

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100.191

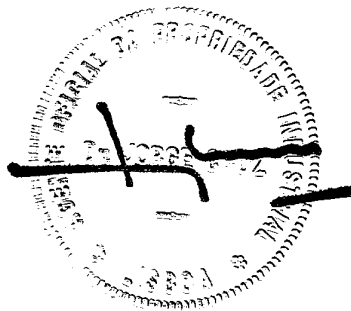
REQUERENTE: GYOGYSZERKUTATÓ INTEZET K.V., hungara, industrial, com sede em 47-49, Szabadsagharcosok Utja, Budapeste 1045 - Budapeste

EPÍGRAFE: "DERIVADOS N-ACIL-2,3-BENZODIAZEPINICOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS E DA COMPOSIÇÃO, MÉTODO DE BLOQUEIO E MÉTODO DE TRATAMENTO"

INVENTORES: FERENC ANDRÁSI, PÁL BERZSENYI, PÉTER BOTKA, SÁNDOR FARKAS, KATALIN GOLDSCHMIDT, TAMÁS HÁMORI, JENO KOROSI, IMRE MORAVCSIK e ISTVAN TARNAWA

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

199 194.



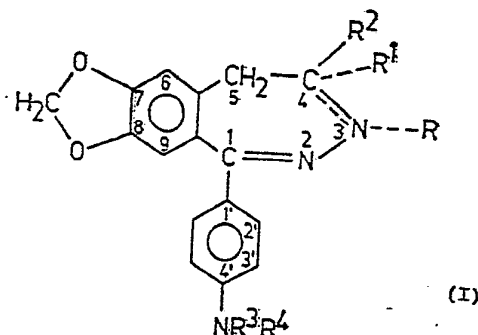
MEMORIA DESCRITIVA

RESUMO

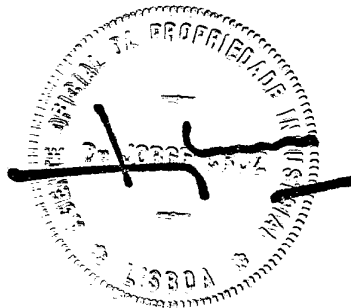
O invento diz respeito a novos derivados N-acil-2,3-benzodiazepínicos de fórmula geral (I), aos seus estereoisômeros e sais de adição de ácido, e a composições farmacêuticas contendo-os e a um processo para a sua preparação, na formula geral (I).

=====

"DERIVADOS N-ACIL-2,3-BENZODIAZEPINICOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTEM E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS E DA COMPOSIÇÃO. METODO DE BLOQUEIO E METODO DE TRATAMENTO"



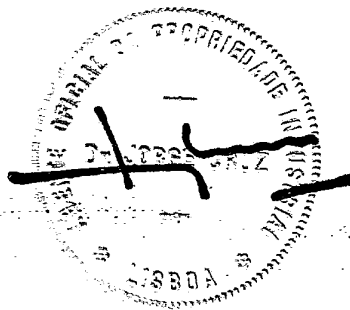
R significa um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxilo, amino, alquilamino, C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, pirrolidino, ftalimido ou fenilo, ou por um ou mais halogénios; ou R é um grupo benzoilo, ciclopropanocarbonilo, alquilcarbamoílo, C_{1-5} ou fenilcarbamoílo; ou R está ausente quando existe uma dupla ligação entre os átomos N(3) e C(4); R^1 significa hidrogénio; ou R^1 está ausente quando existe uma dupla ligação entre os átomos N(3) e C(4); R^2 significa um grupo alquil C_{1-3} ; ou R^1 e R^2 significam um grupo metileno e não há nenhuma dupla ligação presente entre os átomos N(3) e C(4); R^3 significa hidrogénio ou um grupo acilo alifático C_{1-4} ; R^4 representa hidrogénio; um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxi, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4}) amino, pirrolidino, ftalimido ou fenilo, ou por um ou mais halogénios; assim como um grupo benzoílo, palmítoílo, ciclopropanocarbonilo, alquilcarbamoílo C_{1-5} ou fenilcarbamoílo; e as linhas tracejadas representam ligações de valência opcionalmente presentes, contanto que não



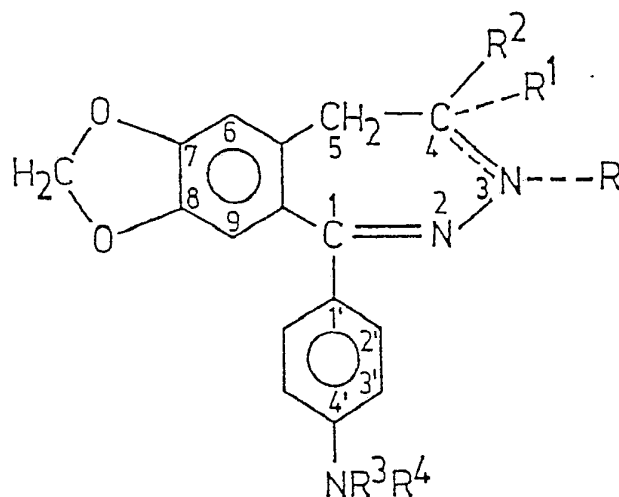
-3-

exista nenhuma dupla ligação entre os átomos N(3) e C(4) quando tanto R^3 , quanto R^4 significam hidrogénio.

Os compostos de formula geral (I) possuem efeitos úteis no sistema nervoso central, particularmente acção relaxante muscular, anticonvulsivante e neuro-protectora... Assim, podem ser úteis para o tratamento de varias doenças de origem no sistema nervoso central.



Esta invenção refere-se a novos derivados N-acil-2.3-benzodiazepínicos de fórmula geral (I)



(I)

em que

R significa um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, pirrolidino, ftalimido ou fenilo, ou por um ou mais halogênios, ou R é um grupo benzoilo, ciclopropanocarbonilo, alquilcarbamoilo C_{1-5} ou fenilcarbamoilo, ou R está ausente quando existe uma dupla ligação entre os átomos N(3) e C(4);

R^1 significa hidrogênio; ou R^1 está ausente quando existe uma dupla ligação entre os átomos N(3) e C(4);

R^2 significa um grupo alquilo C_{1-3} ; ou

R^1 e R^2 significam juntos um grupo metileno e não há nenhuma dupla ligação presente entre os átomos N(3) e C(4);



R^3 significa hidrogenio ou um grupo acilo alifático C_{1-4} ;

R^4 representa hidrogenio; um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4}) amino, pirrolidino, ftalimido ou fenilo, ou por um ou mais halogenios; assim como um grupo benzoilo, palmitoil, ciclopropanocarbonilo, alquilcarbamoilo C_{1-5} ou fenilcarbamoilo; e

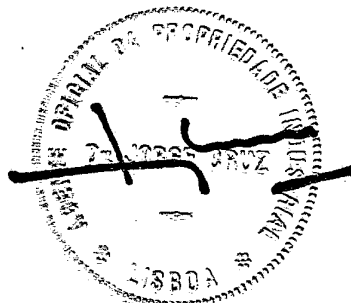
as linhas tracejadas representam ligações de valência opcionalmente presentes, contanto que não exista nenhuma dupla ligação entre os átomos N(3) e C(4) quando tanto R^3 , quanto R^4 significam hidrogenio.

e seus estereoisômeros, assim como sais de adição de ácido (quanto possível) e composições farmacêuticas contendo esses compostos.

Os compostos de fórmula geral (I) de acordo com a invenção têm uma estrutura molecular assimétrica. A fórmula geral (I) se refere a todos os estereoisômeros individuais possíveis e suas misturas.

De acordo com outro aspecto da invenção, apresenta-se um processo para a preparação dos novos compostos de fórmula geral (I) e de seus sais de adição de ácido.

O objectivo da presente invenção é desenvolver novos compostos de fórmula geral (I) que possuam uma atividade útil no sistema nervoso central (SNC), particularmente relaxante muscular e/ou anticonvulsivante,

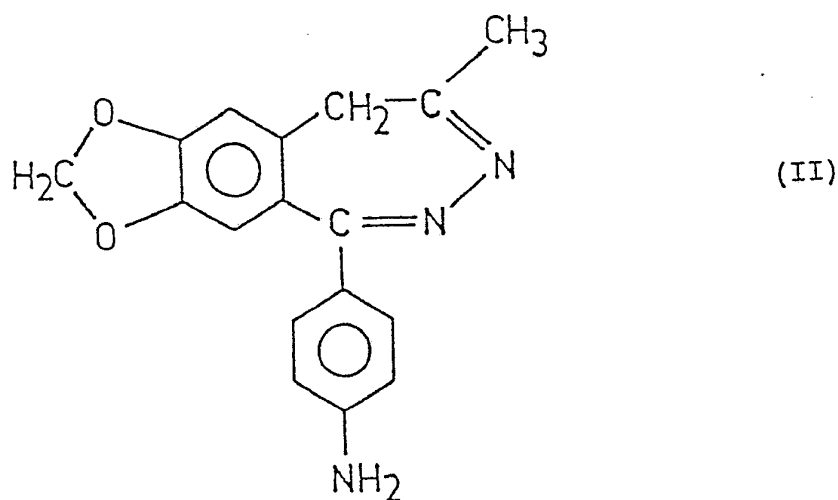


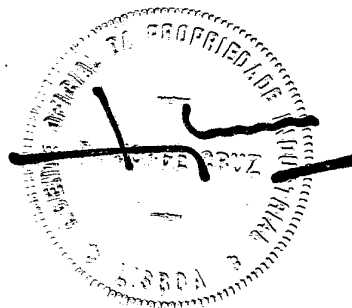
O único composto mostrando esse efeito só é conhecido entre as 2, 3-benzodiazepinas, a saber, a 1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina, (descrição da patente norte-americana No.4.614.740), também preparado pelos autores da presente invenção. No decorrer de uma triagem farmacologica detalhada, revelou-se, entretanto, que o composto acima era positivo no teste Ames, isto é, mostrou-se mutagenico. Assim, é um objectivo especifico da presente invenção encontrar novos derivados 2,3-benzodiazepínicos que retenham sua actividade relaxante muscular e anticonvulsivante útil, mas que sejam negativos no teste Ames.

Os novos compostos de formula geral (I), em que R, R¹, R², R³, R⁴ e as linhas tracejadas são conforme acima definido, e seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis satisfazem a essa exigência.

De acordo com a invenção, os compostos de fórmula geral (I) são preparados por

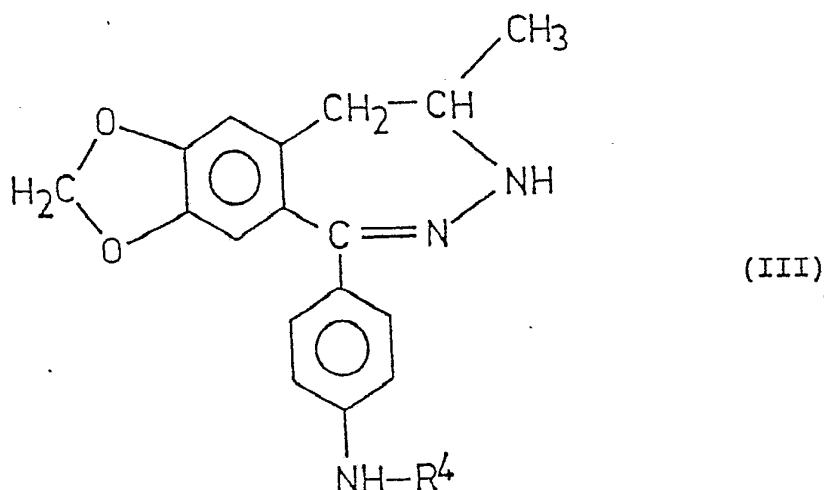
a) acilação de um composto de formula (II)



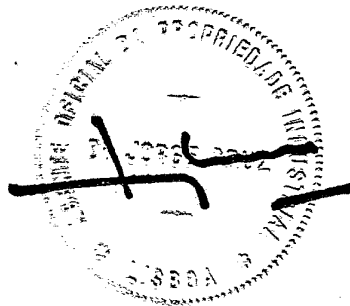


com um ácido carboxílico alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxilo ou fenilo, ou por um ou mais halogênios; ou com ácido benzoico, ciclopropanocarboxílico ou palmítico ou com um derivado reactivo desse; e, caso desejado, reacção de um novo composto de fórmula geral (I) assim obtido, em que R^4 significa um grupo acilo alifático C_{1-6} substituído por um halogénio, com uma alquilamina C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amina ou pirrolidino, para se obterem compostos de fórmula geral (I), em que R^2 , R^3 e as linhas tracejadas são conforme acima definido, R^4 significa um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxi, fenilalquilamino, C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, pirrolidino ou por um ou mais halogênios; ou um grupo benzoilo, ciclopropanocarbonilo ou palmitoilo; R e R^1 estão ausentes e uma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4);

b) acilação de um composto de fórmula geral (III)

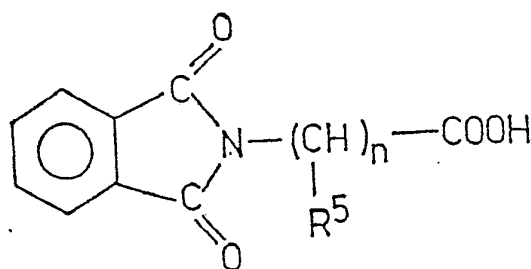


em que

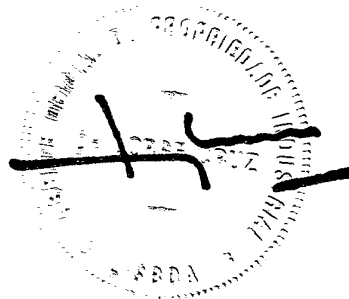


R^4 é conforme acima definido, com um ácido carboxílico alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxilo ou fenilo, ou por um ou mais halogênios; ou com ácido benzoico ou ciclopropanocarboxílico ou com um derivado reactivo desse; e, caso desejado, reacção de um novo composto de fórmula geral (I) assim obtido, em que R^4 significa um grupo acilo alifático C_{1-6} substituído por um halogênio, com uma alquilamina C_{1-4} , di(alquil C_{1-4}) amina, ou pirrolidino, para se obterem compostos de fórmula geral (I), em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e as linhas tracejadas são conforme acima definido, R significa um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxi, fenilo, alquilamino, C_{1-4} , di(alquil C_{1-4}) amino, pirrolidino ou por um ou mais halogenios; ou um grupo benzoilo ou ciclopropanocarbonilo; e não existe nenhuma dupla ligação entre os átomos N(3) e C(4); ou

c) acilação de um composto de fórmula geral (II) com um ácido N-ftaloilamino de fórmula geral (VI),



(VI)



em que R^5 significa hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} e n é 1 no caso de alfa-aminoácidos, ao passo que R^5 significa hidrogénio e n é um inteiro de 2 a 5 no caso de B- ϵ aminoácidos, e, caso desejado, remoção do grupo ftaloílo, para se obterem compostos de formula geral (I) em que R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definido, R^3 significa hidrogénio, R^4 significa um grupo acilo alifático C_{1-6} substituído por um grupo amino ou ftalimido, tanto R , quanto R^1 estão ausentes e uma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou

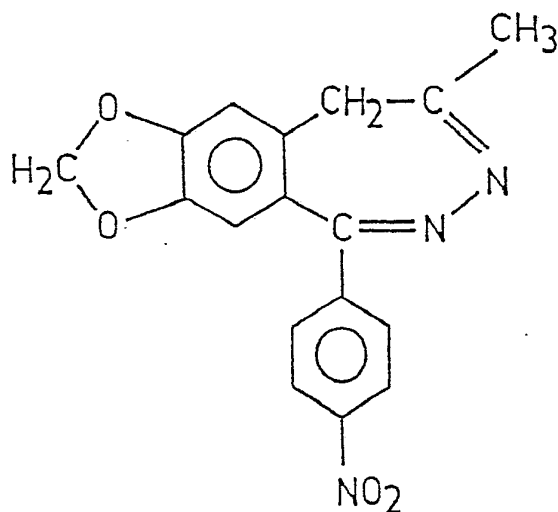
d) acilação de um composto de fórmula geral (III), em que R^4 é conforme acima definido, com um ácido N-ftaloilamino de fórmula geral (VI), em que R^5 significa hidrogénio ou um grupo alquil C_{1-4} e n é 1 no caso de alfa-aminoácidos, ao passo que R^5 significa hidrogénio e n é um inteiro de 2 a 5 no caso de B- aminoácidos, e, caso desejado, remoção do grupo ftaloílo, para se obterem compostos de formula geral (I), em que R^1 , R^2 e linhas tracejadas são conforme acima definidas, R^3 significa hidrogénio, R^4 é conforme acima definido, excepto hidrogneio, R significa um grupo acilo alifático C_{1-6} substituído por um grupo amino ou ftalimido e nenhuma ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou

e) reacção de um composto de formula (II) com um isocianato de alquil C_{1-5} ou isocianato de fenilo, para se obterem compostos de formula geral (I), em que R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definidas, R^3 significa hidrogénio, R^4 representa um grupo alquilcarbamoílo C_{1-5} ou fenilcarbamoílo, e R^1 estão ausentes e uma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou



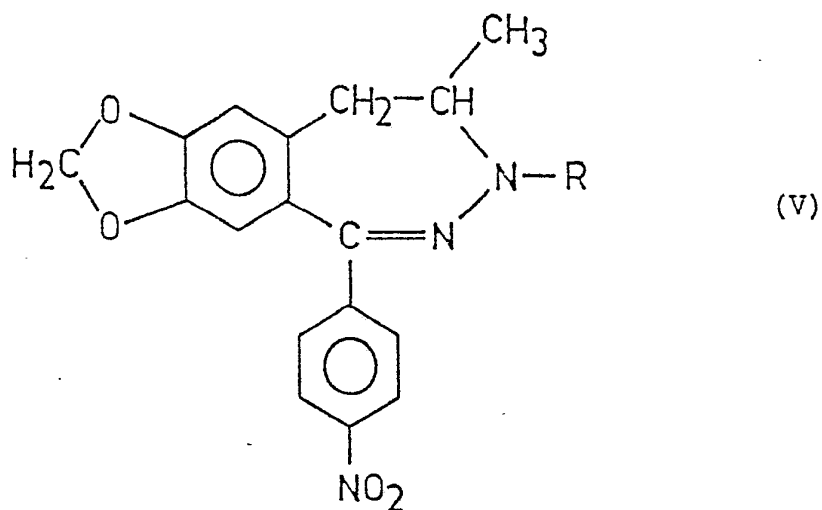
f) reacção de um composto de formula geral (III), em que R^4 é conforme acima definido, com um isocianato de alquilo C_{1-5} ou isocianato de fenilo para se obterem compostos de formula geral (I), em que R^1 , R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definidas, R^3 significa hidrogénio, R^4 é conforme acima definido, excepto hidrogénio, R representa um grupo alquilcarbamoilo C_{1-5} ou fenilcarbamoilo e uma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou

g) redução selectiva de um composto nitro de fórmula (IV)

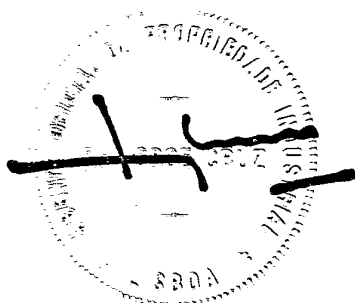


(IV)

num novo composto de formula geral (V)

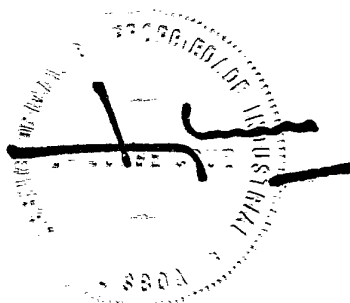


em que R significa hidrogênio, então, acilação do composto de formula geral (V) assim obtido usando qualquer um dos processos b), d) ou f) acima e redução do grupo nitro do novo composto assim obtido de formula geral (V), em que R é conforme acima definido, em um grupo amino, ou primeiro redução do grupo nitro e, então, acilação do composto de formula geral (III) assim obtido, em que R⁴ significa hidrogênio, usando qualquer um dos processos b), d) ou f) acima, para se obterem compostos de fórmula geral (I), em que R¹, R³ e R⁴ representam hidrogênio, R², R e as linhas tracejadas são conforme acima definidas e nenhuma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou



h) acilação de um novo composto de formula geral (I), em que R , R^1 , R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definidas, R^3 e R^4 significa hidrogénio e nenhuma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4), com um ácido carboxílico alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano ou carboxi ou por um ou mais halogénios; ou com um ácido benzoico; ou com um derivado reactivo desse, para se obterem compostos de formula geral (I), em que R^1 , R^2 , R^3 e as linhas tracejadas são conforme acima definidas, R e R^4 representam um grupo acila alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano ou carboxi ou por um ou mais halogénios; ou um grupo benzoilo; e nenhuma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou

i) reacção de um novo composto de formula geral (I), em que R , R^1 e R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definidas, R^3 e R^4 significam hidrogénio e nenhuma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4), com iso cianato de alquilo C_{1-5} ou isocianato de fenilo, para se obterem compostos de formula geral (I), em que R^1 , R^2 e as linhas tracejadas são conforme definidas, R significa um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano ou carboxi ou por um ou mais halogénios; ou um grupo benzoilo; R^3 significa hidrogénio; R^4 representa um grupo alquilcarbamoilo C_{1-5} , ou fenilcarbamoilo e nenhuma ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou

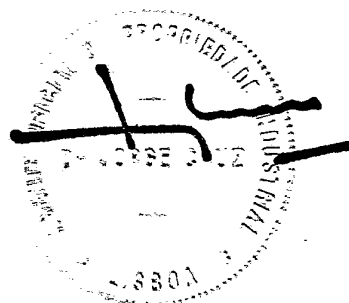


j) acilação de um novo composto de formula geral (I), em que R^1 , R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definidas, R^3 e R^4 significam hidrogênio e nenhuma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4), com um ácido N-ftaloilamino de formula geral (VI), em que R^5 significa hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} e n é 1 no caso de alfa-aminoácidos, ao passo que R^5 significa hidrogênio e n é um inteiro de 2 a 5 no caso de B- e aminoácidos e, caso desejado, remoção do grupo ftaloilo, para se obterem compostos de formula geral (I), em que R^1 , R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definido, R significa um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano ou carboxi ou por um ou mais halogênios; ou um grupo benzoilo; R^3 significa hidrogênio; R^4 significa um grupo acilo alifático C_{1-6} substituído por um grupo amino ou ftalimido e uma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4).

e

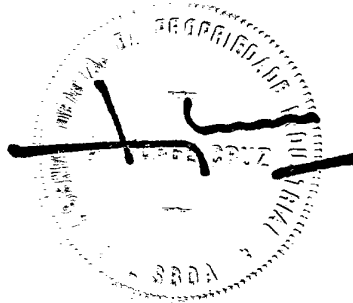
caso, desejado, transformação de uma base de fórmula geral (I), obtida por qualquer um dos processos a) a j) acima, em um sal de adição de ácido.

De acordo com uma modalidade preferida do processo da presente invenção, a acilação dos compostos de formulas gerais (I), (II), (III) e (V) pode ser realizada, de preferencia com um ácido carboxílico adequado, na presença de diciclohexil-carbodiimida em um solvente adequado, de preferencia em diclorometano, em uma faixa de temperatura de 10 a 30°C, durante 1 a 25 horas.



De acordo com outra modalidade preferida da presente invenção, os compostos de formulas gerais (I), (II), (III) e (V) podem ser acilados em uma faixa de temperatura de zero a 150°C por um derivado acilo reactivo adequado, isto é, anidrido de ácido carboxílico, anidrido misto ou cloreto de acilo, na ausência ou presença de um solvente normalmente aplicado em acilações desses tipos, como clorofórmio ou diclorometano, na ausência de presença de um agente de ligação de ácido, como trietilamina. Se a acilação aditiva for efectuada com isocianatos a reacção é vantajosamente realizada em dimetilformamida, benzeno ou diclorometano, em uma faixa de temperatura de 15 a 100°C durante 0,5 a 100 horas.

A redução selectiva do composto de formula geral (IV) ao composto de formula geral (V), em que R designa um átomo de hidrogénio, pode ser efectuada por um hidreto metálico complexo inorgânico ou inorgânico-orgânico, de preferencia borohidreto de sodio, em um solvente ou mistura de solventes que não tenham nenhuma ou apenas pouca reactividade com o hidreto metálico complexo aplicado. Nessas reacções um álcool C₁₋₄ ou piridina é o solvente de escolha. (Reduções selectivas similares são descritas nos laboratorios de patente U.S. Nos. 4.42.044 e 4.835.152).



O grupo nitro dos novos compostos de formula geral (V) é reduzido em um grupo amino por hidrazina ou hidrato de hidrazina, na presença de um catalisador, como paládio, platina ou níquel de Raney, em álcool C_{1-4} dioxano, tetrahidrofurano, benzeno, dimetilformamida dimetilacetamida ou numa mistura desses.

De acordo com uma modalidade preferida do processo da presente invenção, a redução pode ser realizada em metanol por hidrazina ou hidrato de hidrazina, na presença de catalisador níquel de Raney, em uma faixa de temperatura de 10 a 65°C (relatório de patente U.S. No. 4.614.740) mas, caso desejado, a redução e a remoção do grupo protector ftaloílo descritas no processo d) podem ser efectuadas no mesmo recipiente.

Os ácidos N-ftaloilamino de formula geral (IV) contendo um átomo de carbono quiral, em que R^5 significa um grupo alquilo C_{1-4} e n é 1, podem ser preparados a partir de DL-, L- e/ou D-alfa-aminoácidos.

Os compostos de fórmula geral (I) da invenção, que contêm um grupo amino basico, em que R^3 e R^4 significam um átomo de hidrogenio ou R e/ou R^4 significam um grupo aminoácido, podem ser transformados em seus sais de adição de ácido por métodos conhecidos.

A preparação dos compostos de formula geral (II) usados como materiais de partida no proces-

so da presente invenção é descrita no relatório de patente U.S. No.4.614.152, a do composto de formula geral (III) em que R^4 significa um átomo de hidrogênio, no relatório de patente U.S. No.4.835.740, ao passo que a do composto de fórmula geral (IV) é publicada na descrição de patente francesa No.85.09793. Os compostos de formula geral (III) em que R^4 significa varios grupos acilo, são novos. O processo para sua preparação é descrito a seguir, antes da Tabela 10, ou podem ser sintetizados por métodos aí descritos. A preparação dos novos compostos de partida de fórmula geral (V) é descrita nos exemplos.

Os derivados (alfa)-amino-ácidos de fórmula geral (VI) são preparados por métodos conhecidos na literatura (J. Am. Chem. Soc. 35, 1133 (1913); 41, 845 (1919); Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 40, 498, 2649 (1907); 46, 1103, 3159 (1913); 47, 3166 (1914) ou por métodos conhecidos usando a reacção de ftalimida potássio com o ácido halocarboxílico requerido.

Os compostos de formula geral (I) preparados pelo processo da presente invenção possuem actividade no sistema nervoso central (SNC), como efeitos antic convulsivante, relaxante muscular e neuroprotector, que podem ser demonstrados por testes farmacológicos.

No estudo comparativo, 1-(4-amino fenil)-4-metil-7,8-metilenodioxil-5H-2,3-benzodiazepina (descrição da patente norte-americana No.4.614.740, a seguir "composto de referência"), com estrutura e eficácia similares às dos compostos da invenção, foi aplicado como compos-



tos da invenção, foi aplicado como composto de referência. Conforme já mencionado na introdução, esse composto se mostrou Ames positivo, além de suas propriedades farmacológicas úteis. Em oposição a isso, os compostos da presente invenção se mostraram negativos no teste Ames.

Os efeitos farmacológicos dos compostos de fórmula geral (I) são apresentados nas Tabelas 1 a 8.

EFEITO POTENCIADOR DE NARCOSE EM CAMUNDONGOS

O efeito potenciador de narcose foi testado com 3 doses orais em 10 camundongos/dose. O valor ED_{50} é a dose que prolonga o período de narcose induzido por 50 mg/kg de hexobarbital sódio i.v. ao seu dobro em 50% dos animais, em comparação com o grupo de controle tratado apenas com o veículo. Os valores ED_{50} foram calculados pelo método Litchfield-Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 (1949)). Os resultados são apresentados na Tabela 1.

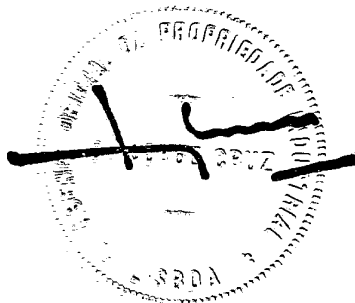


TABELA 1

Efeito potenciador de narcose em ratos

Composto No. Exemplo No.	ED ₅₀ p.o. mg/kg
Composto de Referência	7,4
15(16)	3,6
18	8,8
39	27,5
42	7,9
44	13,5
45	4,9
46	11,5
48	5-8
49	9,5
56	12,5-25
62	5,2
66	24,0
69	15-20
73	4,5
98	5,8
107	6,25-12,5
108	~12,5

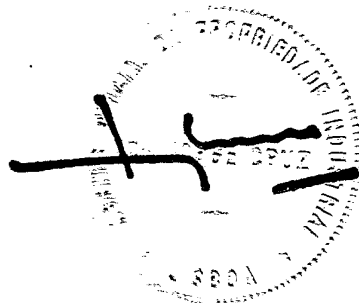


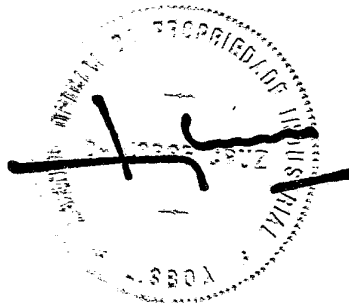
TABELA 1 (CONT)

Efeito potenciador de narcose em ratos

Composto do Exemplo No.	ED ₅₀ p.o. mg/kg
109	~12,5
115	7,7

Os dados da Tabela 1 demonstram que a eficácia de vários compostos é similar ou significativamente superior à do composto de referência.

Os compostos dos Exemplos 15 (16), 45, 60, 73 e 98 se mostraram particularmente potentes.



Efeito Anticonvulsivante em Ratos

O efeito anticonvulsivante dos compostos foi medidos usando-se o teste do electrochoque (Swinyard: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 (1952), e também usando vários agentes químicos, como pentetrazol [Goodman, J. Pharmacol. Exp. Ther. 108, 168 (1953), estri_cnina [Roskovski: J. Pharmacol. Exp. Ther. 129, 75 (1960) bemegrade, nicotina e 4-aminopiridina.

Os compostos de teste foram oralmente administrados em 3 doses a 10 ratos CFLP machos por dose.

Os resultados são apresentados na Tabela 2.



TABELA 2

Efeito Anticonvulsivante em camundongos

Composto do Exemplo No.	Estricnina					
	ES	Pente- trazol	ED ₅₀ p.o. mg/kg	Beme- gride	Nicoti- na	4-AP
Composto de Referência	38	115	87	73	70	43
15 (16)	12,5	37	>200	16	45	9
39	53	170	>200	>200	>200	29
42	24	33	38	24	155	34
45	27	44	>100	51	30-80	~70
46	20	57	>100	70-80	~100	25-30
48	10,5	35-40				
49	25	53	>100	30-35	45	28
60	24	62				
62	12,5	56		25-50		
66	42	135	~100	>100	100-150	84
69	57	>100				
73	16	62	50-100	49	53	25
98	8,4	19	20	11	19	13,5
107	23,5	120				

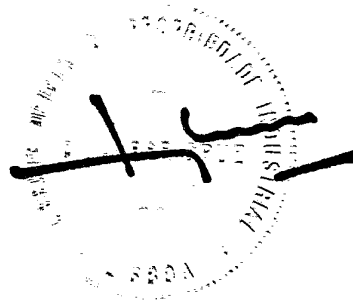


TABELA 2 (CONT)

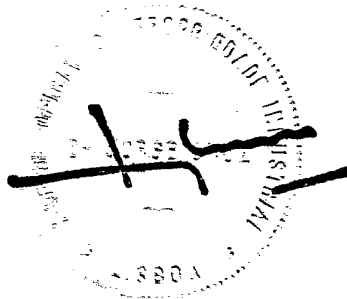
Efeito Anticonvulsivante em Camundongos

Composto do Exemplo No.	ES	Estricininina				4-AP
		Pente- trazol	ED ₅₀ p.o. mg/kg	Beme. gride	Nicoti na	
108	27	199				
109	21	100				
115	17,1	23,9				

ES= electrochoque

4-AP = 4-aminopiridina

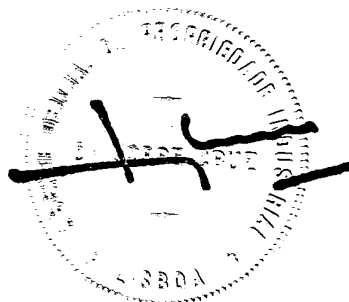
Os dados acima demonstram que o efeito anticonvulsivante de vários compostos de teste (dos Exemplos 15, 42, 45, 46, 73, 98, 107, 108, 109 e 115) é superior ao do composto de referência.



-23-

Actividade Relaxante muscular em ratos

A actividade relaxante muscular foi medida em dois testes. No teste de tela inclinada de Randall (J. Pharmacol., Exp. Ther. 129, 163 (1960). os compostos foram aplicados em 3 doses i.p., a 10 ratos CFP por dose. Os resultados são mostrados na Tabela 3.



-24-

TABELA 3

Actividade relaxante muscular em camundongos

Composto do Exemplo No.	ED ₅₀ i.p. mg/kg
Composto de referencia	47
15(16)	23,5
18	31
42	42
45	35
48	20,5
49	36
60	150
62	25
66	52
73	27
98	18,0
107	>200
108	>200
109	61
115	16,1



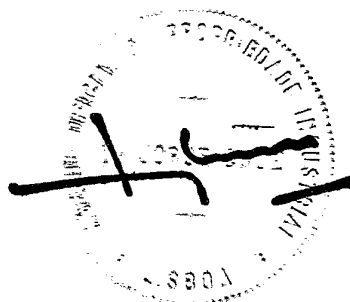
O teste Rotarod foi usado para medir o tônus muscular e a coordenação motora (Dunham e Miya: J.Am. Pharm.Assoc. 46, 208 (1957)). Os resultados obtidos com os três compostos seleccionados de maior actividade e do composto de referência são apresentados na Tabela 4.

TABELA 4

Teste rotarod em ratos

Composto do Exemplo No.	ED ₅₀ i.p. mg/kg
Composto de referencia	24
15 (16)	3,7
42	8,1
98	8,6

As Tabelas 3 e 4 demonstram que vários compostos possuem uma forte actividade relaxante muscular (compostos dos Exemplos 15, 18, 42, 45, 48, 49, 62, 73, 98 e 115).



