $-CHQOQ^1$ ;

12)  $-COQ$ ;

13)  $-COOQ$ ;

14)  $-OCOQ$ ;



- 15)  $-\dot{N}QQ^1$ ;
- 16)  $-NQCOQ^1$ ;
- 17)  $-NQ(OQ^1)$ ;
- 18)  $-NQ(SQ^1)$ ;
- 19)  $-NQSO_2Q^1$ ;
- 20)  $-SO_2NQQ^1$ ;
- 21)  $-SOQ$ ;
- 22)  $-SO_2Q$ ;
- 23)  $-SO_3Q$ ;
- 24)  $-CN$ ;
- 25)  $-NO_2$ ;
- 26)  $-CONQQ^1$ ;
- 27)  $-NO$ ;
- 28)  $-CSQ$ ;
- 29)  $-CSNQQ^1$ ;
- 30)  $-CF_2SQ$ ;
- 31)  $-CF_2OQ$ ;
- 32)  $-NQCONHQ^1$  or  $NQCONQ^1Q^2$ ;

(d) cicloalquilo inferior especialmente cicloalquilo  $C_{3-6}$ , por exemplo, ciclopropilo, ciclopentilo e ciclohexilo;

(e) haloalquilo inferior especialmente haloalquilo  $C_{1-6}$ , por exemplo,  $CF_3-$ ,  $CHF_2-$ ,  $C_2F_5-$ ;

(f) heteroarilo ou heteroarilo substituído com  $X_5$  e  $X_6$  especialmente piridilo, pirrilo, furilo ou tienilo em que  $X_5$  e  $X_6$  são como anteriormente definidos;





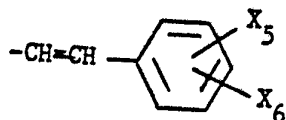
(g) benzilo ou benzilo substituído de fórmula

em que  $X_5$  e  $X_6$  são como anteriormente definidos;

(h) alquinilo inferior, especialmente alquinilo  $C_{1-6}$ , tal como  $-C\equiv CH$ ;  $CH_3-C\equiv C-$  ou  $HC\equiv C-CH_2-$ ;

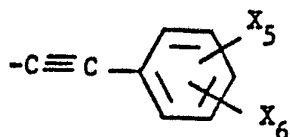
(i) alquenilo inferior, especialmente alquenilo  $C_{1-6}$ , tal como  $CH_2=CH-$ ,  $CH_3CH=CH-$ ,  $CH_2=CHCH_2-$ ,  $CH_3CH=CH-CH_2-$  ou  $(CH_3)_2C=CH$ ;

(j) fenilalquenilo inferior de fórmula



onde  $X_5$  e  $X_6$  são como anteriormente definidos; ou

(k) fenilalquinilo inferior de fórmula



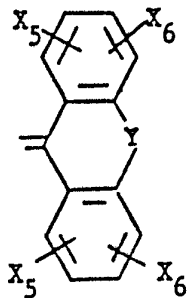
onde  $X_5$  e  $X_6$  são como anteriormente definidos;



- (l)  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{n}}{\text{C}}}\text{R}^5$  em que  $\text{R}^5$  é R;
- (m)  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{n}}{\text{C}}}\text{OR}^5$ ;
- (n)  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{n}}{\text{C}}}\text{NR}^5\text{R}^6$  em que  $\text{R}^6$  é  $\text{R}^5$  e pode ser igual ou diferente de  $\text{R}^5$ ;
- (o)  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{n}}{\text{C}}}\text{SR}^5$ ;
- (p)  $(\text{CH}_2)_m \overset{\text{O}}{\underset{\text{n}}{\text{C}}}\text{R}^5$  em que m é 1 ou 2;
- (q)  $-(\text{CH}_2)_m \text{OR}^5$ ;
- (r)  $-(\text{CH}_2)_m \overset{\text{O}}{\underset{\text{n}}{\text{C}}}\text{OR}^5$ ;
- (s)  $-(\text{CH}_2)_m \text{NR}^5\text{R}^6$ ; ou
- (t)  $-(\text{CH}_2)_m -\overset{\text{O}}{\underset{\text{n}}{\text{C}}}\text{R}^6$ ;

n é 0, 1 ou 2;  $\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3$  e  $\text{X}_4$  são independentemente

- (a) R como anteriormente definido, ou
- (b)  $\text{X}_5$ ;  $\text{R}^1, \text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  são independentemente
- (a) R; ou
- (b)  $\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  ligados juntamente formam um anel de estrutura





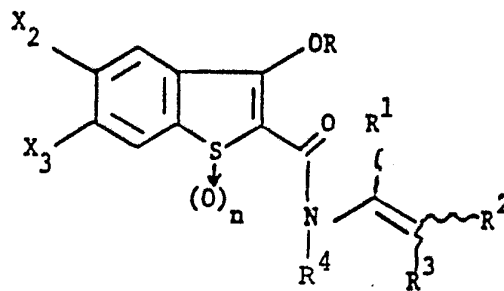
em que  $X_5$  e  $X_6$  são como anteriormente definidos e  $Y$  é  $(CH_2)_n$ ,  $O$ ,  
 $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$  NQ; ou

(c) halo; ou

(a) R; ou

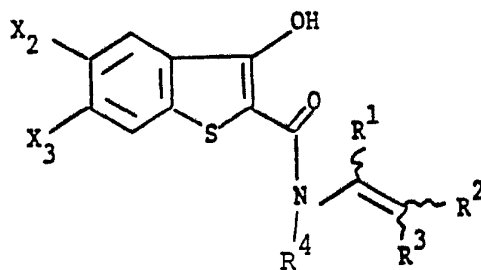
(b)  $-CR^1 = CR^2R^3$  ;

De preferência, um inibidor dual  
de enzima deste invento é de fórmula



em que  $X_2$ ,  $X_3$ , R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e n são como anteriormente definidos.

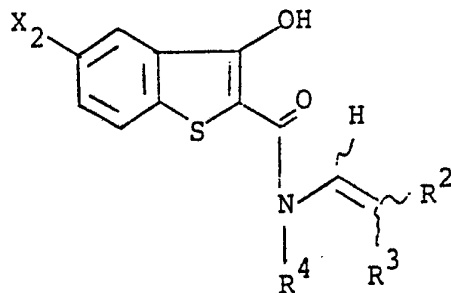
De mais preferência ainda, um inibi-  
dor dual de enzima deste invento é de fórmula





em que  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  são como anteriormente definidos.

De mais preferência ainda, um inibidor dual de enzima deste invento é de fórmula



em que  $X_2$  é (a) H;

(b) alquilo inferior

(c) haloalquilo inferior, especialmente haloalquilo  $C_{1-6}$ , tal como  $CF_3$ ; ou

(d) alqueno inferior, especialmente alqueno  $C_{2-6}$ ; e  $R^2$  e  $R^3$  são independentes:

(a) alquilo inferior;

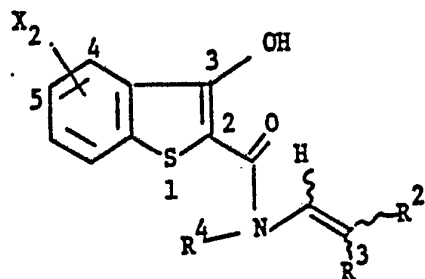
(b) fenilo ou fenilo substituído

(c) heteroarilo ou heteroarilo substituído, em especial tienilo, furilo ou pirrilo; e  $R^4$  é H ou  $-CH=CHR^2$ .

Os compostos representativos do presente invento são os listados nas tabelas seguintes:



TABELA I



<u>X<sub>2</sub></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>p.f. (°C)</u>
5-CF <sub>3</sub>	2-tienilo	fenilo	H	207-208,5
"	fenilo	2-tienilo	H	207-208,5
"	fenilo	2-tienilo	CH <sub>3</sub>	192-194
"	fenilo	fenilo	CH <sub>3</sub>	147-150
"	2-tienilo	4-CH <sub>3</sub> S- fenilo	H	164-165
"	2-(5-metil- tienilo	fenilo	H	178-180
"	2-tienilo	2-tienilo	H	197-198,5
"	4-cloro	fenilo	H	186-189
"	4-fluoro fenil	fenilo	H	201-202



TABELA 1 (Cont.)

<u>X<sub>2</sub></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>p, f (°C)</u>
"	4-metil-fenilo	4-metil-fenilo	H	218-220
H	metilo	metilo	H	213-215 (dec)
5-CF <sub>3</sub>	4-fluoro-fenilo	4-fluoro-fenilo	H	205-208
"	4-metoxi fenilo	fenilo	H	168-174
"	4-metoxi fenilo	4-metoxi fenilo	H	178-183
"	4-hidroxi-fenilo	4-hidroxi-fenilo	H	
"	2-furilo	fenilo	H	160-162
"	fenilo	2-furilo	H	156-158
"	2-furil	4-metil-tiofenilo	H	
"	2-(3-metil-tioimidazolilo)	fenilo	H	



TABELA 1 (Cont.)

<u>X<sub>2</sub></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>p.f. (°C)</u>
"	fenilo	4-metil- tiofenilo	H	157-159
"	4-metil- tiofenilo	4-metil- tiofenilo	H	213-214
5-CF <sub>3</sub>	fenilo	ciclohexilo	H	
"	fenilo	metilo	H	207-211
"	fenilo	benzilo	H	
"	Cl	Cl	H	131-134
"	fenilo	CF <sub>3</sub>	H	123-125
4-CF <sub>3</sub>	fenilo	fenilo	H	
5-F	"	"	H	186-189
5,7-di- fluoro	"	"	H	177-179 (dec)
5-Cl	"	"	H	245-246
4-CH <sub>3</sub> O	"	"	H	174-175
5-CH <sub>3</sub>	"	"	H	200-201



TABELA 1 (Cont.)

<u>X<sub>2</sub></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>p.f. (°C)</u>
5-CH <sub>3</sub>	3-fluoro- fenilo	3-fluoro- fenilo	H	
5-CH <sub>3</sub>	fenilo	4-metil- fenilo	H	199-203
5-CF <sub>3</sub>	fenilo	fenilo	H	218-219
5-CF <sub>3</sub>	fenilo	tiofenilo	H	176-177
5-CF <sub>3</sub>	4-metoxi- fenilo	4-CH <sub>3</sub> S- fenilo	H	
5-fenilo	fenilo	fenilo	H	185-187
5-(2,4-di- fluoro- fenilo)	"	"	H	196-198 (dec)
5-CH <sub>3</sub> S	2-tienilo	fenilo	H	
H	2-tienilo	fenilo	H	
6-CF <sub>3</sub> CONH-	fenilo	2-tienilo	H	
6-CF <sub>3</sub>	2-piridilo	fenilo	H	
6-CF <sub>3</sub>	fenilo	pirrilo	H	

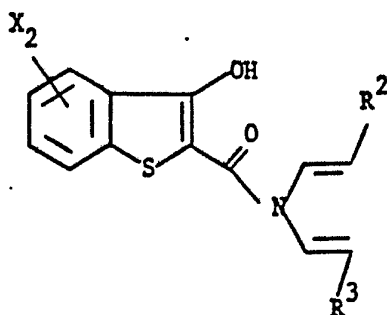




Tabela I (cont.)

