

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 95303

NOME: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., belga, com sede em
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TETRAHIDROIMIDA
ZO[1,4]BENZODIAZEPINAS ANTIVIRAIS E DE COM-
POSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

INVENTORES: Michael Joseph Kukla e Henry Joseph Breslin,
residentes nos Estados Unidos da América e
Alfons Herman Margaretha Raeymaekers, Josephus
Ludovicus Hubertus Van Gelder e Paul Adriaan
Jan Janssen, residentes na Bélgica.

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

- Estados Unidos da América, 13 de Setembro de 1989, sob
o número de série 406,625.

Descrição referente à patente de invenção de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., belga, industrial e comercial, com sede em Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica, (inventores: Michael Joseph Kukla e Henry Joseph Breslin, residentes nos Estados Unidos da América e Alfons Herman Margaretha Raeymaekers, Josephus Ludovicus Hubertus Van Gelder e Paul Adriaan Jan Janssen, residentes na Bélgica), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TETRAHIDROIMIDAZO[1,4]BENZODIAZEPINAS ANTIVIRAIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM".

DESCRIÇÃO

Antecedentes da Invenção

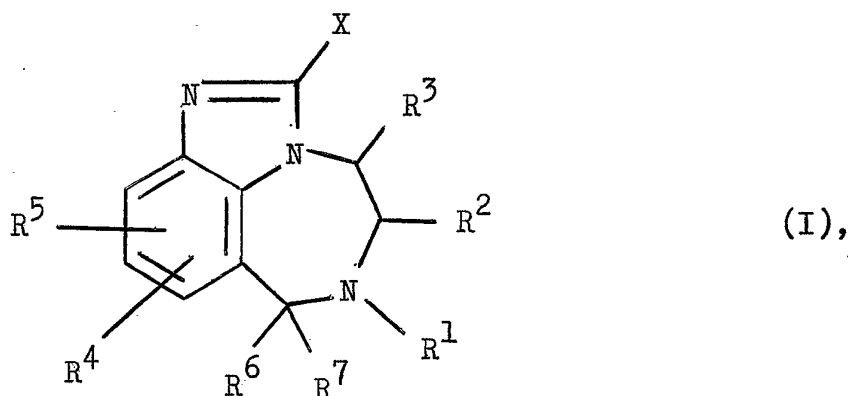
Em Eur. J. Med. Chem. 1978, 13, 53-59, descrevem-se 3 tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepinas. A Patente EP-A-0,336,466, publicada em 11 de Outubro de 1989 refere tetrahydroimidazo[1,4]benzodiazepinonas antivirais. Em Nature, 343, 470(1990), descrevem-se as mesmas tetrahydroimidazo[1,4]benzodiazepinonas e algumas tionas correspondentes. Os

M.A.

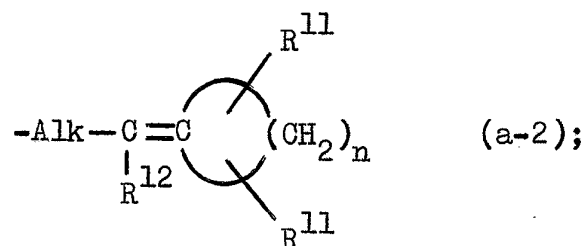
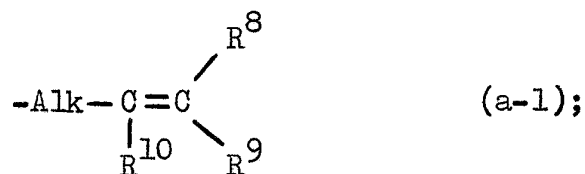
presentes compostos diferem dos acima referidos pelo facto de a posição-7 ser invariavelmente substituída com pelo menos um grupo alquilo e também devido às suas propriedades farmacológicas favoráveis.

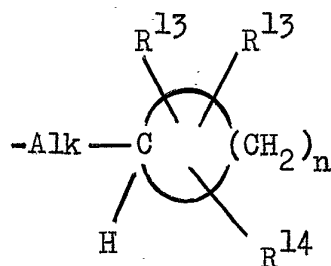
Descrição da Invenção

A presente invenção refere-se a tetrahydroimidazo-[1,4-benzodiazepinas com a fórmula:

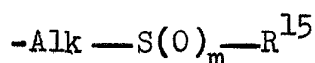


aos seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e às suas formas estereoquimicamente isoméricas, em que R^1 é alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído com arilo; alcinilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , ou um radical com a fórmula:





(a-3) ou



(a-4);

em que Alk é alcanodiilo C_{1-6} , R^8 e R^9 são cada um independentemente hidrogênio, halogênio, cicloalquilo C_{3-6} , trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído com alquiloxi C_{1-4} , R^{10} é hidrogênio, halogênio ou alquilo C_{1-4} ; cada valor de R^{11} é independentemente hidrogênio ou alquilo C_{1-4} , ou ambos os valores de R^{11} podem formar em conjunto um radical alcanodiilo C_{1-6} ; R^{12} é hidrogênio, halogênio ou alquilo C_{1-4} ; n é 2, 3, 4, 5 ou 6; cada valor de R^{13} é independentemente hidrogênio ou alquilo C_{1-4} ; ou ambos os valores de R^{13} formam em conjunto um radical alcanodiilo C_{1-6} ; R^{14} é hidrogênio ou alcenilo C_{2-6} ; m é 0, 1 ou 2; R^{15} é alquilo C_{1-6} , arilo, arilmetilo, cicloalquilo C_{3-6} ou (cicloalquil C_{3-6})alquilo C_{1-4} ;

R^2 é hidrogênio ou alquilo C_{1-6} ,

R^3 é hidrogênio ou alquilo C_{1-6} ,

R^4 e R^5 são cada um independentemente hidrogênio, alquilo C_{1-6} , halogênio, ciano, nitro, trifluorometilo, hidroxil, alquiloxi C_{1-6} , amino, mono- ou dialquil C_{1-6} amino, alquil C_{1-6} carbonilamino ou alquilcarbonilamino;

R^6 é alquilo C_{1-6} ,

R^7 é hidrogênio ou alquilo C_{1-6} ,

X é OH, SH ou $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$;

R^{16} é hidrogênio, alquilo C_{1-6} , arilo, ciano, hidroxil, amino, nitro, alquiloxi C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} sulfonilo ou arilsulfonilo;

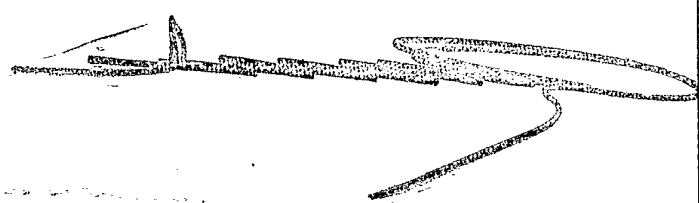
R^{17} é hidrogênio, alquilo C_{1-6} ou arilo, e cada arilo é fenilo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes indepen-

dentemente escolhidos de entre alquilo C_{1-6} , halogéneo, hidroxí, alquiloxi C_{1-6} , amino, nitro e trifluorometilo.

Os compostos com a fórmula (I) podem também existir na sua forma tautomérica. A referida forma tautomérica, embora não especificamente indicada na forma acima referida, pretende ser incluída dentro do âmbito da presente invenção.

Nas definições anteriores o termo halogéneo é genérico para flúor, cloro, bromo e iodo; alquilo C_{1-4} define radicais hidrocarbonetos de cadeia linear e ramificada saturados com 1 a 4 átomos de carbono como por exemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo e produtos semelhantes; alquilo C_{1-6} refere-se a radicais alquilo C_{1-4} acima definidos e os seus análogos superiores com 5 a 6 átomos de carbono; alcanodiilo C_{1-6} define radicais hidrocarbonetos bivalentes de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo e os seus isómeros ramificados; alcenilo C_{2-6} define radicais hidrocarbonetos de cadeia linear e ramificada contendo uma dupla ligação e possuindo 2 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, pentenilo, hexenilo, e produtos semelhantes; alcinilo C_{3-6} define radicais hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada contendo uma tripla ligação e possuindo 3 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, hexinilo e produtos semelhantes; cicloalquilo C_{3-6} define ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclohexilo.

Cada valor de R^{11} , R^{13} e R^{14} nos radicais com as fórmulas (a-2) e (a-3) quando forem como acima definidos mas diferentes de hidrogénio pretende substituir um átomo de hidrogénio do grupo $-(CH_2)_n-$ ou o radical $-CH-$ nos referidos radicais.



Dependendo da natureza dos vários substituintes, os compostos com a fórmula (I) podem ter vários átomos de carbono assimétricos. A menos que se diga ou mencione o contrário, a designação química dos compostos refere a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas, e as misturas contendo todos os diastereómeros e enanteómeros com a estrutura básica molecular. A configuração absoluta de cada centro quiral pode ser indicada pelo descritores estereoquímicos R e S, correspondendo esta notação R e S à descrita em Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30. As fórmulas estereoquimicamente isoméricas dos compostos com a fórmula (I) estão obviamente inseridas dentro do âmbito da invenção.

As formas isoméricas estereoquimicamente puras dos compostos com a fórmula (I) podem ser obtidas por aplicação de processos conhecidos. Os diastereómeros podem ser separados por processos de separação física como por exemplo cristalização selectiva e técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição em contra corrente, cromatografia líquida e técnicas semelhantes; e os enanteómeros podem ser separados uns dos outros por cristalização selectiva dos seus sais diastereoiméricos com ácidos opticamente activos. As formas isoméricas estereoquimicamente puras podem também ser derivadas das formas estereomericamente puras correspondentes a partir de materiais de partida adequados, desde que a reacção ocorra estereoespecificamente.

Os compostos com a fórmula (I) têm propriedades básicas e, conseqüentemente, eles podem ser convertidos nos seus sais de adição de ácido não tóxicos terapeuticamente activos por tratamento com ácidos adequados, tais como, por exemplo, ácidos inorgânicos, por exemplo ácido clorídrico, bromídrico e ácidos semelhantes, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes, ou com ácidos orgânicos, tais como, por exemplo os ácidos acético, propanóico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanóico, 2-oxopropanóico, etanodióico, butanodióico, (Z)-

-2-butenodióico, propanodióico, (E)-2-butenodióico, 2-hidroxi-butanodióico, 2,3-dihidroxibutanodióico, 2-hidroxi-1,2,3-propa notricarboxílico, metanossulfónico, etanossulfónico, benzenossulfónico, 4-metilbenzenossulfónico, ciclohexanossulfâmico, 2-hidroxibenzóico, 4-amino-2-hidroxibenzóico e ácidos semelhantes. Alternativamente a forma salina pode ser convertida por tratamento com uma substância alcalina na forma da base livre. O termo sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis também compreende os solvatos que os compostos com a fórmula (I) podem formar e pretende-se que os referidos solvatos sejam incluídos dentro do âmbito da presente invenção. Os exemplos desses solvatos são por exemplo os hidratos, alcoolatos, e produtos semelhantes.

Um grupo interessante de compostos com a fórmula (I) são aqueles que em que R^1 é alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} ou alquilo C_{1-6} substituído com arilo ou cicloalquilo C_{3-6} ; R^4 e R^5 são cada um independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-6} , halogénio, ciano, nitro, trifluorometilo, hidroxi, alquiloxi C_{1-6} , amino ou mono- ou di(alquilo C_{1-6})amino, R^7 é hidrogénio; e R^2 , R^3 , X, R^{16} , R^{17} e arilo são como definidos para a fórmula (I).

Os compostos particulares são os compostos com a fórmula (I) ou os compostos compreendidos dentro do grupo interessante acima referida, em que R^1 é alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído com arilo, alcenilo C_{1-6} ou um radical com a fórmula (a-1), (a-2) ou (a-3); e/ou R^4 e R^5 são cada um independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-6} , halogénio, ciano, nitro, trifluorometilo, hidroxi ou alquiloxi C_{1-6} .

Os compostos mais particulares são os compostos particulares em que R^1 é alquilo C_{1-6} ou um radical com a fórmula (a-1) ou (a-3); e/ou R^5 é hidrogénio; e/ou R^6 é alquilo C_{1-6} ; e/ou R^7 é hidrogénio.

Um primeiro sub-grupo particular compreende os compostos mais particulares em que R^2 e R^3 são cada um independentemente hidrogênio ou metilo; e/ou X é OH ou SH.

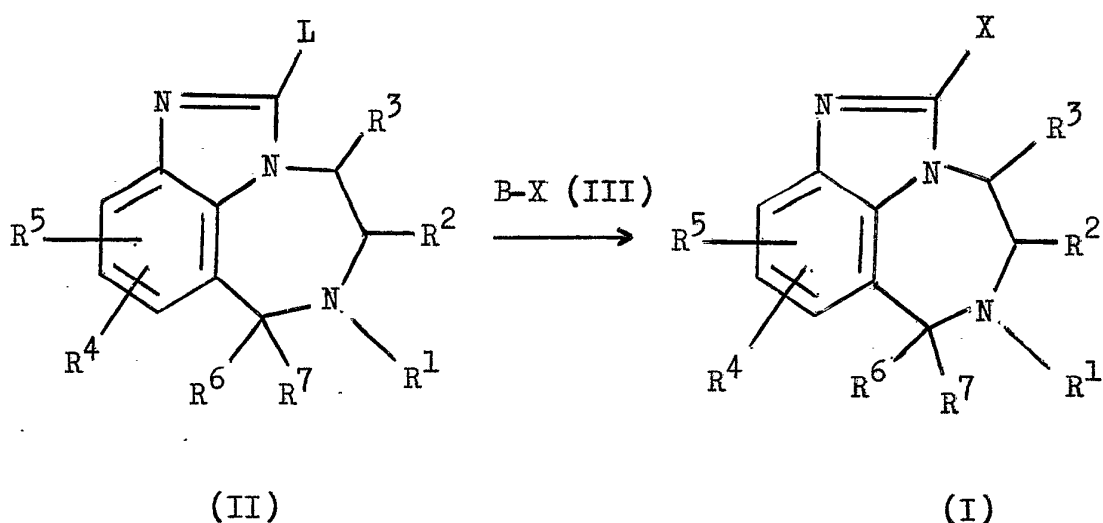
Um sub-grupo particular compreende os compostos mais particulares em que R^2 e R^3 são cada um independentemente hidrogênio ou metilo; e/ou X é $NR^{16}R^{17}$ e R^{17} é hidrogênio.

Os compostos interessantes dentro do primeiro sub-grupo particular são aqueles em que R^1 é alquilo C_{3-6} ou um radical com a fórmula (a-1) em que R^8 e R^9 são independente cicloalquilo C_{3-6} , trifluorometilo ou alquilo C_{1-4} ; ou um radical com a fórmula (a-2) em que R^{12} é hidrogênio ou alquilo C_{1-4} ; ou um radical com a fórmula (a-3) em n é 2 ou 3.

Os compostos particularmente interessantes são aqueles compostos interessantes em que R^1 é propilo, metiloci-clopropilo opcionalmente substituído com um ou dois grupos me-tilo e/ou um grupo 2-metilpropenilo, metilciclobutilo, 2-prope-nilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo ou 3-etil-2-pentenilo, e/ou R^4 é hidrogê-nio, metilo ou cloro e/ou R^6 é metilo.

O composto mais interessante é o trans-4,5,6,7-te-trahidro-5,7-dimetil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepina-2(lH)-tiona.

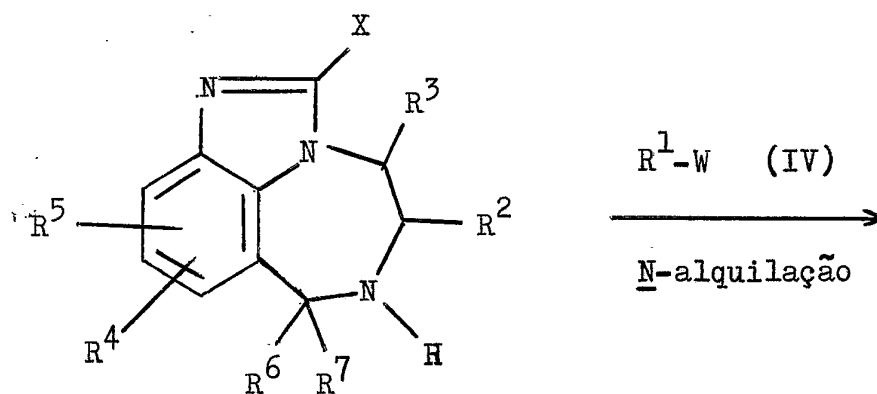
Os compostos com a fórmula (I) podem ser geralmen-te preparados fazendo reagir um derivado de 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepina com a fórmula (II) com um reagente com a fórmula B-X (III), em que X é como acima definido.



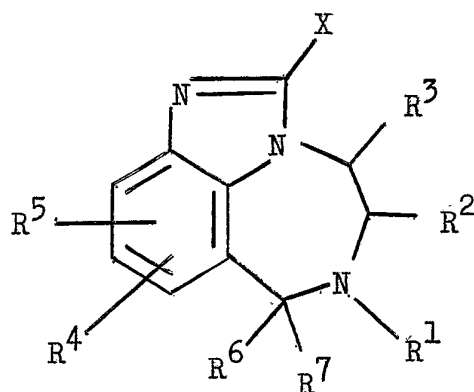
Na fórmula (II), L é um grupo substituível reactivo tal como, por exemplo, halogéneo, por exemplo cloro ou bromo. Os reagentes adequados com a fórmula B-X (III) são, por exemplo, água, tiourea, um tiosulfato de metal alcalino, por exemplo tiosulfato de sódio, amoníaco, mono- e di-(alquil- C_{1-6})aminas, mono- e di-(aril)aminas, (alquilo C_{1-6})(aril)aminas, hidroxilamina, hidrazina e reagentes semelhantes. A referida reacção pode ser convenientemente conduzida agitando e aquecendo opcionalmente os reagentes num solvente inerte na reacção tal como, por exemplo, água, um alcanol, por exemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, butanol, 1,2-etanodiol e produtos semelhantes, ou um hidrocarboneto aromático, por exemplo, benzeno, metilbenzeno, dimetilbenzeno e produtos semelhantes; um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, triclorometano, tetraclorometano, clorobenzeno e produtos semelhantes; um éter, por exemplo tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,1'-oxibisbutano, 1,1'-oxibis(2-metoxietano), 1,2-bis(2-metoxietoxi)etano e produtos semelhantes; um solvente aprótico dipolar por exemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetil-acetamida, sulfóxido de dimetilo, 1-metil-2-pirrolidinona, piridina, metilpiridina, dimetilpiridina, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno e produtos semelhantes; ou uma mistura destes solventes. Nalguns casos pode ser adequado conduzir a referida reacção num excesso do rea

gente com a fórmula (III), opcionalmente na presença de um solvente inerte na reacção tal como acima definido. Em particular a reacção pode ser conduzida a uma temperatura elevada, mais particularmente à temperatura de refluxo da mistura reaccional. Além disso, pode ser adequado adicionar à mistura reaccional uma base tal como, por exemplo, uma amina, por exemplo N,N-dietiletanamina, N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina, 4-metil-morfolina e aminas semelhantes.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser ob-
tidos N-alquilando um intermediário com a fórmula (V) com um
reagente com a fórmula R^1-W (IV) em W representa um grupo subs-
tituível reactivo adequado tal como, por exemplo, halogéneo,
por exemplo cloro, bromo ou iodo; ou um grupo sulfoniloxi, por
exemplo benzenossulfoniloxi, 4-metilbenzenossulfoniloxi, meta-
nossulfoniloxi e produtos semelhantes.