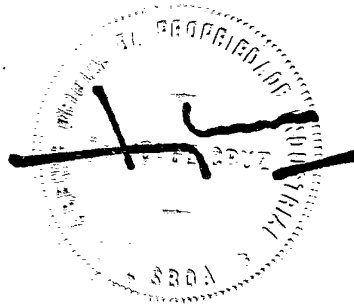
Efeito sobre a função espinal

O efeito sobre a função espinal foi estudado com o composto mais activo (composto do Exemplo 15 ou 16) e o composto de referência. A Tabela 5 mostra o efeito sobre os reflexos flexores polissinápticos em gatos (Farkas e Kárpáti; Pharm. Res. Comm. 20, S1, 141 (1988)).

TABELA 5

Efeito sobre o reflexo flexor espinal

Composto do Exemplo No.	Doses Cumulativas mg/kg i.v.	Inibição do reflexo flexor em percentagem do controlo	ED ₅₀ mg/kg
Composto de referencia	0,25	12	
	0,5	30	0,90
	1,0	57	(0,46-1,76)
	2,0	77	
15 (16)	0,05	11	
	0,1	19	
	0,2	31	
	0,4	52	(0,19-0,62)
	0,8	77	



-27-

O efeito dos compostos acima sobre os potenciais das raízes espinhais em gatos foi testado em animais sob imobilização espinal (Farkas et al., *Neuropharmacology* 21, 161 (1989)).

Os resultados são apresentados na Tabela 6.

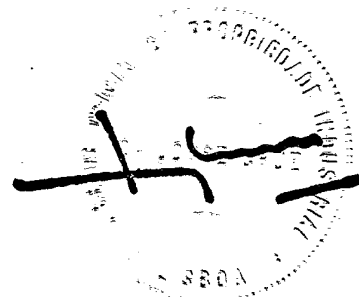


TABELA 6

Efeito sobre os potenciais de raízes espinhais
em gatos

Inibição dos reflexos em percentagem do controlo

Composto do Ex. No.	Doses i.v. cumulati-	Reflexo mo nossinápti co	Reflexo polissi náptico	Reflexo da raiz dorsal	Poten- cial da raiz dorsal
Composto de referencia	0,5	16	15	0	2
	1,0	27	24	2	4
	2,0	47	43	4	4
15 (16)	0,1	10	8	1	1
	0,2	10	16	3	2
	0,4	32	29	5	4
	0,8	56	51	11	8
	1,4	78	73	14	14

Valores ED_{50} de inibição do reflexo aminossináptico

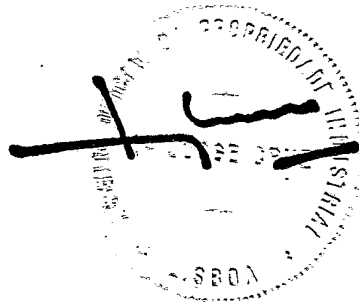
Composto de referência: 2,20 (1,02-4,75) mg/kg i.v.

Composto No.15 (16): 2,30 (1,06-5,01) mg/kg,i.v.

Valores ED_{50} de inibição do reflexo polissináptico:

Composto de referência: 0,60 (0,32-1,13) mg/kg, i.v.

Composto No. 15 (16): 0,73 (0,39-1,37) mg/kg, i.v.



TESTES ELETROFISIOLOGICOS

Os efeitos inibitórios sobre os potenciais de campo induzidos por estimulação eléctrica em fatias de neocortex de ratazanas sobrevivendo " in vitro" (Fletcher et al., Br. J.Pharmacology 95, 585 (1988) são resumidos na Tabela 7.



TABELA 7

Inibição dos potenciais de campo induzidos em fatias de
meocortex de ratazanas

Composto do Exemplo No.	Concen- tração μM	Inibição dos poten- ciais de campo indu- zidos em % do contro- le	IC ₅₀ μM
Composto de referencia	10	22	30,0
	20	39	
	40	62	
	80	73	
15 (16)	10	30	21,5
	20	47	
	40	69	
	80	82	

O efeito antagonista não NMDA (quisqualato) foi testado em fatias de neocórtex de ratazanas usando-se o método de Harrison e Simmonds (Br. J. Pharmacol, 84, 381 (1981)). Em fatias de neocórtex de ratazanas as alterações do potencial CD induzidas por perfusão de quisqualato eram inibidas em dependência da dose pelo composto de referencia na faixa de concentração de 10-50 μM . Na concentração definida, o composto do

Exemplo 15(16) se mostrou duas vezes mais activo que o composto de referência na inibição da resposta à perfusão em 2 minutos com 10 uM de quisqualato.

Entretanto, as duas moléculas foram incapazes de afectar as respostas induzidas por NMDA. Portanto, o composto do Exemplo 15 (16) pode ser considerado um antagonista do aminoácido excitador do tipo não NMDA, mas quisqualato.

TOXICIDADE AGUDA EM RATAZANAS

Os dados de toxicidade aguda obtidos em ratazanas são resumidos na Tabela 8.

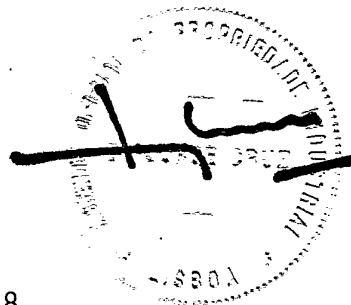


TABELA 8

Toxicidade aguda em ratas

Composto do Exemplo No.	Sexo	Via de administração	LD ₅₀ mg/kg
15 (16)	macho	i.p.	145 (128-163,1)
	macho	p.o.	~200
	fêmea	i.p.	140 (122-161)
	fêmea	p.o.	235 (190-291)

42	macho	i.p.	155 (109,9-218,5)
	macho	p.o.	600
	fêmea	i.p.	180 (156,5-207,0)
	fêmea	p.o.	600

A níveis de dose tóxicas, os compostos induziram uma redução do tônus muscular, ataxia, adinamia e perda do reflexo postural dependentes da dose. A causa da mortalidade foi insuficiência respiratória, desenvolvida 1 a 2 horas após a administração i.p. e 10 a 20 horas após aplicação oral.

Com base nos resultados farmacológicos, os compostos de formula geral (I) de acordo com a invenção possuem significativos efeitos anticonvulsivantes, relaxante muscular e antagonista de aminoácido excitador (neuroprotector). Assim, são terapeuticamente



utilizáveis para o tratamento de epilepsia, assim como varias doenças relacionados a espasmos da musculatura esquelética e isquemia cerebral (derrame).

A invenção também se refere a composições farmacêuticas contendo compostos de fórmula geral (I) ou seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis como ingredientes, assim à preparação dessas composições.

Para uso terapêutico, os compostos activos de acordo com a invenção são adequadamente formulados em composições farmacêuticas misturando-se com veículos farmacêuticos solidos ou liquidos, inertes, não toxicos e comumente usados e/ou materiais auxiliares para administração enteral ou parenteral. Como veículos, por exemplo, podem-se usar água, gelatina, lactose, amido, pectina, estearato de magnésio, ácido esteárico, talco ou óleos vegetais. Como materiais auxiliares, por exemplo, podem-se empregar preservativos e agentes humectantes, assim como emulsificantes, dispersantes e aromatizantes e tampões.

Com o uso dos veículos e materiais auxiliares acima mencionados, os agentes activos da invenção podem ser transformados nas composições farmacêuticas usuais, por exemplo, composições solidas (como comprimidos, cápsulas, pílulas ou supositórios) ou composições líquidas (como soluções aquosas ou oleosas, suspensões, emulsões ou xaropes), assim como soluções, suspensões ou emulsões injectáveis.

Para fins terapêuticos, a dose diária dos compostos da invenção chega comumente a 0,2-1,5 mg/kg de peso corporal, que é administrada diariamente, opcionalmente dividida em várias doses.

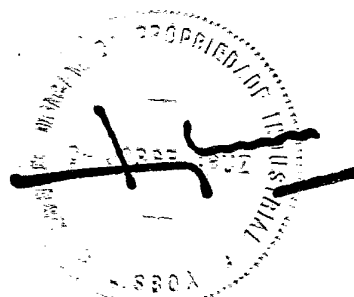
Com base nos factos acima, a presente invenção também apresenta:

- um método de bloqueio de um ou mais receptores de aminoácidos excitadores em mamíferos. Esse método compreende a administração ao mamífero necessitado desse tratamento de uma quantidade farmacologicamente eficaz do composto de fórmula geral (I);

- um método de tratamento de epilepsia em mamíferos. Esse método compreende a administração ao mamífero necessitado desse tratamento de uma quantidade anti-epiléptica do composto de fórmula geral (I);

- um método de tratamento de espasmos da musculatura esquelética em mamíferos. Esse método compreende a administração ao mamífero necessitado desse tratamento de uma quantidade relaxante muscular do composto de fórmula geral (I);

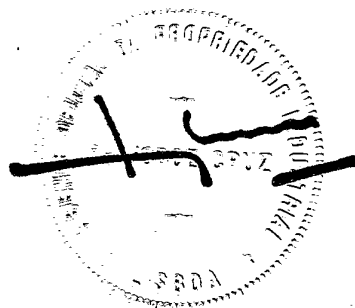
- um método de tratamento de isquemia cerebral (derrame) em mamíferos. Esse método compreende a administração ao mamífero necessitado desse tratamento de uma quantidade farmacologicamente eficaz do composto de fórmula geral (I).



-35-

Os compostos preparados pelo processo da invenção foram identificados por análise elementar, sua pureza e estrutura foram controladas e confirmadas por cromatografia em camada fina, IV, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR e espectrometria de massa.

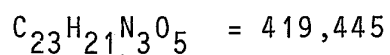
A invenção é ilustrada em detalhes pelos seguintes Exemplos não limitativos.

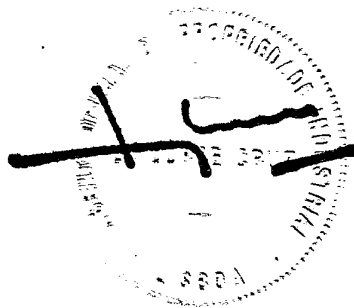


EXEMPLO 1

1-(4-Diacetilaminofenil)-3-acetil-4-metileno-7,8-metilenodioxi-4,5-di-hidro-3H-2,3-benzodiazepina

2,93 g (0,01 mol) de 1-(4-amino-fenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina foram levados ao refluxo com 20 ml de anidrido acetico durante 6 horas. A solução foi evaporada a pressão reduzida, o residuo foi recolhido em 2 x 20 ml de etanol anidrico a solução foi repetidamente evaporada e o residuo resultante de 4,55 g foi submetido a cromatografia em coluna (adsorvente: Kieselgel 60, eluente: acetato de etilo-benzeno 4:1). O produto bruto foi titulado com 20 ml de isopropanol quente para fornecer 1,44 g (34,4%) do produto desejado, p.f. 240-245⁰ (leve decomp.)

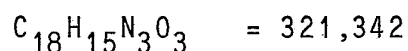




Exemplo 2

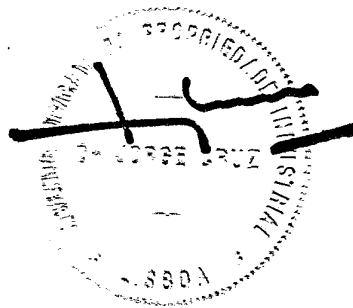
1-(4formilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-5H-2,3-benzodiazepina

3,0 g (10,2 mmoles) de 1-(4-amino-fenil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-5H-2,3-benzodiazepina foram dissolvidos em 160 ml de diclorometano e primeiro 2,75 g (13,3 mmoles) de diciclohexilcarbodiimida, então 0,51 ml (13,3 mmoles) de ácido fórmico 100% foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. A N,N'-diciclohexilureia precipitada foi filtrada, o filtrado foi extraído com 2 x 30 ml de água destilada, a camada orgânica foi seca e evaporada a pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, filtrado e evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi recristalizado em 20 ml de etanol e a 50% para fornecer 2,93 g (89,3%) do produto desejado, p.f. 152-154°C (leve decomp.).



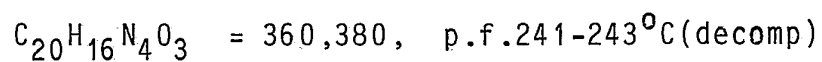
Exemplos 3 a 7

Os compostos dos Exemplos 3 a 7 foram preparados pelo processo descrito no Exemplo 2.



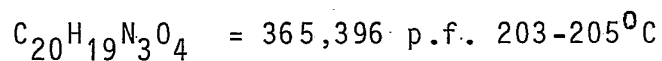
Exemplo 3

1-(4-cianoaminofenil)-4-metil-7,8-metilenoxiodi-5H-2,3-benzodiazepina



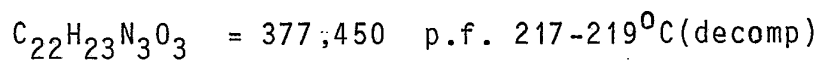
Exemplo 4

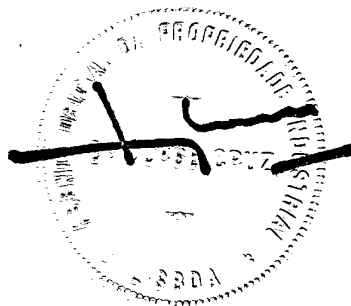
1-(4-metoxiacetilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina



Exemplo 5

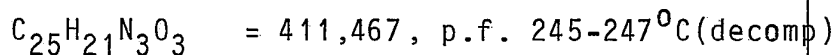
1-(4-valerilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina





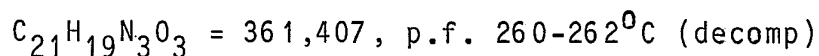
Exemplo 6

1-(4-fenilacetaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina



Exemplo 7

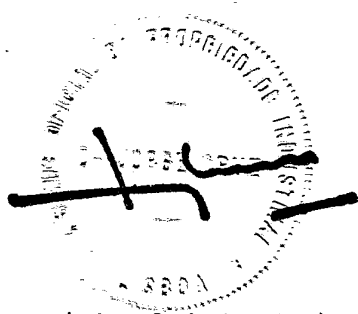
1-(4-ciclopropanocarbonilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina



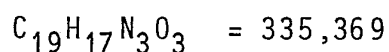
Exemplo 8

1-(4-acetilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina

10 G (34 mmoles) de 1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina foram agitados durante 3 horas com 100 ml de anidrido acetico. Os cristais formados foram filtrados, lavados com 5 x 10 ml de etanol anidrico e secos fornecendo 9,2 g de produto bruto, p.f. 252-254⁰C (decomp.).

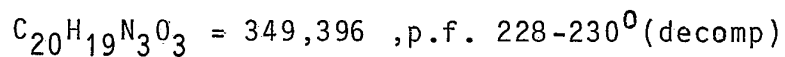


Esse produto foi tratado com 45 ml de etanol a 99,5% quente. Após arrefecimento os cristais foram filtrados, lavados com 3 x 10 ml de etanol e secos para fornecer 8,68 g (76,1%) do produto desejado, p.f. 256-258°C (decomp.)

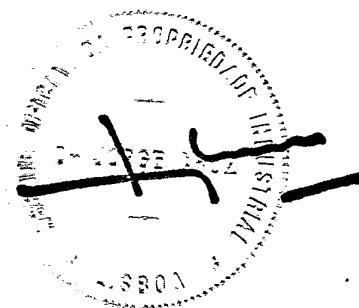


Exemplo 9

1-(4-propionilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina



Foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 8.



Exemplo 10

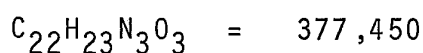
1-(4-pivaloilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina

1,56 ml (11,2 mmoles) de trietil amina e 1,38 ml (11,2 mmoles) de cloreto de pivalóilo foram adicionados a uma solução de 3 g (10,2 mmoles) de 1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina em 160 ml de diclorometano e a mistura de reação foi agitada a 25°C durante uma hora.

O precipitado formado foi filtrado, lavado com 3 x 5 ml de diclorometano, então, com 3x20 ml de água e secado para fornecer 1,59 g de produto puro, p.f. 225-227°C (decomp.).

A outra parte do produto foi isolada da fase organica. O filtrado foi extraído com 3 x20 ml de água, então, com 3 x 15 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 4%, finalmente com 2 x 30 ml de água. A camada orgânica foi subsequentemente secada e evaporada sob pressão reduzida.

O resíduo cristalino foi combinado com o primeiro produto de 1,59 g e posto em suspensão em 20 ml de etanol quente. O produto foi filtrado após arrefecimento, lavado com 3 x 3 ml de etanol e seco para fornecer 3,38 g de (87,8%) do produto puro, p.f. 225-227°C (decomp.)



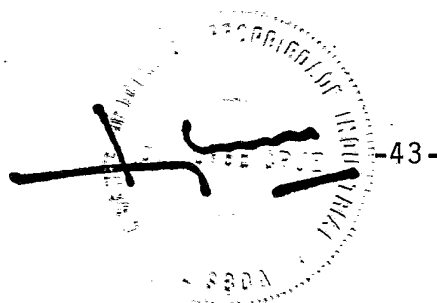


Exemplo 11

1-(4-benzoilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-5H-2,3-benzodiazepina

1,0 ml (15 mmoles) de cloreto de benzoilo e 2,1 ml (15 mmoles) de trietilamina foram adicionados a uma solução de 4 g (13,6 mmoles) de 1-(4-aminofenil)-4(metil-7,8-metilenodioxo-5H-2,3-benzodiazepina em diclorometano e a mistura de reação foi agitada a 25°C durante 24 horas. A solução foi extraída com 3 x 30 ml de água 3 x 20 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio e 4%, e, finalmente, com 2 x 30 ml de água destilada. A camada orgânica foi secada, evaporada sob pressão reduzida, então, o resíduo cristalino foi tratado com 20 ml de etanol quente para se obterem 3,97 g de produto bruto, p.f. 242-243°C. Esse produto bruto foi repetidamente tratado com 20 ml de etanol quente, no dia seguinte foi filtrado e 0-5°C, lavado com 3 x 3 ml de etanol e seco a 100°C para fornecer 3,85 g (71,3%) do produto desejado puro, p.f. 246-247°C (decomp.)