<u>X<sub>2</sub></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>p.f. (°C)</u>
5-CF <sub>3</sub>	4-fluoro- fenilo	2-(5-metil- tienilo	H	178,5-180
5-CF <sub>3</sub>	4-metil- fenilo	2-tienilo -tienilo	H	163-170
7-CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -S- fenilo	2-furilo	H	
5-CF <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	
5-CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> SO-	fenilo	H	220-223 (dec)
5-CF <sub>3</sub>	4-hidroxi- fenilo	fenilo	H	197-201
5-CF <sub>3</sub>	4-hidroxi- fenilo	4-CH <sub>3</sub> -S- fenilo	H	216-220
5-CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -S- fenilo	2-(5-metil- tienilo)	H	156,5-160,5

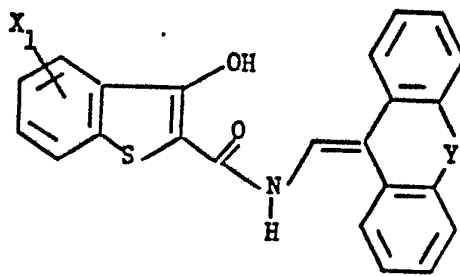
TABELA II



<u>X<sub>2</sub></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>p.f. (°C)</u>
5-CF <sub>3</sub>	fenilo	fenilo	165-167
5-CF <sub>3</sub>	p-fluoro- fenilo	p-fluoro- fenilo	196-198
5-Cl	fenilo	fenilo	218-225
H	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	159(dec)
5-fenilo	fenilo	fenilo	173-175
5-(2,4-di- fluorofe- nilo)	"	"	138-140
5-CF <sub>3</sub>	fenilo	2-tienilo	
5-CF <sub>3</sub>	2-tienilo	2-tienilo	
H	fenilo	fenilo	167-169



TABELA III



<u>X<sub>1</sub></u>	<u>Y</u>	<u>p.f. (°C)</u>
H	S	232-234 (dec.)
5-CF <sub>3</sub>	S	
5-CF <sub>3</sub>	SO	
5-OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub>	
5-F	O	
6-CF <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	

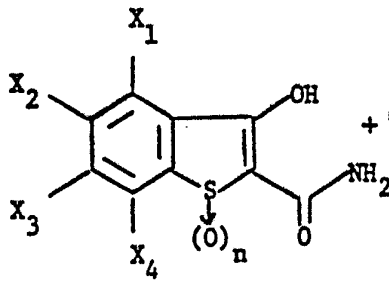


B. Preparação dos compostos do Invento

Os compostos do presente invento são preparados a partir de materiais iniciais conhecidos através de vários processos, por exemplo, métodos como descritos em seguida:

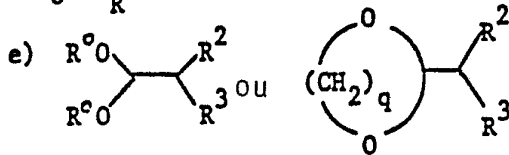
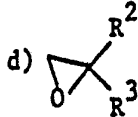
Método A - N-alquenilação

Faz-se reagir uma 3-hidroxibenzo [b\_]tiofeno-2-carboxamida substituída apropriadamente com um reagente de N-alquenilação contendo um grupo carbonilo ou o seu equivalente de acordo com o seguinte esquema:



+ "Agente de N-alqueni-  
lação" por exemplo,

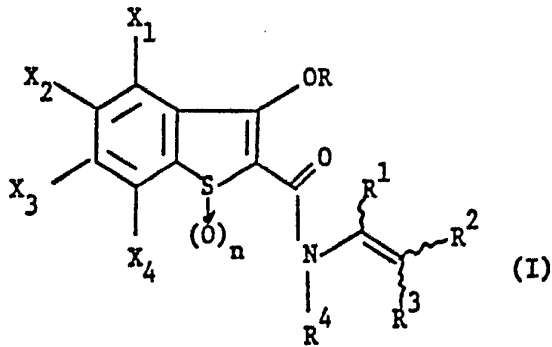
- a)  $R^1COCHR^2R^3$
- b)  $HCOCHR^2R^3$
- c)  $R^0OCH=CR^2R^3$  ou  $R^0SCH=CR^2R^3$



Acido

H<sup>+</sup>

em que R é alquilo C<sub>1-6</sub>,  
fenilo ou benzilo  
é 2 ou 3





em que o ácido é um ácido forte orgânico ou inorgânico ou uma sua mistura, por exemplo, o ácido arilsulfônico tal como o ácido p-toluenosulfônico monohidratado,  $H_2SO_4$ , HCC,  $H_3PO_4$ , ácido trifluoroacético, ácido alquilsulfônico tal como ácido metilsulfônico, ácido acético, ácido trifluoroacético ou análogos.

#### EXEMPLO 1

5-Fluoro-3-hidroxi-N-(2,2-difeniletetil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

Nota: Os passos A-C apresentam processos para a preparação do material inicial 5-fluoro-3-hidroxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida. O passo D descreve a N-alquilação de [Método A, (a)]

Passo A: Preparação de dimetiltiocarbamato de O-2-carbometoxi-4-fluorofenilo

A uma solução de 3,93 g (23,1 mmol) de 5-fluorosalicilato de metilo em 30 ml de N,N-dimetilformamida seca foi adicionado 1,1 g de hidreto de sódio (50% de dispersão em óleo). Depois de ter cessado a libertação de hidrogénio gasoso, a mistura foi arrefecida num banho de gelo e foi adicionado 3,71 g (30,0 mmol) de cloreto de dimetiltiocarbamoilo. A mistura foi agitada a 80°C durante uma hora, arrefecida e vertida sobre 100 ml de água. O produto foi extraído com éter dietílico (2 x) e os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, solução aquosa a 5% de hidróxido de potássio, água, seco (sulfato de sódio) evaporado. O sólido obtido foi recristalizado a partir de éter dietílico-hexano para dar 3,16 g (53% de dimetiltio-



carbamato de O-2-carbometoxi-4-fluorofenilo. O espectro de RMN a 90 MHz em clorofórmio-d estava de acordo com a estrutura desejada.

Passo B: Preparação de dimetiltiocarbamato 5-2carbometoxi-4-fluorofenilo

Foi aquecido a 240°C, sob uma atmosfera de azoto durante 45 minutos, 2,41 g de dimetiltiocarbamato O-2-carbometoxi-4-fluorofenilo e arrefeceu-se. O produto foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica gel (Merck  $\beta$ 7734 por , eluição com hexano-éter dietílico (3:1) para dar 1,29 g (53,5%) de dimetiltiocarbamato de S-2-carbometoxi-4-fluorofenilo. O espectro de RMN a 90 MHz em clorofórmio-d-estava de acordo com a estrutura desejada.

Passo C: Preparação de 5-fluoro-3-hidroxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

A uma solução de 1,29 g (5,0 mmol) de dimetiltiocarbamato S-2-carbometoxi-4-fluorofenilo em 25 ml de metanol seco foi adicionado 270 mg (5,0 mmol de metóxido de sódio. A mistura foi agitada à temperatura de refluxo durante 4 horas sob uma atmosfera de azoto, altura em que foram adicionados mais 540 mg de metóxido de sódio e 468 mg (5,0 mmol) de 2-cloroacetamida. A mistura foi agitada à temperatura de refluxo sob azoto durante 1 hora e depois arrefecida. A adição de 18 ml de água e 1,2 ml de ácido acético à mistura resultante na precipitação do produto, que foi filtrado, lavado com 20 ml de metanol-água (1:2), hexano, e em seguida, seco ao vácuo para dar 773 mg (73%) de 5-fluoro-3-hidroxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida, p.f. 235-240°C(dec).



Passo D: Preparação de 5-fluoro-3-hidroxi-N-(2,2-difenil etenil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

---

A uma solução de 400 g (1,89 mmol) de 5-fluoro-3-hidroxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida em 35 ml de tolueno quente foram adicionados 577 mg (2,84 mmol) de difenilacetaldeido e 25 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado. A mistura reaccional foi agitada à temperatura de refluxo durante 2 horas com remoção azeotrópica de água, arrefecida e evaporada sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado a partir de éter etílico-hexano para dar 604 mg (82%) de 5-fluoro-3-hidroxi-N-(2,2-difeniletetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida, com o p.f. de 186-189°C.

EXEMPLO 2

N-[2-(2-furil)-2-feniletetil]-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

---

[Método A, (C)]

A uma solução de 1,7 g (6,5 mmol) de 3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida em 100 ml de tolueno quente foram adicionados uma solução de 1,6 g (8,7 mmol) de 1-metoxi-2-fenil-2-(2-furil)-etileno (mistura-E-Z) em 10 ml de tolueno, cerca de 10 gotas de água e 150 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado. A mistura reaccional foi agitada à temperatura de refluxo durante 30 minutos, arrefecida e filtrada para remover a carboxamida que não reagiu. O filtrado foi lavado com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, seco (sulfato de sódio) e evaporado. O xarope vermelho escuro resultante foi aplicado a uma coluna de sílica gel (Merck B7734, emba-





lado como uma pasta em diclorometano-hexano (1:1). A eluição com uma mistura de diclorometano-hexano (1:1) originou, após evaporação das fracções apropriadas, o isómero geométrico mais móvel, puro e predominante (por cromatografia em camada fina) da N-[2-(2-furil)-2-feniletetil]-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida, sob a forma de um sólido de cor amarela-alaranjada, com o rendimento de 18,4% (513 mg) com o p.f. de 171-173°C (dec.). O isómero menos móvel (per cromatografia em camada fina) foi também isolado sob a forma de um sólido amarelo-alaranjado, com o p.f. de 156-158°C (dec.).

### EXEMPLO 3

3-Hidroxi-N-[2-(4-metoxifenil)-2-feniletetil]-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

---

#### [Método A, (b)]

A uma solução de 300 mg (1,15 mmol) de 3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida em 30 ml de tolueno quente foram adicionados 390 mg (1,72 mmol) de 2-(4-metoxifenil)-2-fenilacetaldeido e 20 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado. A mistura reaccional foi agitada à temperatura de refluxo durante uma hora, com remoção azeotrópica de água, arrefecida e evaporada sob pressão reduzida. O sólido amarelo resultante foi dissolvido em éter dietílico, a solução foi filtrada através de Celite e o filtrado evaporado. A recristalização do sólido a partir de éter dietílico-hexano originou a 3-hidroxi-N-[2-(4-metoxifenil)-2-feniletetil]-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida, rendimento de 458 mg (85%), p.f. de 168-174°C.



EXEMPLO 4

3-Hidroxi-N-[2,2-di(4-hidroxifenil)etenil]-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

[Método A, (b)]

Passo A: Preparação de 3-hidroxi-N-[2,2-di-(4-metoxifenil)etenil]-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

A uma solução de 300 mg (1,15 mmol) de 3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida em 30 ml de tolueno quente foram adicionados 380 mg (1,48 mmol) de 2,2-di-(4-metoxifenil)acetaldeído e 20 mg de ácido p-toluenesulfónico monohidratado. A mistura reaccional foi agitada à temperatura de refluxo durante uma hora com remoção azeotrópica de água, arrefecida e evaporada. A trituração do residuo com éter dietílico deu um sólido amarelo que foi filtrado, lavado com éter e seco ao vácuo para dar 453 mg (79%) de 3-hidroxi-N-[2,2-di(4-metoxifenil)etenil]-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida, com o p.f. de 178-183°C.

Passo B: Preparação de 3-hidroxi-N-[2,2-di(4-hidroxifenil)etenil]-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

A uma solução de 200 mg de 3-hidroxi-N-[2,2-di-(4-metoxifenil)etenil]-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida em 30 ml de diclorometano arrefecida até -50°C foi adicionado gota a gota com agitação tribrometo de N-boro em diclorometano (2,9 ml). A mistura reaccional foi agitada a -50°C durante uma hora, em seguida deixou-se aumentar a temperatura até 0°C, e a reacção foi arrefecida



vertendo-a sobre solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio-gelo. O sólido amarelo que se separou foi filtrado, lavado completamente com hexano e seco ao vacuo para dar 104 mg (55%) de 3-hidroxi-N- $\left[ \begin{array}{l} 2,2\text{-di-(4-hidroxifenil)etenil} \\ -5\text{-trifluorometilbenzo} \end{array} \right] \text{tiofeno-2-carboxamida}$ ;  $m/z$  471( $M^+$ ).

EXEMPLO 5

3-Hidroxi-N- $\left[ \begin{array}{l} 2\text{-fenil-2-p-(tiometil)fenil} \\ -5\text{-trifluoro} \end{array} \right] \text{metilbenzo} \text{tiofeno-2-carboxamida}$

Método A, (b)

Foi adicionado 200 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado a uma mistura de 3,9 g (0,015 mol) de 3-hidroxi-5-carboxamida e 4,9 g (0,020 mol) de  $\alpha$ -(p-tiometilfenil)fenil acetaldeído em 100 ml de tolueno. A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 5 horas utilizando uma armadilha de Dean Stark para recolher qualquer água formada durante a reacção. A solução foi concentrada e o residuo foi submetido a cromatografia em coluna de sílica gel (E. Merck,  $\beta$  7734), eluindo com uma mistura (1:1) de diclorometano/hexano. A concentração das fracções contendo o produto seguiu por trituração do residuo com éter de petróleo branco deu origem a 3-hidroxi-N- $\left[ \begin{array}{l} 2\text{-fenil-} \\ -2\text{-2-(4-tiometil)fenil} \end{array} \right] \text{etenil-5-trifluorometilbenzo} \text{tiofeno-2-carboxamida}$ , sob a forma de um sólido amarelo; rendimento de 5,1 g (70%). Ponto de fusão da mistura de isómeros: 142-152°C.



EXEMPLO 6

N-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil-3-hidroxi-5-trifluoro-  
metilbenzo[b]-tiofeno-2-carboxamida

[Método A, (C)]

Uma mistura agitada de 10 g (0,038 m) de 3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzo[b]-tiofeno-2-carboxamida, 1-metoxi-2-fenil-2-(2-tienil)eteno (0,038 m) (preparado a partir de 2-benzoiltiofeno e cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio por reacção de Wittig padrão, ver G. Wittig e E. Krauss, Angew. Chem., 71 127 (1959) e 350 ml de tolueneo foi coberta com uma atmosfera de azoto e colocada num banho de óleo a 110°C e superior. Após 10 minutos, foram adicionados 0,05 ml de água e 0,5 g de ácido p-toluenosulfónico hidratado e a mistura foi refluxada até os materiais iniciais terem sido consumidos (cerca de uma hora e meia).

