

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 816

REQUERENTE: BOEHRINGER INGELHEIM KG, alemã, com sede em
D-6507 Ingelheim/Rhein, República Federal
Alemã.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TIENODIAZEPINAS
E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

INVENTORES: Dr. Karl-Heinz Weber, Dr. Werner Stransky, Dr.
Ulrike Küfner-Mühl, Dr. Hubert Hener, Dr.
Franz Birke e Dr. Wolf-Dietrich Bechtel.

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

República Federal Alemã em 30 de Agosto de 1990, sob o N.º.
P 40 27 470.5.

Descrição referente à patente de invenção de BOEHRINGER INGELHEIM KG, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6507 Ingelheim /Rhein, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Karl-Heinz Weber, Dr. Werner Stransky, Dr. Ulrike Küfner-Mühl, Dr. Hubert Hener, Dr. Franz Birke e Dr. Wolf-Dietrich Bechtel, residentes na República Federal Alemã), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TIENODIAZEPINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CON-TÊM".

Descrição

A presente invenção refere-se a novas amidas heteroazepinoides, ao processo para a sua preparação e à sua utilização em composições farmacêuticas tendo uma actividade antagónica do factor de activação de plaquetas (PAF).

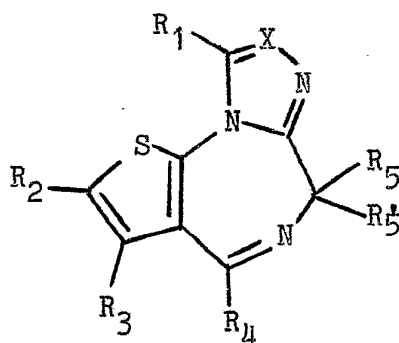
As tienodiazepinas substituídas possuindo uma actividade antagonística de PAF são já conhecidas de numerosas publicações e Pedidos de Patentes, por exemplo os Pedidos de Patente Europeia nºs 176 927, 194 416, 254 245, 230 942, 341 558, 341 559, 368 175 e do Pedido de PCT 89/0922.

Surpreendentemente, descobriu-se agora que as amidas de ácido com uma estrutura definida possuem propriedades farmacológicas.

As novas heteroazepinas correspondem à fórmula geral

I

E.I.



I

na qual

R_1 representa hidrogênio, halogênio, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, de cadeia linear ou ramificada, de preferência metilo, que pode eventualmente estar substituído por hidroxí ou halogênio, um grupo ciclopropilo, um grupo ciclobutilo, um grupo ciclopentilo, um grupo alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada, de preferência metoxi, halogênio, de preferência cloro ou bromo;

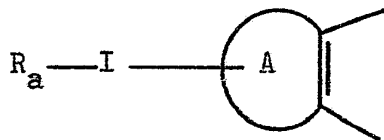
R_2 representa o grupo $-Z-R_a$

Z representa um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo de cadeia linear ou ramificada tendo n átomos de carbono, podendo Z estar eventualmente substituído adicionalmente por um grupo arilo ou adicionalmente por R_a ;

n representa um dos números 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, tal que, quando Z representa um grupo alcenilo ou alcinilo, $n \geq 1$ e de preferência representa 2, 3 e 4;

R_3 representa hidrogênio ou metilo
ou

R_2 e R_3 em conjunto representam um grupo de fórmula geral



na qual

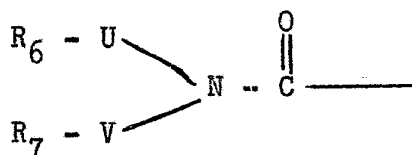
A representa um anel carbocíclico de 5, 6 ou 7 membros, monoin saturado, fundido,

I representa um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo de cadeia linear ou ramificada tendo m átomos de carbono;

m representa os números 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, de preferência

0;

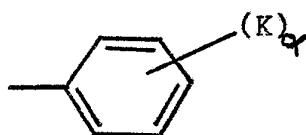
R_a representa um grupo de fórmula geral



na qual

U e V independentemente um do outro, os quais podem ser iguais ou diferentes, podem representar uma ligação simples, um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, de preferência 1 a 3 átomos de carbono, um grupo alcenilo com 2 a 6 átomos de carbono de preferência 2 a 3 átomos de carbono, ou um grupo alcinilo com 2 a 6 átomos de carbono, de preferência 3 a 4 átomos de carbono,

R₆ representa hidrogénio ou um grupo de fórmula

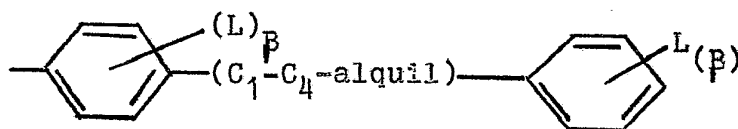


ou cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono ou cicloalcenilo com 5 ou 6 átomos de carbono, eventualmente substituídos;

R₇ representa um grupo de fórmula



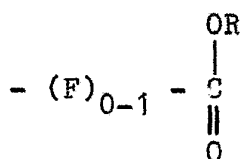
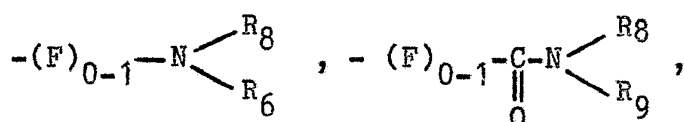
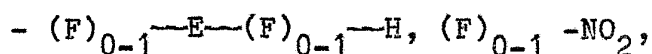
ou



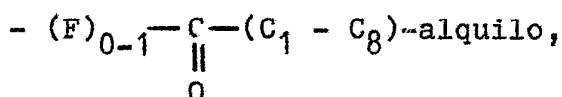
ou cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono ou cicloalcenilo com 5 ou 6 átomos de carbono, eventualmente substituídos;

K e L independentemente um do outro representam hidrogénio, halogéneo, hidroxil, nitro, ciano, trifluormetilo, alquilo de

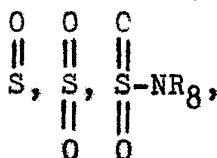
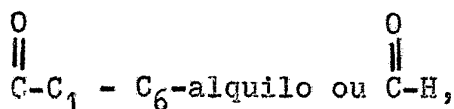
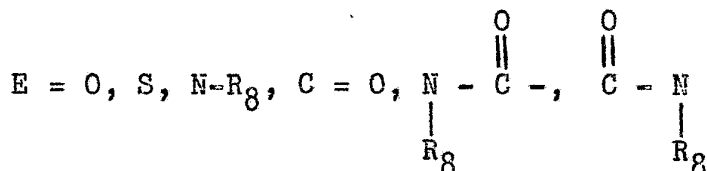
cadeia linear ou ramificada com 1 a 8 átomos de carbono e de preferência com 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente substituído por halogéneo ou hidroxí, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono eventualmente substituído, alcoxi, de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído, com 1 a 8 átomos de carbono e de preferência 1 a 4 átomos de carbono, um grupo de fórmula

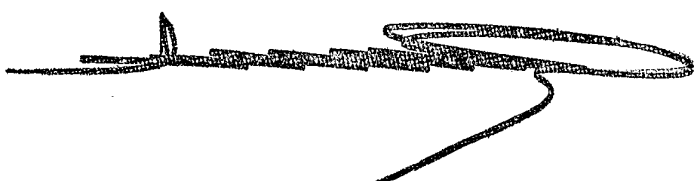


em que R representa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,



de preferência alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, na qual F representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono, de preferência um grupo alquilo com 1 a 2 átomos de carbono,





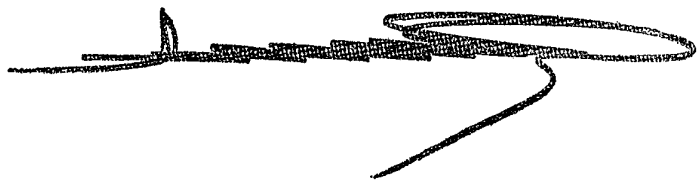
F representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído, com 1 a 8 átomos de carbono, de preferência alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alcenilo eventualmente substituído com 2 a 8 átomos de carbono e de preferência 2 a 4 átomos, um grupo alcinilo eventualmente substituído com 2 a 8 átomos de carbono, de preferência alcinilo com 2 a 4 átomos de carbono;

em que R_8 e R_9 , que podem ser iguais ou diferentes, podem representar hidrogênio, fenilo, fenilo substituído, um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo de cadeias lineares ou ramificadas tendo 1 a 6 átomos de carbono, de preferência 1 a 4 átomos de carbono, e eventualmente substituído por halogêneo, hidroxí, nitro, amino, amino substituído, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, de preferência ciclopropilo, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono e de preferência metoxi;

R_8 e R_9 podem representar um anel heterocíclico de 5, 6 ou 7 membros, saturado ou insaturado, ligado através de um átomo de carbono e eventualmente monossubstituído ou polissubstituído por alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono eventualmente substituído, um grupo cicloalcenilo eventualmente substituído; ou

R_8 e R_9 , se for estruturalmente possível, em conjunto com o átomo de azoto representam um anel de 5, 6 ou 7 membros, saturado ou insaturado, eventualmente monossubstituído ou polissubstituído por grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo cada um 1 a 4 átomos de carbono, e possivelmente contendo azoto, oxigênio ou enxofre como heteroátomos adicionais, podendo simultaneamente cada átomo de azoto adicional estar substituído por um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono, de preferência metilo;

α e β , independentemente um do outro podem representar um dos números 1, 2, 3, 4 ou 5, enquanto que se α ou β forem maiores do que 1, todos os K_s e L_s podem ser iguais, em parte iguais ou diferentes;



R₆ pode representar um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, saturado ou insaturado, ligado através de um átomo de carbono, contendo como heteroátomos azoto, oxigénio ou enxofre - de preferência um anel piridilo, tiofeno ou furano - que pode estar eventualmente monossustituído ou polissustituído por substituintes iguais ou diferentes, por halogéneos, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, halogenoalquilo com 1 a 4 átomos de carbono, de preferência trifluormetilo, nitro, NR₈R₉ ou S-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

R₇ pode representar um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, saturado ou insaturado, ligado através de um átomo de carbono, contendo como heteroátomos azoto, oxigénio ou enxofre - de preferência um grupo piridilo, tiofeno ou furano - que pode estar eventualmente monossustituído ou polissustituído por substituintes iguais ou diferentes, por halogéneos, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, halogenoalquilo com 1 a 4 átomos de carbono, de preferência trifluormetilo, nitro, NR₈R₉ ou S-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

R₄ representa fenilo, podendo o anel fenilo estar monossustituído ou polissustituído, de preferência na posição 2, por metilo, de preferência halogéneo, especialmente cloro ou bromo, nitro, alcoxi, de preferência metoxi e/ou trifluormetilo, ou R₄ pode representar piridilo ou tienilo que podem eventualmente estar substituídos por alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou por halogéneo;

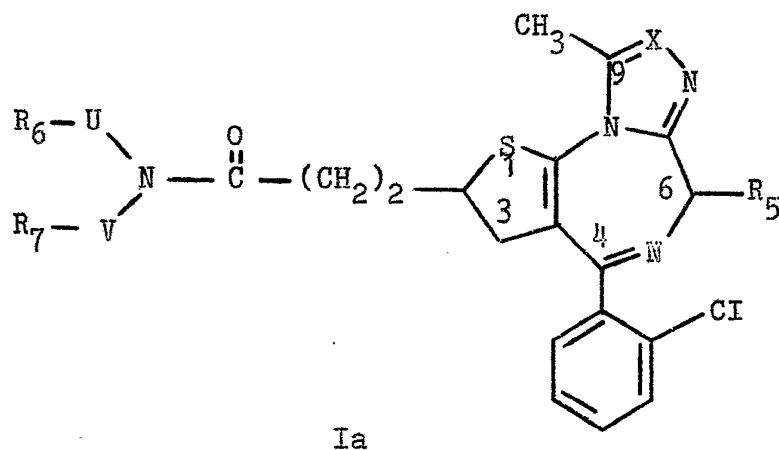
R₅ representa hidrogénio, metilo, trifluormetilo, ciclopropilo e hidroximetilo;

R₅' representa hidrogénio ou metilo;

X representa azoto, C-H, C-CH₃;

eventualmente na forma dos racematos, dos enantiómeros, dos diastereómeros e suas misturas, e eventualmente os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis. [Os átomos de carbono que encerram um centro de assimetria são de-
vante marcados por um asterisco. Nos exemplos os racematos são designados pelo prefixo (+/-)].

Os compostos preferidos são compostos com a fórmula geral Ia



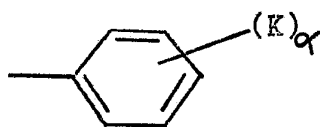
na qual

U representa uma ligação simples, um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono, alcenilo com 3 ou 4 átomos de carbono, alcinilo com 3 ou 4 átomos de carbono;

V representa uma ligação simples, um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono;

R₅ representa hidrogênio ou metilo;

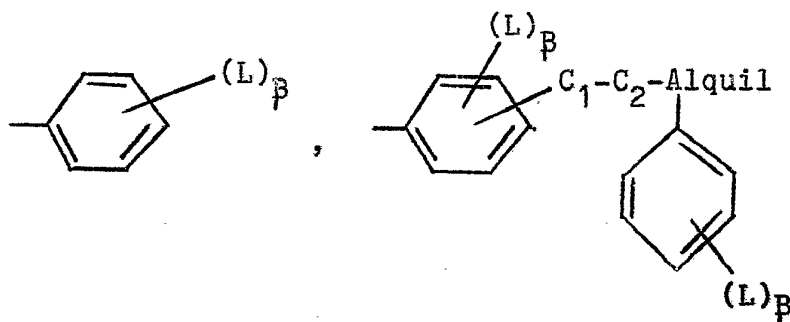
R₆ representa um grupo de fórmula



tal como foi definido anteriormente, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, de preferência hidrogênio;

ou

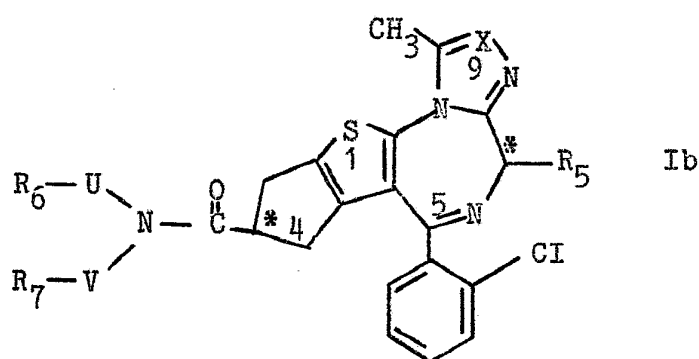
R₇ representa um grupo de fórmula



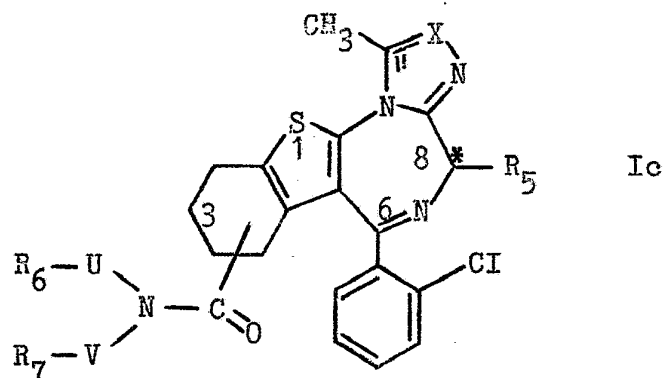
tal como foi definido anteriormente, um grupo piridinilo, um grupo tieno-2-ilo ou um grupo furano-2-ilo e

X pode representar azoto ou CH.