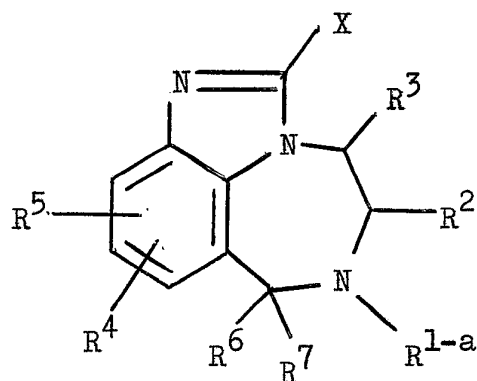
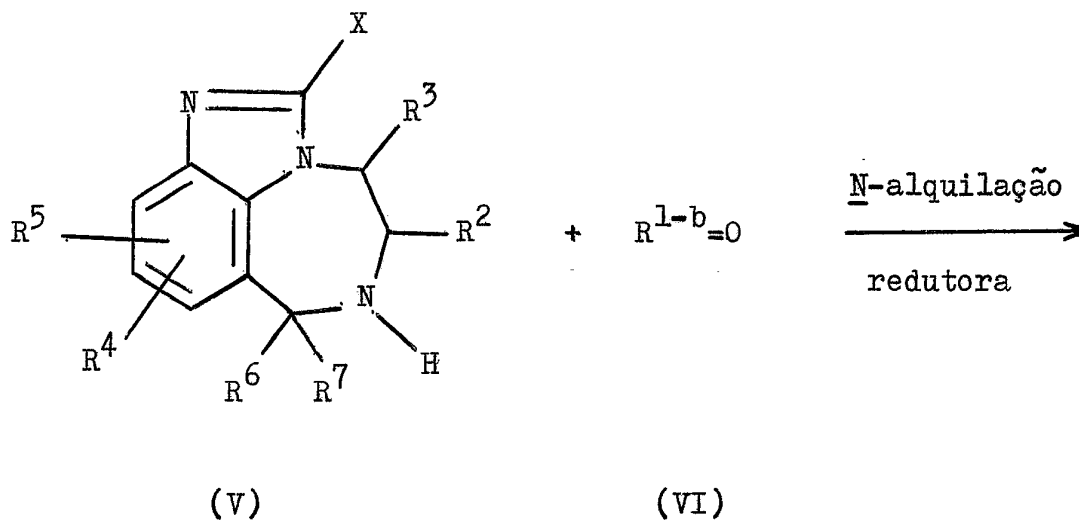
(V)



(I)

A referida reacção de N-alquilação pode ser convenientemente conduzida num solvente inerte na reacção tal como, por exemplo, um hidrocarboneto aromático, por exemplo, benzeno, metilbenzeno, dimetilbenzeno e produtos semelhantes; um álcool inferior, por exemplo metanol, etanol, 1-butanol e produtos semelhantes; uma cetona, por exemplo 2-propanona, 4-metil-2-pentanona e produtos semelhantes; um éter, por exemplo, 4-dioxano, 1,1'-oxibisetano, tetrahydrofurano e produtos semelhantes; um solvente aprótico dipolar, por exemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, nitrobenzeno, sulfóxido de dimetilo, 1-metil-2-pirrolidona, e produtos semelhantes, ou uma mistura desses solventes. A adição de uma base adequada como por exemplo um carbonato ou bicarbonato de metal alcalino por exemplo carbonato de sódio, bicarbonato de sódio; hidreto de sódio ou uma base orgânica tal como por exemplo N,N-dietiletanamina ou N-(1-metiletil)-2-propanamina e produtos semelhantes e pode ser utilizada para absorver o ácido que se liberta durante a reacção. Nalguns casos a adição de um sal iodeto, preferivelmente um iodeto de metal alcalino, por exemplo iodeto de potássio, é também adequada. Temperaturas um pouco elevadas e a agitação podem aumentar a velocidade da reacção.

Os compostos com a fórmula (I) em que R^1 é alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído com arilo, cicloalquilo C_{3-6} ou um radical com a fórmula (a-3) e o átomo de carbono adjacente ao referido radical R^1 adjacente ao átomo de azoto que contém o referido R^1 contém pelo menos um átomo de hidrogénio, sendo os referidos radicais representados por R^{1-a} , e sendo os referidos compostos com a fórmula (I-a), podem também ser preparados por N-(alquilação) redutora de um intermediário com a fórmula (V) com uma cetona ou com um aldeído com a fórmula $R^{1-b}=O$ (VI). Na fórmula (VI), R^{1-b} representa um radical bivalente geminal derivado de $R^{1-a}-H$ em que dois átomos de hidrogénio geminais são substituídos por $=O$.

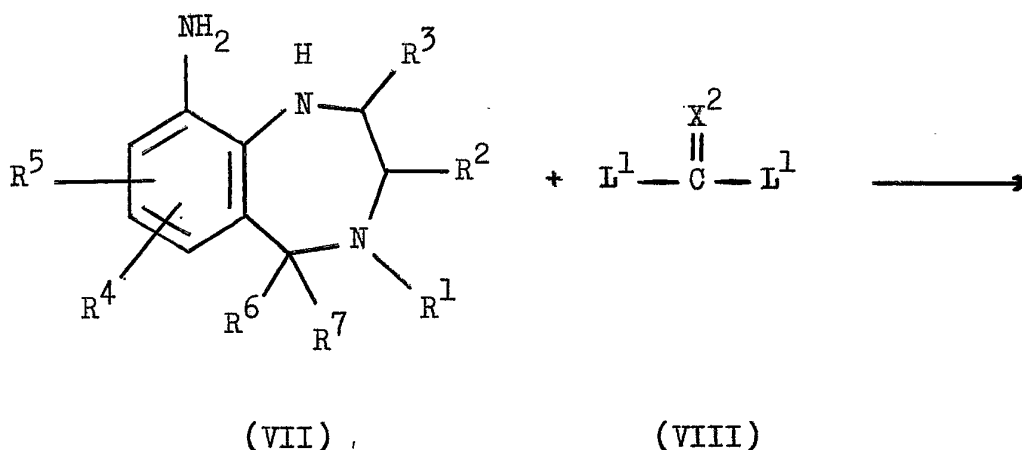


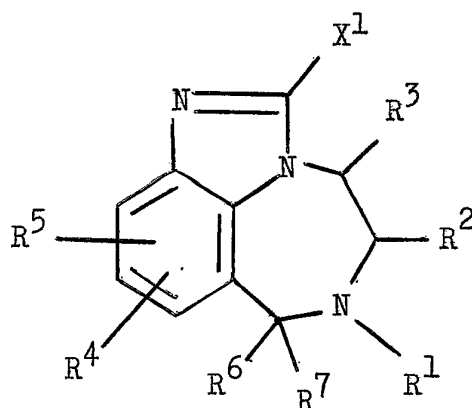
(I-a)

A referida reacção de N-alkilação pode ser convenientemente efectuada hidrogenando cataliticamente os reagentes num solvente orgânico inerte na reacção de acordo com procedimentos de hidrogenação catalítica conhecidos. A mistura reaccional pode ser agitada e/ou aquecida de modo a aumentar a velocidade da reacção. Os solventes adequados são, por exemplo, água, alcanóis C_{1-6} , por exemplo metanol, etanol, 2-propanol e produtos semelhantes; éteres, por exemplo, 1,4-dioxano e produtos semelhantes; hidrocarbonetos halogenados, por exemplo triclорометано e produtos semelhantes; solventes apróticos dipolares, por exemplo N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo e produtos semelhantes; ésteres, por exemplo acetato de etilo e produtos semelhantes; ou uma mistura desses solventes. O termo

procedimentos de hidrogenação catalítica conhecidos significa que a reacção é efectuada numa atmosfera de hidrogénio e na presença de um catalisador adequado tal como, por exemplo, paládio em carvão, platina em carvão e produtos semelhantes. Para evitar a hidrogenação adicional indesejada de certos grupos funcionais nos reagentes e nos produtos de reacção pode ser vantajoso adicionar um catalisador-veneno adequado à mistura reaccional, por exemplo tiofeno e produtos semelhantes. Alternativamente, a referida reacção de N-alquilação pode também ser efectuada por procedimentos de redução conhecido tratando uma mistura agitada e, se desejado, aquecida dos reagentes com um agente redutor tal como, por exemplo, borohidreto de sódio, cianoborohidreto de sódio, ácido fórmico ou um seu sal, em particular o seu sal de amónio.

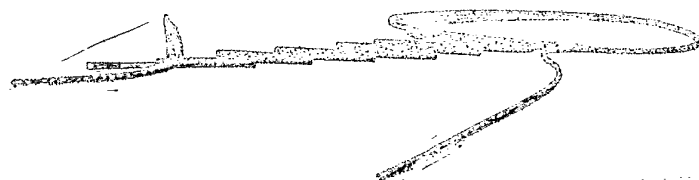
Os compostos com a fórmula (I) em que X é OH, SH ou NHR^{16} sendo os referidos compostos representados pela fórmula (I-b) e o referido radical X por X^1 , podem ser geralmente preparados condensando uma 9-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina com a fórmula (VII) com um reagente (VIII), em que L^1 é um grupo substituível adequado e X^2 é =O, =S ou =NR¹⁶.





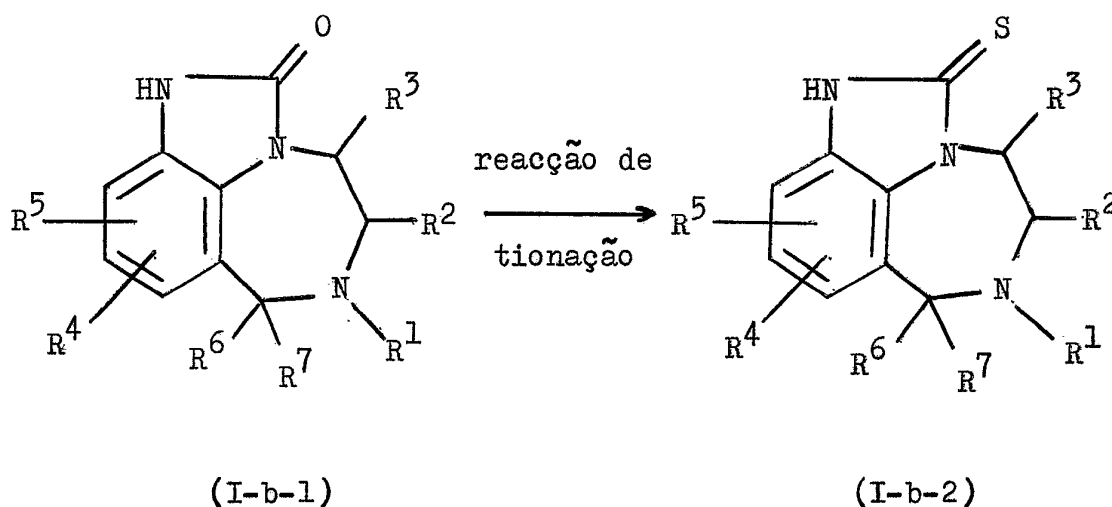
(I-b)

Os agentes adequados com a fórmula (VIII) são por exemplo, ureia, carbonato de di(alquilo C₁₋₆), dicloreto carbonóico, cloroformato de triclorometilo, 1,1'-carbonilbis[1H-imidazole], isocianatos de metal alcalino, alcalino-terroso ou amônio, isocianato de fenilo, isocianato de benzoilo, tiourea, dicloreto carbonotióico, dissulfureto de carbono, 1,1'-carbonotioililbis[1H-imidazole], xantogenatos, isotiocianatos de metal alcalino, metal alcalino-terroso ou amônio, isotiocianato de fenilo, isotiocianato de benzoilo, 1,3-ditiolano-2-tiona, um sal de guanidina, por exemplo carbonato, cloridrato, nitrato de guanidina e sais semelhantes de guanidina, N-cianoguanidina, N-cianodifenoximetanimina e produtos semelhantes. A referida reacção de condensação pode ser convenientemente conduzida agitando e opcionalmente aquecendo os reagentes num solvente inerte na reacção, tal como, por exemplo, um hidrocarboneto aromático, por exemplo benzeno, metilbenzeno, dimetilbenzeno e produtos semelhantes, ou um hidrocarboneto halogenado, por exemplo triclorometano, tetraclorometano, clorobenzeno, e produtos semelhantes; um éter, por exemplo tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,1'-oxibisbutano, 1,1'-oxibis(2-metoxietano), 1,2-bis(2-metoxietoxi)etano e produtos semelhantes, um solvente aprótico dipolar, por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, 1-metil-2-pirrolidona, piridina, metilpiridina, dimetilpiridina, 1,1-dióxido de



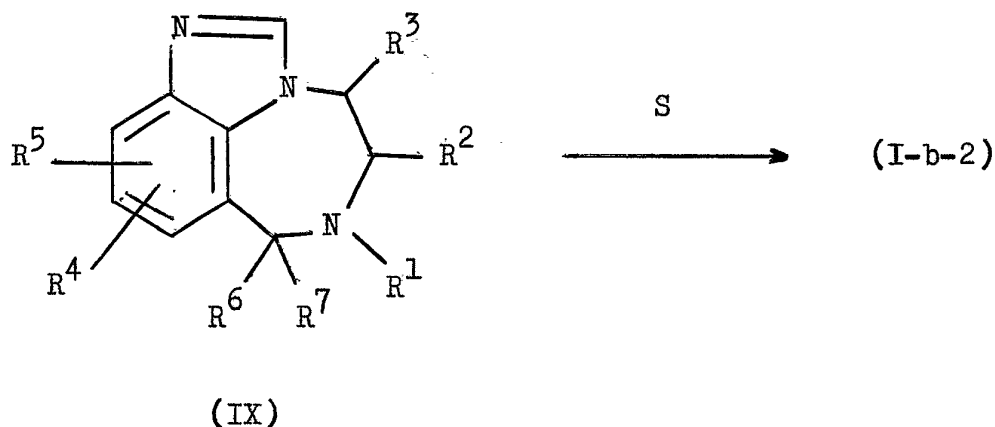
tetrahidrotiofeno e produtos semelhantes; ou uma mistura destes solventes. Nalguns casos, pode ser contudo preferível aquecer os reagentes sem solvente. Além disso pode ser adequado adicionar à mistura reaccional uma base tal como, por exemplo, uma amina terciária, por exemplo N,N-dietiletanamina, N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina, 4-metilmorfolina e aminas semelhantes. Quando o referido reagente com a fórmula (VIII) é o dissulfureto de carbono, a reacção pode ser também conduzida convenientemente num alcanol tal como, por exemplo, metanol, etanol, propanol e produtos semelhantes, na presença de uma base tal como o hidróxido de sódio ou de potássio e produtos semelhantes ou em dissulfureto de carbono como solvente e na presença de uma base adequada tal como, por exemplo, um halogeneto de alquil magnésio, por exemplo brometo de etil magnésio, um alquil lítio, por exemplo butil-lítio, uma amina, por exemplo N,N-dietiletanamina, uma carbodiimida, por exemplo N,N-diciclohexilcarbodiimida e reagentes semelhantes. Ou, alternativamente, esta última reacção pode também ser conduzida num solvente básico tal como, por exemplo, piridina e produtos semelhantes, na presença de um fosfito tal como, por exemplo, difenilfosfito.

Os compostos com a fórmula (I-b) em que X^1 é SH, sendo os referidos compostos representados a seguir na sua forma tautomérica equivalente na fórmula (I-b2), podem ser preparados por tionação dos compostos com a fórmula (I-b) em que X^1 é OH, sendo os referidos compostos representados pela fórmula (I-b-1), com 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-dissulfureto (reagente de Lawesson) num solvente inerte na reacção adequado. Estes solventes são, por exemplo, hidrocarbonetos aromáticos, por exemplo, benzeno, metilbenzeno, dimetilbenzeno, solventes apróticos dipolares, por exemplo triamida hexametilfosfórica (HMPA) e solventes semelhantes.



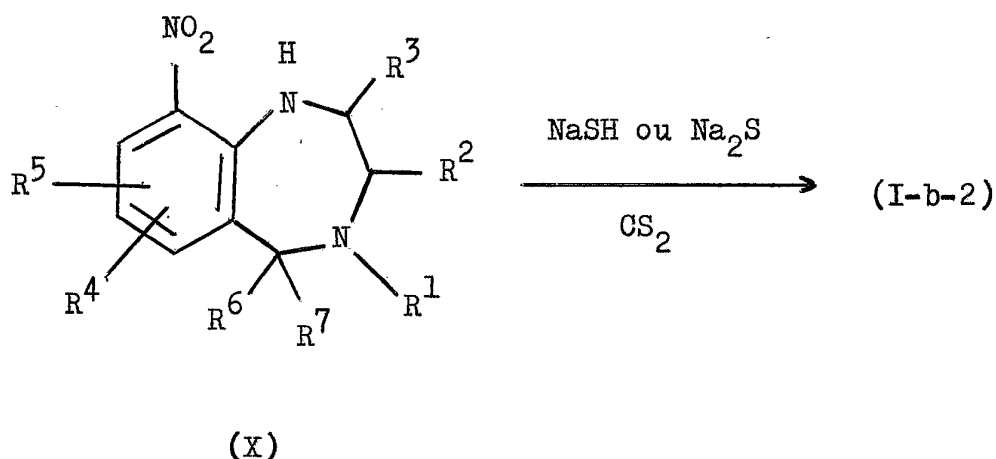
Alternativamente os compostos com a fórmula (I-b-2) podem também ser obtidos por tionação dos compostos com a fórmula (I-b-1) com pentassulfureto de fósforo.

Os compostos com a fórmula (I-b-2) podem também ser obtidos por tiação directa de uma [4,5,1-jk][1,4]benzo diazepina com a fórmula (IX) com enxofre elementar a uma temperatura elevada.



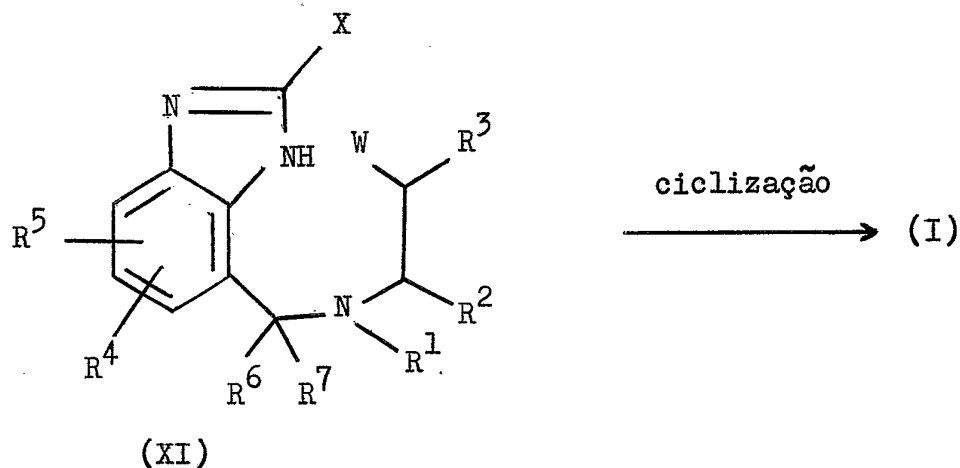
A referida reacção pode ser convenientemente conduzida sem um solvente a uma temperatura acima de 200°C, mais particularmente a uma temperatura na gama de 230 a 250°C.

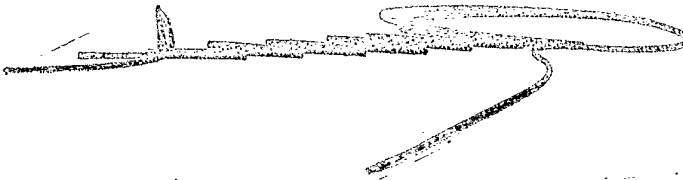
Os compostos com a fórmula (I-b-2) podem ser também preparados pela redução-tiocarbonilação combinada de uma 9-nitrobenzodiazepina com a fórmula (X) na presença de um sulfureto ou hidrogeno-sulfureto de metal alcalino, e de bi-sulfureto de carbono.