A cromatografia em coluna de silica gel da mistura reaccional concentrada, usando um sistema de mistura (1:1) de cloreto de metileno-hexano como eluente, seguido por trituração em éter do sólido amarelo resultante deu origem a N-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]-tiofeno-2-carboxamida (uma mistura eutética de isómeros cis e trans), com o p.f. de 207-208,5°C.



Purificação de N-[2-fenil-2-(2-tienil)7etenil-3-hidroxi-  
-5-trifluorometil]benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

---

Passo A: Preparação de N-[2-fenil-2-(2-tienil)7etenil-3-  
-benzoiloxi-5-(trifluorometil)-benzo[b]tiofeno-2-  
-carboxamida

---

Uma solução de 11,2 g (0,025 m) de N-[2-fenil-2-(2-tienil)7etenil-3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida em 200 ml de piridina seca foi arrefecida num banho de gelo, e foi adicionado gota a gota durante um minuto 3,3 ml (0,028 m) de cloreto de benzoilo. A solução agitada foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. Quando a análise de cromatografia em camada fina mostrou que já não havia material inicial, a solução foi adicionada a uma mistura agitada de gelo-água-cloreto de metileno e ácido clorídrico (conc. 210 ml), e a camada de cloreto de metileno lavada concentrada ao vácuo até se obter 13,8 g de uma mistura de benzoato.

A purificação por cromatografia (silica gel) numa Waters Prep LC-500 A, usando benzeno como eluente deu origem a dois benzoatos isoméricos.

Isómero A, p.f. de 194-196°C e

Isómero B, p.f. de 185-187°C



Passo B: Preparação de N-[2-fenil-2-(2-tienil)]etenil-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida pura

---

Aplicando hidrólise básica rápida, padrão, a baixa temperatura a cada benzoato individual obtido no Passo A, são obtidos:

N-[2-fenil-2-(2-tienil)]etenil-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida isomérica pura,

Isómero A, com o p.f. de 203-205°C e

Isómero B, com o p.f. de 208-210°C.

Seguindo processos semelhantes aos atrás descritos nos Passos A e B, foram preparados outros O-derivados de N-[2-fenil-2-(2-tienil)]etenil-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida incluindo propionatos, metoxibenzoatos, pivaloatos ou análogos.

#### EXEMPLO 7

3-Hidroxi-N-[2'-p-(tiometil)fenil-2'-p-(metoxi)fenil]etenil-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida-

---

#### [Método A, (d)]

Foi adicionado 10 mg de ácido p-toluenosulfônico monohidratado a uma mistura de 0,35 g (1,3 mmol) de 3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida e 0,50 g (1,8 mmol) de 1-p-(metoxi)fenil-1,2-epoxietano em 10 ml de tolueno. A mistura foi aquecida ao refluxo durante 3 horas utilizando uma armadilha



de Dean-Stark para recolher a água formada durante a reacção. A solução foi arrefecida e concentrada. O residuo foi submetido a cromatografia "flash" em coluna de silica gel (E. Merck, B 9385), eluindo sucessivamente com uma mistura (1:1 de diclorometano/hexano, com uma mistura (100:100:2) de diclorometano/hexano/ácido acético e com uma mistura (100:1) de diclorometano) ácido acético. As fracções contendo o produto foram evaporadas e o residuo foi triturado com éter de petróleo leve para dar 3-hidroxi-N-[2'-p-(tiometilo)-fenil-2'-p-(metoxi)fenil]etenil-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida, sob a forma de um sólido amarelo; rendimento de 0,40 g (60%).

#### EXEMPLO 8

N,N-bis(p-fluoroestiril)-3-hidrobenzo[b]tiofeno-3-carboxamida

---

#### [Método A, (e)]

Sob uma atmosfera de azoto, uma mistura agitada de 0,48 g (0,0025 m) de 3-hidroxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida, 1,1 g (0,005m) de p-fluorofenilacetaldeido dietacetilo (preparado a partir de cloreto de p-fluorobenzilo e trietilortoformato pelo processo de Fr. 1.327.160) e 25 ml de toluene foi colocado num banho de óleo a 110°C (e superiores). Após 10 minutos, foi adicionado água (2 gotas) e 50 mg de ácido p-toluenosulfónico, e a mistura foi refluxada até que a análise de cromatografia em camada fina mostrou não haver materiais iniciais. A cromatografia (silica gel; usando como eluente uma mistura (1:1) de cloreto de metileno-hexano) da mistura reaccional concentrada deu origem à N,N-bis(p-fluoroestiril)-3-hidroxibenzo[b]tiofeno-3-carboxamida,



sob a forma de um sólido amarelo, com o p.f. de 149,5-151°C.

EXEMPLO 9

3-hidroxi-N,N-di-(2-feniletetil)-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

---

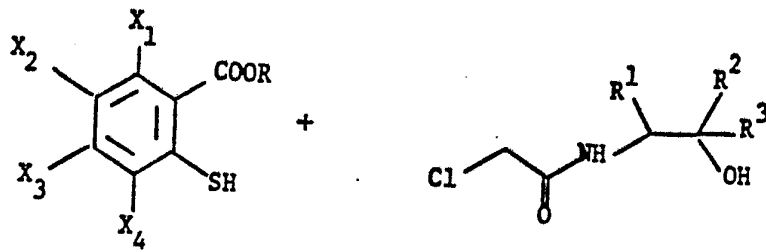
[Método A, (b)]

Foi adicionado 55 mg de ácido p-tuenosulfónico monohidratado a uma mistura de 1,1 g (4,4 mmol) de 3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida e 1,0 g (8,8 mmol) de fenilacetaldeido em 25 ml de tolueno. A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante meia hora utilizando uma armadilha de Dean-Stark para a recolher a água formada durante a reacção. A solução foi arrefecida, filtrada e o filtrado concentrado. O residuo foi submetido a cromatografia em coluna de silica gel (E. Merck,  $\beta$  7734), eluindo com 1% de ácido acético em hexano/éter (5:1). As fracções contendo o produto foram concentradas e o residuo foi recristalizado a partir de ciclohexano para dar 0,31 g (21%) de 3-hidroxi-N,N-di-(2'-feniletetil)-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida, com o p.f. de 165-167°C.

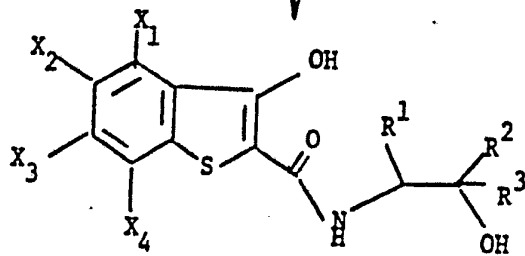
Método B - Desidratação

Per este método, faz-se reagir um tiosalicilato substituido apropriadamente com uma haloacetamida para dar o produto de fecho do anel:

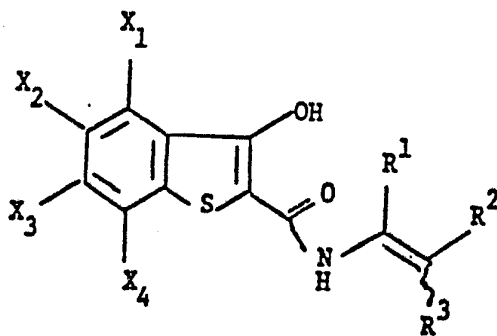




Fecho do Anel  $\downarrow$  Base



Desidratação  $\downarrow$  H<sup>+</sup> (acid)





em que o ácido é como anteriormente definido, e a base é uma base forte, por exemplo,  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{LiO (n-Bu)}$ ,  $\text{NaOt-Bu}$ ,  $\text{KOCH}$ , etc.

3

#### EXEMPLO 10

N-(1,1-Difenil-1-propen-2-il)-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

##### Passo A: Preparação de 2,2-difenil-3-metiloxirano

Uma solução de 2,00 g (10,3 mmol) de 1,1-difenilpropeno e 2,09 g (10,4 mmol) de ácido m-clo-roperbenzoico a 85% em 15 ml de diclorometano foi agitada no escuro à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi repartida entre diclorometano e solução saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e a camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Esta camada orgânica foi depois concentrada para dar 2,14 g (98%) de 2,2-difenil-3-metiloxirano, sob a forma de um óleo incolor.

##### Passo B: Preparação de 2-Azido-1,1-difenilpropanol

Uma solução de 9,35 g (44,5 mmol) de 2,2-difenil-3-metiloxirano e 9,00 g (138 mmol) de  $\text{NaN}_3$  em 100 ml de uma mistura (2:1) de N,N-dimetilformamida-água foi aquecida ao refluxo durante 72 horas. A solução foi concentrada e o residuo foi repartido entre éter e água. A camada etérea foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$ , depois com água, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada. A cromatografia líquida a pressão elevada (5% de EtOAc - hexano) originou 7,86 g (70%) de 2-azido-1,1-difenilpropanol, sob a forma de um



Óleo limpo.

Seguindo o processo semelhante ao anteriormente descrito, foi obtido o 2-azido-1,2-difeniletanol com 79% de rendimento, com o p.f. de 59-60°C.

Passo C: Preparação de 2-Amino-1,1-difenilpropanol

Uma suspensão de 1,10 g (4,34 mmol) de 2-azido-1,2-difeniletanol e 0,200 g de Pdo em 10 ml de uma mistura (1:1) de acetato de etilo-etanol foi agitada a 45 psi de H<sub>2</sub> à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi filtrada através de Celite e concentrada até se obter um sólido branco que foi cristalizado a partir de acetato de etilo para dar 0,960 g (97%) de 2-amino-1,1-difenilpropanol sob a forma de agulhas de cor branca, com o p.f. de 44-45°C.

Seguindo substancialmente o mesmo processo que atrás descrito, foi obtido 2-amino-1,2-difeniletanol com 95% de rendimento e p.f. de 295-296°C.

Passo D: Preparação de 2-(2-cloroacetilamino)-1,1-difeniletanol

Uma solução de 0,33 ml (0,975 g, 4,2 mmol) de cloreto de cloroacetilo em 10 ml de THF foi arrefecida até 0°C. Foi-lhe adicionado uma solução de 0,8 g (3,98 mmol) de 2-amino-1,1 difenilpropanol e 0,6 ml (0,436 g, 4,31 mmol) de trietilamina em 10 ml de THF. A solução resultante foi agitada a 0°C durante 2 horas antes de ser filtrada e o residuo lavado com THF. O filtrado combinado foi concentrado e o residuo cristalizado a partir de acetato de etilo-hexano para dar origem a 0,986 g (78%) de 2-(2-cloroacetilamino)-1,1-difeniletanol, com o p.f. de 178-180°C.



Passo E : Preparação de N-(1,1-difenil-1-hidroxi-2-propil)-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

---

Uma solução de 1,00 g (3,68 mmol) de 2-(2-cloroacetilamino)-1,1-difeniletanol e 0,591 g (2,64 mmol) de metil-(5-trifluorometil)tiosalisilato em 10 ml de solução 0,5 M de NaOMe-metanol foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. Em seguida, foi adicionado 10 ml de solução 2M de NaOMe-metanol e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. A solução foi arrefecida, acidificada com ácido acético glacial e diluída com 100 ml de água. O precipitado foi recolhido e seco para dar origem a 0,963 g (80%) de um pó branco com p.f. de 129-130°C.

Aplicando processos semelhantes aos atrás descritos nos Passos C-E, foram preparados:

(a) N-(1,2-difenil-2-hidroxi-2-etil)-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida, 80%, com o p.f. de 168-170°C;

(b) N-(2-furil-2-hidroxi-2-feniletal)-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida, com o p.f. de 166-168°C.

(c) N-(2-tienil-2-hidroxi-2-feniletal)-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida, com o p.f. de 177-179°C.



Passo F: Preparação de N-(1,1-difenil-1-propen-2-il)-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

---

Uma suspensão de 0,150 g (0,318 mmol) de N-(1,1-difenil-1-hidroxi-2-propil-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida e 2 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado em 15 ml de tolueno foi aquecida ao refluxo com uma armadilha de Dean-Stark.

A solução foi arrefecida, neutralizada com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido e evaporada. O residuo foi cromatografado em sílica gel (acetato de etilo-hexano a 20%) para originar 0,118 g (82%) de N-(1,1-difenil-1-propen-2-il)-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida, sob a forma de agulhas de cor amarelo claro (após recristalização a partir de hexano), com o p.f. de 139-140°C.

