

MEMÓRIA DESCRIPTIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 95 006

NOME: HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 1-BENZO/b₇TIENIL-2-(TIENIL)ETENOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

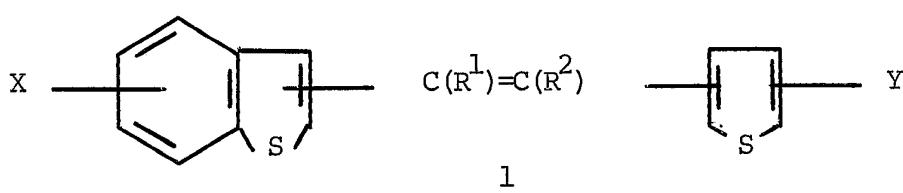
INVENTORES: Lawrence Leo Martin e Joseph Francis Payack, residentes nos E.U.A.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883. Estados Unidos da América - 16 de Agosto de 1989, sob o Nº de série 394,690.

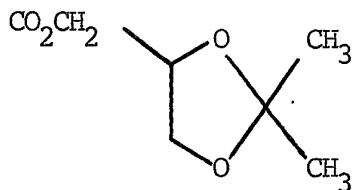
Descrição referente à patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América, (inventores: Lawrence Leo Martin e Joseph Francis Payack, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 1-BENZO***β***TIENIL-2-(TIENIL)ETENOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

D E S C R I Ç Ã O

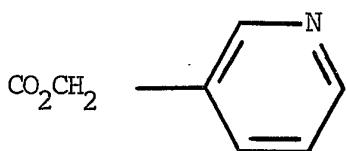
A presente invenção refere-se a 1-(benzo)***β***tiénil)-2-(tiénil)etenos com a fórmula I



na qual R^1 e R^2 são independentemente hidrogénio ou alquilo; X é hidrogénio, alquilo, alcoxi, halogéneo, ou trifluorometilo, Y é halogéneo, alquilo, hidroximetilo, formilo, carboxi, alcoxcarbonilo, alcanoiloximetilo, (N-alquil-N-hidroxiamino)carbonilo, N-cicloalquil-N-hidroxiamino)carbonilo, (N-cicloalquil-N-hidroxiamino)alquilo, W-haloalquilo, carboxialquilideno, alcoxcarbonil-alquilideno, (N-alquil-N-hidroxiamino)alquilo, um grupo com a fórmula



um grupo com a fórmula



um grupo com a fórmula $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, a um grupo com a fórmula $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^3)\text{NHCOR}^3$ na qual R^3 e R^4 são alquilo, um grupo com a fórmula $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NHCOR}^4$ na qual R^4 é alquilo, um grupo com a fórmula $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NH}_2$; os seus isômeros geométricos e ópticos, ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, que são úteis na redução da inflamação, isolados ou em combinação com adjuvantes inertes.

Os 1-(benzo**/**b**/**tienil)-2-(tienil)etenos em que R^1 e R^2 são hidrogênio; X é hidrogênio; e Y é hidroximetilo, carboxilalquilideno, ou (N-alquil-N-hidroxiamino)-carbonilo, são os preferidos.

Tal como utilizado ao longo da especificação e reivindicações anexas, o termo "alquilo" refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada não contendo insaturação e possuindo 1 a 10 átomos de carbono como por exemplo metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 1-pentilo, 3-hexilo, 4-heptilo, 2-octilo, 3-nonilo, 4-decilo e semelhantes; o termo "cicloalquilo" refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado possuindo pelo menos um anel carboxílico com 3 a 8 átomos de carbono como por exemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo e semelhantes; o termo "alquilideno" refere-se a um radical hidrocarboneto linear ou ramifica-

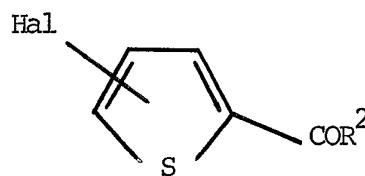
do não contendo insaturação na forma de um único carbono ou uma dupla ligação de carbono e possuindo 3 a 10 átomos de carbono como por exemplo propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-hexenilo, 3-etil-2-pentenilo, 3-metil-3-heptenilo, nonenilo, decenilo, e semelhantes; o termo "alcoxi" refere-se a um substituinte monovalente que contém um grupo alquilo ligado através de um átomo de oxigénio do éter e possuindo a sua ligação de valência livre do oxigénio do éter como por exemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 3-metilpentoxi, 2-etilpentoxi, 2-metiloctoxi, octoxi, decoxi, e produtos semelhantes; o termo "alcanol" refere-se a um composto formado pela combinação de um grupo alquilo e de um radical hidroxi. Exemplos de alcanois são o metanol, etanol, 1- e 2-propanol, 2,2-dimetiletanol, hexanol, octanol, decanol e semelhantes. O termo "ácido alcanoico" refere-se a um composto formado pela combinação de um grupo carboxilo com um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo. Exemplos de ácidos alcanoicos são o ácido fórmico, o ácido acético, ácido propanoico, ácido 2,2-dimetilacético, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido decanoico e semelhantes; o termo "halogéneo" refere-se a um membro da família do flúor, cloro, bromo, ou iodo. O termo "alcanoilo" refere-se ao radical formado pela remoção da função hidroxilo de um ácido alcanoico. Exemplos de grupos alcanoilo, acetilo, propionilo, 2,2-dimetilacetilo, hexanoilo, octanoilo, decanoilo e produtos semelhantes. O termo "inferior" quando aplicado a qualquer dos grupos acima referidos refere-se a um grupo possuindo uma estrutura de carbono contendo até e incluindo 8 átomos de carbono.

Os compostos da presente invenção com falta de um elemento de simetria existem como antípodas ópticos e como as suas formas racémicas. O antípoda óptico pode ser preparado a partir das formas racémicas correspondentes por técnicas convencionais de resolução óptica envolvendo, por exemplo, a separação dos sais diastereoméricos dos presentes compostos caracterizados pela presença de um grupo amino básico e de um ácido ópticamente activo, sendo os presentes compostos caracterizados pela presença de um grupo de ácido carboxílico acídico e de uma base ópticamente activa, ou por síntese a partir de percursos opticamente activos.

A presente invenção comprehende todos os isómeros ópticos e suas formas racémicas e todos os isómeros geométricos dos compostos referidos e aqui reivindicados. As fórmulas dos compostos apresentadas devem englobar todos os isómeros geométricos e ópticos dos compostos referidos.

Os novos 1-(benzo/b/tienil)-2-(tienil)etenos da presente invenção são sintetizados pelos processos ilustrados nos esquemas Reaccionais A a F.

Para sintetizar os 1-(benzo/b/tienil)-2-(tienil)etenos em que o grupo etenilo liga as posições 2- dos heterociclos, isto é, para ganhar entrada na série 2,2 como é exemplificado pelos etenos com as fórmulas 3 a 9, faz-se a condensação de um fosfonato com a fórmula 2, cuja preparação é descrita por Y. Tominaga, e col., Journal of Heterocyclic Chemistry, 19, 871 (1982), com um tioceno com a fórmula 10



10

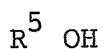
na qual R² é como anteriormente descrito e Hal é flúor, cloro, bromo ou iodo para se obter o eteno 3. Converter-se posteriormente um halotionileteno 3, assim obtido para um carboxitienileteno 3, que se transforma num alcoxcarboniltienil- com a fórmula 5 ou num N-alquil-N-hidroxiaminocarboniltienileteno ou num N-cicloalquil-N-hidroxiaminocarboniltienileteno com a fórmula 6. Ver o Esquema de Reacção A

A condensação é efectuada fazendo reagir um fosfonato 2 com um aldeído ou cetotiofeno 10 na presença de uma base e de um solvente adequado. Entre as bases podem-se mencionar hidretos como por exemplo hidreto de lítio, hidreto de sódio ou hidreto de potássio, preferindo-se o hidreto de sódio. Entre os solventes adequados podem mencionar-se os solventes etéreos como por exemplo dimetoxietano, éter de 2-metoxietilo, dioxano, e tetrahidrofurano, sendo preferido o dimetoxietano. A temperatura de condensação não é muito crítica. Prefere-se contudo, e-

fectuar a reacção à temperatura ambiente.

A conversão de um halotieniloeteno 3 para um carboxitienileteno 4 é efectuada por metalação de 3 num solvente etéreo tal como, por exemplo, tetrahidrofurano ou dimetoxietano com um alquil- ou aril-lítio tal como por exemplo n-butil-lítio ou fenil-lítio, seguido da carboxilação do tienil lítio intermediário, assim obtido, com dióxido de carbono, preferivelmente na forma de neve carbónica. O n-butil-lítio e o tetrahidrofurano são o agente metalante e solvente da reacção preferidos. As reacções de metalação e de carboxilação são efectuadas a uma temperatura na gama de cerca de -100°C a cerca de -40°C , preferivelmente a uma temperatura de cerca de -70°C .

As transformações do carboxitienileteno 4 para os ésteres e ácidos hidroxâmicos correspondentes, 5 e 6, respetivamente, são conseguidas convertendo o ácido 3 num seu halogeneto de acilo por meio de por exemplo, um halogeneto de tienilo, trihalogeneto de fósforo, pentahalogeneto de fósforo, ou oxihalogeneto de fósforo, num haloalcano, por exemplo diclorometano ou triclorometano, num solvente etéreo, por exemplo, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, ou éter 2-metoxietílico, ou um hidrocarboneto aromático, por exemplo, benzeno, tolueno, xileno, ou mesitileno, e, sem purificação, tratar-se o halogeneto de acilo intermediário com um alanol com a fórmula 11



11

na qual R^5 é alquilo ou cicloalquilo na presença de um aceitante de ácido como por exemplo piridina ou trietilamina, preferindo-se a piridina, ou uma hidroxilamina com a fórmula 12



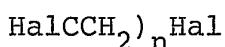
12

na qual R^6 é alquilo ou cicloalquilo num solvente hidrocarboneto também na presença de um aceitante de ácido, por exemplo, piridina ou trietilamina, preferindo-se a trietilamina. O halogeneto de acilo preferido é um halogeneto de tienilo; mais preferivelmente é o cloreto de tienilo. O solvente preferido para as fases

de halogenação e hidroxiaminação é um haloalcano; mais preferivelmente é o diclorometano. A esterificação e hidroxiaminação dão-se rapidamente à temperatura de refluxo da mistura reaccional. Podem utilizar-se, contudo, temperaturas reduzidas dentro da gama compreendida entre a temperatura ambiente e próximo a temperatura de refluxo.

Os elementos adicionais da série 2,2- dos etenos caracterizados pela presença de haloalquiltienilo, um N-alquil-N-hidroxiaminoalquil-tienilo ou um N-cicloalquil-N-hidroxiaminoalquiltienilo são preparados por haloalquilação de 1-(benzo λ^b tienil)-2-(tienil)eteno com a fórmula 7, cuja síntese é referida em H. Kudo, e Col., Journal of Heterocyclic Chemistry, 21, 185 (1984), para proporcionar um haloalquiltienileteno 8 que é transformado num hidroxiaminoalquiltienileteno ou num hidroxiaminocicloalquiltienileteno 9. Ver Esquema de Reacção B.

A haloalquilação é efectuada por tratamento de um tiofeno 7 com um aril-lítio (por exemplo fenil-lítio) num solvente etéreo (por exemplo tetrahidrofurano) como atrás mencionado para a metalção de um halotienileteno 3 para se obter o intermediário de lítiotiofeno que, sem separação se faz contactar com um α -xidhaloalcano com a fórmula 13.



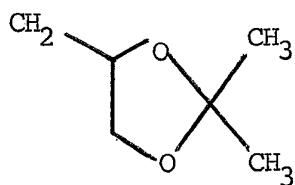
13

na qual Hal é como atrás descrito e n é 1 a 6 na presença ou ausência de um solvente etéreo para se obter um haloalquiltiofeno 8.

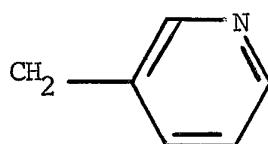
A hidroxiaminação de 8 para 9 é conduzida por tratamento de um haloalquiltiofeno 8 com um sal de uma N-hidroxi-N-alquilamina ou N-hidroxi-N-cicloalquilamina com a fórmula 12 na presença de uma base e de um solvente etéreo. Entre os sais de hidroxilamina 12 estão incluídos o cloridrato, bromidrato, e sulfato. Incluídos entre as bases estão os alcóxidos de metal alcalino como por exemplo metóxido de lítio, metóxido de sódio, metóxido de potássio e os etóxidos 2-propóxidos, e t-butóxidos, correspondentes, Incluídos entre os solventes etéreos estão o dimetoxietano, éter 2-metoxietílico, dioxano, e tetrahidrofurano.