Os compostos preferidos na forma dos seus racematos, particularmente na forma dos seus isómeros opticamente activos de fórmula geral I, possuindo um anel carbocíclico fundido são



e



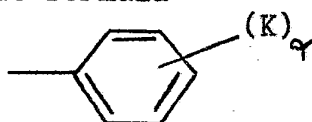
nas quais

U representa uma ligação simples, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcenilo com 3 ou 4 átomos de carbono ou alcinilo com 3 ou 4 átomos de carbono, de cadeias lineares ou ramificadas;

V representa uma ligação simples, alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono;

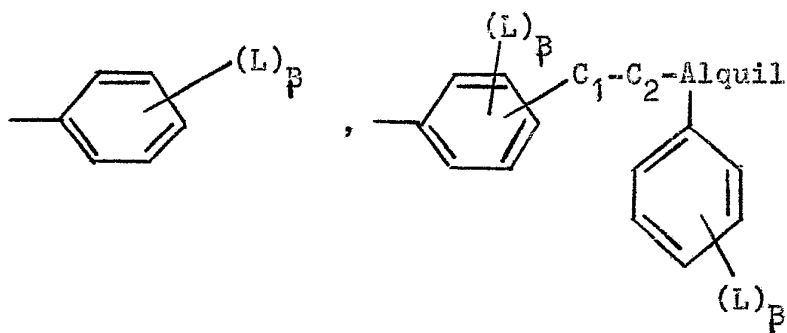
R₅ representa hidrogénio ou metilo;

R₆ representa um grupo de fórmula



tal como foi definida anteriormente, ou ciclopropilo, ciclo-
pentilo, ciclohexilo, de preferência hidrogénio; ou

R₇ representa um grupo de fórmula



tal como foram definidas acima, ou um grupo piridinilo,
tieno-2-ilo ou furano-2-ilo e

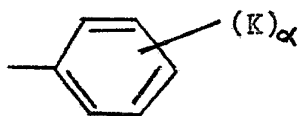
X representa azoto ou CH.

Os compostos particularmente preferidos são os de
fórmulas gerais Ia, Ib e Ic nas quais X representa azoto,

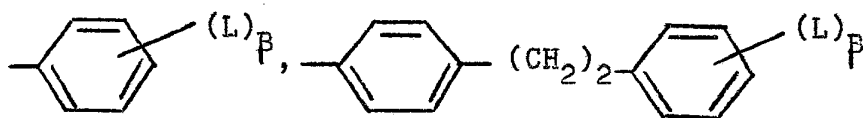
U representa de preferência uma ligação simples ou alquilo com
1 a 4 átomos de carbono, de preferência propilo, alilo, pro-
pargilo;

V representa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, de preferên-
cia metileno;

R₆ representa de preferência hidrogénio, ciclopropilo ou



R₇ representa



K e L independentemente um do outro representam hidrogénio,
alquilo com 1 a 4 átomos de carbono eventualmente substituí-
do por halogénio ou hidroxil, alcenilo com 2 a 4 átomos de
carbono, alcenilo com 2 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano,
hidroxil, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi-alquilo

com 1 a 4 átomos de carbono em cada um dos grupos alquilo, alquilsulfonilo com 1 a 4 átomos de carbono, halogéneo, hidroxialquil-sulfonilo com 1 a 5 átomos de carbono, COO-alquilo, COO-alquilfenilo, possuindo os grupos alquilo destes substituintes 1 a 4 átomos de carbono, cada um, ciclopropilo, SH, S-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono;

α representa 1, 2 ou 3, de preferência 1;

β representa 1, 2 ou 3, de preferência 1; preferivelmente

$(K)_\alpha$ representa hidrogénio, trifluormetilo ou halogéneo e

$(L)_\beta$ representa de preferência hidrogénio, fluor, cloro, bromo, metilo, trifluormetilo, CH_3O_2S , hidroxí,

estando $(K)_\alpha$ e $(L)_\beta$ de preferência dispostos na posição 4 do anel fenilo.

São também particularmente preferidos os S(-)-isómeros de fórmula geral Ib quando R_5 representa hidrogénio.

As misturas dos compostos isómeros ópticos que podem ocorrer durante a síntese podem ser resolvidas nos isómeros ópticos individuais formando diastereómeros e separando-os posteriormente por métodos conhecidos por si, por exemplo por cristalização ou por métodos de separação cromatográficos ou enzimáticos.

A invenção refere-se aos isómeros individuais, às suas misturas e eventualmente aos correspondentes sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis com ácidos orgânicos ou inorgânicos. São preferidos os sais com os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, metanossulfónico, etanossulfónico, toluenossulfónico, benzenossulfónico, láctico, málico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico ou benzoico.

Excepto quando for indicado expressamente o contrário, as definições gerais são entendidas do seguinte modo:

alquilo representa geralmente um grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo 1 a 6 átomos de carbono, o qual pode eventualmente estar substituído por um átomo de halogéneo ou vários átomos de halogéneo, de preferência átomos de fluor, que podem ser iguais ou diferentes, sendo preferidos os grupos



alquilo inferior como grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono.

Excepto quando indicado o contrário, os grupos alquilo preferidos (incluindo os que fazem parte de outros grupos) são metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo e t-butilo.

Alcenilo representa geralmente uma cadeia de hidrocarboneto, linear ou ramificada, com 2 a 6 átomos de carbono e possuindo uma ou mais duplas ligações, de preferência uma, o qual pode eventualmente estar substituído por um átomo de halogéneo ou vários átomos de halogéneo, de preferência fluor, os quais podem ser iguais ou diferentes. É preferido um grupo alcenilo inferior tendo 2 até cerca de 4 átomos de carbono e uma dupla ligação. Os exemplos incluem vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, pentenilo e isopentenilo.

Alcinilo refere-se geralmente a um grupo de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com 2 a 6 átomos de carbono, possuindo uma ou mais triplas ligações, de preferência uma, o qual pode eventualmente estar substituído. É preferido um grupo alcinilo inferior tendo 2 a 4 átomos de carbono e uma ou duas triplas ligações e que está eventualmente substituído por um ou mais átomos de halogéneo que podem ser iguais entre si ou diferentes. Os exemplos incluem etinilo, propargilo e 2-butinilo.

Cicloalquilo representa geralmente um grupo de hidrocarboneto cíclico, saturado ou insaturado, possuindo 3 a 6 átomos de carbono, o qual pode eventualmente estar substituído por um ou mais átomos de halogéneo, um grupo hidroxil ou um grupo alquilo, de preferência metilo, sendo os substituintes iguais ou diferentes. Os exemplos incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo. Os grupos fenilo podem estar substituídos, por exemplo, por um ou mais grupos alquilo e alcoxi inferiores, nitro ou amino, e/ou por um ou mais átomos de halogéneo (os substituintes podem ser iguais ou diferentes).

Um grupo fenilo substituído pode por exemplo trans-

portar também um ou mais dos seguintes substituintes: alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, halogéneo, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluormetilo, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, ciano, NO_2 , COH , COOH , COO -alquilo com 1 a 4 átomos de carbono no grupo alquilo, ciclopropilo, hidroxí, SH , S -alquilo com 1 a 4 átomos de carbono e hidroximetilo.

Os exemplos de grupos fenilo substituídos são os seguintes:

3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-fluorfenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-fluorfenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-etilfenilo, 4-propilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-butilfenilo, 4-t-butilfenilo, 4-isobutilfenilo, 4-pentilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-trifluormetilfenilo, 3-trifluormetilfenilo, 4-trifluormetilfenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-propoxifenilo, 4-butoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo e 3,4,5-trimetoxifenilo.

Alcoxi refere-se geralmente a um grupo de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com 1 a 18 átomos de carbono ligado através de um átomo de oxigénio. É preferido um grupo alcoxi inferior tendo 1 até cerca de 6 átomos de carbono. É particularmente preferido um grupo alcoxi possuindo 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos incluem metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi, heptoxi, isoheptoxi, octoxi ou isooctoxi.

Excepto quando indicado expressamente o contrário, o número de átomos de carbono mencionado refere-se ao comprimento da cadeia de alquilo, alcenilo ou alcínilo.

São particularmente preferidos os anéis A de 6 membros, fundidos, nos quais a cadeia lateral $-\text{I}-\text{R}_a$ está substituída na posição 3 ou 4 da heteroazepina, ou os anéis A de 5 membros, fundidos, nos quais a cadeia lateral $-\text{Z}-\text{R}_a$ está substituída na posição 3 da heteroazepina.

A definição de um grupo heterocíclico no âmbito da presente invenção refere-se geralmente a um anel de 5 até 7 membros que pode conter oxigénio, enxofre e/ou azoto como hete-



roátomos e sobre os quais pode estar fundido outro anel aromático, de preferência fenilo. São preferidos aneis aromáticos de 5 e 6 membros contendo um átomo de oxigénio, de enxofre e/ou até 2 átomos de azoto, por exemplo os aneis tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, pirazolilo e indolilo.

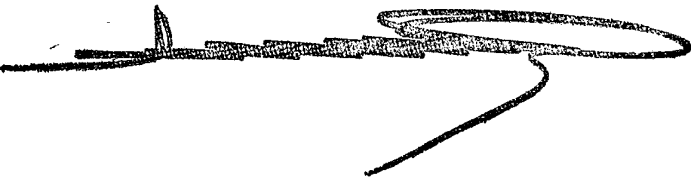
O grupo heterocíclico pode estar substituído por halogéneo, hidroxí e/ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono.

Os exemplos de aneis de 5, 6 ou 7 membros heterocíclicos, saturados ou insaturados, eventualmente substituídos, ou de grupos heteroarilo são:

pirrol, pirrolina, pirrolidina, 2-metilpirrolidina, 3-metilpirrolidina, piperidina (eventualmente monossubstituída ou polissubstituída por alquilo com 1 a 4 átomos de carbono) piperazina, N-metilpiperazina, N-etilpiperazina, N-n-propilpiperazina, N-benzilpiperazina, morfolina, tiomorfolina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, pirazol, pirazolina, pirazolidina, triazina, 1,2,3,4-tetrazina, 1,2,3,5-tetrazina, 1,2,4,5-tetrazina, podendo os grupos heterocíclicos mencionados acima estar substituídos por alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, de preferência metilo.

Os exemplos de grupos heterocíclicos que podem estar ligados através de um átomo de carbono incluem tiofeno, 2-metiltiofeno, furano, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, 2-hidroximetilfurano, α -pirano, γ -pirano, 1,3-dioxolano, 1,2-oxatolano, 1,2-oxatiepiano, tetrahidropirano, tiolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditolano, 1,3-ditioleno, podendo o grupo heterocíclico estar substituído por alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono ou halogéneo.

Como se sabe, o factor de activação de plaquetas (PAF) é o fosfolípido acetil-gliceril-éter-fosforil-colina (AGEPC), que é conhecido como um potente mediador de lípidos libertado por células animais e humanas próinflamatórias. Estas células incluem principalmente granulócitos basófilos e neutró-



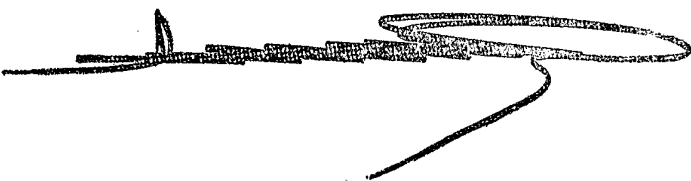
filos, macrofagos (do sangue e tecidos) e plaquetas, que participam em reacções de inflamação.

Em experiências farmacológicas o PAF apresenta broncoconstrição, uma redução da pressão sanguínea, indução da agregação das plaquetas e uma acção próinflamatória.

Estas acções do PAF, detectáveis experimentalmente, indicam directa ou indirectamente possíveis funções deste mediador em anafilaxia, na patofisiologia da asma brônquica e na generalidade em inflamações.

Os antagonistas de PAF são necessários por um lado, para clarificar posteriores funções patofisiológicas deste mediador nos animais e no homem e, por outro lado, para tratar estados patológicos e doenças nas quais participa o PAF. Os exemplos das indicações de um antagonista de PAF são processos de inflamação da árvore tracobronquial (bronquite aguda e crónica, asma brônquica) ou dos rins (glomerulonefrite) ou das articulações (doenças reumáticas) estados anafiláticos, alergias e inflamações na região das mucosas e pele (por exemplo, psoríase) e estados de choque causados por sépsia, endotoxinas ou queimaduras. Outras indicações importantes para um antagonista de PAF são lesões e inflamações na região das mucosas gástrica e intestinal, tais como por exemplo gastrite, úlceras pépticas em geral, mas em particular úlceras gástricas e úlceras duodenais.

Os compostos de acordo com a invenção são ainda apropriados para o tratamento das seguintes diagnoses: doenças pulmonares obstructivas, tais como por exemplo hiperreactividade brônquica, doenças inflamatórias do tracto pulmonar, tais como por exemplo bronquite crónica; doenças cardiovasculares, tais como por exemplo politraumas, anafilaxia, arterioesclerose, doenças intestinais inflamatórias, EPE-gestose (edema-proteinúria-hipertensão), doenças da circulação extracorporal, doenças isquémicas, doenças inflamatórias e imunológicas, imunomodulação para transplantes de tecidos estranhos, imunomodulação para leucemias, a proliferação de metástases, por exemplo com neoplasia brônquica, e doenças do sistema nervoso central, tais



como por exemplo enxaqueca, agorafobia (distúrbios de pânico) e adicionalmente os compostos de acordo com a invenção provaram ser citoprotectivos e organoprotectivos, por exemplo para neuroprotecção, por exemplo nos casos de cirrose do fígado, DIC (coagulação intravascular disseminada);

efeitos colaterais de terapia medicamentosa, por exemplo reacções circulatórias anafilactoides, incidentes de contraste médio, efeitos colaterais da terapia de tumores; síndrome urémico-hemolítico; incompatibilidades com transfusões sanguíneas; síncope hepática fulminante (intoxicação por tetracloreto de carbono), intoxicação por Amanita phalloides (intoxicação de cabeça morta); cirrose biliar primária, sintomas de doenças parasíticas (por exemplo doenças causadas por vermes); doenças autoimunes.

As indicações que se seguem revestem-se também de interesse: função imune no caso de SIDA, diabetes, diabetes juvenil, retinopatia diabética, choque politraumático, choque hemorrágico, sistema nervoso central: isquémia, esclerose múltipla, enxaqueca, colite ulcerosa, doença de Crohn, psoríase, pressão pulmonar alta e insuficiência cardíaca isquémica crónica. Os antagonistas de PAF de fórmula geral I são igualmente apropriados para o tratamento de alterações patológicas nos gases sanguíneos, tais como por exemplo acidose respiratória, alcalose metabólica. Os antagonistas de PAF podem ser utilizados em combinação com anticolinérgicos para melhorar os valores de gases do sangue nos casos de intoxicação por fosfatos. Sabe-se que os antagonistas de PAF, por si sós - ou em combinação com compostos imunossupressivos (por exemplo ciclosporinas) - podem ser utilizados para o tratamento de doenças autoimunes e nos casos de transplantações.

É também proposta a utilização de antagonistas de PAF em combinação com antihistaminas. No que se refere à definição de antihistaminas, faz-se referência ao conteúdo do Pedido de Patente Europeia 345 731 e EP 35 749 (epinastina). É particularmente preferida a combinação do composto do exemplo 18 e epinastina. Sabe-se também que os antagonistas de PAF em combinação com β_2 -miméticos podem ser utilizados para o tratamento



de asma brônquica. É também vantajosa a combinação de antagonistas de PAF com TNF.

