

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.147

REQUERENTE: ADIR ET COMPAGNIE, francesa, com sede em
1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie
Cedex, França,

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
DA 4H-PIRROLO[1,2-a]TIENO[2,3-a] [1,4]
DIAZEPINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
QUE OS CONTÊM"

INVENTORES: Sylvain Rault,
Michel Boulouard,
Max Robba,
Béatrice Guardiola,
Michelle Devissaguet,

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

França, 27 de Março de 1990, sob o Nº 90.03839

ADIR ET COMPAGNIE

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
DA 4H-PIRROLO $\overline{1,2-a}$ TIENO $\overline{2,3-f}$ $\overline{1,4}$ -
DIAZEPINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
QUE OS CONTÊM"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de novos derivados da 4H-pirrólo $\overline{1,2-a}$ tieno $\overline{2,3-f}$ $\overline{1,4}$ -diazepina.

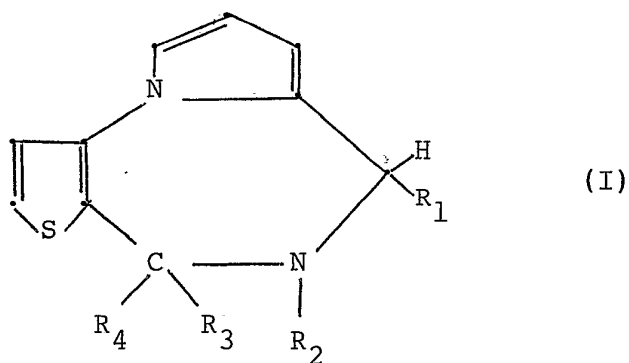
Alguns derivados da pirrólo $\overline{1,2-a}$ tieno $\overline{2,3-f}$ $\overline{1,4}$ -diazepina estão já descritos na literatura, particularmente em: "Heterocycles" vol.12 Nº 8, p.1009-1011, (1979), "Tetrahedron letters" Nº 7, p.643-644, (1979) e "J. Heter. Chem.", 14 Nº 2, p.235-240, (1977).

Os derivados das pirrólo $\overline{1,2-a}$ tieno $\overline{2,3-f}$ $\overline{1,4}$ -diazepina preparados de acordo com a invenção da requerente têm estruturas originais e possuem notáveis propriedades farmacológicas.

Interferem particularmente sobre os receptores centrais das benzodiazepinas de tipo periférico e exercem um efeito anti-hipóxico marcado, o que permite a sua utilização no tratamento de síndromas isquêmicos de qualquer localização aguda, transitória ou progressiva, e na correcção dos distúrbios ligados à hipoxémia por exemplo quando do envelhecimento .

Possuem igualmente importantes propriedades hipocolesterolémiantes, hipotrigliceridémiantes, hipolipidémiantes e hipoglicémiantes que os tornam preciosos no tratamento de um grande número de alterações patológicas.

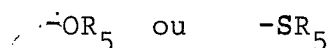
Mais especificamente, a presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de derivados da 4H-pirrólo[1,2-a]tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina de fórmula geral (I):



na qual:

-R₁ representa:

- um átomo de hidrogénio,
- um radical hidroxil,
- um radical de fórmula geral



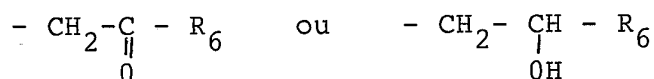
em que R₅ representa:

- um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de carbono

de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um radical fenilo ou por um grupo de forma geral $-C(=O)B$ na qual B representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de carbono, ou

. um radical arilo tal como por exemplo um radical fenilo,

- um radical de forma geral:



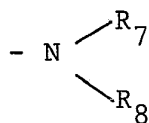
na qual R_6 representa:

. um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 5 átomos de carbono,

. um radical arilo (eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, grupos alcoxí com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos trifluorometilo),

. um radical aralquilo com 7 a 9 átomos de carbono (eventualmente substituído no núcleo aromático por um ou vários átomos de halogênio, grupos alcoxí com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos trifluorometilo),

- um radical de fórmula geral:



na qual:

. R_7 e R_8 , iguais ou diferentes, representam cada um, um átomo de hidrogênio, um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada, cicloalquilo comportando 3 a 5 átomos de carbono, arilo (eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, grupos alcoxí com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos trifluorometilo) ou um radical aralquilo com 7 a 9 átomos de carbono (eventualmente substituído no núcleo aromático por um ou vários átomos de halogênio, grupos alcoxí com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos trifluorometilo) ou,

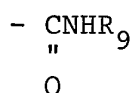
. R_7 e R_8 considerados em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados representam um radical heterocíclico pentagonal ou hexagonal comportando eventualmente um outro heteroátomo tal como por exemplo um segundo átomo de azoto ou um átomo de oxigênio, e eventualmente substituído por um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 5 átomos de carbono, por um radical alcóxicarbonilo com 2 a 6 átomos de carbono ou arilo, aralquilo com 7 a 9 átomos de carbono, heteroarilo, diaralquilo como por exemplo o radical benzidrilo (eventualmente substituídos no núcleo ou nos núcleos aromáticos por um ou vários substituintes iguais ou diferentes escolhidos entre halogênio, hidroxí, alquilo ou alcoxí com 1 a 4 átomos de carbono, nitro ou trifluorometilo), ou

- um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de carbono

eventualmente substituído por um ou vários radicais escolhidos entre o grupo formado pelos radicais hidroxí, oxo, ciano, alcóxicarbonilo comportando 2 a 4 átomos de carbono;

- R₂ representa:

- um átomo de hidrogénio
- um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada,
- um radical arilsulfonilo em que um grupo arilo está eventualmente substituído por um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada;
- um radical alquilocarbonilo com 2 a 3 átomos de carbono,
- um radical de fórmula geral:



na qual

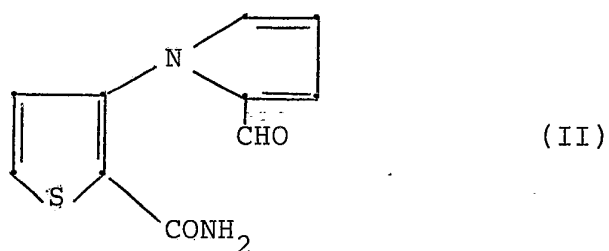
. R₉ representa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 6 átomos de carbono, arilo ou aralquilo com 7 a 9 átomos de carbono, (eventualmente substituídos no núcleo aromático por um ou vários átomos de halogénio, radicais alcóxi com 1 a 3 átomos de carbono ou radicais trifluorometilo),

- R_3 e R_4 representam:

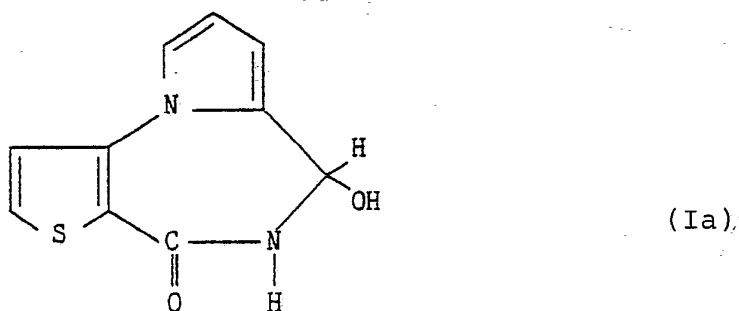
- cada um, simultaneamente, um átomo de hidrogênio ou,
- considerados em conjunto um átomo de oxigênio,

assim como dos seus eventuais isômeros, diastereoisômeros, enantiômeros e dos seus sais de adição com um ácido inorgânico ou orgânico, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de :

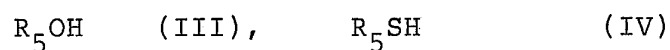
A - quer se fazer reagir o 2- aminocarbonil -3- (2-formil-1-pirrolil) -tiofeno de fórmula (II):



1) quer com uma mistura de água e trietilamina, para se obter um composto de fórmula (Ia):

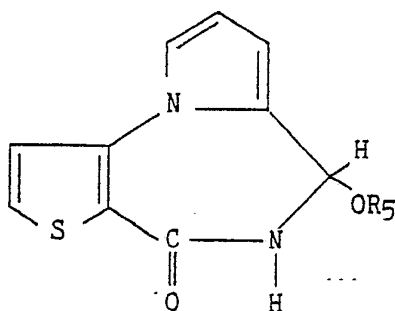


2) quer com um álcool ou um tiol de fórmulas gerais respectivas (III) e (IV):

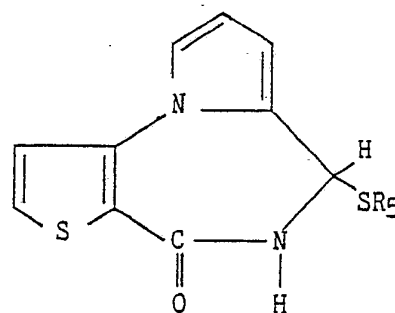


em que R_5 tem o significado definido antes;

para se obter respectivamente os compostos de fórmulas gerais (Ib) e (Ic):



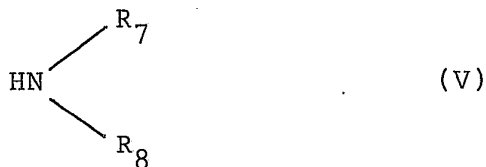
(Ib)



(Ic)

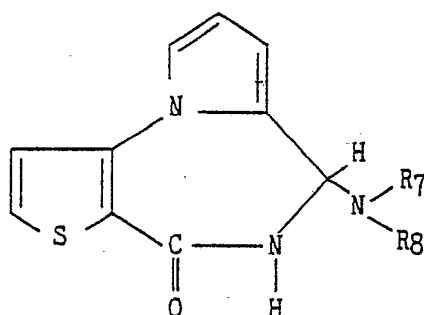
em que R_5 tem o significado definido antes;

3) quer com uma amina secundária de fórmula geral (v):



na qual R_7 e R_8 têm os significados definidos antes,

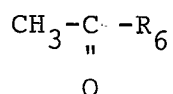
para se obter os compostos de fórmula geral (Id):



(Id)

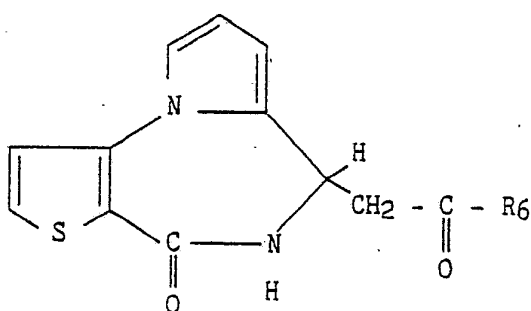
na qual R_7 e R_8 têm os significados definidos antes,

4) quer em meio alcalino com uma metilcetona de fórmula geral (VI):



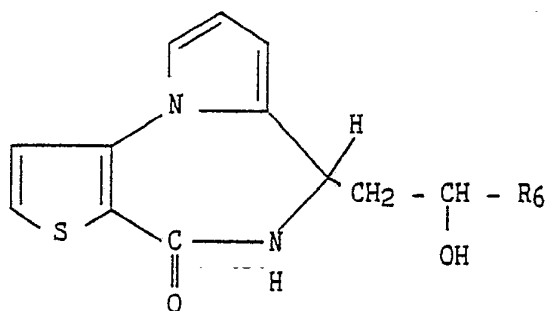
(VI)

na qual R_6 tem o significado definido antes,
para se obter um composto de fórmula geral (If):



(If)

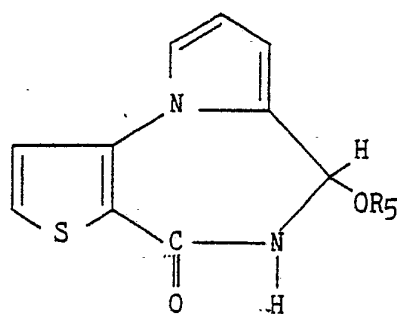
na qual R_6 tem o significado definido antes,
que, eventualmente, se pode tratar com um boro-hidreto de sódio
para se obter um composto de fórmula geral (Ig):



na qual R_6 tem o significado definido antes,

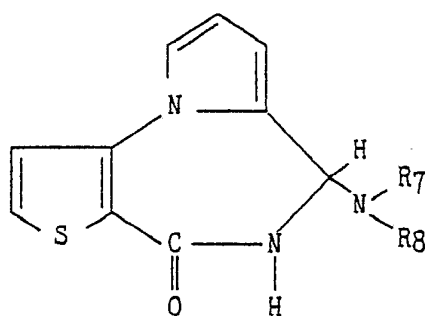
B - quer se fazer reagir um composto de fórmula geral (Ia) anteriormente obtido:

1) quer com um álcool de fórmula geral (III) definida anteriormente para se obter um composto de fórmula geral (Ib):



na qual R_5 tem o significado definido antes,

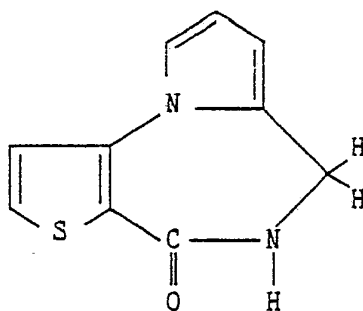
2) quer com uma amina de fórmula geral (V) definida anteriormente para se obter um composto de fórmula geral (Id):



(Id)

na qual R_7 e R_8 têm os significados definidos antes,

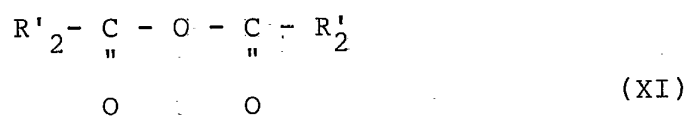
que, eventualmente, se pode tratar com boro-hidreto de sódio para se obter um composto de fórmula (Ie):



(Ie)

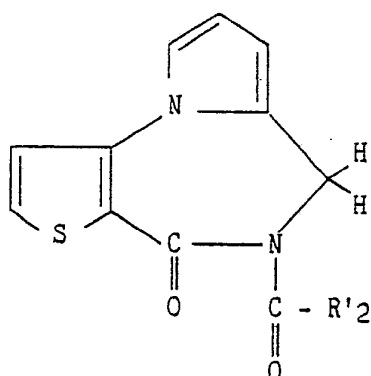
que eventualmente se pode fazer reagir:

a) quer com um anidrido de fórmula geral (XI):



na qual R'_2 representa um radical metilo ou etilo,

para se obter um composto de fórmula geral (II):



(II)

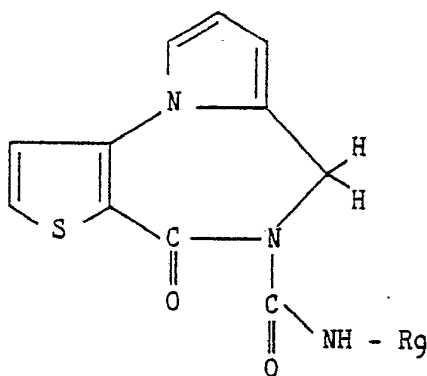
na qual R'_2 tem o significado definido antes,

b) quer com um isocianato de fórmula geral (XII):



na qual R_9 tem o significado definido antes,

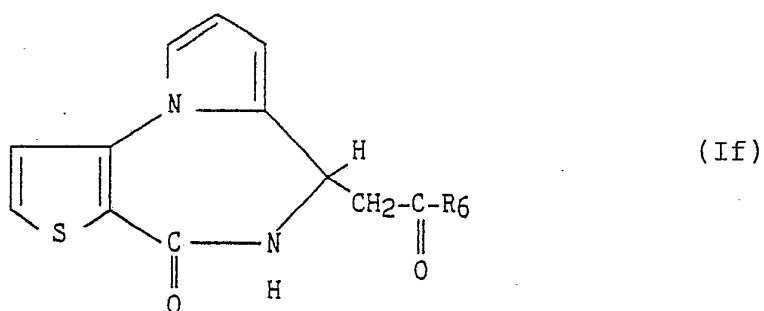
para se obter um composto de fórmula geral (Im):



(Im)

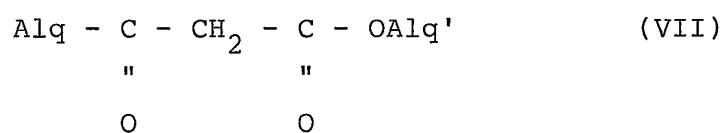
na qual R_9 tem o significado definido antes,

3) quer em meio alcalino com uma metil-cetona de fórmula geral (VI) definida anteriormente, para se obter um composto de fórmula geral (If):



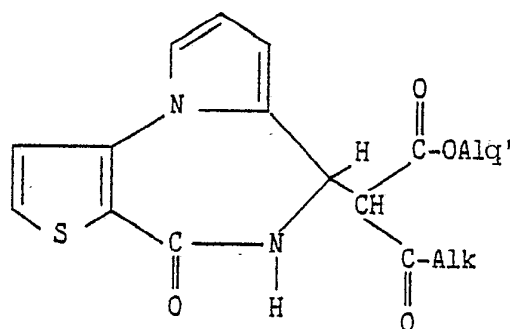
na qual R_6 tem o significado definido antes,

4) quer, na presença da trietilamina, com um composto de fórmula geral (VII):



na qual Alq e Alq', iguais ou diferentes, representam cada um, um radical alquilo comportando 1 a 3 átomos de carbono,

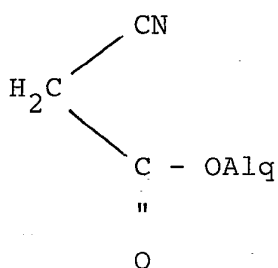
para se obter os compostos de fórmula geral (Ih):



(Ih)

na qual Alq e Alq' têm os significados definidos antes,

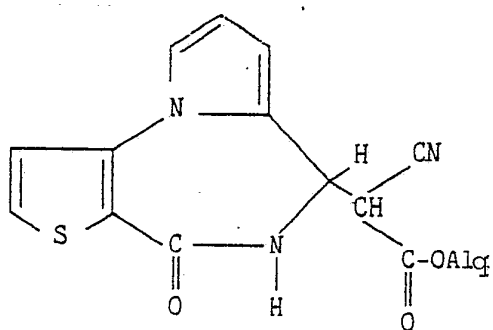
5) quer na presença de trietilamina, com um composto de fórmula geral (VIII):



(VIII)

na qual Alq tem o significado definido antes,

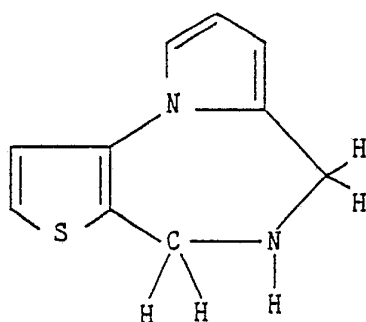
para se obter um composto de fórmula geral



(Ii)

na qual Alq tem o significado definido antes;

6) quer com LiAlH_4 para se obter um composto de fórmula (Ij):



(Ij)

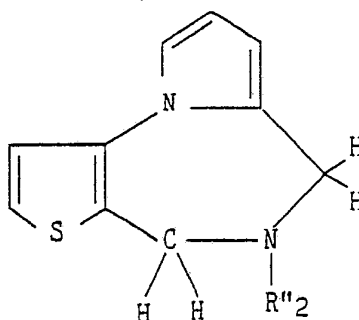
o qual se faz reagir

a) quer com uma quantidade estequiométrica de ácido inorgânico ou orgânico, para se obter um sal de adição de ácido correspondente;

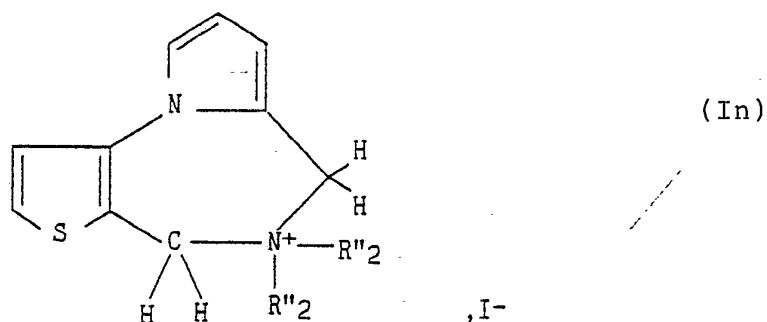
b) quer com um iodeto de alquilo de fórmula geral (IX):



na qual R''_2 representa um radical alquilo comportando de 1 a 5 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada, para se obter, de acordo com a relação estequiométrica composto de fórmula geral IX / composto de fórmula Ij, quer um composto de fórmula geral (IK₁):

(IK₁)

na qual R''_2 tem o significado definido antes,
 quer o iodeto de dialquilamônio de fórmula geral (In):



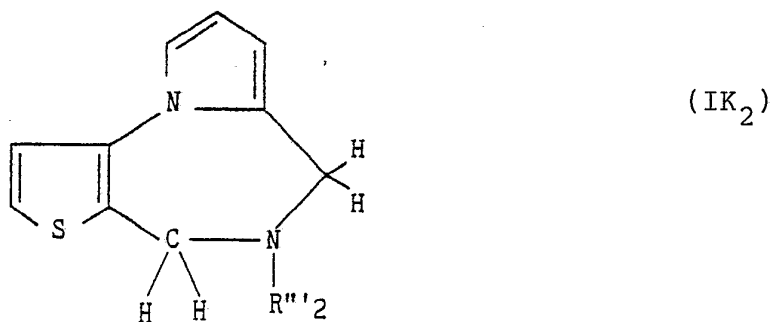
na qual R''_2 tem o significado definido antes,

c) quer com um composto halogenado de fórmula geral (X):



na qual R''_2 representa um radical arilsulfonilo em que o grupo arilo está eventualmente substituído por um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada,

para se obter um composto de fórmula geral (IK₂)



na qual R''_2 tem o significado definido antes.

As pirrolo $[1,2-a]$ tieno $[2,3-f]$ $[1,4]$ - diazepinas de fórmula geral (I) preparadas pelo processo de acordo com a presente invenção, assim como os seus sais de adição com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, são ingredientes activos que possuem notáveis propriedades farmacológicas e terapêuticas.

Quando do envelhecimento ou a seguir a um acidente vascular cerebral, a fragilidade e a vulnerabilidade celular aumentadas são componentes fisiopatológicas importantes para a pesquisa de novas terapêuticas que visam proteger o cérebro em situações de incapacidade para responder a qualquer nova agressão resultante do seu meio ambiente circundante.

Uma tal agressão pode ser reproduzida sob a forma de um défice na chegada do oxigénio e é por esse motivo, pelas suas consequências, que existe uma analogia estreita entre a hipoxia e o envelhecimento cerebral.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção foram testados quanto à sua capacidade para prolongar a sobrevivência do tecido cerebral quando da hipoxia aguda no murgão. Estes ensaios demonstraram que os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção têm um efeito protector anti-hipóxico muito potente e confirmaram, deste modo, o grande interesse da sua utilização em terapêutica.

Opondo-se nitidamente à morte cerebral quando da chegada insuficiente de oxigénio, estes compostos exercem um efeito anti-hipóxico marcado e são, por conseguinte, úteis nos casos de síndromas isquémicos de qualquer localização aguda, transitória ou progressiva visto que exercem as suas propriedades farmacológicas em relação à diminuição da oxigenação que acompanha estes acidentes. As suas propriedades farmacológicas permitem a sua aplicação na correcção das desordens ligadas à hipoxémia por exemplo quando do envelhecimento cerebral.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção possuem igualmente notáveis propriedades metabólicas sendo fortemente hipolipidemiantes, hipocolesterolemiantes e hipotrigliceridemiantes e hipoglicemiantes.

Administrados durante 15 dias os ratos submetidos a um regime hipercolesterolemiantes, revelam ser muito mais activos (pelo menos 30 vezes) do que o clofibrato no que respeita à diminuição das taxas plasmáticas em triglicéridos, colesterol e HDL ("high density lipoproteins" lipoproteínas de alta densidade)- colesterol.

Por outro lado os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção, apresentam no animal, na dose de 30mg/kg por via intraperitoneal, boas propriedades hipotensivas.

A presente invenção tem igualmente por objecto um processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo como ingrediente activo uma das pirrolo [1,2 - a] tieno [2,3-f] [1,4]- diazepinas de fórmula geral I ou eventualmente o seu sal

de adição com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico como por exemplo os ácidos clorídrico, metano-sulfônico, cítrico, maleico etc., misturado ou associado a um excipiente inerte, não tóxico e aceitável sob o ponto de vista farmacêutico tal como por exemplo a água destilada, a glicose, a lactose, o amido, o talco, os óleos vegetais, o etilenoglicol etc..

As composições assim obtidas apresentam-se geralmente sob forma doseada e podem conter, de acordo com as afecções a tratar, a idade e o sexo do doente, entre 0,1 e 100mg de ingrediente activo. Podem, de acordo com o caso, ser administradas por via oral, rectal ou parenteral em doses compreendidas entre 0,1 e 100mg uma a várias vezes por dia.

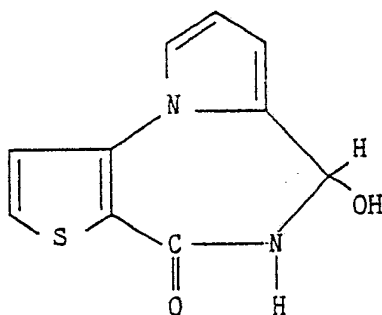
Podem apresentar-se sob a forma de comprimidos, drageias, gélulas, soluções injectáveis ou bebíveis, suspensões bebíveis, de emulsões ou de supositórios.