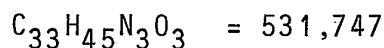


-43-

Exemplo 12

1-(4-palmitoilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina

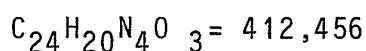
Seguindo-se o processo descrito no Exemplo 11, com recristalização do produto bruto em etanol a 50%, obteve-se o produto desejado puro, p.f. 138-140°C.

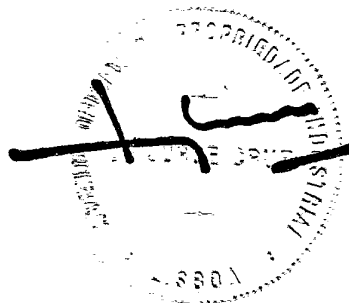


Exemplo 13

1-(4-fenilcarbamoilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina

0,22 ml (2,04 mmoles) de isocianato de fenilo foram adicionados a uma solução de 0,50 g (1,7 mmoles) de 1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina em 4 ml de dimetilformamida e a mistura de reacção foi agitada a 25°C durante uma hora. Então foi diluída, com 20 ml de éter dietílico e filtrada a 5°C. Os cristais foram lavados com 2 x 5 ml de éter dietílico e seco a 60-100°C. Os 0,70 g de resultantes de produto bruto p.f. 239-240°C (sintetizados a 180°C) foram levados ao refluxo em 15 ml de etanol, filtrados após arrefecimento lavados com 3x1 ml de etanol e seco a 100°C para fornecer 0,55 g (78,6%) do produto desejado, p.f. 240-241°C (decomp.)

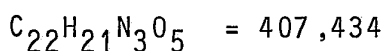




Exemplo 14

1-[4-(4-carboxibutirilamino)-fenil]-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina

Uma solução de 0,50 g (1,7 mmoles) de 1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina em 30 ml de diclorometano anídrico foi agitada com 0,18 g (1,87 mmoles) de anidrido de ácido glutárico a 20-25°C durante 6 horas. No dia seguinte, os cristais formados foram filtrados a 0-5°C, lavados com 3x2 ml de diclorometano e secados a 60-80°C para fornecer 0,60 g (87,0%) do produto desejado puro, p.f. 225-227°C (decomp.)



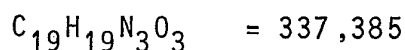
Exemplo 15

1-(4-aminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina

A uma solução de 3,58 g (12,1 mmoles) de 1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina em 100 ml de cloroformio, primeiro 1,68 ml (12,1 mmoles) de trietilamina, então, sob arrefecimento com gelo constante a agitação, 1,15 ml (12,1 mmoles) de anidrido acetico foram adicionados. A agitação continuou durante mais 2 horas, então a solução foi extraída com 3 x 100 ml de água, a camada orgânica foi seca e evaporada sob pressão reduzida. O residuo cristalizado



foi recristalizado em 40 ml de isopropanol para se obterem 3,50 g (85,7%) do produto desejado, p.f. 220-222°C. Após recristalização repetida, o p.f. aumentou para 223-225°C.



Hidrocloreto: $(C_{19}H_{20}N_3O_3)Cl = 373,850$, p.f. 248-252°C (decomp.)

Exemplo 16

1-(4-aminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

A uma suspensão de 1,91 g (5,37 mmoles) de 1-(4-nitrofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina (produto do Exemplo 27) em 40 ml de metanol, cerca de 0,2 g de catalisador de níquel Raney e 1,4 ml (28 mmoles) de hidrato de hidrazina a 100% foram adicionados então a mistura de reação foi agitada a 20-25°C durante uma hora.

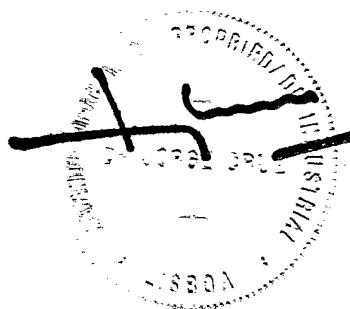
O derivado nitro de partida foi dissolvido em 10-20 minutos. Após filtração, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo cristalino branco foi lavado com 30 ml de água destilada sobre um filtro; foi lavado com 3 x 10 ml de água destilada e seco a 100°C para fornecer 1,50 g de um produto bruto, p.f.

218-220°C. Esse produto bruto foi purificado tratando-se com 12 ml de isopropanol quente. Após arrefecimento, foi filtrado a 5°C, lavado com 3 x 1 ml de isopropanol e seco a 100°C para fornecer 1,40 g (77,35%) de um pó cristalino branco, p.f. 221-223°C. Com base na análise e espectros, é idêntico ao produto do Exemplo 15, obtido por um processo diferente.

Exemplos 17 a 25

O processo descrito no Exemplo 16 foi seguido para a preparação de outras 1-(4-aminofenil)-3R-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepinas de formula geral (I).

Os dados dos produtos preparados são apresentados na Tabela 9.

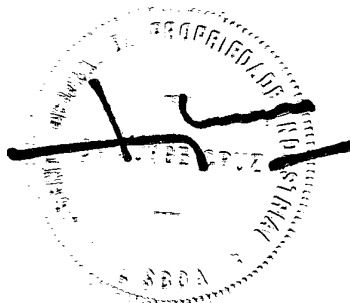
TABELA 9

Produtos de formula geral (I) em que $R_2=CH_3$ e

$$R_1 = R_3 = R_4 = H$$

Exemplo No.	R	p.f. °C
17	trifluoroacetilo	215-217
18	propionilo	211-213
19	Valerilo	178-180
20	Pivaloilo	233-235 (d)
21	Benzoilo	220-222
22	Fenilacetilo	220-221
23	ciclopropilcarbo- nilo	138-140
24	cianoacetilo	123-126
25	metoxiacetilo	125-127

(d) = decomposição



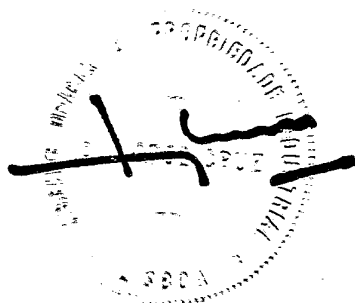
Os novos compostos nitro de formula geral (V), em que R=H ou um grupo acilo, usados na preparação dos produtos dos Exemplos 16 a 25, podem ser preparados por processos descritos nos Exemplos 26 a 36.

Exemplo 26

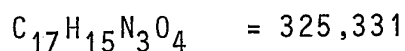
1-(4-nitrofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

A uma suspensão de 5,0 g (15,5 mmoles) de 1-(4-nitrofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-5H-2,3-benzodiazepina conhecida (descrição de patente francesa No.85.09793) em 380 ml de etanol, primeiro 22,5 ml (0,278 mol) de acido cloridrico concentrado foram adicionados com agitação constante, pelo que se formou uma solução em poucos minutos então, 11,5 g (0,3 mol) de boro-hidreto de sodio foram carregados na solução por partes, durante 30 minutos.

A agitação continuou durante 15 minutos, então o precipitado de cor laranja formado foi filtrado e extraído no filtro com 4 x 30 ml de clorofórmio.



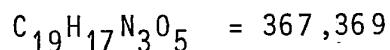
O filtrado de clorofórmio combinado foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo cristalino foi levado a um filtro com 200 ml de água destilada, então, lavado com 3 x 20 ml de água destilada e secado a 80-100°C para fornecer 4,90 g (97,2%) do produto desejado, p.f. 162-164°C.

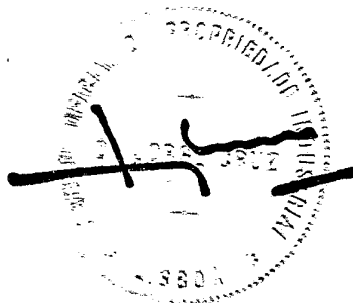


Exemplo 27

1-(4-nitrofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Uma parte de 2,0 g (6,15 mmoles) do produto do Exemplo 26 foi agitada com 10 ml de anidrido acético a 25°C durante 3 horas, então, 50 ml de água destilada foram adicionados e a agitação continuou durante uma hora. O precipitado amarelo formado foi filtrado, lavado com 3 x 10 ml de água destilada e seco a 80-100°C, para se obterem 2,6 g de produto bruto. Após recristalização em 10 ml de etanol, 1,94 g (85,8%) do produto desejado foram obtidos, p.f. 140-142°C.

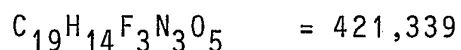


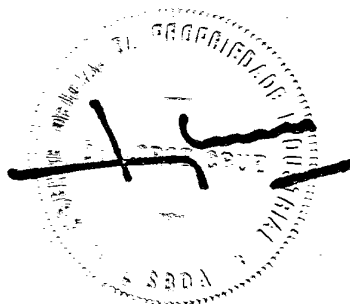


Exemplo 28

1-(4-nitrofenil)-3-trifluoroacetil-4-metil-7,8-metileno-
-dioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

A uma solução de uma parte de 1,5 g (4,61 mmoles) do produto do Exemplo 26 em 30 ml de diclorometano anidro, 0,75 ml (5,3 mmoles) de anidrido de ácido trifluoroacético e 0,75 ml (5,3 mmoles) de trietilamina foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 25°C durante 3 horas. Subsequentemente a mistura foi extraída com 3 x 20 ml de água e a camada orgânica foi seca e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo cristalino foi tratado com 15 ml de etanol quente, arrefecido, filtrado, lavado com 3 x 1 ml de etanol e seco a 80-100°C para fornecer 1,84 g (94,85%) do composto desejado como um produto cristalino amarelo brilhante, p.f. 165-167°C (decomp.)

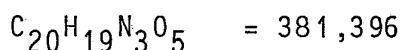




Exemplo 29

1-(4-nitrofenil)-3-propionil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Uma parte de 1,54 g (4,7 mmoles) do produto do Exemplo 26 foi agitada com 8 ml de anidrido de ácido propiônico a 25°C durante 3 horas, então, 30 ml de éter dietílico foram adicionados e a solução foi mantida a 0-5°C, durante uma noite. O precipitado formado foi filtrado, lavado com 3 x 8 ml de éter dietílico e seco para formar, 1,32 g (7,37%) do composto desejado com um produto amarelo claro, p.f. 189-190°C.

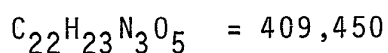


Exemplo 30

1-(4-nitrofenil)-3-valeril-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

A uma solução de uma parte de 2,5 g (7,68 mmoles) do produto do Exemplo 26 em 40 ml de diclorometano anídrico, 4,75 g (23 mmoles) de diciclohexilcarbodiimida e 2,88 g (23 mmoles) de ácido n-valérico foram adicionados e a mistura de reação foi mantida a 25°C sob agitação intermitente durante 24 horas. Então, a N,N'-diciclohexilureia formada como subproduto foi filtrada, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi misturado com 2 x 40 ml de água destilada, decantado e o

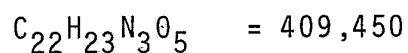
produto húmido foi deixado solidificar sob 50 ml de etanol a 50%. O composto solido foi filtrado, lavado com 2 x 10 ml de etanol a 50% e secado a 80°C. O produto bruto obtido foi recristalizado em 24 ml de etanol e os cristais foram secos a 100°C para fornecer 2,20 (70%) do produto desejado como um pó amarelo, p.f. 145-147°C.

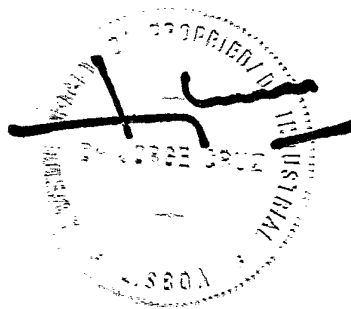


Exemplo 31

1-(4- nitrofenil)-3-pivaloil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

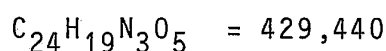
Seguindo-se o processo descrito no Exemplo 28, mas aplicando-se cloreto de pivaloflo, em vez de anidrido de ácido trifluoroacético, 1,68 g (89,4%) do produto desejado foram obtidos p.f. 164-166°C.



Exemplo 32

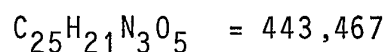
1-(4-nitrofenil)-3-benzoil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Seguindo-se o processo descrito no Exemplo 31, mas usando-se cloreto de benzoílo, como cloreto de acilo, 1,72 g (86,9%) do produto amarelo ocre foram obtidos, p.f. 222-224°C (decomp.)

Exemplo 33

1-(4-nitrofenil)-3-fenilacetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Seguindo-se o processo descrito no Exemplo 30, mas usando-se 50% da quantidade molar calculada de diciclohexilcarbodiimida e ácido fenilacético, obteve-se um produto amarelo brilhante, p.f. 193-195°C.





Exemplos 34 a 36

Os produtos dos Exemplos 34 a 36 foram obtidos seguindo-se o processo descrito no Exemplo 33 e usando-se os respectivos componentes ácidos.

Exemplo 34

1-(4-nitrofenil)-3-ciclopropanocarbonil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina.

P.F. 225-228°C (decomp.)

$C_{21}H_{19}N_3O_5 = 393,407$

Exemplo 35

1-(4-nitrofenil)-3-cianoacetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

P.F. 185-188°C

$C_{20}H_{16}N_4O_5 = 392,380$

Exemplo 36

1-(4-nitrofenil)-3-metoxiacetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-
3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

p.f. 187-189°C

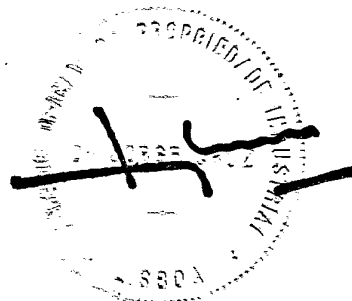
$C_{20}H_{19}N_3O_6 = 397,396$

Exemplo 37

1-(4-nitrofenil)-3-(4-carboxibutiril)-4-metil-7,8-metile-
nodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Usando-se o produto do Exemplo 26 como material de partida e efectuando-se a acilação de acordo com o Exemplo 14 como anidrido de ácido glutárico, finalmente recristalizando o produto bruto com etanol obteve-se o produto desejado puro, p.f. 148-150°C.

$C_{22}H_{21}N_3O_7 = 439,434$



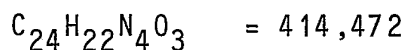
Exemplo 38

1-(4-aminofenil)-3-fenilcarbamoil-4-metil-7,8-metilenodioxi-
-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

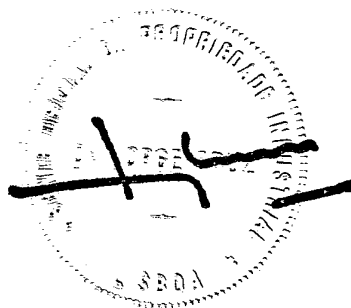
A uma solução de 0,70 g (2,3 mmoles) de 1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina em 10 ml de benzeno anídrico 0,24 ml (2,3-mmoles) de isocianato de fenilo foram adicionados e a mistura da reacção foi levada ao refluxo durante uma hora.

Depois disso, a solução foi evaporada sob pressão reduzida e o residuo amorfo foi misturado com 20 ml de etanol a 50% quente. A suspensão foi arrefecida a 0°C e filtrada para fornecer 0,76 g de um produto bruto, p.f. 190-200°C.

Após recristalização em etanol a 99,5% e titulação com acetato de etilo, o composto desejado se funde a 207-209°C.



A preparação do material de partida deste exemplo foi descrita na descrição da patente hungara No.198.494. Entretanto, o composto também pode ser preparado por um novo método de acordo com o processo do Exemplo 16, usando-se o composto do Exemplo 26 como material de partida, para proporcionar excelentes rendimentos (84%). O produto bruto pode ser recristalizado em etanol a 50%, p.f. 118-120°C.

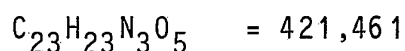


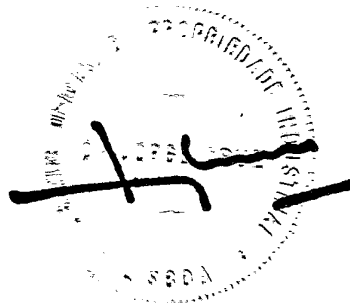
Exemplo 39

1-(4-diacetilaminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina

2,0 g (6,7 mmoles) de 1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina foram levados ao refluxo com 40 ml de anidrido acético durante 3 horas, então, foi evaporado, até secar sob pressão reduzida. O resíduo cristalino foi transferido com 25 ml de água para um filtro e lavado com 5 x 3 ml de água. Após secagem, 2,79 g do derivado triacetil bruto foram obtidos.

Após lavagem com 20 ml de isopropanol e secagem a 100°C, 2,39 g (84,6%) do produto desejado puro foram obtidos, p.f. 224-227°C.