Interação associada a PAF com hormonas de tecidos (hormonas autocoides) linfoquinas e outros mediadores.

As novas heteroazepinas são antagonistas de PAF muito potentes e são superiores a outros antagonistas de PAF diazepinoides conhecidos, de acordo com os seguintes critérios:

- há uma total dissociação entre o antagonismo de PAF e os efeitos mediados ao receptor de benzodiazepina;
- afinidade de ligação superior com o receptor de PAF em plaquetas humanas lavadas, e estas exibem uma maior inibição da agregação de plaquetas induzida por PAF;
- inibem adicionalmente, de forma superior, a broncoconstrição induzida por PAF (30 ng/kg x minuto) após administração oral e parentérica a cobaias, em combinação com um tempo de acção muito prolongado (mais do que 15 horas após administração oral a cobaias).

O quadro seguinte mostra alguns dos compostos seleccionados com os valores associados de inibição da agregação de plaquetas induzida por PAF.

Exemplo	agregação de plaquetas induzida por PAF (μmol)
2	0.049
6	0.023
7	0.084
10	0.037

Metodologia

Tomaram-se amostras de sangue de 200 ml a partir de uma veia não obstruída, com auxílio de uma seringa de plástico contendo solução de citrato de sódio a 3,8%, de dadores do sexo masculino e feminino saudáveis, com idades compreendidas entre 18 e 35 anos, que não tinham tomado quaisquer medicamentos (aspirina ou outros antiinflamatórios não esteroides) durante vá-



rios dias antes da recolha do sangue. A relação entre solução de citrato de sódio: sangue era de 1:9. O sangue com citrato foi centrifugado em tubos de plástico a 150 x g (=1200 rpr) à temperatura ambiente durante 20 minutos (centrífuga de bancada Heraeus Christ 124).

A agregação das plaquetas foi medida in vitro pelo método de Born e Cross (1963), adicionando-se um indutor de agregação (PAF) ao TRP, mantendo-se simultaneamente uma agitação constante. Para a medição introduziram-se 0,8 ml de TRP e 0,2 ml de solução de Tyrode modificada (ver adiante) em células de plástico de 1 ml, cada uma das quais continham um pequeno pino metálico (agitador, 1000 rpm). A substância ensaiada foi adicionada num volume de 10 µl durante 2 a 3 minutos antes de se induzir a agregação. Utilizou-se como dissolvente ou sulfóxido de dimetilo e água, ou uma solução de ácido clorídrico diluída. Os lotes de controle continham o correspondente volume destes dissolventes. Depois de se registar a absorção inicial (2-3 minutos) induziu-se a agregação, Introduziu-se PAF (5×10^{-8} M; Bachem Feinchemikalien) na célula num volume de 10 µl.

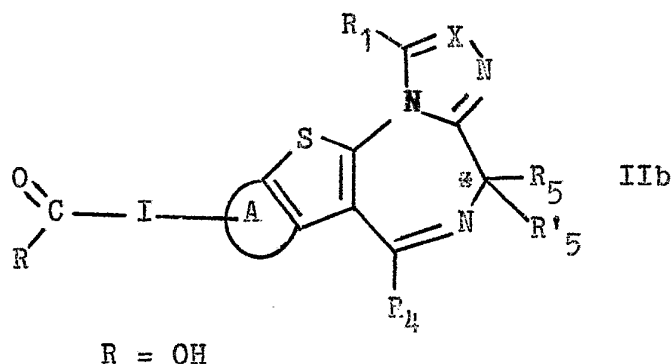
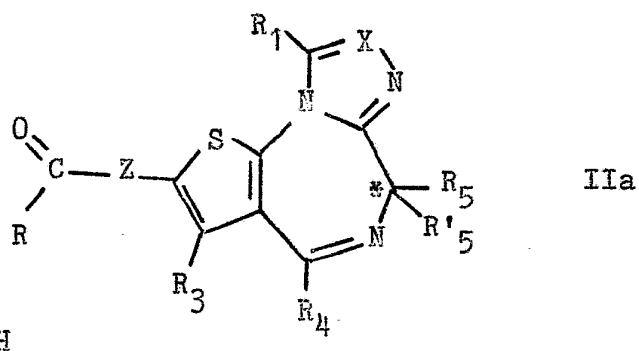
A solução de Tyrode modificada tinha a seguinte composição: 136.9 mM NaCl; 2.68 mM KCl; 0.5 mM $MgCl_2$; 1.8 mM $CaCl_2$; 0.42 mM NaH_2PO_4 ; 5.55 mM glucose e 11.9 mM $NaHCO_3$.

Para se avaliarem os efeitos da substância utilizou-se o máximo da primeira onda de agregação. O máximo de absorção induzido pelo indutor de agregação (=máximo de agregação = 100%) foi passado simultaneamente num ensaio paralelo (no segundo canal do agregómetro) para cada lote ensaiado e foi utilizado como valor de 100%. Os valores de agregação obtidos sob a acção da substância ensaiada foram avaliados em percentagem do valor de controle (lote).

Traçaram-se as curvas concentração/efeito com uma dimensão de amostra casual de, em cada caso, $n = 4$, com auxílio deste método e calcularam-se os valores IC_{50} (concentração a 50% de inibição da agregação).

Os novos compostos podem ser obtidos de forma convencional a partir dos correspondentes ácidos 2-carboxílicos de

fórmula geral



nas quais os grupos R são definidos como anteriormente, por exemplo

- por reacção com uma correspondente amina na presença de uma carbodiimida ou carbonildiimidazol,
- por conversão do ácido livre num halogeneto de acilo ou anidrido do ácido, e fazendo reagir subsequentemente este com uma correspondente amina.

A reacção do ácido livre com a amina é realizada na presença de uma carbodiimida por exemplo ciclohexilcarbodiimida, eventualmente com auxílio de hidrobenzotriazol ou utilizando carbonildiimidazol num dissolvente inerte, tal como dimetilformamida, tetrahydrofurano, dioxano, etc, a temperaturas compreendidas entre 0°C e o ponto de ebulição da mistura reactiva.

Quando se faz reagir a amina com um halogeneto de acilo ou o anidrido de ácido, promove-se esta reacção da amida com o halogeneto de acilo ou o anidrido de ácido num dissolven-

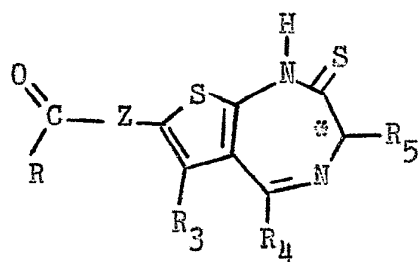
te inerte, tal como dimetilformamida, tetrahydrofurano, dioxano ou um hidrocarboneto apropriado, tal como benzeno ou tolueno, a temperaturas compreendidas entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição da mistura reactiva, eventualmente com adição de um agente de fixação de ácidos, tal como carbonato de sódio, bicarbonato de sódio ou uma base orgânica terciária, por exemplo piridina ou trietilamina.

O halogeneto de acilo ou o anidrido de ácido são obtidos a partir do ácido livre de forma habitual, por exemplo fazendo-se reagir o ácido com um halogeneto de tionilo ou com um oxihalogeneto fosforoso, ou fazendo reagir um sal de metal alcalino do ácido com cloreto de acetilo ou com cloreto do ácido clorofórmio.

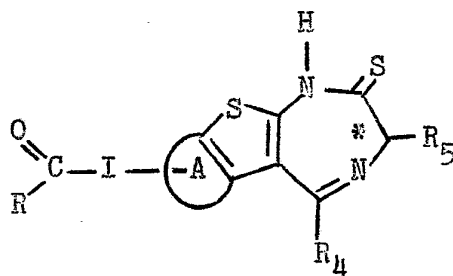
Os compostos de acordo com a invenção podem ser preparados analogamente de acordo com a técnica corrente.

Os ésteres de ácidos carboxílicos apropriados de fórmula geral II, $R=COO$ -alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, são sintetizados de acordo com a Patente Europeia 194 416 e os Pedidos de Patente Europeia 230 942 e 254 245, e podem ser subsequentemente saponificados para formar o ácido carboxílico de harmonia com as reacções seguintes.

Partindo-se das diazepinotionas convenientemente substituídas de fórmula geral IIIa ou IIIb - em que no caso do composto IIIb a actividade óptica pode eventualmente ser produzida no centro quirático do anel carbocíclico de 5 ou 6 membros de acordo com o Pedido de Patente Alemã DE 3 909 012.4 ou o correspondente Pedido de Patente Europeia, pedido nº 90 104 890.0, ou no anel diazepina -



IIIa



IIIb

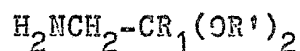
nas quais R , R_3 , R_4 , R_5 , A , I e Z são definidos como na fórmula II anterior, os ésteres de ácidos carboxílicos de fórmulas gerais IIIa e IIIb (R = alquilo) são obtidos do seguinte modo

A) se X representar azoto

- a) pela reacção com uma hidrazida de ácido de fórmula geral $R_1\text{-CONHNH}_2$,
- b) ou pela conversão com hidrazina no correspondente composto de hidrazino e a subsequente reacção com um halogeneto de acilo de fórmula geral $R_1\text{-CO-Hal}$, ou com um ortoéster de fórmula geral $R_1\text{-C(OR')}_3$ em que R' representa um grupo alquilo inferior, ou

B) se X representar C-H ou C-alquilo

- a) pela reacção com um aminoalcino de fórmula geral $R'_1\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-NH}_2$, na qual R'_1 representa hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, ou
- b) pela reacção com um α -aminoaldeído-alquilacetal ou um α -aminocetona-alquilcetal de fórmula geral



na qual R_1 representa hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono e R' representa um grupo alquilo inferior.

Subsequentemente, se desejado, os compostos do tipo I nos quais R_1 representa hidrogénio podem ser submetidos a reacção na presença de uma base com um agente de halogenação, tal como cloro ou bromo, para se obter um composto de fórmula geral I na qual R_1 representa halogéneo, por exemplo cloro ou bromo.

Subsequentemente, se desejado, o composto de halogéneo pode ser convertido num composto de fórmula geral I na qual R_1 representa alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono pela reacção com o correspondente alcóxido.

A reacção da tiona III com uma hidrazina de ácido de acordo com o processo a) é realizada num dissolvente orgânico inerte, por exemplo dioxano, dimetilformamida, tetrahydrofurano



ou um hidrocarboneto apropriado, tal como benzeno ou tolueno, a temperaturas compreendidas entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição da mistura reactiva. Os produtos finais são isolados por métodos conhecidos, por exemplo por cristalização.

A reacção da tiona de fórmula III com hidrazina de acordo com o processo b) é realizada num dissolvente orgânico inerte, tal como tetrahidrofurano, dioxano, hidrocarbonetos halogenados como por exemplo cloreto de metileno, hidrocarbonetos apropriados, a temperaturas compreendidas desde a temperatura ambiente até ao ponto de ebulição da mistura reactiva.

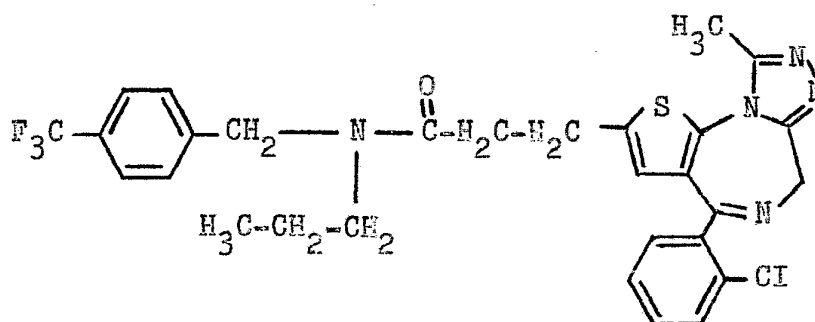
As hidrazino-1,4-diazepinas resultantes podem ser isoladas por métodos convencionais ou utilizadas directamente para as reacções seguintes.

A reacção posterior com um halogeneto de acilo ou um ortoéster é realizada num dissolvente orgânico inerte, por exemplo hidrocarbonetos halogenados ou ésteres cíclicos ou alifáticos, mas também pode ser realizada directamente em substância. O produto final Ia é isolado por métodos conhecidos, tais como cristalização.

Se a actividade óptica não for produzida a partir de precursores de síntese de acordo com o Pedido de Patente Alemã DE 3 909 012.4, os compostos finais também podem ser resolvidos nos seus enantiómeros por métodos de separação conhecidos por si. Isto também pode ser aplicável aos ácidos quirálicos apropriados.

Exemplo 1

Propil-(4-trifluormetilbenzil)-amida do ácido 4-(2-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4] triazol[4,3-a][1,4]diazepino-2-(2-etil)-carboxílico



4,6 g (0,068 mol) de imidazol são dissolvidos em 50 ml de cloreto de metileno e adicionam-se-lhes lentamente 2 g (1,2 ml) de cloreto de tionilo. Seguidamente, durante um período de 10 a 15 minutos a 15 a 20°C, adicionam-se à solução 6,5 g (0,017 mol) de ácido 4-(2-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,4]diazepino-2-(2-etil)-carboxílico [W. D. Bechtel e K. H. Weber, J. Pharmac. Sci. 74 (1985) 1265] e a mistura é agitada por mais 15 a 20 minutos. Adicionam-se 3,6 g (0,017 mol) de N-propil-(4-trifluormetilbenzil)-amina à imidazolida resultante e a mistura é agitada durante uma hora. A mistura reactiva é diluída com 100 ml de cloreto de metileno e é extraída duas vezes com 50 ml de água. A partir da fase em cloreto de metileno seca, após evaporação, obtém-se um óleo que cristaliza quando se adiciona éter.

Rendimento 5,8 g; ponto de fusão 182-183°C,

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.62-7.14 (8H, m, aril-H); 6.45, 6.39 (1H, 2s, tiofeno-H); 4.92 (2H, s, anel-7-CH₂); 4.64, 4.56 (2H, 2s, N-CH₂-aril); 3.42-3.06 (4H, m, CH₂-tiofeno; N-CH₂CH₂CH₃); 2.74, 2.59 (2H, 2t, J = 6Hz, CH₂-C=O); 2.69 (3H, s, CH₃-triazol); 1.52 (2H, m, N-CH₂CH₂-CH₃); 0.87 (3H, m, N-CH₂CH₂CH₃).

A N-propil-N-(4-trifluormetil)-benzilamina é preparada do seguinte modo:

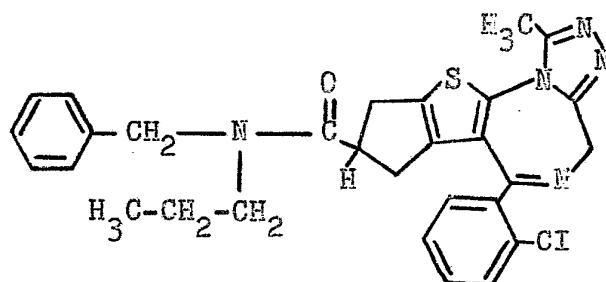
10 g (0,057 moles) de 4-trifluormetilbenzaldeído são adicionados gota a gota a 3,8 g (0,065 mol) de propilamina em 100 ml de etanol, agitando-se sempre e arrefecendo-se com gelo. A mistura é agitada durante 1 hora à temperatura ambiente, é arrefecida com gelo novamente e adicionam-se gradualmente 1,4 g (0,036 mol) de borohidreto de sódio a 10 até 15°C. A mistura é depois agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente e em seguida 1

hora a 35-40°C. Ajusta-se o pH a um valor de 5 utilizando ácido clorídrico 2N e o álcool é depois eliminado por destilação em vácuo. Adiciona-se amônia diluída ao resíduo até reação nitidamente alcalina e a amina é depois extraída por várias vezes com acetato de etilo. Depois da secagem e evaporação o resíduo é destilado em vácuo ($p_{0,15}:63^{\circ}\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.49$ (4H, m, aril-H); 3.84 (2H, 2s, N-CH₂-aril); 2.59 (2H, t, J=6Hz, N-CH₂CH₂-CH₃); 1.54 (2H, m, N-CH₂CH₂CH₃); 1.46 (1H, s, largo, NH); 0.93 (3H, t, J=6Hz, N-CH₂CH₂-CH₃).