A referida reacção de redução -tiocarbonilação pode ser convenientemente conduzida agitando os reagentes num solvente inerte na reacção, opcionalmente a uma temperatura elevada.

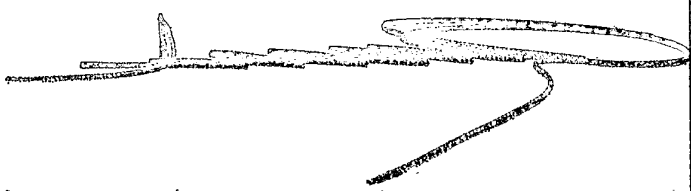
Os compostos com a fórmula (I) podem também ser preparados ciclizando um benzomidazole com a fórmula (XI) num solvente inerte na reacção adequado, opcionalmente na presença de uma base e opcionalmente a uma temperatura elevada.





Na fórmula (XI), W representa um grupo substituído reactivo tal como acima definido. A referida reacção de ciclização pode ser convenientemente conduzida agitando, e, se desejado, aquecendo o material de partida. Os solventes adequados são, por exemplo, hidrocarbonetos aromáticos, por exemplo benzeno, metilbenzeno, dimetilbenzeno e produtos semelhantes, hidrocarbonetos halogenados por exemplo triclorometano, tetraclorometano, clorobenzeno e produtos semelhantes, éteres, por exemplo tetrahydrofurano, 1,4-dioxano e produtos semelhantes, solventes apróticos dipolares por exemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, piridina e produtos semelhantes. As bases que podem ser convenientemente utilizadas na referida reacção de ciclização são, por exemplo carbonatos, bicarbonatos, hidróxidos, óxidos, amidas, hidretos de metais alcalinos ou de metais alcalina-terrosos e produtos semelhantes. Nalguns casos a adição à mistura reacacional de um sal iodeto, preferivelmente iodeto de metal alcalino, por exemplo iodeto de potássio, pode ser vantajosa.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser convertidos uns nos outros por reacção de transformação de grupos funcionais conhecidas. Por exemplo, os compostos em que R^{16} e/ou R^{17} são alquilo C_{1-6} podem ser preparados N-alquilando os compostos com a fórmula (I) em que R^{16} e R^{17} são hidrogénio com um reagente (alquil C_{1-6})-W, em que W é um grupo substituível tal como acima definido. Os compostos em que R^{16} é alquil C_{1-6} carbonilo ou alquilo C_{1-6} carbonilo podem ser preparados N-acilando os compostos que R^{16} é hidrogénio com um halogeneto de acilo adequado, por exemplo, cloreto de acetilo, cloreto de propanoilo e produtos semelhantes, um anidrido de ácido carboxílico, por exemplo anidrido acético, anidrido propanóico e produtos semelhantes, um carbono cloridrato de alquil C_{1-6} , por exemplo carbono cloridrato de 1,1-dimetiletiletilo e reagentes de acilação semelhantes. De modo semelhantes os compostos em que R^{16} é (alquil C_{1-6} ou aril)sulfonilo podem ser preparados N-sulfonilando os compostos em que R^{16} é hidrogénio

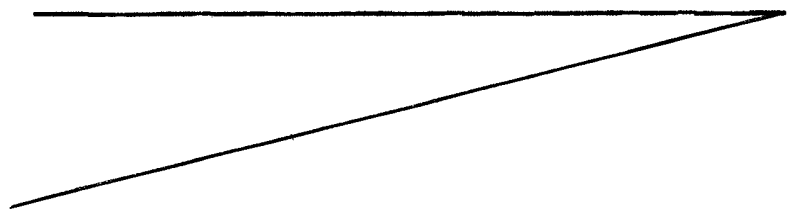


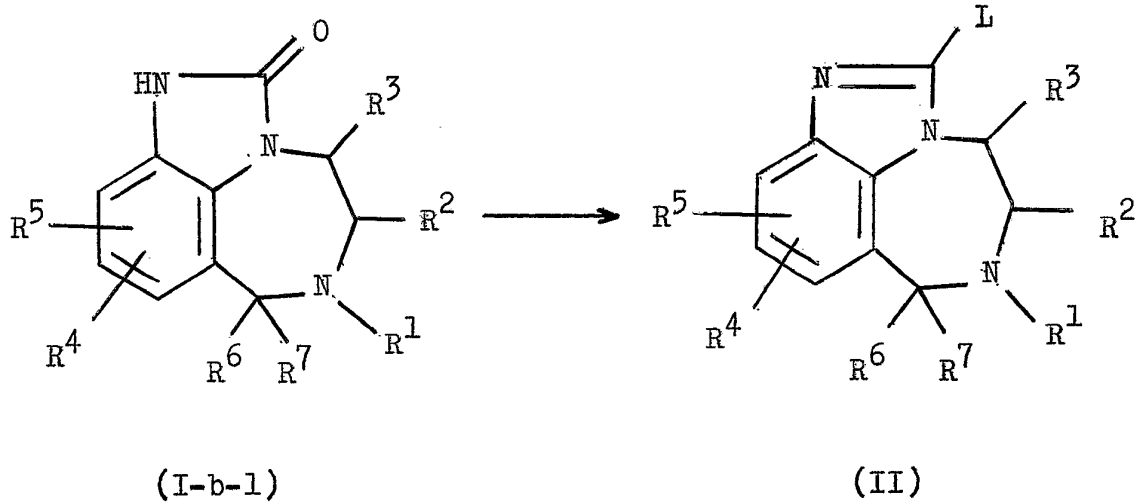
com um halogeneto de (alquil C₁₋₆ ou aril)sulfonilo adequado.

Em todas as preparações anteriores e nas seguintes os produtos de reacção podem ser isolados da mistura reaccional, e, se necessário, ainda purificados de acordo com metodologias geralmente conhecidas.

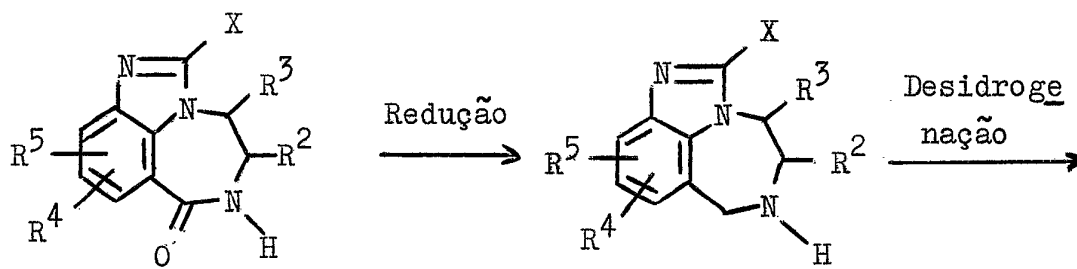
Vários intermediários e materiais de partida nas preparações anteriores são compostos conhecidos que podem ser preparados de acordo com metodologias conhecidas para a preparação dos referidos compostos ou semelhantes. A maior parte de intermediários são, contudo novos e são especialmente desenvolvidos para a preparação dos compostos com a fórmula (I). Vários métodos de preparação, em particular para os novos intermediários referidos, são descritos a seguir com maior pormenor.

Os intermediários com a fórmula (II) podem ser geralmente preparados a partir de compostos com a fórmula (I-b-1) por reacção com um reagente halogenante tal como, por exemplo cloreto de fosforilo, tricloreto de fósforo, tribrometo de fósforo, cloreto de tionilo, cloreto de oxalilo e reagentes semelhantes, opcionalmente a uma temperatura elevada, em particular à temperatura de refluxo da mistura reaccional e opcionalmente na presença de uma base como por exemplo carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio e produtos semelhantes. A reacção pode ser conduzida num excesso do reagente halogenante como solvente, opcionalmente em mistura com um solvente inerte na reacção tal como, por exemplo, um hidrocarb^one to aromático ou um éter.



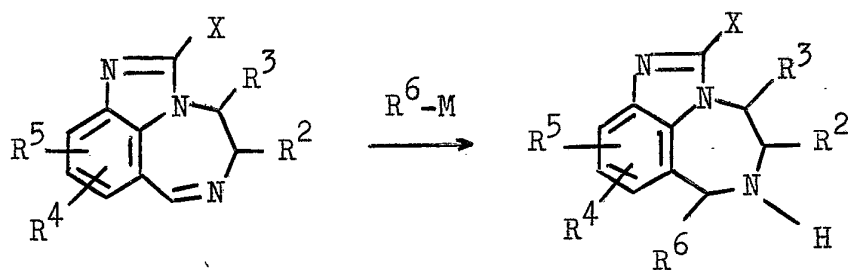


Os intermediários com a fórmula (V) em que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e X são como definidos para a fórmula (I) são novos e podem ser preparados a partir de benzodiazepin-7-onas com a Fórmula (XII) como se mostra no seguinte esquema reaccional.



(XII)

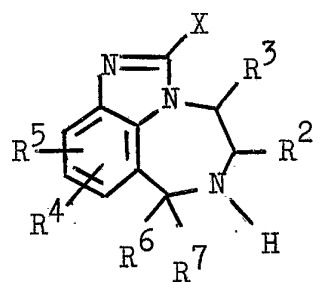
(XIII)



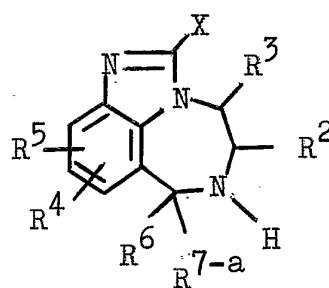
(XIV)

(V-a)

- 1) desidrogenação
- 2) $R^{7-a}-M$

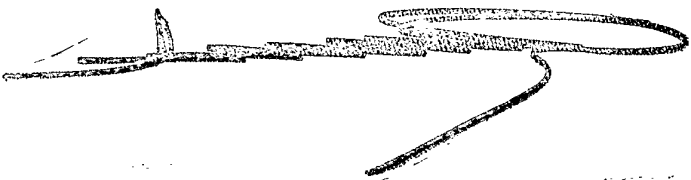


(V)



(V-b)

As benzodiazepin-7-onas com a fórmula (XII) podem ser reduzidas para benzodiazepinas com a fórmula (XIII) com um complexo de hidreto metálico, por exemplo, hidreto de lítio e de alumínio e produtos semelhantes num solvente inerte na reação tal como, por exemplo, 1,2-dimetoxietano, 1,1'-oxi-bis(2-me



toxietano), 2,5,8,11-tetraoxadodecano, metoxibenzeno e solventes semelhantes. Para aumentar a velocidade da referida reacção de redução, pode ser vantajoso utilizar um excesso de reagente re dutor e conduzir a referida reacção a uma temperatura elevada, em particular à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

As benzodiazepinas com fórmula (XIII) assim obtidas podem ser desidrogenadas para se obterem intermediários com a fórmula (XIV). A referida reacção de desidrogenação pode ser efectuada por oxidação de (III) com permanganato ou óxido de manganês (IV). A referida reacção de desidrogenação pode ser efectuada num solvente inerte na reacção adequado tal como, por exemplo, água, um álcool, por exemplo metanol, etanol e produtos semelhantes, um éter, por exemplo 1,1'-oxibisetano, tetrahydrofurano e produtos semelhantes ou uma mistura destes solventes.

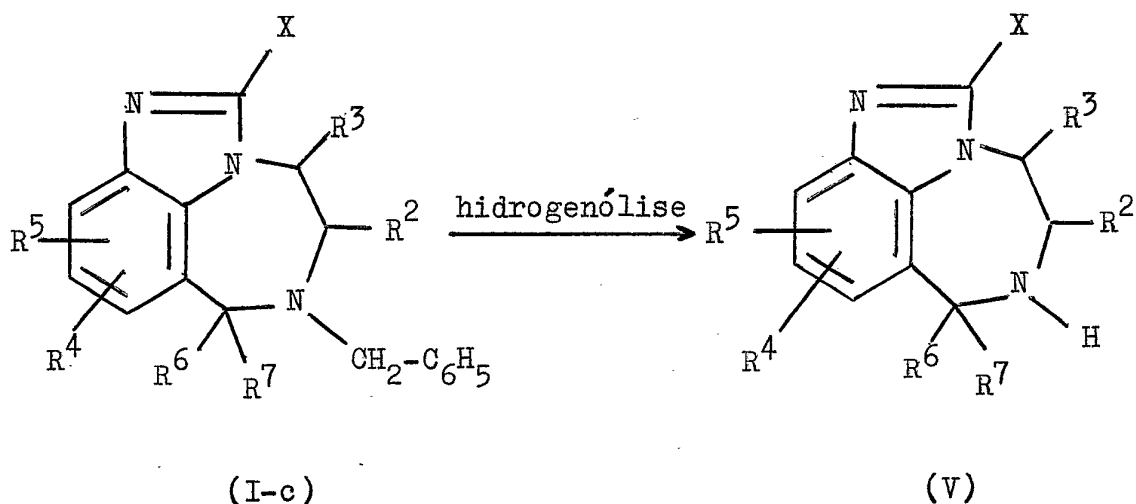
Ou alternativamente, a imina (XIV) pode ser obtida por reacção com catalisadores de níquel, platina ou crómio na presença de substâncias facilmente reduzidas como por exemplo enxofre, dissulfureto de amilo, amida de selénio ou de sódio em amoníaco líquido.

As benzodiazepinas com a fórmula (V) em que R^7 é hidrogénio, sendo os referidos intermediários representados pela fórmula (V-a) podem ser preparados a partir do intermediário com a fórmula (XIV) por reacção com compostos organometálicos com a fórmula R^6-M , em que M representa um grupo metálico tal como, por exemplo, lítio, halomagnésio, cobre-lítio e produtos semelhantes, num solvente inerte na reacção tal como, por exemplo, um éter, por exemplo tetrahydrofurano 1,1'-oxibis etano, 1,2-dimetoxietano e produtos semelhantes; um hidrocarboneto, por exemplo hexano, benzeno, metilbenzeno e produtos semelhantes ou uma mistura deles.

As benzodiazepinas com a fórmula (V), em que R^7 é

alquilo C_{1-6} sendo os referidos intermediários representados pela fórmula (V-b) e referido radical por R^{7-a} , podem ser obtidos de modo semelhante. A desidrogenação de (V-a) produz uma imina, que pode ser convertida para 7-dialquil-benzodiazepina (V-b) com compostos organometálicos com a fórmula $R^{7-a}-M$ segundo os mesmos procedimentos acima descritos para a preparação de (V-a) a partir de (XIII).

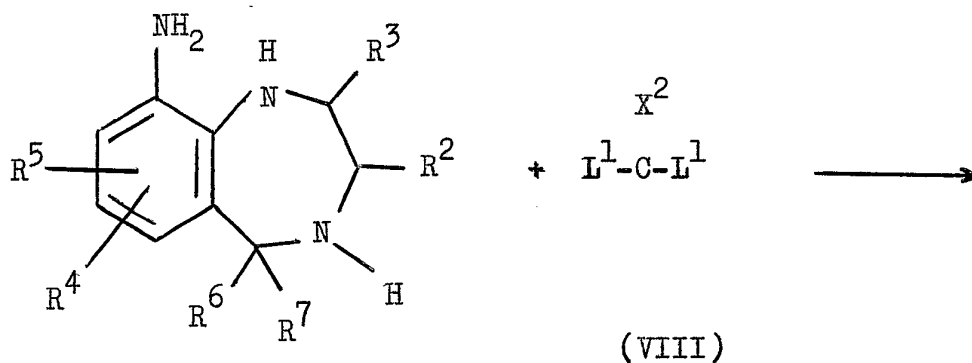
Os intermediários com a fórmula (V) podem também ser obtidos a partir de compostos benzilados com a fórmula (I-c) por processos conhecidos de hidrogenólise.



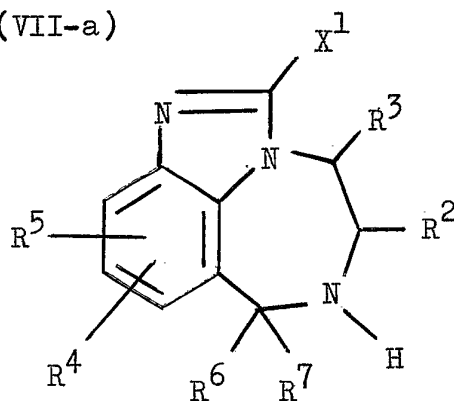
A referida reacção de desbenzilação pode ser efectuada agitando um composto com a fórmula (I-c) num solvente inerte na reacção adequado na presença de um catalisador metálico adequado e em atmosfera de hidrogénio. Os solventes adequados são, por exemplo, alcanóis, por exemplo metanol, etanol e produtos semelhantes; ésteres carboxílicos, por exemplo acetato de etilo; ácidos carboxílicos, por exemplo, ácido acético, ácido propanóico e produtos semelhantes. Exemplos de catalisadores metálicos adequados são o paládio em carvão, platina em carvão e catalisadores semelhantes. Para evitar a hidrogenação adicional do material de partida e/ou do produto de reacção pode ser adequado adicionar um catalisador-veneno à mistura reac

cional tal como por exemplo, tiofeno.

Os intermediários com a fórmula (V), em que X é OH, SH ou NHR^{16} sendo os referidos intermediários representados pela fórmula (V-c) e o referido radical X por X^1 , podem ser preparados a partir dos intermediários com a fórmula (VII-a) por procedimentos de condensação com um reagente com a fórmula $\text{L}^1\text{-C(=X}^2\text{)-L}^1$ (VIII) como antes descrito para a preparação dos compostos com a fórmula (I-b) a partir dos intermediários com a fórmula (VII).