O cloridrato, e o *t*-butóxido de potássio, e o tetrahidrofurano são o sal, base e solvente etéreo preferidos, respectivamente. A temperatura de hidroxiaminação não é crítica. Utiliza-se habitualmente uma temperatura elevada próxima da temperatura de refluxo do meio reaccional para assegurar uma velocidade razoável de conversão.

Para preparar a série 3,2- isto é, para sintetizar os 1-(benzo *b*-tienil)-2-(tieniletenos em que o grupo etenilo se liga à posição 3- do radical de benzotiofeno com a posição 2-do sistema de tiofeno, faz-se a condensação de um fosfonato 14, cuja preparação é descrita em Y. Tominaga, e col., Journal of Heterocyclic Chemistry, 18, 969 (1981), com um tiofeno com a fórmula 10 para se obter um eteno 15 em que R^1 , R^2 , X, e Hal são como atrás definidos. Converte-se posteriormente um halo-tienileteno 15 assim obtido num carboxitienileteno 16 que é em seguida esterificado para 17 na qual R^8 é alquilo, um grupo com a fórmula



ou um grupo com a formula



e é hidroxaminado para 18 em que R^6 é alquilo. Ver Esquema de Reacção C.

A condensação de um fosfonato 14 com um aldeído ou alcanoil-tiofeno 10 é efectuada pelo processo de conversão de fosfonato 2 para um halotiofeno 3 como acima descrita. Do mesmo modo, a carboxilação do halotiofeno 15 para um carboxitiofeno

16 é efectuada pelo processo para a conversão de halotiofeno 3 para carboxitiofeno 4, com a excepção de o solvente preferido ser o éter dietílico.

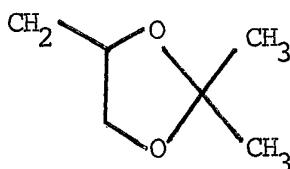
A esterificação do carboxitiofeno 16 é conduzida pelo processo atrás mencionado para a conversão de carboxitiofeno 4 para o éter correspondente 5 utilizando um alanol com a fórmula 19



19

na qual R^8 é como acima definido.

Prepara-se o éster de 2,3-dihidroxipropilo do ácido tiofenocarboxílico com fórmula 17 na qual R^8 é um grupo com a fórmula $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ por clivagem do éster de dioxalanilhidroxi do ácido tiofenocarboxílico 17 em que R^8 é um grupo com a fórmula

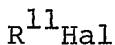


A clivagem é efectuada em condições em que o grupo éster do ácido carboxílico não é modificado. Por exemplo, o tratamento do éster de dioxalanilhidroxi 17 com ácido bórico na presença de um borato de trialquilo como por exemplo borato de trietilo, a uma temperatura de reacção de cerca de 80 a cerca de 120°C , preferindo-se uma temperatura de clivagem de cerca de 100°C , proporciona o éster de dihidroxipropilo desejado 17.

A hidroximinação do ácido tiofeno carboxílico 16 é conseguida pelo processo acima descrito para a conversão do carboxitiofeno 4 para o ácido tiofenocarbâmico 6.

Para introduzir um grupo alquilo na função tienilo de um tienilotenilbenzo b tifeno, isto é, para sintetizar um alquiltiofeno com a fórmula 19 em que R^{11} é alquilo, efectua-se a litiação de um halotiofeno 15 com um alquil- ou aril-lítio, por exemplo n-butil-lítio ou fenil-lítio, num solvente e-

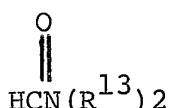
téreo, por exemplo éter dietílico, dimetoxietano, ou tetrahidrofurano, a uma temperatura reduzida, para se obter um derivado de lítio que, sem separação, é alquilado com halogeneto de alquilo com a fórmula 22



22

na qual R^{11} é alquilo e Hal é iodo ou bromo. A litiação é preferivelmente efectuada com um alquil-lítio, mais preferivelmente com n-butil-lítio, em éter dietílico a uma temperatura na gama de cerca de $-100^{\circ}C$ a cerca de $-50^{\circ}C$, mais preferivelmente a cerca de $-70^{\circ}C$. A alquilação é preferivelmente efectuada com um iodeto de alquilo isto é, um iodeto com a fórmula 22 em que Hal é iodo, a cerca de $25^{\circ}C$.

Para se obter um $\text{/\text{-(hidroximetil)etenil/\text{benzo/\text{b/\text{tiofeno}}$ com a fórmula 21 em que R^{12} é hidrogénio, efectua-se a conversão dum $\text{/\text{(halotienil)etenilo/\text{benzo/\text{b/\text{tiofeno}}$ com a fórmula 15 num $\text{/\text{(aldeidotienil)etenil/\text{benzo/\text{b/\text{tiofeno}}$ com a fórmula 20 que é em seguida reduzido para o carbinol 21. A conversão do halotiofeno 15 para o aldeidotiofeno 20 é efectuada por metalação de 15 com alquil- ou aril-lítio tal como atrás descrito seguido do tratamento com um intermediário de lítio com uma N,N-dialquilformamida com a fórmula 23



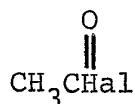
23

na qual R^{13} é alquilo num solvente etéreo, por exemplo, éter dietílico, dimetoxietano ou tetrahidrofurano, sendo preferido o éter dietílico, a uma temperatura de reacção inicialmente na gama de cerca de -100 a $-50^{\circ}C$, e finalmente na gama de cerca de 0 a $50^{\circ}C$, preferivelmente entre cerca de -70 e cerca de $25^{\circ}C$, respetivamente.

A redução é convenientemente efectuada fazendo reagir um aldeidotiofeno 20 com um borohidreto de metal alcalino ou com hidreto de um metal alcalino e de alumínio num alcanol, ou solvente etéreo, respectivamente. Incluido entre os borohidre-

tos de metal alcalino estão o boro hidreto de lítio, boro hidreto de potássio, e boro hidreto de sódio. Incluídos entre os hidretos de metal alcalino e de alumínio estão o hidreto de lítio e de alumínio e o hidreto de sódio e de alumínio. Incluídos entre os alcanóis estão o metanol, etanol, 2-propanol e t-butanol. Incluído entre os solventes etéreos estão o 1,1-dimetoxietano, tetra-hidrofuran, dioxano, ou o éter 2-metoxietílico. Preferem-se um boro hidreto de metal alcalino e um alcano. O boro hidreto de sódio e o etanol são o agente redutor e solvente mais preferidos. A temperatura de redução não é crítica. A redução dá-se a uma velocidade razoável a uma temperatura na gama de cerca de 0 a cerca de 50°C, e uma temperatura de cerca de 25 é a preferida.

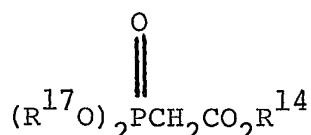
Efectua-se a acilação de um $\text{C}(\text{hidroximetiltienil})\text{etenil} \text{--} \text{benzo} \text{--} \text{b} \text{--} \text{tiofeno}$ 21 (R^{12} é hidrogénio) para um $\text{C}(\text{alcanoilximetiltienil})\text{etenil} \text{--} \text{benzo} \text{--} \text{b} \text{--} \text{tiofeno}$ 21 (R^{12} é alcanoilo) por processos convencionais. Por exemplo, o tratamento de hidrometil-tiofeno 21 (R^{12} é hidrogénio) com um halogeneto de alcanoilo com a fórmula 24



24

na qual Hal é cloro ou bromo na presença de um solvente/absorvente de ácido como por exemplo piridina a uma temperatura próxima de 25°C proporciona o derivado de acilo 21 (R^{12} é alcanoilo). Ver Esquema de Reacção D.

Para introduzir um grupo carboxilalquilideno no sistema de tiofeno de um benzotieniltiofeno da série 3,2, por exemplo para preparar um carboxilalquilideno tiofeno com a fórmula 25, faz-se a condensação de um aldeídotiofeno 20 com um fosfato com a fórmula 28

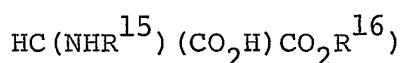


28

na qual R^{14} e R^{17} são alquilo para se obter um alcoxicarbonilalquilidenotiofeno com a fórmula 25 em que R^1 , R^2 , R^{14} , e X são como acima referidos, que é hidrolizado para o carboxialquilidenotiofeno correspondente com a fórmula 25 na qual R^{14} é hidrogénio. A condensação de um aldeído 20 com um fosfanato 28 é conseguida num solvente etéreo como por exemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, ou dimetoxietano, preferindo-se o dimetoxietano, na presença de uma base, como por exemplo hexametildisilazano de sódio ou hexametildisilazano de potássio, preferindo-se o hexametildisilazano de potássio, a uma temperatura entre cerca de 0 e 50°C , preferindo-se os 25°C . Ver Esquema de Reacção E.

A hidrólise é efectuada em condições convencionais de reacção, nomeadamente, um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, em tetrahidrofurano aquoso, à temperatura de refluxo da mistura reacional. O hidróxido de potássio é base preferida.

Para preparar um benzo b tienileteniltiofeno possuindo um grupo com a fórmula $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ ligado à função tienilo, isto é para sintetizar um dihidroxiaminopropiltiofeno com a fórmula 27 em que R^{15} é hidrogénio, faz-se a condensação de um aldeidotiofeno 20 com um malonato de acilamino com a fórmula 29.



29

na qual R^{15} é alcanoilo e R^{14} é alquilo para se obter um tienilacilaminohidroxipropionato 26 em que R^{15} e R^{14} são como acima definidos que é reduzido para um tienilacilaminohidroxipropanol 27 em que R^{15} é alcanoilo e hidrolisado para o dihidroxiaminopropiltiofeno 27 pretendido em que R^{15} é hidrogénio. Ver Esquema de Reacção E.

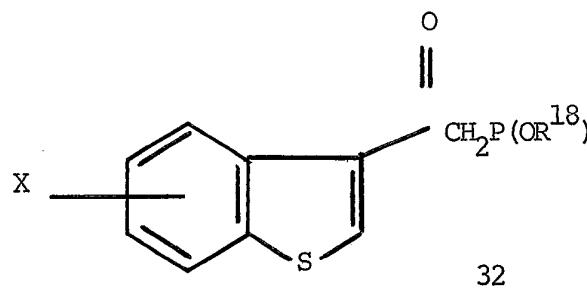
A condensação do aldeído 20 com o malonato 29 é efectuada num solvente etéreo, por exemplo, dimetoxietano, dioxano ou tetrahidrofurano, na presença de um catalisador báscio como por exemplo uma trialquilamina, por exemplo trimetilamina, trietilamina, ou tripropilamina, ou uma amina heterocíclica, por

exemplo, piridina, picolina, lutidina, ou colidina, a uma temperatura na gama de cerca de 20°C a cerca de 70°C, e uma temperatura de condensação de cerca de 25°C é a preferida. O tetrahidrofurano e a trietilamina são o solvente e o catalisador básico preferidos, respectivamente.

A redução do propionato de tienilo 26 em que R¹⁵ é alcanoílo e R¹⁶ é alquilo é efectuada por meio de um hidreto de metal alcalino como por exemplo borohidreto de lítio num solvente etéreo como por exemplo dimetoxietano, tetrahidrofurano dioxano, preferivelmente a uma temperatura de reacção de cerca de 25°C, embora a reacção se dê facilmente a uma temperatura na gama de cerca de 15 a cerca de 50°C. O solvente preferido é o tetrahidrofurano.

A hidrólise de tienilacilaminohidroxipropanol 27 em que R¹⁵ é alcanoílo para um tienilaminohidroxipropanol em que R¹⁵ é hidrogénio é efectuada por processos convencionais. Por exemplo o tratamento de um composto de acilamino 27 (R¹⁵ é alcanoílo) com hidróxido de potássio em 2-propanol à temperatura de refluxo do sistema reaccional proporciona o aminodiol 27 em que R¹⁵ é hidrogénio.

Para preparar um benzo-b-tienileteniltiofeno da série 3,3, isto é para preparar um benzo-b-tienileteniltiofeno com a fórmula 33 em que R¹, R² e X são como acima definidos, efectua-se a metalação de um bromotiofeno com a fórmula 30 e condensa-se o lítiotiofeno resultante com uma N,N-dialquilformamida 23 como anteriormente descrito para se obter um aldeidotiofeno 31 que é feito reagir com um 3-benzo-b-tienilfosfanato com a fórmula 32



na qual R¹⁸ é alquilo e X é como acima definido para se obter um hidroximetiltiofeno 33. Pode converter-se um hidroximetiltiofeno 33 em que R¹, R², e X são como acima definidos os seus derivados

segundo os procedimentos descritos anteriormente para as converções correspondentes nas séries 2,2' e 3,2'. Ver Esquema Reaccional F.