Exemplo 2

S(-)-3-(benzilpropilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina



1,5 g (0,0038 mol) de S(-)-3-carboxi-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina [Pedido de Patente Alemã 3 909 012.4 ou Pedido de Patente Europeia nº 90 104 090.0] são dissolvidos ou postos em suspensão em 20 ml de dimetilformamida e a 0 até 10°C adicionam-se 0,6 g (0,004 mol) de N-propilbenzilamina, 0,61 g de hidroxibenzotriazol e 0,91 g de dicitclohexilcarbodiimida. A mistura é agitada durante 8 horas a esta temperatura, deixa-se repousar por uma noite em frigorífico e em seguida a ureia que precipita é removida por filtração sob vácuo. O filtrado é diluído com 50 ml de acetato de etilo e é extraído com 20 ml de água, em seguida seca-se, filtra-se e evapora-se em vácuo. O resíduo é tomado em cloreto de metileno, é lavado com solução de bicarbonato de sódio, é seco e evaporado uma vez mais. Depois da filtração por uma coluna de sílica-gel (elução com cloreto de meti-

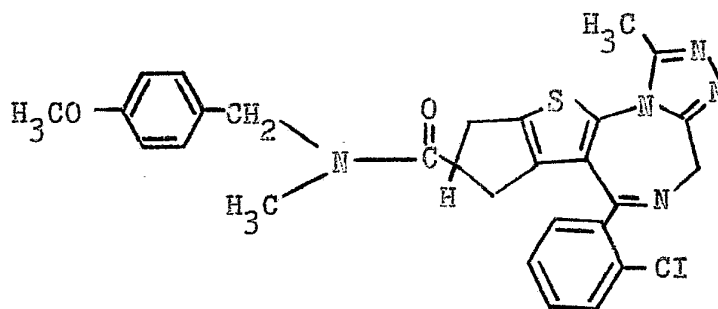
leno/metanol 98:2), evaporação do eluido e recristalização em isopropanol, obtêm-se 1,8 g de cristais, ponto de fusão 128-130°C, $[\alpha]_D^{20} = -20,9^\circ$ (1%, metanol).

A pureza óptica do composto de título é determinada por cromatografia de HPLC numa coluna de poliamida quirállica e é pelo menos de 99%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.45-6.97 (9H, m, aril-H); 4.90 (2H, s, largo, anel CH_2 -7), 4.56, 4.59 (2H, sistema-2-AB, N-CH_2 -aril); 3.88-2.98 (5H, m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$; CH-C=O ; tiofeno CH_2 -2); 2.70; 2.68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2.55-1.90 (2H, m, tiofeno- CH_2 -3); 1.52 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Exemplo 3

(+/-)-3-(4-(metoxibenzil)-metilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a]-[1,4]diazepina



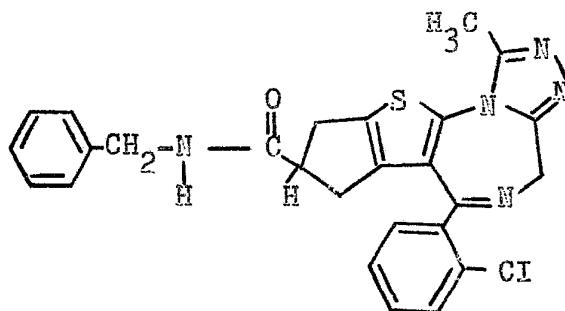
1,5 g (0,0038 mol) de 3-carboxi-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina racêmica são adicionados a 0,5 g de cloreto de tionilo diluído com 50 ml de cloreto de metileno e a mistura é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. Mantendo-se simultaneamente o arrefecimento com gelo adiciona-se quantidade suficiente de 4-metoxibenzilmetilamina de modo a obter-se um pH de 6. A mistura é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, é extraída por duas vezes com 20 ml de água, a fase orgânica é seca, o dissolvente é eliminado por destilação e procede-se à cromatografia através de sílica-gel. Obtêm-se 1,6 g do composto de título.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6); δ = 7.45 - 6.78 (8H, m, aril-H); 4.80 (2H, sistema-AB, anel- CH_2 -7); 4.39 (2H, s, N- CH_2 -aril); 3.87 (1H, m, CH-C=O); 3.75 (3H, s, OCH_3); 3.15 (2H, m, CH_2 -2); 2.79 (3H, s, N- CH_3); 2.59 (3H, s, CH_3 -triazol); 2.19 (2H, m, CH_2 -4).

Os compostos enumerados a seguir podem ser obtidos de modo análogo:

Exemplo 4

S(-)-3-(benzilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina

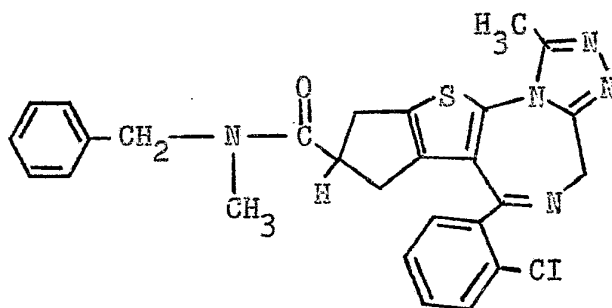


$[\alpha]_D = -37.4$ (1%, metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.47-7.14 (9H, m, aril-H); 5.89 (1H, 7, J=5Hz, NH); 4.88 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7), 4.40 (2H, m, CH_2 -aril); 3.43-3.09 (3H, m, O=C-CH- CH_2); 2.68 (3H, s, CH_3 -triazol); 2.50-2.06c(2H, m, anel CH_2 -4-5).

Exemplo 5

S(-)-3-(benzilmetilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

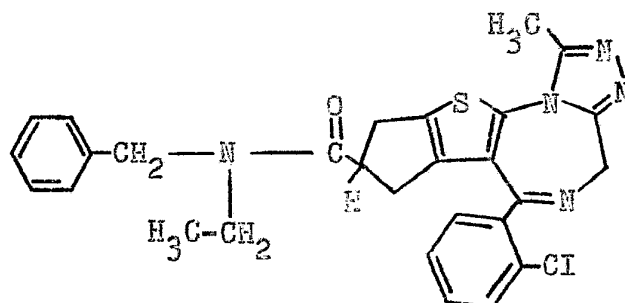


$[\alpha]_D = -31.4$ (1%, metanol); p.f.: 202 - 204°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 7.47-7.06$ (9H, m, aril-H); 4.80 (2H, sistema-AB, anel- CH_2 -7), 4.47 (2H, s, N- CH_2); 3.87 (1H, m, CH-C=O); 3.17 (2H, m, CH_2 -2); 2.83 (3H, s, N- CH_3); 2.59 (3H, s, CH_3 -triazol); 2.20 (2H, m, CH_2 -4).

Exemplo 6

S(-)-3-(benziletilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

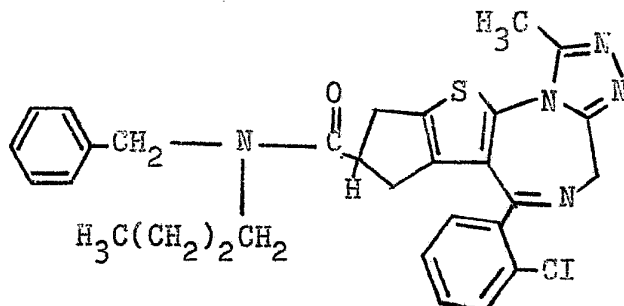


$[\alpha]_D = -27.6^\circ\text{C}$ (1%, metanol), p.f.: 204 - 205°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.47-7.00$ (9H, m, aril-H); 4.89 (2H, s, largo, anel CH_2 -7), 4.56; 4.47 (2H, sistema 2 AB, N CH_2 -aril); 3.87-2.93 (5H, m, N- CH_2 - CH_3 , NCOCH- CH_2 (2)); 2.70; 2.68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2.57-2.00 (2H, m, CH_2 (4)); 1.07 (3H, t, J=6Hz, N- CH_2 - CH_3).

Exemplo 7

S(-)-3-(benzilbutilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

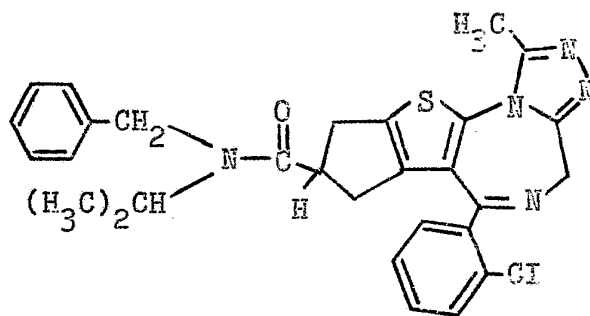


$[\alpha]_D = -24.5^\circ\text{C}$ (1%, metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.47-7.01$ (9H, m, aril-H); 4.89 (2H, s, largo, anel CH_2-7), 4.56; 4.49 (2H, sistema 2 AB, $\text{N-CH}_2\text{-aril}$); 3.88-2.93 (5H, m, $\text{N-CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$); $\text{O=C-CH-CH}_2(2)$; 2.70; 2.68 (3H, 2s, $\text{CH}_3\text{-triazol}$); 2.54-2.01 (2H, m; $\text{CH}_2(4)$); 1.60-1.13 (4H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.88 (3H, t, $\text{J}=7\text{Hz}$, $\text{N-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$).

Exemplo 8

S(-)-3-(benzilisopropilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

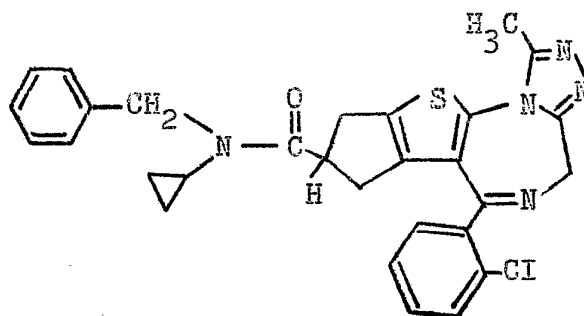


$[\alpha]_D = -17.5^\circ\text{C}$ (1%, metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.47-7.06$ (9H, m, aril-H); 4.87 (2H, s, largo, anel CH_2-7), 4.82 (1H, qu, $\text{J}=6\text{Hz}$, N-CH); 4.47; 4.40 (2H, sistema-2-AB), $\text{N-CH}_2\text{-aril}$; 4.11-2.93 (3H, m, $\text{O=C-CH-CH}_2(2)$); 2.69; 2.67 (3H, 2s, $\text{CH}_3\text{-triazol}$); 2.50-1.79 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$); 1.10 (4H, m, $(\text{CH}_3(2)\text{-CH-})$).

Exemplo 9

S(-)-3-(benzilciclopropilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

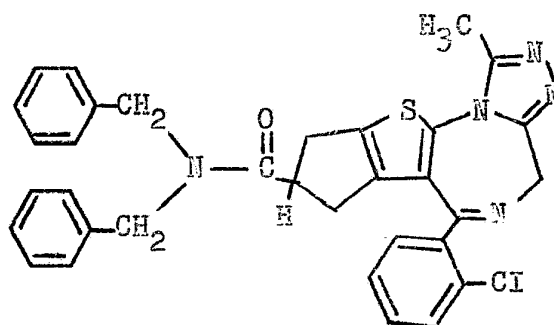


$[\alpha]_D = -27.8$ (1%, metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.46-7.02$ (9H, m, aril-H); 4.90 (2H, s, largo, anel CH_2-7), 4.56 (2H, sistema-AB, $\text{N-CH}_2\text{-aril}$); 4.25 (1H, m, O=C-CH); 3.24 (2H, m, $\text{CH}_2(2)$); 2.70 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-triazol}$); 2.51-2.03 (3H, m, $\text{CH}_2(4)$); 0.93-0.62 (4H, m, ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ciclopropano)).

Exemplo 10

S(-)-3-(dibenzilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

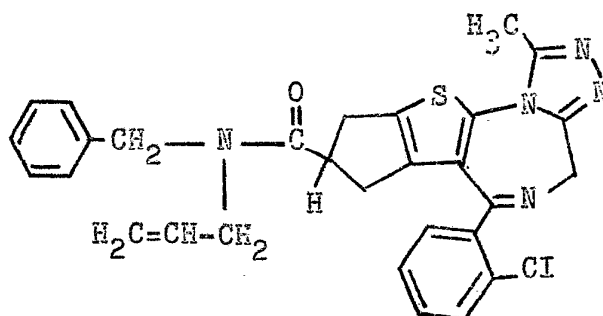


$[\alpha]_D = -27.8^\circ$ (1%, metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.45-6.96$ (14H, m, aril-H); 4.89 (2H, s, largo, anel CH_2-7), 4.57; 4.39 (4H, sistema-2-AB, $\text{N-(CH}_2(2))$); 3.88-2.99 (3H, m, $\text{O=C-CH-CH}_2(2)$); 2.69 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-triazol}$); 2.58-1.98 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$).

Exemplo 11

S(-)-3-(benzilalilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

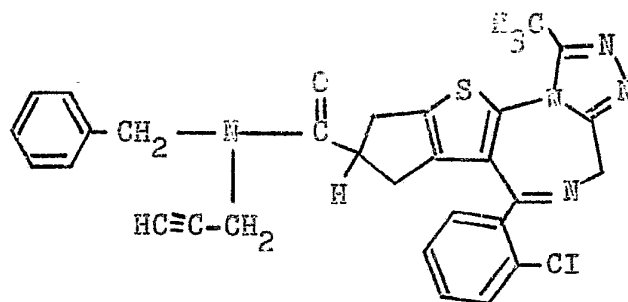


$[\alpha]_D = -21.1^\circ$ (1%, metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 7.45-7.05$ (9H, m, aril-H); 5.65 (1H, m, H=C); 5.03 (2H, m, $=\text{CH}_2$); 4.80 (2H, sistema-AB, anel- CH_2 -7); 4.46 (2H, sistema-AB, N- CH_2 -aril); 4.84 (3H, m, O=C-CH, N- CH_2 -CH=); 3.15 (2H, m, CH_2 (2)); 2.59 (3H, s, CH_3 -triazol); 2.18 (2H, m, CH_2 (4)).