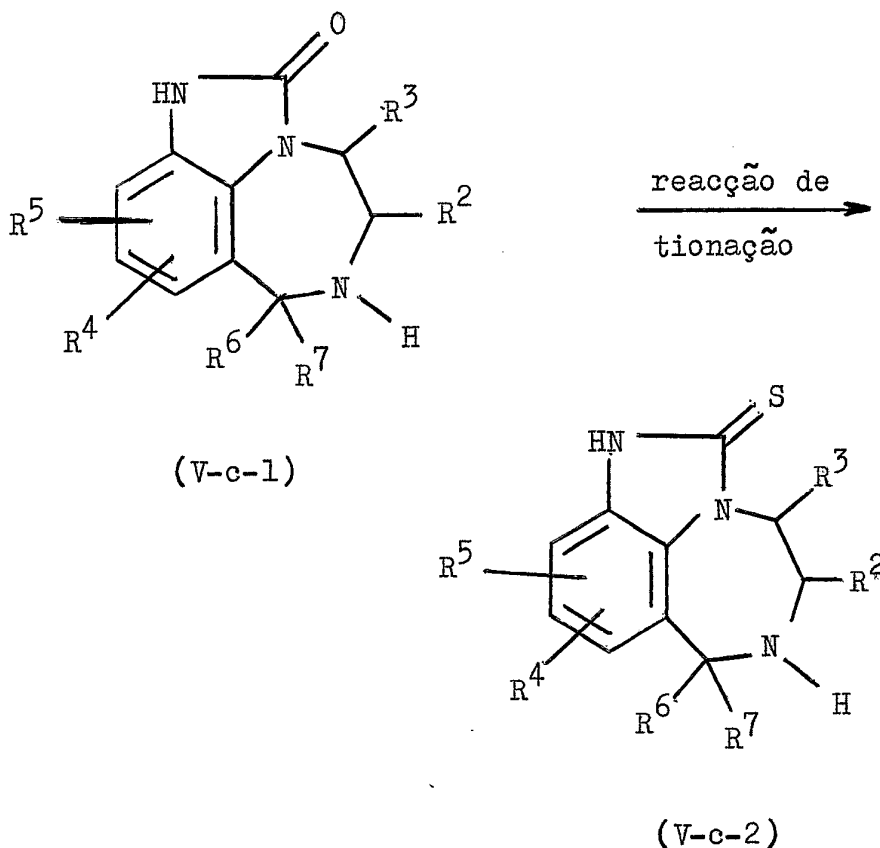
(VII-a)



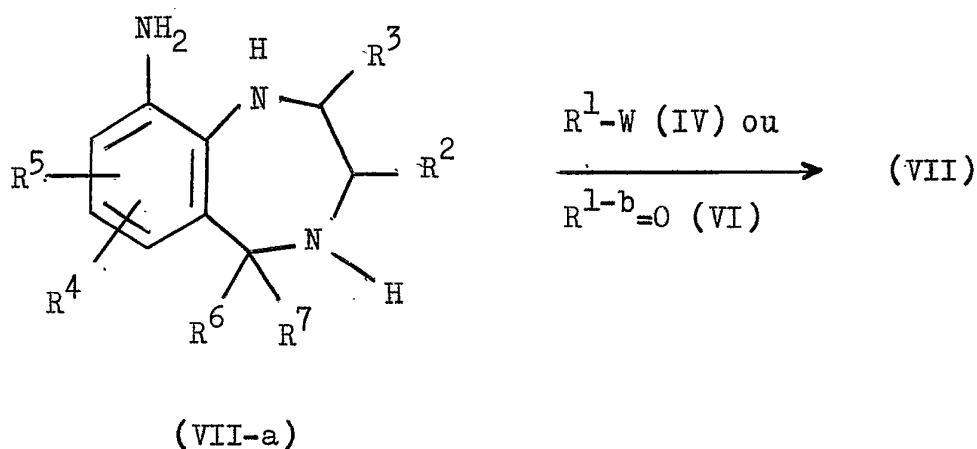
(V-c)

Os intermediários com a fórmula (V) em que X é SH, sendo os referidos intermediários representados pela fórmula (V-c-2) podem também ser preparados por tionação dos intermediários com a fórmula (V-c-1) seguindo os procedimentos descri

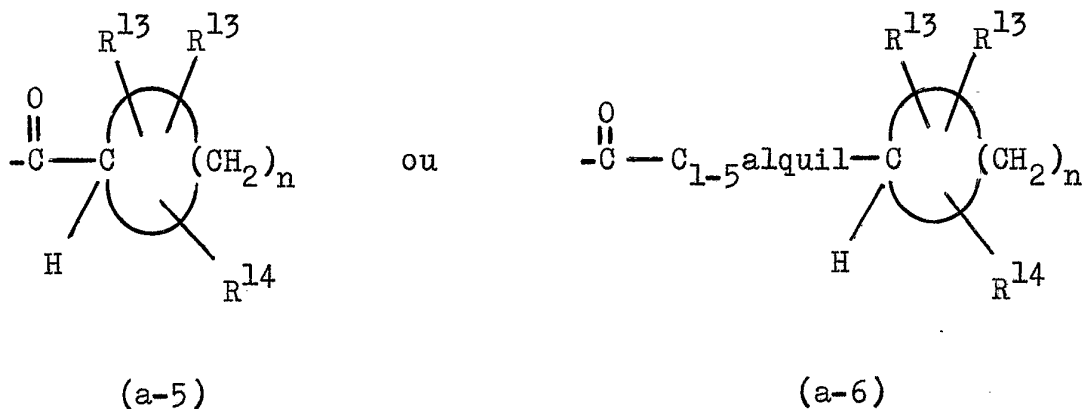
tos acima para a preparação dos compostos com a fórmula (I-b-2) a partir de compostos com a fórmula (I-b-1).



Os intermediários com a fórmula (VII) podem ser geralmente preparados a partir de uma 9-aminobenzodiazepina com a fórmula (VII-a) seguindo procedimentos de reação de N-alquilação como por exemplo os acima descritos para a preparação dos compostos com a fórmula (I) e (I-a) a partir de um intermediário com a fórmula (V) com um reagente alquilante (IV) ou com um aldeído ou com uma cetona com a fórmula (II) tal como acima definido.



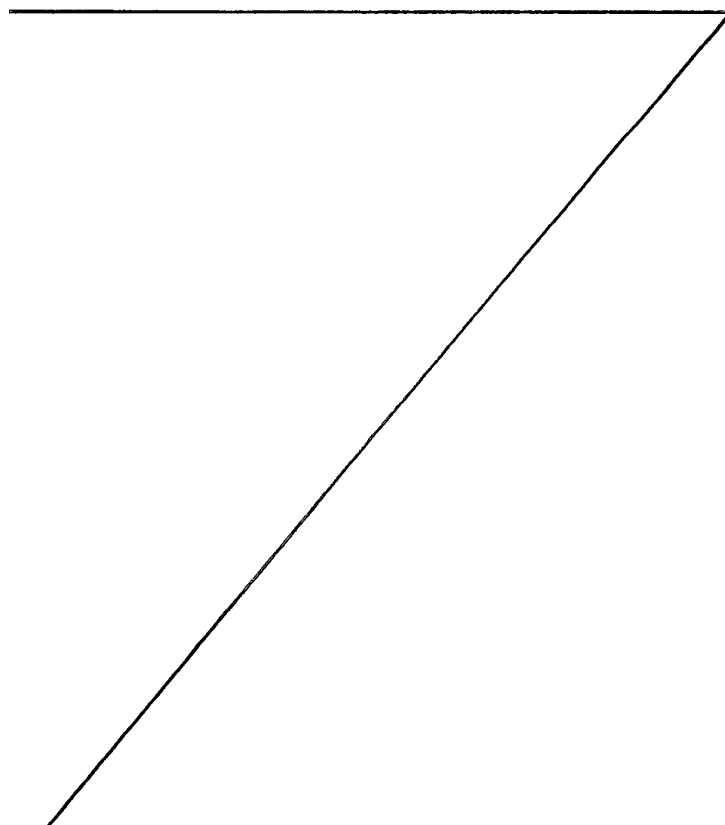
Para simplificar os sistemas de reacção seguintes, os intermediários N-alquilados em que R^1 é como acima definido para a fórmula (I) e os intermediários N^4 -não substituídos (em que R^1 é substituído por hidrogénio) serão em seguida representados pelas fórmulas em que N^4 é substituído com R^{1H} , representando o referido R^{1H} R^1 como definido na fórmula (I) e hidrogénio. Nos intermediários com as fórmulas (XV), (XVI), (XVIII), (XIX), (XXI), e (XXII) do esquema 1 a seguir referido, R^{1H} também define alquil C_{1-5} carbonilo, arilalquil C_{1-5} carbonilo ou um radical com a fórmula



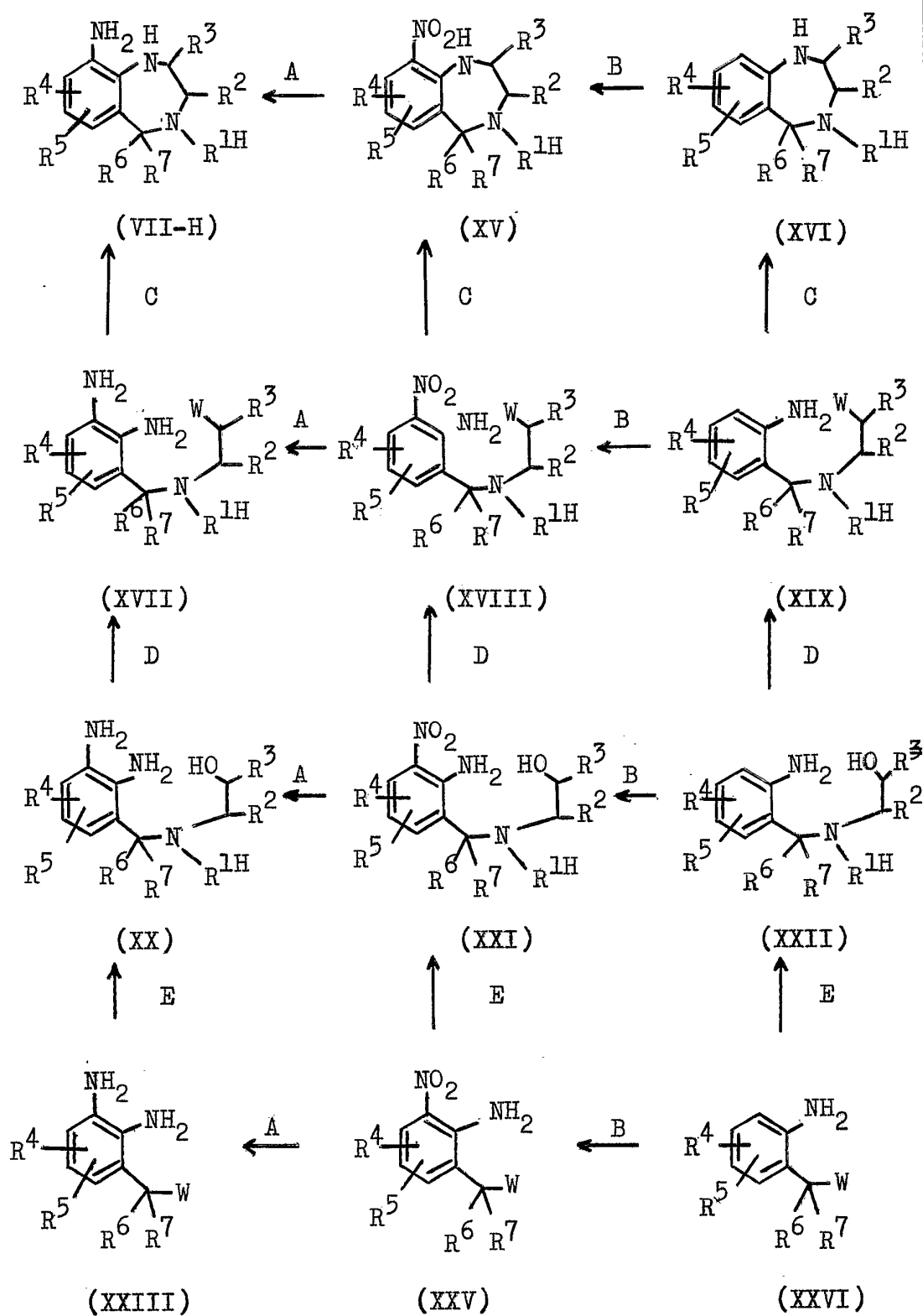
Os últimos intermediários de amida podem ser convenientemente preparados por procedimentos conhecidos de N-acilação a partir dos intermediários correspondentes em que R^{1H} é hidrogénio e podem ser reduzidos para os intermediários N-alquilados correspondentes com hidretos de metais complexos ou hi-

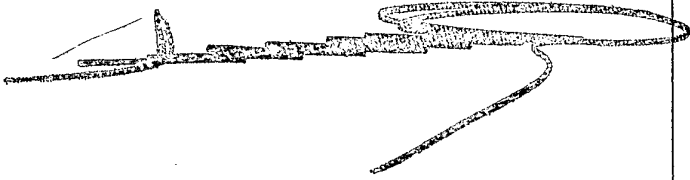
detos conforme descritos na fase de reacção A do Esquema 1 a seguir apresentado. Em todos os seguintes esquemas de reacção, os intermediários em que R^{1H} é hidrogénio podem ser geralmente convertidos em intermediários em que R^{1H} é R^1 por procedimentos de N-alquilação acima descritos com um reagente alquilante com a fórmula R^1-W (IV) ou com um aldeído ou cetona com a fórmula $R^{1-b}=O$ (VI).

Os intermediários com a fórmula (VII-H) em que R^{1H} representa hidrogénio ou um radical R^1 tal como definido para a fórmula (I), representando os referidos intermediários com a fórmula (VII) e (VII-a) em que os radicais R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são como definidos para a fórmula (I), são novos e podem ser geralmente preparados por fases de reacção apresentadas no esquema 1 que se mostra a seguir.



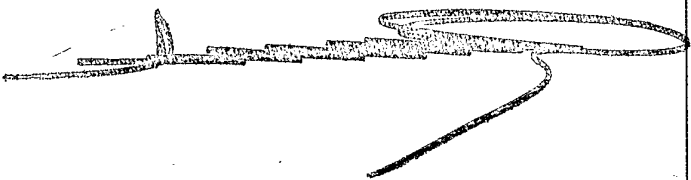
Esquema 1



- 
- A : redução de nitro-amina (se R^{1H} é acilo; também redução amida para amina)
B : nitração
C : ciclização
D : activação de -OH para -W
E : N-alquilação : $R^{1H}NH-CH(R^2)-CH(R^3)OH$ (XXIV)

Os derivados de anilina no esquema reaccional podem ser convenientemente preparados por redução de derivados de nitrobenzeno correspondentes por procedimentos de redução nitro-para-amina conhecidos (fase da reacção A). A referida reacção pode ser convenientemente conduzida por tratamento dos referidos nitrobenzenos com um agente redutor tal como, por exemplo, um hidreto de metal complexo, por exemplo hidreto de lítio e de alumínio, hidreto de sódio-bis (2-metoxietoxi)alumínio; um hidreto, por exemplo hidreto de diborano, de alumínio e produtos semelhantes, num solvente inerte na reacção tal como, por exemplo, 1,1'-oxibisetano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e produtos semelhantes, opcionalmente na presença de um co-solvente como por exemplo um hidrocarboneto aromático, por exemplo benzeno, metilbenzeno e produtos semelhantes, e, se desejado, a uma temperatura elevada. Alternativamente, a referida reacção pode também ser efectuada por tratamento dos referidos derivados de nitrobenzeno com ditionito de sódio, sulfureto de sódio, hidrogeno-sulfureto de sódio, cloreto de titânio (III) e agentes redutores semelhantes num solvente adequado, em particular a água.

A referida reacção de redução de nitro-para-amina pode também ser efectuada por procedimentos de hidrogenação catalítica conhecidos. Por exemplo a referida reacção pode ser efectuada agitando os reagentes numa atmosfera de hidrogénio na presença de um catalisador adequado tal como, por exemplo, paládio em carvão, platina em carvão, níquel de Raney e catalisadores semelhantes. Os solventes adequados são, por exemplo, água, alcanóis, por exemplo, metanol, etanol e produtos seme-



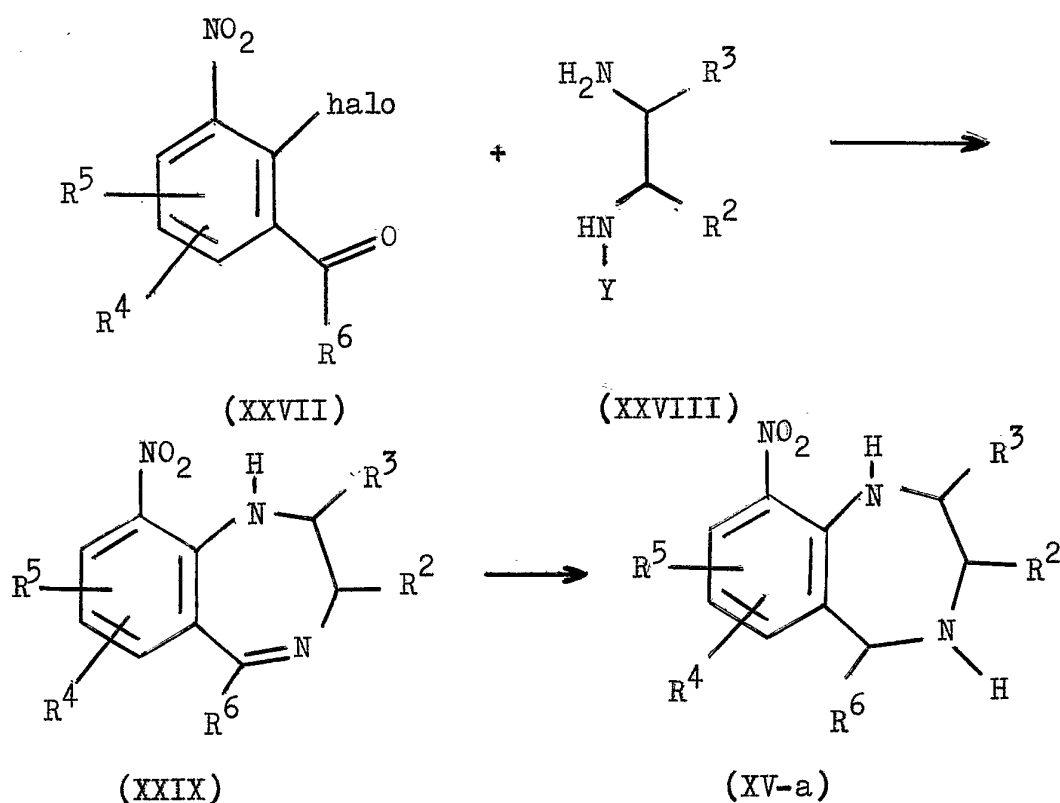
lhantes, ésteres, por exemplo acetato de etilo e produtos semelhantes. Quando se utiliza o níquel de Raney como agente redutor, pode ser vantajoso adicionar à mistura reaccional um adjuvante, em particular hidrazina. Para aumentar a velocidade da referida reacção de redução pode ser vantajoso elevar a temperatura e/ou a pressão da mistura reaccional. A hidrogenação adicional não desejada de certos produtos funcionais nos reagentes e nos produtos de reacção pode ser evitada pela adição de um veneno catalisador tal como, por exemplo, tiofeno, e produtos semelhantes, à mistura reaccional.

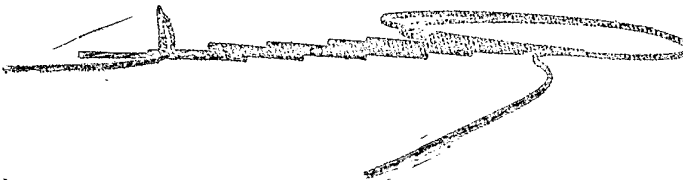
Os derivados de nitrobenzeno no esquema de reacção I acima referido podem ser preparados a partir derivados de benzenamina por processos de nitração conhecidos (fase da reacção B). Por exemplo os materiais de partida podem ser nitrados por tratamento com ácido nítrico concentrado ou fumante na presença de ácido sulfúrico concentrado e opcionalmente na presença de um co-solvente tal como, por exemplo, um hidrocarboneto halogenado, por exemplo diclorometano, triclorometano, tetraclorometano e solventes semelhantes. Alternativamente a referida nitração pode ser, nalguns casos, efectuada adicionando convenientemente o sal nitrato do material de partida a ácido sulfúrico concentrado.

Os derivados de benzodiazepina (VII-H), (XV) e (XVI) podem ser obtidos a partir dos derivados de anilina correspondentes (XVII), (XVIII) e (XIX) segundo procedimentos de ciclização como os acima descritos para a preparação dos compostos com a fórmula (I) a partir dos intermediários com a fórmula (XI) (fase de reacção C). Os derivados referidos de anilina, em que W é um grupo substituível reactivo tal como acima definido, podem por sua vez, ser preparados a partir dos alcanóis correspondentes por tratamento com um reagente halogenante tal como por exemplo, cloreto de tionilo, cloreto de fosforilo, tricloreto de fósforo e produtos semelhantes; ou por tratamento com reagente sulfonilante, por exemplo cloreto de meta

nossulfonilo, cloreto de 4-metilbenzenossulfonilo e produtos semelhantes (fase de reacção D). Os referidos alcanóis podem ser preparados N-alquilando os derivados de benzeno substituído adequados com as fórmulas (XXIII), (XXV) ou (XXVI) com um derivado de aminoetanol com a fórmula $R^{1H}NH-CH(R^2)-CH(R^3)OH$ (XXIV) seguindo procedimentos N-alquilação conhecidos tais como os acima descritos (fase de reacção E).