Os benzo/b/tienileteniltiofenos da presente invenção são úteis como agentes anti-inflamatórios devido à sua capacidade para reduzirem a inflamação em mamíferos. A actividade anti-inflamatória é demonstrada no ensaio do edema do ouvido induzido por TPA e no ensaio do edema do ouvido induzido pelo ácido araquidónico (Ver J.M. Young, e col., Journal of Investigative Dermatology, 80, 48 (1983)).

No ensaio do edema do ouvido induzido por PTA, dissolve-se o 13-acetato de (12-O-tetradecanoilforbol) (TPA) numa mistura com uma proporção de 30/70 de propilenoglicol/etanol e aplica-se ao ouvido direito de grupos de 6 ratos fêmea Swiss Webster, que são guardados em conjunto numa gaiola em condições convencionais, durante uma semana antes da utilização, com alimentos e água à vontade, e a um volume de 20 μ l de forma a que se distribuam um total de 10 μ g de PTA às superfícies interiores e exteriores do ouvido. O composto de ensaio é dissolvido no veículo e é aplicado ao ouvido direito (superfície interior e exterior) a um volume de 20 μ l de forma a que seja administrado ao ouvido um total de 10 μ g do composto. Passadas cerca de 5 horas, os animais são sacrificados, retira-se uma porção com 4mm de diâmetro de cada ouvido e pesa-se. Determina-se a diferença entre os pesos das porções do ouvido direito e esquerdo para cada animal. A actividade anti-inflamatória do composto de ensaio é expressa como a alteração média em percentagem do peso da porção do ouvido dos animais tratados em comparação com a percentagem de alteração média no peso da porção dos animais de controlo. A actividade anti-inflamatória dos compostos representativos da presente invenção, determinada por este método, são apresentadas a seguir na Tabela 1.

TABELA 1

Composto aplicado na porção do ouvido	Percentagem na Diminuição da Acti- vidade Anti-inflamatória no ouvi- do
	Peso em 10 ug/ouvido
Ácido 5- <u>/</u> 2-(benzo <u>/</u> b <u>/</u> 7tiofen- 3-il)etenil <u>/</u> tiofeno- 2-carboxílico	49
3- <u>/</u> 2-(5-hidroximetil- 2-tienil)etenil <u>/</u> benzo- <u>/</u> b <u>/</u> 7tiofeno	48
3- <u>/</u> 5- <u>/</u> 2-(benzo <u>/</u> b <u>/</u> 7tiofen- 3-il)etenil <u>/</u> tiofen-2-il <u>/</u> - éster etílico do ácido 2-propanóico	58
Ácido 5- <u>/</u> 2-(benzo <u>/</u> b <u>/</u> 7tiofen-3-il)- etenil <u>/</u> tiofeno-2-(N-metil)- hidroxâmico	56
3- <u>/</u> 2-(2-hidroximetil-3-tienil) etenil <u>/</u> benzo <u>/</u> b <u>/</u> 7tiofeno	60
Ácido 3- <u>/</u> 5- <u>/</u> 2-(benzo <u>/</u> b <u>/</u> 7tiofen-3-il) etenil <u>/</u> tiofen-2-il <u>/</u> -2-propenoico	54
Indometacina	86

No ensaio do edema do ouvido induzido pelo ácido araquidónico, dissolve-se o composto do ensaio numa mistura 30/70 de propileno glicol/etanol e aplica-se a ambos os ouvidos no grupo de 6 ratos fêmea Swiss Webster, que foram guardados em conjunto numa gaiola em condições convencionais durante uma semana antes da utilização com alimento e água à vontade, e a um volume de 20 μ l de forma a que seja administrado um total de 1,0 mg do composto de ensaio a cada ouvido na superfície interior e exterior. Aplica-se o mesmo volume (20 μ l) de veículo a cada ouvido de um grupo de controlo de ratos. Passados 30 minutos, aplica-se o ácido araquidónico ao ouvido direito de cada rato de cada grupo na quantidade de 4mg/ouvido. Aplica-se o veículo ao ouvido esquerdo de cada rato de cada grupo a um volume de 20 μ l/ouvido. Passada mais uma hora, os ratos são sacrificados e retira-se uma

porção de 4mm de cada ouvido e pesa-se. Determina-se para cada animal, a diferença entre os pesos das porções do ouvido direito. A actividade anti-inflamatória do composto de ensaio é expressa como a alteração da percentagem média no peso da porção do ouvido dos animais tratados em relação à alteração da percentagem média nos pesos dos ouvidos dos animais de controlo. A actividade anti-inflamatória dos compostos representativos da presente invenção determinada neste método é apresentada a seguir na Tabela 2

TABELA 2

Composto aplicado na porção do ouvido	Percentagem da Diminuição da Actividade Anti-inflamatória no ouvido
	Peso em 1 ug/ouvido
3- $\sqrt{2}$ - (5-hidroximetil-2-tienil) etenil \sqrt{b} benzo- \sqrt{b} tiofeno	52
Ester octílico do ácido 5- $\sqrt{2}$ -benzo- \sqrt{b} tiofen-3-il) etenil $\sqrt{tiofen-2-}$ carboxílico	52
Ácido 5- $\sqrt{2}$ - (benzo- \sqrt{b} tiofen-3-il)-etenil $\sqrt{tiofen-2-}$ (N-metil)-	45
Indometacina	90

A redução da inflamação é conseguida quando os compostos benzo- \sqrt{b} tienil-eteniltiofenos são administrados tópicamente, incluindo a administração oftálmica, a um paciente que requeira esse tratamento como dose tópica e eficaz de entre 0,001 a 100 mg/kg de peso corpóreo por dia. Uma quantidade particularmente eficaz é de cerca de 25 mg/kg do peso corpóreo por dia. Deve entender-se, contudo, que para qualquer paciente particular, os regimens de dosagem específicos devem ser ajustados de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra ou que supervisiona a administração do composto acima referido. Deve ainda entender-se que as

dosagens aqui referidas são apenas exemplos e não devem, em qualquer extensão, limitarem o âmbito ou a prática da invenção.

Os compostos da presente invenção incluem:

- (a) Ácido 5- \backslash 2-(5-bromobenzo \backslash b \backslash tiofen-2-il)etenil \backslash -tiofeno-2-carboxílico;
- (b) Ácido 5- \backslash 2-(6-metilbenzo \backslash b \backslash tiofen-2-il)etenil \backslash -tiofeno-2-(N-etyl)hidroxâmico;
- (c) 5- \backslash 2-(7-metoxibenzo \backslash b \backslash tiofen-2-il)etenil-2- \backslash 3-(N-hidroxi-N-metilamino)propil \backslash tiofeno;
- (d) 5- \backslash 2-(5-trifluorometilbenzo \backslash b \backslash tiofen-3-il)-etenil-2-(hidroxmetil)tiofeno;
- (e) Ácido 5- \backslash 2-(benzo \backslash b \backslash tiofen-3-il)etenil \backslash tiofen-2-(N-ciclohexil)hidroxâmico; e
- (f)

5- \backslash 2-(benzo \backslash b \backslash tiofen-3-il)etenil-2- \backslash 2-(N-ciclohexil-N-hidroxiamino)etil \backslash tiofeno.

As quantidades eficazes dos compostos da presente invenção podem ser administradas topicalmente a um paciente sob a forma de soluções, suspensões, ungamentos, crabos, aerossóis ou salvas esterilizadas. Os benzo \backslash b \backslash tienileteniltiofenos da presente invenção, embora eles próprios eficazes, podem ser formulados e administrados na forma dos seus sais de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitáveis com o objectivo de estabilidade, conveniência de cristalização, maior solubilidade e propriedades semelhantes.

Os sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis preferidos incluem sais obtidos com ácidos inorgânicos por exemplo ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e produtos semelhantes, sais obtidos com ácidos carboxílicos monobásicos tais como, por exemplo, ácido propiónico e ácidos semelhantes sais obtidos com ácidos carboxílicos debásicos, tais como, por exemplo, ácido moleico, ácido fumárico e semelhantes e sais obtidos com ácidos carboxílicos tribásicos tais como, por exemplo, ácido carboxisuccínico, ácido cítrico e semelhantes. Os sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis preferidos

incluem sais de metais alcalinos, por exemplo sais de sódio ou de potássio, sais de metais alcalino-terrosos, por exemplo, de cálcio ou de magnésio, ou sais complexos tais como sais de amônio ou de amônio substituído tais como por exemplo mono-di- ou trialquilamônio ou os sais de mono, di- ou trihidroxialquilamônio.

Para o objectivo de uma administração tópica, os compostos activos da invenção podem ser incorporados numa solução, suspensão, unguento, creme, gel, aerosol ou salva. Estas composições devem conter pelo menos 0,1% do composto activo mas este valor pode variar entre 0,05 e cerca de 20% de seu peso. A quantidade do composto activo nestas composições é tal que obtém uma dosagem adequada. As composições topicamente administradas devem conter entre 0,1 e 10% do composto activo.

As composições tópicas podem também incluir os seguintes componentes: água, óleos fixados, polietilenoglicóis, glicerol, petróleo, ácido esteárico, cera de abelhas, outros solventes sintéticos ou suas misturas; agentes anti-bacterianos como por exemplo álcool benzílico ou metil paráben; anti-oxidantes como por exemplo acetato de -toco-ferol; agentes quelantes como por exemplo ácido etilenodiaminotetraacético; tampões como por exemplo acetatos, citratos ou fosfatos; agentes emulsionantes como por exemplo monooleato de polioxietileno e materiais corantes e adjuvantes como por exemplo o óxido férrico ou talco. A composição tópica pode ser incluída em tubos, garrafas, ou boîtes feitos de metal, de vidro ou de plástico.

Os seguintes Exemplos são apresentados para fins ilustrativos apenas e não pretendem ser entendidos como limitando a invenção.

EXEMPLO 1

2-/(2-(5-bromo-2-tienil)etenil)/benzo/b/tiofeno

A uma suspensão agitada, arrefecida (2°C) de hidreto de sódio lavado com hexano (60% de uma dispersão em óleo inorgânico, 5,07 g) e dimetoxietano (400ml) foi adicionada uma

solução de fosfonato de 2-benzo/ β -tienilo (30,0 g) e dimetoxietano (60 ml) num período de 15 min. Agitou-se a mistura durante 0,5 horas, e em seguida adicionou-se num período de 5 minutos uma solução de 5-bromo-2-tiofenocarboxaldeído (20,25g), e dimetoxietano (60 ml). Agitou-se a suspensão à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se água (1 l) e removeu-se a fase orgânica em vazio. Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano, e secou-se a fase orgânica combinada em sulfato de sódio anidro e concentrou-se. Recristalizou-se o resíduo de diclorometano para se obterem 19,0 g (56%) do produto p.f. 171-172°C.

Análise:

Calculado para $C_{14}H_4BrS_2$:	52.34% C	2.82% H
Verificado:	52.45% C	2.73% H

EXEMPLO 2

Ácido 5-/ β -(benzo/ β -tiofen-2-il)etenil/ β -tiofeno-2-carboxílico

A uma suspensão agitada, arrefecida (-70°C) de 2-/ β -(5-bromo-2-tienil)etenil/benzo/ β -tiofeno (15,6 g) e tetrahidrofurano (400 ml) foi adicionado n-butil lítio (21,4ml de uma solução 2,5M em hexano), em azoto durante 2 minutos. Agitou-se a solução a -70°C durante 1,5 horas, e transferiu-se através de uma cânula para um frasco contendo uma suspensão de gelo seco (excesso) e tetrahidrofurano (1000 ml). Agitou-se a suspensão durante 2 horas e deixou-se aquecer para a temperatura ambiente durante a noite. Deitou-se a mistura em água (500ml), acidificou-se com ácido clorídrico, e removeu-se o tetrahidrofurano em vazio. Filtrou-se a suspensão resultante, e lavou-se o bolo do filtro com água e secou-se em vazio durante a noite. Recristalizou-se o bolo de filtro de sulfóxido de dimetilo/10% de ácido clorídrico para se obterem 10,5 g (75%) do produto, p.f. 236-237°C.

Análise:

Calculado para $C_{15}H_10O_2S_2$:	62.91% C	3.52% H
Verificado:	62.96% C	3.46% H

EXEMPLO 3

Ácido 5- \backslash 2-(benzo \backslash b \backslash tiofen-2-il)etenil \backslash tiofeno-2-(N-metil)hidroxâmico

A uma suspensão agitada de ácido 5- \backslash 2-(benzo \backslash b \backslash tiofen-2-il)etenil \backslash tiofeno-2-carboxílico (9,11g) e diclorometano (900 ml) foi adicionado durante 5 minutos cloreto de tionilo (7,56 g). Refluxou-se a mistura durante a noite. Removeu-se o solvente em vazio para se obterem 9,25 g do cloreto do ácido 5- \backslash 2-(benzo \backslash b \backslash tiofen-2-il)etenil \backslash tiofeno-2-carboxílico.