Exemplo 12

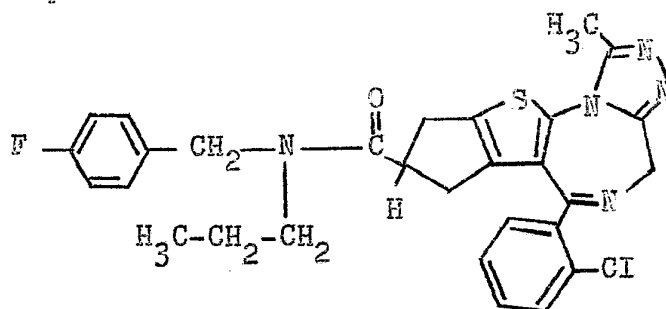
(+/-)-3-(benzilpropargilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]-diazepina



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.46-7.00$ (9H, m, aril-H); 4.87 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7), 4.19 (2H, sistema-AB, N- CH_2 -C≡); 4.62; 4.64 (2H, sistema-AB, N- CH_2 -aril); 3.75-2.98 (3H, m, O=C-CH- CH_2 (2)); 2.70; 2.68 (3H, 2S, CH_3 -triazol); 2.62-1.92 (2H, m, CH_2 (4)); 2.26; 2.21 (1H, 2t, $J=1\text{Hz}$, HC≡C).

Exemplo 13

S(-)-3-((4-fluorbenzil)-propilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

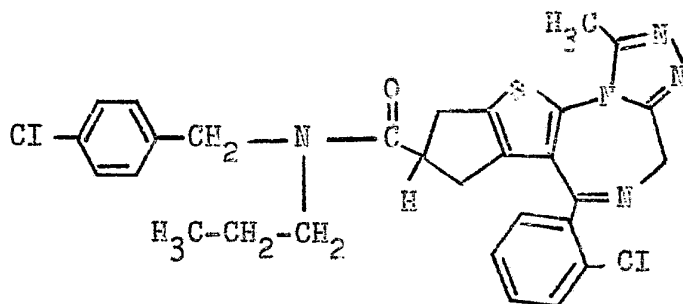


$[\alpha]_D = -21.3^\circ$ (1%, metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.45-6.88$ (8H, m, aril-H); 4.89 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7), 4.51, 4.45 (2H, sistema-2-AB, N- CH_2 -aril); 3.86-2.92 (5H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, O=C-CH- CH_2 (2)); 2.70; 2.68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2.51-2.03 (2H, m, CH_2 (4)); 1.50 (2H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.85 (3H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Exemplo 14

S(-)-3-(4-clorobenzil)-propilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a]-[1,4]diazepina

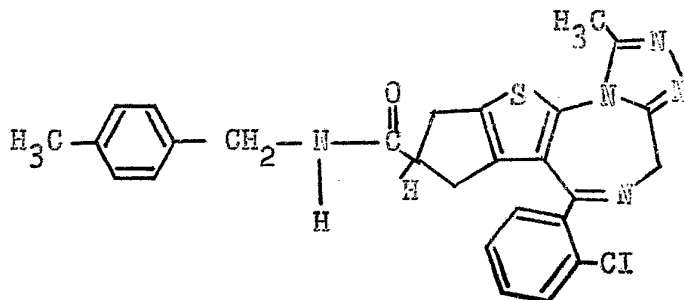


$[\alpha]_D = -21.1^\circ$ (1%, metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 7.46-7.03$ (8H, m, aril-H); 4.80 (2H, sistema-AB, anel-N- CH_2 -7); 4.46 (2H, sistema-AB, N- CH_2 -aril); 3.83 (1H, m, O=C-CH); 3.17 (4H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; CH_2 (2)); 2.59 (3H, s, CH_3 -triazol); 2.15 (2H, m, CH_2 (4)); 1.43 (2H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.77 (3H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Exemplo 15

S(-)-3-(4-metilbenzil)-aminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

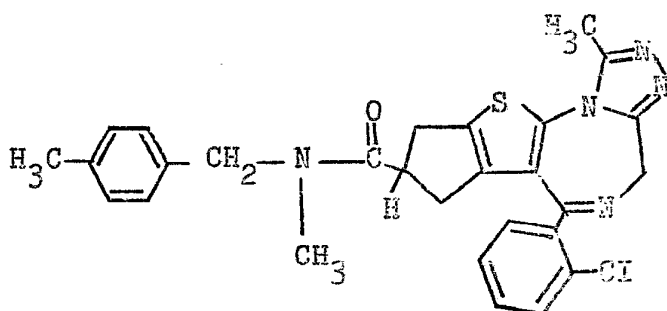


$[\alpha]_D = -35.6^\circ$ (1%, metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.45-7.03$ (8H, m, aril-H); 6.24 (1H, t, $J=6\text{Hz}$, NH); 4.82 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7), 4.34 (2H, C. CH_2 -aril); 3.44-3.07 (3H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2$ (2)); 2.64 (3H, s, CH_3 -triazol); 2.33 (3H, s, CH_3 -aril); 2.50-2.02 (2H, m, CH_2 (4)).

Exemplo 16

S(-)-3-((4-metilbenzil)-metilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

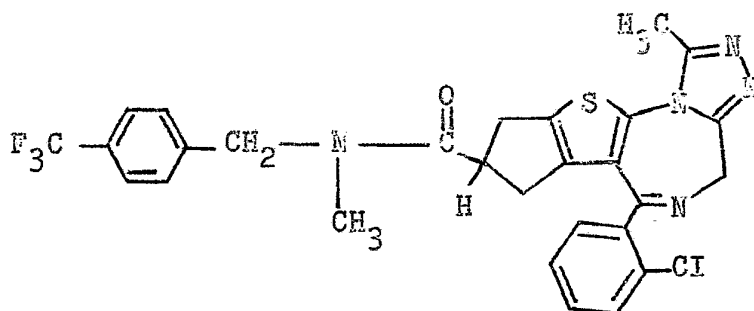


$[\alpha]_D = -31.4^\circ$ (1%, metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.45-6.89$ (6H, m, aril-H); 4.87 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7); 7.51, 4.44 (2H, sistema-2AB, N- CH_2 -aril); 3.88 - 2.93 (3H, m, $\text{O}=\text{CH}-\text{CH}_2$ (2)); 2.93, 2.87 (3H, 2s, N- CH_3); 2.70, 2.68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2.37, 2.34 (3H, 2s, CH_3 -aril); 2.55 - 2.02 (2H, m, CH_2 (4)).

Exemplo 17

S(-)-3-((4-trifluormetilbenzil)-metilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

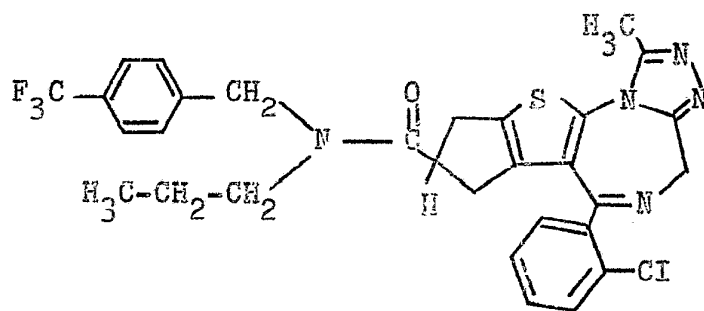


$[\alpha]_D = -33.0^\circ$ (1%, metanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.66 - 7.14$ (8H, m, aril-H); 4.91 (2H, s, anel- CH_2 -7); 4.59, 4.61 (2H, sistema-2AB, N- CH_2 -aril); 3.89 - 2.92 (3H, m, OC-CH- CH_2 (2)); 2.95, 2.89 (3H, 2s, N- CH_3); 2.70, 2.68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2.56 - 2.04 (2H, m, CH_2 (4)).

Exemplo 18

S(-)-3-((4-trifluormetilbenzil)-propilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina



53 g (0,109 mol) de S(-)-3-carboxi-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina são colocados em 250 ml de dimetilformamida. Adicionam-se depois a 20°C 18,3 g (0,12 mol) de hidroxibenzotriazol (HOBT), 23,7 g (0,109 mol) de N-4-trifluormetilbenzil-N-n-propilamina e 25,6 g (0,125 mol) de diciclohexil-carbodiimida (DCCI) e mais 250 ml de dimetilformamida (DMF). Deixou-se prosseguir a reação durante 24 horas. Depois arrefeceu-se até 5°C e filtrou-se. Adicionaram-se 500 ml de água ao filtrado que foi depois extraído com acetato de etilo. As fases orgânicas foram combinadas e foram depois lavadas com água e com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, secaram-se com sulfato de magnésio e filtraram-se por kieselguhr/carvão activado. Depois do tratamento e isolamento convencional obtiveram-se 50 g de cristais incolores do composto de título por recristalização em etanol/éter diisopropílico (1:1). A ligação ^3H -PAF-receptor - determinada utilizando trombócitos humanos - é de $K_i = 1,8$ nmol/litro (o método usado está descrito por exemplo no Pedido de Patente

Europeia 368 175).

$[\alpha]_D = -26.3^\circ$ (1%, metanol); ponto de fusão 144°C .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.64 - 7.14$ (8H, m, aril-H); 4.87 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7); 4.61, 4.55 (2H, sistema-2AB, n- CH_2 -aril); 3.90 - 2.95 (5H, m, OC-CH- CH_2 , N- CH_2 - CH_2 - CH_3); 2.69, 2.67 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2.50 - 1.93 (2H, m, CH_2 (4)); 1.52 (2H, m, N- CH_2 - CH_2 - CH_3); 0.85 (3H, m, N- CH_2 - CH_2 - CH_3).

A síntese do ácido carboxílico referido como composto de partida é conhecida da técnica, por exemplo do Pedido de Patente Europeia 388 789.

Exemplo 18a

(+/-)-3-((4-trifluormetilbenzil)-propilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

Analogamente ao exemplo 18 obtém-se o composto de título na forma de um pó branco amorfo, a partir do composto racémico 3-carboxi-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina e de N-4-trifluormetilbenzil-N-n-propilamina.

Exemplo 18b

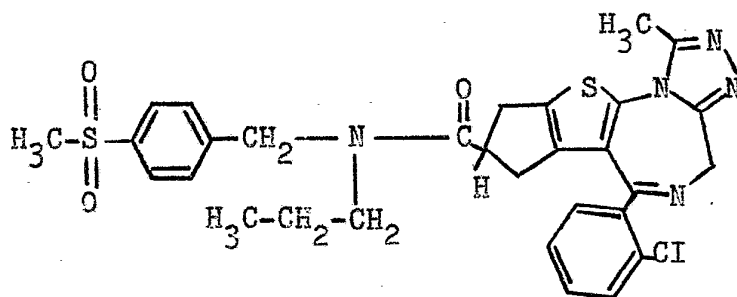
R(+)-3-((4-trifluormetilbenzil)-propilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

O composto de título é obtido a partir do correspondente ácido R(+)-carboxílico analogamente ao exemplo 18.

$[\alpha]_D = +26,0^\circ$ (1%, metanol).

Exemplo 19

S(-)-3-((4-metilsulfonilbenzil)-propilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

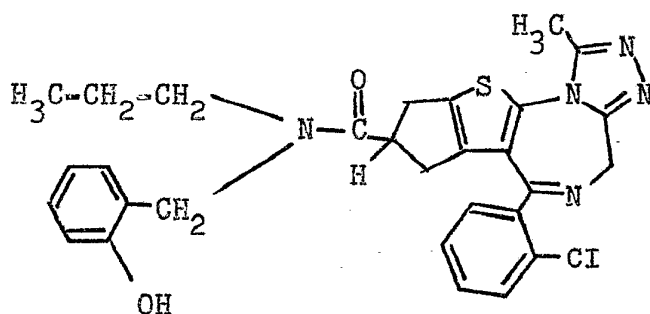


$[\alpha]_D = -27.8^\circ$ (1%, metanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.95 - 7.21$ (8H, m, aril-H); 4.92 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7); 4.63, 4.57 (2H, sistema-2AB, N- CH_2 -aril); 3.92 - 2.98 (5H, m, O=C- CH_2 (2), N- CH_2 - CH_2 - CH_3); 3.07, 3.05 (3H, 2s, SO_2CH_3); 2.70, 2.68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2.54 - 2.10 (2H, m, CH_2 (4)); 1.52 (2H, m, N- CH_2 - CH_2 - CH_3); 0.85 (3H, m, N- CH_2 - CH_2 - CH_3).

Exemplo 20

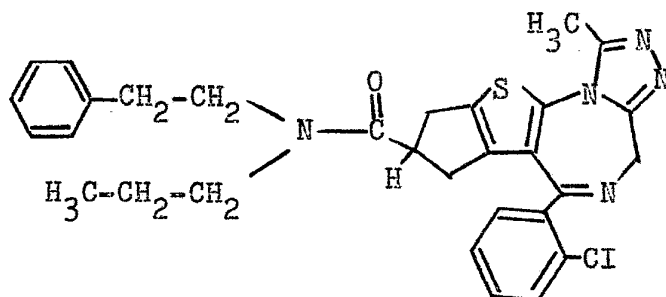
(+/-)-3-((2-hidroxibenzil)-propilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol-4,3-a[1,4]diazepina



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.47 - 6.74$ (8H, m, aril-H); 4.88 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7); 4.42 (2H, sistema-AB, N- CH_2 -aril); 3.73 - 3.01 (5H, m, O=C- CH_2 (2), N- CH_2 - CH_2 - CH_3); 2.46 (3H, s, CH_3 -triazol); 2.50 - 1.96 (2H, m, CH_2 (4), 1.58 (2H, m, N- CH_2 - CH_2 - CH_3); 0.90 (3H, m, N- CH_2 - CH_2 - CH_3); 9.40 (1H, s, OH).

Exemplo 21

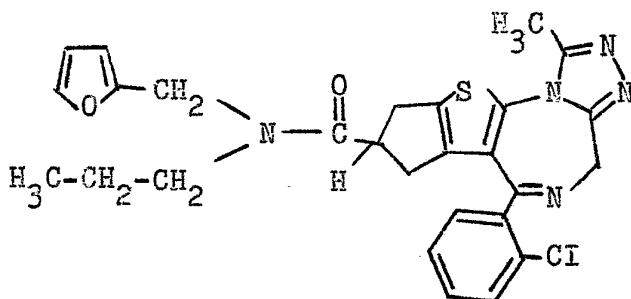
(+/-)-3-(fenetilpropilaminocarbonil)-5-82-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.47 - 6.99 (9H, m, aril-H); 4.84 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7); 3.67 - 2.73 (9H, m, N- CH_2 - CH_2 -aril, N- CH_2 - CH_2 - CH_3 , O=C-CH- CH_2 (2)); 2.69, 2.68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2.46 - 1.83 (2H, m, CH_2 (4)); 1.50 (2H, m, N- CH_2 - CH_2 - CH_3); 0.85 (3H, m, N- CH_2 - CH_2 - CH_3).

Exemplo 22

S(-)-3-(2-furfurilmetil)-propilaminocarbonil)-5-82-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

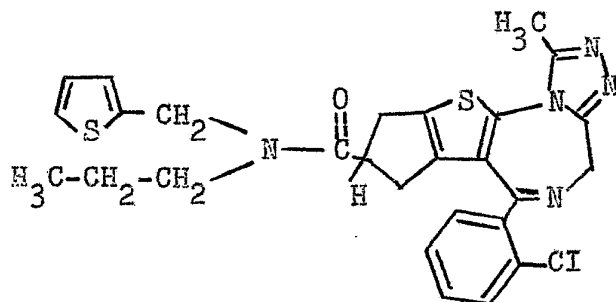


$[\alpha]_D + 14.5^\circ$ (1%, metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.46 - 6.11 (7H, m, aril-H) furano-H); 4.88 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7); 4.52, 4.37 (2H, sistema-2AB, N- CH_2 -furano); 3.90 - 3.05 (5H, m, O=C-CH- CH_2 (2), N- CH_2 - CH_2 - CH_3); 2.69 (3H, s, CH_3 -triazol); 2.55 - 1.96 (2H, m, CH_2 (4)); 1.46 (2H, m, N- CH_2 - CH_2 - CH_3); 0.83 (3H, m, N- CH_2 - CH_2 - CH_3).

Exemplo 23

S(-)-3-((2-tienilmetil)-propilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a]-[1,4]diazepina

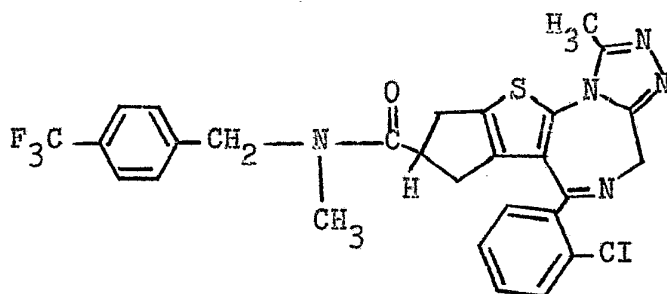


$[\alpha]_D = -25.8^\circ$ (1%, metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.43 - 6.78$ (7H, m, aril-H, tiofeno-H); 4.89 (2H, s largo, anel- CH_2 -7); 4.67, 4.59 (2H, sistema-2AB, N- CH_2 -tiofeno); 3.74 - 3.14 (5H, m, O=C-CH- CH_2 (2), N- CH_2 - CH_2 - CH_3); 2.70 (3H, s, CH_3 -triazol); 2.57 - 1.95 (2H, m, CH_2 (4)); 1.52 (2H, m, N- CH_2 - CH_2 - CH_3); 0.86 (3H, m, N- CH_2 - CH_3).

Exemplo 24

R(+)-3-((4-trifluormetilbenzil)-metilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

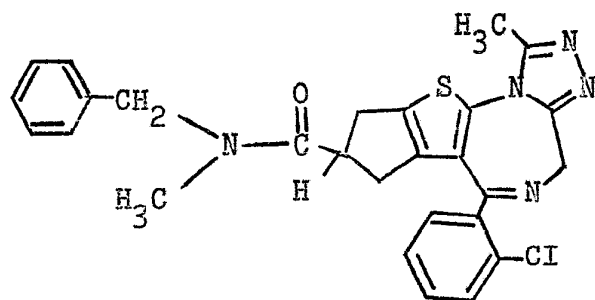


$[\alpha]_D = +30.2^\circ$ (1%, metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.65 - 7.09$ (8H, m, aril-H); 4.88 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7); 4.61, 4.56 (2H, sistema-2AB, N- CH_2 -aril); 3.90 - 2.98 (3H, m, O=C-CH- CH_2 (2)); 2.95, 2.90 (3H, 2s, N- CH_3); 2.70, 2.68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2.54 - 2.07 (2H, m, CH_2 (4)).

Exemplo 25

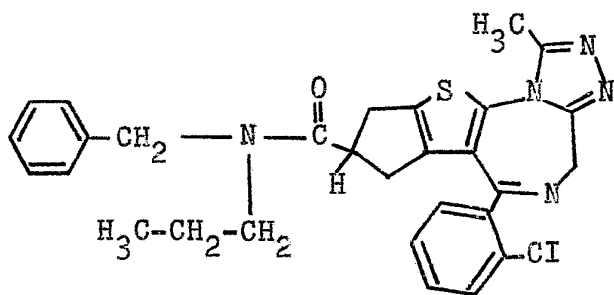
(+/-)-3-(benzilmetilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-
-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ = 7.47 - 7.00 (9H, m, aril-H); 4.92 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7); 4.56, 4.50 (2H, sistema-2AB, N- CH_2 -aril); 3.88 - 2.93 (3H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2$ (2)); 2.94, 2.86 (3H, 2s, N- CH_3); 2.71, 2.69 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2.55 - 2.02 (2H, m, CH_2 (4)).

Exemplo 26

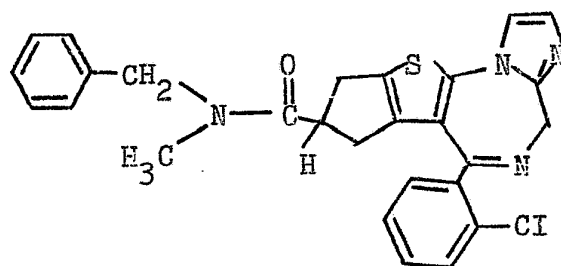
(+/-)-3-(benzilpropilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-
-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.47 - 7.00 (9H, m, aril-H); 4.90 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7); 4.56, 4.47 (2H, sistema-2AB, N- CH_2 -aril); 3.88 - 2.93 (5H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2$ (2), N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2.70, 2.68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2.57 - 1.80 (2H, m, CH_2 (4)); 1.52 (2H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0.85 (3H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Exemplo 27

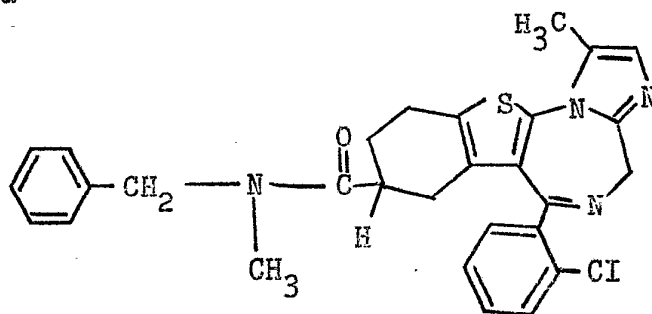
(+/-)-3-(benzilmetilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,3]imidazol[1,2-a][1,4]diazepina



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 7.45 - 7.00 (11H, m, aril-H, imidazol-H); 4.70 (2H, sistema-AB, anel- CH_2 -7); 4.46 (2H, s, N- CH_2 -aril); 2.81 (3H, s, N- CH_3); 3.83 (1H, m, O=C-CH); 3.12 (2H, m, CH_2 (2)); 2.15 (2H, m, CH_2 (4)).

Exemplo 28

(+/-)-4-(benzilmetilaminocarbonil)-6-(2-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f][1,3]imidazol[1,2-a][1,4]diazepina

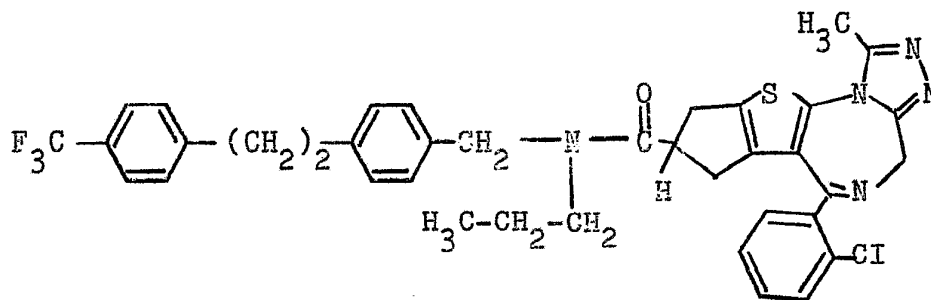


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6). δ = 7.45 - 7.02 (9H, m, aril-H); 6.78 (1H, qu, J=0.5Hz, HC); 4.42 (2H, sistema-AB, N- CH_2 -aril); 4.68 (2H, s, largo, anel- CH_2 -7); 2.93 - 2.69 (3H, m, O=C-CH, CH_2 (2)); 2.38 (3H, d, J=0.5Hz, CH_3 -imidazol); 2.07 - 1.67 (4H, m, CH_2 (3), CH_2 (5)).

p.f.: 159-160°C

Exemplo 29

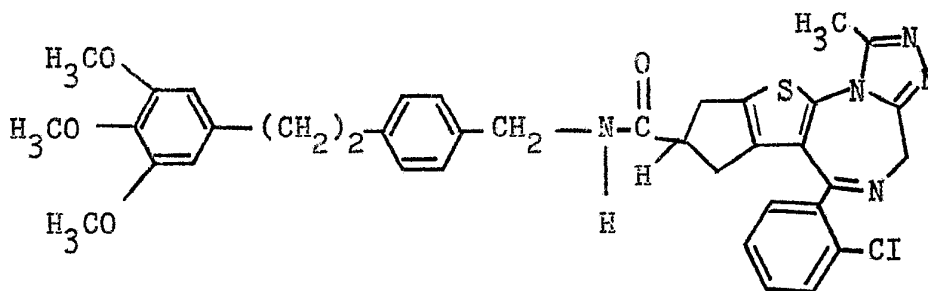
(+/-)-3-(4-((4-trifluorometilfenil)-etano)-benzil-propilamino-carbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 7.62 - 6.95 (12H, m, aril-H); 4.47 (2H, sistema-AB, $\text{N-CH}_2\text{-aril}$); 4.41 (1H, m, anel-CH-7); 3.83 (1H, m, O=C-CH); 3.28 - 2.40 (10H, m, aril- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{CH}_2(2)$, $\text{CH}_2(4)$); 1.40 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 1.89 (3H, d, $\text{J}=6\text{Hz}$, CH-CH_3); 0.74 (3H, m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

Exemplo 30

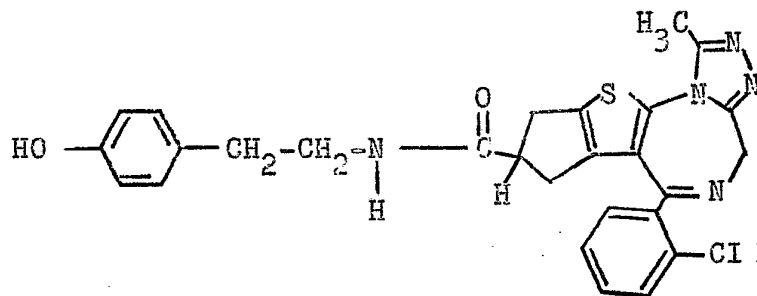
(+/-)-3-(4-(2-(3,4,5-trimetoxifenil)-etano)-benzilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 7.57 - 6.97 (12H, m, aril-H); 4.98 (2H, sistema-AB, anel- $\text{CH}_2\text{-7}$); 4.43 (2H, sistema-AB, $\text{N-CH}_2\text{-aril}$); 3.83 (1H, m, O=C-CH); 3.26 - 2.55 (8H, m, aril- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{CH}_2(2)$); 2.59 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-triazol}$); 2.20 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$); 1.40 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 0.75 (3H, m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

Exemplo 31

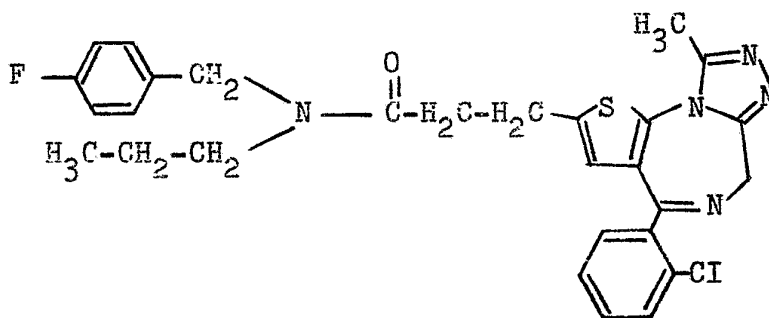
3-((4-hidroxifenetil)-aminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-10-metil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 7.93 (1H, t, $J=7\text{Hz}$, NH); 7.52 - 6.59 (8H, m, aril-H); 9.26 (1H, s, OH); 3.61 - 2.93 (7H, m, O=C-CH $_2$ -CH $_2$ (2), N-CH $_2$ -CH $_2$); 4.76 (2H, s, largo, anel CH $_2$ -7); 2.61 (3H, s, CH $_3$ -triazol); 2.09 (2H, m, CH $_2$ (4)).

Exemplo 32

4-fluorbenzil-propilamida do ácido 4-(2-clorofenil)-9-metil-tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepino-2-(2-etano)-carboxílico

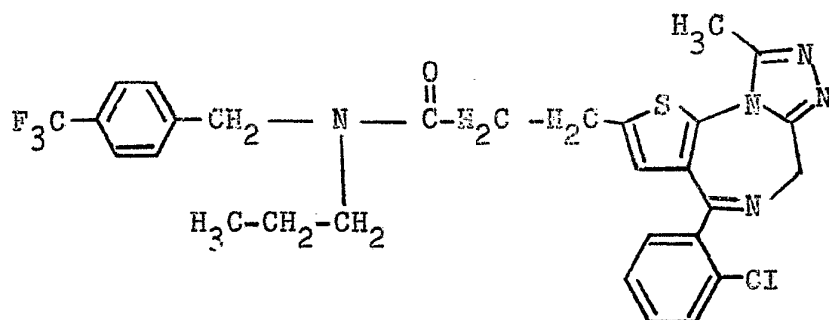


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ = 7.45 - 6.89 (8H, m, aril-H); 6.43, 6.37 (1H, 2s, tifenó-H); 4.92 (2H, s, anel CH $_2$ -7); 4.53, 4.45 (2H, 2s, N-CH $_2$ -aril); 3.39 - 2.55 (6H, m, O=C-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$); 2.69 (3H, s, CH $_3$ -triazol); 1.52 (2H, m, N-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$); 0.86 (3H, m, N-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$).

p.f.: 176-178°C

Exemplo 33

(4-trifluormetilbenzil)-propilamida do ácido 4-(2-clorofenil)-9-metil-tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepino-2-(2-etano)-carboxílico

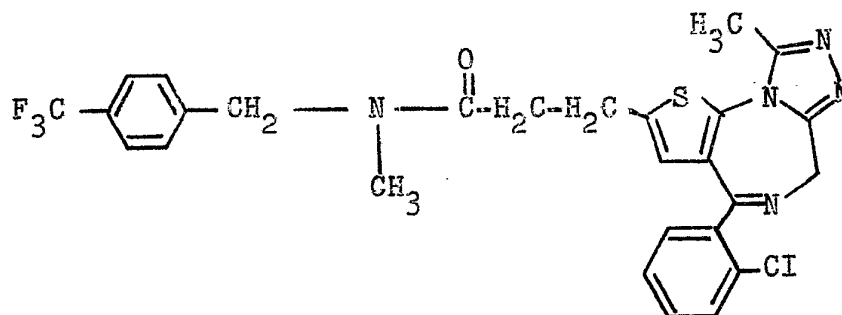


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.62 - 7.19$ (8H, m, aril-H); 6.45, 6.38 (1H, 2s, tiofeno-H); 4.92 (2H, s, anel- CH_2 -7), 4.63, 4.56 (2H, 2s, N- CH_2 -aril); 3.40 - 2.52 (6H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2.69 (3H, s, CH_3 -triazol); 1.54 (2H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0.88 (3H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

p.f.: 182-183°C

Exemplo 34

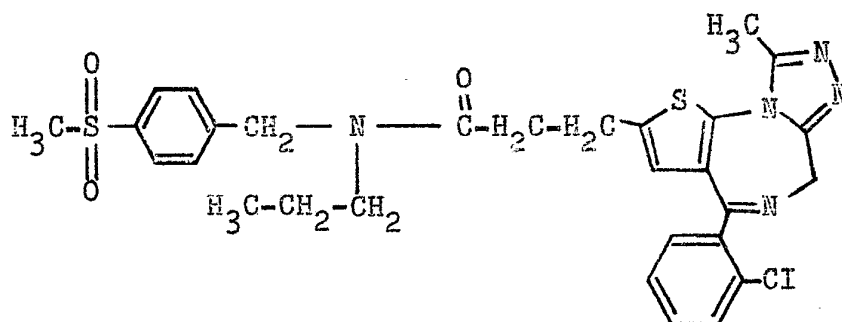
(4-trifluormetilbenzil)-metilamida do ácido 4-(2-clorofenil)-9-metil-tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepino-2-(2-etano)-carboxílico



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.64 - 7.14$ (8H, m, aril-H); 6.46, 6.39 (1H, 2s, tiofeno-H); 4.93 (2H, s, anel CH_2 -7); 4.64, 4.56 (2H, 2s, N- CH_2 -aril); 3.18 (2H, m, N- CH_2); 2.99, 2.93 (3H, 2s, N- CH_3); 2.73, 2.70 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2.72 (2H, m, CH_2 -tiofeno).

Exemplo 35

(4-metilsulfonilbenzil)-propilamida do ácido 4-(2-clorofenil)-9-metil-tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepino-2-(2-etano)-carboxílico

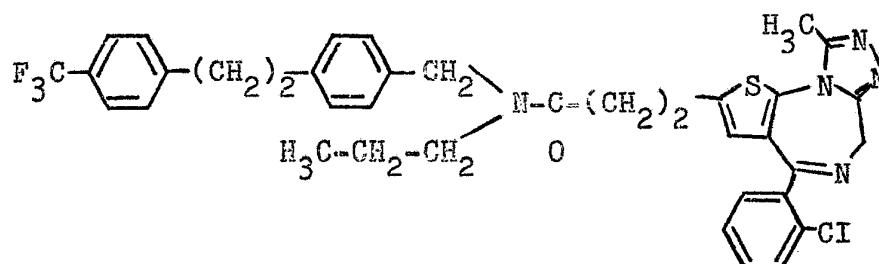


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.93 - 7.21 (8H, m, aril-H); 6.45, 6.38 (1H, 2s, tiofeno-H); 4.93 (2H, s, anel- CH_2 -7); 4.67, 4.59 (2H, 2s, N- CH_2 -aril); 3.40 - 2.50 (6H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 3.05, 5.02 (3H, 2s, SO_2-CH_3); 2.70 (3H, s, CH_3 -triazol); 1.54 (2H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0.87 (3H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

p.f.: 172-174°C

Exemplo 36

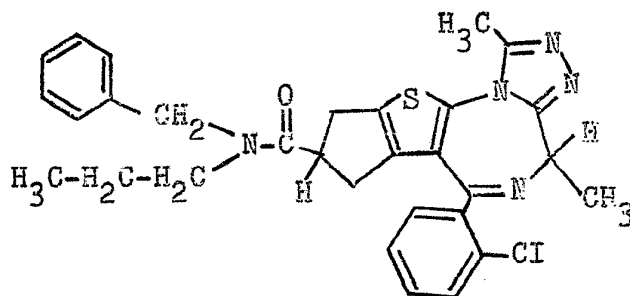
(4-(4-trifluormetilfenil)-etano)-benzil-propilamida do ácido 4-(2-clorofenil)-9-metil-tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepino-2-(2-etano)-carboxílico



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.57 - 7.08 (12H, m, aril-H); 6.45 (1H, s, tiofeno-H); 4.78 (2H, s, anel- CH_2 -7); 4.45 (2H, s, N- CH_2 -aril); 3.17 - 2.66 (10H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, aril- CH_2-CH_2); 2.57 (3H, s, CH_3 -triazol); 1.42 (2H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0.76 (3H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Exemplo 37

(+/-)-3-benzilpropilaminocarbonil-5-(2-clorofenil)-7,10-dimetil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.48 - 6.98 (9H, m, aril-H); 4.54, 4.52 (2H, sistemas-2-AB, $\text{N-CH}_2\text{-aril}$); 4.38, 4.32 1H, 2 qu, J = 7Hz, N-CH-C=N); 3.86 - 2.98 (5H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; CH-C=O ; tiofeno- $\text{-CH}_2\text{-2}$); 2.69, 2.67 (3H, 2s, $\text{CH}_3\text{-triazol}$); 2.55 - 1.90 (2H, m, tiofeno- $\text{-CH}_2\text{-3}$); 2.03, 1.85 (3H, 2d, J = 7Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$); 1.52 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.95 (3H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

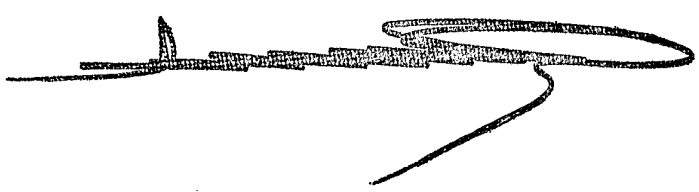
Exemplo 38

(+/-)-3-((4-trifluormetilbenzil)-propilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-7,10-dimetil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

Partindo-se de 3-carboxi-5-(2-clorofenil)-7,10-dimetil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina - que se pode obter do correspondente composto de 3-metoxicarbonilo (Pedido de Patente Europeia 368 175, em particular o exemplo 9), por saponificação - o composto de título é obtido fazendo-a reagir com N-4-trifluormetilbenzil-N-n-propilamina analogamente ao exemplo 18.

Exemplo 39

3-S(-)-((4-trifluormetilbenzil)-propilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-7,10-dimetil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina



Partindo-se de S(-)-3-carboxi-5-clorofenil-7,10-dimetil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina, obtém-se o composto de título analogamente ao exemplo 38.

Os dois enantiômeros podem ser separados de acordo com o Pedido de Patente Europeia 368 175, usando colunas opticamente activas.

Obtêm-se as

3S(-)-((4-trifluormetilbenzil)-propilaminobenzil)-propilaminocarbonil-5-(2-clorofenil-9-7S-7,10-dimetil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina e

3S(-)-((4-trifluormetilbenzil)-propilaminocarbonil-5-(2-clorofenil)-7R-7,10-dimetil-7H-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina.

Exemplo 40

(+/-)-3-((4-trifluormetilbenzil)-propilaminocarbonil)-5-(2-clorofenil)-7,7,10-trimetil-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina

Partindo-se de 3-carboxi-5-(2-clorofenil-7,7,10-trimetil-ciclopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina obtém-se o composto de título analogamente ao exemplo 18.

Os novos compósitos de fórmula geral Ia podem ser administrados a animais de sangue quente por via tópica, oral, parentérica ou transcutânea, ou por inalação. Os compósitos são apresentados como ingredientes activos em preparações convencionais, por exemplo em composições que consistem essencialmente num veículo farmacêuticamente inerte e uma dose efectiva da substância activa, tal como comprimidos plenos ou revestidos, cápsulas, pastilhas, pós soluções, suspensões, aerossóis para inalação, pomadas, emulsões, xaropes, supositórios, etc. Uma dose efectiva do composto de acordo com a invenção para utilização oral situa-se entre 1 e 50 mg/dose, de preferência entre 3 e 20 mg/dose, ou para injeção intravenosa ou intramuscular entre 0,01 e 50 mg/dose, de preferência entre 0,1 e 10 mg/dose. Para inalação deverão ser usadas soluções contendo 0,01 a 1,0%,

de preferência 0,1 a 0,5% da substância activa.

Os exemplos que se seguem servem para ilustrar a invenção.

Exemplo 1

Comprimidos contendo 10 mg da substância activa de fórmula I

Composição:

substância de fórmula I	10,0 mg
fécula de milho	57,0 mg
lactose	48,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato de magnésio	<u>1,0 mg</u>
	120,0 mg

Método de preparação

A substância activa, a fécula de milho, a lactose e a polivinilpirrolidona são misturadas em conjunto e humedecidas com água. A mistura húmida é comprimida através de um crivo de 1,5 mm de abertura de malhas e é seco a cerca de 45°C. Os grânulos secos são obrigados a passar através de um crivo de 1,0 mm de abertura de malha e são misturados com o estearato de magnésio. A mistura final é comprimida numa prensa de comprimidos utilizando moldes de 7 mm de diâmetro dotados com um entalhe divisório, para se obterem comprimidos.

Peso do comprimido: 120 mg.

Exemplo 2

Comprimidos revestidos contendo 5 mg da substância activa de fórmula I

Composição:

substância B de fórmula I	5,0 mg
fécula de milho	41,5 mg
lactose	30,0 mg
polivinilpirrolidona	3,0 mg
estearato de magnésio	<u>0,5 mg</u>
	80,0 mg

Método de preparação:

A substância activa, a fécula de milho, a lactose e a polivinilpirrolidona são misturados intimamente e humedecidas com água. A massa húmida é obrigada a passar através de um crivo de 1 mm de abertura de malha, é seca a cerca de 45°C e os grânulos são depois obrigados a passar através do mesmo crivo. Depois da adição do estearato de magnésio preparam-se núcleos de comprimidos, convexos, com um diâmetro de 6 mm, por compressão numa prensa de fabricação de comprimidos. Os núcleos de comprimidos produzidos deste modo são revestidos de forma conhecida por si com uma mistura de revestimento que consiste essencialmente em açúcar e talco. Os comprimidos revestidos prontos são polidos com cera.

Peso de um comprimido revestido: 130 mg.

Exemplo 3

Comprimidos contendo 50 mg da substância de fórmula I

Composição:

substância B de fórmula I	50,0 mg
fosfato de cálcio	70,0 mg
lactose	40,0 mg
fécula de milho	35,0 mg
polivinilpirrolidona	3,5 mg
estearato de magnésio	<u>1,5 mg</u>
	200,0 mg

Método de preparação:

A substância activa, o fosfato de cálcio, a lactose e a fécula de milho são humedecidos uniformemente com uma solução aquosa de polivinilpirrolidona. A massa é passada através de um crivo de 2 mm de abertura de malha, é seca num secador de circulação de ar a 50°C e é crivada de novo. Depois de ter sido adicionado o lubrificante os grânulos são comprimidos numa prensa de comprimidos.

Exemplo 4

Cápsulas contendo 50 mg da substância de fórmula I

Composição:

substância de fórmula I	50,0 mg
fécula de milho	268,5 mg
estearato de magnésio	<u>1,5 mg</u>
	320,0 mg

Método de preparação

A substância activa e a fécula de milho são misturadas entre si e humedecidas com água. A massa húmida é crivada e seca. Os grânulos secos são crivados e misturados com o estearato de magnésio. A mistura pronta é embalada em cápsulas de gelatina dura de tamanho 1.

Exemplo 5

Supositórios contendo 50 mg da substância de fórmula I

Composição:

substância de fórmula I	50 mg
gordura sólida	<u>1650 mg</u>
	1700 mg

Método de preparação:

A gordura é fundida. A 40°C a substância activa moída é dispersa homogeneamente na gordura fundida. Deixa-se arrefecer até 38°C e verte-se em moldes de supositórios levemente arrefecidos.

Exemplo 6

Suspensão oral contendo 50 mg da substância de fórmula I por 5 ml

Composição:

substância de fórmula I	50 mg
hidroxietilcelulose	50 mg
ácido sórbico	5 mg
sorbitol a 70%	600 mg
glicerina	200 mg
aromatizante	15 mg
água	até 5 ml

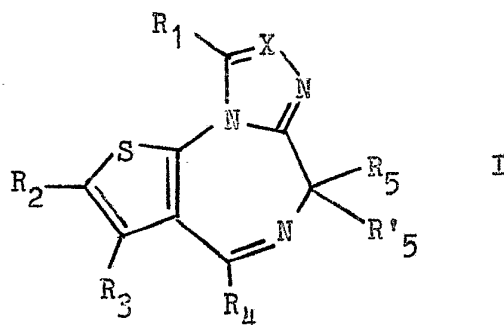
Método de preparação:

Aquece-se água destilada a 70°C. Dissolve-se nela a hidroxietilcelulose, mediante agitação. Depois da adição da solução de sorbitol e da glicerina a mistura é arrefecida até à temperatura ambiente. A esta temperatura adicionam-se o ácido sórbico, o aromatizante e a substância activa. A suspensão é submetida a vácuo, mediante agitação, para se eliminar o ar.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de tienodiazepinas de fórmula geral I



na qual

R_1 representa hidrogênio, halogênio, um grupo alquilo em C_1-C_4 ramificado ou não ramificado, preferivelmente, metilo que pode opcionalmente ser substituído por hidroxí ou halogênio, um grupo ciclopropilo, um grupo ciclobutilo, um grupo ciclopentilo, um grupo alcoxi em C_1-C_4 ramificado ou não ramificado, preferivelmente metoxi, halogênio, preferivelmente, cloro ou bromo;

R_2 representa o grupo $-Z-R_a$;

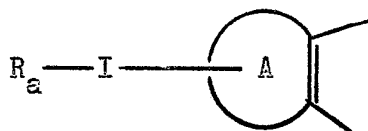
Z representa um grupo alquilo, alcenilo ou alcínilo ramificado ou não ramificado que tem n átomos de carbono, enquanto Z pode opcionalmente ser adicionalmente substituído por um grupo arilo ou adicionalmente por R_a ;

n representa um dos números 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10, enquanto quando

Z representa um grupo alcenilo ou alcínilo, n é >1 e preferivelmente representa 2, 3 e 4;

R_3 representa hidrogênio ou metilo, ou

R_2 e R_3 em conjunto representam um grupo de fórmula geral



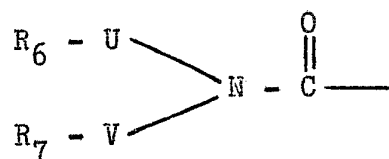
em que

A representa um anel carbocíclico pentagonal, hexagonal ou heptagonal mono-insaturado fundido,

I representa um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo ramificado ou não ramificado que tem m átomos de carbono;

m representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, preferivelmente , 0;

R_a representa um grupo de fórmula geral



em que

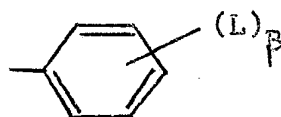
U e V, independentemente um do outro, são iguais ou diferentes e podem representar uma ligação simples, um grupo alquilo em C₁-C₆ preferivelmente em C₁-C₃, um grupo alcenilo em C₂-C₆ preferivelmente em C₁-C₃ ou alcinilo em C₂-C₆ preferivelmente em C₃-C₄ ramificado ou não ramificado,

R₆ representa hidrogénio ou um grupo de fórmula

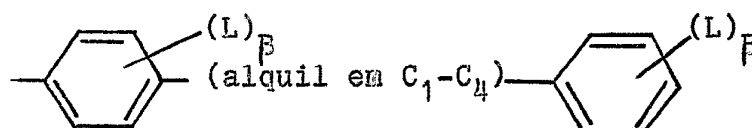


cicloalquilo em C₃-C₆ ou cicloalcenilo em C₅-C₆ opcionalmente substituído;

R₇ representa um grupo de fórmula

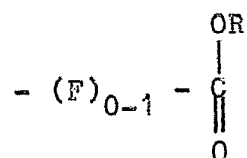
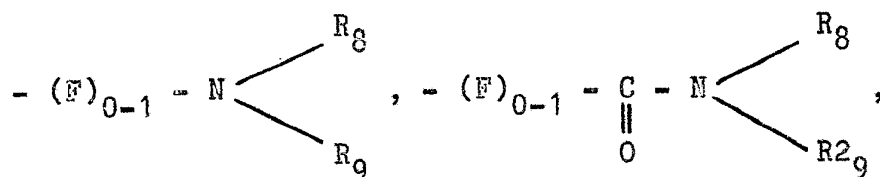
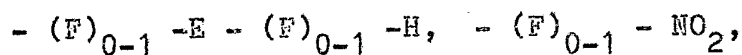


ou

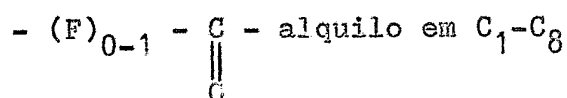


ou cicloalquilo em C₃-C₆ ou cicloalcenilo em C₅-C₆ opcionalmente substituído;