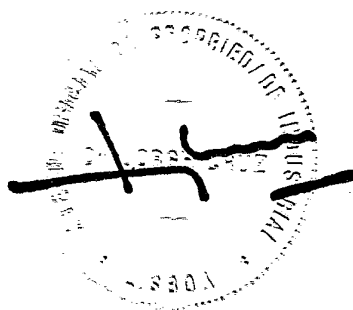
Exemplo 40

N¹-4-(3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepin-1-il)fenil-7-N³-metilureia

0,70 g (2 mmoles) do produto do Exemplo 15 foi dissolvido em benzeno desidratado sobre hidreto de cálcio, 0,3 ml (5 mmoles) de isocianato de metilo foi adicionado e a mistura de reacção foi agitada a 50°C durante 4 horas.

Os cristais foram formados o arrefecimento foram filtrados, lavados com 3 x 3 ml de benzeno, então, titulados com 20 ml de benzeno quente. A mistura quente foi filtrada, o precipitado foi lavado com 3 x 3 ml de benzeno e seco para fornecer 0,65 g (79,6%) do produto desejado p.f. 168-170⁰(decomp).

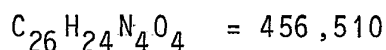




Exemplo 41

N¹-1-(4-(3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepin-1-il)-fenil)-7-N³-fenilureia

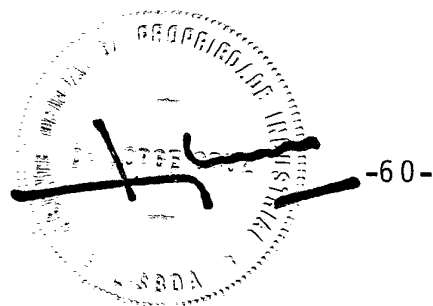
Seguindo-se o processo descrito no Exemplo 40, mas usando-se isocianato de fenilo em vez de isocianato de metilo, levando-se a mistura de reacção ao refluxo durante 10 horas, evaporando-se sob pressão reduzida, então, pondo-se o resíduo em suspensão primeiro em 50 ml de éter dietílico, então, em 15 ml de acetato de etilo, 0,69 g (75,7%) do produto desejado foram obtidos p.f. 184-186°C. (decomp).



Exemplo 42

1-(4-acetilaminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

1,3 g (4,4 mmoles) de 1-(4-amino-fenil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina foram agitados a 20-25°C com 5 ml de anidrido acético durante uma hora, então, a solução amarela foi vertida em 100 g de água gelada e agitada até que a decomposição do anidrido em excesso estivesse completa.



O precipitado formado foi filtrado lavado com 3 x 10 ml de água destilada e secado para fornecer 1,6 g do produto bruto.

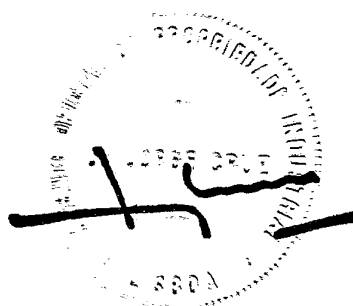
Após recristalização em 20 ml de benzeno, 1,50 g (89,85%) do produto desejado foram obtidos, p.f. 158-160°C (decomp.)



Exemplo 43

1-(4-formilaminofenil)-3-formil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

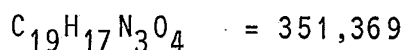
A 6,0 ml (0,104 mol) de anidrido acético, 3,0 ml (0,08 mol) de ácido fórmico a 100% foram adicionados gota a gota a 0°C durante 5 minutos, com agitação constante. A agitação continuou a 50°C durante 15 minutos. Depois disso, a 1 g (3,3 mmoles) de 1-(4-amino-fenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina, foi adicionado ao anidrido misto assim preparado.



-61-

A mistura de reacção foi agitada a 25°C durante 1,5 horas, então, vertida, em água gelada, o precipitado formado foi filtrado, lavado com 4 x 5 ml de água destilada e secado a 80°C para fornecer 0,80 g de produto bruto.

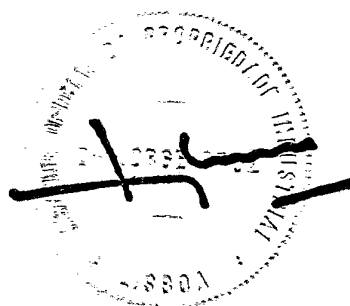
Após cristalização em 3 ml de acetato de etilo, 0,65 g (56,2%) do produto desejado foi obtido, p.f. 193-195°C.



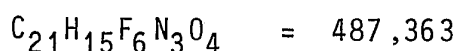
Exemplo 44

1-(4-trifluoroacetilaminofenil)-3-trifluoroacetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

1,48 g (5 mmoles) de 1-(4-amino-fenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina foram dissolvidos em 30 ml de cloroformio anidro, então, 2,1 ml (15 mmoles) de trietilamina e, a 20-25°C 2,12 ml (15 mmoles) de anidrido trifluoroacético foram adicionados e a mistura de reacção foi agitada durante 2,5 horas, então, extraído primeiro com 2 x 30 ml de água e, depois disso, com 20 ml de ácido clorídrico a 5%.



A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, evaporada sob pressão reduzida e o resíduo amorfo foi recristalizado em 10 ml de etanol a 70% para fornecer 1,41 g (57,9%) do derivado diacil desejado p.f. 177-178°C.

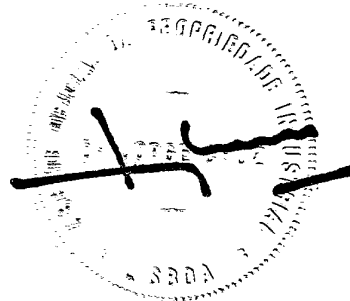


Exemplo 45

1-(4-propionilaminofenil)-3-propionil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

O processo descrito no Exemplo 44 foi seguido, excepto que se usaram 11,2 mmoles tanto de trietilamina, quanto de anidrido de ácido propiônico e o resíduo cristalino foi recristalizado primeiro em 15 ml de etanol a 50%, então, em 11,5 ml de etanol a 99%, para fornecer 2,48 g (60,9%) do produto desejado, p.f. 152-154°C.





Exemplo 46 a 65

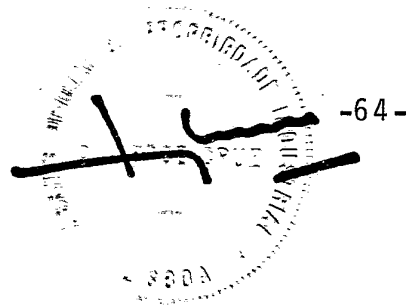
Outros derivados diacilo de fórmula geral (I), em que R = grupo acilo, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = CH_3$ e R^4 = grupo acila, em que R e R^4 são iguais ou diferentes, estão presentes na Tabela 10. Esses compostos foram preparados parcialmente a partir dos compostos de fórmula geral (III); em que $R = R^1 = R^3 = H$ e R^4 = grupo acilo; e parcialmente a partir de novos compostos de fórmula geral (I), em que R = grupo acilo, $R^1 = R^3 = R^4 = H$ e $R^2 = CH_3$, de acordo com processos definidos nos exemplos precedentes

A preparação de substâncias de partida de fórmula geral (III), em que $R = R^1 = R^3 = H$ e R^4 = grupo acilo é ilustrada em detalhes abaixo com o derivado com grupo acetilo como R^4 :

1-(4-acetilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Metodo A)

A uma solução contendo 6,0 g (20 mmoles) de 1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina em 30 ml de acetato de etilo, 1,38 ml (21 mmoles) de ácido metanossulfônico foram adicionados.



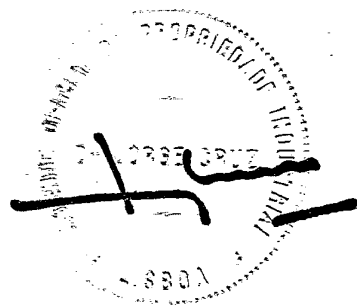
O precipitado cristalino foi filtrado e lavado com 5 x 5 ml de acetato de etilo. O peso seco do produto era de 7,37 g, p.f. sinterizava a 190°C e se decompunha fracamente a 210-212°C.

O sal metanossulfonato assim obtido da substância de partida foi acetilado da seguinte maneira:

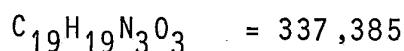
7,37 g do sal em pó foram postos em suspensão em 110 ml de anidrido acetico, a suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, então, o precipitado cristalino foi filtrado, lavado com 5 x 10 ml de acetato de etilo e seco para fornecer 6,54 g de sal metanossulfonato de composto alvô, p.f. 240-241°C (com decomposição.).

A base foi libertada do sal metanossulfonato do composto alvô, por exemplo, da seguinte maneira: 6,54 g de sal foram dissolvidos em 90 ml de água, a solução foi clarificada com carvão vegetal, então, 3,6 g de hidrogênio carbonato de sodio foi adicionados por partes à solução clara.

O precipitado foram filtrado, lavado com 5 x 10 ml de água e seco para se obterem 5,54 g de produto bruto. Após recristalização em 130 ml de isopropanol 3,11 g (rendimento de 46%) de produto foram obtidos, p.f. 221-223°C (fraca decomposição), cujo ponto de fusão aumentou para 223-225°C após digestão com 15 ml de benzeno quente.



-65-



O sal hidrocloreto se decompunha a 262-264°C.

Método B)

Após dissolver 15,0 g (44,7 mmoles) de 1-(4-acetilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina em 150 ml de piridina sob aquecimento moderado, 10,2 g (0,269 mol) de borohidreto de sodio foram adicionados e a mistura foi agitada em um banho de óleo a uma temperatura de 100°C durante 5 horas. Então, a mistura de reacção foi arrefecida a cerca de 25°C, 150 ml de água foram adicionados gota a gota sob agitação continua durante 20 minutos, depois disso, uma mistura contendo 180 ml de ácido clorídrico, concentrado e 265 ml de água foram adicionados com arrefecimento em água gelada. Formou-se uma suspensão amarelada. O precipitado foi filtrado, lavado com 5 x 20 ml de água e seca para fornecer 15,2 g de sal, p.f. acima de 250°C.

Para libertar a base, esse sal foi posto em suspensão em 150 ml de etanol a 50% e, então, 5,7 g de hidrogénio carbonato de sodio foram adicionados por partes enquanto se agitava. A suspensão assim formada foi filtrada após 30 minutos, sucessivamente lavada com 3 X 10 ml de etanol a 50%, 5 x 20 ml de água, finalmente com 20 ml de etanol a 50% e seca para se obterem 10,95 g de um produto bruto, p.f. 218-220°C (fraca decomposição).



Após digestão desse produto bruto com 50 ml de isopropanol quente, e, então, com 100 ml de etanol a 99,5% quente, 8,63 g (57,2%) do composto desejado foram obtidos, p.f. 220-222°C (fraca decomposição).

As características físicas das outras 1-(4-acilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepinas são as seguintes:

<u>Análogo R⁴</u>	<u>P.F. °C</u>
Propionil:	237-239
Benzoil:	247-248 (decomp)
fenilacetyl:	213-215 (decomp.)
pivaloil:	132-135 (decomp.)

TABELA 10

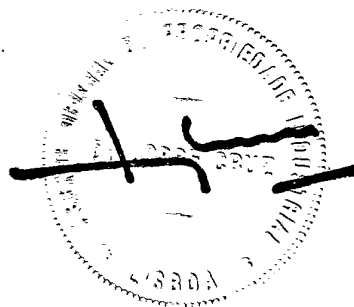
Compostos de fórmula geral (I), em que $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = CH_3$, R e R^4 são grupos acila

Exemplo nº	R	R^4	Material de Partida		Processo do		Ponto de fu- são °C
			Exemplo nº	Exemplo nº	Exemplo nº	Exemplo nº	
46	$COCH_3$	CHO	15 (16)		2, 30		142-144
47	$COCF_3$	$COCH_3$	(III), $R^4 = COCH_3$		28, 44		212-214
48	$COCH_3$	COC_2H_5	15 (16)		28, 44		155-157
49	COC_2H_5	$COCH_3$	(III), $R^4 = COCH_3$		28, 44		168-170
50	$COCH_3$	$CO-C(CH_3)_3$	15 (16)		31		201-203
51	$CO-C(CH_3)_3$	$COCH_3$	(III), $R^4 = COCH_3$		31		138-140
52	$COCH_3$	$CO-CH_2-OCH_3$	15 (16)		2, 30		118-120
53	$CO-CH_2-OCH_3$	$COCH_3$	(III), $R^4 = COCH_3$		2, 30		136-138 (d)
54	$COCH_3$	$CO-CH_2-CN$	15 (16)		2, 30		149-151 (d)
55	$CO-CH_2-CN$	$COCH_3$	(III), $R^4 = COCH_3$		2, 30		128-130 (d)
56	$CO-C_6H_5$	$COCH_3$	(III), $R^4 = COCH_3$		31		154-156
57	$COCH_3$	$CO-C_6H_5$	15 (16)		31		214-216
58	$CO-(CH_2)_3-COOH$	$COCH_3$	(III), $R^4 = COCH_3$		14		172-174

TABELA 10 (CONT)

Exemplo nº	R	R ⁴	Material de Partida		Processo do		Ponto de fu-	
			Exemplo nº		Exemplo nº		são	°C
59	COCH ₃	CO-(CH ₂) ₃ -COOH	15 (16)		14		210-212	(d)
60	CHO	COC ₂ H ₅	(III), R ⁴ = COC ₂ H ₅		2		185-187	
61	CHO	CO-C(CH ₃) ₃	(III), R ⁴ = CO-C(CH ₃) ₃		2		220-221	(d)
62	COCH ₃	COCF ₃	15 (16)		28		150-152	(d)
63	CHO	CO-C ₆ H ₅	(III), R ⁴ = CO-C ₆ H ₅		2		202-203	(d)
64	COCH ₃	CO-CH ₂ -C ₆ H ₅	(III), R ⁴ = CO-CH ₂ -C ₆ H ₅		2		135-137	
65	COC ₂ H ₅	CHO	18		2		140-141	(d)

(d) = decomposição.



Exemplo 66

1-(4-glicilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina

A uma suspensão de 2,89 g (5,97 mmoles) de 1-(4-ftaloilglicilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina (Exemplo 79) em 50 ml de metanol 0,6 ml (11,9 mmoles) de hidrato de hidrazina a 100% foram adicionados e a mistura foi levada ao refluxo durante 2 horas. A mistura de reacção foi arrefecida, evaporada sob pressão reduzida, o resíduo parcialmente cristalino foi misturado com 40 ml de diclorometano, filtrado e o sub-produto foi lavado com 2 x 10 ml de diclorometano. A solução foi extraída com 3 x 15 ml de ácido clorídrico a 5%, a camada aquosa foi alcalinizada com 24 ml de hidróxido de sódio aquoso a 10%, o precipitado formado foi filtrado, lavado com 3 x 10 ml de água destilada e seca a 100°C para se obterem 1,67 g de produto bruto.

Apos recristalização em 73 ml de etanol, 1,50 g (71,8%) do produto desejado foram obtidas, p.f. 223-225°C.





Exemplos 67 a 78

Outros compostos de formula geral (I), em que $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, e alguns de seus sais de adição de ácido, preparados pelo processo do Exemplo 66, são apresentados na Tabela 11.

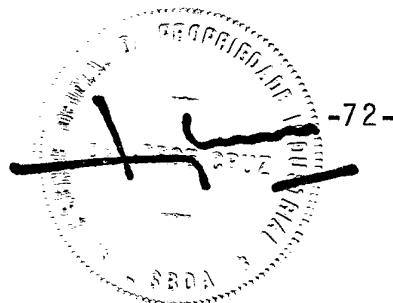
Os sais foram preparados por métodos conhecidos.

TABELA 11

Exemplo nº	R	R ¹	R ⁴	Ex. nº de Material de Partida	Ponto de Fusão °C (sal)
67	-	-	CO-(CH ₂) ₃ -NH ₂	80	198-200 (d)
68	-	-	DL-CO-CH(CH ₃)-NH ₂	81	155-157 (d)
69	-	-	DL-CO-CH(CH ₃)-NH ₂	68	217-219 (d) (H-Fu)
70	CO-CH ₂ -NH ₂	H	H	82	150-155
71	CO-CH ₂ -NH ₂	H	H	70	190-193 (d) (H-Fu)
72	DL-CO-CH(CH ₃)-NH ₂	H	H	84	193-195
73	COCH ₃	H	CO-CH ₂ -NH ₂	88	[H-Fu 210-213 (d)] 210-211 (d) (HCl) [base 230-232 (d)]
74	CO-CH ₂ -CH ₂	H	COCH ₃	89	210-212 (d)
75	CO-(CH ₂) ₃ -NH ₂	H	COCH ₃	90	154-156 (d) (Fu)
76	(H-Fu), COCH ₃	H	DL-CO-CH(CH ₃)-NH ₂	91	222-223 (d) (H-Fu)
77	DL-CO-CH(CH ₃)-NH ₂	H	COCH ₃	92	218-220 (d)
78	CO-CH ₂ -NH ₂	H	CO-CH ₂ -NH ₂	93	202-204 (d)

Notas: H-Fu = hidrogênio fumarato (H-fumarato), Fu = fumarato

Os produtos dos Exemplos 70 a 72 foram preparados a partir das substâncias de partida correspondentes em duas etapas, seguindo-se primeiro o Exemplo 66 e, então o Exemplo 16.