A uma solução agitada do cloreto de acilo (4,5 g), água (48 ml) e tetrahidrofurano (210 ml) foi adicionado cloridrato de N-metilhidroxilamina (4,93 g) e trietilamina (8,96 g). Após agitação durante 0,5 horas, deitou-se a solução em ácido clorídrico (500 ml). Secou-se o precipitado em vazio durante a noite, e em seguida extraiu-se com acetato de etilo num dispositivo de Soxhlet. Arrefeceu-se o extracto e recolheu-se o precipitado e secou-se em vazio para se obterem 2,68 g (57%) de produto.

Análise:

Calculado para C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂ :	60.93%C	4.15%H	4.44%N
Verificado:	60.92%C	4.02%H	4.47%N

EXEMPLO 4

Ester metílico do ácido 5- \backslash 2-(benzo \backslash b \backslash tiofen-2-il)etenil \backslash tiofeno-2-carboxílico

A uma suspensão agitada do ácido 5- \backslash 2-(benzo \backslash b \backslash tiofen-2-il)etenil \backslash tiofeno-2-carboxílico (9,11) e diclorometano (900ml) foi adicionado cloreto de tionilo (7,56g) durante 5 minutos. Refluxou-se a mistura durante a noite. Removeu-se o solvente em vazio para se obterem 9,25 g do cloreto do ácido 5- \backslash 2-(benzo \backslash b \backslash tiofen-2-il)etenil \backslash tiofeno-2-carboxílico.

Refluxou-se durante a noite uma suspensão agitada do cloreto de acilo (4,33 g), piridina (1,23 g) e etanol anidro (500 ml). Concentrou-se a solução, e dissolveu-se o sólido

resultante em éter e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado e purificou-se por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de sílica, eluindo com acetato de etilo). Combinaram-se as fracções adequadas e evaporaram-se. Recristalizou-se o resíduo de hexano para se obter 2,80 g (63%) do produto, p.f. 116-117°C.

Análise:

Calculado para C ₁₁ H ₁₄ O ₂ S ₂ :	64.94%C	4.49%N
Verificado:	64.94%C	4.40%H

EXEMPLO 5

5-*β*-2-(benzo*β*-tiofen-2-il)etenil-*β*-2-(3-bromopropil)tiofeno.

A uma solução agitada, arrefecida (6-65°C) de 2-*β*-2-(benzo*β*-tiofen-2-il)-etenil-*β*tiofeno (8,1 g) e tetrahidrofurano (100 ml) foi adicionado num período de 15 minutos, feniil lítio (18 ml de uma solução 2,0 M em ciclohexano). Agitou-se a mistura durante 1 hora, e adicionou-se 1,3-dibromopropano (40,5 g). Deixou-se a solução aquecer para a temperatura ambiente, e refluxou-se durante a noite. Arrefeceu-se a mistura reaccional com metanol (30 ml) e água (100ml). Evaporou-se a fase orgânica em vazio, e extraiu-se o resíduo com diclorometano. Concentrou-se a fase combinada, secou-se em sulfato de sódio anidro. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alta pressão (gel de sílica, eluido com 7:1 hexano: diclorometano). Combinaram-se as fracções adequadas e evaporaram-se para se obterem 2,15 g (18%) de produto, p.f. 109-111°C

Análise:

Calculado para C ₁₁ H ₁₄ BrS ₂ :	56.20%C	4.16%H
Verificado	56.81%C	3.96%H

EXEMPLO 6

5-*β*-2-(benzo*β*-tiofen-2-il)etenil-2-*β*-3-(N-hidroxi-N-metilamino)propil-*β*-tiofeno

A uma solução agitada de cloridrato de N-hidroxilbutilamina (9,23 g) e de tetrahidrofurano (300 ml) foi adicionado t-butóxido de potássio. Agitou-se a suspensão durante 0,5 horas e adicionou-se uma solução de 5-2-(benzobbtiofen-2-il)etenil2-(3-bromopropil)tiofeno (6,0 g) e tetrahidrofurano (50 ml). Aqueceu-se a mistura sob refluxo durante a noite e deitou-se em água (500 ml). Removeu-se o solvente orgânico em vazio e extraiu-se o resíduo resultante com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica combinada com água e solução salina, secou-se em sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alta pressão (gel de sílica eluida com acetato de etilo). Combinaram-se as fracções adequadas e evaporaram-se para se obterem 4,4 g (81%) de produto p.f. 148-149°C.

Análise:

Calculado para C ₁₈ H ₁₉ NOS ₂ :	65.62%C	5.81%H	4.25%N
Verificado:	66.00%C	5.96%H	4.08%N

EXEMPLO 7

3-2-(3-bromo-2-tienil)etenilbenzobbtiofeno

A uma suspensão agitada, arrefecida (10°C) de hidreto de sódio lavado com hexano (dispersão a 60% em óleo inorgânico, 1,04 g) e dimetoxietano (125 ml) foi adicionada uma solução de 3-benzobbtienil fosfonato de dietilo (10,35 g) e dimetoxietano (40 ml) durante 5 minutos. Agitou-se a mistura durante 0,5 horas, e adicionou-se num período de 10 minutos uma solução de 5-bromo-2-tiofeno-carboxaldeído (6,95 g) e dimetoxietano (20 ml). Agitou-se a suspensão à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se água (400 ml), e removeu-se a fase orgânica em vazio. Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano, e evaporou-se a fase orgânica combinada, secou-se em sulfato de sódio anidro. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alta pressão (gel de sílica carregada em 2: 1 hexano: diclorometano, eluido com hexano). Combinaram-se as fracções adequadas e evaporaram-se para se obterem 5,36 g (46%) de produto, p.

f. 71,5-73°C.

Análise:

Calculado para $C_{14}H_4BrS_2$:

52.34% C

2.82% H

Verificado:

52.42% C

2.84% H

EXEMPLO 8

Ácido 5- \backslash 2-(benzo \backslash b \backslash tiofen-3-il)etenil \backslash tiofeno-2-carboxílico

A uma solução agitada, arrefecida (-70°C) de 3- \backslash 2-(5-bromo-2-tienil)etenil \backslash benzo \backslash b \backslash tiofeno (15,0 g) e éter (500 ml) foi adicionado n-butil lítio (20,5 ml, solução 2,5 M em hexano) num período de 15 minutos, numa atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura durante 1,5 horas, e transferiu-se em azoto para um recipiente contendo um grande excesso de gelo seco e éter (500 ml). Agitou-se a suspensão à temperatura ambiente durante a noite. Deitou-se a mistura em água (11) e basificou-se a mistura com uma solução de hidróxido de sódio 2,5 N. Removeu-se a fase orgânica. Acidificou-se a fase aquosa com ácido clorídrico a 10% e extraiu-se com diclorometano. Concentrou-se a fase orgânica, combinou-se, secou-se com sulfato de sódio anidro e recristalizou-se o resíduo de tolueno para se obterem 7,10 g (52,8%) do produto, p.f. 196-197°C

Análise:

Calculado para $C_{15}H_10O_2S_2$:

62.91% C

3.52% H

Verificado:

62.96% C

3.46% H

EXEMPLO 9

Ester etílico do ácido 5- \backslash 2-(benzo \backslash b \backslash tiofen-3-il)etenil \backslash tiofeno-2-carboxílico

A uma solução do ácido 5- \backslash 2-(benzo \backslash b \backslash tiofen-3-il)etenil \backslash tiofeno-2-carboxílico (5,8 g) e diclorometano (250 ml) foi adicionado cloreto de tionilo (5,3 g) durante 5 minutos. Refluxou-se a mistura durante a noite. Arrefeceu-se a solução e

evaporou-se para se obterem 6,5 g do cloreto de acilo. Refluxou-se durante a noite uma solução do cloreto de etilo, piridina (1,9 g) e etanol absoluto (500 ml). Evaporou-se o solvente e dissolveu-se o sólido resultante em éter (100 ml) e filtrou-se. Evaporou-se o filtrado. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de sílica, eluindo com acetato de etilo). Evaporou-se a fração adequada e recristalizou-se de isooctano para se obterem 2,7 g (42%) do produto

Análise:

Calculado para $C_17H_14O_2S_2$:	64.94% C	4.49% H
Verificado:	65.01% C	4.45% H

EXEMPLO 10

5- β -(benzo- β -tiofen-3-il)etenil- β -tiofeno-2-carboxaldeído

A uma solução arrefecida ($-70^{\circ}C$), agitada de 3- β -(5-bromo-2-tienil)-etaniil- β -benzo- β -tiofeno (16,98 g) e éter (300 ml) foi adicionado n-butil-lítio (23 ml de uma solução 2,5 M em hexanos), em azoto, durante 5 minutos. Após agitação durante 1,5 horas, adicionou-se a mistura através de uma cânula a uma solução de N,N-dimetilformamida (19,3 g) e éter (500 ml). Deixou-se a mistura aquecer para a temperatura ambiente, agitou-se durante a noite, e em seguida deitou-se em água (500 ml). Separou-se a fase aquosa, e lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico aquoso a 10%, água e solução aquosa a 5% de bicarbonato de sódio. Secou-se a solução em sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se para se obterem 14,9 g de um sólido. Combinou-se um lote desse material preparado de forma semelhante (4,1 g) com o sólido, e purificou-se o material combinado por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de sílica, carregado e eluido com 10% de hexano em diclorometano). Combinaram-se as frações adequadas e evaporaram-se. Recristalizou-se o resíduo de tolueno/hexano para se obterem 9,25 g (51%) de produto

Análise:

Calculado para $C_15H_10OS_2$:	66.64% C	3.73% H
Verificado:	66.70% C	3.74% H

EXEMPLO 11

3-/2-(5-hidroximetil-2-tienil)etenil/benzo/b/tiofeno

A uma suspensão agitada, arrefecida (0°C) de borohidreto de sódio (0,50 g) e etanol absoluto (250 ml), em azoto, foi tratada em porções com 5-/2-(benzo/b/tiofeno-3-il) etenil/tiofeno-2-carboxaldeído (3,0 g). Após se agitar à temperatura ambiente durante a noite, deitou-se a mistura em água (250 ml). Removeu-se a fase orgânica em vazio, e extraiu-se a fase aquosa resultante com diclorometano. Evaporou-se a fase orgânica, filtrada, combinada e seca em sulfato de magnésio anidro. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de sílica, carregada e eluída em primeiro lugar com diclorometano, em seguida com acetato de etilo). Combinaram-se as frações adequadas e evaporaram-se. Recristalizou-se o resíduo de tolueno/hexano para se obterem 2,15 g (71%) do produto

Análise:

Calculado para $\text{C}_1\text{5H}_1\text{2OS}$:	66.14%C	4.44%H
Verificado:	66.44%C	4.44%H

EXEMPLO 12

3-/2-(5-acetoximetil-2-tienil)etenil/benzo/b/tiofeno

A uma solução agitada de 3-/2-hidroximetil-2-tienil)etenil/benzo/b/tiofeno (5,35 g) e piridina (50 ml) foi adicionado durante 5 minutos cloreto de acetilo (1,54 g). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite e deitou-se em água (500 ml). Extraiu-se a mistura com diclorometano e lavou-se a fase orgânica combinada com solução aquosa a 5% de ácido clorídrico, secou-se em sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de sílica, amostra carregada em diclorometano, eluída com 5% de acetato de etilo em hexano). Combinaram-se as frações adequadas e concentraram-se. Recristalizou-se o resíduo de ciclohexano para se obterem 3,15 g (51%) do produto

Análise:

Calculado para C ₁₇ H ₁₄ O ₂ S ₂ :	64.94%C	4.49%H
Verificado:	64.95%C	4.44%H

EXEMPLO 13

Éster octílico do ácido 5-*β*-(benzo*β*thiofen-3-il)etenilthiofeno-2-carboxílico

Preparou-se o cloreto ácido do ácido 5-*β*-(benzo*β*thiofen-3-il)etenilthiofeno-2-carboxílico da forma descrita no Exemplo 9. A uma solução de cloreto do ácido 5-*β*-(benzo*β*thiofen-3-il)etenilthiofeno-2-carboxílico (4,7 g) e piridina (50 ml) foi adicionado octanol (2,0 g). Após refluxo durante a noite, deitou-se a mistura em água (500 ml), extraiu-se com diclorometano, e lavou-se a fase orgânica combinada com solução aquosa a 5% de ácido clorídrico e água. Concentrou-se a fase orgânica filtrada e seca em sulfato de sódio anidro. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto rendimento (coluna de gel de sílica, carregada e eluida com diclorometano). Combinaram-se fracções adequadas e evaporaram. Recristalizou-se o resíduo de hexano/diclorometano para se obterem 2,20 g (36%) de produto

Análise:

Calculado para C ₂₃ H ₁₈ O ₂ S ₂ :	69.31%C	6.57%H
Verificado:	69.32%C	6.63%H

EXEMPLO 14

Éster de (2,2-dimetil-1,3-dioxalan-4-il)hidroximetilo do ácido 5-*β*-(benzo*β*thiofen-3-il)etenilthiofeno-2-carboxílico

O cloreto ácido do ácido 5-*β*-(benzo*β*thiofen-3-il)etenilthiofeno-2-carboxílico foi preparado da forma descrita no Exemplo 9. A uma solução do cloreto do ácido 5-*β*-(benzo*β*thiofen-3-il)etenilthiofeno-2-carboxílico (5,0 g) e

piridina (50 ml) foi adicionado 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (2,17 g). Após refluxo durante a noite, evaporou-se a mistura. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo, filtrou-se e concentrou-se.