Seguindo processos semelhantes aos atrás descritos, foram preparados:

(a) N-(1,2-difeniletênil)-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (66%), com o p.f. de 143-145°C

(b) N-(2-furil-2-feniletênil)-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (56%), com o p.f. de 159-161°C.

(c) N-(2-tienil-2-feniletênil)-3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (19%), com p.f. de 155-160°C.

Método C - Derivação

Por este método, uma 3-hidroxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida é modificada para outra. Os exemplos que se seguem servem para ilustrar os processos gerais.



EXEMPLO 11

3-Hidroxi-N-[2'(p-hidroxifenil)-2'-fenil]etenil-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

---

Uma solução de tribrometo de boro em diclorometano (0,88 ml de solução 1 molar) a uma solução de 0,050 g (0,11 mmol) de 3-hidroxi-N-[2'-p(metoxi)fenil-2'-fenil]etenil-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida em 10 ml de diclorometano à temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  sob uma atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi deixada aquecer gradualmente até  $-10^{\circ}\text{C}$  durante o periodo de tempo de 4 horas. A solução fria foi vertida em gelo e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com as porções de água, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (sulfato de sódio) e concentrada. O residuo foi recristalizado a partir de éter/éter de petróleo para dar 0,017 g (34%) de 3-hidroxi-N-[2'(p-hidroxifenil)-2'-fenil]etenil-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida, sob a forma de um sólido amarelo, com o p.f. de  $197-201^{\circ}\text{C}$ .

EXEMPLO 12

3-Metoxi-N-metil-N-(2,2-difenil)etenil-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

---

A uma solução agitada de 0,50 g (1,139 mM) de 3-hidroxi-5-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida em 10 ml de DMSO foi adicionado com arrefecimento lento 55 mg (2,28 mM-2 equiv) de NaH a 97% e a mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. A esta mistura foi adicionado 0,3248 g (2,28 mM-2 equiv) de iodeto de metilo de uma só vez e a mistura foi aquecida a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. A mistura reaccio-



nal foi vertida em 100 ml de uma mistura de H<sub>2</sub>O-gelo, o precipitado foi recolhido, lavado com água, seco ao ar para dar 0,50 g (94%) de 3-metoxi-N-metil-N-(2,2-difenil)etenil-5-trifluorometilbenzo [b]tiofeno-2-carboxamida, sob a forma de um sólido amarelo, M/z 467 (M<sup>+</sup>).

### EXEMPLO 13 (O-DESMETILAÇÃO)

3-Hidroxi-N-metil-N-(2,2-difenil)etenil-5-trifluorometilbenzo [b]tiofeno-2-carboxamida

A uma solução agitada de 3-metoxi-5-trifluorometilbenzo [b]tiofeno-2-carboxamida em 10 ml de cloreto de metileno arrefecido até -78°C foi adicionado gota a gota uma solução 1 molar de tribrometo de boro/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante um minuto sob uma atmosfera de azoto. Após 5 minutos a -78°C, a solução foi aquecida a 0°C durante 15 minutos, foi adicionado 10 ml de H<sub>2</sub>O e a mistura foi agitada durante 5 minutos. A camada de cloreto de metileno foi separada, seca e concentrada para dar 0,448 g (92%) de um sólido amarelo impuro. O produto impuro foi separado em vários pratos preparados de cromatografia em camada fina numa mistura a 10% de EtOAc/Hexano para dar 0,109 g (23%) de 3-hidroxi-N-metil-N-(2,2-difenil)etenil-5-trifluorometilbenzo [b]tiofeno-2-carboxamida, sob a forma de um sólido cor de rosa pálido com o p.f. de 147-150°C.

Seguindo processos semelhantes aos atrás descritos, foi preparada a 3-hidroxi-N-metil-N-(2-fenil-2-tienil)etenil-5-trifluorometilbenzo [b]tiofeno-2-carboxamida, com o p.f. de 192-194°C.



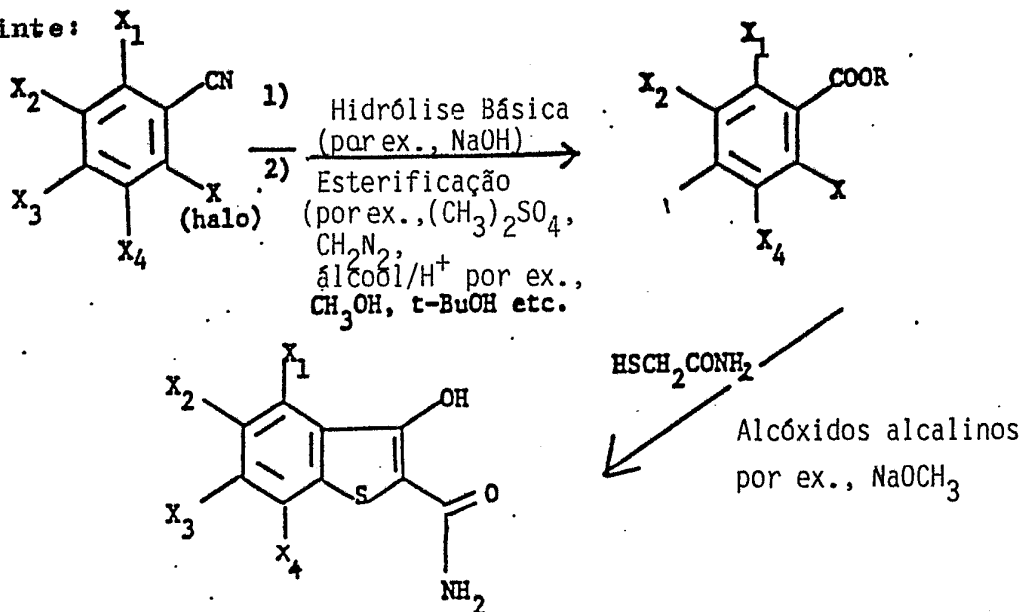
EXEMPLO 14 (S-OXIDAÇÃO)

3-Hidroxi-N-(2,2-difenil)etenil-5-metilsulfinilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

Uma mistura de 3-hidroxi-5-tiometil-N-(2,2-difenil)etenilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (0,42 g, 0,0010 moles) e de 0,80 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 30% em 10 ml de ácido acético foi agitada a 75°C durante 30 minutos. A reação foi arrefecida até 0°C e o precipitado amarelo foi filtrado, lavado com ácido acético e seco sobre vácuo, para dar origem a 0,38 g (88%) de 3-hidroxi-N-(2,2-difenil)etenil-5-metilsulfinilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida. O espectro de massa deu ião molecular a 433.

Método D - Preparação de Intermediário Comum

Um método conveniente para a preparação dos materiais iniciais, por exemplo, uma 3-hidroxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida, é como descrito no esquema seguinte:



\* em que R<sup>0</sup> é alquilo C<sub>1-6</sub>, benzilo ou benzilo substituído





EXEMPLO 15

3-Hidroxi-5-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

Passo A: Preparação de ácido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico

Uma solução de 570 g (2,77 moles) de 2-cloro-5-trifluorometilbenzonitrilo (1) e 1140 g (28,5 moles) de NaOH em 2,3 litros de água foi aquecida ao refluxo num balão de 12 litros durante a noite. A cromatografia em camada fina (silica gel, usando uma mistura a 20% de acetato de etilo-hexano com 1 gota de ácido acético/10 ml de solução) mostrou que a reacção estava completa. A solução foi arrefecida, diluída com 3,5 litros de água gelada e extraída com 1 litro de éter. O extracto aquoso foi arrefecido num banho de gelo acidificado para pH igual a 2 com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> frio a 50% e extraído com quatro porções de 1,3 litros de éter. Os extractos etéreos foram secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporados. O residuo foi triturado com 1,2 litros de hexano quente, arrefecido quente, arrefecido e filtrado para originar 615 g (9%) de ácido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico sob a forma de agulhas de cor branca, com o p.f. de 93-94°C.

Análise:

Valores calculados para C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Cl:

C, 42,79; H, 1,79; Cl, 15,79; F, 25,38.

Valores encontrados:

C, 42,73; H, 1,74; Cl, 15,43; F, 25,01.



Passo B: Preparação de 2-cloro-5-trifluorometilbenzoato de metilo

Uma amostra de 620 g (3,25 moles) de tris-(2-hidroxipropil)amina foi fundida num banho de vapor. Isto foi adicionado lentamente a uma solução de 615 g (2,75 moles) de ácido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico e 375 g (282 ml, 2,98 moles) de dimetilsulfato em 750 ml de acetona num balão de 5 litros. (A solução começou a ferver durante o período da adição e foi mantida de 30°C a 40°C por arrefecer intermitente num banho de gelo). Depois da adição estar completa a solução foi fervida num banho de vapor durante 30 minutos. A solução quente foi diluída primeiro com 250 ml de água, e após 10 minutos, com 250 ml de HCl 2N e 750 ml de água e foi deixada durante a noite, com agitação. A solução foi extraída com duas porções de 2 litros de diclorometano e o extracto orgânico foi lavado com solução saturada de  $K_2CO_3$  e água, seco sobre  $Na_2SO_4$  e evaporado para dar origem a 630 g (96%) de 2-cloro-5-trifluorometilbenzoato de metilo, sob a forma de um líquido amarelo. A cromatografia em camada fina (silica gel, usando uma mistura a 10% de  $CH_2Cl_2$ -hexano) mostrou uma mancha (éster a  $R_f = 0,4$ ; este material era suficientemente puro para ser usado no passo seguinte sem destilação.

IV (NaCl, puro) 3080, 3000, 2960 (C-H), 1735 (C=O);  
RMN [ $CDCl_3$ ];  $(CH_3)_4Si$  7,78 (s, 3H,  $CH_3$ -), 7,27 (d, 1H, H-3,  $J_{3,4}=9$ ), 7,43 (d de d, 1H, H-4,  $J_{3,4}=9$ ,  $J_{4,6}^{-2,4}$ ), 7,80 (d, 1H,  $J_{4,6}^{-2,5}$ ); Espectro de massa: m/e 240, 238 (1:3, M+), 209, 207 (1:3, M-O $CH_3$ ), 181, 179 (1:3, M-CO $_2CH_3$ ).  
B.p. 95°C a 4,5 torr.



Passo C: Preparação de Mercaptoacetamida

Arrefeceu-se até 0°C um litro de metanol num balão de 3 litros e saturou-se com amónio. Em seguida, foi adicionado lentamente 100 g (9,43 moles) de tioglicolato de metilo (Aldrich Chemical Co.) (liberta-se NH<sub>3</sub>) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas enquanto se faz passar através da solução uma corrente constante de NH<sub>3</sub>. A cromatografia em camada fina (usando uma mistura (1:1) de éter-hexano com 1 gota de ácido acético/10 ml de solução, mostrou a reacção completa com o produto a R<sub>f</sub> = 0,2.

O solvente foi evaporado até se obter um sólido branco, que foi triturado com um litro de solução a 20% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - éter de petróleo (ponto de ebulição 35-60°C) para originar 848 g (99% de mercaptoacetamida sob a forma de agulhas de cor branca, com o p.f. de 51-52°C.

Análise

Valores calculados: para C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NOS:

C, 26,40; H, 5,49; N, 15,35; S, 35,16.

Valores Encontrados: C, 26,45; H, 5,19; N, 15,35; S, 34,68.

Passo D: Preparação de 3-Hidroxi-5-trifluorometilbenzo  
[b]tiofeno-2-carboxamida

Uma solução de 320 g (3,5 moles) de 5 e 750 ml de N,N-dimetilformamida foi agitada num balão de 12 litros. Em seguida, foi adicionado 175 g (3,24 moles) de metóxido de sódio sólido em 5 porções (foi adicionado 600 ml de acetonitrilo para impedir a solidificação) e a mistura foi agitada durante 10 minutos. Foi adicionado uma solução



de 630 g (2,64 moles) de 3 em 500 ml de acetonitrilo e a mistura foi agitada durante 15 minutos. Foram adicionados mais 175 g (3,24 moles) de metóxido de sódio sólido e 200 ml de acetonitrilo e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 6 horas.

As adições separadas do metóxido de sódio são necessárias para impedir a solidificação da mistura reaccional. A cromatografia em camada fina (silica gel, usando uma mistura (1:1) de éter-hexano com 1 gota de ácido acético/10 ml) mostrou que a ciclização não estava completa ( $R_f$  do produto = 0,4,  $R_f$  do éster não ciclico = 0,3,  $R_f$  do tiol = 0,2), pelo que foi adicionado 500 ml de metóxido de sódio em metanol a 12,5% e a mistura foi aquecida ao refluxo durante a noite.

O acetonitrilo foi evaporado e a mistura foi arrefecida até 0°C e filtrada. O residuo foi cristalizado a partir de uma mistura (2:1) de metanol-água e lavado com tetracloreto de carbono e depois hexano, para se obter 575 g (83%) de 3-hidroxi-5-trifluorometil-benzeno [b]tiofeno-2-carboxamida, sob a forma de agulhas cor de bronze pálido, com o p.f. de 196-197°C.