Os intermediários com a fórmula (XV) em que R^{1H} e R^7 são ambos hidrogénio, sendo os referidos intermediários representados por (XV-a) podem também ser obtidos fazendo reagir um nitrobenzeno (XXVII) adequadamente substituído com um reagente de diamino com a fórmula (XXVIII). Aqui Y é ou hidrogénio ou um grupo protector removível tal como, por exemplo, alquil C_{1-6} carbonilo, por exemplo acetilo, tricloroacetilo, e grupos semelhantes, um grupo benzilo, um grupo alquiloxi C_{1-6} carbonilo, por exemplo 1,1-dimetiletiloxycarbonilo, e grupos semelhantes vulgarmente utilizados para proteger um grupo amino.





A referida reacção pode ser convenientemente conduzida condensando o reagente de diamino com a fórmula (XXVII) com o nitrobenzeno com a fórmula (XXVII), removendo opcionalmente o grupo protector por hidrólise alcalina ou ácida ou por hidrogenação catalítica e reduzindo o intermediário (XXIX) assim obtido. A referida reacção de condensação pode ser convenientemente conduzida num solvente inerte na reacção adequado tal como, por exemplo, um alcanol, por exemplo metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol e produtos semelhantes; um hidrocarboneto aromático, por exemplo benzeno, metilbenzeno, dimetilbenzeno e produtos semelhantes; um hidrocarboneto halogenado, por exemplo triclorometano, tetraclorometano e produtos semelhantes; um éter, por exemplo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,1'-oxibisetano, 1,1'-oxi(2-metoxietano) e produtos semelhantes; uma cetona, por exemplo 2-propanona, 4-metil-2-pentanona e produtos semelhantes; um solvente aprótico dipolar, por exemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo e produtos semelhantes; ou uma mistura destes solventes. Pode ser adequado adicionar uma base tal como um carbonato de metal alcalino ou alcalino terroso, por exemplo carbonato de sódio, bicarbonato de sódio e produtos semelhantes à mistura reaccional. A referida reacção de condensação pode ser convenientemente efectuada a uma temperatura elevada, em particular à temperatura de refluxo da mistura reaccional. As referidas reduções no processo acima descrito podem ser convenientemente conduzidas fazendo reagir as aminas intermediárias com um agente redutor adequado tal como, por exemplo, borohidreto de sódio, cianoborohidreto de sódio e reagentes redutores semelhantes.

A preparação dos intermediários com a fórmula (VII-H) em que R^3 é hidrogénio, sendo os referidos intermediários representados pela fórmula (VII-H- α) podem ser preparados segundo o esquema da reacção descrito no esquema 2 a seguir apresentado. As fases da reacção designadas por A até D pretendem referir-se a fases de reacção análogas às reacções descritas no Esquema de reacção 1. Em todos os esquemas seguintes, os

compostos em que R^3 é hidrogênio, são designados com o sufixo - α em relação ao seu número de referência.

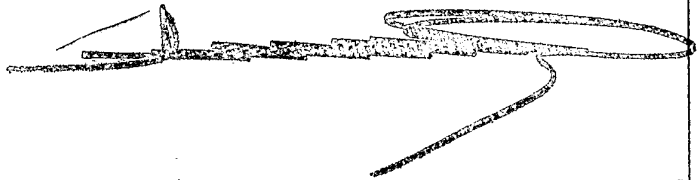
Os intermediários com a fórmula (VII-H- α) podem ser preparados pela redução de uma benzodiazepinona com a fórmula (XXX) ou (XXXI) com um hidreto de metal complexo, por exemplo hidreto de lítio e de alumínio; ou um hidreto como por exemplo diborano, hidreto de alumínio e hidretos semelhantes; num solvente inerte na reação tal como, por exemplo, um éter, por exemplo, 1,1'-oxibisetano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e produtos semelhantes; opcionalmente na presença de um co-solvente tal como um hidrocarboneto aromático, como por exemplo benzeno, metilbenzeno e produtos semelhantes; e opcionalmente a uma temperatura elevada (fases da reação F e G). Dependendo da severidade das condições da reação o intermediário (XXXI) pode ser reduzido imediatamente para (VII-H- α) para o intermediário (XXX).

As benzodiazepinonas no esquema 2 podem ser obtidas por ciclização (fase de reação H) dos intermediários acíclicos correspondentes com as fórmulas (XXXIII), (XXXIV) e (XXXV), em que R representa um grupo tal como alquilo C_{1-6} ou arilo.

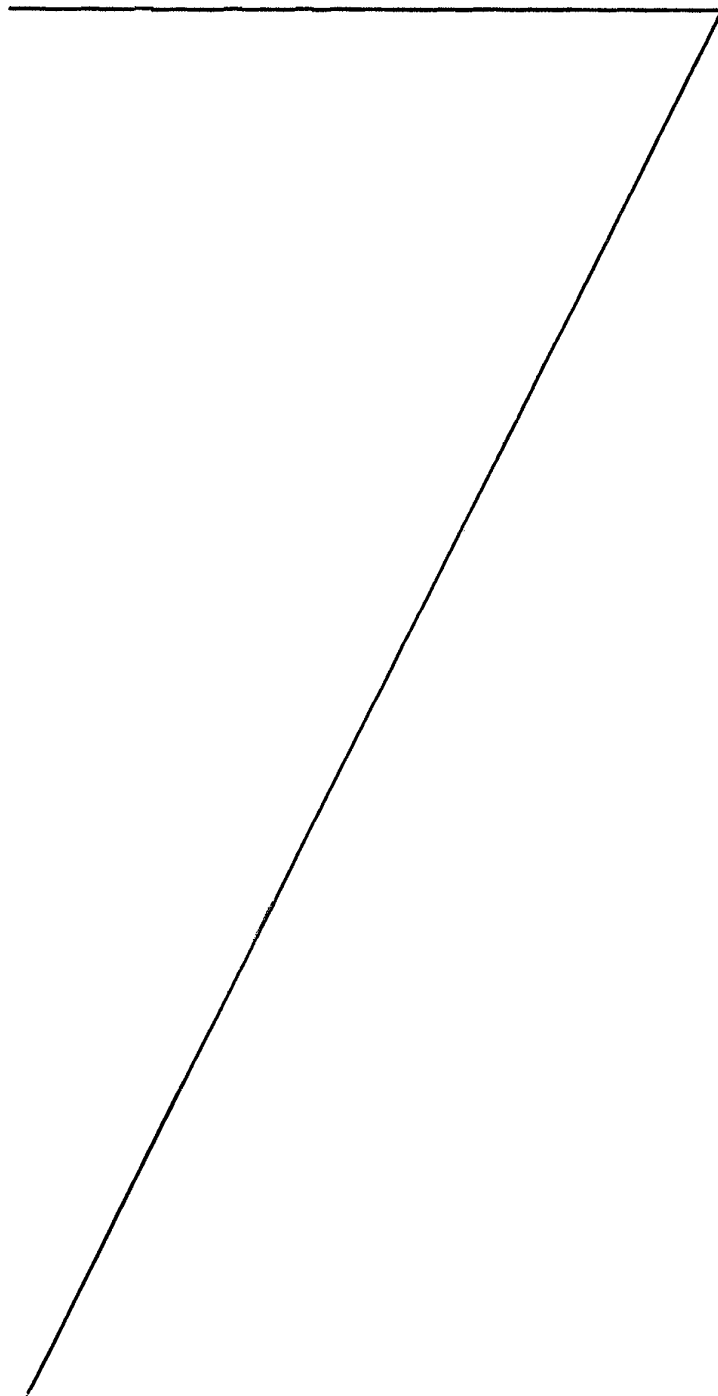
a) por aquecimento sem um solvente numa atmosfera inerte, opcionalmente a pressão reduzida;

b) tratando com um catalisador bifuncional tal como, por exemplo, ácido acético, 2-hidroxipiridina, pirazole, 1,2,4-triazole e produtos semelhantes, num solvente inerte na reação tal como, por exemplo, um hidrocarboneto aromático, por exemplo metilbenzeno, dimetilbenzeno e produtos semelhantes, opcionalmente a uma temperatura elevada; ou

c) hidrolisando o éster e posteriormente tratando o ácido carboxílico correspondente ($R=H$) com um ácido adequado, tal como, por exemplo, um ácido de halogênio, por exemplo áci-



do clorídrico; ácido sulfúrico, ácido fosfórico e ácidos semelhantes; ou com um reagente halogenante tal como, por exemplo, cloreto de tionilo e produtos semelhantes.





• • •

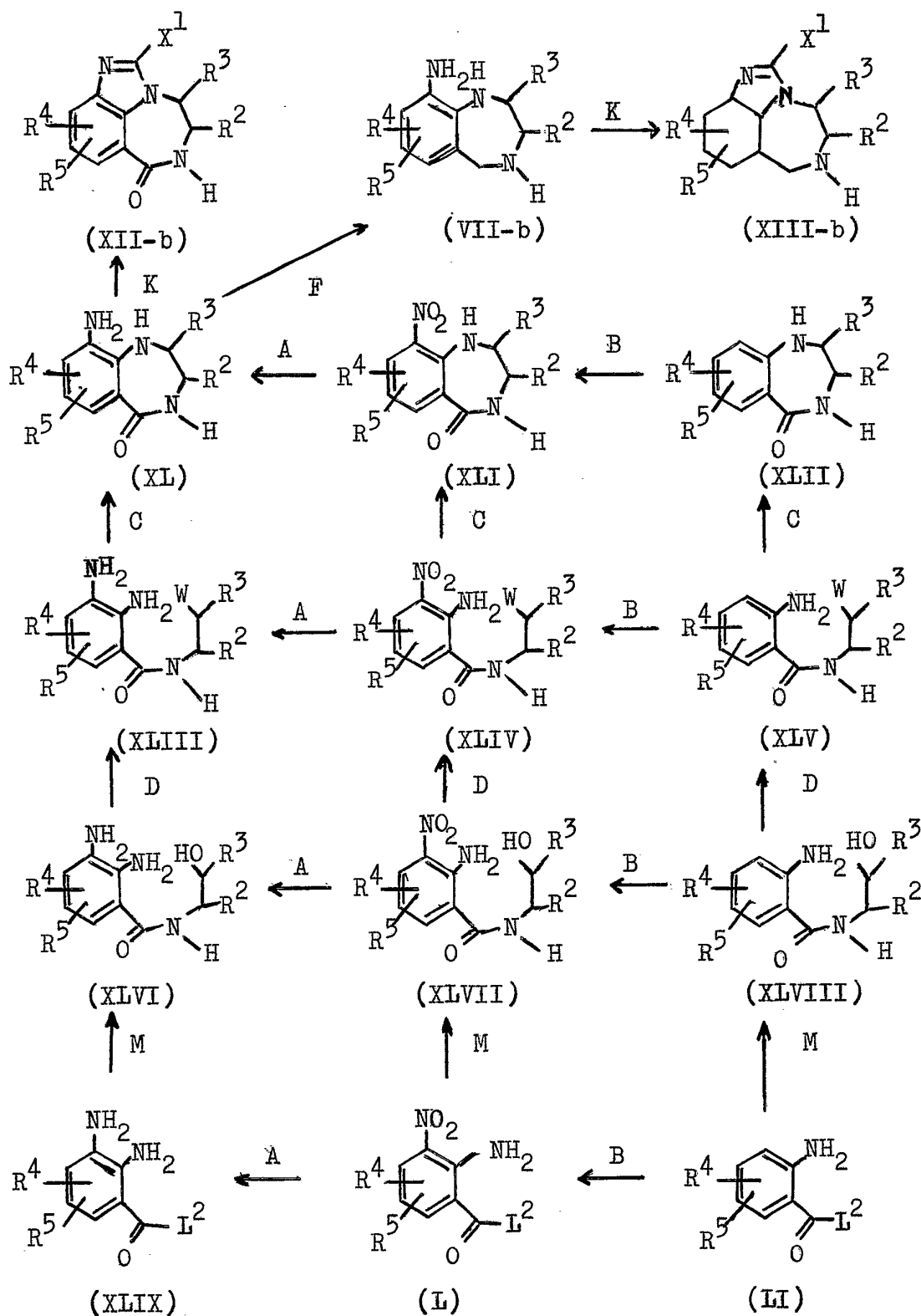
1

1

1

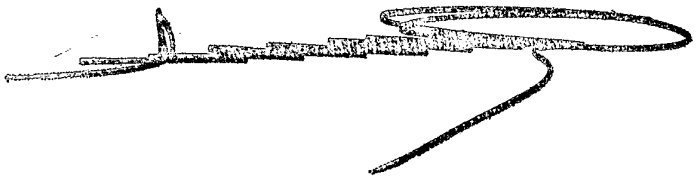
1

Esquema 3



K : condensação; $L^1-C(=X^2)-L^1$ (VIII)

M : Reacção de N-acilação de $H_2N-CH(R^2)-CH(R^3)OH$ (XXIV-a)

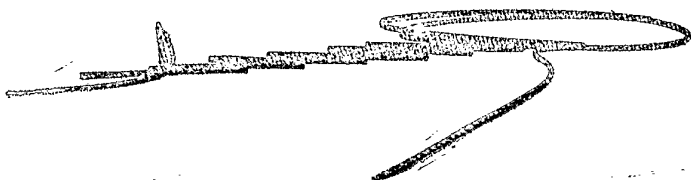


Os intermediários com as fórmulas (XXXIII), (XXXIV) e (XXXV) podem ser preparados com um amino ácido adequadamente protegido com a fórmula $R-NH-CH(R^2)-COOR$ (XXXIX) em que R é alquilo C_{1-6} ou arilo, por uma reacção de N-alquilação redutora (fase de reacção I : R^7 é H) ou uma reacção de N-alquilação (fase de reacção J : R^7 é H ou alquilo C_{1-6}) com um derivado de benzeno adequadamente substituído, com a agitação dos reagentes à temperatura de refluxo num solvente inerte na reacção tal como, por exemplo, triclorometano, piridina e solventes semelhantes.

Os intermediários com a fórmula (XII) e (XIII) em que X é X^1 , isto é, OH, SH ou NHR^{16} , sendo os referidos intermediários representados por (XII-b) e (XIII-b), podem ser obtidos pela fase de reacção que se apresenta no esquema reaccional 3. As fases de reacção designadas por A até D e F pretendem referir-se às fases de reacção análogas descritas no esquema de reacção 1.

Os intermediários com a fórmula (XII-b) e (XIII-b) podem ser preparados a partir de uma 9-amino-benzodiazepin-5-ona com a fórmula (XL), respectivamente uma 9-aminobenzodiazepina (VII-b) por condensação com $L^1-C(=X^2)-L^1$ (VIII) (fase de reacção K), como descrito anteriormente para a preparação de (I-b) a partir de (VII) e (VIII).

Os derivados de amida com as fórmulas (XLVI), (XLVII) e (XLVIII) no esquema reaccional 3 podem ser convenientemente preparadas N-acilando uma etanolamina com a fórmula (XXIV) em que R^{1H} é H, sendo a referida fórmula representada por $NH_2-CH(R^2)-CH(R^3)-OH$ (XXIV-a) com um derivado do ácido 2-aminobenzóico adequadamente substituído com a fórmula (XLIX), (L) ou (LI) em que L^2 representa hidroxil ou um grupo substituível tal como, por exemplo, halogéneo, por exemplo cloro ou bromo; alquilcarboniloxi, por exemplo, acetilo, alquiloxi, por exemplo metoxi, etoxi e produtos semelhantes; ou imidazolilo e



grupos substituíveis semelhantes. A referida reacção de N-acilação (fase de reacção M) pode ser efectuada agitando os reagentes num solvente inerte na reacção, opcionalmente a uma temperatura elevada. Nos casos em que L^2 representa hidroxil, a referida reacção de N-acilação pode também ser efectuada tratando os reagentes com produtos susceptíveis de formar amidas, tais como, por exemplo, N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC) opcionalmente na presença de um catalisador tal como hidroxibenzotriazole (HOBT) ou 4-dimetilaminopiridina (DMAP); iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio, 1,1'-carbonilbis[1H-imidazole], 1,1'-sulfonilbis[1H-imidazole] e reagentes semelhantes. Os solventes adequados são os hidrocarbonetos halogenados, como por exemplo diclorometano, triclorometano e produtos semelhantes, éteres como por exemplo tetrahydrofurano, 1,4-dioxano e produtos semelhantes, solventes apróticos dipolares, como por exemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, piridina e produtos semelhantes; ou misturas desses solventes.

Em todos os esquemas reaccionais anteriores, a designação química dos intermediários define a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis; misturas de um certo número de formas estereoquimicamente isoméricas tal como, por exemplo, misturas diastereoméricas, misturas enantioméricas, por exemplo racematos e misturas enantioméricas enriquecidas; e as formas isoméricas enantiomericamente puras da estrutura molecular básica.

As formas estereoquimicamente isoméricas dos intermediários descritos nos esquemas reaccionais anteriores e dos compostos com a fórmula (I) podem ser obtidas por aplicação de procedimentos conhecidos. Por exemplo, os diastereoisómeros podem ser separados por processos de separação física como por exemplo destilação, cristalização selectiva, técnicas cromatográficas, por exemplo distribuição em contra corrente, cromatografia líquida e técnicas semelhantes.

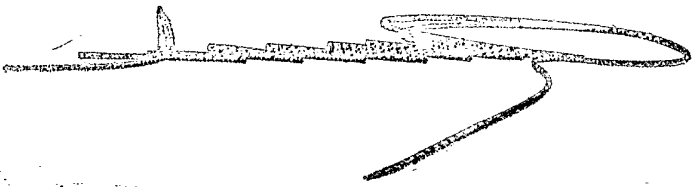
Os intermediários enantiomericamente puros podem ser convenientemente



temente obtidos a partir das formas isoméricas enantiomericamente puras dos materiais de partida adequados, desde que as reacções posteriores ocorram estereoespecificamente. Os materiais de partida enantiomericamente puros particularmente interessantes para utilização nos esquemas reaccionais anteriores são aminoácidos e/ou os seus derivados substituídos, possuindo a fórmula $R^{1H}NH-CHR^2-COOR$ (XXXIX), e os aminoalcanóis correspondentes e/ou os seus derivados substituídos, possuindo a fórmula $R^{1H}NH-CH(R^2)-CH(R^3)OH$ (XXIV) ou (XXIV-a) (em que R^{1H} é hidrogénio).

Alternativamente, os intermediários enantiomericamente puros podem também ser obtidos separando os racematos correspondentes por exemplo, por cristalização selectiva dos seus sais diastereoméricos com agentes de resolução opticamente activos, cromatografia dos derivados diastereoméricos, cromatografia do racemato em relação a uma fase estacionária quiral e técnicas semelhantes.

Os compostos com a fórmula (I) apresentam propriedades antivirais e particularmente retrovirais. Até recentemente os retrovírus eram considerados como os agentes patogénicos num certo número de doenças em apenas animais de sangue quente não-humanos, ao contrário dos vírus que se sabe durante algum tempo serem a causa de um grande número de doenças de animais de sangue-quente e também no homem. Contudo, dado que foi estabelecido que um retrovírus, o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), também conhecido como LAV, HTLV-III ou ARV, é o agente etiológico do Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida (SIDA) em seres humanos, infecções por retrovírus o tratamento de pacientes que sofram destas doenças tem recebido a máxima atenção. O vírus HIV infecta preferivelmente as células humanas T-4 e destrói-as ou altera a sua função normal, principalmente a coordenação do sistema imunológico. Como resultado disso, um paciente infectado tem um número sempre decrescente de células T-4, que além disso se comportam anormalmente. Assim, o



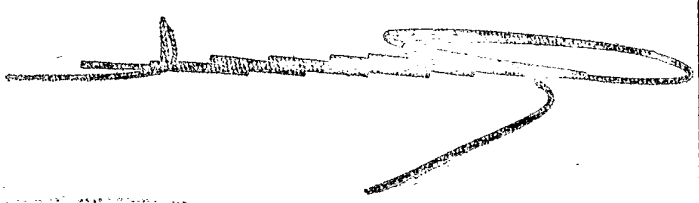
sistema de defesa imunológica é incapaz de combater as infecções e os neoplasmas e o paciente infectado com HIV geralmente morre por infecções oportunistas como por exemplo pneumonias, ou por cancros, em vez de uma consequência directa das infecções por HIV. Outras condições associadas com infecções por HIV incluem trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e a infecção do sistema nervoso central caracterizado por uma desmienilização progressiva, resultando em demência e sintomas tais como disartria progressiva, ataxia e desorientação. A infecção por HIV também tem sido ainda associada com a neuropatia periférica, linfadenopatia progressiva generalizada (PGL) e o complexo relacionado com a SIDA (ARC). As propriedades antivirais, em particular antiretrovirais especialmente anti-HIV dos compostos com a fórmula (I) sugerem que os referidos compostos são úteis como agentes quimioterapêuticos antivirais para a profilaxia ou tratamento de animais de sangue quente que sofram de infecções virais, mais particularmente para o tratamento de seres humanos infectados com o vírus HIV.