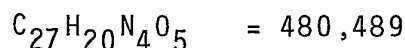
Exemplo 79

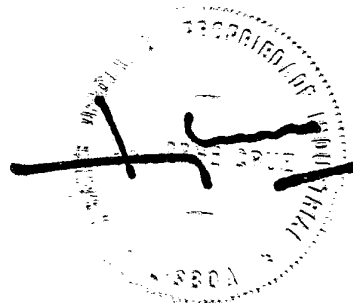
1-[4-(N-ftaloilglicilamino)fenil]-4-metil-7,8-metilenodioxo-5H-2,3-benzodiazepina

A uma solução de 2,0 g (6,88 mmoles) de 1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-5H-2,3-benzodiazepina em diclorometano, 1,84 g (8,94 mmoles) de diciclohexilcarbodiimida e 1,84 g (8,94 mmoles) de ácido ftalimidoacético em pó foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 25°C durante 8 horas, então, deixada em repouso a 0-5°C, durante uma noite.

O precipitado formado foi filtrado lavado com 3 x 3 ml de diclorometano e secado a 60-80°C, para resultar em 5 g de um produto consistindo em uma mistura do produto alvo e N,N'-diciclohexilureia, um subproduto.

Essa mistura foi purificada levando-se ao refluxo com 210 ml de etanol durante 30 minutos, filtrando-se a mistura quente e lavando-se com 2 x 10 ml de etanol quente, secando-se, depois disso, a 100°C. para se obterem 2,42 g (73,3%) do produto desejado, p.f. 266-268°C. (decomp.)





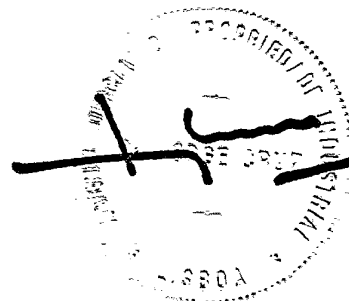
Exemplo 80

1-[4-(N-ftaloil-gama-aminobutirilamino)fenil]-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina

Seguindo-se o processo descrito no Exemplo 79, mas usando-se ácido gama-ftalimidobutírico, obtiveram-se 3,8 g de uma mistura, que foram combinados com o licor mãe de diclorometano, previamente extraído com 2 x 40 ml de uma solução aquosa de carbono de sodio a 10%.

Após evaporação sob pressão reduzida, o residuo foi submetido a cromatografia em coluna (adsorvente: Kieselgel 60 (0,063-2 mm), eluente: acetato de etilo-metanol 4:17. O residuo de evaporação foi titulado com 10 ml de etanol quente, resfriado, filtrado, lavado com 3 x 1 ml de etanol e seco para fronecer 3,12 g (90%) do produto desejado, p.f. 233-235°C. (decomp.)



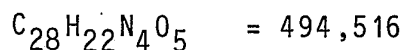


Exemplo 81

1-[4-(N-ftaloil-DL-alanilamino)fenil]-4-metil-7,8-metile-
nodioxi-5H-2,3-benzodiazepina

O processo descrito no Exemplo 79 foi seguido, excepto que se usou N-ftaloil-DL-alanina (ácido DL-2-ftalimidopropiônico). Após filtração do pouco precipitado formado, o filtrado foi evaporado, o resíduo foi misturado com 15 ml de diclorometano, cuidadosamente filtrado e a solução clara obtida foi repetidamente evaporada.

A purificação do resíduo foi conseguida levando-se ao refluxo com 60 ml de acetato de etilo. A formação de cristais já havia sido iniciada na solução quente. Os cristais foram filtrados a 0-5°C, o pó cristalino quase branco foi lavado com 3 x 3 ml de acetato de etilo e seco a 100°C para fornecer 2,75 g (80,95%) do produto desejado, p.f. 243-245°C (decomp).





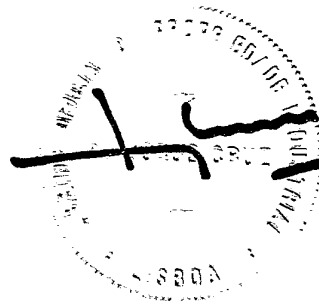
Exemplo 82

1-(4-nitrofenil)-3-glicil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

O processo descrito no Exemplo 66 foi seguido usando-se o composto preparado de acordo com o Exemplo 85 como material de partida, mas a solução de diclorometano foi extraída apenas 3 x 20 ml de água destilada e a camada orgânica foi evaporada sob pressão reduzida.

O resíduo cristalino foi purificado por suspensão em 7 ml de etanol, para fornecer o produto desejado puro, em um rendimento de 86,1 % p.f. 201-203°C (decomp.)





Exemplo 83

1-(4-nitrofênil)-3-(gama-aminobutiril)-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Seguindo-se o processo descrito no Exemplo 82 e usando-se o composto preparado de acordo com o Exemplo 86 como material de partida, obteve-se um produto contendo solvente de cristal, em um rendimento de 89,4%, p.f. 110-112°C (recristalizado em etanol a 50%).



Exemplo 84

1-(4-nitrofênil)-3-(DL-alanil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Seguindo-se o processo descrito no Exemplo 82 e usando-se o composto preparado de acordo com o Exemplo 87, obteve-se o composto desejado, p.f. 220-221°C (decomp.)



Exemplo 85 a 87

Os novos intermediários empregados nos Exemplos 82 a 84 como materiais de partida foram preparados a partir do composto preparado de acordo com o Exemplo 26 pelo processo do Exemplo 81.

Exemplo 85

1-(4-nitrofenil)-3-(N-ftaloilglicil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Rendimento: 93,3%, p.f. 173-174°C (decomp.)

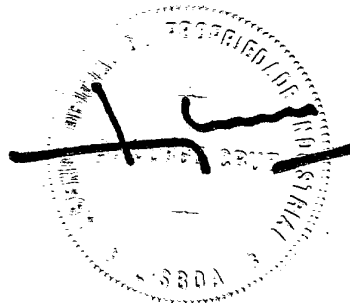
$C_{27}H_{20}N_4O_8 = 512,489$

Exemplo 86

1-(4-nitrofenil)-3-(N-ftaloil-gama-aminobutiril)-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

p.f. 218-220°C

$C_{29}H_{24}N_4O_7 = 540,543$



Exemplo 87

1-(4-nitrofenil)-3-(N-ftaloil-DL-alanil)-4-metil-7,8-metilenodioxido-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

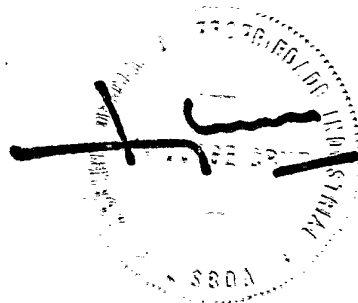
p.f. 210-212°C

$C_{28}H_{22}N_4O_7$ = 526,516

Exemplos 88 a 94

Os intermediários de formula geral (I) em que R e/ou R⁴ representam um grupo acilo C₁₋₆ substituídos por um grupo ftalimido, são requeridos para a preparação de compostos obtidos usando-se os processos dos Exemplos 73 a 78, resúmidos na Tabela 12.

Foram preparados a partir do composto do Exemplo 15 (16) ou a partir de um composto de formula geral (III), em que R⁴ é hidrogênio (veja descrição de patente U.S. No.4.835.152), ou a partir de 1-(4-acetilamino-fenil)-4-metil-7,8-metilenodioxido-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina acima descrita (antes da Tabela 10), seguindo-se o processo do Exemplo 81.



Evidentemente, no Exemplo 93, tem de se usar o dobro de quantidade de ftaloilglicina e diciclohexilcarbodiimida.

Assim, a Tabela 12 relaciona novos compostos de fórmula geral (I), em que R e R⁴ são grupos acilo, R¹ = R³ = H e R² = CH₃.

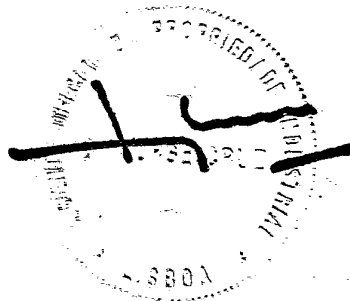
TABELA 12

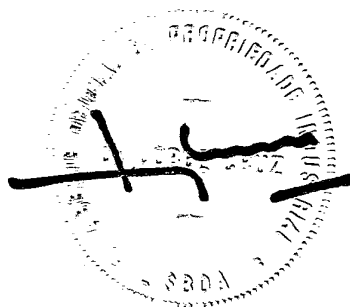
Exemplo no	R	R ⁴	Ponto de Fusão °C
88	COCH ₃	CO-CH ₂ -N(CO) ₂ C ₆ H ₄	314-316 (d)
89	CO-CH ₂ -N(CO) ₂ C ₆ H ₄	COCH ₃	204-206 (d)
90	CO-(CH ₂) ₃ -N(CO) ₂ C ₆ H ₄	COCH ₃	150-152
91	COCH ₃	DL-CO-CH(CH ₃)-N(CO) ₂ C ₆ H ₄	264-266 (d)
92	DL-CO-CH(CH ₃)-N(CO) ₂ C ₆ H ₄	COCH ₃	245-248
93	CO-CH ₂ -N(CO) ₂ C ₆ H ₄	CO-CH ₂ -N(CO) ₂ H ₄	230-232 (d)
94	COCH ₃	CO-(CH ₂) ₃ -N(CO) ₂ C ₆ H ₄	173-175

(CO)₂C₆H₄ = ftaloílo;

N(CO)₂C₆H₄ = ftalimido;

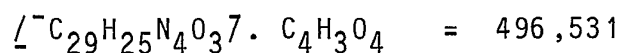
(d) = decomposição.



Exemplo 95

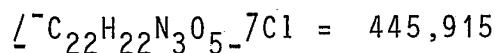
Hidrogenio fumarato de 1-(4-aminofenil)-3-(gama-aminobutiril)-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

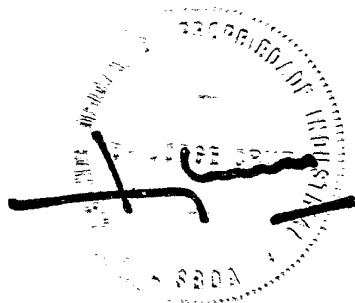
Foi preparado a partir do composto do Exemplo 83, seguindo-se o Exemplo 16, p.f. 150-152°C (decomp.).

Exemplo 96

Hidrocloreto de 1-(4-aminofenil)-3-(4-carboxibutiril)-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Foi obtido a partir de composto de Exemplo 37, de acordo com o Exemplo 16, p.f. 224-226°C (decomp.)

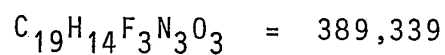




Exemplo 97

1-(4-trifluoroacetilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-
-5H-2,3-benzodiazepina

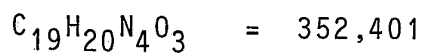
Foi preparada seguindo-se o Exemplo
2, p.f. 258-260°C (decomp)



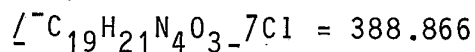
Exemplo 98

1-(4-aminofenil)-3-metilcarbamoil-4-metil-7,8-metilenodioxi-
-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

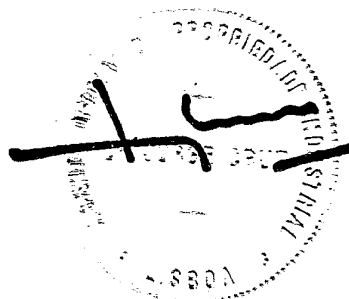
Foi preparado a partir de 1-(4-ni-
trofenil)-3-metilcarbamoil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-
-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina, de acordo com o Exemplo
16, p.f. 199-201°C.



Hidrocloreto, p.f. 219-221°C (decomp.)

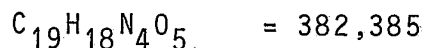


O composto nitro de partida foi
preparado da seguinte maneira:



1,1 ml (18,4 mmoles) de isocianato de metilo foram adicionados a 3,0 g (9,22 mmoles) de 1-(4-nitrofenil)-4-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina (veja Exemplo 26) dissolvido em 60 ml de diclorometano e agitado durante 24 horas, então, evaporado sob pressão reduzida.

O residuo cristalino foi titulado com 30 ml de etanol quente de 80 a 100°C, para se obterem 3,35 g (95%) do produto desejado de cor amarelo limão, p.f. 238-240°C. (decomp.)



Exemplo 99

1-(4-aminofenil)-3-(1-pirrolidinoacetil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

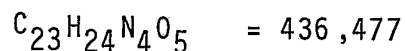
Foi obtido a partir de 1-(4-nitrofenil)-3-(1-pirrolidino-acetil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina seguindo-se o Exemplo 16, p.f. 212-214°C.





-84-

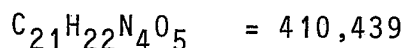
A substância de partida foi obtida a partir de 1-(4-nitrofenil)-3-cloroacetil-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina (veja Exemplo 116) de acordo com o Exemplo 102, p.f. 189-190°C (decomp.)



Exemplo 100

Hidrogenio fumarato de 1-(4-aminofenil)-3-(N,N-dimetilglicil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

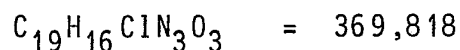
Foi preparado a partir de 1-(4-nitrofenil)-3-cloroacetil-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina de acordo com o processo descrito no Exemplo 103, p.f. 158-160°C



Exemplo 101

1-(4-cloroacetilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-
-2,3-benzodiazepina

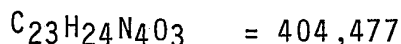
Foi preparado de acordo com o Exem-
plo 2, excepto que se usou ácido cloroacético, p.f. 209-
-214°C (carbonização).

Exemplo 102

1-[4-(1-pirrolidinoacetilamino)fenil]-4-metil-7,8-metile-
nodioxi-5H-2,3-benzodiazepina

0,71 ml (8,53 mmoles) de pirrolidi-
na foi adicionado a uma suspensão de 1,5 g (406 mmoles)
de 1-(4-cloroacetilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H
-2,3-benzodiazepina em 60 ml de etanol e a mistura de
reação foi levada ao refluxo durante 4 horas, então, eva-
porada sob pressão reduzida.

O resíduo foi tratado com água
para fornecer um produto bruto (1,49 g), p.f. 186-188°C.
Após recristalização em 12 ml de etanol, 1,22 g (74,4%)
do produto desejado foram obtidos, p.f. 210-212°C.



Exemplo 103

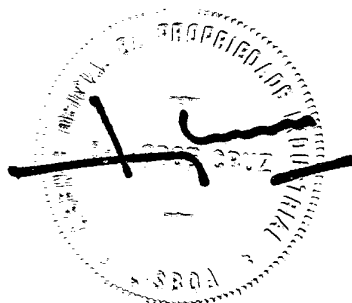
1-[4-(N,N-dimetilglicilamino)fenil]-7,8-metilenodioxo-5H-2,3-benzodiazepina

Após adicionar 0,66 g (8,12 mmoles) de hidrocloreto de dimetilamina e 1,86 ml (13,4 mmoles) de trietilamina a uma suspensão de 1,5 g (4,06 mmoles) de 1-(4-cloroacetilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-5H-2,3-benzodiazepina em 60 ml de etanol, a mistura de reação foi levada ao refluxo durante 8 horas, então evaporada.

O resíduo foi dissolvido em 30 ml de diclorometano, lavado com 20 ml de solução de NaOH a 4%, então, 2 x 20 ml de água destilada, seco e evaporado sob pressão reduzida. Após tratamento com água, o resíduo cristalino foi filtrado para fornecer 1,27 g do produto bruto, p.f. 211-213°C.

Após recristalização em 10 ml de etanol, 1,1 g (71,4%) de produto desejado foram obtidos p.f. 213-215°C.





Exemplo 104

1-(4-metilcarbamoilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina

0,8 ml (13,4 mmoles) de isocianato de metilo foram adicionados a uma solução contendo 1,0 g (3,41 mmoles) de 1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-5H-2,3-benzodiazepina em 8 ml de dimetilformamida (DMF), então, a mistura de reacção foi agitada a 25°C durante 24 horas.

Após diluição com 80 ml de água, filtração a 5°C e secagem de 60 a 100°C, 1,06 g do produto bruto, p.f. 204-207°C (sinterizado a 160°C) foram obtidos, que, quando recristalizados em 5 ml de etanol, forneceram 0,85 g (71,4%) do produto desejado, p.f. 223-224°C (decomp.).



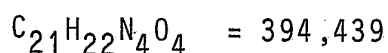


Exemplo 105

1-(4-acetilaminofenil)-3-metilcarbamoil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Foi preparada a partir de 1-(4-aminofenil)-3-metilcarbamoil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina usando-se o processo do Exemplo 42.

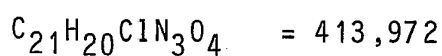
O produto bruto foi recristalizado em acetato de etilo, para fornecer 71,4% do produto desejado, p.f. 150-152°C.

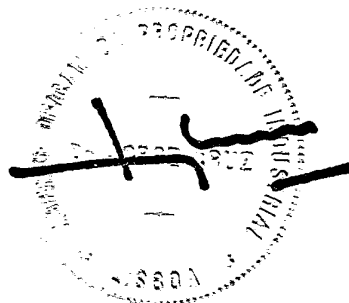


Exemplo 106

1-(4-cloroacetilaminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Foi preparada a partir de 1-(4-aminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina usando-se o processo do Exemplo 2, p.f. 139-140°C.

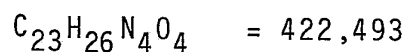




Exemplo 107

1-[4-(N,N-dimetilglicilamino)fenil]-3-acetil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Foi preparada a partir do produto do Exemplo precedente usando-se o processo descrito no Exemplo 103, p.f. 203-208°C.