Os exemplos que se seguem ilustram o processo de acordo com a presente invenção sem contudo o limitarem de modo algum.

As características da espectrometria RMN ^1H estão reunidas nos quadros I - VIII.

Exemplo 1:

6-HIDROXI -5,6- DI-HIDRO -4-OXO -4H - PIRROLO - [1,2-a]
TIENO [2,3-f] [1,4]- DIAZEPINA:



Agita-se uma suspensão de 1,5g (0,0068 mole) de 2-aminocarbonil-3-(2-formil-1-pirrolil)-tiofeno em 30ml de água e 0,75ml de trietilamina, à temperatura ambiente durante 2 horas. Isola-se o precipitado que se forma, lava-se com água e recristaliza-se em éter etílico.

Obtém-se deste modo 1g de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina sob a forma de cristais amarelos que fundem a 172°C.

Rendimento: 67 %

Análise elementar:

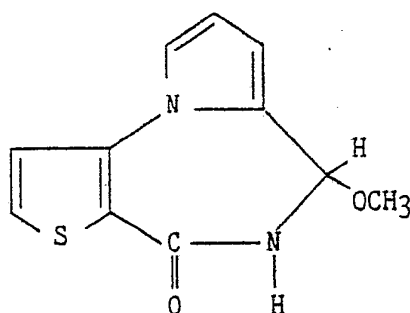
	C %	H %	N %	S %
Calculado	54,53	3,66	12,72	14,56
Encontrado	53,78	3,48	13,09	14,85

Espectro IV (KBr) :

- banda OH a 3520 cm^{-1}
- bandas NH a 3420 e 3280 cm^{-1}
- banda CO a 1640 cm^{-1}
- bandas principais a $1550, 1500, 1450, 1320, 1200, 1145, 870, 765$ e 720 cm^{-1} .

Exemplo 2:

6-METOXI-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a]-TIENO
[2,3-f] [1,4]- DIAZEPINA:

Primeiro método:

Aquece-se a refluxo, durante uma hora, uma suspensão de 1g (0,0045 mole) de 2-aminocarbonil-3-(2-formil-1-pirrolil)-tiofeno em 30 ml de metanol. Elimina-se em seguida o metanol sob vazio e recristaliza-se o resíduo sólido em metanol.

Obtém-se deste modo 0,97 g de 6-metoxi -5,6-di-hidro- 4-oxo-4H-pirrolo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina sob a forma de cristais brancos que fundem a 172°C .

Rendimento : 92 %

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	56,39	4,30	11,95	13,68
Encontrado	56,62	3,99	11,81	13,32

Espectro IV (KBr) :

- banda NH a 3250 cm^{-1}
- bandas CH a 3100 , 2930 e 2830 cm^{-1}
- banda CO a 1650 cm^{-1}
- bandas principais a 1550 , 1440 , 1315 , 1150 , 1045 , 730 e 715 cm^{-1} .

Segundo método :

Procedendo de acordo com o processo descrito no primeiro método a partir de 1 g (0,0045 mole) de 6-hidroxi -5,6- di-hidro-4-oxo-4H- pirrolo [1,2-a]- tieno [2,3-f] [1,4]- diazepina em 30 ml de metanol, obtém-se 1 g de 6-metoxi-5,6- di-hidro- 4-oxo- 4H- pirrolo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4] -diazepina.

Rendimento: 95 %

O espectro infravermelho do composto assim obtido é sobreponível ao do composto preparado pelo processo de acordo com o primeiro método.

EXEMPLOS 3-6 :

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 2, preparou-se os seguintes compostos: (Em todos os casos, qualquer que seja o método de preparação utilizado, os espectros infra-vermelhos dos compostos obtidos são sobreponíveis).

3) 6-ETOXI-5,6- DI-HIDRO -4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a]- TIENO [2,3-f] [1,4]- DIAZEPINA, sob a forma de cristais brancos que fundem a 148°C (etanol).

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	58,05	4,87	11,28	12,91
Encontrado	57,83	4,80	11,20	12,79

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3260 e 3180 cm^{-1}
- bandas CH a 3060, 2970, 2930 e 2870 cm^{-1}
- banda CO a 1635 cm^{-1}
- bandas principais a 1550, 1500, 1440, 1325, 1235, 1045 960, 735 e 715 cm^{-1} ,

a partir :

a) do 2-aminocarbonil-3- (2-formil-1-pirrolil)-tiofeno e do etanol, com um rendimento de 86 %, e

b) da 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo-[1,2-a]tieno [2,3-f] [1,4]- diazepina e do etanol, com um rendimento de 89 %.

4) 6-PROPOXI -5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H- PIRROLO [1,2-a] TIENO- [2,3-f] [1,4]- DIAZEPINA, sob a forma de agulhas brancas, que fundem a 164°C (éter etílico),

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	59,52	5,38	10,68	12,22
Encontrado	59,59	5,33	10,72	12,08

Espectro IV (KBr) :

- banda NH a 3300 cm⁻¹
- bandas CH a 3120, 2960, 2940 e 2880 cm⁻¹
- banda CO a 1645 cm⁻¹
- banda CN a 1605 cm⁻¹
- bandas principais a 1500, 1450, 1325, 1150, 1060, 740 e 720 cm⁻¹,

a partir:

a) de 2-aminocarbonil-3- (2-formil-1-pirrolil)-tiofeno e de propanol, com um rendimento de 75 %, e

b) de 6-hidroxi-5,6- di-hidro- 4-oxo- 4H- pirrólo-[1,2-a]tieno [2,3-f] [1,4]- diazepina e de propanol, com um rendimento

to de 80 %.

5) 6-(1-METIL- ETOXI)-5,6- DI-HIDRO -4-OXO- 4H-PIRROLO-
- [1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4] - DIAZEPINA, sob a forma de cris-
tais brancos que fundem a 160°C (isopropanol),

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	59,52	5,37	10,67	12,22
Encontrado	59,44	5,30	10,62	12,06

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3260 e 3170 cm^{-1}
- bandas CH a 3100, 3050, 2960 e 2880 cm^{-1}
- banda CO a 1640 cm^{-1}
- bandas principais a 1550, 1500, 1460, 1440, 1325, 1110,
1020, 805 e 720 cm^{-1}

a partir :

a) de 2-aminocarbonil -3-(2-formil-1-pirrolil)-tiofeno e
de isopropanol, com um rendimento de 80 % e,

b) de 6-hidroxi- 5,6- di-hidro- 4-oxo-4H- pirrolo [1,2-a] -
-tieno [2,3-f] [1,4] - diazepina e de isopropanol, com um ren-
dimento de 76 %.

6) 6-BENZILOXI- 5,6-DI-HIDRO -4-OXO-4H- PIRROLO [1,2-a] -
TIENO [2,3-f] [1,4] - DIAZEPINA, sob a forma de cristais brancos

que fundem a 179°C (éter etílico),

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	65,79	4,55	9,02	10,33
Encontrado	65,31	4,71	9,22	10,66

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3270 e 3190 cm^{-1}
- bandas CH a 3060 , 2940 e 2880 cm^{-1}
- banda CO a 1645 cm^{-1}
- bandas principais a 1540 , 1495 , 1450 , 1320 , 1205 , 1015 , 795 e 735 cm^{-1} ,

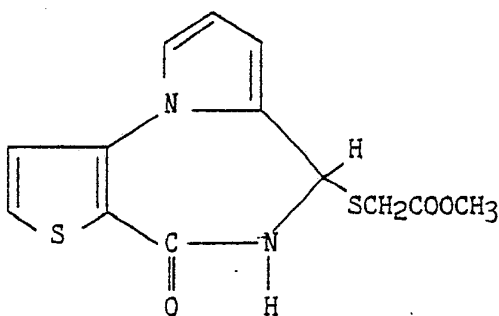
a partir:

a) de 2-aminocarbonil-3-(2-formil -1-pirrolil)-tiofeno e de álcool benzílico, com um rendimento de 60 %, e

b) de 6-hidroxi-5,6- di-hidro- 4-oxo- 4H- pirrolo $[1,2-a]$ tieno $[2,3-f]$ $[1,4]$ - diazepina e de álcool benzílico, com um rendimento de 64 %.

EXEMPLO 7 :

6-METOXICARBONIL METILMERCAPTO -5,6- DI-HIDRO-4-OXO- 4H-
-PIRROLO $[1,2-a]$ TIENO $[2,3-f]$ $[1,4]$ - DIAZEPINA:



A uma solução de 0,7 g (0,0032 mole) de 2- aminocarbonil-3-(2-formil-1-pirrolil)- tiofeno em 80 ml de acetonitrilo adiciona-se 0,3 ml (0,0035 mole) de tioglicolato de metilo. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 12 horas. Elimina-se em seguida o acetonitrilo sob vazio. Recristaliza-se o óleo residual que cristaliza por adição de éter de petróleo.

Obtém-se deste modo 0,65 g de 6-metoxycarbonil- metilmercapto-5,6- di-hidro-4-oxo-4H- pirrolo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina, sob a forma de cristais brancos que fundem a 158°C (éter etílico).

Rendimento : 68 %

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	50,64	3,92	9,08	20,79
Encontrado	50,55	3,67	8,97	20,71

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3270 e 3160 cm^{-1}
- bandas CH a 3050, 3010 e 2920 cm^{-1}
- bandas CO a 1715 cm^{-1} (éster) e 1645 cm^{-1} (lactama)
- bandas principais a 1545, 1490, 1450, 1440, 1310, 1220, 1145, 755 e 720 cm^{-1} .

EXEMPLOS 8-9 :

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 7, preparou-se os seguintes compostos:

8) 6- FENILMERCAPTO-5,6- DI-HIDRO-4-OXO- 4H-PIRROLO [1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4]- DIAZEPINA, sob a forma de agulhas brancas que fundem a 178°C (éter etílico) ,

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	61,51	3,87	8,97	20,52
Encontrado	61,70	3,96	9,10	20,54

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3270 e 3160 cm^{-1}
- bandas CH a 3180 e 3010 cm^{-1}
- banda CO a 1645 cm^{-1}
- bandas principais a 1550, 1500, 1480, 1440, 1395, 1330, 1065, 775, 720 e 690 cm^{-1} ,

a partir do 2-aminocarbonil-3-(2-formil-1-pirrolil)-tiofeno e do tiofenol, com um rendimento de 72 %.

9) 6-CARBOXIETILMERCAPTO-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO $\begin{bmatrix} 1,2-a \end{bmatrix}$ TIENO $\begin{bmatrix} 2,3-f \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1,4 \end{bmatrix}$ -DIAZEPINA, sob a forma de cristais brancos que fundem a 190°C (éter etílico),

Análise emementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	50,64	3,92	9,08	20,79
Encontrado	50,53	3,89	9,09	20,79

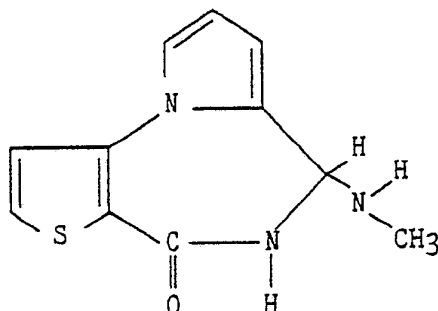
Espectro IV (KBr) :

- banda OH a 3450 cm^{-1}
- banda NH a 3240 cm^{-1}
- bandas CH a 3150, 3020 e 2930 cm^{-1}
- bandas CO a 1700 cm^{-1} (ácido e 1610 cm^{-1} (lactama)
- bandas principais a 1500, 1450, 1330, 1195, 770 e 720 cm^{-1} ,

a partir do 2-aminocarbonil-3-(2-formil-1-pirrolil)-tiofeno e do ácido 3-mercaptopropiônico, com um rendimento de 43 %.

EXEMPLO 10:

6-METILAMINO-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO $\begin{bmatrix} 1,2-a \end{bmatrix}$ TIENO - $\begin{bmatrix} 2,3-f \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1,4 \end{bmatrix}$ -DIAZEPINA:



A uma suspensão de 1,1 g (0,005 mole) de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina em 20 ml de água adiciona-se, de uma só vez, 3 ml de uma solução aquosa de metilamina a 35 % e agita-se depois a mistura reaccional durante 4 horas à temperatura ambiente. O composto solubiliza progressivamente e precipita depois. Isola-se o precipitado, lava-se com água, seca-se e recristaliza-se.

Obtém-se deste modo 0,7 g de 6-metilamino-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina, sob a forma de cristais brancos que fundem a 146°C (éter etílico).