Devido às suas propriedades antivirais e em particular antiretrovirais, os compostos com a fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis e as suas formas estereoisoméricas são úteis no tratamento de animais de sangue quente infectados com vírus, em particular, retrovírus ou para a profilaxia dos referidos animais de sangue quente. Em geral, os compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento em animais de sangue quente, infectados com vírus cuja existência seja mediada por, ou dependa da enzima transcriptase inversa. Exemplos de infecções retrovirais humanas incluem HIV e HTLV-I (vírus humano T-linfotrópico do tipo I) que provoca a leucemia e o linfoma. Como exemplo de infecções retrovirais não-humanas podem-se mencionar FeLV (vírus da leucemia felina) que provoca a leucemia e a imunodeficiência. As condições que podem ser evitadas ou tratadas com os compostos da presente invenção, especialmente as condições associadas com HIV e outros retrovírus patogénicos, incluem a SIDA, o com



plexo relacionado com a SIDA (ARC), a linfodenapátia progressiva generalizada (PGL), bem como as doenças crónicas CNS provocadas por retrovírus, tal como, por exemplo, a demência e a esclorose múltipla mediadas por HIV.

Dada a sua actividade antiviral, em particular anti-retroviral, os compostos desta invenção podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para a sua administração. Para preparar as composições farmacêuticas da invenção, combina-se uma quantidade eficaz do composto particular, numa forma de sal de adição de base ou de ácido, como ingrediente activo, numa mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, veículo que pode tomar uma grande variedade de formas dependendo da forma de preparação pretendida para a administração. Essas composições farmacêuticas apresentam-se desejavelmente numa forma de dosagem adequada, preferivelmente, para administração oral, rectal, percutânea, ou para injeção parentérica. Por exemplo, na preparação de composições para formas de dosagem oral, pode utilizar-se qualquer meio farmacêutico adequado, tal como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e produtos semelhantes no caso de composições orais líquidas como por exemplo suspensões, xaropes, elixires, e soluções; ou veículos sólidos como por exemplo amidos, açúcares, caulino, lubrificantes, ligantes, agentes desintegrantes e produtos semelhantes no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Dada a sua facilidade de administração, os comprimidos e as cápsulas representam a forma de unidade oral mais vantajosa, em que se utilizam obviamente veículos farmacêuticos sólidos. Para a administração parentérica, o veículo compreenderá geralmente água esterilizada, pelo menos em grande parte, embora se possam incluir outros ingredientes, por exemplo, para aumentar a solubilidade. As soluções injectáveis, por exemplo, podem ser preparadas compreendendo o veículo uma solução salina, glicose em solução, ou uma mistura de solução salina e de solução de glicose. As suspensões injectáveis podem também ser preparadas com veículos líquidos adequados, agentes de suspensão e produ-



tos semelhantes. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo compreende opcionalmente um agente potenciador da penetração e/ou um agente molhante adequado, combinado opcionalmente com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções menores, aditivos que não provocam um efeito prejudicial significativo à pele. Os referidos aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou podem ser úteis para preparar as composições pretendidas. As composições podem ser administradas de várias maneiras, por exemplo, como penso transdérmico, como solução de vazar, ou como um unguento. Os sais de adição de ácido dos compostos com a fórmula)I) devido à sua maior solubilidade em água em relação à forma de base correspondente, são obviamente mais adequados para a preparação de composições aquosas. É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima referidas em formas de unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de unidade de dosagem utilizada nas especificações e reivindicações anexas refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, contendo cada unidade uma quantidade pré-determinada de ingrediente activo calculada para produzir o efeito terapêutico pretendido em associação com o veículo farmacêutico necessário. Exemplos dessas formas unitárias de dosagem são os comprimidos (incluindo fendidos ou revestidos), cápsulas, pílulas, saquetas em pó, bolachas, soluções ou suspensões injectáveis, colheres de chá, colheres de sopa, e produtos semelhantes, e os seus múltiplos segregados.

A presente invenção também se refere a um processo para o tratamento de doenças virais em animais de sangue quente que sofram das referidas doenças virais por administração de uma quantidade antiviral eficaz de um composto com a fórmula (I), um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável ou uma sua forma estereoisomérica. Os especialistas no tratamento de doenças virais determinarão facilmente a quantidade antiviral eficaz a partir dos resultados dos ensaios aqui apre



sentados. Pensa-se que em geral que uma quantidade eficaz será de 0,1 mg/kg a 200 mg/kg de peso corpóreo, e em particular de 1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corpóreo. Pode ser adequado administrar a dose necessária sob a forma de duas, três, quatro ou mais sub-doses a intervalos adequados ao longo do dia. As referidas sub-doses podem ser formuladas como formas de doses unitárias, por exemplo, contendo 1 a 1000 mg, e em particular 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dose unitária.

Os exemplos seguintes têm o objectivo de ilustrar e não limitar a invenção em todos os seus aspectos. A menos que se diga o contrário, todas as partes são em peso.

Parte experimental

A. Preparação dos intermediários

Exemplo 1

a) Foram adicionadas 0,60 partes de 1,2-etanodiamina em atmosfera de árgon a uma mistura de 1,99 partes de 1-(2-cloro-3-nitrofenil)-1-etanona, 0,84 partes de hidrogeno carbonato de sódio e 39,5 partes de metanol. Após refluxo durante 23 horas e subsequente arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionadas 1,26 partes de cianotrihidroborato de sódio. O conjunto foi agitado durante 7 horas à temperatura ambiente e em seguida foi neutralizado com metanol saturado com ácido clorídrico. Continuou-se a agitação durante 15 horas. Acidificou-se a mistura com HCl 3N, agitou-se durante 1/2 hora e concentrou-se. Dividiu-se o resíduo entre hidróxido de sódio 3N e diclorometano. Secou-se a fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se, com rendimento de 1,85 partes (89,3%) de 2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepina (interm. 1).

b) Adicionaram-se 1,74 partes de 1-iodopropano numa atmosfera de azoto a uma mistura agitada de 2,10 partes de intermediário 1, 1,60 partes de carbonato de sódio e 18,8 partes de N,N-dimetilformamida. Aqueceu-se a mistura para 83-89°C durante 1 hora e manteve-se a esta temperatura durante 2 horas. Evapo-

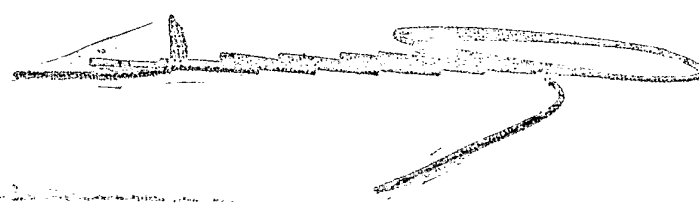
rou-se em seguida e dividiu-se o resíduo entre 1,1'-oxobisetano e água. Secou-se a fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se, com rendimento de 2,49 partes (99,9%) de 2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-9-nitro-4-propil-1H-1,4-benzodiazepina (interm. 2).

c) Adicionou-se gota a gota uma suspensão de 2,49 partes de intermediário 2 em 35,6 partes de tetrahidrofurano em atmosfera de azoto a uma suspensão arrefecida (0°C) de 1,52 partes de hidreto de lítio e de alumínio em 44,5 partes de tetrahidrofurano. Agitou-se a mistura a 0°C durante 10 min, à temperatura ambiente durante 15 min e à temperatura de refluxo durante 1/2 hora. Após arrefecimento para 0°C, adicionaram-se 1,52 partes de água, 1,76 partes de NaOH a 15% e 4,56 partes de água. Agitou-se o conjunto durante 2 horas à temperatura ambiente e em seguida filtrou-se. Refluxou-se o sólido em tetrahidrofurano durante 5 min e separou-se novamente por filtração. Evaporaram-se os filtrados combinados e dissolveu-se o óleo residual em diclorometano. Secou-se esta solução, filtrou-se e evaporou-se, com rendimento de 1,86 partes (84,8%) de 2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-4-propil-1H-1,4-benzodiazepina-9-amino (interm. 3).

Exemplo 2

a) Adicionaram-se 440 partes de cloreto de tionilo a uma suspensão agitada de 414 partes de ácido 2-bromo-3-nitrobenzóico em 653 partes de metilbenzeno. Refluxou-se o conjunto durante 16 horas, arrefeceu-se e deixou-se em repouso durante a noite. Tratou-se a mistura reaccional com carvão activado, filtrou-se com terra de diatomáceas e evaporou-se. Triturou-se o óleo residual com 396 partes de hexano (2x). Separou-se o produto por filtração e lavou-se com hexano, com rendimento de 363 partes (81,7%) de cloreto de 2-bromo-3-nitrobenzoilo (interm. 4).

b) Adicionou-se uma solução de 35,0 partes de $C_2H_5O-Mg-CH-(COOC_2H_5)_2$ em 92,3 partes de 1,1'-oxibisetano numa atmosfera de argon a uma mistura levemente aquecida de 37,5 partes do intermediário 4 e 142 partes de 1,1'-oxibisetano. Continuou-se o



aquecimento durante 1,5 horas. Adicionou-se em seguida uma solução de 19 partes de ácido sulfúrico concentrado em 150 partes de água. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com NaCl (sat.), secou-se, filtrou-se e evaporou-se. refluxou-se o resíduo durante 6 horas numa mistura de 28 partes de água, 4,41 partes de ácido acético e 9,75 partes de ácido sulfúrico concentrado. Após arrefecimento, o conjunto foi tornado básico com NaOH (3N) e extraiu-se com 1,1'-oxibisetano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se, com rendimento de 29,9 partes (86,9%) de 1-(2-bromo-3-nitrofenil)etanona (interm. 5).

c) Adicionaram-se 12,9 partes de carbonato de sódio e 486 partes de 1-butanol numa atmosfera de árgon a 29,6 partes de intermediário 5. Aqueceu-se o conjunto até a solução se tornar homogênea e em seguida adicionaram-se 9,0 partes de 1,2-propanodiamina. Após refluxo durante 4 horas, evaporou-se a mistura reaccional. Dividiu-se o resíduo entre diclorometano e água. Separou-se a fase orgânica, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (HPLC; gel de sílica; CH_3COCH_3 /hexano 20:80). Evaporou-se o eluente da fracção pretendida, com rendimento de 11,4 partes (43,0%) de 2,3-dihidro-3,5-dimetil-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepina (interm. 6).

d) Agitou-se durante a noite à temperatura ambiente numa atmosfera de árgon uma mistura de 11,35 partes do intermediário 6; 79 partes de metanol e 3,9 partes de cianotrihidroborato de sódio. Adicionaram-se mais 0,2 partes de cianotrihidroborato de sódio e algum metanol saturado com ácido clorídrico. Acidificou-se a mistura reaccional para pH 1 com ácido clorídrico (3N). Evaporou-se o solvente e dissolveu-se o resíduo em diclorometano. Lavou-se a solução com K_2CO_3 (aq.) a 10%, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (HPLC; gel de sílica; CH_3COCH_3 /hexano 1:1). Evaporou-se o eluente da fracção pretendida, com rendimento de 2,3 partes (20,1%) de cis-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dimetil-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepina; p.f. 62,0°C (interm. 7).

e) Adicionaram-se sucessivamente 1,6 partes de carbonato de sódio, 1,64 partes de iodeto de potássio, 23,5 partes de N,N-dimetilformamida e uma solução de 1,81 partes de 1-bromo-3-metil-2-butenol em 23,5 partes de N,N-dimetilformamida a 2,18 partes do intermediário 7. Após agitação durante a noite à temperatura ambiente evaporou-se a mistura reaccional. Dividiu-se o resíduo entre diclorometano e uma solução de carbonato de potássio diluído. Separou-se a fase orgânica, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Converteu-se o resíduo no sal (E)-2-butenodioato (2:1) em 2-propanol. Separou-se o produto por filtração e secou-se, com rendimento de 2,82 partes (82,4%) de cis-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dimetil-4-(3-metil-2-butenil)-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepina (E)-2-butenodioato (2:1); p.f. 128,0°C (interm. 8).

f) Adicionou-se lentamente uma solução de 3,28 partes do intermediário 8 em 35,6 partes de tetrahydrofurano numa atmosfera de argon a uma mistura arrefecida (água-gelo) de 1,73 partes de hidreto de lítio e de alumínio e 44,5 partes de tetrahydrofurano. Agitou-se o conjunto a 0°C durante 1/2 hora, à temperatura ambiente durante 3 horas e à temperatura de refluxo durante 7 horas. Após arrefecimento, adicionaram-se lentamente 1,7 partes de água, 1,7 ml de NaOH (3N), 5,1 partes de água e 89 partes de tetrahydrofurano. Filtrou-se a mistura e lavou-se o precipitado com 178 partes de tetrahydrofurano quente. Evaporaram-se os filtrados combinados, com rendimento de 2,82 partes (96,2%) de cis-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dimetil-4-(3-metil-2-butenil)-1H-1,4-benzodiazepin-9-amina (interm. 9).

Desta mesma forma também se prepararam:

2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-4-(3-metil-2-butenil)-1H-1,4-benzodiazepin-9-amina (interm. 10),

trans-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dimetil-4-(3-metil-2-butenil)-1H-1,4-benzodiazepin-9-amina (interm. 11),

(2,5-trans)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-dimetil-4-(3-metil-2-bute-

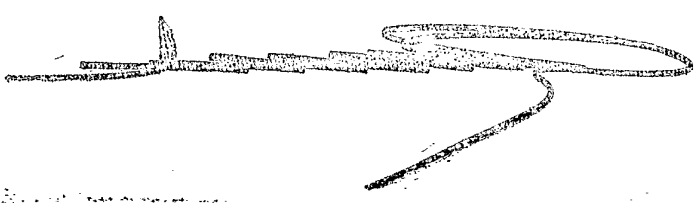
nil)-1H-1,4-benzodiazepin-9-amina (interm. 12),
(2,5-cis)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-dimetil-4-(3-metil-2-butenil)-
-1H-1,4-benzodiazepin-9-amina (interm. 13).

Exemplo 3

Adicionaram-se 0,49 partes de níquel de Raney a uma solução de 1,34 partes de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-4-(3-metil-2-butenil)-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepina (preparada da mesma maneira como o intermediário 8) em metanol. Adicionou-se gota a gota à suspensão resultante uma solução de 1,09 partes de hidrazina numa pequena quantidade de metanol, à temperatura de refluxo numa atmosfera de árgon. Continuou-se o refluxo durante 1,5 horas. Após arrefecimento separou-se o catalisador por filtração e evaporou-se o filtrado, com rendimento de 1,3 partes (100%) de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-4-(3-metil-2-butenil)-1H-1,4-benzodiazepin-9-amina (interm. 14).

Exemplo 4

Adicionou-se gota a gota uma solução de 1,55 partes do intermediário 1 em 44,5 partes de tetrahydrofurano a uma suspensão arrefecida (0°C) de 1,77 partes de hidreto de lítio e de alumínio em 40,1 partes de tetrahydrofurano. Agitou-se a mistura durante 20 min à temperatura ambiente e durante 1 hora à temperatura de refluxo. Após arrefecimento a 0°C, adicionaram-se 1,8 partes de água em 5,34 partes de tetrahydrofurano, 2,09 partes de NaOH 15% e 5,4 partes de água. Agitou-se o conjunto durante 1 hora e em seguida filtrou-se. Refluxou-se o sólido em tetrahydrofurano durante 5 min e separou-se novamente por filtração. Secaram-se os filtrados combinados, filtraram-se e evaporaram-se. Dissolveu-se o óleo residual em 120 partes de diclorometano e secou-se esta solução, filtrou-se e combinou-se com 2,36 partes de 4-metilmorfolina. Adicionou-se o conjunto gota a gota a uma solução de 1,54 partes de cloroformato de triclorometilo em 120 partes de diclorometano a 0°C.



Concentrou-se a mistura e, após a adição de 50 partes de uma mistura de água e 1,4-dioxano (85:15), aqueceu-se num banho de vapor durante 1 hora em árgon. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente, basificou-se com NH_4OH e extraiu-se com diclorometano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna rápida (gel de sílica; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 8:1). Evaporou-se o eluente da fracção pretendida e cristalizou-se o resíduo de acetoneitrilo, com rendimento de 0,058 partes (3,66%) de 4,5,6,7-tetrahidro-7-metil-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-ona (interm. 15); p. f. 158,7°C.

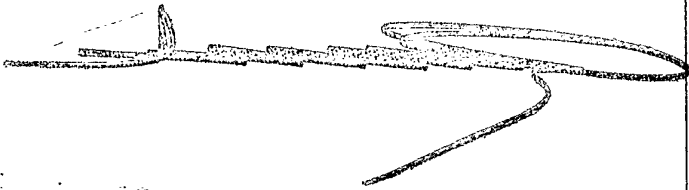
B. Preparação dos compostos finais

Exemplo 5

Adicionou-se gota a gota uma solução de 0,43 partes de cloroformato de triclorometilo em 20 partes de diclorometano em atmosfera de árgon a uma mistura arrefecida (0°C) de 0,93 partes do intermediário 3; 0,86 partes de 4-metilmorfolina e 40 partes de diclorometano. Após agitação durante 1/2 hora a 0°C, extraiu-se o produto com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna rápida (gel de sílica; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 15:1). Evaporou-se o eluente da fracção pretendida e trituroou-se o resíduo com acetoneitrilo, com rendimento de 0,32 partes (61,5%) de 4,5,6,7-tetrahidro-7-metil-6-propilimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-ona (composto 1); p.f. 124,0°C.

Exemplo 6

Adicionaram-se 0,32 partes de hidróxido de potássio e, após 8 min, 0,43 partes de carvão dissolvido a uma solução de 0,93 partes de intermediário 3; 3,95 partes de etanol e 1 parte de água. Agitou-se a mistura durante 10 min. à tempera



tura ambiente e aqueceu-se durante 1 hora a 90°C. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, adicionaram-se 5,6 partes de água e 0,49 partes de ácido acético. Separou-se o sólido por filtração e dividiu-se entre hidróxido de amônio diluído e diclorometano. Secou-se a fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se. Triturou-se o resíduo em acetonitrilo e recristalizou-se de etanol, com rendimento de 0,28 partes (25,2%) de 4,5,6,7-tetrahidro-7-metil-6-propilimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-tione (composto 2); p.f. 179,1°C.

Exemplo 7

Refluxou-se num banho de vapor durante 1/2 hora numa atmosfera de árgon uma mistura de 2,8 partes do intermediário 9; 2,55 partes de 1,1'-carbonotioilbis[1H-imidazole] e 44,5 partes de tetrahidrofurano. Evaporou-se a mistura reaccional e dividiu-se o resíduo entre diclorometano e água. Separou-se a fase orgânica, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna rápida (gel de sílica; CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1). Evaporou-se o eluente da fracção pretendida e cristalizou-se o resíduo de etanol. Separou-se o produto por filtração e secou-se, com rendimento de 1,08 partes (33,2%) de cis-4,5,6,7-tetrahidro-5,7-dimetil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-2(1H)tione p.f. 138,3°C (composto 5).