O resíduo foi purificado por cromatografia líquida do alto rendimento (gel de sílica, carregada e eluída em acetato de etilo: hexano 2:1). Combinaram-se as fracções adequadas e evaporaram-se. A trituração do resíduo com hexano produziu 2,60 g (39%) do produto, pf 77-79°C.

Análise:

Calculado para C ₂ H ₂ O ₄ S ₂ :	62.98%C	5.03%H
Verificado:	62.93%C	5.09%H

EXEMPLO 15

3-*β*-(5-metil-2-tienil)etenil*β*-benzo*β*tiofeno

A uma solução arrefecida (-70°C), agitada de 3-*β*-(5-bromo-2-tienil)etenil*β*-benzo*β*tiofeno (5,00 g) e éter (250 ml) foi adicionado n-butil-lítio (6,8 ml de uma solução 2,5 M em hexanos), em azoto, durante 2 minutos. Agitou-se a mistura e arrefeceu-se durante 1,5 horas. Adicionou-se iodeto de metilo (8,83 g) e deixou-se a mistura aquecer para a temperatura ambiente, com agitação, durante a noite. Adicionou-se água (200 ml). Agitou-se a mistura, e separou-se a fase orgânica. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se em sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de sílica, eluindo com 10% de diclorometano em hexano). Combinaram-se as fracções adequadas e evaporaram-se para se obterem 3,53 g (88%) de produto pf 62-64°C.

Análise:

Calculado para C ₁₅ H ₁₂ S ₂ :	70.27%C	4.72%H
Verificado:	70.05%C	4.69%H

EXEMPLO 16

Éster de 3-hidrometilpiridílico do ácido 5-/2-(benzo/b/tiofen-3-il)etenil/tiofeno-2-carboxílico

Preparaou-se o cloreto ácido do ácido 5-/2-(benzo/b/tiofen-3-il)etenil/tiofeno-2-carboxílico da forma descrita no Exemplo 9. A uma suspensão do cloreto do ácido 5-/2-(benzo/b/tiofen-3-il)etenil/tiofeno-2-carboxílico (5,00 g) e piridina (50 ml) foi adicionado 3-piridil-carbinol (1,79 g). Após refluxo durante a noite, evaporou-se a mistura, e dissol-veu-se o resíduo em éter, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de silíca, eluído com acetato de etilo:hexano 2:1). Combinaram-se as fracções adequadas e evaporaram-se. Recristalizou-se o resíduo de tolueno/hexano para se obterem 1,4 g (23%) do produ-
to, 97-98°C

Análise:

Calculado para C ₂₁ H ₁₅ NO ₂ S ₂ :	66.82%C	4.01%H	3.71%N
Verificado:	66.75%C	4.04%H	3.70%N

EXEMPLO 17

Éster etílico do ácido 3-/5-/2-(benzo/b/tiofen-3-il)etenil/tiofeno-2-il/2-propenóico

A uma solução arrefecida (10°C), agitada de fosfonoacetato de trietilo (9,3 g) e dimetoxietano (100 ml) foi adicionado hexametildisilazano de potássio (63 ml de uma solução 0,66 M em tolueno). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 0,5 horas, e adicionou-se uma solução de 5-/2-(benzo/b/tiofen-3-il)etenil/tiofeno-2-carboxaldeído (11,2 g) e dimeto-
xietano (90 ml) que foi adicionado durante 5 minutos. Agitou-se a mistura durante a noite e arrefeceu-se com água (5 ml) e ácido clorídrico a 10% (100 ml). Evaporou-se a fase orgânica, e extraiu-se o resíduo com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com-
binada com ácido clorídrico a 5%, água e solução salina, secou-
-se em sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Re-

cristalizou-se uma amostra de 5 g do resíduo de hexano para se obterem 3,4 g (68%) do produto,

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{16}O_2S_2$:	67.03%C	4.74%H
Verificado:	66.94%C	4.67%H

EXEMPLO 18

Ácido 5- $\sqrt{2}$ -(benzo \sqrt{b} thiofen-3-il)etenilthioeno-2-(N-metil)hidroxâmico

A uma suspensão agitada de ácido 5- $\sqrt{2}$ -(benzo \sqrt{b} thiofen-3-il)etenilthioeno-2-carboxílico (8,9 g) e diclorometano (250 ml) foi adicionado cloreto de tionilo (7,38 g) durante 5 minutos. Refluxou-se a mistura durante a noite. Removeu-se o solvente vazio para se obterem 1,5 g do cloreto do ácido 5- $\sqrt{2}$ -(benzo \sqrt{b} thiofen-3-il)etenilthioeno-2-carboxílico. A uma solução agitada do cloreto do ácido (8,5 g), água (80 ml), e tetrahidrofurano (420 ml) foram adicionados cloridrato de N-metilhidroxilamina (9,32 g) e trietilamina (16,9 g). Após agitar-se durante a noite, deitou-se a solução em 600 ml de ácido clorídrico 2N. Extraiu-se a suspensão com diclorometano, e lavou-se a fase orgânica combinada com água e a solução salina. Secou-se a solução em sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de sílica, eluindo com 5:3 de acetato de etilo:hexano). Combinaram-se as frações adequadas e evaporaram-se. A recristalização do resíduo de tolueno produziu 2,60 g (30%) do produto.

Análise:

Calculado para $C_{16}H_{13}NO_2S_2$:	60.93%C	4.15%H	4.44%N
Verificado:	61.10%C	4.14%H	4.45%N

EXEMPLO 19

Ester de 2,3-dihidroxipropilo do ácido 5- $\sqrt{2}$ -(benzo \sqrt{b} thiofen-

-3-il)etenil/tiofeno-2-carboxílico

Aqueceu-se a 100°C durante 5 horas uma solução agitada do éster de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)hidroximetilo do ácido 5-/2-(benzo/b/tiofen-3-il)etenil/tiofeno-2-carboxílico, ácido bórico (7,22 g), e borato de trietilo (70 ml). Evaporou-se a solução em vazio a 100°C, e repartiu-se o resíduo entre éter e água. Extraiu-se a fase aquosa com éter, e lavou-se a fase orgânica combinada com água, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de sílica, acetato de etilo). Combinaram-se as fracções adequadas e evaporaram-se para se obterem 3,00 g (71%) de produto, pf 102-104°C.

Análise:

Calculado para C ₁₈ H ₁₄ O ₄ S ₂ :	59.98%C	4.47%H
Verificado:	59.77%C	4.48%H

EXEMPLO 20

Ácido 3-/5-/2-(benzo/b/tiofen-3-il)etenil/tiofen-2-il-7-2-propenóico

Aqueceu-se sob refluxo durante a noite uma mistura agitada de éster etílico do ácido 3-/5-/2-(benzo/b/tiofen-3-il)etenil/tiofen-2-il-2-propanóico (5,47 g), solução aquosa N de hidróxido de potássio (50 ml) e tetrahidrofurano (60 ml). Concentrou-se a mistura em vazio, e acidificou-se o resíduo com ácido clorídrico a 10%. Extraiu-se a mistura com diclorometano e acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica combinada em sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se. Extraiu-se o resíduo (Soxhlet) durante a noite com acetato de etilo. Reduziu-se o extracto para um volume de 100 ml e arrefeceu-se para se obterem 2,2 g (44%) de produto.

Análise:

Calculado para C ₁₇ H ₁₂ O ₂ S ₂ :	65.36%C	3.87%H
Verificado:	65.26%C	3.88%H

EXEMPLO 21

2-acetamido-3-/5-/2-(benzo/b/tiofen-3-il)etenil/tiofen-2-il/3-hidroxipropionato de etilo

Agitou-se à temperatura ambiente durante 6 dias uma solução de 5-/2-(benzo/b/tiofen-3-il)etenil/tiofeno-2-carboxaldeido (12,0 g), malonato de N-acetamidomonoetilo (8,4 g), trietilamina (4,5 g), e tetrahidrofuran (200 ml). Evaporou-se o solvente e purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de sílica, amostra carregada em diclorometano, eluída com 20% de hexano/acetato de etilo). Combinaram-se as fracções adequadas e evaporaram-se para se obterem 5,2 g (29%) de produto

Análise:

Calculado para C ₂ 1H ₂ 1NO ₄ S ₂ :	60.70%C	5.09%H	3.37%N
Verificado:	60.33%C	5.15%H	3.40%N

EXEMPLO 22

N-/5-/2-(benzo/b/tiofen-3-il)etenil/tiofen-2-il/1,3-dihidroxi-2-propanil/acetamida

Tratou-se uma suspensão arrefecida (-5°C) e agitada de 2-acetamido-3-/5-/2-(benzo/b/-3-il)etenil/tiofen-2-il/3- hidroxipropionato de etilo (4,0 g) e tetrahidrofuran (40 ml) com borohidreto de lítio (5,8 ml de uma solução 2,0 M em tetrahidrofuran) durante 2 minutos. Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, arrefeceu-se sequencialmente a mistura com metanol (5 ml), água (20 ml), e ácido clorídrico a 10% (5 ml). Removeu-se o solvente orgânico em vazio, e tornou-se a fase aquosa básica com uma solução a 10% de hidróxido de sódio e extraiu-se com diclorometano e éter. Filtrou-se e evaporou-se o combinado seco em sulfato de sódio anidro. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de sílica, amostra carregada em diclorometano, eluindo com 10% de metanol em diclorometano). Combinaram-se as fracções adequadas e evaporaram-se para se obterem 2,23 g (62%) de produto

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{19}NO_3S_2$: 61.10%C 5.13%H 3.75%N
Verificado: 60.76%C 5.08%H 3.72%N

EXEMPLO 23

5-/ \backslash 2-(benzo/ \backslash b/ \backslash tiofen-3-il)etenil/ \backslash tiofeno-2-(2-amino-3-hidroxi-3-propanol

Aqueceu-se sob refluxo durante a noite uma solução agitada de $N-/\backslash/\backslash 5-/\backslash 2-(benzo/\backslash b/\backslash tiofen-3-il)etenil/\backslash tiofen-2-il$ -1,3-dihidroxi-2-propanil/ \backslash acetamida (4,53 g), hidróxido de potássio (2,04 g), e 2-propanol (150 ml). Diluiu-se a mistura com 200 ml de água, e evaporou-se o 2-propanol. Diluiu-se o resíduo com 200 ml de solução salina e extraiu-se com acetato de etilo. Evaporou-se a fase orgânica combinada, seca em sulfato de sódio anidro. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de silíca, amostra carregada e eluída com metanol). Combinaram-se as fracções adequadas e evaporaram-se. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo, filtrou-se, e evaporou-se. Dissolveu-se o resíduo em etanol absoluto e evaporou-se a solução para se obterem 2,7 g (67%) de produto, pf 106-108°C.

Análise:

Calculado para $C_{17}H_{17}NO_2S_2$: 61.60%C 5.17%H 4.23%N
Verificado: 61.45%C 5.13%N 4.15%N

EXEMPLO 24

3-/ \backslash 2-(2-hidroximetil-3-tienil)etinil/benzo/ \backslash b/ \backslash tiofeno

A uma solução agitada, e arrefecida (-70°C) de 3-bromo-2-hidroximetiltiofeno (19,0 g) e tetrahidrofúano (250 ml) foi adicionado n-butil-lítio (88 ml de uma solução 2,5 M em hexanos) em atmosfera de azoto, durante 45 minutos. Agitou-se a solução e arrefeceu-se durante 1 hora e transferiu-se através de uma cânula para um vaso contendo uma solução de N,N -

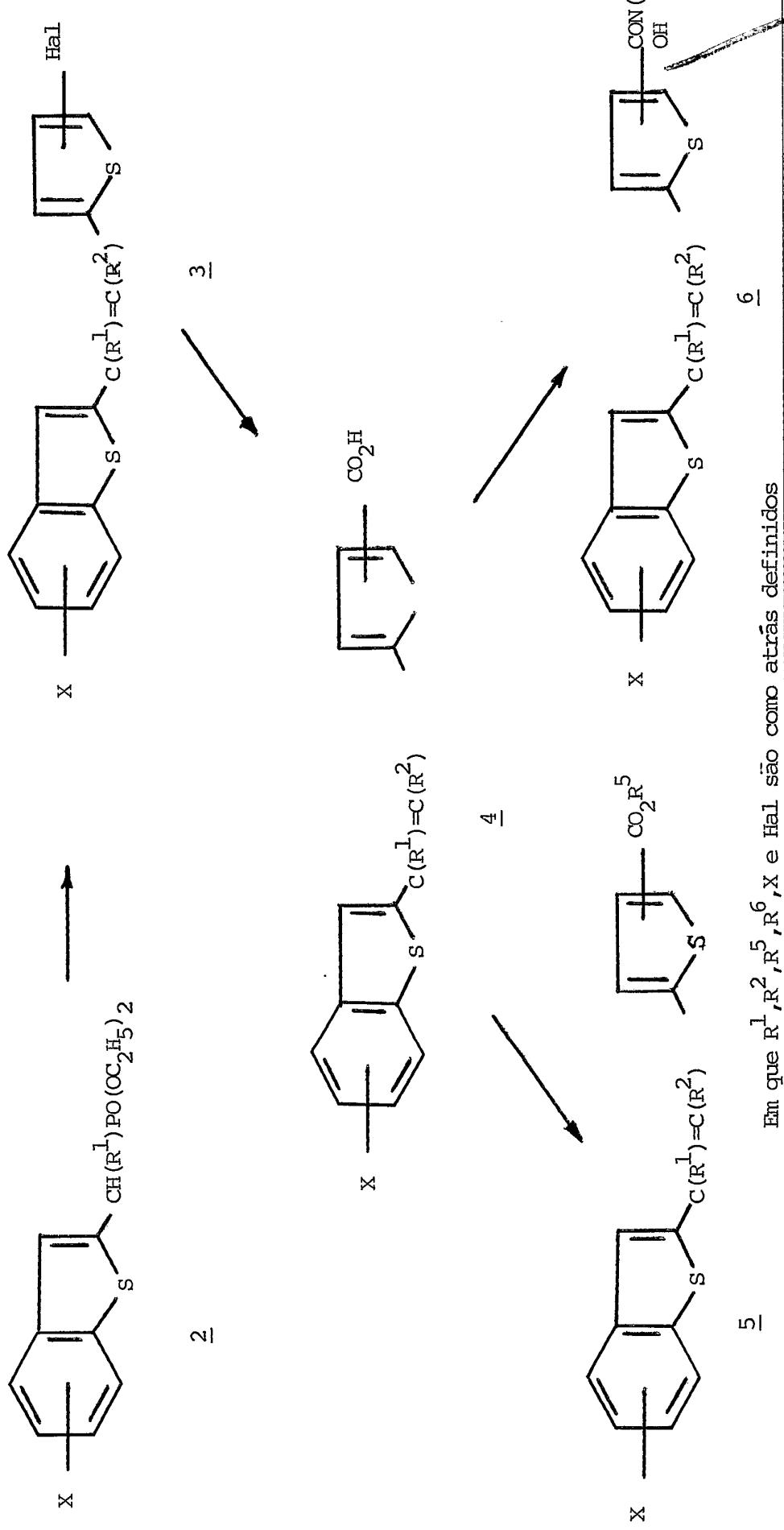
-dimetilformamida (7,9 g) e tetrahidrofurano (250 ml). Deixou-se a mistura aquecer para a temperatura ambiente durante a noite, com agitação. Adicionaram-se metanol (20 ml) e água (200 ml). Removeu-se a fase orgânica em vazio, e extraiu-se o resíduo com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica combinada com solução a 5% de bicarbonato de sódio e solução salina, secou-se em sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de sílica, eluindo com 40% de acetato de etilo em hexano). Combinaram-se as fracções adequadas e evaporaram-se para se obterem 3,5 g (25%) de 2-hidroximetil-3-tiofeno-carboxílico.

A uma solução agitada, arrefecida (10°C) de hexametildisilazano de potássio (29 ml de uma solução 0,66 M em tolueno) e dimetoxietano (50 ml) foi adicionada uma solução de 3-benzo[*b*]tienilfosfonato (5,5 g) e dimetoxietano (10 ml) durante 10 minutos. Deixou-se a solução aquecer para a temperatura ambiente e agitou-se durante 1,5 horas. Adicionou-se uma solução de 2-hidroximetil-3-tiofenocarboxaldeído (2,75 g) e dimetoxietano (5 ml). Após agitação durante a noite arrefeceu-se a mistura com 5 ml de água e com 50 ml de ácido clorídrico a 10%. Extraiu-se a fase orgânica com diclorometano. Concentrou-se a fase orgânica combinada, secou-se em sulfato de sódio anidro. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de alto rendimento (gel de sílica, carregada e eluída com diclorometano). Combinaram-se as fracções adequadas e evaporaram-se para se obterem 1,4 g (24%) do produto, pf $114\text{-}115^{\circ}\text{C}$.

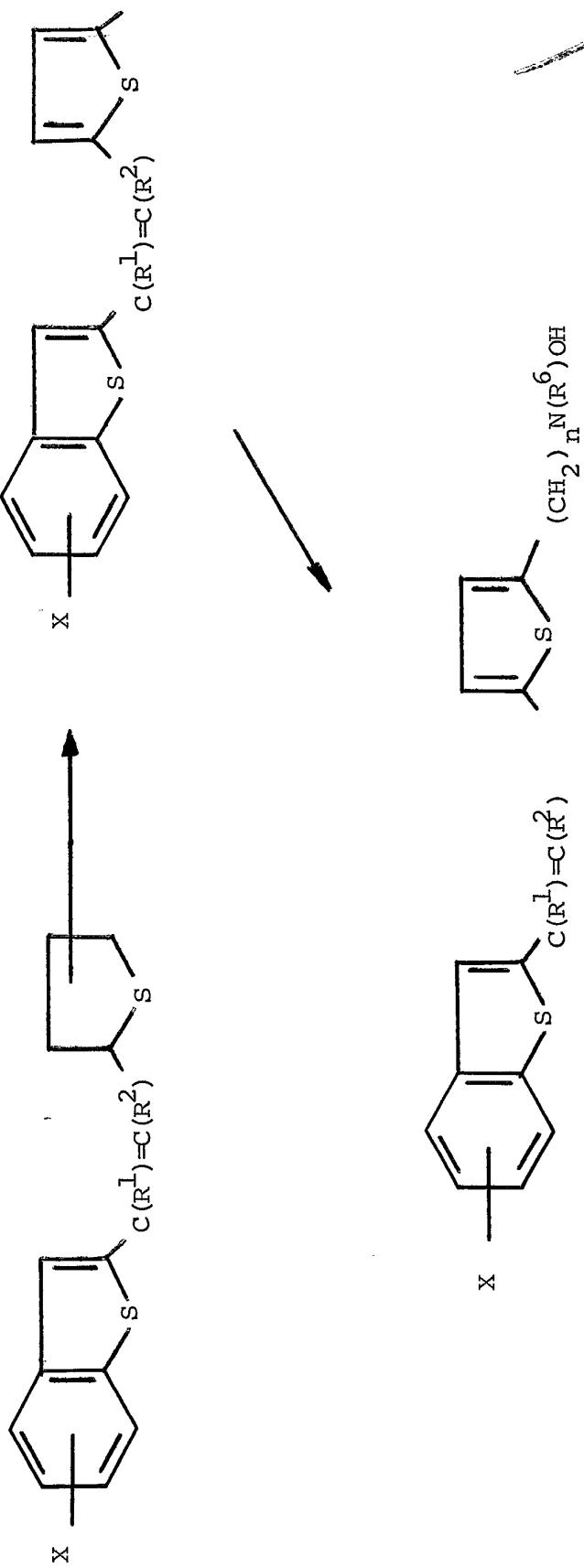
Análise:

Calculado para $\text{C}_1\text{H}_1\text{OS}_2$:	66.14%C	4.44%H
Verificado:	66.04%C	4.38%H

ESQUEMA REACCIONAL A

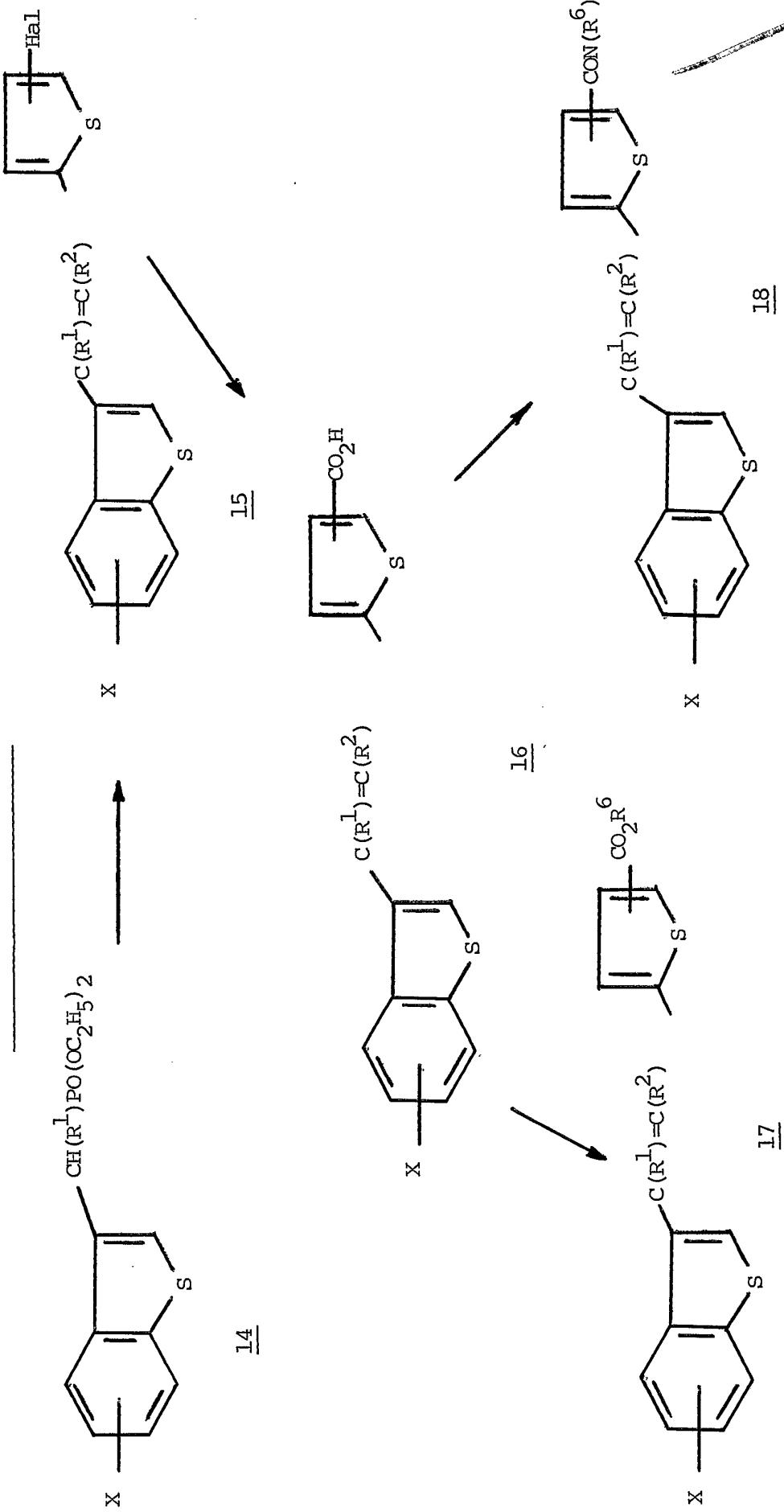


ESQUEMA REACCCIONAL B

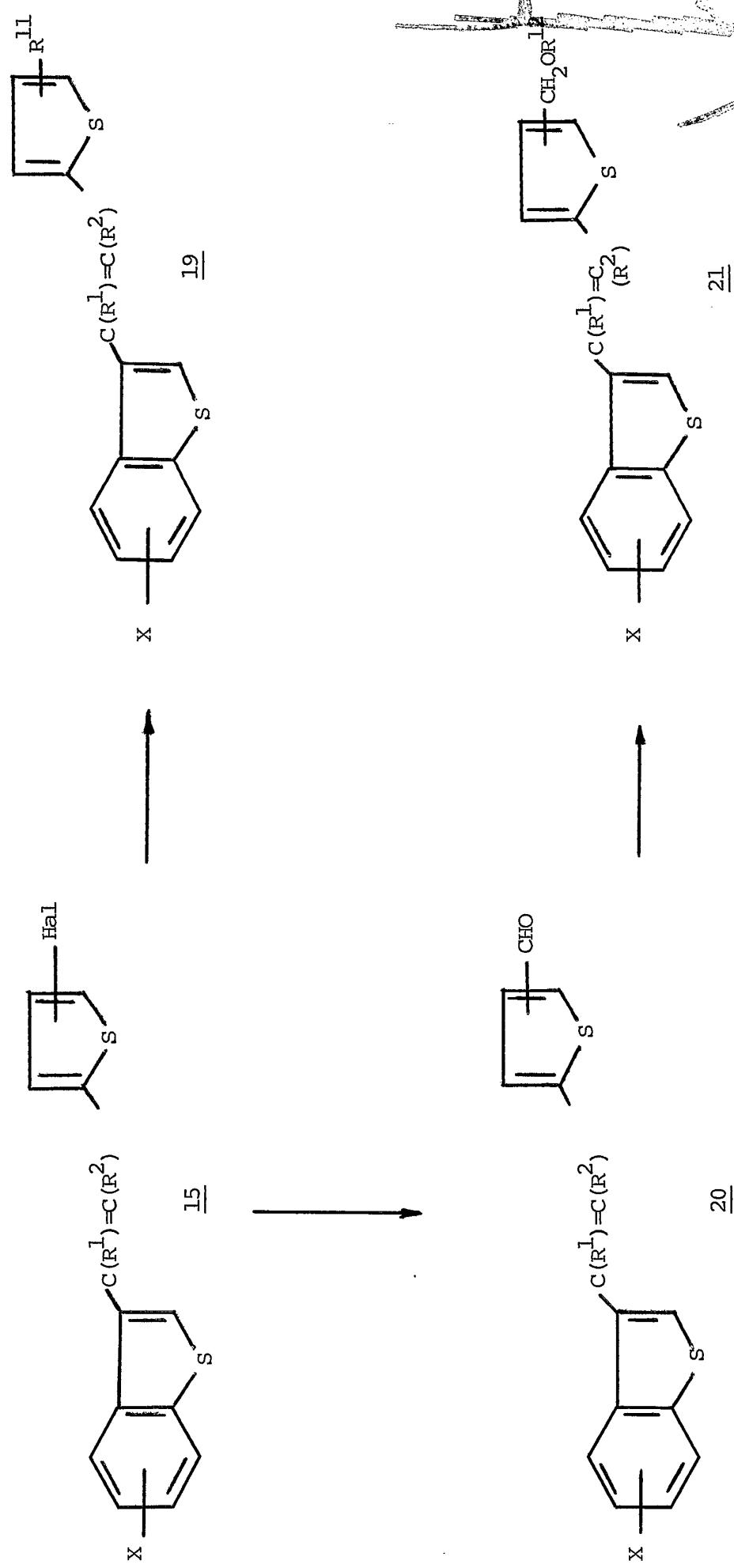


Em que R¹, R², R⁶, X, Hd e são como atraçãs definidos

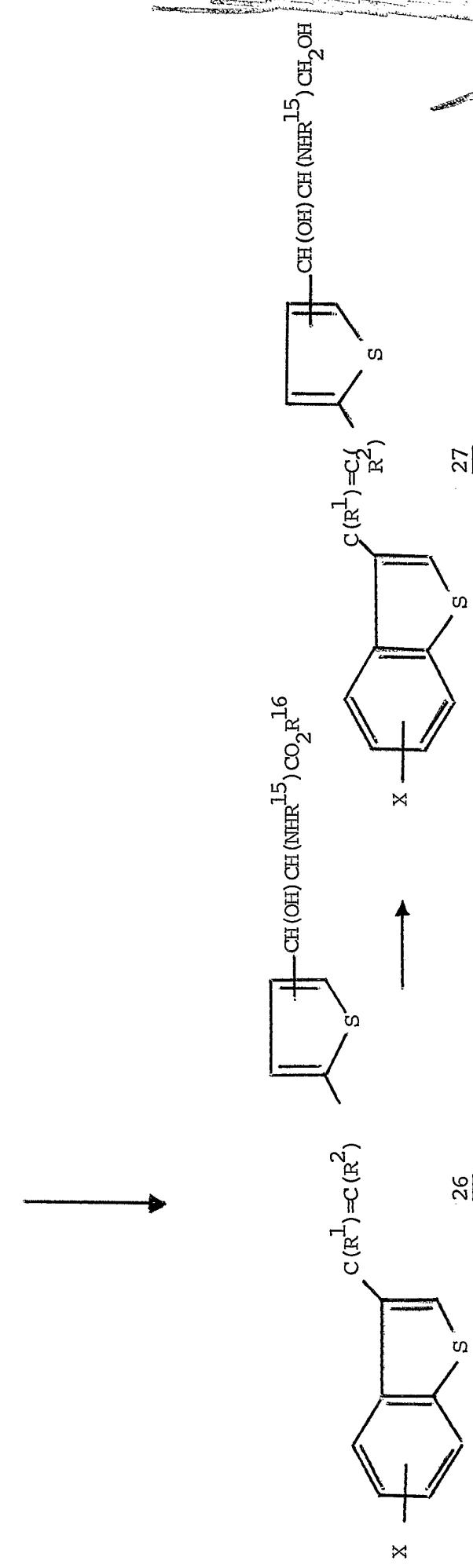
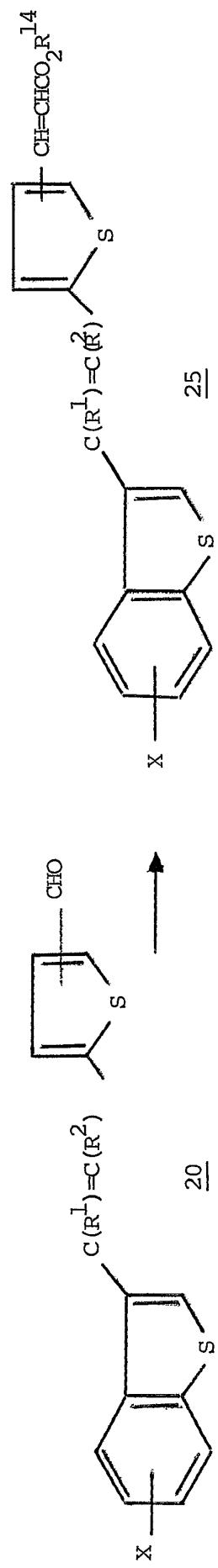
ESQUEMA REACCIÓNAL C



ESQUEMA REACCIÓNAL D

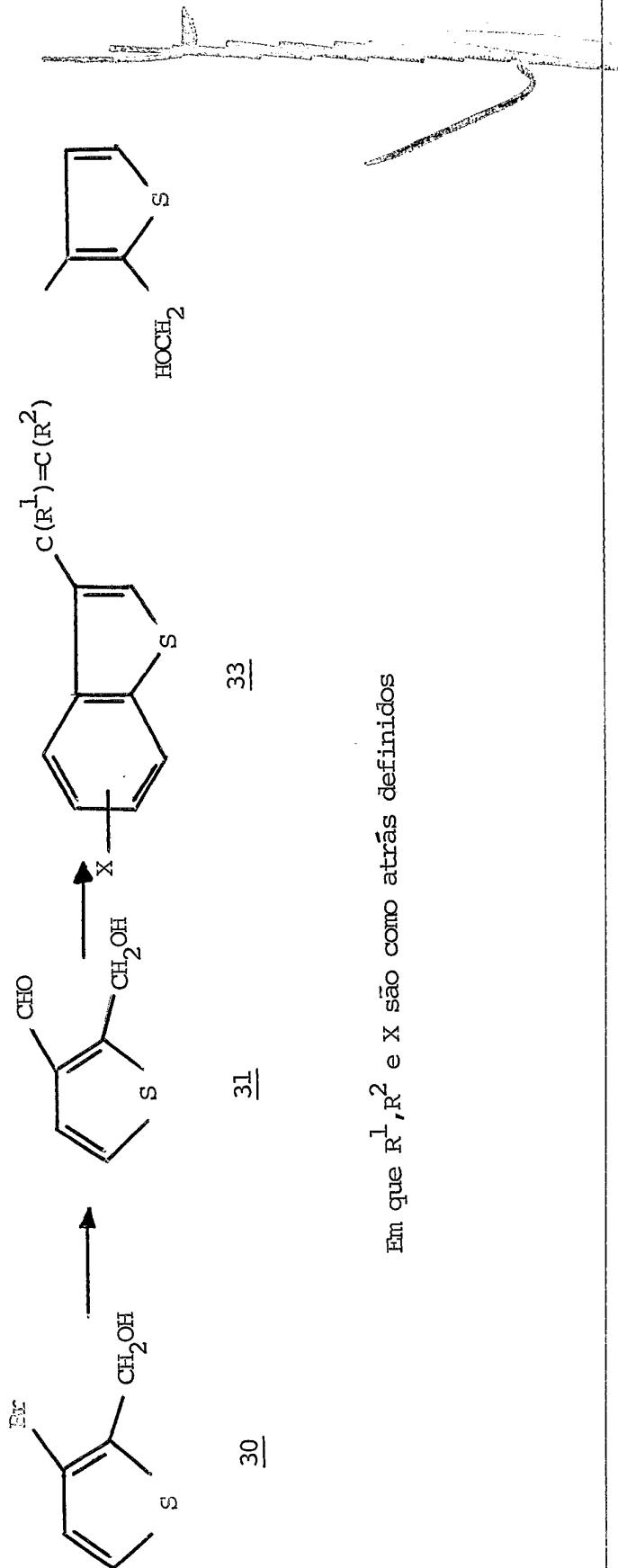


ESQUEMA REACCIÓNAL E



Em que $R^1, R^2, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ e X são como atrás definidos

ESQUEMA REACCIÓNAL F

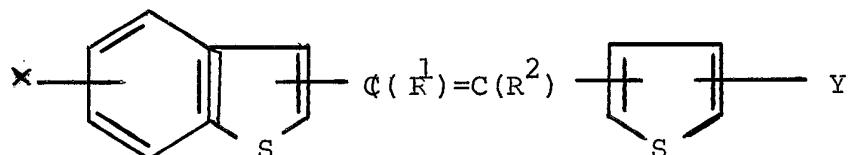


Em que R^1, R^2 e X são como atrás definidos

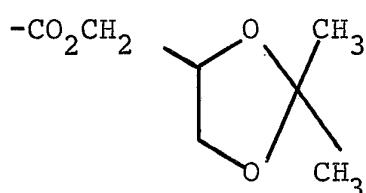
R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1^a -

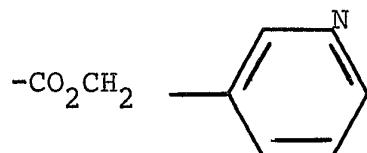
Processo para a preparação de um composto com a fórmula 1



na qual R^1 e R^2 são independentemente hidrogénio ou alquilo inferior, X é hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo, ou trifluorometilo, Y é halogéneo, alquilo inferior, hidroximetilo, formilo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, alcanoiloxi inferiormetilo, (N-alquil inferior-N-hidroxiamino)carbonilo, w-haloalquilo inferior, carboxi-alquilideno inferior, alcoxi inferior-carbonilalquilideno inferior, (N-alquil inferior-N-hidroxiamino)alquilo inferior, (N-cicloalquilo-N-hidroxiamino)carbonilo, (N-cicloalquil-N-hidroxiamino)alquilo inferior, um grupo com a fórmula

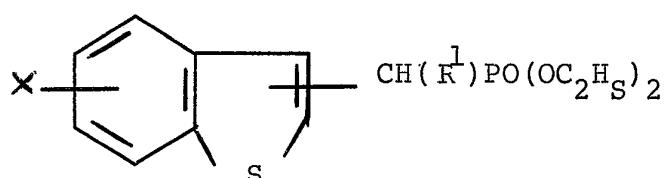


um grupo com a fórmula

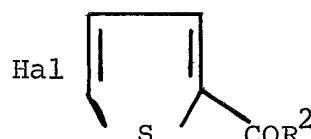


um grupo com a fórmula $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, um grupo com a fórmula $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^3)^4\text{NHCOR}^4$ em que R^3 e R^4 são alquilo inferior, um grupo com a fórmula $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NHCOR}^4$ em que R^4 é alquilo inferior, ou um grupo com a fórmula $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NH}_2$, dos seus isómeros geométricos e ópticos, ou dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, caracterizado por

- a) fazer-se reagir um composto com a fórmula

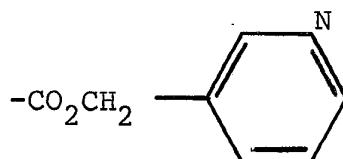
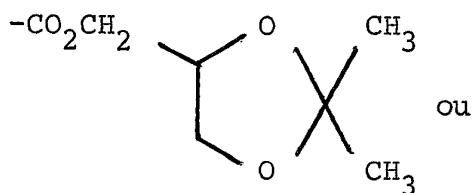


na qual X e R^1 são como atrás definidos e o grupo $\text{CH}(\text{R}^1)\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ está na posição-2 ou -3, com um composto com a fórmula 10



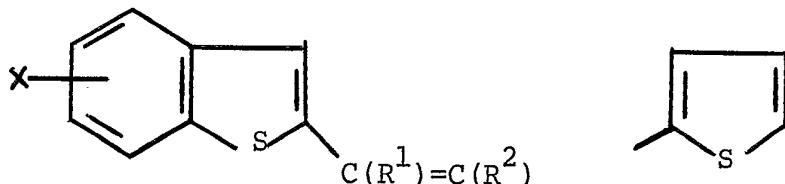
na qual R^2 é como atrás definido e Hal é um átomo de halogéneo, para se obter um composto com a fórmula 1, em que o radical tiofeno está ligado com o resto da molécula na posição-2, X, R^1 e R^2 são como atrás definidos e Y é halogéneo,

- b) converter-se opcionalmente um composto como obtido na fase a) de um modo habitual num composto com a fórmula 1, em que Y é carboxi e converter-se opcionalmente o composto obtido de um modo habitual num composto correspondente com a fórmula 1 em que Y é alcoxi inferior carbonilo ou um grupo com a fórmula
- •
•

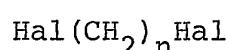


ou no composto correspondente com a fórmula 1 em que Y é (N-alquil inferior-N-hidroxiamino)-carbonilo ou (N-cicloalquil-N-hidroxiamino)-carbonilo, ou

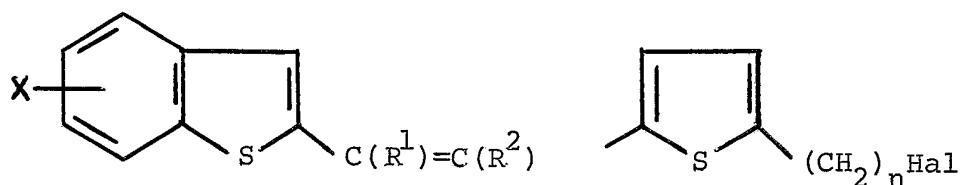
- c) fazer-se reagir um composto com a fórmula 7



na qual X, R^1 e R^2 são como atrás definidos com um aril-lítio, seguido da reacção do intermediário obtido com -w-dihaloalcano com a fórmula 13

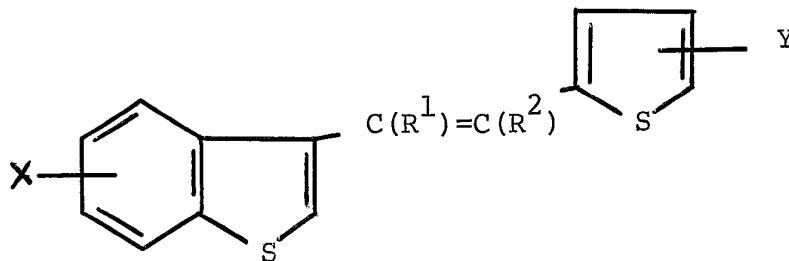


na qual Hal é halogéneo e n é 1 a 6, para se obter um composto com a fórmula 1a



na qual X, R^1 , R^2 , n e Hal são como atrás definidos,

- d) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula



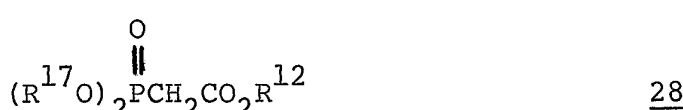
na qual X , R^1 e R^2 são como atrás definidos e Y é halogéneo, com um alquil- ou aril-lítio e alquilar-se o derivado de lítio obtido com um halogeneto de alquilo inferior com a fórmula $R^{11}Hal$, em que R^{11} é alquilo inferior e Hal é iodo ou bromo, para se obter um composto com a fórmula lb em que Y é alquilo inferior,

- e) fazer-se opcionalmente reagir o derivado de lítio como obtido na fase d) anterior, com uma N,N -dialquilformamida com a fórmula 23



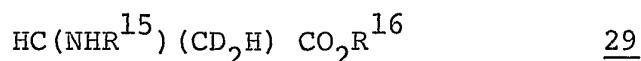
na qual R^{13} é alquilo, para se obter um composto com a fórmula lb, em que Y é formilo,

- f) reduzir-se opcionalmente um composto com a fórmula lb como obtido na fase e) anterior para se obter um composto com a fórmula lb em que Y é hidroximetilo,
 g) acilar-se opcionalmente um composto com a fórmula lb como obtido na fase f) anterior para se obter um composto com a fórmula lb em que Y é alcanoiloxi inferior-metilo,
 h) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula lb em que Y é formilo, com um fosfonato com a fórmula 28



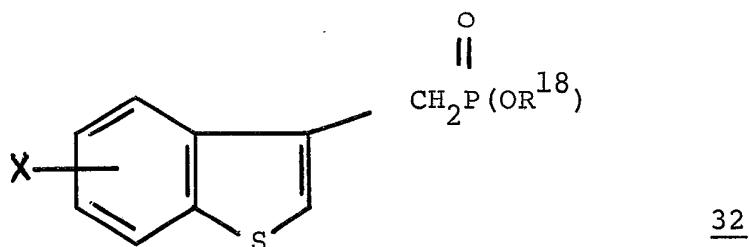
na qual R^{14} e R^{17} são alquilo inferior, para se obter um composto com a fórmula lb, em que Y é o grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{14}$, em que R^{14} é alquilo inferior,

- i) hidrolisar-se opcionalmente um composto com a fórmula lb, como obtido na fase h) anterior para se obter um composto com a fórmula lb em que Y é um grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$,
- j) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula lb em que Y é formilo, com um acilaminomalonato com a fórmula 29,

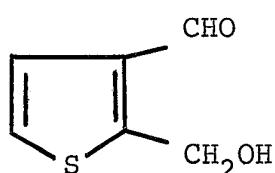


na qual R^{15} é alcanoílo inferior e R^{16} é alquilo inferior, para se obter um composto com a fórmula lb, em que Y é o grupo $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NHR}^{15})\text{CO}_2\text{R}^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são como atrás definidos, e reduzir-se o composto obtido para se obter um composto com a fórmula lb, em que Y é o grupo $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NHR}^{15})\text{CH}_2\text{OH}$, em que R^{15} é alcanoílo inferior.

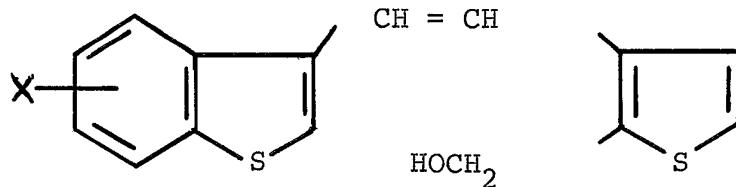
- k) hidrolisar-se opcionalmente um composto com a fórmula lb como obtido na fase j) anterior para se obter um composto com a fórmula lb, em que Y é o grupo $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$,
- l) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula 32



na qual X é como atrás definido e R^{18} é alquilo, com um composto com a fórmula 31



para se obter um composto com a fórmula 1c



na qual X é como atrás definido.

- 2^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter um composto em que R^1 , R^2 e X são hidrogénio.

- 3^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter um composto em que Y é hidroximetilo, carboxialquilideno inferior ou (N-alquil inferior-N-hidroxiamino)carbonilo.

- 4^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter nomeadamente o éster etílico do ácido 3- $\text{C}_2\text{H}_5\text{-2-(benzo- b -tiofen-3-il)etenil-tiofen-2-il-2-propenoíco}$.

- 5^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter nomeadamente o ácido 5- $\text{C}_2\text{H}_5\text{-2-benzo- b -tiofen-3-il)-etenil-tiofeno-2-(N-metil)hidroxamino$.

- 6^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter nomeadamente o 3- $\text{C}_2\text{H}_5\text{-2-(2-hidroximetil-3-tionil)etenil-benzo- b -tiofeno}$.

- 7^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 ca-

racterizado por se obter nomeadamente o ácido $3-\text{C}_5\text{H}_2\text{-C}_2\text{-}(\text{benzo}\text{C}_6\text{H}_3\text{S}-\text{feno}-3\text{-il})\text{etenil-C}_6\text{H}_3\text{S}-\text{feno}-2\text{-il})\text{-2-propenoico}$.

- 8^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter nomeadamente o $3-\text{C}_2\text{-}(\text{5-hidroximetil-2-tienil-C}_6\text{H}_3\text{S}-\text{feno})\text{benzo-C}_6\text{H}_3\text{S}-\text{feno}$.

- 9^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter nomeadamente o éster octílico do ácido $5-\text{C}_2\text{-benzo-C}_6\text{H}_3\text{S}-\text{feno}-3\text{-il})\text{etenil-C}_6\text{H}_3\text{S}-\text{feno}-2\text{-carboxílico}$.

- 10^a -

Processo para a preparação de uma composição farmaceutica com actividade anti-inflamatória caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1 em associação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 16 de Agosto de 1989, sob o número de série 394,690.

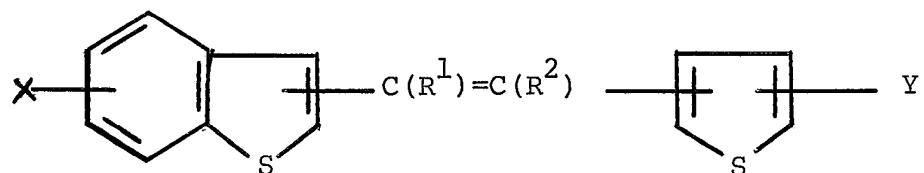
Lisboa, 16 de Agosto de 1990



R E S U M O

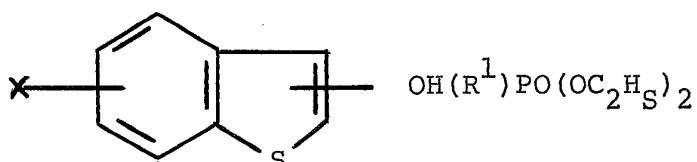
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 1-BENZO***β***TIENIL-2-(TIENIL)ETENOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula 1

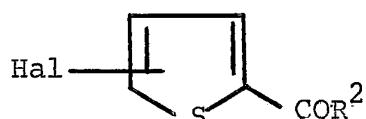


dos seus isómeros geométricos e ópticos, ou dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, que compreende nomeadamente

- a) fazer-se reagir um composto com a fórmula



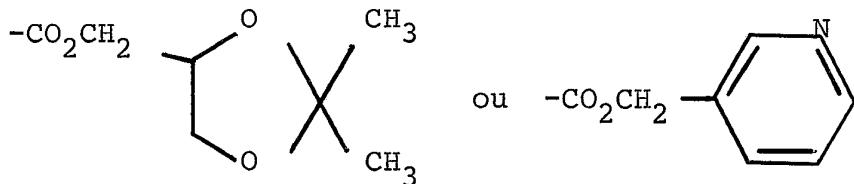
com um composto com a fórmula 10



para se obter um composto com a fórmula 1, em que o radical tiofeno está ligado com o resto da molécula na posição-2,

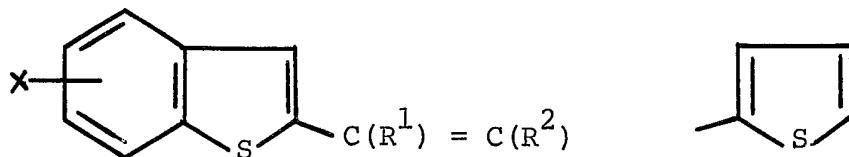
- b) converter-se opcionalmente um composto como obtido na fase a) de um modo habitual num composto com a fórmula 1

em que Y é carboxi e converter-se opcionalmente o composto obtido de um modo habitual num composto correspondente com a fórmula 1 em que Y é alcoxi inferior carbonilo ou um grupo com a fórmula

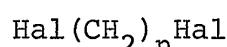


ou no composto correspondente com a fórmula 1 em que Y é (N-alquil inferior-N-hidroxiamino)-carbonilo ou (N-cicloalquil-N-hidroxiamino)-carbonilo, ou

- c) fazer-se reagir um composto com a fórmula 7

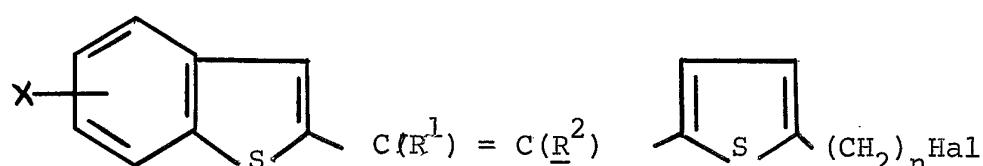


com um aril-lítio, seguido da reacção do intermediário obtido com um α -w-dihaloalcano com a fórmula 13



13

para se obter um composto com a fórmula 1a



•
•
•