Rendimento : 60 %

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	56,63	4,75	18,01	13,74
Encontrado	56,28	4,51	17,91	13,18

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3320, 3250 e 3180 cm^{-1}
- bandas CH a 3040, 2980 e 2900 cm^{-1}
- banda CO a 1625 cm^{-1}
- bandas principais a 1550, 1495, 1440, 1320, 1100, 770 e 710 cm^{-1} .

EXEMPLOS 11 - 19 :

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 10, preparou-se os seguintes derivados :

11) 6-ETILAMINO-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a]-TIENO [2,3-f] [1,4]-DIAZEPINA, sob a forma de cristais brancos que fundem a 152°C (éter etílico),

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	58,28	5,3	16,99	12,96
Encontrado	58,21	5,26	16,58	12,48

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3290 e 3150 cm^{-1}
- bandas CH a 3050, 2960 e 2860 cm^{-1}
- banda CO a 1630 cm^{-1}
- bandas principais a 1550, 1490, 1450, 1320, 1200, 760 e 720 cm^{-1} ,

a partir de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina e etilamina, com um rendimento de 72 % .

12) 6-PROPILAMINO-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4]-DIAZEPINA, sob a forma de cristais brancos que fundem a 130°C (éter etílico) ,

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	59,75	5,78	16,08	12,27
Encontrado	59,63	5,82	15,95	12,13

Espectro IV (KBr):

- bandas NH a 3340, 3260 e 3170 cm^{-1}
- bandas CH a 3100, 3010, 2960 e 2860 cm^{-1}
- banda CO a 1625 cm^{-1}
- bandas principais a 1540, 1495, 1435, 1330, 1095 e 740 cm^{-1} ,

a partir de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina e de propilamina, com um rendimento de 85 % .

13) 6-PIRROLIDINO-5,6-DI-HIDRO-4-oxo-4H-PIRROLO-[1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4]-DIAZEPINA, sob a forma de cristais brancos que fundem a 191°C (éter etílico) ,

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	61,52	5,53	15,37	11,73
Encontrado	61,62	5,41	15,35	11,79

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3260 e 3190 cm^{-1}
- bandas CH a 3050, 2960 e 2800 cm^{-1}
- banda CO a 1620 cm^{-1}
- bandas principais a 1550, 1495, 1390, 1305, 1125, 870 e 710 cm^{-1} ,

a partir de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a]-tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina e de pirrolidina, com um rendimento de 93 %.

14) 6-PIPERIDINO-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a]-TIENO [2,3-f] [1,4]-DIAZEPINA, sob a forma de cristais brancos que fundem a 178°C (éter etílico),

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	62,69	5,96	14,62	11,16
Encontrado	62,65	5,96	14,57	11,20

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3260 e 3170 cm^{-1}
- bandas CH a 3050, 2940, 2860 e 2810 cm^{-1}
- banda CO a 1640 cm^{-1}
- bandas principais a 1550, 1500, 1460, 1310, 1230, 1150, 980, 770, 740 e 720 cm^{-1} ,

a partir de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a]-tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina e de piperidina, com um rendimento de 89 % .

15) 6-MORFOLINO-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a]-TIENO [2,3-f] [1,4]-DIAZEPINA, sob a forma de cristais transparentes que fundem a 198°C (éter etílico),

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	58,11	5,22	14,52	11,08
Encontrado	57,92	5,23	14,46	10,95

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3270 e 3170 cm^{-1}
- bandas CH a 3050, 2950, 2930 e 2840 cm^{-1}
- banda CO a 1640 cm^{-1}
- bandas principais a 1500, 1460, 1310, 1120, 990, 875 e 715 cm^{-1} ,

a partir de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a]-tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina e de morfolina, com um rendimento de 92 % .

16) 6-CICLOPROPILAMINO-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4]-DIAZEPINA, sob a forma de cristais brancos que fundem a 185°C (éter etílico),

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	60,21	5,05	16,20	12,36
Encontrado	60,67	5,30	15,87	11,90

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3340, 3260 e 3150 cm^{-1}
- bandas CH a 3020, 2960 e 2880 cm^{-1}
- banda CO a 1630 cm^{-1}
- bandas principais a 1540, 1490, 1460, 1370, 1290, 1120, 870, 790, 735 e 720 cm^{-1} ,

a partir de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a]-tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina e de ciclopropilamina, com um rendimento de 86 %.

17) 6-(ETOXICARBONIL-4-PIPERAZINO)-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4]-DIAZEPINA, sob a forma de cristais brancos que fundem a 180°C (éter etílico),

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	56,65	5,59	15,54	8,89
Encontrado	56,76	5,48	15,47	8,78

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 2260 e 3160 cm^{-1}
- bandas CH a 3110, 2980 e 2810 cm^{-1}
- bandas CO a 1690 cm^{-1} (éster) e 1640 cm^{-1} (lactama)
- bandas principais a 1515, 1495, 1250, 1225, 985, 870, 770 e 710 cm^{-1} ,

a partir de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4] -diazepina e de 4-etoxicarbonil-piperazina, com um rendimento de 80 %.

18) 6-(4-FENIL-PIPERAZINO)-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4] -DIAZEPINA, sob a forma de cristais brancos que fundem a 150°C (éter etílico),

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	65,91	5,53	15,37	8,8
Encontrado	65,31	5,59	14,98	8,52

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3300 e 3220 cm^{-1}
- bandas CH a 3120, 3090, 2980, 2930 e 2820 cm^{-1}
- bandas CO a 1495, 1445, 1305, 1050, 770 e 730 cm^{-1} ,

a partir de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a]-tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina e de N-fenilpiperazina, com um rendimento de 76 %.

19) 6-BENZILAMINO-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a]-TIENO [2,3-f] [1,4]-DIAZEPINA. sob a forma de cristais brancos que fundem a 161°C (éter etílico),

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	66	4,89	13,58	10,36
Encontrado	65,85	5,56	13,27	10,27

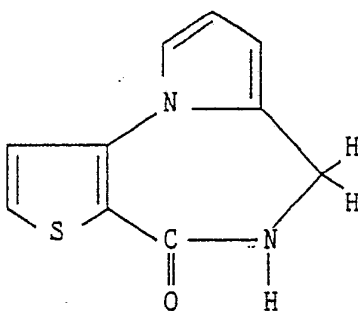
Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3340 e 3200 cm^{-1}
- bandas CH a 3080 e 2900 cm^{-1}
- bandas principais a 1550, 1500, 1460, 1130 e 720 cm^{-1}

a partir de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a]-tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina e de benzilamina com um rendimento de 72 %.

EXEMPLO 20:

5,6 DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4] -DIAZEPINA.



A uma solução de 2 g (0,007 mole) de 6-piperidino-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina em 120 ml de metanol, adiciona-se, por pequenas frações, 1 g (0,0028 mole) de boro-hidreto de sódio e agita-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante 15 minutos e aquece-se depois a refluxo durante 30 minutos. Elimina-se em seguida o metanol sob vazio e tritura-se o resíduo sólido em 200 ml de água. Isola-se o precipitado, lava-se com água, seca-se e recristaliza-se.

Obtém-se deste modo 1,2 g de 5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina, sob a forma de cristais brancos que fundem a 191°C (éter etílico).

Rendimento : 84 %

Análise elementar :

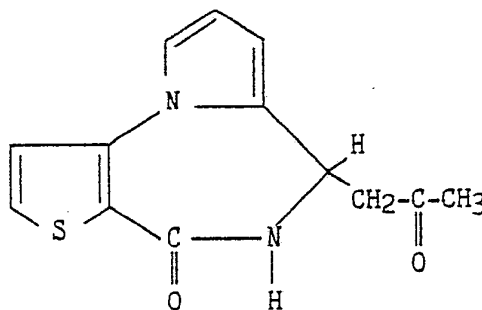
	C %	H %	N %	S %
Calculado	58,81	3,95	13,72	15,70
Encontrado	58,70	3,97	13,64	15,54

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3230 e 3160 cm^{-1}
- bandas CH a 3110, 3030 e 2890 cm^{-1}
- banda CO a 1635 cm^{-1}
- bandas principais a 1540, 1490, 1450, 1330, 1195, 790, 755 e 730 cm^{-1} .

EXEMPLO 21:

6-ACETONIL-5,6-DI-HIDRO -4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4]- DIAZEPINA:



Adiciona-se, de uma só vez, 1 g (0,0045 mole) de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina a uma emulsão de 20 ml de acetona em 10 ml de hidróxido

de sódio 10 N e agita-se fortemente a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3 horas. Elimina-se então a acetona sob vácuo e despeja-se 100ml de água sobre o resíduo líquido. Isola-se o precipitado amarelo obtido, lava-se com água e recristaliza-se.

Obtém-se deste modo 0,7 g de 6-acetonil-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4] -diazepina, sob a forma de cristais brancos que fundem a 268°C (isopropanol).

Rendimento : 60 %

Análise elementar ;

	C %	H %	N %	S %
Calculado	59,98	4,65	10,76	12,32
Encontrado	59,78	4,72	10,64	11,96

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3270 e 3150 cm^{-1}
- bandas CH a 3040, 2980 e 2880 cm^{-1}
- bandas CO a 1700 cm^{-1} (cetona) e 1640 cm^{-1} (lactama)
- bandas principais a 1540, 1490, 1455, 1380, 1140, 765 e 720 cm^{-1} .

EXEMPLOS 22 a 24

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 21,

preparou-se os seguintes derivados:

22) 6-(3-METIL-2-OXO-1-BUTIL)- 5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-
-PIRROLO [1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4] -DIAZEPINA, sob a forma de cristais brancos que fundem a 172°C (éter etílico);

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	62,48	5,59	9,71	11,12
Encontrado	62,39	5,44	9,88	10,89

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3290 e 3130 cm^{-1}
- bandas CH a 3140 , 3100 , 3000 e 2950 cm^{-1}
- bandas C=O a 1715 cm^{-1} (éter) e 1645 cm^{-1} (lactama)
- bandas principais a 1500 , 1340 , 1170 , 960 , 870 e 745 cm^{-1} .

a partir da 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] -
tieno [2,3-f] [1,4] -diazepina e da isopropilmetilcetona com
um rendimento de 16 %.

23) 6-FENACIL-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a] TIENO
 [2,3-f] [1,4] -DIAZEPINA, sob a forma de cristais brancos
que fundem a 214°C (éter etílico),

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	67,06	4,38	8,69	9,94
Encontrado	66,99	4,44	8,69	10,20

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3280 e 3170 cm^{-1}
- bandas CH a 2960 e 2830 cm^{-1}
- bandas C=O a 1690 cm^{-1} (cetona) e 1655 cm^{-1} (lactama)
- bandas principais a 1490, 1450, 1140 770 e 695 cm^{-1} .

a partir de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a]-
tieno [2,3-f] [1,4] -diazepina e de acetofenoma com um rendi-
mento de 15 %

24) 6-(4'-FLUORO-FENACIL)-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO
[1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4] -DIAZEPINA, sob a forma de cris-
tais amarelos que fundem a 250°C (éter etílico);

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %	F %
Calculado	63,51	3,84	8,23	9,41	5,58
Encontrado	65,98	3,65	8,15	9,62	5,39

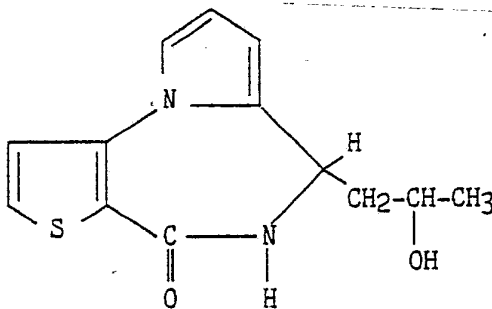
Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3280 e 3180 cm^{-1}
- bandas CH a 3000, 2900 e 2840 cm^{-1}
- bandas C=O a 1670 cm^{-1} (éter) e 1630 cm^{-1} (lactama)
- bandas principais a 1480, 1435, 1140, 1110, 760 e 710 cm^{-1} .

a partir de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a]-tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina e de parafluoroacetofenoma com um rendimento de 16 %

EXEMPLO 25:

6- (2-HIDROXI-PROPIL)-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4]-DIAZEPINA:



A uma solução de 1 g (0,0038 mole) de 6-acetonil-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina em 250 ml de metanol, adiciona-se 0,58 g (0,0152 mole) de boro-hidreto de sódio e agita-se depois a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3 horas. Elimina-se em seguida o metanol sob vazio e tritura-se o resíduo sólido em 200 ml de água. Isola-se o precipitado obtido, lava-se com água, seca-se e recristaliza-se.

Obtém-se deste modo 0,8 g de 6-(2-hidroxi-propil)-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina, sob a forma de cristais brancos que fundem a 170°C (éter etílico).

Rendimento : 80 %

Análise elementar :

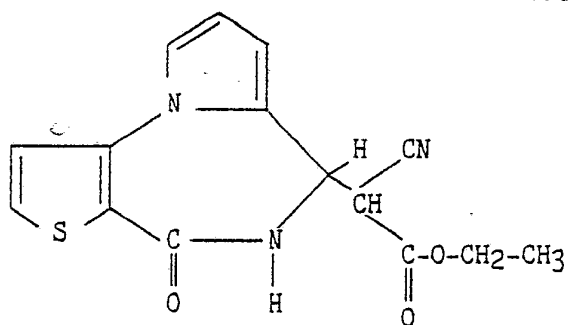
	C %	H %	N %	S %
Calculado	59,52	5,38	10,68	12,22
Encontrado	59,55	5,18	10,58	12,06

Espectro IV (KBr) :

- banda OH a 3420 cm^{-1}
- bandas NH a 3360 e 3180 cm^{-1}
- bandas CH a 3030, 2970 e 2860 cm^{-1}
- banda CO a 1625 cm^{-1}
- bandas principais a 1485, 1440, 870, 765 e 710 cm^{-1} .

Exemplo 26:

6-(ETOXICARBONIL-CIANO-METIL)-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO [1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4]-DIAZEPINA :



A uma solução de 1 g (0,0045 mole) de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina em 100 ml de acetonitrilo, adiciona-se 2 ml de cianoacetato de etilo e 0,5ml de trietilamina e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 12 horas. Elimina-se, em seguida o acetonitrilo sob vazio. Tritura-se o resíduo obtido em 200 ml de água. Isola-se o precipitado formado, lava-se com água, seca-se e recristaliza-se.

Obtém-se deste modo 0,7 g de 6-(etoxicarbonil-ciano-metil)-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina, sob a forma de cristais amarelos que fundem a 195°C (éter etílico).

Rendimento : 49 %

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	57,13	4,16	13,33	10,17
Encontrado	57,07	4,24	13,28	10,06

Espectro IV (KBr) :

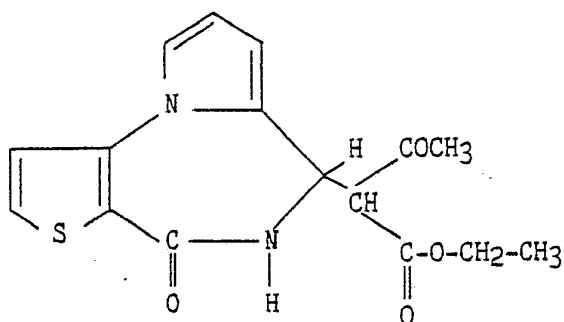
- bandas NH a 3340, 3280 e 3180 cm^{-1}
- bandas CH a 3120 e 2990 cm^{-1}
- banda C=N a 2230 cm^{-1}
- bandas CO a 1720 cm^{-1} (éter) e 1670 cm^{-1} (lactama)
- bandas principais a 1595, 1465, 1435, 1365, 1300, 1240, 1090, 875 e 750 cm^{-1} .

EXEMPLO 27 :

6-(METOXYCARBONIL-CIANO-METIL)-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO
 $[1,2-a]$ -TIENO $[2,3-f]$ $[1,4]$ -DIAZEPINA, prepara-se de acordo
 com o processo descrito no exemplo 26 a partir de 6-hidroxi-5,6-
 -di-hidro-4-oxo-4H-pirrolo $[1,2-a]$ tieno $[2,3-f]$ $[1,4]$ -dia-
 zepina e de cianoacetato de metilo.

EXEMPLO 28 :

6-(1-ETOXYCARBONIL-ACETONIL)-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO
 $[1,2-a]$ TIENO $[2,3-f]$ $[1,4]$ -diazepina :



Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 26,
 a partir de 1 g de 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrolo-
 $[1,2-a]$ tieno $[2,3-f]$ $[1,4]$ -diazepina e de 2 ml de aceto-
 acetato de etilo, obtêm-se 0,7 g de 6-(1-etoxicarbonil-acetonil)-
 -5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrolo $[1,2-a]$ tieno $[2,3-f]$ $[1,4]$ -
 -diazepina, sob a forma de cristais brancos que fundem a 196°C
 (éter etílico).

Rendimento : 47 %

Análise elementar :

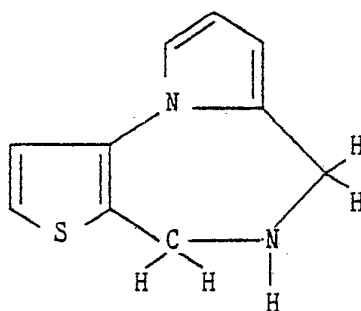
	C %	H %	N %	S %
Calculado	57,82	4,85	8,43	9,65
Encontrado	57,75	4,78	8,37	9,85

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3270 e 3200 cm^{-1} .
- bandas CH a 3120, 2940 e 2870 cm^{-1} .
- bandas CO a 1710 e 1635 cm^{-1} .
- bandas principais a 1545, 1495, 1300, 1255, 1030 e 790 cm^{-1} .

Exemplo 29 :

5,6-DI-HIDRO-4H-PIRROLO [1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4]-
-DIAZEPINA E O SEU CLORIDRATO:



Adiciona-se uma solução de 5,3 g (0,024 mole) de 6-hidroxi-
-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-
-diazepina em 400 ml de diclorometano, em pequenas fracções, a
uma suspensão de 3,66 g (0,096 mole) de hidreto de alumínio e

lítio em 20 ml de éter etílico. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 30 minutos e aquece-se depois a refluxo durante 6 horas. Após arrefecimento despeja-se a solução obtida sobre 250 g de gelo. Isola-se a emulsão formada e decanta-se depois a fase orgânica. Extrai-se a fase aquosa com 200 ml de diclorometano. Reunem-se as fases orgânicas, secam-se sobre cloreto de cálcio, purificam-se com carvão animal e evaporam-se sob vazio. Dissolve-se o óleo residual em 300 ml de éter etílico e faz-se borbulhar nesta solução etérea durante 15 segundos uma corrente de ácido clorídrico gasoso. Isola-se o precipitado, lava-se com éter e recristaliza-se.

Obtém-se deste modo 3,2 g de cloridrato de 5,6-di-hidro-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina, sob a forma de cristais de cor bege que fundem a 260°C (isopropanol).

Rendimento : 59 %

Análise elementar :

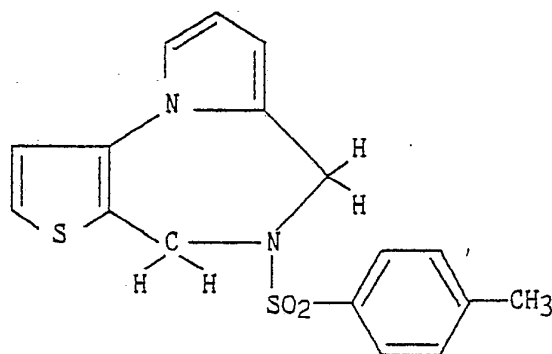
	C %	H %	N %	Cl %
Calculado	52,98	4,89	12,36	15,64
Encontrado	53,20	4,98	13,93	15,46

Espectro IV (KBr) :

- bandas CH a 3100 e 3080 cm^{-1}
- banda larga ($\text{NH}_2 + \text{Cl}^-$) de 2900 a 2470 cm^{-1}
- bandas principais a 1565, 1550, 1480, 1445, 1296, 1190.
- 1066, 740 e 720 cm^{-1} .

EXEMPLO 30 :

5-p.TOLILSULFONIL-5,6-DI-HIDRO-4H-PIRROLO [1,2-a] TIENO
[2,3-f] [1,4]-DIAZEPINA:



A uma solução de 1 g (0,0053 mole) de 5,6-di-hidro-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina em 10 ml de piridina, adiciona-se um excesso de cloreto de paratolueno-sulfonilo e agita-se depois a mistura reaccional durante uma hora à temperatura ambiente. Elimina-se então a piridina sob pressão reduzida e tritura-se o resíduo oleoso obtido em 100 ml de água. Extrai-se a emulsão formada com 3 vezes 100 ml de éter etílico. Decantam-se as fases orgânicas reunidas, secam-se, lavam-se com água acidulada, secam-se sobre sulfato de magnésio e evaporam-se sob vazio. Recristaliza-se o resíduo sólido.

Obtém-se deste modo 0,4 g de 5-p.-tolilsulfonil-5,6-di-hidro-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina, sob a forma de cristais amarelos que fundem a 165°C (éter etílico).

Rendimento : 22 %

Análise elementar :

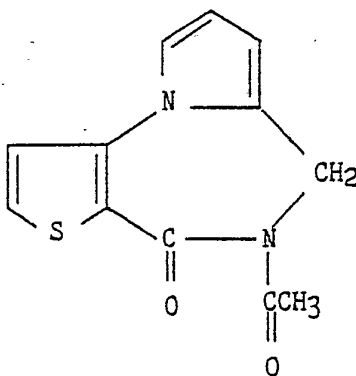
	C %	H %	N %	S %
Calculado	59,28	4,68	8,13	18,62
Encontrado	59,21	4,72	8,05	18,44

Espectro IV (KBr) :

- bandas CH a 3100 e 2830 cm^{-1}
- bandas principais a 1580, 1490, 1440, 1355, 1165, 1090, 730 e 660 cm^{-1} .

EXEMPLO 31:

5-ACETIL-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO $[1,2-a]$ TIENO-
 $[2,3-f]$ $[1,4]$ -DIAZEPINA:



Aquece-se a refluxo , durante 2 horas, uma suspensão de 0,5g de 5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo $[1,2-a]$ tieno $[2,3-f]$ $[1,4]$ -diazepina (exemplo 20) em 20 ml de anidrido acético. Elimina-se em seguida o anidrido acético sob vazio. Tritura-se o resíduo oleoso com 100 ml de água e extrai-se a emulsão obtida com éter

etílico. Secam-se as fases etéreas sobre sulfato de magnésio e concentram-se sob pressão parcial. Recristaliza-se o óleo residual que cristalizou por adição de éter de petróleo.

Obtém-se deste modo 0,4 g (66%) de 5-acetil-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina, sob a forma de cristais amarelos que fundem a 157°C (éter etílico).

Análise elementar :

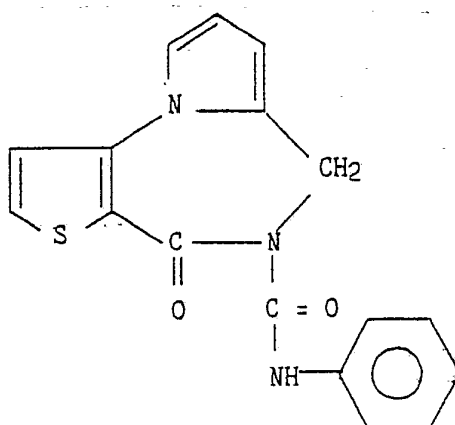
	C %	H %	N %	S %
Calculado	58,48	4,06	5,69	12,99
Encontrado	58,48	5,72	5,72	13,05

Espectro IV (KBr) :

- bandas CH a 3150, 3120 e 3100 cm^{-1}
- bandas C=O a 1695 e 1660 cm^{-1}
- bandas principais a 1540, 1490, 1430, 1345, 1220, 1200, 1150, 770 e 725 cm^{-1} .

EXEMPLO 32:

5-(N-FENIL-CARBAMOÍL)-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO-
[1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4]-DIAZEPINA:



Aquece-se a refluxo, durante duas horas, uma solução de 1 g de 5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina (exemplo 20), 0,5 ml de isocianato de fenilo e 1,36 ml de trietilamina em 200 ml de tolueno. Concentra-se em seguida o meio reaccional sob pressão reduzida, retoma-se depois o resíduo com água e extrai-se com éter etílico.

Secam-se as fases etéreas e concentram-se depois sob pressão reduzida.

Obtém-se deste modo 1 g (63 %) de 5-(N-fenil-carbamoíl)-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina, sob a forma de cristais brancos que fundem a 176°C (éter etílico).

Análise elementar :

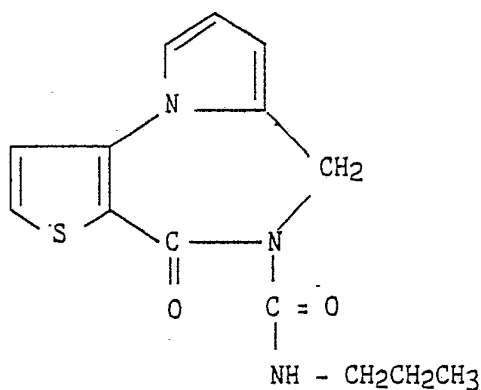
	C %	H %	N %	S %
Calculado	63,14	4,05	12,99	9,91
Encontrado	63,07	4,08	13,07	9,92

Espectro IV (KBr) :

- bandas NH a 3260 e 3220 cm^{-1}
- bandas CH a 3120 cm^{-1}
- bandas C=O a 1710 cm^{-1}
- bandas principais a 1590, 1550, 1490, 1430, 1195, 770 e 715 cm^{-1} .

EXEMPLO 33 :

5-(N-PROPII-CARBAMOÍL)-5,6-DI-HIDRO-4-OXO-4H-PIRROLO -
 [1,2-a] TIENO [2,3-f] [1,4]-DIAZEPINA:



Procede-se de acordo com o processo descrito no exemplo 32 mas substituindo o fenilo pelo isocianato de n-propilo.

Obtém-se deste modo a 5-(N-propil-carbamoíl)-5,6-di-hidro-
 -4-oxo-4H-pirrolo [1,2-a] tieno [2,3-f] [1,4]-diazepina, sob
 a forma de cristais brancos que fundem a 120°C (éter etílico) com
 um rendimento de 63 %.

Análise elementar :

	C %	H %	N %	S %
Calculado	58,11	5,22	14,52	11,08
Encontrado	58,15	5,19	14,48	11,16

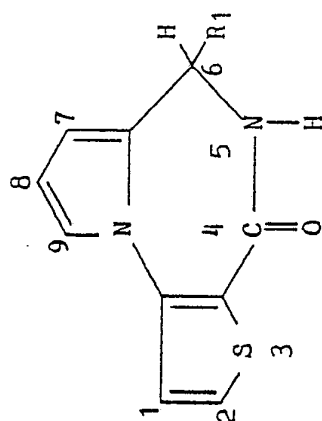
Espectro IV (KBr) :

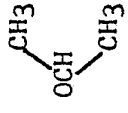
- bandas NH a 3290 cm^{-1}
- bandas CH a $3070, 3030, 2970$ e 2880 cm^{-1}
- bandas C=O a 1690 e 1625 cm^{-1}
- bandas principais a $1485, 1430, 1380, 1330, 1200, 1210, 775$ e 700 cm^{-1} .

Os parâmetros de RMN relativos aos derivados preparados pelo processo de acordo com a presente invenção, objecto dos exemplos 1 a 33, estão reunidos nos quadros a seguir.

QUADRO I

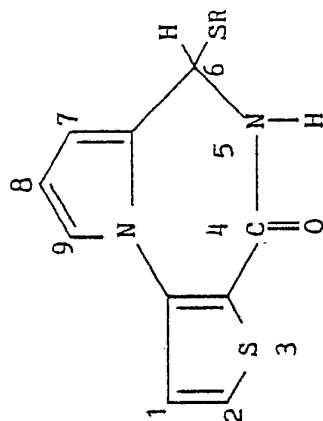
Parâmetros de RMN relativos aos derivados dos exemplos 1 a 6 correspondentes às fórmulas gerais Ia e Ib reagrupadas na fórmula geral seguinte :



Exemplos Nº	R1	Dissol- vente	H1	H2	H7	H8	H9	NH	H6	Outros Proteções
1	OH	DMSO	7,21	7,21	6,25	6,25	7,17	8,59	5,59	OH : 6,25
2	OCH3	CDCl3	7,20	7,56	6,30	6,30	7,10	7,47	5,35	CH3 : 3,30
3	OCH2CH3	CDCl3	7,18	7,57	6,29	6,29	7,08	7,43	5,46	CH2 : CH : 3,70 CH : 3,46 CH3 : 1,08
4	OCH2CH2CH3	CDCl3	7,17	7,56	6,28	6,28	7,07	7,9	5,48	CH2 : 3,52 3,34 CH2 : 1,45 CH3 : 0,71
5		CDCl3	7,17	7,56	6,30	6,25	7,07	7,38	5,56	CH : 3,81 2CH3 : 1,07
6	OCH2C6H5	CDCl3	7,17	7,58	6,29	6,22	7,08	7,42	5,47	CH2 : 4,52 C6H5 : 5,24

QUADRO II

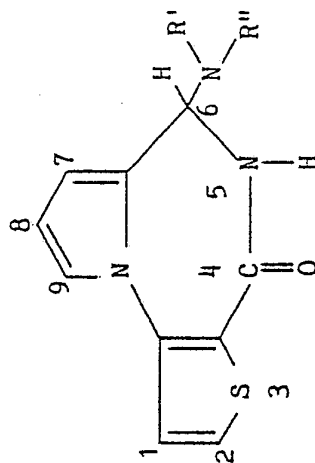
Parâmetros de RMN relativos aos derivados dos exemplos 7 a 9 de fórmula geral Ic :

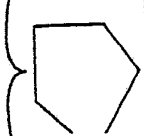


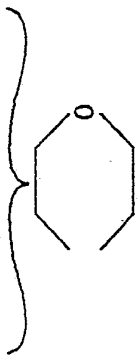
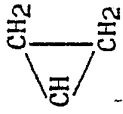
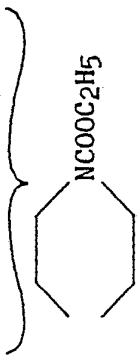
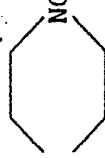
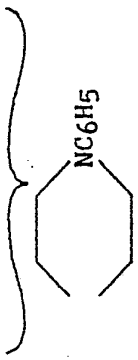
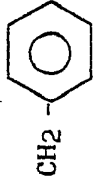
Exemplos Nº	R	Dissol- vente	H ₁	H ₂	H ₇	H ₈	H ₉	H ₆	NH	Outros Protões
7	CH ₂ COOCH ₃	CDCl ₃	7,18	7,62	6,26	6,30	7,10	5,99	6,94	CH : 3,34 CH : 3,04 CH ₃ : 3,77
8	C ₆ H ₅	DMSO	7,50	7,94	6,28	6,28	7,42	5,78	9,13	C ₆ H ₅ : 7,31 e 7,32
9	CH ₂ CH ₂ COOH	CDCl ₃	7,21	7,65	6,14	6,24	7,09	5,79	6,75	OH : 12,19 CH ₂ : 2,60 CH ₂ : 2,43

QUADRO III

Parâmetros de RMN relativos aos derivados dos exemplos 10 a 19 de fórmula geral Id :

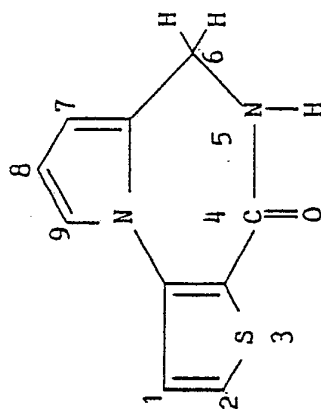


Exemplos Nº	R'	R''	Dissol- vente	H1	H2	H7	H8	H9	NH	H6	Outros Protons
10	H	CH3	DMSO	7,59	7,84	6,21	6,21	7,32	8,63	4,86	CH3 : 2,20
11	H	CH2CH3	CDCl3	7,17	7,59	6,18	6,31	7,03	6,71	5,15	NH : 1,68 CH2 : CH : 2,87 CH : 2,71 CH3 : 1,09
12	H	CH2CH2CH3	CDCl3	7,16	7,58	6,18	6,31	7,03	6,67	5,15	NH : 1,66 CH2 : 2,68 e 1,47 CH3 : 0,87
13			CDCl3	7,16	7,52	6,18	6,27	7,03	6,72	4,61	CH2 : 2,63 ; 2,27 2CH2 : 1,63
14			CDCl3	7,13	7,5	6,17	6,28	7,02	7,36	4,64	CH2 : 2,56 e 2,15 3CH2 : 1,35

Exemplos Nº	R'	R''	Dissol- vente	H1	H2	H7	H8	H9	NH	H6	Outros Protões
15			CDCl3	7,14	7,54	6,22	6,29	7,06	7,11	4,56	2CH2 : 3,47 CH2 : 2,56 e 2,10
16	H		DMSO	7,42	7,84	6,20	6,20	7,30	8,67	5,04	NH : 2,83 CH : 2,09 2CH2 : 0,26
17			CDCl3	7,14	7,53	6,21	6,30	7,06	7,23	4,60	CH2 : 4,07 ; 2,48 e 2,06 2CH2 : 3,24
18			DMSO	7,14	7,50	6,25	6,30	7,13	9,01	5,64	2CH2 : 3,02 2CH2 : 2,83 C6H5 : 7,26 ; 6,84
19	H		DMSO	7,46	7,88	6,16	6,25	7,35	8,80	4,99	NH : 2,83 CH2 : 3,70 C6H5 : 7,44 ; 7,35

QUADRO IV

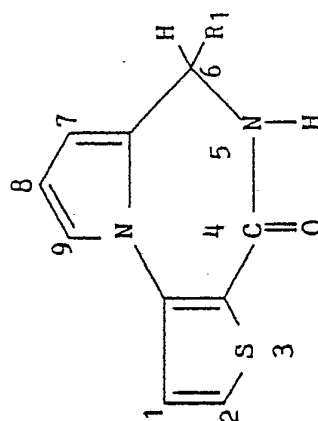
Parâmetros de RMN relativos aos derivados do exemplo 20 de fórmula Ie :

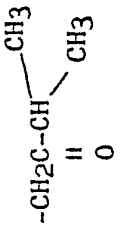
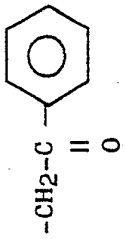
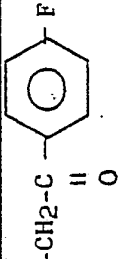


Exemplo N ^o	Dissol- vente	H ₁	H ₂	H ₇	H ₈	H ₉	CH ₂ 6	Outros Protões
20	CDCl ₃	7,16	7,60	6,12	6,29	7,01	4,32	NH : 6,91

QUADRO V

Parâmetros de RMN relativos aos derivados dos exemplos 21 a 28 de fórmulas gerais If a Ii reagrupados na fórmula geral seguinte :

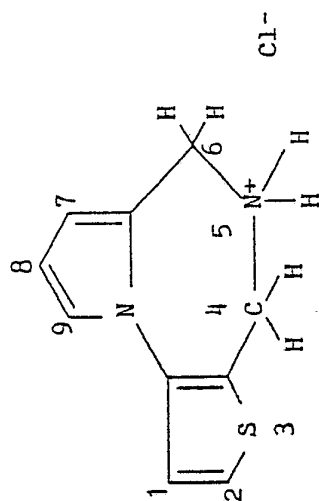


Exemplos Nº	R1	Dissol- vente	H1	H2	H7	H8	H9	NH	H6	Outros Prótons
21	-CH ₂ COCH ₃	DMSO	7,45	7,96	6,08	6,24	7,30	8,34	3,68	CH ₂ : 3,16 CH ₃ : 2,17
22		CDCl ₃	7,86	7,41	6,06	6,23	7,27	8,26	4,6	CH ₂ : 3,12 CH : 3,12 2 CH ₂ : 1,12
23		DMSO	7,89	7,42	6,15	6,15	7,25	8,35	4,8	CH ₂ : 3,35 C ₆ H ₅ : 7,94 e 7,42
24		DMSO	7,82	7,39	6,12	6,25	7,26	8,61	4,78	CH ₂ : 3,39 C ₆ H ₅ : 7,12 e 7,04
25	-CH ₂ CHOHCH ₃	CDCl ₃	7,14	7,58	6,08	6,30	7,01	7,69	4,70	CH : 4,24 CH ₂ : 2,18 CH ₃ : 1,30

Exemplos Nº	R ₁	Dissol- vente	H ₁	H ₂	H ₇	H ₈	H ₉	NH	H ₆	Outros Prótons
26	$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH} \quad \text{CN} \end{array}$	CDCl ₃	7,69	7,69	7,20	7,20	7,20	7,69	5,40	CH ₂ : 4,28 CH : 5,04 CH ₃ : 1,38
27	$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH} \quad \text{CN} \end{array}$	DMSO	7,66	7,92	6,24	6,24	6,24	7,66	6,64	CH ₃ : 3,75
28	$\begin{array}{c} \text{COCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH} \quad \text{COOCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	CDCl ₃	7,20	7,65	6,11	6,28	7,04	6,62	5,16	CH ₂ : 4,25 CH : 4,13 CH ₃ : 1,29 CH ₃ : 1,91

QUADRO VI

Exemplo 25 :

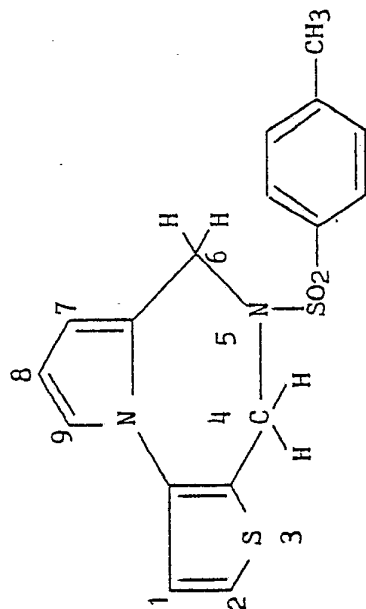


dissolvente DMSO

H1	H2	H7	H8	H9	NH2	CH2 4	CH2 6
7,40	7,77	6,43	6,27	7,33	9,95	4,17	4,09

QUADRO VII

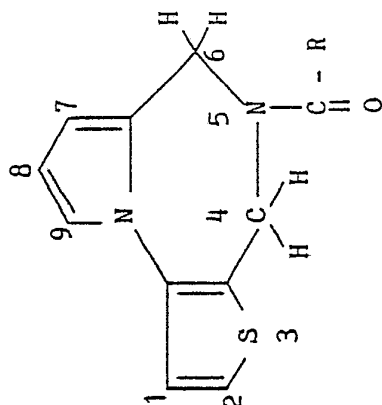
Exemplo 26 :

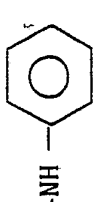


Dissolvente : CDCl₃

H1	H2	H7	H8	H9	CH2 4	CH2 6	Outros Protões
6,98	7,19	6,14	6,14	6,82	4,47	4,39	C6H4 : 7,65 e 7,23 CH3 : 2,38

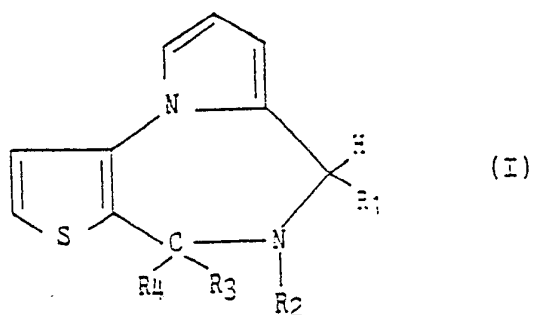
QUADRO VIII



Exemplos Nº	R	Disso- lvente	H ₁	H ₂	H ₇	H ₈	H ₉	H ₆	Outros Protões
31	- CH ₃	DMSO	7,56	8,19	6,26	6,26	7,43	5,82	CH ₃ : 2,36
32		DMSO	7,56	8,21	6,32	6,32	7,52	5,79	C ₆ H ₅ :7,55 e 7,36
33	-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₃	DMSO	7,52	8,14	6,24	6,30	7,40	4,90	NH : 8,79 CH ₂ : 3,17 e 1,48 CH ₃ : 0,86

REIVINDICAÇÕES

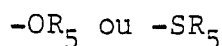
1.- Processo para a preparação de novos derivados da 4-H-pirrolo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina de fórmula geral



na qual

- R_1 representa:
 - um átomo de hidrogênio;
 - um radical hidroxil;

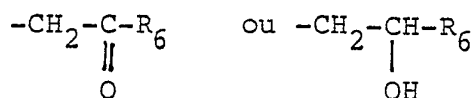
- um radical de fórmula geral



na qual

R_5 representa:

- . um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de carbono, de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um radical fenilo ou por um grupo de fórmula geral $-COOB$ na qual B representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de carbono, ou
- . um radical arilo tal como por exemplo um radical fenilo,
- um radical de fórmula geral

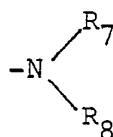


na qual

R_6 representa:

- . um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 5 átomos de carbono,
- . um radical arilo (eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos trifluorometilo),
- . um radical aralquilo com 7 a 9 átomos de carbono (eventualmente substituído no núcleo aro-

mático por um ou vários átomos de halogêneo, grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos trifluorometilo),
- um radical de fórmula geral



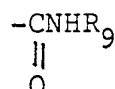
na qual

- . R₇ e R₈, iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada, cicloalquilo comportando 3 a 5 átomos de carbono, arilo (eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogêneo, grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos trifluorometilo) ou aralquilo com 7 a 9 átomos de carbono (eventualmente substituído no núcleo aromático por um ou vários átomos de halogêneo, grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos trifluorometilo) ou,
- . R₇ e R₈, considerados em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados, representam um radical heterocíclico penta ou hexagonal comportando eventualmente um outro heteroátomo tal como por exemplo um segundo átomo de azoto ou um átomo de

oxigênio, e eventualmente substituído por um ra
dical alquilo de cadeia linear ou ramificada com
1 a 5 átomos de carbono, por um radical alco-
xicarbonilo com 2 a 6 átomos de carbono ou por
um radical arilo, aralquilo com 7 a 9 átomos de
carbono, heteroarilo, diaralquilo como por exem-
plo o radical benzidrilo (eventualmente substi-
tuídos no núcleo ou nos núcleos aromáticos por
um ou vários substituintes iguais ou diferentes
escolhidos entre halogêneo, hidroxí, alquilo ou
alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, nitro ou tri-
fluorometilo), ou

- um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de
carbono, eventualmente substituído por um ou vá-
rios radicais escolhidos entre o grupo formado
pelos radicais hidroxí, oxo, ciano, alcoxicarbo-
nilo comportando 2 a 4 átomos de carbono;
- R_2 representa:
 - um átomo de hidrogênio,
 - um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de
carbono de cadeia linear ou ramificada,
 - um radical arilsulfonilo em que o grupo arilo
está eventualmente substituído por um radical
alquilo comportando 1 a 5 átomos de carbono de
cadeia linear ou ramificada;

- um radical alquilcarbonilo com 2 a 3 átomos de carbono,
- um radical de fórmula geral



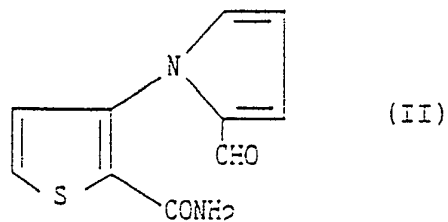
na qual

- . R₉ representa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, arilo ou aralquilo com 7 a 9 átomos de carbono (eventualmente substituídos no núcleo aromático por um ou vários átomos de halogênio, radicais alcoxí com 1 a 3 átomos de carbono ou radicais trifluorometilo),
- R₃ e R₄ representam:
 - cada um, simultaneamente, um átomo de hidrogênio ou,
 - considerados em conjunto, um átomo de oxigênio,

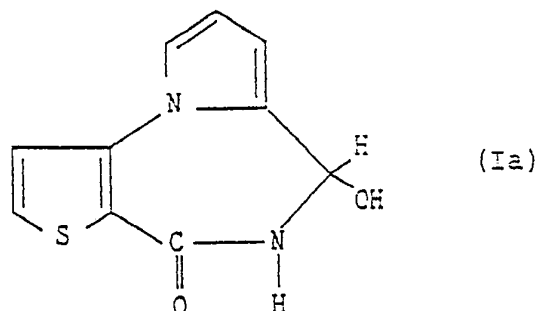
assim como dos seus isômeros, diastereoisômeros, enantiômeros e do sal de adição com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de:

A - quer se fazer reagir 2-aminocarbonil-3-(2-formil-1-pirrolil)-tiofeno de fórmula

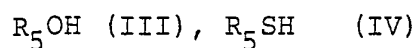
...



1) quer com uma mistura de água e trietilamina, para se obter um composto de fórmula

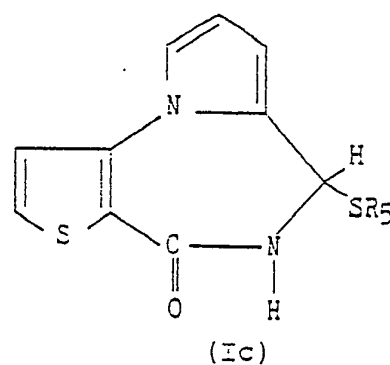
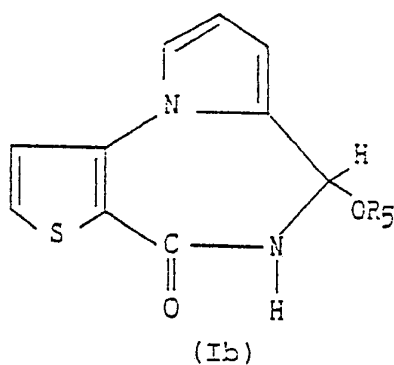


2) quer com um álcool ou um tiol de fórmulas gerais respectivas



em que

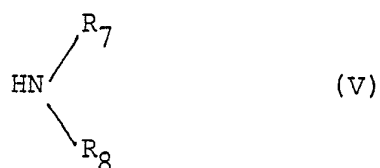
R_5 tem o significado definido antes, para se obter respectivamente os compostos de fórmulas gerais



em que

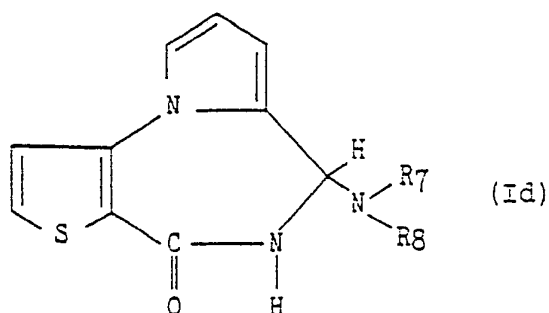
R_5 tem o significado definido antes;

3) quer com uma amina secundária de fórmula geral



na qual

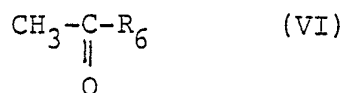
R_7 e R_8 têm os significados definidos antes,
para se obter os compostos de fórmula geral



na qual

R_7 e R_8 têm os significados definidos antes,

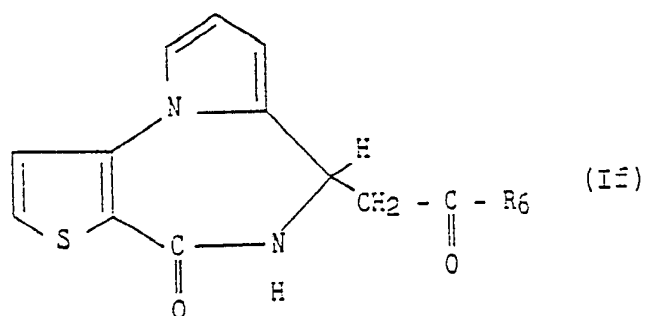
4) quer em meio alcalino com uma metilcetona de fórmula geral



na qual

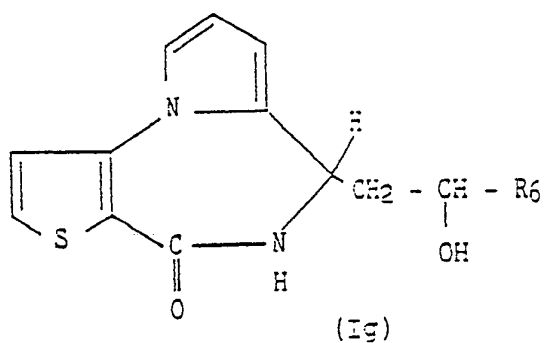
R_6 tem o significado definido antes,
para se obter um composto de fórmula geral

...



na qual

R_6 tem o significado definido antes,
que, eventualmente, se pode tratar com um boro-hidreto de sódio
para se obter um composto de fórmula geral



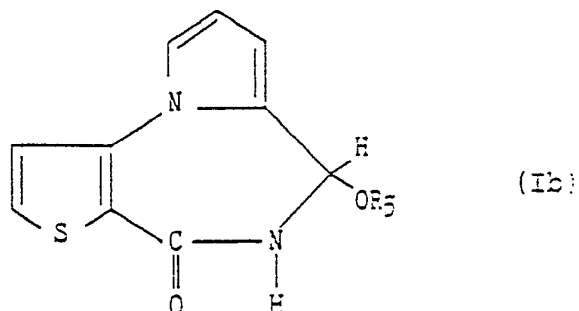
na qual

R_6 tem o significado definido antes;

B- quer se fazer reagir um composto de fórmula geral
Ia anteriormente obtido:

1) quer com um álcool de fórmula geral III definida
antes para se obter os compostos de fórmula geral

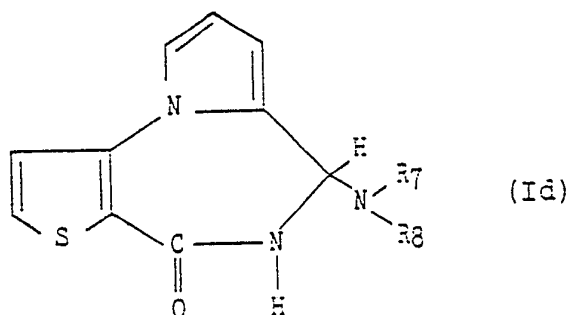
...



na qual

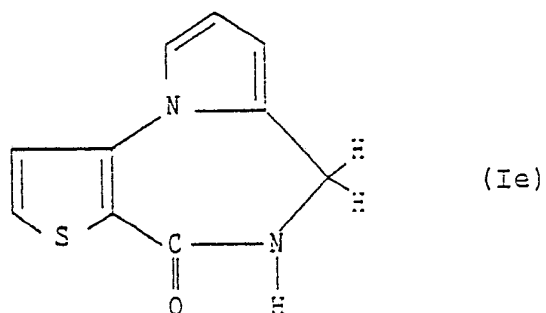
R_5 tem o significado definido antes;

2) quer com uma amina de fórmula geral V anteriormente definida para se obter um composto de fórmula geral



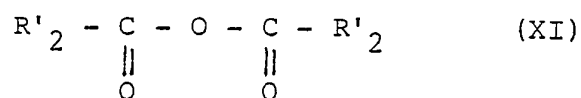
na qual

R_7 e R_8 têm os significados definidos antes, que, eventualmente, se pode tratar com boro-hidreto de sódio para se obter um composto de fórmula



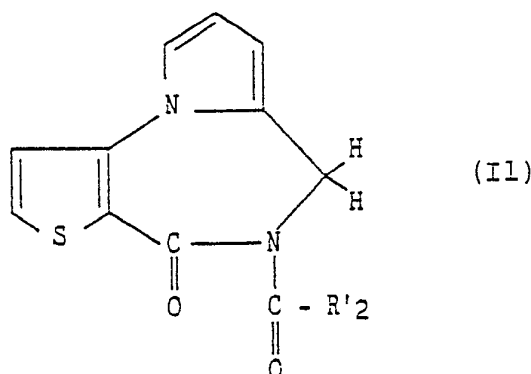
que, eventualmente, se pode fazer reagir:

a) quer com um anidro de fórmula geral



na qual

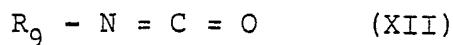
R'_2 representa um radical metilo ou etilo,
para se obter um composto de fórmula geral



na qual

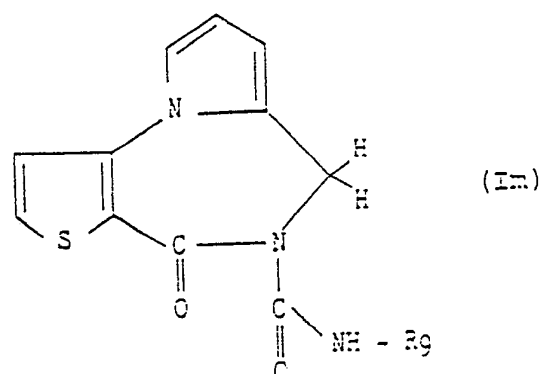
R'_2 tem o significado definido antes,

b) quer com um isocianato de fórmula geral



na qual

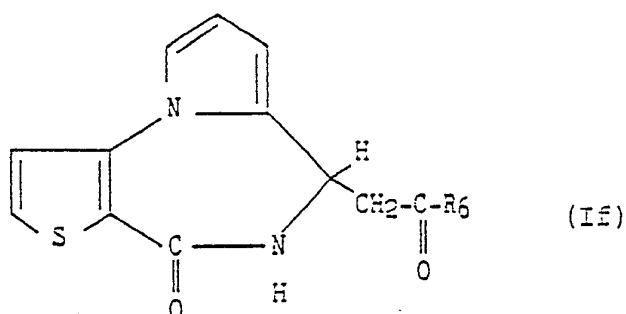
R_9 tem o significado definido antes,
para se obter um composto de fórmula geral



na qual

R_9 tem o significado definido antes,

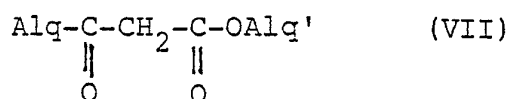
3) quer em meio alcalino com uma metil-cetona de fórmula geral VI definida anteriormente, para se obter um composto de fórmula geral



na qual

R_6 tem o significado definido antes,

4) quer, na presença de trietilamina, com um composto de fórmula geral

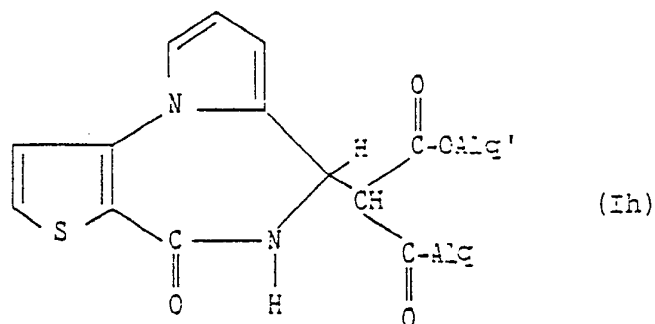


na qual

Alq e Alq', iguais ou diferentes, representam, cada um, um radical alquilo comportando 1 a 3 átomos de carbono,

para se obter um composto de fórmula geral

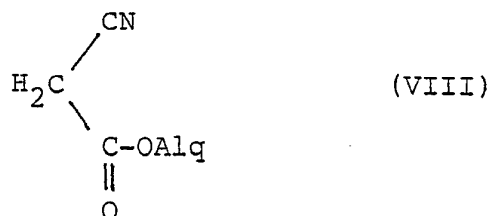
...



na qual

Alq e Alq' têm os significados definidos antes,

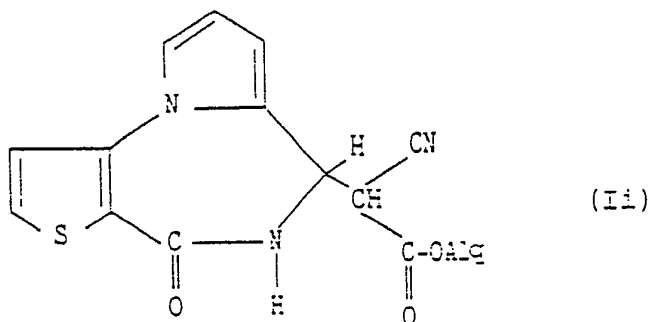
5) quer, na presença de trietilamina, com um composto de fórmula geral



na qual

Alq tem o significado definido antes,

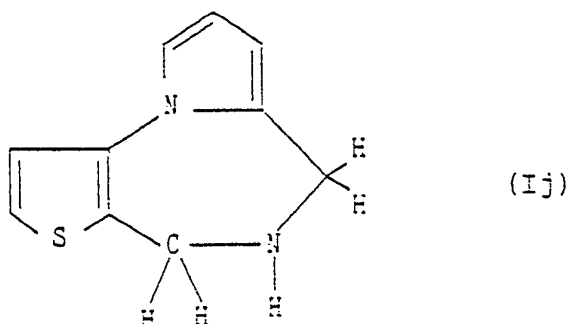
para se obter um composto de fórmula geral



na qual

Alq tem o significado definido antes;

6) quer com LiAlH_4 para se obter um composto de fórmula geral



o qual se trata

a) quer com uma quantidade estequiométrica de ácido inorgânico ou orgânico, para se obter o sal de adição ácido correspondente;

b) quer com um iodeto de alquilo de fórmula geral

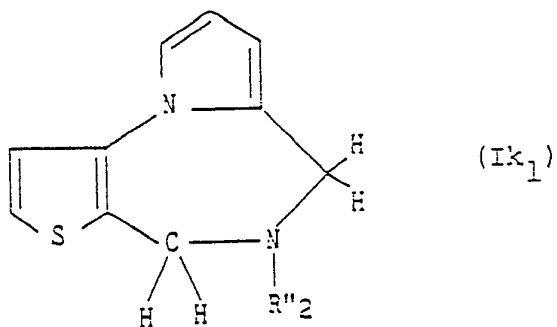


na qual

R''_2 representa um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada,

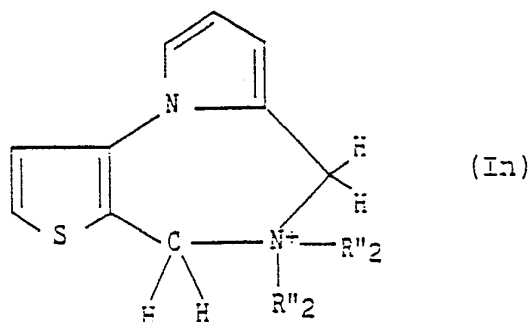
para se obter de acordo com a relação estequiométrica composto de fórmula geral IX/composto de fórmula Ij quer um composto de fórmula geral

...



na qual

R₂["] tem o significado definido antes,
quer um iodeto de dialquilamônio de fórmula geral



na qual

R₂["] tem o significado definido antes;

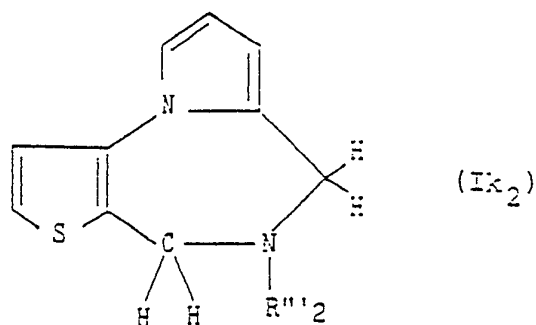
c) quer com um composto halogenado de fórmula geral



na qual

R₂^{"'} representa um radical arilsulfonilo no qual o grupo arilo é eventualmente substituído por um radical alquilo comportando 1 a 5 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada,

para se obter um composto de fórmula geral



na qual

R''_2 tem o significado definido antes.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 6-hidroxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, assim como dos seus isómeros isolados ou sob a forma de mistura, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 6-metoxi-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo[1,2-a]tieno[3,2-f][1,4]diazepina, assim como dos seus isómeros isolados ou sob a forma de mistura, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 6-metoxycarbonilmetilmercapto-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, assim como

dos seus isômeros isolados ou sob a forma de mistura, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 6-metilamino-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrollo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, assim como dos seus isômeros isolados ou sob a forma de mistura e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrollo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 6-acetonil-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrollo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, assim como dos seus isômeros isolados ou sob a forma de mistura, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a

preparação da 6-(2-hidroxi-propil)-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrolo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, assim como dos seus isómeros isolados ou sob a forma de mistura, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 6-(etoxicarbonil-cianometil)-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrolo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, assim como dos seus isómeros isolados ou sob a forma de mistura, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 6-(metoxicarbonil-cianometil)-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrolo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, assim como dos seus isómeros isolados ou sob a forma de mistura, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 6-(1-etoxicarbonil-acetonil)-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrolo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, assim como dos seus isómeros isolados ou sob a forma de mistura, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

mente substituídos.

12.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 5,6-di-hidro-4H-pirrólo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

13.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 5-p.tosilsulfonil-5,6-di-hidro-4H-pirrólo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

14.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 5-acetil-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

15.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 5-(N-fenil-carbamóil)-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrólo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

16.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 6-fenacil-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrolo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, assim como dos seus isómeros isolados ou sob a forma de mistura, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

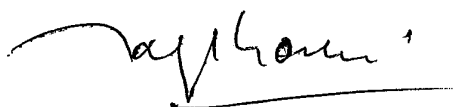
17.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 6-morfolino-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrolo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, assim como dos seus isómeros isolados ou sob a forma de mistura e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

18.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 6-pirrolidino-5,6-di-hidro-4-oxo-4H-pirrolo[1,2-a]tieno[2,3-f][1,4]diazepina, assim como dos seus isómeros isolados ou sob a forma de mistura, e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

19.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade efectiva de um composto de fórmula geral I, preparado pelo

processo de acordo com reivindicação 1, como ingrediente activo, com um ou vários excipientes ou veículos inertes não tóxicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico obtendo-se as composições farmacêuticas sob uma forma conveniente particularmente para o tratamento de acidentes vasculares cerebrais, do envelhecimento cerebral normal ou patológico, dos síndromas isquêmicos, dos distúrbios ligados à hipoxemia, da hipercolesterolemia, da hiperlipidemia, da hipertrigliceridemia, da hiperglicemia, da hipertensão e das doenças que lhe estão associadas.

© Agente Oficial da Propriedade Industrial

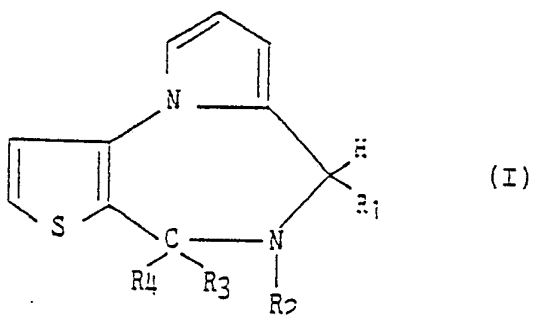
A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'A. H. G.', is written over a horizontal line.



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA 4H-PIRROLO[1,2-a]TIE-
NO[2,3-f][1,4]DIAZEPINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CON-
TÊM"

Descreve-se um processo para a preparação de novos com-
postos de fórmula geral



assim como dos seus isômeros, diastereoisômeros, enantiômeros e
dos seus sais de adição com um ácido inorgânico, ou orgânico
aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, que consiste, por
exemplo em fazer reagir 2-aminocarbonil-3-(2-formil-1-pir-
rolil)-tiofeno de fórmula