#### Análise

Valores calculados para:  $C_{10}H_6NO_2F_3S$ :

C, 45,98; H, 2,31; N, 5,36; F, 21,82  
S, 12,27.

Valores Encontrados: C, 46,04; H, 2,30; N 5,35; F, 12,24;  
S, 21,90.



Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I (no grupo 3-hidroxi quando R é H) são facilmente preparados por processos convencionais bem conhecidos no domínio. Por exemplo, um composto de fórmula I é tratado com uma quantidade apropriada de uma base, tal como um hidróxido de metal alcalino ou alcalino-terroso, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de cálcio ou uma base orgânica, tal como um alcóxido, por exemplo,  $\text{CH}_3\text{ONa}$ ,  $t\text{-BuOK}$  ou análogo.

Os ésteres farmacologicamente aceitáveis do fenol de fórmula (I) também podem ser preparados por métodos convencionais. Por exemplo, (1) um composto de fórmula (I) é tratado com um halogeneto de acilo, tal como cloreto de acetilo ou um anidrido ácido tal como o anidrido do ácido acético.

#### C. Utilidade dos compostos dentro do âmbito do invento

Este invento refere-se também a um método de tratamento de doentes (ou animais mamíferos criados nas indústrias de laticínios, carne ou peles ou como animais de estimação) sofrendo de desordens ou doenças mediadas por prostaglandinas e/ou leucotrienos, e irritação e/ou lesão gástrica. Mais especificamente, este invento é dirigido a um método de tratamento que envolve a administração de um ou mais dos inibidores de enzima dual de fórmula (I) como constituinte activo.

De acordo, um composto de fórmula (I) pode ser usado entre outras coisas para reduzir as dores e inflamações, corrigir alterações ou desordens respiratórias, cardiovasculares, e intravasculares e para regular reacções de hipersensibilidade imediata que causam no ser humano asma e condições alérgicas.



Para o tratamento de inflamações, condições de artrite, desordens cardiovasculares, alergias psoriase, asma ou outras doenças provocadas por prostaglandinas e/ou leucotrienos, um composto de fórmula (I), pode ser administrado oralmente, topicamente, parenteralmente, por e inalação de spray ou rectalmente em formulações de unidade de dosagem contendo excipientes farmacologicamente aceitáveis não-tóxicos, adjuvantes a veiculos. O termo parenteral como aqui é usado inclui injeções subcutâneas, injeção intravenosa, intramuscular, intravascular ou técnicas de infusão. Em adição ao tratamento de animais de sangue quente tais como ratos, ratazanas, cavalos, gado, carneiros, cães, gatos, etc., os compostos do invento são efectivos no tratamento de seres humanos.

As composições farmacologicas contendo o ingrediente activo podem estar numa forma adequada para uso oral, por exemplo, sob a forma de comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis emulsões, cápsulas duras ou macias, ou xaropes ou elixires. As composições destinadas ao uso oral, podem ser preparados de acordo com qualquer método conhecido no dominio para o fabrico de composições farmacologicas, e estas composições podem conter um ou mais agentes seleccionados a partir de um grupo consistindo de agentes adocicantes agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes preservativos com o fim de se obterem preparações farmacologicas elegantes e saborosas. Os comprimidos contêm o ingrediente activo em mistura com excipientes farmacologicamente aceitáveis não-tóxicos que são adequados para o fabrico de comprimidos. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e de desintegração; por exemplo, amido de milho ou ácido alginico; agentes ligantes, por exemplo, amido, gelatina ou acácia e agentes lubrificantes, como por exemplo o estearato de magnésio; ácido esteárico ou talco. Os comprimidos



podem não ser revestidos ou revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no tracto gastrointestinal e por isso dão uma acção prolongada durante um periodo de tempo maior. Por exemplo, poder ser utilizada uma substância retardadora de acção tal como o monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo. Também podem ser revestidos pelas técnicas descritas nas Patentes dos Estados Unidos N<sup>os</sup>. 4.256.108; 4.166.452 e 4.265.874 para formar comprimidos terapeuticos osmóticos para controlo de libertação.

As formulações para uso oral podem ser também apresentadas sob a forma de cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente activo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino ou sob a forma de cápsulas de gelatina macia em que o ingrediente activo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo óleo de amendoim, parafina liquida ou azeite.

As suspensões aquosas contêm os materiais activos em mistura com excipientes adequados para a manufactura de suspensões aquosas. Estes excipientes são agentes de suspensão, por exemplo carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto e goma de acácia; os agentes de dispersão ou agentes molhantes podem ser um fosfatídeo ocorrendo naturalmente, por exemplo lecitina ou produtos da condensação de um óxido de alquileno com ácidos gordos, por exemplo estearato de polioxietileno ou produtos da condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo heptadecaetilenooxice-tanol, ou produtos da condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e um hexital tal como polioxietileno sorbitol monooleato, ou produtos da condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo polieti



leno sorbitan monooleato ou produtos da condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo polietileno sorbitan monooleato. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais preservativos, por exemplo p-hidroxibenzoato de etilo ou de n-propilo, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes aromatizantes e um ou mais agentes adocicantes, tais como a sucrose ou a sacarina.

As suspensões oleosas podem ser formuladas por suspensão do ingrediente activo num óleo vegetal, por exemplo óleo de amendoim, azeite, óleo de sésamo, óleo de côco, ou num óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente engrossante, por exemplo cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Os agentes adocicantes como os atrás apresentados e os agentes aromatizantes podem ser adicionados para dar uma preparação oral saborosa. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um anti-oxidante tal como o ácido ascórbico. Os pós e grânulos dispersáveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água original e ingrediente activo em mistura com um agente de dispersão ou agente molhante, agente de suspensão e um ou mais preservativos. Os agentes de dispersão ou molhantes adequados e os agentes de suspensão são exemplificados pelos já anteriormente mencionados. Também podem estar presentes excipientes adicionais, por exemplo agentes adocicantes, agentes aromatizantes e agentes corantes.

As composições farmacêuticas do invento também podem estar na forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo azeite ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo parafina líquida ou misturas destes. Os agentes emulsificantes adequados podem ser gomas ocorrendo naturalmente, por exemplo goma de acácia ou goma de tragacento, fosfatídeos ocorrendo naturalmente, por exemplo semente de soja, lecitina e ésteres





ou ésteres parciais derivados de hexitol, por exemplo sorbitan monooleato e produtos da condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo polioxietileno sorbitan monooleato. As emulsões também podem conter agentes adocicantes e agentes aromatizantes.

Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adocicantes, por exemplo glicerol, propilenoglicol, sorbitol ou sucrose. Tais formulações também podem conter um desemulsionante, um preservativo e agentes aromatizantes e corantes. As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa injectável estéril ou oleagenosa. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com o domínio conhecido usando os agentes de dispersão ou molhantes e de suspensão adequados que foram atrás mencionados. A preparação injectável estéril também pode ser uma solução injectável estéril ou suspensão num diluente ou solvente parenteralmente-aceitável não-tóxico, por exemplo sob a forma de uma solução em 1,3-butano diol. Entre os veiculos e solventes aceitáveis, que podem ser utilizados encontram-se a água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotónica. Em adição, os óleos fixos, estéreis são utilizados convencionalmente como um solvente ou meio de suspensão. Para este fim pode ser utilizado qualquer óleo fixo suave incluindo mono ou diglicéridos sintéticos. Em adição, os ácidos gordos tais como o ácido oleico encontram uso na preparação de injectáveis.

Os compostos de fórmula (I) também podem ser administrados na forma de supositórios para administração rectal do medicamento. Estas composições podem ser preparadas por mistura do composto com um excipiente não-irritante adequado que é sólido a temperaturas normais, mas é líquido à temperatura rectal e por isso fundirá no recto para libertar o composto. Estas substâncias são manteiga de coqueiro e polietileno glicóis.



Para uso tópico, são utilizados cremes, pomadas, geleias, soluções ou suspensões, etc., contendo os compostos de fórmula (I).

Os níveis de dosagem da ordem de cerca de 0,01 mg até cerca de 150 mg por quilograma de peso do corpo, por dia, são úteis no tratamento das condições atrás indicadas (cerca de 0,5 mg até cerca de 7,5 g por doente por dia). De preferência, uma dosagem de cerca de 1 mg até cerca de 20 mg por quilograma de peso do corpo, por dia, pode produzir bons resultados (cerca de 25 mg até cerca de 1 g por dia, por doente).

A quantidade de ingrediente activo que pode ser combinada com os materiais veiculos para produzir uma forma de dosagem simples variará dependendo do hóspe de tratado e do modo particular de administração. Por exemplo, uma formulação destinada à administração oral de seres humanos pode conter de 0,5 mg a 5 g de composto activo com uma quantidade apropriada e conveniente de material veiculo que pode variar de cerca de 5 até cerca de 95 por cento da composição total. As formas de unidade de dosagem conterão geralmente entre cerca de 1 mg até cerca de 500 mg de um ingrediente activo.

Particularmente, para uso no tratamento de condições oftálmicas incluindo as associadas com pressão intraocular elevada tal como glaucoma ou outra inflamação na vista. O composto activo pode ser administrado topicamente ou sistematicamente quando é apropriado. A dose administrada pode ser tão pouco como 0,1 até 25 mg ou mais por dia, simplesmente, ou de preferência num regime de 2 a 4 doses por dia apesar de ser satisfatória uma dose única por dia.



Quando dado sistematicamente, o composto pode ser dado por qualquer via, embora seja preferida a via oral. Na administração oral o composto pode ser utilizado em qualquer das formas de dosagem unitária tais como comprimidos ou cápsulas, quer numa forma de distribuição contemporânea ou de libertação mantida. Qualquer número dos excipientes usuais ou ajudas para comprimidos podem ser do mesmo modo incluindo.

Quando dado pela via tópica, o composto activo ou um seu sal oftalmologicamente aceitável, tal como o sal de sódio ou potássio é formulado numa preparação oftálmica. Nestas formulações, pode ser utilizado de 0,1% a 15%, em peso. O objectivo é administrar uma dose de 0,1 a 10 mg por dia, por vista do doente, com tratamento prolongado enquanto se mantêm as condições.

Assim, numa solução oftálmica enxerto, pomada ou suspensão para aplicação tópica ou sob a forma de comprimidos ou composições intramuscular ou intravenosa para aplicação sistémica, é utilizado o medicamento activo ou uma quantidade equivalente de um seu sal, sendo os restantes veiculos, excipientes, preservativos e análogos como são geralmente usados nestas composições.

Os compostos activos deste invento são administrados mais adequadamente na forma de composições farmaceuticas oftálmicas adaptadas para administração tópica à vista, tal como uma suspensão pomada, ou sob a forma de um enxerto sólido. As formulações destes compostos podem conter de 0,01 até 15% e especialmente 0,5% a 2% de medicamento. Podem ser utilizadas dosagens superiores como por exemplo, cerca de 10% ou dosagens inferiores desde que a dose seja efectiva na redução ou controlo da pressão intraocular elevada. E geralmente aplicada à vista do ser humano uma unidade de dosagem de entre 0,001 e 10,0 mg, de preferência de 0,005 a 2,0 mg, e especialmente de 0,1 a 1,0 mg do composto



em geral numa base diária de dose simples ou dividida enquanto existir a condição a ser tratada.

Como com todos os medicamentos, as dosagens necessárias são variáveis e devem ser individualizadas na base da doença e da resposta do doente.

A preparação farmacêutica que contém o composto activo pode ser misturada convenientemente com um veículo orgânico farmacêuticamente não-tóxico ou com um veículo inorgânico farmacêuticamente não-tóxico. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis típicos são, por exemplo, água, misturas de água e solventes miscíveis-em-água tais como alcanóis ou aralcanóis inferiores, óleos vegetais, polialquilenoglicóis, éter de petróleo com base em geleia, etilcelulose etil oleato, carboximetilcelulose, polivinilpirrolidona, isopropil miristato e outros veículos aceitáveis utilizados convencionalmente. A preparação farmacêutica também pode conter substâncias auxiliares não-tóxicas tais como agentes emulsificantes, agentes de preservação, agentes molhantes, agentes de incorporação e análogos, como por exemplo, polietileno glicóis 200, 300, 400 e 600, carboceras 1000, 1500, 4000, 6000 e 10.000 componentes anti-bacterianos tais como compostos de amónio quaternários, sais fenilmercúricos conhecidos ter propriedades de esterilização a frio e que não são prejudiciais no uso, timerosal, metil e propil parabens, álcool benzílico, fenil etanol, ingredientes tamponizantes tais como cloreto de sódio, borato de sódio acetatos de sódio, tampões-gluconato e outros ingredientes convencionais, tais como sorbitan monolaurato, trietanolamina, oleato, polioxietileno sorbitan monopalmitilato, dioctil sódio sulfosuccinato, monotioglicerol, tiosorbitol, ácido etilenodiamina tetraacético e análogos. Adicionalmente, os veículos oftálmicos adequados podem ser usados como meios veículos para a presente fim incluindo os convencionais sistemas de veículos tampão de fosfato, veículos de ácido bórico isotónicos, veículos de cloreto de sódio isotónicos, veículos de borato de sódio isotónicos e análogos.