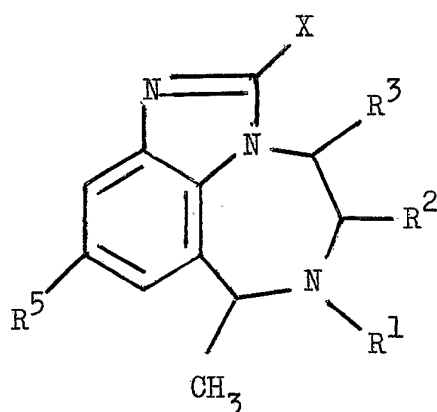
Exemplo 8

Agitou-se durante 1,5 horas à temperatura de refluxo e durante a noite à temperatura ambiente uma solução de 0,71 partes do intermediário 14; 0,45 partes de 1,1'-carbonilbis-[1H-imidazole] e 22,3 partes de tetrahidrofurano. Evaporou-se a mistura reaccional e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo. Lavou-se esta solução sucessivamente com água (2x), ácido acético diluído, água (2x) e NaCl (sat.) e em seguida secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resí

duo por cromatografia de coluna rápida (gel de sílica; hexano/
/CH₃COOC₂H₅ 3:1). Evaporou-se o eluente da fração pretendida
e cristalizou-se o resíduo de acetonitrilo. Separou-se o produ
to por filtração e secou-se, com rendimento de 0,36 partes
(47,1%) de 9-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-7-metil-6-(3-metil-2-bu
tenil)imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f.
138,7°C (comp. 9).

Prepararam-se todos os outros compostos a seguir
constantes da Tabela I de acordo com o procedimento do exemplo
referido na coluna Ex. N^o.

Tabela 1



Co. No.	Ex. No.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	dados físicos
1	5	OH	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	H	pf. 124°C
2	6	SH	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	H	pf. 179.1°C
3	6	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	H	pf. 192,4°C
4	5	OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	H	pf. 108.8°C
5	7	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	pf. 138.3°C/ /cis

Co. No.	Ex. No.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	dados físicos
6	7	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	pf. 138.8°C/ /trans
7	7	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	pf. 191,4°C/ /trans
8	7	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	pf. 185.2°C/ /cis
9	8	OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	Cl	pf. 138.7°C
10	7	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	Cl	pf. 197.4°C
11	8	OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	cis
12	8	OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	trans
13	5	NHCH ₃	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	
14	5	NHOH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	

C. Exemplos farmacológicos

Exemplo 9

Foi utilizado para a avaliação in-vitro de agentes anti-HIV um procedimento de análise rápida, sensível e automática. Uma linhagem de células-T4 transformada com HIV-1, em que foi previamente demonstrado (Koyanagi e col., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985) como sendo altamente susceptível e permissível a infecções por HIV, serviu como linhagem de células alvo. A inibição do efeito citopático induzido por HIV foi utilizada como ponto final. A viabilidade das células infectadas por HIV e padrão foi determinada espectrofotometricamente através da redução local do brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT). Foi definida a dose citotóxi

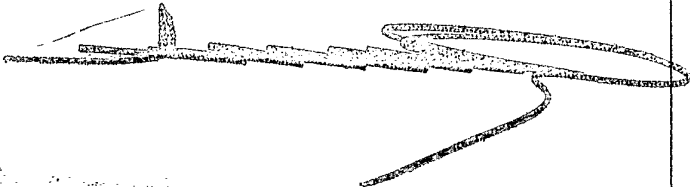
ca a 50% (CD_{50} em $\mu\text{g/ml}$) como a concentração do composto que reduzia a absorvância da amostra de controlo infectada com o padrão em 50%. A percentagem de protecção conseguida pelo composto em células infectadas com HIV foi calculada pela fórmula seguinte:

$$\frac{(\text{OD}_T)_{\text{HIV}} - (\text{OD}_C)_{\text{HIV}}}{(\text{OD}_C)_{\text{MOCK}} - (\text{OD}_C)_{\text{HIV}}} \quad \text{expressa em \%},$$

na qual $(\text{OD}_T)_{\text{HIV}}$ é a densidade óptica medida com uma dada concentração do composto de ensaio em células infectadas com HIV, $(\text{OD}_C)_{\text{HIV}}$ é a densidade óptica medida para as células infectadas com HIV não tratadas de controlo, $(\text{OD}_C)_{\text{MOCK}}$ é a densidade óptica medida para as células infectadas com padrão (mock) não tratadas de controlo, e os valores da densidade óptica foram determinados a 540 nm. A dose para conseguir uma protecção de 50% de acordo com a fórmula acima apresentada foi definida como a dose eficaz para 50% (ED_{50}) em $\mu\text{g/ml}$). A proporção de CD_{50} em relação a ED_{50} foi definida como o índice de selectividade (SI).

Tabela 2 : dose 50% citotóxica (CD_{50}), 50% eficaz (ED_{50}) e índice de selectividade

Comp. Nº	CD_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	ED_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	SI
2	129	0,5	258
3	177	0.1	1770
5	23	0.24	96
6	23	0.0048	4838



D. Exemplos de Composição

Exemplo 10 : GOTAS ORAIS

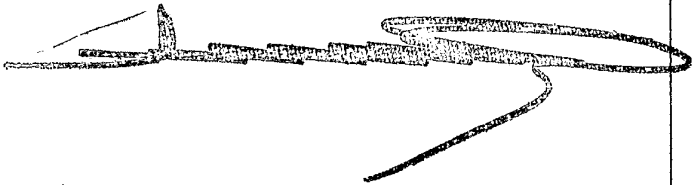
Dissolveram-se 500 g de I.A. em 0,5 l de ácido 2-hidroxipropanóico e 1,5 l de polietileno glicol a 60-80°C. Após arrefecimento para 30-40°C adicionaram-se 35 l de polietileno glicol e agitou-se bem a mistura. Em seguida adicionou-se uma solução de 1750 g de sacarina de sódio em 2,5 l de água purificada e agitando o conjunto adicionaram-se 2,5 l de aroma de cacau e polietileno glicol q.b. para um volume de 50 l, sendo obtida solução para gotas orais compreendendo 10 mg/ml de I.A.. Introduziu-se a solução resultante em embalagens apropriadas.

Exemplo 11 : SOLUÇÃO ORAL

Dissolveram-se em 4 l de água purificada em ebulição 9 g de 4-hidroxibenzoato de metilo e 1 g de 4-hidroxibenzoato de propilo. Dissolveram-se em 3 l desta solução, em primeiro lugar 10 g de ácido 2,3-dihidroxiutanodióico e a seguir 20 g de I. A.. Combinou-se a solução final com a parte restante da solução formada e adicionaram-se a ela 12 l de 1,2,3-propanotriol e 3 l de solução 70% de sorbitol. Dissolveram-se em 0,5 l de água 40 g de sacarina de sódio e adicionaram-se 2 ml de essência de framboesa e 2 ml de essência de groselha. Combinou-se a solução final com a anterior, adicionou-se água q.b. para um volume de 20 l sendo obtida uma solução oral compreendendo 5 mg de ingrediente activo por cada colher de chá (5 ml). Introduziu-se a solução resultante em embalagens adequadas.

Exemplo 12 : CÁPSULAS

Foram agitados vigorosamente em conjunto 20 g de I. A., 6 g de lauril sulfato de sódio, 56 g de amido, 56 g de lactose, 0,8 g de dióxido de silício coloidal, e 1,2 g de estearato de magnésio. Introduziu-se subsequentemente a mistura resul



tante em 1000 cápsulas de gelatina endurecida, compreendendo cada uma 20 mg de ingrediente activo.

Exemplo 13 : COMPRIMIDOS COBERTOS COM PELÍCULA

Preparação do núcleo de comprimido

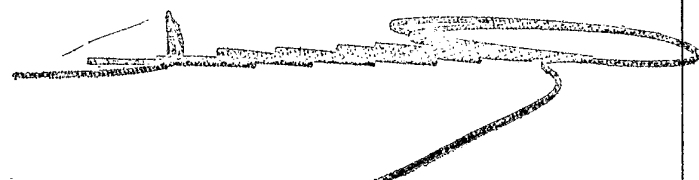
Foram bem misturados e a seguir humidificados 100 g de I. A., 570 g de lactose e 200 g de amido com uma solução de 5 g de dodecil sulfato de sódio e 10 g de polivinilpirrolidona (Kollidon-K 90 (R)) em cerca de 200 ml de água. Peneirou-se a mistura de pó húmido, secou-se e peneirou-se de novo. Foram adicionados em seguida 100 g de celulose microcristalina (Avicel (R)) e 15 g de óleo vegetal hidrogenado (Sterotex (R)). Misturou-se bem o conjunto e prensou-se em comprimidos, obtendo-se 10000 comprimidos, contendo cada um 10 mg do ingrediente activo.

Cobertura

Adicionou-se uma solução de 5 g de etil celulose (Ethocel 22 cps (R)) em 150 ml de diclorometano a uma solução de 10 g de metil celulose (Methocel 60 HG (R)) em 75 ml de etanol desnaturado. Adicionaram-se em seguida 75 ml de diclorometano e 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Foram fundidos 10 g de polietileno glicol e foram dissolvidos em 75 ml de diclorometano. Adicionou-se a solução final à anterior e em seguida adicionaram-se 2,5 g de octadecanoato de magnésio, 5 g de polivinilpirrolidona e 30 ml de suspensão colorida concentrada (Opaspray K-1 2109 (R)) e homogeneizou-se o conjunto. Cobriram-se os núcleos dos comprimidos com a mistura assim obtida num aparelho de cobertura.

Exemplo 14 : SOLUÇÃO INJECTÁVEL

Dissolveram-se em cerca de 0,5 l de água para injeção em ebulição, 1,8 g de 4-hidroxibenzoato de metilo e 0,2



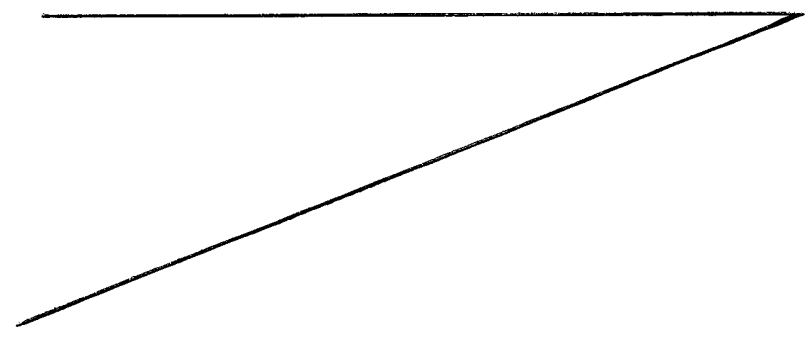
g de 4-hidroxibenzoato de propilo. Após arrefecimento para 50° C adicionaram-se com agitação 4 g de ácido láctico, 0,05 g de polietileno glicol e 4 g de I. A.. Arrefeceu-se a solução para a temperatura ambiente e suplementou-se com água para injeção q.b. até 1 l, obtendo-se uma solução compreendendo 4 mg/ml de I. A.. Esterilizou-se a solução por filtração (U.S.P. XVII p. 811) (Farmacopia Norte-americana) e introduziu-se numa embalagem esterilizada.

Exemplo 15 : SUPOSITÓRIOS

Foram dissolvidos 3 g de I. A. numa solução de 3 g de ácido 2,3-dihidroxibutanodióico em 25 ml de polietileno glicol 400. Foram fundidos em conjunto 12 g de agente tensioactivo (SPAN ®) e triglicéridos (Witepsol 555 ®) q.b. para 300 g. Misturou-se bem a mistura final com a solução anterior. Deixou-se a mistura assim obtida em moldes à temperatura de 37-38°C para formar 100 supositórios contendo cada um 30 mg/ml de I. A..

Exemplo 16 : SOLUÇÃO INJECTÁVEL

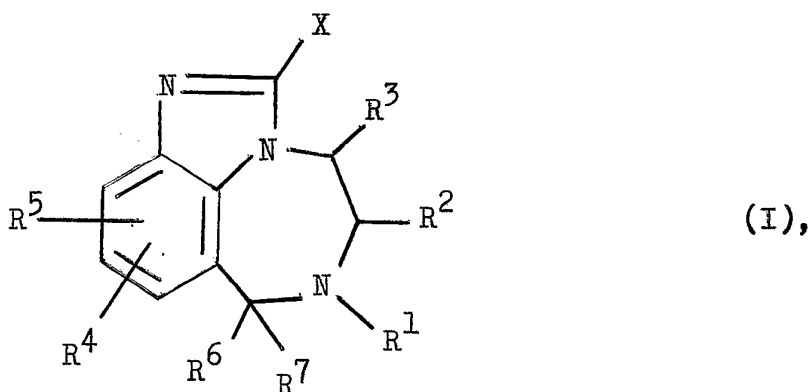
Misturaram-se bem 60 g de I. A. e 12 g de álcool benzílico e adicionou-se óleo de sésamo q.b. para 1 l, obtendo-se uma solução compreendendo 60 mg/ml de I. A.. Esterilizou-se a solução e introduziu-se em embalagens esterilizadas.



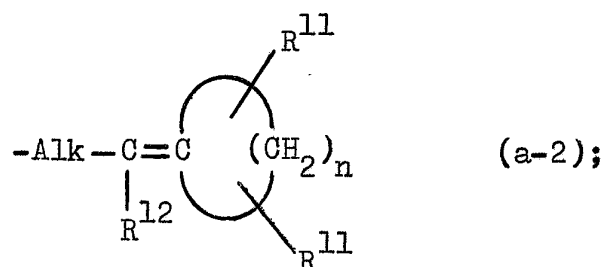
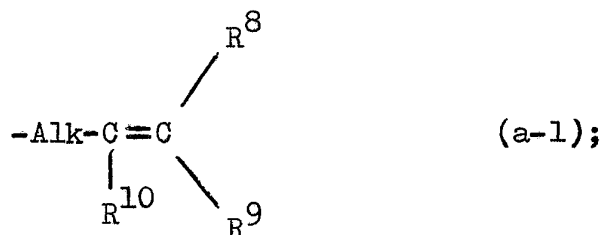
REIVINDICAÇÕES

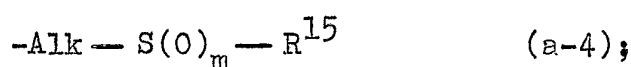
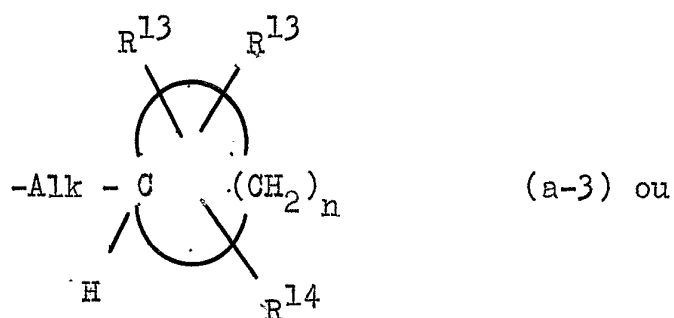
- 1ª -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula I:



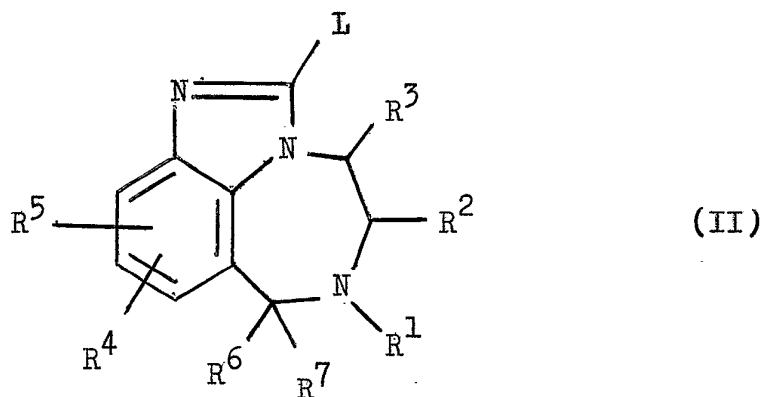
ou de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável ou de uma sua forma estereoquimicamente isomérica, em que R^1 é alquilo (C_{1-6} opcionalmente substituído com arilo, alcinilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , ou um radical com a fórmula:





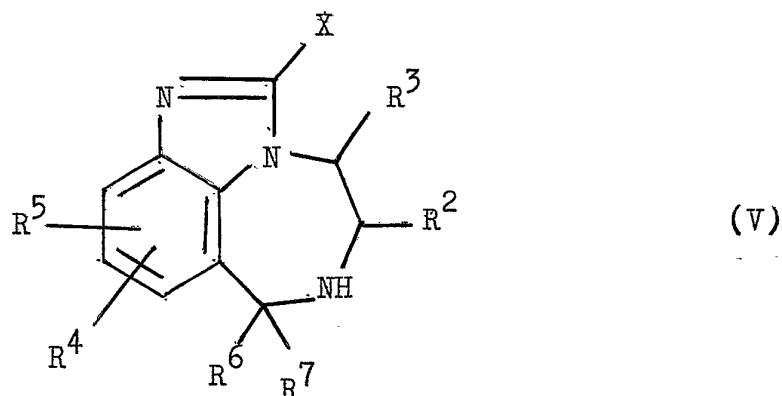
na qual Alk é alcanodiilo C_{1-6} , R^8 e R^9 são cada um independentemente hidrogénio, halogénio, cicloalquilo C_{1-4} , trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, alquilo C_{3-6} opcionalmente substituído com alquilo C_{1-4} , R^{10} é hidrogénio, halogénio ou alquilo C_{1-4} , cada R^{11} é independentemente hidrogénio ou alquilo C_{1-4} , ou ambos R^{11} tomados em conjunto podem formar um radical alcanodiilo C_{1-6} , R^{12} é hidrogénio, halogénio ou alquilo C_{1-4} , n é 2, 3, 4, 5 ou 6, cada R^{13} é independentemente hidrogénio ou alquilo C_{1-4} , ou ambos R^{13} tomados em conjunto podem formar um radical alcanodiilo C_{1-6} , R^{14} é hidrogénio ou alcenilo C_{2-6} , m é 0, 1 ou 2, R^{15} é alquilo C_{1-6} , arilo, arilmetilo, cicloalquilo C_{3-6} ou (cicloalquil C_{3-6} , alquilo C_{1-4} , R^2 é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , R^3 é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , R^4 e R^5 são cada um independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-6} , halogénio, ciano, nitro, trifluorometilo, hidroxil, alquilo C_{1-6} , amino, mono-, di-(alquil C_{1-6}) amino, alquil C_{1-6} carbonilamino ou arilcarbonilamino, R^6 é alquilo C_{1-6} , R^7 é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , X é OH, SH ou $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, R^{16} é hidrogénio, alquilo C_{1-6} , arilo, ciano, hidroxil, amino, nitro, alquilo C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} sulfonilo ou arilsulfonilo, R^{17} é hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou arilo, e cada arilo é fenilo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente escolhidos de entre alquilo C_{1-6} , halogénio, hidroxil, alquilo C_{1-6} , amino, nitro e trifluorometilo, caracterizado por:

a) fazer-se reagir uma 4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepina com a fórmula:



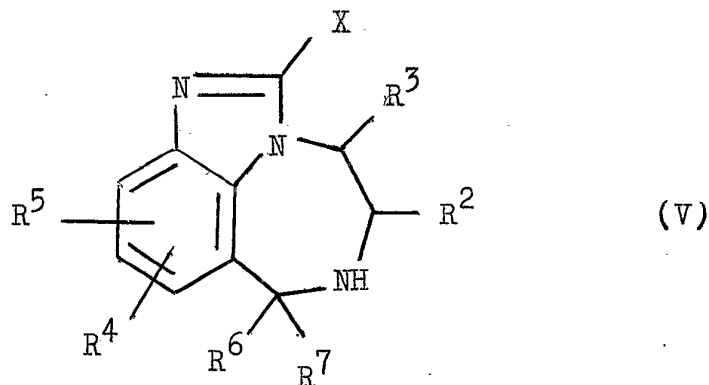
na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são como definidos na fórmula (I) e L é um grupo substituível reactivo, com um reagente com a fórmula B-X-(III), em que X é como definido na fórmula (I), num solvente inerte na reacção ou na presença de um excesso do reagente com a fórmula (III), opcionalmente num solvente inerte na reacção,

b) N-alquilar-se um intermediário com a fórmula:

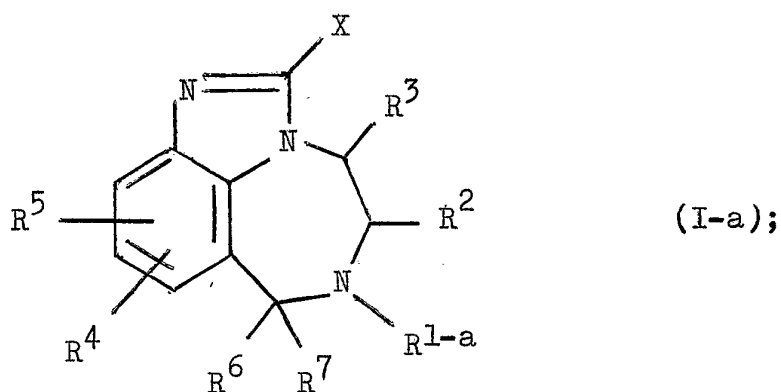


na qual R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e X são como definidos na fórmula (I) com um reagente com a fórmula R^1 -W (IV) em que W representa um grupo substituível reactivo e R^1 é como definido na fórmula (I), num solvente inerte na reacção,

c) efectuar-se a N-alquilação redutora de um intermediário com a fórmula:



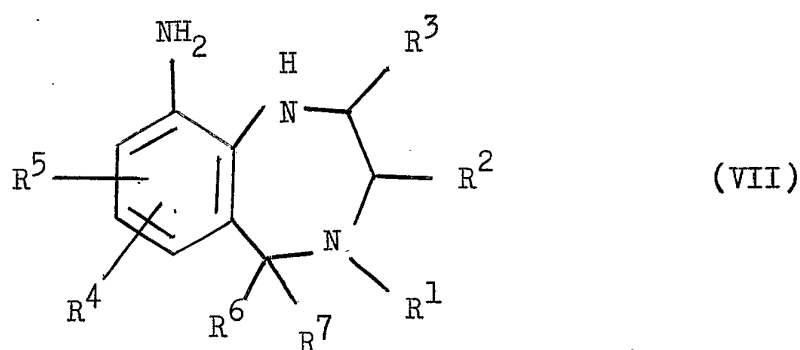
na qual R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e X são como definidos na fórmula (I) com uma cetona ou um aldeído com a fórmula $R^{1-b}=O$ (VI), em que R^{1-b} representa um radical terminal bi-valente derivado de $R^{1-a}-H$, em que os dois átomos terminais de hidrogénio são substituídos por $=O$ e R^{1-a} representa alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído com arilo, cicloalquilo C_{3-6} ou um radical com a fórmula (a-3), num solvente inerte na reacção, para se obter assim um composto com a fórmula:



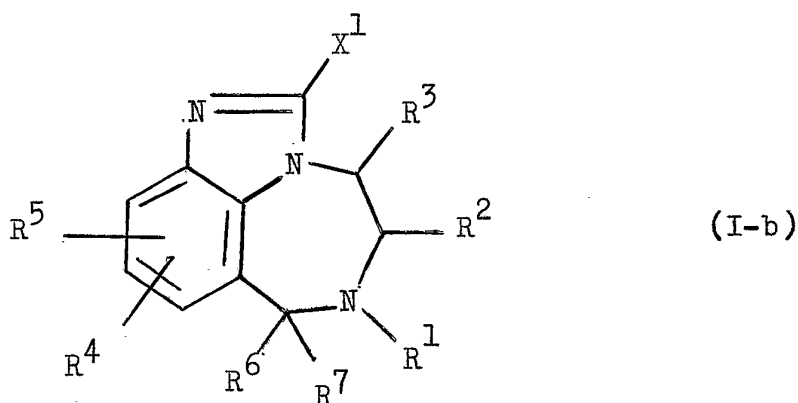
na qual R^{1-a} é alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído com arilo, cicloalquilo C_{3-6} ou um radical com a fórmula (a-3) como definido na fórmula (I) e o átomo de carbono de R^{1-a} adjacente ao átomo de azoto de R^{1-a} contem pelo menos um á

tomo de hidrogénio,

- d) condensar-se uma 9-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina com a fórmula:

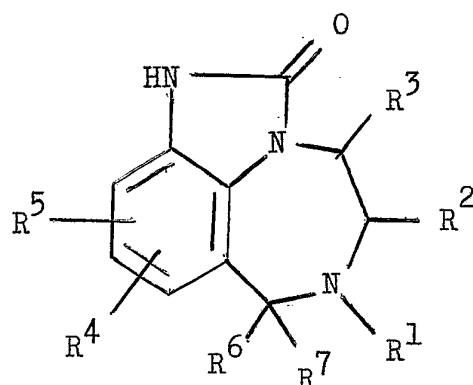


na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são como definidos na fórmula (I) com um reagente com a fórmula $L^1-C(=X^2)-L^1$ (VIII) em que L é um grupo substituível reactivo e X^2 é =O, =S ou $-NR^{16}$, e R^{16} é como definido na fórmula (I), num solvente inerte da reacção, para se obter assim um composto com a fórmula:



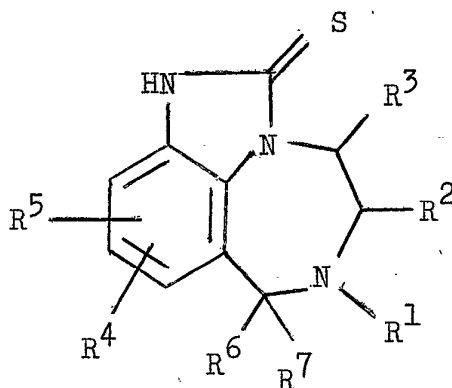
na qual X^1 é OH, SH ou NHR^{16} ,

- e) efectuar-se a tionação de um composto com a fórmula:



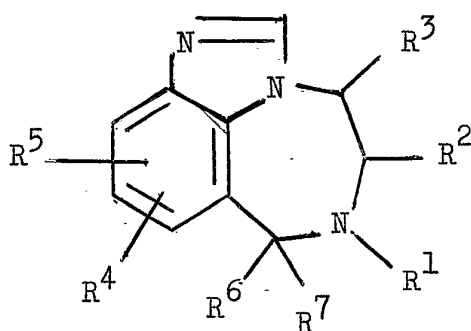
(I-b-1)

na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são como definidos na fórmula (I) com 2,4-bis(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-dissulfureto ou pentassulfureto de fósforo num solvente inerte na reacção para se obter assim um composto com a fórmula:



(I-b-2);

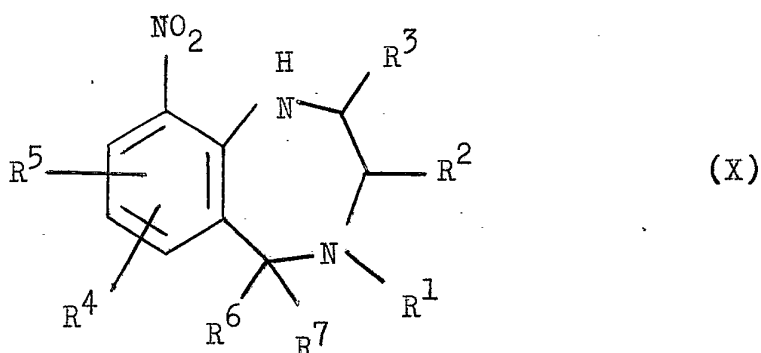
f) efectuar-se a tiação de uma tetrahydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepina com a fórmula:



(IX)

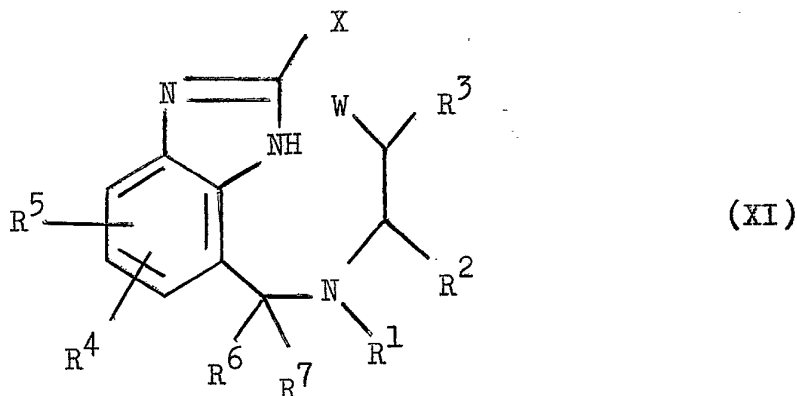
na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são como definidos na fórmula (I) com enxofre elementar a uma temperatura elevada, para se obter assim um composto com a fórmula (I-b-2),

g) efectuar-se a redução e tiocarbolinação de uma 9-nitrobenzo diazepina com a fórmula:

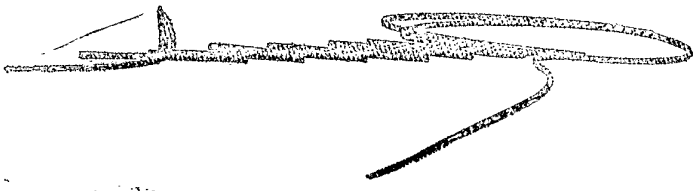


na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são como definidos na fórmula (I) na presença de um sulfureto ou hidrogenossulfureto de metal alcalino, e dissulfureto de carbono, para se obter assim um composto com a fórmula (I-b-2),

h) ciclizar-se um benzimidazole com a fórmula:



na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e X são como definidos na fórmula (I) e W representa um grupo substituível reactivo, num solvente inerte na reacção, e, se desejado, converterem-se os compostos com a fórmula (I) em sais de adição



de ácido não-tóxicos terapeuticamente activos formados por tratamento com um ácido, ou alternativamente, converter-se o sal de ácido numa base livre com uma substância alcalina e/ou prepararem-se as suas formas estereoquimicamente isoméricas.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que R^1 é alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{3-6} , alcinilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} ou alquilo C_{1-6} substituído com arilo ou cicloalquilo C_{3-6} , R^4 e R^5 são cada um independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-6} , halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, hidroxil, alquilo C_{1-6} , amino ou monodialquilamino e R^7 é hidrogénio.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que R^1 é alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído com arilo, alcinilo C_{3-6} ou um radical com a fórmula (a-1), (a-2) ou (a-3), R^4 e R^5 são cada um independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-6} , halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, hidroxil ou alquilo C_{1-6} .

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter um composto em que R^1 é alquilo C_{3-6} ou um radical com a fórmula (a-1) ou (a-3), R^5 é hidrogénio, R^6 é alquilo C_{1-4} , R^7 é hidrogénio.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter um composto em que R^2 e R^3 são cada um in

- 62 -

dependentemente hidrogénio ou metilo, X é OH, SH, ou X é $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ e R^{17} é hidrogénio.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se obter um composto em que X é OH ou SH, R^1 é alquilo C_{3-6} ou um radical com a fórmula (a-1) em que R^8 e R^9 são independentemente cicloalquilo C_{3-6} , trifluorometilo ou alquilo C_{1-4} , ou um radical com a fórmula (a-2) em que R^{12} é hidrogénio ou alquilo C_{1-4} , ou um radical com a fórmula (a-3) em que n é 2 ou 3.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se obter um composto em que R^1 é propilo, metilciclopropilo opcionalmente substituído com um ou dois grupos metilo e/ou um grupo 2-metilpropenilo, metilciclobutilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo ou 3-etil-2-pentenilo, R^4 é hidrogénio, metilo ou cloro, R^6 é metilo.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente o composto trans-4,5,6,7-tetrahidro-5,7-dimetil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepina-2(lH)-tiona.

- 9ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica antiviral, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto quando preparado de acordo com as reivindicações 1-8 em associação com um veículo farmacêutica-

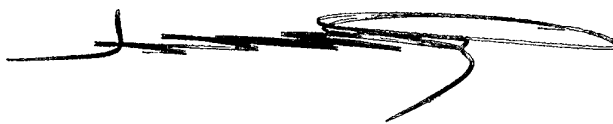
- 63 -

mente aceitável.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 13 de Setembro de 1989, sob o número de série 406,625.

Lisboa, 13 de Setembro de 1990

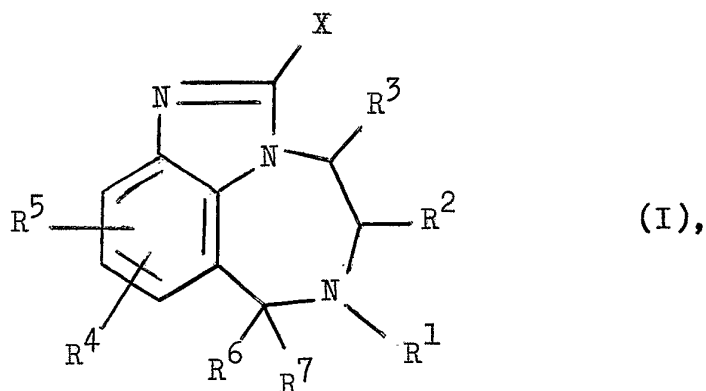
~~SECRETARIA DE ECONOMIA INDUSTRIAL~~

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

RESUMO

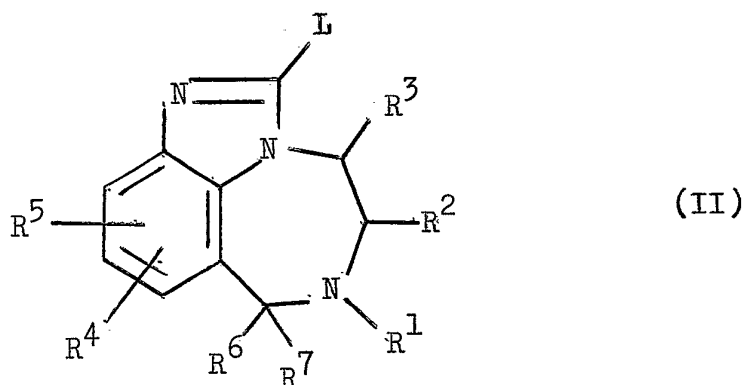
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TETRAHI-
DROIMIDAZO/[1,4]BENZODIAZEPINAS ANTI-
VIRAIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
QUE AS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a prepara-
ção de um composto com a fórmula:



ou de um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitá-
vel ou de uma sua forma isomérica stereoquímica, que compreen-
de nomeadamente

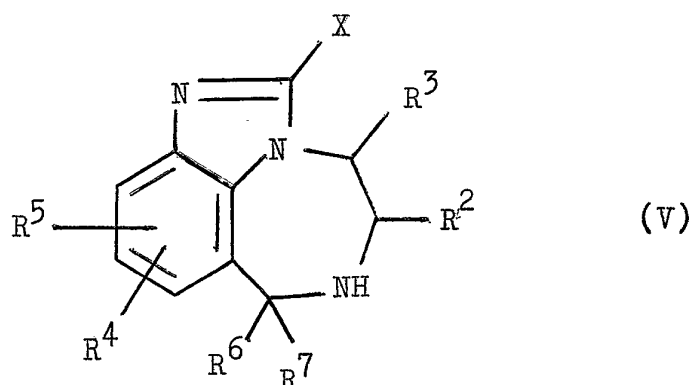
a) fazer-se reagir uma 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepina com a fórmula:



com um reagente com a fórmula

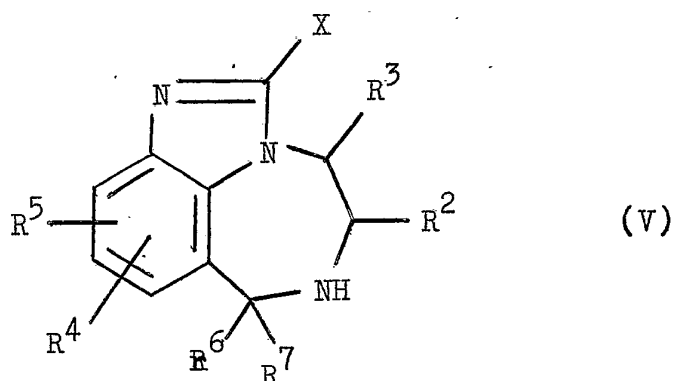
B-X-(III), num solvente inerte na reacção ou na presença de um excesso do reagente com a fórmula (III), opcionalmente num solvente inerte na reacção,

b) N-alquilar-se um intermediário com a fórmula:

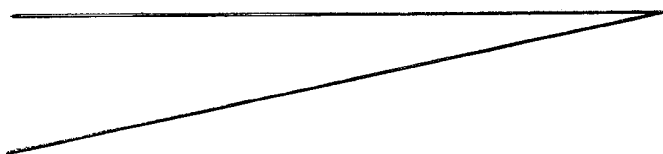


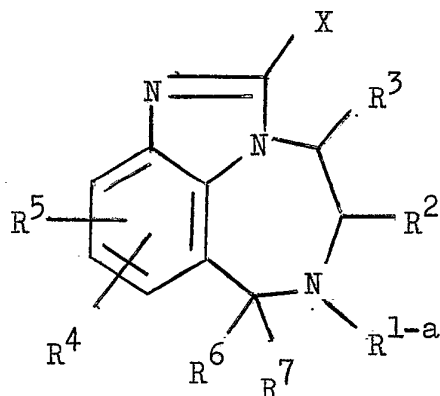
com um reagente com a fórmula R^1-W (IV) num solvente inerte na reacção

c) efectuar-se a N-alquilação redutora de um intermediário com a fórmula:



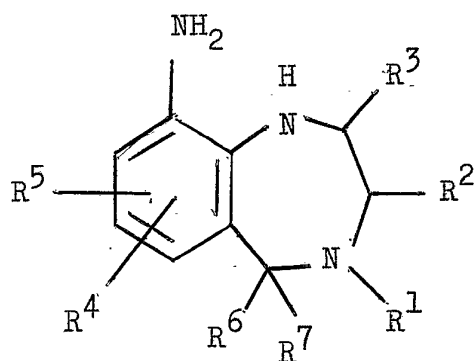
com uma cetona ou um aldeído com a fórmula $R^{1-b}=O$ (VI), num solvente inerte na reacção, para se obter assim um composto com a fórmula:





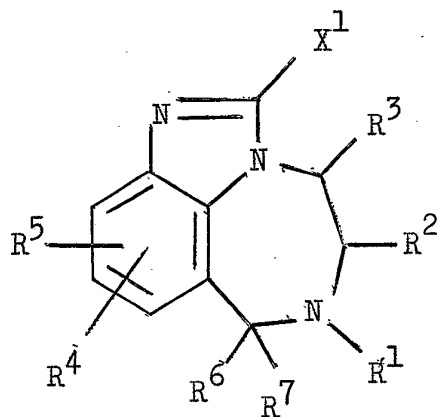
(I-a);

d) condensar-se uma 9-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina com a fórmula



(VII)

com um reagente com a fórmula $L^1-C(=X^2)-L^1$ (VIII) num solvente inerte na reacção, para se obter assim um composto com a fórmula:



(I-b)