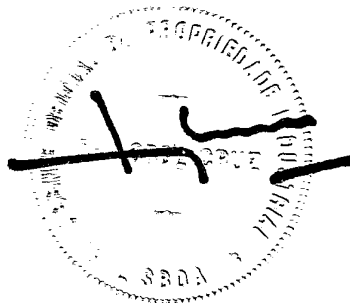


Exemplo 108

1-[4-(N,N-diethylglicilamino)fenil]-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Foi preparada a partir de 1-(4-cloroacetilaminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina usando-se o processo do Exemplo 102, p.f. 175-176°C.





Exemplo 109

Hidrogenio fumarato de 1-4-(1-pirrolidinoacetilamino)fe-
nil-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-
-2,3-benzodiazepina

Foi preparado a partir de 1-(4-cloro-
acetilaminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-
-hidro-5H-2,3-benzodiazepina usando-se o processo do Exem-
plo 2 e isolado na forma de hidrogenio fumarato, p.f.
181-183°C. (decomp.)

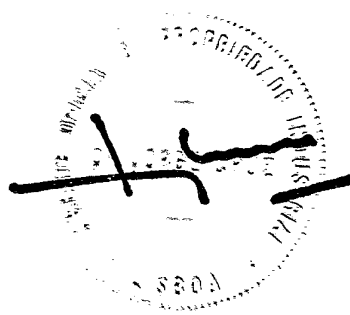
$$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 7 \cdot \text{C}_4\text{H}_3\text{O}_4 = 564,607$$

Exemplo 110

1-(4-acetilaminofenil)-3-cloroacetil-4-metil-7,8-metileno-
dioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Foi preparada a partir do composto
de formula geral (III), em que $R^4 = \text{COCH}_3$, usando-se o
processo do Exemplo 2, e ácido cloroacético, em vez de ácido
formico, p.f. 138-140°C.

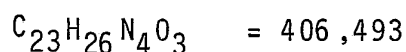
$$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4 = 413,973$$



Exemplo 111

1-(4-(N,N-dietilglicilamino)fenil)-7,8-metilenodioxo-5H-2,3-benzodiazepina

Foi preparada a partir de 1-(4-clo-roacetilaminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxo-5H-2,3-benzo-diazepina usando-se o processo do Exemplo 102, excepto que se usou dimetilamina em vez de pirrolidina, p.f. 157-158°C

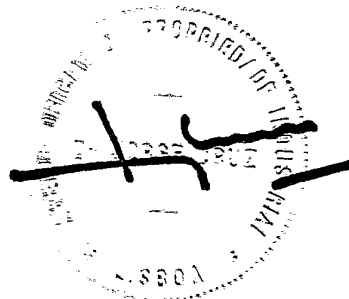


Exemplo 112

1-(4-acetilaminofenil)-3-ciclopropanocarbonil-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Foi preparada a partir de 1-(4-ami-nofenil)-3-ciclopropanocarbonil-4-metil-7,8-metilenodioxo-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina usando-se o processo do Exemplo 42, p.f. 242-243°C.





Exemplo-113

N¹-[4-(3-metilcarbamoil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-
-hidro-5H-2,3-benzodiazepin-1-il)fenil]-N³-metilureia

Após adicionar 0,5 ml (8,5 mmoles) de isocianato de metil, a 0,6 g (1,7 mmoles) de 1-(4-amino-fenil)-3-metilcarbamoil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina (veja Exemplo 98) dissolvidos em 45 ml de diclorometano anidro, a mistura de reacção foi agitada a 25°C durante 6 dias.

Então, o precipitado cristalino foi filtrado, lavado com 3 x 2 ml de diclorometano e seco de 60 a 80°C para se obterem 0,55 g (79,7%) de produto dese-
jado puro, p.f. 181-183°C.



Exemplo 114

1-(4aminofenil)-3-n-butilcarbamoil-4-metil-7,8-metileno-
-dioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Foi preparada a partir de 1-(4-ni-
trofenil)-3-n-butilcarbamoil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-
-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina, p.f. 173-175°C





A substância de partida foi preparada conforme descrito para a substância de partida do Exemplo 98, excepto que se usou isocianato de n-butilo, em vez de isocianato de metilo, e a mistura de reacção foi agitada durante 5 dias a 25°C , p.f. 176-178°C.



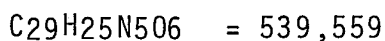
Exemplo 115

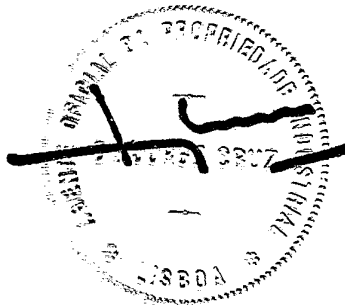
1-(4-Glicilaminofenil)-3-metilcarbamoil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

Foi preparada a partir de 1-(4-N-ftaloilglicilamino)fenil-3-metilcarbamoil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina usando-se o processo do Exemplo 66, conforme modificado no Exemplo 82, p.f. 163-165°C.



A substância de partida foi preparada a partir de 1-(4-aminofenil)-3-metilcarbamoil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina (veja Exemplo 98), de acordo com o Exemplo 79, p.f. 270-271°C (decomp.).





Exemplo 116

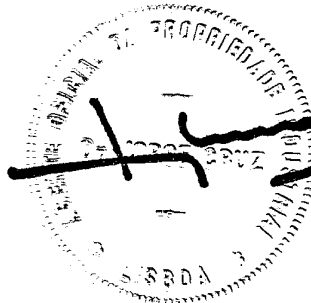
1-(4-aminofenil)-3-(N-metilglicil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

1,03 g (15,3 mmoles) de hidrocloreto de metilamina e 2,64 ml (18,3 mmoles) de trietilamina foram adicionados a uma suspensão contendo 1,23 g (3,06 mmoles) de 1-(4-nitrofenil)-3-cloroacetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina em 140 ml de etanol e a mistura de reacção foi levada ao refluxo durante 10 horas, então, evaporada sob pressão reduzida.

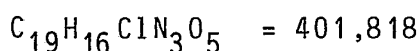
O residuo foi dissolvido em 30 ml de clorofórmio, lavado com 20 ml de solução de NaOH a 4%, 2 x 20 ml de água, seca e evaporado sob pressão reduzida. O residuo foi reduzido de acordo com o processo do Exemplo 16 e o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (adsorvente: Kieselgel 60, eluente: metanol-benzeno 4:1).

O produto bruto obtido foi titulado com 5 ml de acetato de etilo a 25°C para se obterem 0,60 g (53,6%) do produto desejado, p.f. 198-200°C (decomp. fraca).





O composto de partida foi obtido a partir de 1-(4-nitrofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina (veja Exemplo 26) e ácido cloroacetico usando-se o processo do Exemplo 33, p.f. 189-191°C (decomp.)

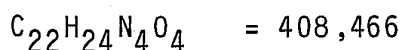


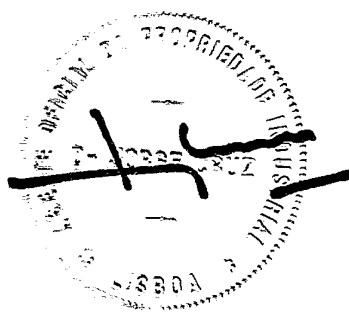
Exemplo 117

1-[4-(N-metilglicilamino)fenil]-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina

1,31 g (19,5 mmoles) de hidrocloreto de metilamina e 3,24 ml (23,3 mmoles) de trietilamina foram adicionados a uma suspensão contendo 1,61 g (3,89 mmoles) de 1-(4-cloroacetilaminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina (veja Exemplo 106) em 100 ml de etanol e a mistura de reacção foi levada ao refluxo durante 10 horas, então, evaporada sob pressão reduzida.

O residuo foi purificado por cromatografia em coluna (adsorvente: Kieselgel 60, eluente :cloroformio - metanol 9:1). O produto bruto foi titulado com 3 ml de etanol a 50% e 25°C, para fornecer 0,61 g (38,6%) do produto desejado, p.f. 220-222°C (fraca decomp.).





Exemplo 118

Preparação de composições farmacêuticas

Comprimidos ou comprimidos divi-
dos contendo 25 mg de 1-(4-aminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-
metilenodioxí-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina (composto
dos Exemplos 15 ou 16) ou 25 mg de 1-(4-acetilaminofenil)
-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxí-3,4-di-hidro-5H-2,3-
-benzodiazepina (composto do Exemplo 42) ou 25 mg de 1-(4-
aminofenil)-3-metilcarbamoil-4-metil-7,8-metilenodioxí-
-3,4-di-hidro-5H-2,3-benzodiazepina (composto do Exemplo
98), cada um como ingrediente activo, foi preparado
por métodos usuais.

a) Composição de um comprimido:

Ingrediente activo	25 mg
Amido de batata	43 mg
Lactose	160 mg
Polivinilpirrolidona	6 mg
Estearato de magnésio	1 mg
Talco	30 mg



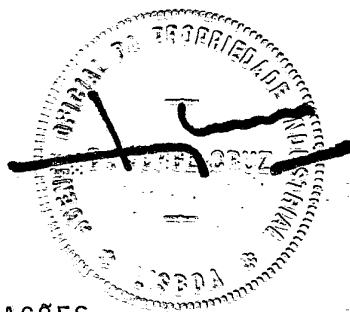
b) Outra composição preferida de um comprimido:

Ingrediente activo	25 mg
Lactose	130 mg
Amido de milho	25 mg
Celulose microcristalina	10 mg
Gelatina	4 mg
Talco	2 mg
Estearina	1 mg
Estearato de magnésio	1 mg

Lisboa, 5 de Março de 1992

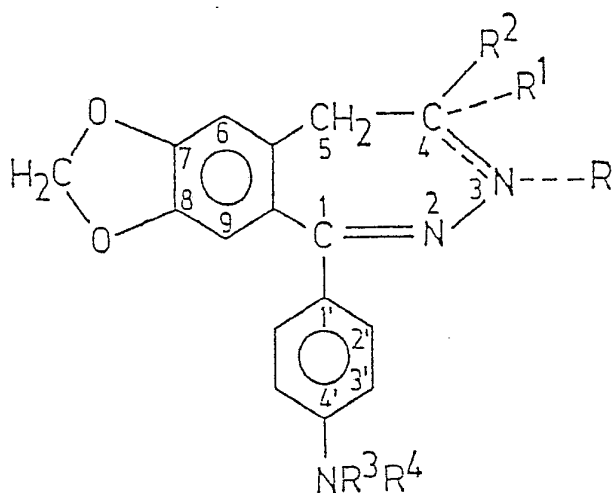
J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA

100191



REIVINDICAÇÕES

1ª.- Derivados N-acil-2,3-benzodia-
zepínicos, caracterizado pelo facto de terem a fórmula
geral (I)

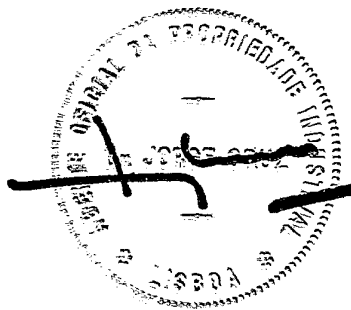


(I)

em que

R significa um grupo acilo alifático C₁₋₆ opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxilo, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquil C₁₋₄, amino, pirrolidino, ftalimido ou fenilo, ou por um ou mais halogênios; ou R é um grupo benzoilo, ciclopropanocarbonilo, alquilcarbamoilo C₁₋₅ ou fenilcarbamoilo; ou R está ausente quando existe uma dupla ligação entre os átomos N(3) e C(4);

R¹ significa hidrogênio; ou R¹ está ausente quando existe uma dupla ligação entre os átomos N(3) e C(4).



R^2 significa um grupo alquilo C_{1-3} ; ou

R^1 e R^2 significam juntos um grupo metileno e não há nenhuma ligação presente entre os átomos N(3) e C(4);

R^3 significa hidrogênio ou um grupo acilo alifático C_{1-4} ;

R^4 representa hidrogênio; um grupo acilo alifático C_{1-6} , opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxilo, amino, alquilamino, C_{1-4} , di(alquil C_{1-4}) amino, pirrolidino, ftalimido ou fenilo, ou por um ou mais halogêneos; assim como um grupo benzoílo, palmitoílo, ciclopropanocarbonílo, alquilcarbamoílo C_{1-5} ou fenilcarbamoílo; e

as linhas tracejadas representam ligações de valência opcionalmente presentes, contanto que não exista nenhuma dupla ligação entre os átomos N(3) e C(4) quando tanto R^3 , quanto R^4 significam hidrogênio,

e seus estereoisômeros, assim como sais de adição de ácido (quando possível) desses compostos.

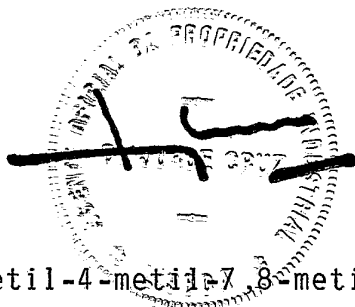
2ª.- Composto, caracterizado pelo facto de ser seleccionado no grupo que consiste em

1-(4-aminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxí-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina,

1-(4-aminofenil)-3-propionil-4-metil-7,8-metilenodioxí-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina,

1-(4-acetilaminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxí-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina,

1-(4-propionilaminofenil)-3-propionil-4-metil-7,8-metilenodioxí-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina,



-3-

1-(4-propionilaminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina,

1-(4-acetilaminofenil)-3-propionil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina,

1-(4-propionilaminofenil)-3-formil-4-metil-7,8-metilenodioxi-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina,

1-(4-trifluoroacetilaminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxidoxi-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina,

1-(4-glicilaminofenil)-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxidoxi-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina,

N¹-[4-(3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxidoxi-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepin-1-il)fenil]-N³-metilureia,

1-[4-(N,N-dimetilglicilamino)fenil]-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxidoxi-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina,

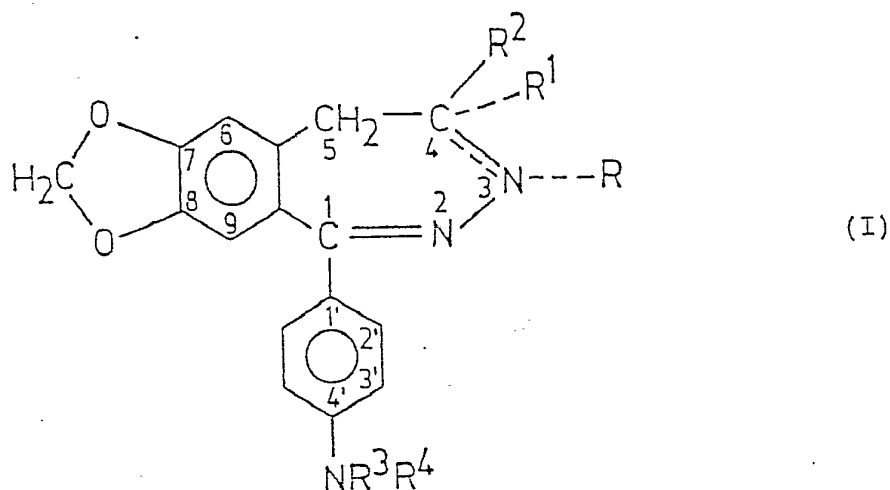
1-[4-(N,N-diethylglicilamino)fenil]-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxidoxi-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina,

1-[4-(1-pirrolidinoacetilamino)fenil]-3-acetil-4-metil-7,8-metilenodioxidoxi-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina e seu hidrogênio fuamarato,

1-(4-glicilaminofenil)-3-metilcarbamoil-4-metil-7,8-metilenodioxidoxi-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina.

3ª.- Composições farmacêuticas, caracterizadas pelo facto de compreenderem, como ingrediente activo, um novo derivado N-acil-2,3-benzodiazepínico de formula geral (I), em que R, R¹, R², R³, R⁴ e as linhas tracejadas são conforme definidos na reivindicação 1, ou os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, em mistura em veiculos e/ou aditivos geralmente usados na industria farmacêutica.