A preparação farmacéutica também pode estar na forma de um enxerto sólido tal como um que depois de distribuir o medicamento fica essencialmente intacto ou um enxerto bio-degradável que é soluvel em fluidos lacrimais ou de outro modo se desintegra.

Os exemplos que se seguem de formulações oftálmicas são dados como ilustração

EXEMPLO 16

Composto A	1 mg	15 mg
Fosfato de sódio monobásico	10 mg	5 mg
Fosfato de sódio dibásico	30 mg	15 mg
Cloreto de benzalcónio	0,1 mg	0,1 mg
Água para injeção q.s. adicionada para perfazer	1,0 ml	1,0 ml

O composto A, os sais tampão de fosfato e o cloreto de benzalcónio são adicionados à água e nela dissolvidos. O pH da composição é ajustado para 6,8 e diluído até perfazer o volume. A composição é tornada estéril por radiação de ionização.



EXEMPLO 17

Um composto de fórmula (I)	5 mg
éter de petróleo q.s. adicionada	1 g

O composto activo e o éter de petróleo são combinados assepticamente.

EXEMPLO 18

Um composto de fórmula (I)	1 mg
Hidroxipropilcelulose q.s.	12 mg

Os enxertos oftálmicos são preparados a partir de filmes moldados por compressão que são preparados numa "Carver Press" submetendo a mistura pulverizada dos ingredientes atrás referidos a uma força de compressão de 12.000 libras (medida) a 300°F durante um a quatro minutos. O filme é arrefecido sob pressão fazendo circular água fria na platina. Os enxertos oftálmicos são depois certados individualmente a partir do filme com um punção de forma cilíndrica. Cada enxerto é colocado num frasco, que é depois colocado numa sala com humidade (88% de humidade relativa a 30°C) durante dois dias a quatro dias. Após remoção da humidade da sala, os frascos são rolhados e, em seguida tapados. Os frascos contendo o enxerto hidratado são então autoclavados à temperatura de 250°F durante meia hora.



EXEMPLO 19

Um composto de fórmula (I)	1 mg
Hidroxipropil celulose q.s. adic.	12 mg

Os enxertos oftálmicos são preparados a partir de um filme moldado em solvente fabricando uma solução viscosa dos ingredientes atrás listados pulverizados usando metanol como solvente. A solução é colocada num prato de Teflon e deixa-se secar à temperatura ambiente. Depois da secagem, o filme é colocado numa sala com 88% de humidade relativa até estar flexível. São cortados enxertos de dimensões apropriadas a partir do filme.

EXEMPLO 20

Um composto de fórmula (I)	1 mg
Hidroxipropilmetil celulose q.s. ad.	12 mg

Os enxertos oftálmicos são preparados a partir de um filme moldado em solvente que é preparado fabricando uma solução viscosa da mistura pulverizada dos ingredientes atrás referidos usando um sistema de solvente metanol/água. É adicionado 10 ml de metanol a 2,5 g da mistura pulverizada, à qual é adicionado 11 ml de água (em três porções divididas). A solução é colocada num prato de Teflon e deixa-se secar às condições ambientais. Depois da secagem o filme é colocado numa sala com 88% de humidade relativa até estar flexível. Os enxertos de dimensões apropriados são depois cortados a partir do filme.



EXEMPLO 21

Um composto de fórmula (I)	1 mg
Hidroxipropilmetil celulose q.s. adic.	12 mg

Os enxertos oftálmicos são preparados a partir de filmes moldados por compressão que são fabricados numa Carver Press submetendo a mistura dos ingredientes atrás mencionados pulverizada a uma força de compressão de 12.000 libras (medida) à temperatura de 350<sup>o</sup>F durante um minuto. O filme é arrefecido sob pressão fazendo circular água fria na platina. Os enxertos oftálmicos são depois cortados individualmente a partir do filme com um punção. Cada enxerto é colocado num frasco, que é depois colocado numa sala com humidade (88% de humidade relativa à temperatura de 30<sup>o</sup>C) durante dois a quatro dias. Depois da remoção da humidade da sala, os frascos são rolhados e tapados em seguida. Os frascos contendo o enxerto hidratado são depois autoclivados à temperatura de 250<sup>o</sup>F durante meia hora.

É altamente preferido que os enxertos sólidos deste invento são úteis para uso pelo doente numa condição patogénica livre. Assim, é preferido esterilizar os enxertos e para assegurar contra recontaminação a esterilização é conduzida de preferência depois de empacotados. O melhor processo de esterilização é utilizar ionização por radiação, incluindo radiação emanada de cobalto 60 ou feixes de electrões de energia superior.





### EXEMPLO 22

Os materiais seguintes são misturados numa garrafa de 1.250 ml : 24 g de composto A que é uma quantidade suficiente de medicamento para resultar numa concentração de 10 mg por ml nas amostras finais, permitindo que se cumpra a média de 3,0% previamente estabelecida; 0,4 g de bisulfite de sódio; 12 g de NaCl e 28 ml de água (à temperatura de 180°F). Esta mistura, (I), é autoclivada durante 30 minutos a 121°C sob pressão de 15 psig. Separadamente, foram autoclivados durante 30 minutos e a 121°C, 3 g de hidroxietilcelulose em 720 ml de água (II) e 0,4 g de lectina em 80 ml de água. Em seguida, (III) é misturado com (I) durante 2 horas e a mistura resultante é vertida sobre (II). É preparada uma outra mistura (IV) a partir de 20 g de sorbitol, 2,36 ml de cloreto de benzalcónio, 10 g de edetato disódico e água para dar uma solução final com o volume de 900 ml. Em seguida, a mistura (IV) é adicionada à mistura de (I), (II) e (III) em quantidade suficiente para dar um total de 1,8 litros. A mistura de 1,8 l de I, II, III e IV é depois tomada e homogeneizada usando um homogeneizador com 2.000 psig. As soluções guardadas são depois preparadas para polioxietileno (20) sorbitan monooleato por dissolução de 3 g do material em 100 ml de água e de álcool benzílico/álcool  $\beta$ -fenil-etílico por mistura de 50 ml de cada álcool. Variando as quantidades das duas soluções preparadas são depois adicionadas a quatro partes alíquotas de 90 ml da mistura homogeneizada de (I), (II), (III) e (IV) preparadas como atrás descritos, juntamente com água suficiente para dar um total de 100 ml para cada uma das quatro amostras diferentes.

São exemplificadas outras formulações num veículo oleoso e pomada nos exemplos seguintes.



EXEMPLO 23

6-(2-sulfamoilbenzo[b]tienil)-2,2-dimetilpropionato 0,1 mg  
Óleo de amendoim q.s. adic. 0,10 mg

A solução é esterilizada para filtração através de um filtro de esterilização.

EXEMPLO 24

6-(2-sulfamoilbenzo[b]tienil-ciclopentanoacetato 0,5 mg  
Éter de petróleo q.s. adic. 1 g

O composto e o éter de petróleo são combinados assepticamente.

Será de compreender, no entanto, que o nível da dose específica para qualquer doente dependerá de vários factores incluindo a actividade do composto específico utilizado, a idade, o peso do corpo, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação do composto e a gravidade da doença particular suportando a terapêutica.

D. Valores Biológicos Suportando a Utilidade do Composto  
Dentre do Âmbito do Invento

Segue-se um resumo de valores biológicos a partir de três bioensaios padrão. Estes valores servem para ilustrar que os compostos de fórmula (I), por exemplo, a 3-hidroxi-5-trifluorometil-N-[2-fenil-2-(2-tienil)]



benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (aqui referida como composto A) são (1) inibidores de ciclooxigenase e de lipoxigenase úteis como agentes anti-inflamatórios analgésicos e anti-piréticos, úteis na prevenção ou tratamento de irritação gástrica e lesões.

#### 1. Factor de Activação de Plaquetas Hiperalgisia Induzida em Ratazanas

---

Neste ensaio que é sensível à inibição por inibidores de lipoxigenase mas não por inibidores de ciclooxigenase, o composto A reduziu notavelmente a resposta à dor para FAP ( $ED_{50}$  0,19 mg kg p.o. (Tabela 1).

A indometacina, ibu-profeno, piroxicamo e benoxaprofeno foram completamente inefectivos neste ensaio (Tabela 2).

Grupos de 10 ratazanas de Sprague-Dawley - Fêmeas, com o peso de 35-50 g ("Taconic Farms") foram alimentadas durante a noite antes do teste. A hiperalgisia foi induzida na ratazana pela injeção suplantar de 1  $\mu$ g FAP em solução salina fisiológica. Foi medido o limiar da dor por aplicação de pressão à superfície da planta da pata traseira por meio de um pistão movido por ar comprimido com uma ponta de 2 mm. Foram obtidos os limiares de vocalização 3 horas depois da injeção do FAP. Os compostes, preparados para várias doses em suspensão de metilcelulose a 1%, foram administrados peroralmente 30 minutos antes de FAP. Para cada grupo de tratamento com o composto, os animais com resposta às pressões na pata inflamada de 200% de controlo foram considerados estar analgésicos. Também foi calculado o limiar de vocalização médio para cada grupo. Os valores de  $ED_{50}$  e 95% dos limites de confiança foram calculados por análise de regressão.

Tabela I

Efeito do Composto A na Hiperalgisia em Ratazanas Induzida por FAP

Tratamento	Dose (mg/kg <sub>a</sub> p.o.)	N	Limiar de vocalização	Analgesia <sup>c</sup> (%)
Veiculo	-	30	9,1	-
	0,001	10	10,2	10
Composto A	0,01	20	13,3	25
	0,03	20	13,0	30
	0,1	30	16,9	50
	0,3	20	17,6	50
	1,0	30	20,1	67
	3,0	20	18,3	70
	ED <sub>50</sub> <sup>d</sup> (limites de condiança) 0,11 - 0,3)			0,19 mg/kg

a Composto administrado 30 minutos antes do FAP

b Valor médio em mmHg na pata inflamada. Leitura feita 3 horas depois de FAP. O limiar de vocalização médio na pata do lado contrário foi de 21,7 mm Hg.

c Percentagem de animais com limiar de vocalização superior a 200% de animais controlo tratados - com veiculo.

d Valores de ED<sub>50</sub> calculados como dose necessária para elevar o limiar de vocalização acima de 200% de controlo tratado - com veiculo em 50% de animais.



Tabela 2

Efeito do Composto A e Inibidores Padrão de Ciclooxigenase no Ensaio de Hiperálgia Induzida por FAP em ratas

<u>Substância Teste</u>	<u>Dose mg/kg p.o.</u>	<u>% de Ratas Exibindo Análgia</u>
Composto A	0,1	50
Indometacina	10	10
Piroxicamo	30	0
Ibuprofeno	30	10
Sulindace	30	10
Diflunisal	30	10
Aspirina	100	10
Naproxeno	30	10
Benoxaprofeno	30	10

2. Contorsões Induzidas em Ratinhos por Fenilbenzoquinona (FBQ)

Neste ensaio que é sensível é inibição por ciclooxigenase mas não a inibidores de lipoxigenase, o Composto A efectivamente inibiu as contorsões induzidas por FBQ ( $ED_{50}$  1 mg/kg p.o.) (Tabela 3). A actividade analgésica do composto A foi equivalente ao piroxicamo e superior à do ibuprofeno.



Os grupos de 10 ratinhos-fêmeas (CD-1, Charles River Breeding Laboratories), com o peso de 20-25 g foram alimentados durante a noite antes das experiências. As substâncias teste, suspensas em solução a 1% de metilcelulose, foram administradas oralmente 60 minutos antes da administração intraperitoneal de FBQ (10 ml/kg de solução a 0,02%). Os ratinhos foram colocados em caixas individuais e exactamente 5 minutos mais tarde foram observadas contorsões (contrações abdominais, lordose e extensão do membro traseiro) durante um intervalo de 10 minutos como uma medida de indução da dor. Foi registado o número de contorsões para dar cada animal e foram calculados a média do grupo e os erros padrão. As médias obtidas a partir de grupos tratados com o composto foram comparadas com os valores médios do veículo controlo e foi calculada a percentagem de inibição de contorsões. Os valores de  $ED_{50}$  foram calculados por análise de regressão.

Tabela 3

Efeitos do Composto A e Compostos Padrão no Ensaio de Con-  
versões provocado pela Fenilbenzoquinona em Ratinhos

<u>Substancia Teste<sup>a</sup></u>	<u>Dose mg/kg p.o.</u>	<u>N</u>	<u>% de Inibição</u>	<u>ED<sub>50</sub></u>
Composto A	0,1	60	9 ± 3	
	0,3	70	10 ± 5	
				1,0
				CI <sup>c</sup> (0,3-4,0)
	1,0	60	39 ± 13	
	3,0	80	78 ± 7	
Ibuprofeno				9,0
Piroxicamo				2,0

a Administrado 1 hora antes da injeção de FBQ

b N.E. - efeito nulo para 30 mg/kg

c nível de confiança

### 3. Ensaio de Artrite Adjuvante

No ensaio crónico (21 dias) de artrite - adjuvante desenvolvida em ratas o composto A mostrou inibição marcada de inchaço da pata traseira não injectada. A Tabela 4 mostra que o valor de ED<sub>50</sub> do composto A no 14<sup>o</sup> dia era de 3,0 mg/kg e ainda era activo no fim de 21 dias com um valor de ED<sub>50</sub> igual a 10 mg/kg. A análise de Raios - X das articulações da pata traseira destes animais no 21<sup>o</sup> dia mostrou que a protecção do osso e a destruição



da cartilagem era vista apenas para um nível de dose de 10 mg/kg, por dia. A indometacina para um nível de dose de 1 mg/kg, por dia, deu uma protecção virtualmente completa da destruição do tecido duro. Durante o desenvolvimento da artrite adjuvante, as ratazanas perdem peso, a glândula timo fica enrolada em espiral e o peso da glandula adrenal aumenta. Para os dois níveis de dose, o composto A inibiu a perda de peso do corpo significativamente (apesar dos animais mostrarem ainda uma perda liquida de peso do corpo) e para 10 mg/kg/por dia inibiu a perda de peso de timo (Tabela 5).

As ratazanas-fêmeas de Lewis (adquiridos em Charles River, Wilmington, MA) foram ordenados em grupos de 10 na gama de peso de 160 - 199 g. As ratazanas foram sensibilizadas para Mycobacterium butyricum (Difco) pela injeção subplantar de 0,1 ml de oleo mineral leve (Lobinol, Purepac Pharmaceutical Co. Elizabeth, NJ) contendo 0,5 mg de Mycobacterium na pata traseira esquerda. A suspensão de Mycobacterium foi preparada triturando num almofariz de vidro seguido pela adição do volume apropriado do oleo mineral leve. A suspensão foi transferida para um frasco de vidro e agitada durante 15 minutos num agitador magnético de forma a obter-se uma suspensão uniforme. Depois da sensibilização as ratazanas foram de novo colocadas em gaiolas metrócnica fechadas com fio de arame na parte inferior e foram alimentadas com comida e água ad libitum, sendo a comida colocada no fundo das gaiolas para acesso fácil. Usando este protocolo, foi observada evidência de envolvimento sistémico (inchaço da pata traseira contralateral) depois de 12-14 dias de sensibilização. As ratazanas receberam o composto diariamente peroralmente sob a forma de uma suspensão em agar a 0,25% começando no dia de sensibilização. A doença foi quantificada por medida do volume da pata não injectada por deslocamento de mercúrio nos dias 0, 14 e 21. No 21<sup>o</sup> dia (no final da experiencia) foram tirados raios - X da pata traseira não injectada usando uma máquina de Raios - X den-





tal de marca Philips. O peso total do corpo foi determinado nos dias 0 e 21 e no final da experiência o timo foi removido e pesado. O significado estatístico dos valores foi determinado usando o teste t de Student.

Tabela 4

Efeito do Composto A e Indometacina no Ensaio de Desenvolvimento  
de Artrite - Adjuvante Induzida em  
Ratazanas de Lewis

Tratamento	Dose mg/kg/dia P.O. N	% de Inibição <sup>+</sup> Inchaço do Pé-14. <sup>o</sup> dia (£ litros)	% de Inibição Inchaço do Pé no 21. <sup>o</sup> dia	Pontuação da Destruição <sup>++</sup> Osso/Cartilagem
Controlo	-	1025 ± 127	1617 ± 130	2,7
Composto A	3,0	449 ± 83 (56%)*	921 ± 125 (43%)*	2,6
Composto A	10,0	279 ± 39 (73%)*	554 ± 67 (66%)*	1,1
Indometacina	1,0	132 ± 54 (87%)*	190 ± 38 (88%)*	0,1 0,1

Media ± E.P.M. (erro padrão da média =  $tG_m$ )

\* Nível de confiança dos E.P.M.: 95%

Avaliando subjectivamente numa pontuação de 0-3, 0=destruição nula, 3=destruição máxima.



Tabela 5

Efeito A no Peso do Corpo, Peso do Timo e Peso Adrenal no Ensaio de Desenvolvimento de Artrite - Adjuvante Induzida em Ratazanas

Composto	Dose mg/kg/dia P.O.	N	Variação de Peso do corpo nos dias 0-21 (gm)		Peso do Timo (mg)	Peso Adrenal (mg)
Controlo	-	10	-20,9 ± 1,4		158,3 ± 6,6	92,4 ± 1,9
Composto A	3,0	10	-14,7 ± 3,2*		161,0 ± 17,7	74,6 ± 3,3
Composto A	10,0	10	-12,2 ± 2,9*		241,5 ± 17,1*	91,8 ± 2,7
Indometacina	1,0	10	0,7 ± 3,4*		359,6 ± 17,9*	82,7 ± 2,8

Média ± E.P.M. (erro padrão da média =  $tG_m$ )

\* Nível de confiança dos E.P.M.: 95%

Peso (mg) de adrenais não tratados com adjuvante = 81,7 ± 3,7





#### 4. Ensaio de Citoprotecção

Ratazanas - machos de Sprague-Dawley, com o peso de 130-150 g cada um foram distribuidos em grupos para ensaio. As ratazanas foram alimentadas durante 24 horas. Foram depois induzidas úlceras por administração peroral de indometacina (10 mg/kg) em metilcelulose a 0,5% e o composto A em metilcelulose a 0,5% foi administrado peroralmente.

Várias horas depois da administração do composto A, os animais foram sacrificados, os estômagos foram removidos excisam-se ao longo da curvatura interior, lavados cuidadosamente com água da torneira fria e colocados em solução salina a 0,9%. Quando tinham sido processados todos os grupos, as regiões da mucosa dos estômagos são examinadas com uma lente de amplificação e classificadas de acordo com o número total de lesões presente. As pontuações de grupo de animais desse grupo. O efeito do composto A nas lesões gástricas induzidas por indometacina é apresentada na Tabela 6, representada seguidamente.

Tabela 6

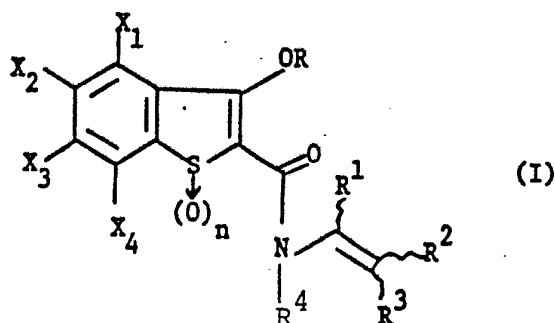
O Efeito do Inibidor Dual, Composto A em Lesões Gástricas Induzidas por Indometacina em Ratazanas

	Dose m.g/kg P.O.	N	Nº.de Lesões gástricas (média + S.E,M)	% de Ini- bição de lesões
Indometacina	10,0	18	12,6 ± 4,4	-
Composto A	0,1	15	6,7 ± 4,1	47
"	0,3	15	5,0 ± 3,1	60
"	1,0	15	6,1 ± 5,5	52
"	10,0	15	2,4 ± 1,1	81



REIVINDICAÇÕES

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

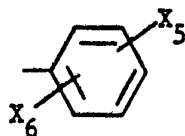


ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável em que:

R é (a) H;

(b) alquilo inferior

(c) arilo especialmente arilo C<sub>6-14</sub>, por exemplo, naftilo, antrilo, fenilo ou fenilo substituído de fórmula



em que X<sub>5</sub> e X<sub>6</sub> são independentemente

(1) Q, onde Q é H, alquilo inferior, haloalquilo, inferior, fenilo ou fenilo substituído ou naftilo;

(2) halo;

(3) alquênilo inferior;



- (4) alquinilo inferior;
- (5) -SQ;
- (6) -OQ;
- (7) -CHQCOQ<sup>1</sup>, onde Q é Q<sup>1</sup> e pode ser igual ou diferente de Q<sup>1</sup>;
- (8) -CHQCOOQ<sup>1</sup>;
- (10) -CH<sub>2</sub>SQ ou -CHQSQ<sup>1</sup>;
- (11) -CH<sub>2</sub>SQ ou CHQOQ<sup>1</sup>;
- (12) -COQ;
- (13) -COOQ;
- (14) -OCOQ;
- (15) -NQQ<sup>1</sup>;
- (16) -NQCOQ<sup>1</sup>;
- (17) -NQ(OQ<sup>1</sup>);
- (18) -NQ(SQ<sup>1</sup>);
- (19) -NQSO<sub>2</sub>Q<sup>1</sup>;
- (20) -SO<sub>2</sub>NQQ<sup>1</sup>;
- (21) -SOQ;
- (22) -SO<sub>2</sub>Q;
- (23) -SO<sub>3</sub>Q;
- (24) -CN;
- (25) -NO<sub>2</sub>;



(26) -CONQQ<sup>1</sup>;

(27) -NO;

(28) -CSQ;

(29) -CSNQQ<sup>1</sup>;

(30) -CF<sub>2</sub>SQ;

(31) -CF<sub>2</sub>OQ;

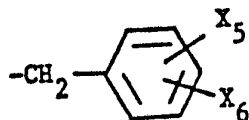
(32) -NQCONHQ<sup>1</sup> ou NQCONQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>;

(d) cicloalquilo inferior;

(e) haloalquilo inferior;

(f) heteroarilo ou heteroarilo substituido com X<sub>5</sub> e X<sub>6</sub>;

(g) benzilo ou benzilo substituido de fórmula



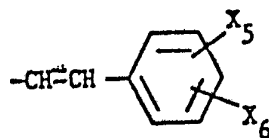


em que  $X_6$  são como anteriormente definidos;

(h) alquinilo inferior;

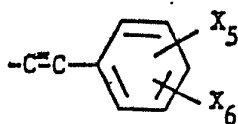
(i) alquenilo inferior;

(j) fenilalquenilo inferior de fórmula



onde  $X_5$  e  $X_6$  são como atrás definidos; ou

(k) fenilalquinilo inferior de fórmula

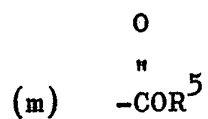
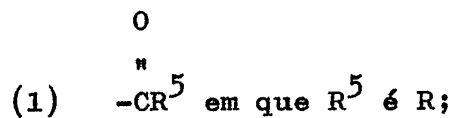




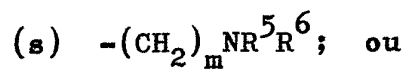
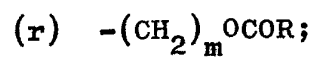
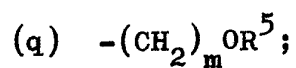
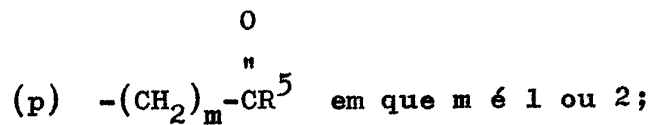
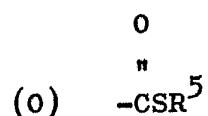


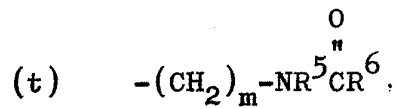
onde  $X_5$  e  $X_6$  são como anteriormente definidos;

n é 0,1 ou 2



(n)  $-CNR^5R^6$  em que  $R^6$  é  $R^5$  e pode ser igual ou diferente de  $R^5$ ;





$X_1, X_2, X_3$  e  $X_4$  são independentemente

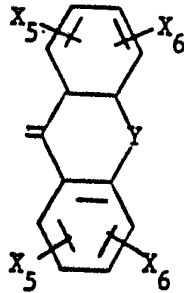
(a) R como atrás definido; ou

(b)  $X_5$ ;

$R^1, R^2$  e  $R^3$  são independentemente

(a) R; ou

(b)  $R^2$  e  $R^3$  ligados juntamente formam um anel de estrutura



em que  $X_5$  e  $X_6$  são como anteriormente definidos e Y é  $(\text{CH}_2)_n$ ;

O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NQ ou

(c) halo;

$R^4$  é

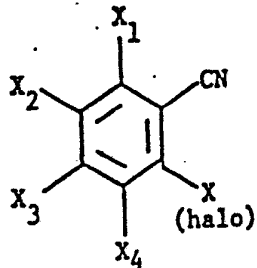
(a) R; ou

(b)  $-\text{CR}^1 = \text{CR}^2 \text{R}^3$ ;

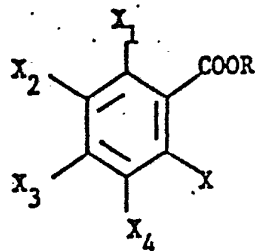
caracterizado por compreender



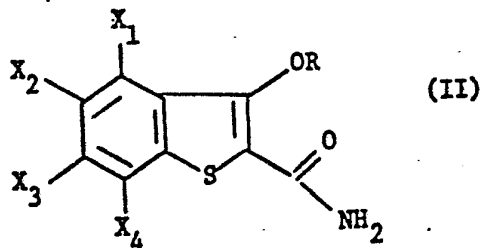
(a) a hidrólise básica de um composto de fórmula



seguida de esterificação de modo a obter um composto da fórmula

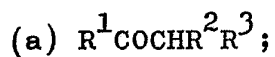


que por reacção com HSCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, em presença dum alcóxido de metal alcalino dá origem a um composto de fórmula II

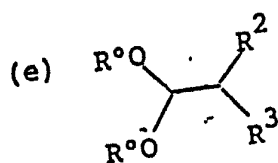
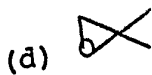




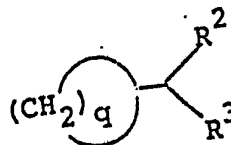
o qual é submetido a tratamento com um agente de N-alqueni-  
lação seleccionado a partir de um grupo consistindo de:



(c)  $R^0OCH=CR^2R^3$  ou  $R^0SCH=CR^2R^3$  onde  $R^0$  represen-  
ta alquilo  $C_{1-6}$  ou fenilo, benzilo;

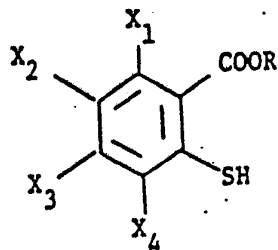


ou



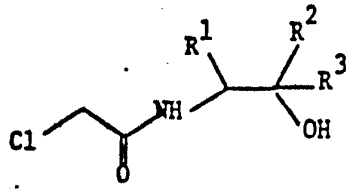
em que q representa 2 ou 3; na presença de um ácido forte,  
ou

(b) reacção dum composto de fórmula

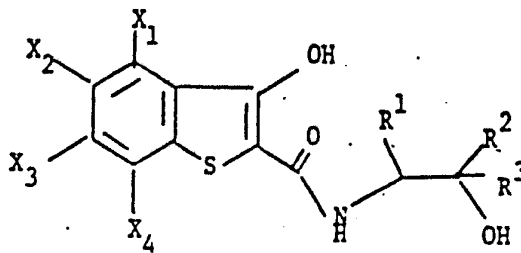




com um composto de fórmula

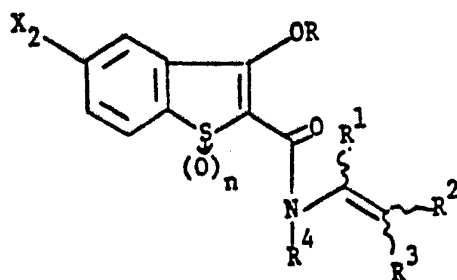


seguido de reacção com uma base de modo a formar-se um composto de fórmula



o qual por desidratação, em meio ácido dá origem a um composto de fórmula (I)

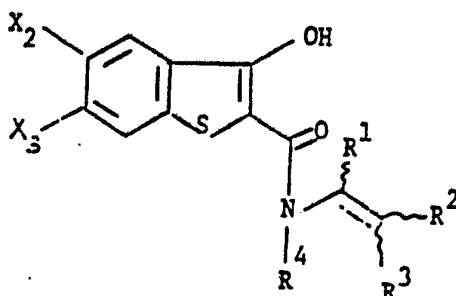
2\*. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula





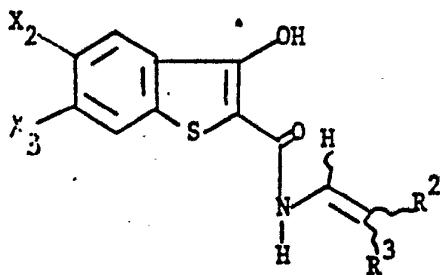
em que  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $n$  são como anteriormente definidos.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula



em que  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  são como anteriormente definidos.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula





em que  $X_2$  é (a) H;

(b) alquilo inferior; em que  $X_5$  e  $X_6$  são independentemente;

(1) Q, onde Q é H, alquilo inferior, haloalquilo inferior fenilo ou fenilo substituído, ou naftilo;

(2) halo;

(3) alquenilo inferior;

(4) alquinilo inferior;

(5) -SQ;

(6) -OQ;

(7)  $-CHQCOQ^1$ , onde Q é  $Q^1$  e pode ser igual ou diferente de  $Q^1$ ;

(8)  $-CHQCOOQ^1$ ;

(10)  $-CH_2SQ$  ou  $-CHQSQ^1$ ;

(11)  $-CH_2OQ$  ou  $-CHQOQ^1$ ;

(12) -COQ;

(13) -COOQ;

(14) -OCOQ;

(15)  $-NQQ^1$ ;

(16)  $-NQCOQ^1$ ;



(17)  $-NQ(OQ^1)$ ;

(18)  $-NQ(SQ^1)$ ;

(19)  $-NQSO_2Q^1$

(20)  $-SO_2NQQ^1$ ;

(21)  $-SOQ$ ;

(22)  $-SO_2Q$ ;

(23)  $-SO_3Q$ ;

(c) haloalquilo inferior; ou

(d) alqueno inferior e  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente;

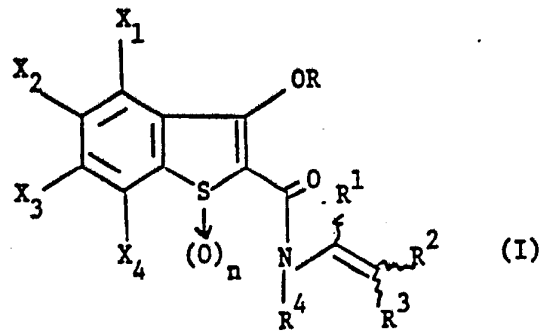
(a) alquilo inferior

(b) fenilo ou fenilo substituído

(c) heteroarilo ou heteroarilosubstituído; e  $R^4$  é H ou  $-CH=CHR^2$ .

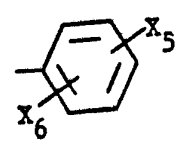
5ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de inflamações febre e dores em espécies de mamíferos, caracterizado por se incluir na referida composição um veículo farmacêuticamente aceitável e de 5 a 95% em peso de um composto de fórmula





ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável; em que R é

- (a) H;
- (b) alquilo inferior
- (c) arilo especialmente arilo C<sub>6-14</sub>, por exemplo, naftilo, antrilo, fenilo ou fenilo substituído da fórmula



- (24) - CN;
- (25) -NO<sub>2</sub>;
- (26) -CONQQ<sup>1</sup>;
- (27) --NO;
- (28) -CSQ;
- (29) -CSNQQ<sup>1</sup>;



(30)  $-\text{CF}_2\text{SO}$ ;

(31)  $-\text{CF}_2\text{OQ}$ ;

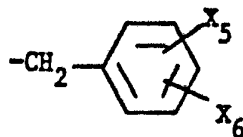
(32)  $-\text{NQCONHQ}^1$  ou  $\text{NQCONQ}^1\text{Q}^2$

(d) cicloalquilo inferior;

(e) haloalquilo inferior;

(f) heteroarilo ou heteroarilo substituído com  $X_5$  e  $X_6$ ;

(g) benzilo ou benzilo substituído de fórmula

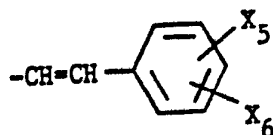


em que  $X_5$  e  $X_6$  são como anteriormente definidos;

(h) alquenilo inferior;

(i) alquenilo inferior

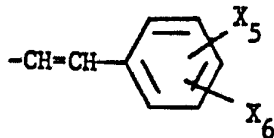
(j) fenilalquenilo inferior de fórmula



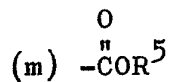
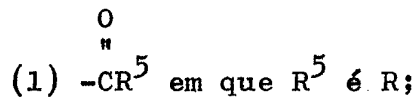


onde  $X_5$  e  $X_6$  são como anteriormente definidos; ou

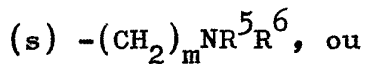
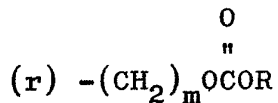
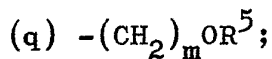
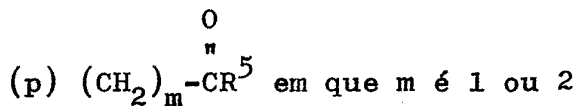
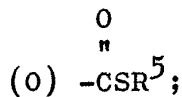
(k) fenilamquinilo inferior de fórmula



onde  $X_5$  e  $X_6$  são como anteriormente definidos; n é 0, 1 ou 2;



(n)  $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{-CNR}^5\text{R}^6$  em que  $R^6$  é  $R^5$  e podem ser iguais ou diferentes de  $R^5$ ;



(t)  $-(\text{CH}_2)_m \text{-NR}^5\text{CR}^6$ ;  $X_1, X_2, X_3$  e  $X_4$  são independentemente

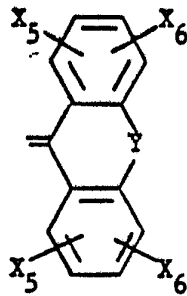
(a) R como anteriormente definido; ou



(b)  $X_5$ ;  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente

(a) R; ou

(b)  $R^2$  e  $R^3$  ligados juntamente formam um anel de estrutura



em que  $X_5$  e  $X_6$  são como anteriormente definidos e Y é  $(CH_2)_n$ , O, S, SO,  $SO_2$ , NQ; ou

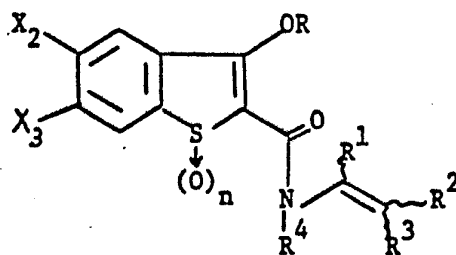
(c) halo;

$R^4$  é

(a) R; ou

(b)  $-CR^1=CR^2R^3$

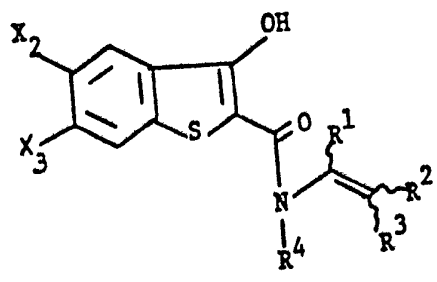
6<sup>a</sup>. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o composto activo ser da fórmula





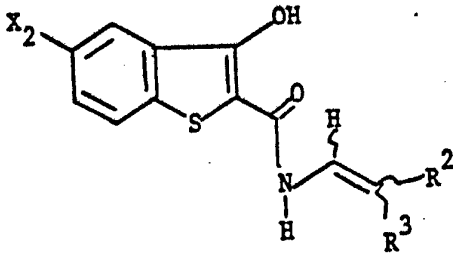
em que  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $n$  são como anteriormente definidos.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o composto activo ser da fórmula



em que  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  são como atrás definidos.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o composto ser da fórmula



- em que  $X_2$  é (a) H;
- (b) alquilo inferior;
- (c) haloalquilo inferior; ou

(d) alqueno inferior; e  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente;

(a) alquilo inferior;

(b) fenilo ou fenilo substituído;

(c) heteroarilo ou heteroarilo substituído; e  $R^4$  é H ou  $-CH=CHR^2$ .

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por a referida composição ser utilizada no tratamento de inflamações na vista ou glaucoma.

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar a 3-hidroxi-5-trifluorometil-N-[2-fenil-2-(2-tienil)]etenilbenzo-[b]tiofeno-2-carboxamida ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se incluir na referida composição, como composto activo, a 3-hidroxi-5-trifluorometil-N-[2-fenil-2-(2-tienil)]etenilbenzo-[b]tiofeno-2-carboxamida.

Lisboa, 28 de Março de 1985



**J. PEREIRA DA CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º  
1200 LISBOA