K e L, independentemente um do outro, representa hidrogênio, halogênio, hidroxi, nitro, ciano, trifluormetilo, alquilo em C₁-C₈ preferivelmente em C₁-C₄ ramificado ou não ramificado opcionalmente substituído por halogênio ou hidroxi, cicloalquilo em C₃-C₆ opcionalmente substituído, alcoxi em C₁-C₈ preferivelmente em C₁-C₄ ramificado ou não ramificado opcionalmente substituído, um grupo de fórmula



em que R = alquilo em C₁-C₄,



preferivelmente alquilo em C₁-C₄

e em que F representa um grupo alquilo em C₁-C₄ ramificado ou não ramificado preferivelmente alquilo em C₁-C₂,

F representa um grupo alquilo em C₁-C₈ preferivelmente em C₁-C₄ ramificado ou não ramificado opcionalmente substituído, um grupo alcenilo em C₂-C₈ preferivelmente em C₂-C₄ opcionalmente substituído ou um grupo alcinilo em C₂-C₈ preferivelmente em C₂-C₄ opcionalmente substituído; e

em que R₈ e R₉, que podem ser iguais ou diferentes, podem representar alquilo, alcenilo ou alcinilo ramificado ou não ramificado com 1 a 6 átomos de carbono preferivelmente com 1 a 4 átomos de carbono e opcionalmente substituído por halogênio, hidroxi, nitro, amino, amino substituído, cicloalquilo em C₃-C₆

preferivelmente ciclopropilo, alcoxi em C_1-C_4 preferivelmente metoxi;

R_8 ou R_9 podem representar um anel heterocíclico pentagonal, hexagonal ou heptagonal saturado ou insaturado ligado por intermédio de um átomo de carbono e opcionalmente monossustituído ou polissustituído por alquilo em C_1-C_4 ramificado ou não ramificado, um grupo cicloalquilo em C_3-C_7 opcionalmente substituído um grupo cicloalcenilo opcionalmente substituído ou;

R_8 e R_9 , se isso for estruturalmente possível, em conjunto com o átomo de azoto, representam um anel pentagonal, hexagonal ou heptagonal saturado ou insaturado opcionalmente monossustituído ou polissustituído por grupos alquilo em C_1-C_4 ramificados ou não ramificados que possivelmente contêm azoto, oxigênio ou enxofre como outros heteroátomos, enquanto cada átomo de azoto adicional pi pode ser substituído por um grupo alquilo em C_1-C_4 ramificado ou não ramificado, preferivelmente metilo;

R_6 pode representar um anel heterocíclico pentagonal ou hexagonal saturado ou insaturado ligado por um átomo de C contendo azoto, oxigênio ou enxofre como heteroátomos - preferivelmente um grupo piridilo, tiofeno ou furano - que pode opcionalmente ser monossustituído ou polissustituído por substituintes iguais ou diferentes escolhidos de halogênio, alquilo em C_1-C_4 , halogenoalquilo em C_1-C_4 preferivelmente CF_3 , nitro, NR_8R_9 ou S-alquilo em C_1-C_4 ;

R_7 pode representar um anel heterocíclico pentagonal ou hexagonal saturado ou insaturado ligado por meio de um átomo de C que contém azoto, oxigênio ou enxofre como heteroátomos - preferivelmente um grupo piridilo, tiofeno ou furano - que pode opcionalmente ser monossustituído ou polissustituído de maneira igual ou diferente por halogênio, alquilo em C_1-C_4 , halogenoalquilo em C_1-C_4 preferivelmente CF_3 , nitro, NR_8R_9 ou S-alquilo em C_1-C_4 ;

R_4 representa fenilo, enquanto que o anel de fenilo pode ser monossustituído ou polissustituído, preferivelmente na posição 2 por metilo, preferivelmente halogênio, especialmente cloro ou bromo, nitro, alcoxi, preferivelmente metoxi e/ou



trifluormetilo, ou R_4 pode representar piridilo ou tienilo que pode opcionalmente ser substituído por alquilo em C_1-C_4 ou halogéneo;

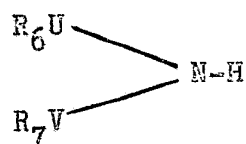
R_5 representa hidrogénio, metilo, trifluormetilo, ciclopropilo ou hidroximetilo;

R_5^1 representa hidrogénio ou metilo; e

X representa azoto, C-H ou C- CH_3 ;

opcionalmente sob a forma dos racematos, enantiómeros, diastereómeros e as suas misturas e opcionalmente os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis, caracterizado por

a) se fazer reagir um composto de fórmula geral I em que $R_a = COOH$ com uma amina de fórmula geral



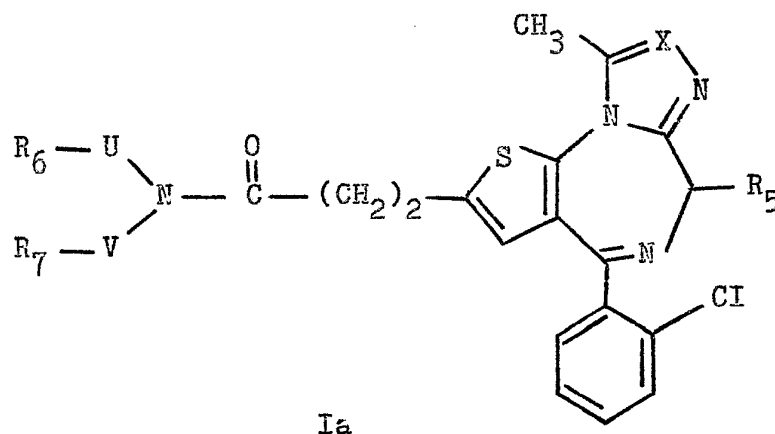
na qual

R_6 , R_7 , U e V têm as significações acima referidas, ou

b) se transformar o ácido carboxílico de fórmula I num halogeneto de ácido ou num anidrido de ácido e subsequentemente se fazer reagir com a amina pretendida.

- 2a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por, como produto final, se obter uma tienodiazepina de fórmula geral Ia



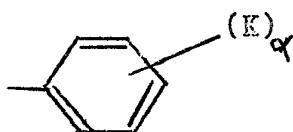
na qual

U representa uma ligação simples, um grupo alquilo em C_1-C_{11} , alcenilo em C_3 ou C_4 ou alcinilo em C_3 ou C_4 ramificado ou não ramificado;

V representa uma ligação simples ou um grupo alquilo em C_1-C_4 ramificado ou não ramificado;

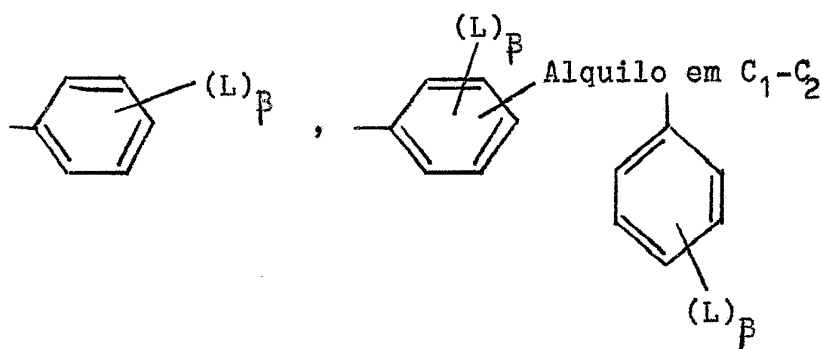
R_5 representa hidrogénio ou metilo;

R_6 representa um grupo de fórmula



como se referiu na reivindicação 1, ou ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo preferivelmente hidrogénio;

R_7 representa um grupo de uma das fórmulas

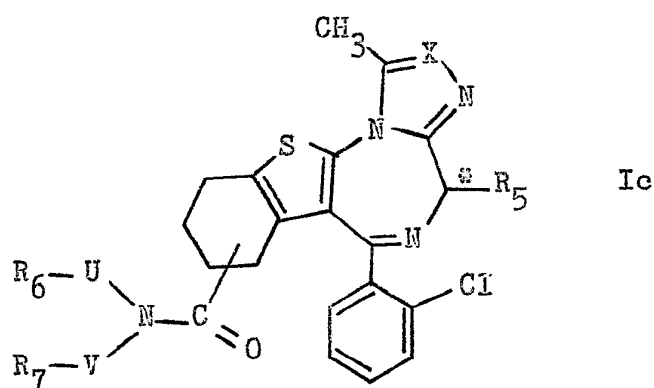
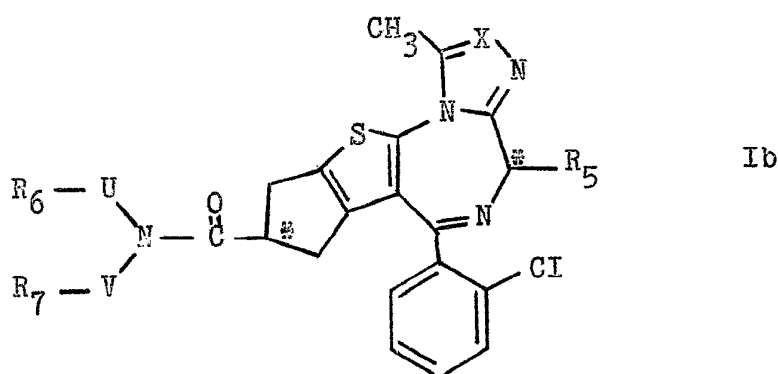


comose definiu na reivindicação 1 ou um grupo piridinilo, tien-2-ilo ou furan-2-ilo e

X pode representar hidrogénio ou CH.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter como produto final uma tienodiazepina sob a forma dos racematos ou sob a forma de um dos isómeros opticamente activos de fórmulas gerais Ib e Ic



nas quais

U representa uma ligação simples ou um grupo alquilo em C_1-C_4 ; alcenilo em C_1-C_4 , alcenilo em C_3 ou C_4 ou alcinilo em C_3 ou C_4 ramificado ou não ramificado;

V representa uma ligação simples ou um grupo alquilo em C_1-C_4 ramificado ou não ramificado;

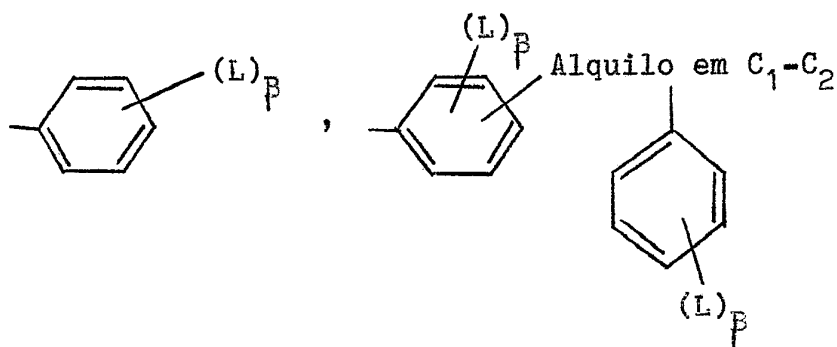
R_5 representa hidrogénio ou metilo;

R_6 representa um grupo de fórmula



como se definiu anteriormente, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, preferivelmente hidrogénio;

R_7 representa um grupo de uma das fórmulas



como se definiu anteriormente ou um grupo piridinilo, tien-2-ilo ou furan-2-ilo

e

X representa azoto ou CH.

- 42 -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter, como produto final, uma tienodiazepina de uma das fórmulas gerais

Ia, Ib, ou Ic, nas quais

X representa azoto,

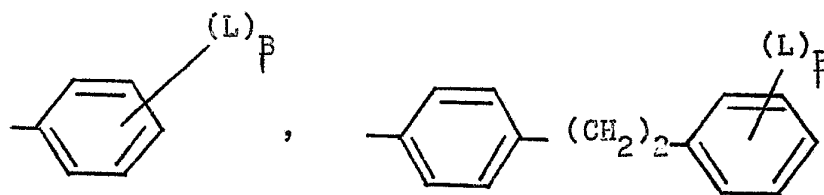
U representa preferivelmente uma ligação simples ou um grupo alquilo em C_1-C_4 , preferivelmente propilo, alilo ou propargilo;

V representa alquilo em C_1-C_4 , preferivelmente metileno;

R_6 preferivelmente representa hidrogénio, ciclopropilo ou



R_7 representa um radical das fórmulas



em que K e L, independentemente um do outro, representam hidrogénio, alquilo em C_1-C_4 opcionalmente substituído por halogéneo ou hidroxí, alcínilo em C_2-C_4 , alcenilo em C_2-C_4 , nitro, ciano, hidroxí, alcoxi em C_1-C_4 , alcoxi em C_1-C_4 -alquilo em C_1-C_4 , alquilo em C_1-C_4 -sulfonilo, halogéneo, hidroxialquilo em C_1-C_5 -sulfonilo, COOalquilo em C_1-C_4 , COO-alquilo em C_1-C_4 -fenilo, ciclopropilo, SH, S-alquilo em C_1-C_4 ;

α representa 1, 2 ou 3, preferivelmente 1; e

P representa 1, 2 ou 3, preferivelmente 1;

preferivelmente (K) α representa hidrogénio, CF_3 ou halogéneo e (L) P preferivelmente hidrogénio, F, Cl, Br, metilo, trifluormetilo, CH_3O_2S , hidroxí, enquanto (K) α e (L) P são preferivelmente colocados na posição 4 do anel de fenilo.

- 5a -

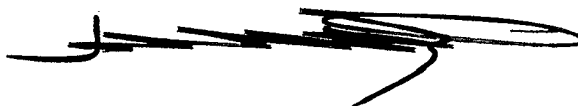
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter como produto final uma tienodiazepina sob a forma do seu isómero S(-) de fórmula geral Ib, em que R_5 representa hidrogénio e todos os outros substituintes podem ter as significações anteriormente mencionadas.

- 6a -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento de doenças provocadas por factor de activação de plaquetas (PAF), caracterizado por se incorporar pelo menos uma tienodiazepina de fórmula geral I, quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, numa mistura veicular farmacêuticamente aceitável.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 30 de Agosto de 1990, sob o Nº. P 40 27 470.5.

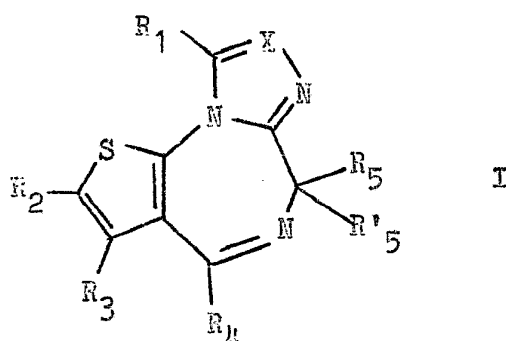
Lisboa, 29 de Agosto de 1991
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TIENODIAZEPINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTEM"

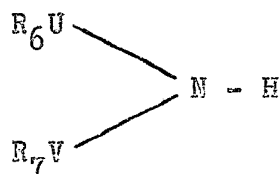
A invenção refere-se a um processo para a preparação de tienodiazepinas de fórmula geral I



opcionalmente sob a forma dos racematos, enantiómeros, diastereómeros e as suas misturas e opcionalmente os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis, que compreende

a) fazer-se reagir um composto de fórmula geral I em que

$R_a = \text{COOH}$ com uma amina de fórmula geral



na qual

b) transformar-se o ácido carboxílico de fórmula I num halogeneto de ácido ou num anidrido de ácido e subsequentemente se fazer reagir com a amina pretendida.