4ª.- Processo para a preparação dos derivados N-acetil-2,3-benzodiazepínicos de formula geral (I);



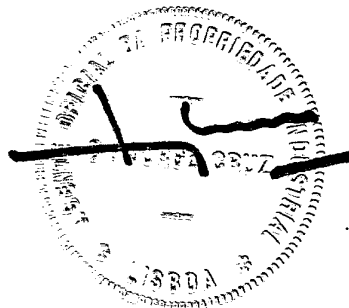
em que

R significa um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxilo, amino alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, pirrolidino, ftalimido ou fenilo, ou por um ou mais halogênios; ou R é um grupo benzóilo, ciclopropanocarbonilo, alquilcarbamoilo C_{1-5} ou fenilcarbamoilo; ou R está ausente quando existe uma dupla ligação entre os átomos N(3) e C(4);

R^1 significa hidrogênio; ou R^1 está ausente quando existe uma dupla ligação entre os átomos N(3) e C(4);

R^2 significa um grupo alquilo C_{1-3} ; ou

R^1 e R^2 significam juntos um grupo metileno e não há nenhuma dupla ligação presente entre os átomos N(3) e C(4);

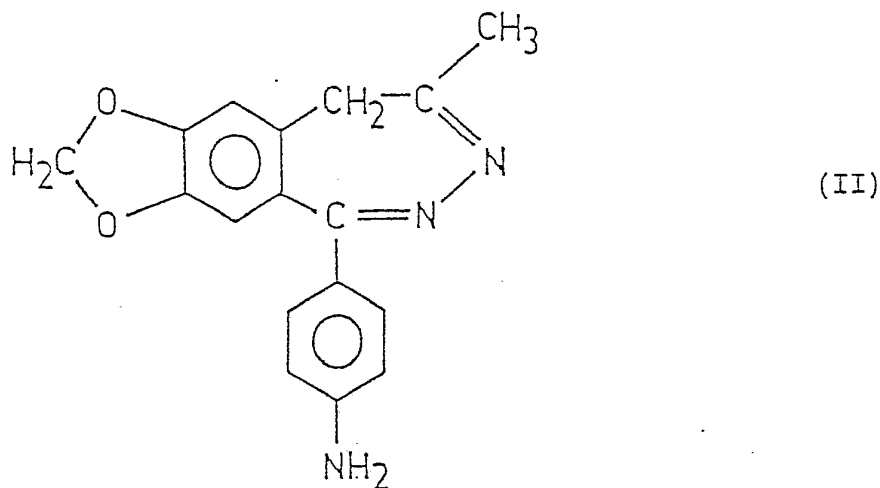


R^3 significa hidrogénio ou um grupo acilo alifático C_{1-4} ; R^4 representa hidrogénio; um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, pirrolidino, ftalimido ou fenilo, ou por um ou mais halogénios; assim como um grupo benzofilo, palmitofilo, ciclopropanocarbonilo, alquilcarbamoilo C_{1-5R} ou fenilcarbamoilo; e

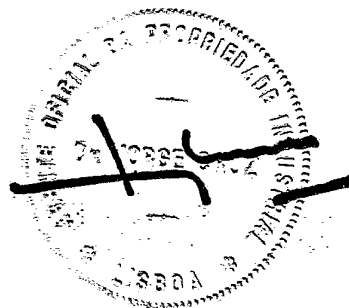
as linhas tracejadas representam ligações de valência opcionalmente presentes, contanto que não exista nenhuma ligação entre os átomos N(3) e C(4) quando tanto R^3 , quanto R^4 significam hidrogénio,

e seus estereoisómeros, assim como sais de adição de ácido, caracterizado pelo facto de compreender:

a) acilação de um composto de fórmula (II)

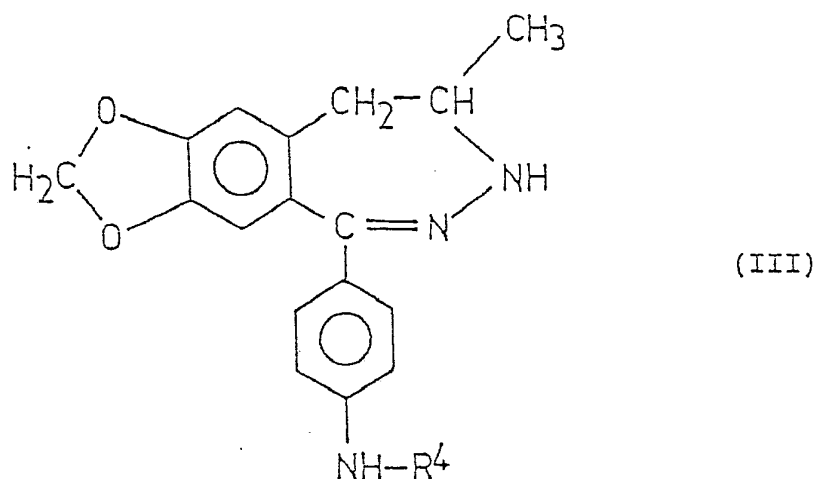


com um ácido carboxílico alifático C_{1-6} opcionalmente, substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxilo ou fenilo, ou por um ou mais halogéneos; ou com ácido benzoico, ciclopropanocarboxílico ou palmitico ou com um derivado reactivo, desse; e, caso desejado, reacção de um novo composto de fórmula geral (I) assim obtido, em que R^4 significa um



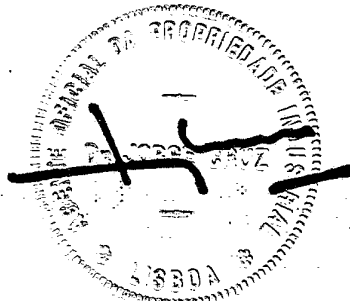
grupo acilo alifático C_{1-6} substituído por um halogeneo, com uma alquilamina C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amina ou pirrolidina, para se obterem compostos de formula geral (I), em que R^2 , R^3 e as linhas tracejadas são conforme acima definido, R^4 significa um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxi, fenilalquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, pirrolidino ou por um ou mais halogenios; ou um grupo benzofilo, ciclopropanocarbonilo ou palmitofilo; R e R^1 estão ausentes e uma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4);

b) acilação de um composto de fórmula geral (III)



em que

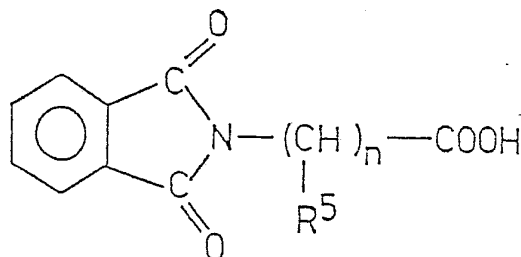
R^4 é conforme acima definido, com um ácido carboxílico alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxilo ou fenilo, ou por um ou mais halogênios, ou com ácido benzoico ou ciclopropanocarboxílicos ou com um derivado reactivo desse; e, caso desejado, reacção de um novo composto de fórmula geral (I) assim obtido, em que R^4 significa um grupo acilo alifático C_{1-6} substituído por



-7-

um halogênio, com uma alquilamina C_{1-4} , di(alquil C_{1-4}), amina ou pirrolidina, para se obterem compostos de fórmula geral (I), em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e as linhas tracejadas são conforme acima definido, R significa um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano, carboxi, fenilo, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, pirrolidino, ou por um ou mais halogênios; ou um grupo benzoilo ou ciclopropanocarbonilo; e não existe nenhuma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou

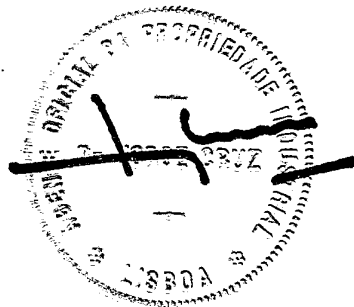
c) acilação de um composto de fórmula geral (II) com um ácido N-ftaloilamino de fórmula geral (VI)



(VI)

em que

R^5 significa hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} e n é 1 no caso de alfa-aminoácidos, ao passo que R^5 significa hidrogênio e n é um inteiro de 2 a 5 no caso de B- ϵ aminoácidos e, caso desejado, remoção do grupo ftaloilo, para se obterem compostos de fórmula geral (I) em que R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definido, R^3 significa hidrogênio, R^4 significa um grupo acilo alifático C_{1-6} substituído por um grupo amino ou ftalimido, tanto R, quanto R^1 estão ausentes e uma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou

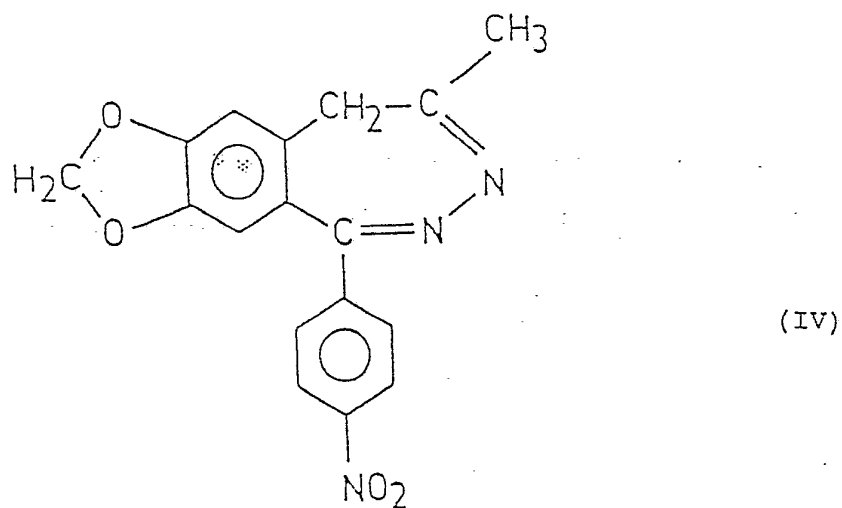


d) acilação de um composto de fórmula geral (III), em que R^4 é conforme acima definido, com um ácido N-ftaloilamino de fórmula geral (VI), em que R^5 significa hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} e n é 1 no caso de alfa-aminoácidos ao passo que R^5 significa hidrogenio e n é um inteiro de 2 a 5 no caso de B- aminoácidos, e, caso desejado, remoção do grupo ftaloilo, para se obterem compostos de formula geral (I), em que R^1 , R^2 e linhas tracejadas são conforme acima definidas, R^3 significa hidrogênio, R^4 é conforme acima definido, excepto hidrogenio, R significa um grupo acilo alifático C_{1-6} substituído por um grupo amino ou ftalimido e nenhuma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou

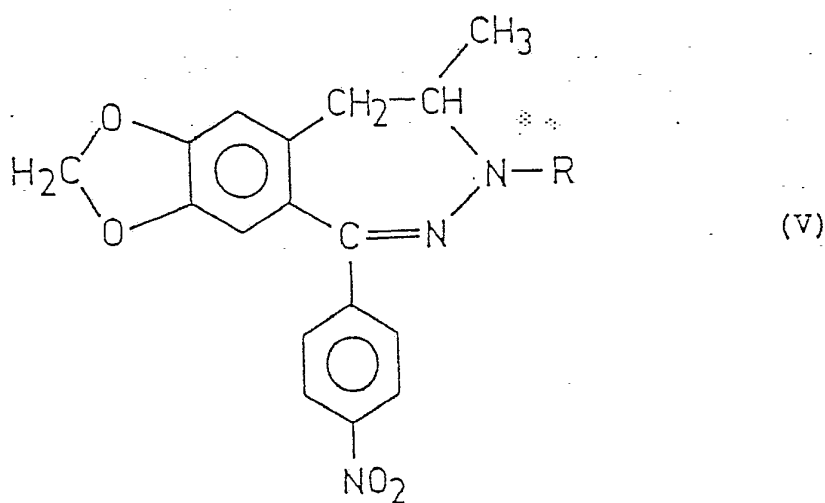
e) reacção de um composto de formula (II) com um isocianato de alquilo C_{1-5} ou isocianato de fenilo, para se obterem compostos de formula geral (I), em que R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definidas, R^3 significa hidrogênio, R^4 representa um grupo alquilcarbamoilo C_{1-15} ou fenilcarbamoilo, R e R^1 estão ausentes e uma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou

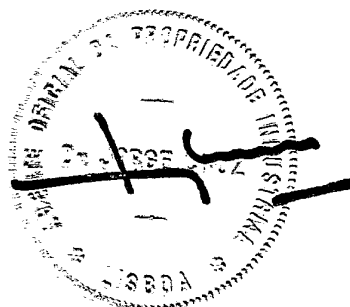
f) reacção de um composto de formula geral (III), em que R^4 é conforme acima definido, com um isocianato de alquilo C_{1-5} ou isocianato de fenilo, para se obterem compostos de formula geral (I), em que R^1 , R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definidas, R^3 significa hidrogênio, R^4 é conforme acima definido, excepto hidrogenio, R representa um grupo alquilcarbamoilo C_{1-55} ou fenilcarbamoilo e uma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou

g) redução selectiva de um composto nitro de formula (IV)



em um novo composto de formula geral (V)

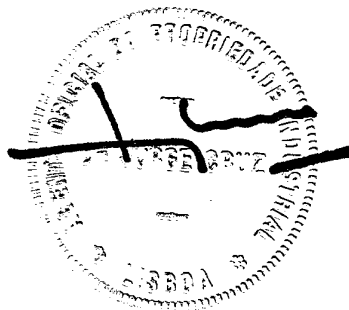




em que

R significa hidrogênio, então acilação do composto de fórmula geral (V) assim obtido usando qualquer um dos processos b), d), ou f) acima e redução do grupo nitro de novo composto assim obtido de fórmula geral (V), em que R é conforme acima definido, num grupo amino, ou primeiro redução do grupo nitro, e então, acilação do composto de fórmula geral (III) assim obtido, em que R^4 significa hidrogênio, usando qualquer um dos processos b), d) ou f) acima, para se obterem compostos de fórmula geral (I), em que R^1 , R^3 e R^4 representam hidrogênio, R^2 , R e as linhas tracejadas são conforme acima definidas e nenhuma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou

h) acilação de um novo composto de fórmula geral (I), em que R, R^1 , R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definidas, R^3 e R^4 significam hidrogênio e nenhuma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4) com um ácido carboxílico alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano ou carboxi ou por um ou mais halogênios; ou com ácido benzoico; ou com um derivado reactivo desse, para se obterem compostos de fórmula geral (I) em que R^1 , R^2 e R^3 e as linhas tracejadas são conforme acima definidas, R e R^4 representam um grupo acilo alifático C_{1-6} , opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano ou carboxi, ou por um ou mais halogênios; ou um grupo benzoilo a nenhuma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou



i) reacção de um novo composto de formula geral (I), em que R , R^1 , R^2 e as linhas tracejadas são conforme aqui definidas R^3 e R^4 significam hidrogénio e nenhuma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4) com isocianato de alquilo C_{1-5} ou isocianato de fenilo, para se obterem compostos de fórmula geral (I), em que R^1 , R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definidas, R significa um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano ou carboxi ou por um ou mais halogénios; ou um grupo benzoilo; R^3 significa hidrogénio; R^4 representa um grupo alquilcarbamóilo C_{1-5} ou fenilcarbamóilo e nenhuma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); ou

j) acilação de um novo composto de formula geral (I), em que R^1 , R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definidas, R^3 e R^4 significam hidrogénio e nenhuma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4) com um ácido N-ftaloilamino de fórmula geral (VI) em que R^5 significa hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} e n é 1 no caso de alfa-aminoácidos, ao passo que R^5 significa hidrogenio e n é um inteiro de 2 a 5 no caso de B- -aminoácidos e, caso desejado, remoção do grupo ftaloilo para se obterem compostos de fórmula geral (I) em que R^1 , R^2 e as linhas tracejadas são conforme acima definido, R significa um grupo acilo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído por um grupo metoxi, ciano ou carboxi ou por um ou mais halogénios; ou um grupo benzoilo; R^3 significa hidrogénio; R^4 significa um grupo acilo alifático C_{1-6} substituído por um grupo amino ou ftalímido e uma dupla ligação está presente entre os átomos N(3) e C(4); e, caso desejado, transformação de uma base de



fórmula geral (I), obtida por qualquer um dos processos a) a j) acima, num sal de adição de ácido.

5ª.- Processo de acordo com a reivindicação 4, processos a) ou b), caracterizado pelo facto de compreender a realização da acilação num solvente adequado, de preferencia diclorometano, com um ácido carboxílico, na presença de dicitclohexilcarbodiimida, a uma temperatura entre 10°C e 30°C.

6ª.- Processo, de acordo com a reivindicação 4, processo a) ou b), caracterizado pelo facto de compreender a realização da acilação na presença ou ausência de um solvente, usando um anidrido de ácido carboxílico, anidrido misto ou cloreto de acilo, opcionalmente na presença de um agente de ligação de ácido, a uma temperatura entre 0°C e 150°C.

7ª.- Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de compreender a realização da reacção em clorofórmio ou diclorometano.

8ª.- Processo, de acordo com a reivindicação 4, processo e) ou f) caracterizado pelo facto de compreender a realização da acilação aditiva usando uma



isocianato de alquilo ou fenilo adequado em dimetilformamida, benzeno ou diclorometano. a uma temperatura entre 15°C e 100°C.

9ª.- Processo. de acordo com a reivindicação 4. processo g), caracterizado pelo facto de compreender a realização da redução selectiva do composto nitro de fórmula (IV) usando borohidreto de sodio numa solução de álcool alifático C₁₋₄.

10ª.- Processo. de acordo com a reivindicação 4. processo g) caracterizado pelo facto de compreender a redução do grupo nitro de um composto de formula geral (V) em meio metanólico usando hidrazina ou hidrato de hidrazina. na presença de níquel Raney ou paládio ou catalisador. a uma temperatura entre 10°C e 65°C.

11ª.- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado pelo facto de compreender a misturação, como ingrediente activo, de um novo derivado N-acil-2,3-benzodiazepínico de fórmula geral (I). em que R, R¹, R², R³, R⁴ e as linhas tracejadas são conforme definidos na reivindicação 1, ou seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis. preparados usando-se qualquer um dos processos a) a j) de acordo com a reivindicação 4. com veiculos e/ou aditivos geralmente usados na industria farmacêutica e sua transformação numa composição farmacêutica.



12ª.- Metodo de Bloqueio de um ou mais receptores de aminoácidos excitadores em mamiferos, caracterizado pelo facto de compreender a administração ao mamifero necessitado de uma menor neuro transmissão pelo aminoacido excitador de uma quantidade farmacologicamente eficaz do composto de acordo com a reivindicação 1.

13ª.- Método de tratamento de epilepsia em mamiferos. caracterizado pelo facto de compreender a administração ao mamifero necessitado desse tratamento de uma quantidade anti-epiléptica do composto de acordo com a reivindicação 1.

14ª.- Metodo de tratamento de espasmos de musculatura esquelética em mamiferos. caracterizado pelo facto de compreender a administração ao mamifero necessitado desse tratamento de uma quantidade relaxante muscular do composto de acordo com a reivindicação 1.

15ª.- Metodo de tratamento de isquemia cerebral (derrame) em mamiferos. caracterizado pelo facto de compreender a administração ao mamifero necessitado desse tratamento de uma quantidade farmacologicamente eficaz do composto de acordo com a reivindicação 1.

Lisboa. 5 de Março de 1992

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA