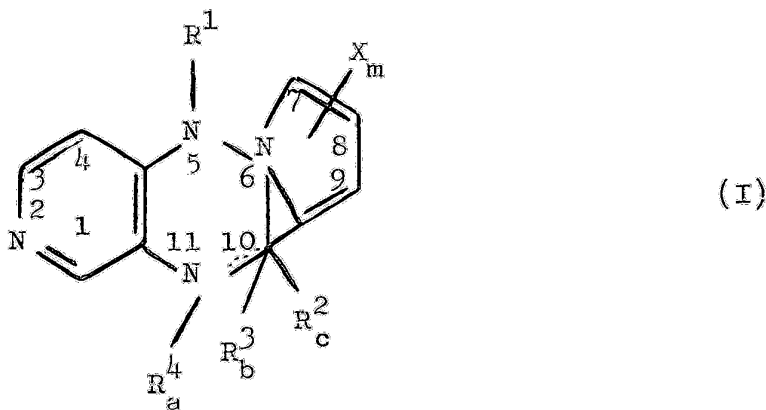


Descrição referente à patente de invenção de MOJCHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América, (inventores: Richard Charles Effland, Larry Davis, Kevin James Kapples e Gordon S. Olsen, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PIRIDO-3,4-f 7-pirrolo-1,2-b 7-1, 2, 5 7-TRIAZEPINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM".

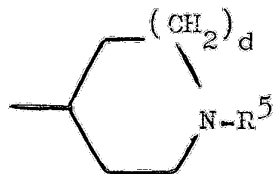
Descrição

A presente invenção refere-se a pirido-3,4-f 7-pirrolo-1,2-b 7-1, 2, 5 7-triazepinas da fórmula:

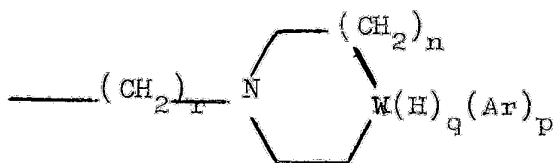


em que R¹ representa alquilo inferior, aril-alquilo inferior ou amino-alquilo inferior; R² representa hidrogénio, alquilo inferior, aril-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, arilo

ou um grupo da fórmula



em que d representa um inteiro que possui o valor 0 ou 1 e R⁵ representa hidrogênio, alquilo inferior, aril-alquilo inferior ou amino-alquilo inferior; R³ representa hidrogênio ou alquilo inferior, ou em conjunto com R² constitui um radical da fórmula =O; R⁴ representa hidrogênio, alquilo, inferior, aril-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, formilo, (alquil inferior)-o-carbonilo, amino-carbonilo, aril-amino-carbonilo, ou um grupo da fórmula



em que W representa um átomo de carbono ou de azoto, Ar representa arilo, q representa um inteiro possuindo um valor compreendido entre 0 e 2 inclusive, p representa um inteiro que possui o valor 0 ou 1, com a condição de a soma de p e q ser 1 quando W representar azoto e de ser 2 quando W representar carbono, n representa um inteiro possuindo o valor 0 ou 1, e r representa um inteiro que possui um valor compreendido entre 2 e 4 inclusive; X representa halogênio, alquilo inferior, alquênio inferior, formilo ou álcool inferior; m representa um inteiro que possui o valor 0 ou 1; a linha a ponteados representa uma ligação opcional; e a, b e c representam inteiros que possuem o valor 0 ou 1 com a condição de na presença da referida ligação a representar 0 e a soma de b com c ser 1, e na ausência da referida ligação opcional a, b e c possuem individualmente o valor 1; os compostos anteriormente referidos, isolados ou em combinação com um ou vários veículos farmacologicamente aceitáveis, constituem agentes úteis antidepressivos, anti-inflamatórios,

analgésicos e agentes intensificadores da memória.

Em toda a memória descritiva e nas reivindicações anexas, uma dada fórmula ou designação englobará os seus estereoisômeros, e isômeros ópticos e geométricos, assim como os correspondentes solvatos (por exemplo hidratos) e sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis.

Salvo quando especificado de outro modo, em toda a memória descritiva nas reivindicações anexas aplicar-se-ão as definições que se seguem.

O termo "alquilo inferior" significa um radical hidrocarboneto acíclico de cadeia linear ou ramificada não contendo qualquer insaturação e possuindo a fórmula $-C_xH_{2x+1}$ em que x representa um inteiro possuindo um valor compreendido entre 1 e 7 inclusive, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-hexilo, 4-heptilo.

O termo "alcoxi inferior" significa um radical orgânico acíclico da fórmula $-OC_xH_{2x+1}$ em que x representa um inteiro possuindo um valor entre 1 e 7 inclusive, tal como metoxi, etoxi, 1- e 2-propoxi, 1,2-dimetiletoxi, 1-butoxi, 1- e 2-pentoxi, 3-hexoxi, 4-heptoxi.

O termo "arilo" significa um grupo fenilo opcionalmente substituído por um ou vários substituintes selecionados entre o grupo constituído por halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior e trifluoro-metilo.

O termo "aril-alquilo inferior" significa um grupo alquilo inferior possuindo um substituinte arilo.

O termo "amino" significa um grupo da fórmula $-NR^5R^6$ em que R^5 e R^6 representar independentemente hidrogénio ou alquilo inferior.

O termo "aril-amino." representam um grupo amino substituído no seu átomo de azoto por um grupo arilo.

O termo "amino-carbonilo" significa um grupo da fórmula $-C(O)NR^5R^6$ em que R^5 e R^6 representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior.

O termo "amino-alquilo inferior" significa um grupo alquilo inferior possuindo um substituinte amino.

O termo "(alquil inferior)-carbonilo" significa um grupo da fórmula $-C(O)C_xH_{2x+1}$ em que x representa um inteiro que possui um valor compreendido entre 1 e 7 inclusive.


O termo "(alcoxi inferior)-carbonilo" significa um grupo da fórmula $-C(O)OC_xH_{2x+1}$ em que x representa um inteiro que possui um valor compreendido entre 1 e 7 inclusivé.

O termo "aril-amino-carbonilo" significa um grupo amino-carbonilo substituído no seu átomo de azoto por um grupo arilo.

O termo "halogéneo" significa um membro do grupo constituído por radicais fluor, cloro, bromo e iodo.

O termo "alquenilo inferior" significa um radical hidrocarboneto acíclico de cadeia linear ou ramificada possuindo uma ligação olefinica e representado pela fórmula $-C_xH_{2x-1}$ em que x representa um inteiro possuindo um valor compreendido entre 3 e 7 inclusivé, tal como 2-propenilo, 3-butenilo, 3-pentenilo, 3-hexenilo, 6-heptenilo.

O termo "alcanol inferior" significa um grupo alquilo inferior possuindo um substituinte hidroxí, tal como o metanol, etanol, 1- e 2-propanol, 2,2-dimetil-etanol, pentanol, hexanol, heptanol.



As pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepinas da presente invenção são sintetizadas pelos processos ilustrados nos esquemas de reacção anexos.

Para se preparar o sistema original, isto é, uma 5-alkyl-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]-triazepina 7, faz-se reagir um N-(substituído)amino-pirrol 4 com 4-cloro-3-nitropiridina (ver Talik, T. e outros, Rocz. Chem., 1967, 43(5), 923-34 para a síntese da mesma), para proporcionar uma N-substituído-N-(1H-pirrol-1-il)-3-nitro-piridinamina 5 a qual se converte no correspondente derivado carboxaldeído 6 e depois faz-se a ciclização.

Conforme da ilustra no Esquema de Reacção, prepara-se o N-(substituído)aminopirrol 4 fazendo reagir o N-aminopirrol 1 com cloroformato de etilo para proporcionar um derivado carbamato secundário 2 o qual se converte num carbamato terciário 3 por reacção um halogeneto de alquilo, de benzilo ou de amino-alquilo (por exemplo iodeto de metilo, iodeto de etilo, brometo de etilo, brometo de benzilo, cloreto de dimetil-amino-propilo e semelhantes) e depois efectua-se a hidrólise. A hidrólise do carbamato terciário 3 efectua-se normalmente na presença de um hidróxido de metal alcalino a uma temperatura compreendida entre 25°C e a temperatura de refluxo, sendo preferíveis as temperaturas de refluxo.

A reacção do N-(substituído)amino-pirrol 4 com 4-cloro-3-nitropiridina efectua-se a uma temperatura compreendida entre 20°C e 100°C aproximadamente, de preferência a uma temperatura entre 20°C e 60°C, num solvente orgânico adequado, por exemplo em solventes apróticos polares tais como dimetil-sulfóxido, hexametil-fosforamida, dimetil-acetamida, dimetil-formamida e semelhantes, sendo preferível a dimetil-formamida.

Para se gerar o correspondente derivado

~~CONFIDENTIAL~~

carboxaldeído 6 faz-se reagir a N-substituído-N-(1H-pirrol-1-il)-3-nitro-4-piridinamina 5 com oxiclureto fosforoso e com dimetil-formamida na presença de um solvente adequado a uma temperatura compreendida entre 20°C e 100°C aproximadamente. Os solventes adequados para esta reacção englobam os hidrocarbonetos halogenados tais como por exemplo o dicloro-metano, dicloro-etano, clorofórmio e semelhantes, sendo preferível o icloro-etano.

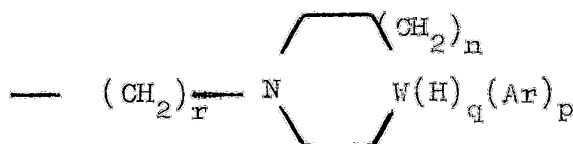
Efectua-se a ciclização do 1- \bar{N} -substituído-N-(3-nitro-4-piridinil)amino-7-pirrol-2-carboxaldeído 6 de acordo com uma diversidade de mecanismos em que o grupo 3-nitro do aldeído 6 é reduzido, proporcionando um intermediário 1- \bar{N} -substituído-N-(3-amino-4-piridinil)amino-7-pirrol-2-carboxaldeído 6a o qual sofre uma condensação intramolecular para proporcionar o sistema original 7. Geralmente, a redução/condensação intramolecular desenvolve-se sem isolamento do intermediário 6a substituído do amino. A redução do derivado carboxaldeído 6 pode ser efectuada por qualquer um dos diversos métodos possíveis incluindo a redução catalítica (por exemplo, a reacção com hidrogénio na presença de um catalizador adequado, tal como, paládio, platina e semelhantes a uma pressão compreendida entre 25 psi e 50 psi ($25 \times 6,9 \times 10^3$ e $50 \times 6,9 \times 10^3$) aproximadamente e a uma temperatura compreendida entre 10°C e 80°C aproximadamente ou o tratamento com um agente redutor apropriado (por exemplo uma combinação metal/ácido tal como por exemplo clureto estanho ou clureto ferroso, na presença de um ácido mineral adequado) a uma temperatura compreendida entre 0°C e 80°C aproximadamente. A ciclização do derivado carboxaldeído 6 efectua-se preferencialmente por tratamento com clureto estanho e ácido clorídrico a uma temperatura compreendida entre 0°C e 15°C aproximadamente, na presença de um solvente orgânico adequado tal como o tetra-hidrofurano e dioxano, sendo preferível o tetra-hidrofurano.

Conforme adicionalmente se ilustra no esque-

ma de reacção, a redução da 5-substituído-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b] [1, 2, 5]triazepina 7 original proporciona a correspondente 10,11-di-hidro-5-substituído-5H-pirido[3,4-f] [1, 2, 5]triazepina 8 a partir da qual se produz uma variedade de derivados 11-substituído 9.

A redução do sistema 7 original efectua-se convenientemente por tratamento com um agente redutor adequado (por exemplo boro-hidretos de metal alcalino tais como o boro-hidreto de lítio, boro-hidreto de potássio, boro-hidreto de sódio e semelhantes). Tipicamente efectua-se a reacção num álcool (por exemplo metanol, etanol, 1- e 2-propanol e semelhantes, sendo preferível o etanol) a uma temperatura compreendida entre 0°C e 100°C aproximadamente, sendo preferível uma temperatura entre 20°C e 30°C.

Conforme se ilustra também no esquema de reacção, a reacção de um reagente de Grignard R²MgHal (em que R² representa alquilo inferior, aril-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, arilo ou um grupo da fórmula,



tal como anteriormente definida e em que Hal representa cloro ou bromo com a 5-substituído-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b] [1, 2, 5]triazepina 7 original proporciona uma variedade de derivados 10-substituído 10. Geralmente efectua-se a reacção de Grignard a uma temperatura compreendida entre 0°C e 100°C aproximadamente, de preferência a uma temperatura entre 5°C e 60°C, na presença de um solvente orgânico. Os solventes adequados englobam éteres tais como o éter dietílico, dioxano, tetra-hidrofurano e semelhantes, sendo preferível o tetra-hidrofurano.

~~CONFIDENTIAL~~

A substituição na posição 11 do derivado 10, 11-di-hidro 8 ou 10 consegue-se através de uma diversidade de reacções concebidas para o grupo funcional R^4 particular. Por exemplo, para proporcionar 10,11-di-hidro-5H-pirido[3,4-f]7 pirrolo[1,2-b]7[1,2,5]7 triazepina em que R^4 representa amino-carbonilo ou aril-amino-carbonilo faz-se reagir o derivado 10,11-di-hidro 8 ou 10 com um isocianato da fórmula $O=C=NR^6$ (em que R^6 representa alquilo inferior ou arilo) a uma temperatura compreendida entre $0^\circ C$ e $80^\circ C$ aproximadamente, num solvente orgânico apropriado (por exemplo hidrocarbonetos tais como o benzeno, xileno, tolueno e semelhantes, sendo preferível o Benzeno).

É possível introduzir a funcionalidade (alquilo inferior)-carbonilo na posição 11 do derivado 10,11-di-hidro 8 ou 10 por reacção com um anidrido ácido da fórmula $R^7C(O)OC(O)R^7$ em que R^7 representa alquilo inferior (por exemplo, anidrido acético). Geralmente efectua-se a acetilação a uma temperatura compreendida entre $0^\circ C$ e $55^\circ C$ aproximadamente, de preferência a uma temperatura entre $0^\circ C$ e $30^\circ C$ para proporcionar uma diversidade de derivados 11-substituídos 9 ou 11.

O tratamento de derivados 10,11-di-hidro 8 ou 10 com um halogeneto da fórmula R^4Hal em que R^4 representa alquilo inferior, aril-alquilo inferior ou amino-alquilo e Hal representa halogéneo, proporciona meios convenientes de síntese dos derivados 9 ou 11 possuindo o desejado grupo funcional R^4 na correspondente posição 11. Geralmente efectua-se a reacção a uma temperatura compreendida entre $20^\circ C$ e $80^\circ C$ aproximadamente; todavia, as temperaturas de reacção óptimas estão sujeitas a variações conforme o solvente particular utilizado. Os solventes adequados para a reacção englobam os solventes apróticos polares (por exemplo, dimetil-sulfoxido ou dimetil-formamida), sendo preferível a dimetil-formamida. Geralmente efectua-se a reacção na presença de um aceitador ácido (por exemplo aminas terciárias, carbonatos e bicarbonatos de metal alcalino e seme-

~~SECRET~~

lhantes, tais como por exemplo, trietil-amina, carbonato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio e semelhantes). Se desejado, também pode estar presente um promotor tal como por exemplo o iodeto de potássio.

Englobados entre os compostos da presente invenção temos:

5-benzil-10,11-di-hidro-5H-; irido[3,4-f]porrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina;

10,11-di-hidro-5-[3-(N,N-dimetil-amino)propil]-5H-pirido[3,4-f]pirrolo-[1,2-b][1,2,5];

11-carbamoilo-5-metil-10,11-di-hidro-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina;

5-benzil-11-carbaniloilo-10,11-di-hidro-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina;

5-benzil-10,11-di-hidro-11-metoxi-carbonilo-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5];

10,11-di-hidro-7-etil-5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina;

7-cloro-10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina;

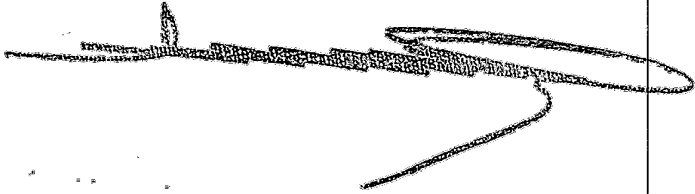
10-benzil-10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina;

10-[1-(benzil)piridina-4-il]-10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo-[1,2-b][1,2,5]triazepina;

10,11-di-hidro-5-metil-10-oxo-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina;

10,11-di-hidro-5,10,10-trimetil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina;

11-carbaniloilo-10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina;


11-benzil-10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b]triazepina;

10,11-di-hidro-5-metil-11-[3-(N,N-dimetil-amino)propil]-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b]triazepina;

10,11-di-hidro-5,10-dimetil-7-(1-propenil)-5H-pirido-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b]triazepina;

10,11-di-hidro-5-[2-(N-metil-amino)etilo]-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b]triazepina;

5-benzil-7-formil-10,11-di-hidro-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b]triazepina; e

10,11-di-hidro-7-(hidroxi-metil)-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b]triazepina;

Os compostos da presente invenção são úteis como agentes analgésicos devido à sua capacidade para aliviar a dor nos mamíferos. O procedimento utilizado para se determinar a utilidade analgésica é uma modificação do ensaio de convulsões induzidas nos ratos por fenil-p-quinona, o qual é um ensaio normalizado para a actividade analgésica [Proc. Soc. Exptl. Med., 95 729 (1957)]. Actuando de acordo com o procedimento modificado, dissolve-se fenil-p-benzoquinona (Eastman, 12,5 mg) em 5 ml de etanol a 95 % e dilui-se a solução com água destilada até se obter um volume total de 100 ml. A solução é administrada intraperitonealmente ao rato estudado numa dose de 10 ml de kg de peso do corpo. Produz-se uma "convulsão" característica, uma rotação para o interior de uma ou várias patas com torção e rotação do corpo, contração da parede abdominal, lordose e arqueamento do dorso.

Para se obter uma resposta temporal utilizou-se um total de 28 ratos (Charles River, CD-1) pesando entre 18 e 30 gramas. Os animais experimentados receberam alimentação e água ad libitum. Os compostos ensaiados foram dissolvidos em água destilada ou foram colocados em suspensão em água destilada

contendo uma gota de um agente tensio-activo adequado tal como o "Tween 80".

A quatro grupos de cinco animais (20 animais) administrou-se o composto ensaiado subcutânea (s.c.) ou peroralmente (p.o.) aos 15, 30, 45 e 60 minutos antes da administração da fenil-p-benzoquinona. Um grupo de controlo (2 animais no grupo) recebeu igual volume de veículo. Após a administração da fenil-p-benzoquinona, os ratos foram colocados separadamente em provetas de 1 litro e decorridos 5 minutos foram observados durante dez minutos. Registou-se o número de convulsões de cada animal. Utilizou-se a fórmula seguinte para calcular a percentagem de inibição:

$$\frac{\text{Convulsões no Grupo de Controlo} - \text{Convulsões no Grupo tratado}}{\text{Convulsões no Grupo de Controlo}} \times 100$$

- Convulsões no Grupo de Controlo

Fez-se a determinação do intervalo de doseamento pelo mesmo processo utilizado para a determinação da resposta temporal, com a excepção de se terem testado dez animais por grupo no momento do pico de actividade do fármaco ensaiado. Utilizou-se cinquenta animais, quatro grupos de fármacos ensaiados e um veículo de controlo. Os animais foram doseados e testados por um processo aleatório. Considera-se o momento do pico o período de tempo com a maior percentagem de inibição.

No Quadro 1 apresentam-se os resultados do ensaio de convulsões induzidas por fenil-p quinona, para diversos compostos da presente invenção.

QUADRO 1

<u>Composto</u>	Actividade Analgésica % de Inibição de Convulsões para uma dose de Rastreo de <u>20 mg/kg, s.c.</u>
10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido	

~~SECRET~~

7,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahydro-2H-1,2,4-triazepino[5,4-b]pyridine

50%¹

10,11-dihydro-5-methyl-10-phenyl-5H-pyrido[3,4-f]pyrrolo[1,2-b]-1,2,5-triazepina

47%

10,11-dihydro-5-metil-10-(N,N-dimetilamino)propil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b]-1,2,5-triazepina

57%

Maleato de 10,11-di-hidro-5-metil-11-metil-carbamoil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b]-1,2,5-triazepina

44%

Maleato de 10,11-di-hidro-11-formil-5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b]-1,2,5-triazepina

47%

Pentazocina

50%²

¹ para uma dose de 12,6 mg/kg, s.c.

² para uma dose de 1,3 mg/kg, s.c.

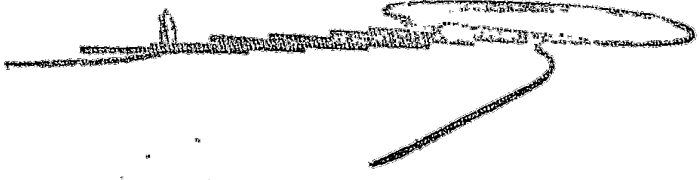
Consegue-se produção de analgesia quando os compostos da presente invenção são administrados a um paciente que necessite desse tratamento, em doses eficazes orais, parenterais ou intravenosas compreendidas entre 1 e 300 mg/kg de peso do corpo por dia. Os compostos que proporcionam uma analgesia eficaz para doses compreendidas entre 1 e 100 mg/kg de peso do corpo por dia são considerados particularmente desejáveis. Contudo deve subentender-se que para um paciente particular, os regimes de dosagem específicos deverão ser ajustados de acordo com as necessidades individuais e de acordo com a opinião da pessoa que administra ou supervisiona a administração do composto anteriormente referido. Deve também subentender-se que as dosagens referidas são apenas exemplos e não limitam de forma alguma o âmbito ou a prática da presente invenção.

~~CONFIDENTIAL~~

Alguns compostos da presente invenção possuem utilidade como agentes anti-inflamatórios. Mediu-se a actividade anti-inflamatória em conformidade com o ensaio do síndrome da poliartrite induzida por um adjuvante em ratazanas, segundo um procedimento idêntico ao descrito por C. M. Pearson e F. D. Wood, "Arthritis and Rheumatism", 2, 440 (1959).

Grupos de 10 ratazanas "Charles River-Wistar Lewis" pesando entre 150 e 175 g foram engaioladas individualmente e alimentadas com uma dieta regular. Proporcionou-se-lhes água ad libitum. Preparou-se o adjuvante fazendo uma suspensão de 75 mg de Mycobacterium butyricum (Difco Laboratories, Detroit, Michigan) em 10 ml de óleo de parafina branca com agitação contínua durante 2 horas à temperatura ambiente, antes da administração. Os compostos ensaiados foram preparados fazendo uma suspensão de fármaco em água, adicionando uma gota de "Tween-80" por 10 ml de suspensão e homogeneizando. Injectou-se a suspensão adjuvante (0,1 ml) na almofada da pata esquerda posterior da ratazana. As suspensões de compostos ensaiados foram administradas oralmente (10 ml/kg) no dia anterior ao da injeção da suspensão adjuvante e manteve-se a administração diariamente durante 21 dias. Utilizou-se um grupo de dez ratazanas para o fármaco ensaiado. Simultaneamente com o fármaco ensaiado procedeu-se à observação de grupos normalizados de controlo injectados com adjuvante e não injectados. Os animais de controlo receberam veículo (10 ml/kg). Fez-se a determinação dos volumes das patas injectadas e não injectadas no dia em que se administrou-se a suspensão adjuvante e nos dias que se lhe seguiram (normalmente nos dias 5, 10, 18, e 21) pelo método de "C. A. Winter, e outros, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962)".

A percentagem de inibição do volume da pata (pata injectada e não injectada) foi calculada pela fórmula seguinte:



$$\% \text{ de inibição} = \frac{\text{Variação média do volume da pata dos animais de controlo injectado (ou não injectados)} - \text{Variação média do volume da pata de animais tratados com o fármaco}}{\text{Variação média do volume da pata dos animais de controlo injectados (ou não injectados)}} \times 100$$

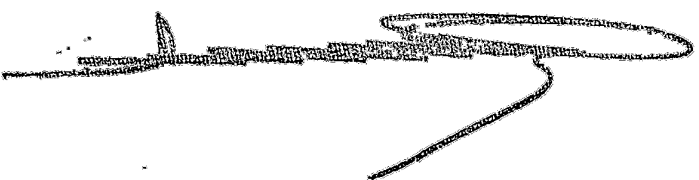
Com o auxilio de um computador calculou-se por análise de regressão linear um valor ED₅₀, isto é, a dose para a qual o composto ensaiado efectua 50 % de inibição da inflamação induzida pelo adjuvante.

No Quadro 2 apresentam-se os resultados do procedimento de ensaio do síndrome de poliartrite induzida por adjuvante para a 10,11-di-hidro-5-metil-10- γ -(1-metil)piperidin-4-il- γ -5H-pirido- γ 3,4-f- γ pirrolo- γ 1,2-b- γ -1, 2, 5- γ triazepina, a qual constitui um composto representativo.

QUADRO 2

<u>Composto</u>	<u>Pata não injectada</u> <u>ED₅₀ mg/kg p.o.</u>
10,11-di-hidro-5-metil-10- γ -(1-metil)piperidin-4-il- γ -5 H-pirido- γ 3,4-f- γ pirrolo- γ 1,2-b- γ -1, 2, 5- γ triazepina	53,7
Aspirina	110

Consegue-se inibição de inflamação quando se administra os compostos da presente invenção a um paciente que necessite desse tratamento numa dose eficaz oral, parenteral ou intravenosa compreendida entre 1 e 300 mg/kg de peso do cor-



po por dia. Os compostos que proporcionam uma inibição de inflamação eficaz para doses compreendidas entre 1 e 100 mg/kg de peso do corpo por dia são particularmente desejáveis. Todavia deve subentender-se que para qualquer paciente particular os regimes de dosagem específicos deverão ser ajustados de acordo com as necessidades individuais e de acordo com a opinião da pessoa que administra ou que supervisiona a administração desses compostos. As doses agora prescritas são apenas a título exemplificativo e não pretendem limitar o âmbito ou a prática da presente invenção.

Alguns compostos da presente invenção são também úteis como anti-depressores devido à sua capacidade para proporcionarem uma resposta anti-depressora nos mamíferos. Determina-se a actividade anti-depressora através do ensaio feito nos ratos de ptose induzida por tetrabenazina [International Journal Neuropharmacology, 8, 72 (1969)]7, o qual constitui um ensaio normalizado para a determinação de actividade anti-depressora.

No ensaio de ptose induzida por tetrabenazina utilizou-se ratos (Charles River, CD-1) pesando entre 20 e 39 g, em grupos de ensaio de cinco animais. Os compostos ensaiados foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água destilada com uma gota de "Tween-80" e procedeu-se à sua administração aos animais em volumes de 10 cc por kg de peso do corpo. Dissolveu-se o metano-sulfonato de tetrabenazina (76,78 % na forma de base livre) em água destilada e ajustou-se a concentração da solução de modo que a dose administrada aos animais intraperitonealmente (i.p.) seja de 40 mg de base de tetrabenazina por kg de peso do corpo do animal.

O composto ensaiado foi administrado intraperitoneal (i.p.) ou oralmente aos animais visados e a solução de tetrabenazina foi administrada depois de decorridos 30 minutos ou 60 minutos, respectivamente. Com intervalos de tempo

idênticos aos dos compostos ensaiados administrou-se a um grupo de controlo, pela mesma via, a solução de tetrabenazina e o solvente utilizador para dissolver ou para fazer a suspensão dos compostos ensaiados.

Os animais visados foram colocados em recipientes de plástico individuais (25 cm x 20 cm x 15 cm) decorridos trinta minutos (i.p.) e decorridos sessenta minutos (p.o.) após a administração da solução de tetrabenazina e decorridos mais um minuto avaliou-se a ptose dos animais de acordo com a escala seguinte:

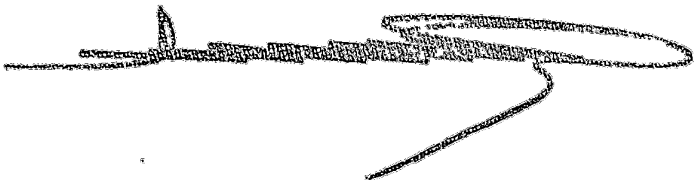
<u>Fecho dos olhos</u>	<u>Avaliação</u>
Olhos fechados	4
Olhos fechados a 3/4	3
Olhos fechados a 1/2	2
Olhos fechados a 1/4	1
Olhos abertos	0

Em consequência a avaliação total para cada grupo de 5 animais variará entre 0 e 20; estas avaliações são utilizadas como indicações de actividade do composto ensaiado.

Utiliza-se a avaliação do grupo de controlo tratado com veículo como determinação da validade de cada ensaio. Rejeita-se os resultados e repete-se o ensaio se a avaliação determinada para o grupo de controlo for inferior a 17.

Reserva-se geralmente a determinação do intervalo de dosagem para os compostos que inibem a ptose numa percentagem compreendida entre 45 e 50 % para a dose de rastreio.

Para o cálculo do valor ED₅₀ de um composto ensaiado, isto é, a dose calculada para a qual o composto



ensaiado proporciona 50 % de inibição da ptose induzida por tetrabenazina, administra-se quatro ou cinco doses e apenas são aceitáveis as avaliações entre 17 e 20 para o grupo de controlo tratado com veículo. Utiliza-se uma análise de regressão linear para estimar os valores ED₅₀ e os limites de confiança a 95 %.

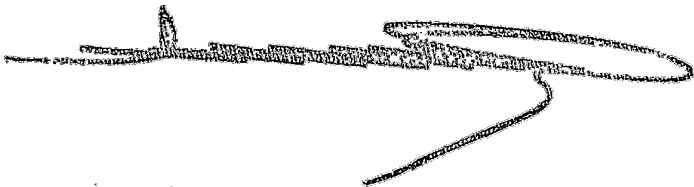
No quadro 3 apresenta-se a actividade anti-depressora de composto representativos.

QUADRO 3

<u>Composto</u>	Actividade Anti-depressora <u>ED₅₀ mg/kg i.p.</u>
10,11-di-hidro-5-metil-10- -7-(1-metil)piperidin-4-il-7- -5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2- -b-7-1, 2, 5-triazepina	15,7
10,11-di-hidro-5,10-dimetil-5H- -pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b-7- -1, 2, 5-triazepina	(47 % de inibição de ptose para uma dose de 10 mg/kg i.p.)
amitriptilina	1,5

Consegue-se actividade anti-depressora quando se administra os compostos da presente invenção a um paciente que necessite desse tratamento numa dose eficaz oral, parenteral ou intravenosa compreendida entre 1 e 100 mg/kg de peso do corpo por dia.

Alguns compostos da presente invenção são úteis como agentes intensificadores de memória. Demonstra-se esta utilidade através da capacidade destes compostos restaurarem a memória colinergicamente deficiente num ensaio de rejeição



da escuridão. Em conformidade com o ensaio de rejeição da escuridão os ratos a um teste para determinar a sua capacidade de se lembrarem de um estímulo desagradável durante um período de 24 horas. Coloca-se um rato num recinto que contenha um compartimento escuro; uma luz forte incandescente dirige-o para o compartimento escuro onde se lhe administra um choque eléctrico através de placas metálicas colocadas no chão. Remove-se o animal do equipamento de ensaio e testa-se novamente, decorridas 24 horas, a sua capacidade para se lembrar do choque eléctrico.

Se se administrar escopolamina, um agente anti-colinérgico conhecido por causar diminuição de memória, antes da exposição inicial do animal ao recinto de ensaio, o animal entra novamente no compartimento escuro imediatamente após ter sido colocado no recinto de ensaio 24 horas mais tarde. Este efeito da escopolamina é bloqueado por um composto activo ensaiado, resultando um intervalo de tempo maior antes de o animal entrar novamente no compartimento escuro.

Os resultados para um composto activo são expressos em percentagem de um grupo de animais nos quais foi bloqueado o efeito da escopolamina, conforme se pode inferir por um intervalo de tempo acrescido entre o momento em que se colocam no recinto de ensaio e o momento em que entram novamente no compartimento escuro.

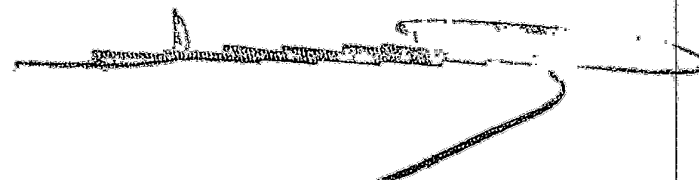
No Quadro 4 apresenta-se a actividade intensificadora de memória dos compostos representativos da presente invenção.

QUADRO 4

<u>Composto</u>	<u>Dose</u>	<u>% de Animais com Inversão da Deficiência de Memória Induzida pela escopolamina</u>
10,11-di-hidro-5,10-dimetil-5H-pirido- [3,4-f]pirrolo-[1,2- -b]-[1,2,5]triazina	2,5 mg/kg s.c.	33
10,11-di-hidro-10-[3- -(N,N-dimetil-amino)- propil]-5-metil-5H- -pirido-[3,4-f]pirrolo- [1,2-b]-[1,2,5]tria- zipina	1,25 mg/kg sc.	27
fi sostigmina	0,31 mg/kg s.c.	20

Consegue-se uma actividade intensificadora da memória quando os compostos da presente invenção são administrados a um paciente que necessite desse tratamento, numa dose eficaz oral, parenteral ou intravenosa compreendida entre 1 e 100 mg/kg de peso do corpo por dia.

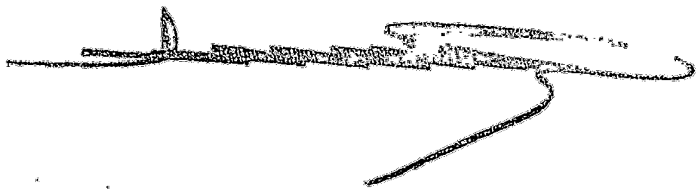
Deve subentender-se que as dosagens prescritas anteriormente; relativas à actividade analgésica, anti-inflamatória, anti-depressora e intensificadora de memória, para qualquer particular, deverão ser ajustadas de acordo com as necessidades individuais e de acordo com a opinião profissional da pessoa que administra ou que supervisiona a administração dos compostos anteriormente referidos. Também se deve subentender que as dosagens prescritas são apenas exemplificativas e não pretendem de modo nenhum limitar o âmbito ou a prática da presente invenção.



É possível administrar quantidades eficazes dos compostos da presente invenção a um paciente por qualquer dos diversos métodos, por exemplo, oralmente em cápsulas ou pastilhas, parenteralmente na forma de soluções ou suspensão esterilizadas e em alguns casos intravenosamente na forma de soluções esterilizadas. Os compostos da presente invenção, apesar de serem eficazes por si sós, podem ser formulados e administrados na forma de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis para se conseguirem objectivos de estabilidade, conveniência, solubilidade acrescida e semelhantes. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis preferidos englobam os sais de ácidos minerais, por exemplo, de ácido clorídrico, de ácido sulfúrico, de ácido nítrico e semelhantes, sais de ácidos carboxilícos monobásicos tais como, por exemplo, o ácido acético, ácido propiônico e semelhantes, sais de ácidos carboxilícos dibásicos tais como, por exemplo, o ácido succínico, ácido maleico e semelhantes.

É possível administrar as quantidades eficazes dos compostos da presente invenção oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com um veículo comestível. Podem ser encerrados em cápsulas de gelatina ou comprimidos em pastilhas. Para efeitos de administração terapêutica oral é possível incorporar os compostos anteriormente referidos com excipientes e usá-los na forma de pastilhas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, gomas de mascar e semelhantes. Estas preparações deverão conter pelo menos 0,5 % de ingrediente activo, podendo haver variações consoante a forma particular e podendo ser convenientemente entre 4 % e 70 % em peso da unidade. A quantidade de ingrediente activo nessas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de modo que uma forma unitária de dosagem contenha entre 1,0 e 300 mg de ingrediente activo.

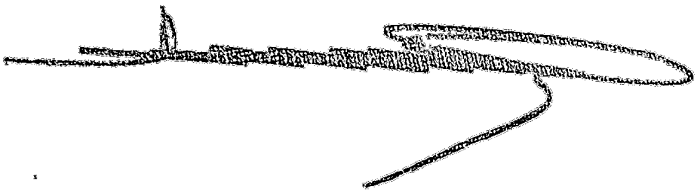
As pastilhas, pílulas, cápsulas, comprimidos



e semelhantes podem conter também os ingredientes seguintes: um ligante como a celulose microcristalina, goma alcântira ou gelatina; o excipiente como o amido ou a lactose, um agente desintegrador como o ácido algínico, "PromogelTM", amido de milho e semelhantes; um lubrificante como o estearato de magnésio ou "Sterotex"; um agente lubrificante como o dióxido de silício coloidal; e um agente edulcorante como a sacarose ou a sacarina ou um agente aromatizante como a hortelã-pimenta, salicilato de metilo, ou aroma de laranja. Quando a forma unitária de dosagem for uma cápsula, para além dos materiais do tipo anterior, pode conter um veículo líquido tal como um óleo gordo. Outras formas unitárias de dosagem podem conter diversos materiais diferentes que modifiquem a forma física da unidade de dosagem, tais como por exemplo os revestimentos. Assim, as pastilhas ou as pílulas podem ser revestidas com açúcar, goma laca ou com outros agentes de revestimento entérico. Para além dos ingredientes activos um xarope pode conter sacarose e/ou outros agentes edulcorantes, conservantes, corantes e/ou aromatizantes. Os materiais utilizados para a preparação das diversas composições deverão ser farmacêuticamente puros e não tóxicos não quantidades utilizadas.

Para efeitos de administração terapêutica parenteral os compostos activos da presente invenção podem ser incorporados numa solução ou suspensão. Estas preparações deverão conter pelo menos 0,1 % de ingrediente activo, sendo possível que haja variações entre 0,5 % e 50 % do seu peso. A quantidade de ingredientes activos nessas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de modo que uma unidade de dosagem parenteral contenha entre 0,5 a 100 miligramas de ingrediente activo.

As soluções ou suspensões podem conter também os seguintes componentes: um diluente esterilizado tal como a água para injeções, uma solução salina, óleos estáveis, polie



tileno-glicóis, glicerina, propileno-glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como o álcool benzílico ou metil-parabeno; antioxidantes tais como o ácido ascórbico ou o bi-sulfito de sódio; agentes quelíferos tais como o ácido etileno-diamina-tetra-acético; tampões como os acetatos, citratos ou fosfatos; e agentes para o ajustamento da tonicidade tais como o cloreto de sódio ou a dextrose. A preparação parenteral pode ser encerrada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de doses múltiplas feitos de vidro ou de plástico.

EXEMPLOS

Os exemplos que se seguem são apresentados com fins ilustrativos apenas e não constituem qualquer limitação da presente invenção.

Exemplo 1

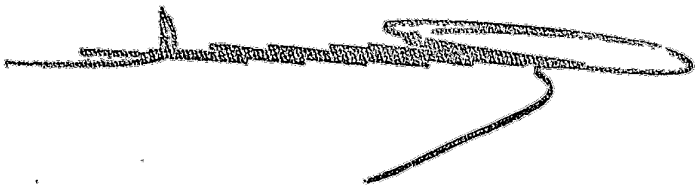
5-metil-5H-pirido/3,4-f 7pirrolo/1,2-b 7/1, 2, 5 7triazepina

Passo 1

Durante um período de 15 minutos tratou-se uma mistura de 15 g de bicarbonato de sódio e de 9,2 g de (N-amino) porrol em 50 ml de dicloro-metano com 11,4 ml de clo-roformato de etilo. Depois agitou-se a mistura de reacção à temperatura durante 4 horas e filtrou-se. Lavou-se o filtrado com água seguindo-se uma solução saturada de cloreto de sódio, se-cou-se sobre sulfato de magnésio anidro e filtrou-se. A concen-tração proporcionou-17 g de éster etílico do ácido N-(1H-pirrol-1-il)carbâmico, p.f. 60-61°C; EM(I₂)M⁺ @ 154(100%); ν (CHCl₃)-NH @ 3430cm⁻¹, C=O @ 1755cm⁻¹.

Passo 2

Tratou-se uma solução arrefecida de 9 g do carbamato secundário do passo 1 em 30 ml de tetra-hidrofurano



com 7,8 g t-butóxido de potássio e depois agitou-se a 5°C durante 1 hora. A seguir tratou-se a mistura com uma solução de 4,1 ml de iodeto de metilo em 10 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se à temperatura ambiente durante 4 horas. Depois verteu-se a mistura de reacção em 10 ml de água, agitou-se durante 5 minutos e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e depois filtrou-se. A concentração proporcionou 9,4 g de éster etílico do ácido N-metil-N-(1H-pirrol-1-il)carbâmico na forma de um óleo; EM (IE)M⁺ @ 96(100%), IV(CHCl₃)-NH @ 3340cm⁻¹.

Passo 3

Tratou-se uma solução de 9,4 g do carbamato terciário do passo 2 em 15 ml de etilo-glicol com 10 ml de uma solução aquosa a 50 % de hidróxido de sódio. Depois de se agitar ao refluxo durante 4 horas verteu-se a mistura de reacção em 100 ml de água, agitou-se durante alguns minutos e depois extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se. A destilação do óleo resultante no vácuo proporcionou 4,3 g de N-(metil-amino)pirrol na forma de um óleo, p.e. 32-35 °C à pressão de 1 mm Hg, EM(IE)M⁺ @ 96(100%), IV(CHCl₃)-NH @ 3340cm⁻¹.

Passo 4

Durante 17 horas agitou-se à temperatura ambiente uma solução de 8,8 g de N-(metil-amino)pirrol e de 14,5 g de 4-cloro-3-nitropiridina em 200 ml de dimetil-formamida. Depois adicionou-se a mistura de reacção a uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e extraiu-se com éter dietílico (2 vezes). A camada orgânica combinada foi lavada com água (3 vezes) seguindo-se uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se. Triturou-se o concen-

~~CONFIDENTIAL~~

trado com hexano para proporcionar 15,6 g (78 %) de \angle -N-metil-N-(1H-pirrol-1-il)_7-3-nitro-4-piridinamina, p.f. 91-99 °C. O tratamento de 5,0 g deste produto com ácido clorídrico etéreo proporcionou o sal cloridrato correspondente. A recristalização a partir de isopropanol/metanol (3:1) (2 vezes) proporcionou 3,4 g de cloridrato de \angle -N-metil-N-(1H-pirrol-1-il)_7-3-nitro-4-piridinamina, p.f. 235-236 °C (decomposição).

Análise:

Calculado para:

$C_{10}N_{10}H_{10}O_2 \cdot 2HCl$: 47.16 % C 4.35 % H 22.00 % N

Encontrado 47.07 % C 4.19 % H 22.09 % N

Passo 5

Tratou-se dimetil-formamida arrefecida (5,5 ml) com 7,5 ml de oxicloreto fosforoso, agitou-se à temperatura ambiente durante 10 minutos e depois diluiu-se com 10 ml de dicloro-etano. A seguir tratou-se a mistura com uma solução de 12,0 g de \angle -N-metil-N-(1H-pirrol-1-il)_7-3-nitro-4-piridinamina (passo 4) em 125 ml de dicloro-etano. Depois de se agitar a 80 °C durante 4,5 horas temperou-se a mistura de reacção com uma solução de 45 g de ácido acético e de tri-hidrato de sódio em 125 ml de água, levou-se ao refluxo a 80 °C durante 1 hora, arrefeceu-se e diluiu-se com 200 ml de dicloro-metano. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa de carbonato de sódio e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se para proporcionar 7,3 g de 1- \angle -N-metil-N-(3-nitro-4-piridinil)amiro_7pirrol-7-carboxaldeído, p.f. 101-107 °C, EM (IR) M^+ @ 247(100 %); IV(CHCl₃)-C=O @ 1680cm⁻¹.

Passo 6

~~CONFIDENTIAL~~

A uma quantidade de ácido clorídrico concentrado e arrefecido (200 ml) adicionou-se, pela ordem que se segue, 100 g de di-hidrato de cloreto estanhoso, 200 ml de tetra-hidrofurano e uma solução de 28 g de 1-[N-metil-N-(3-nitro-4-piridinil)amino]pirrol-2-carboxaldeído em 150 ml de tetra-hidrofurano. Depois de se completar a adição do 1-[N-metil-N-(3-nitro-4-piridinil)amino]pirrol-2-carboxaldeído, verteu-se a mistura de reacção numa solução aquosa de hidróxido de sódio (200 g em 1 litro de água), agitou-se durante 5 minutos e depois extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o óleo resultante por meio de cromatografia líquida de pressão elevada (gel de sílica; eluição com acetato de etilo) para proporcionar 10 g (38 %) de 5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina na forma de um óleo, $\nu(\text{CHCl}_3) \text{C}=\text{N} \text{ @ } 1610 \text{ cm}^{-1}$; $\nu\text{M}(\text{IE})\text{M}^+ \text{ @ } 199$ (100 %).

Exemplo 2

10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina

Tratou-se uma solução de 4,2 g de 5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina em 75 ml de etanol com 800 mg de boro-hidreto de sódio e agitou-se à temperatura ambiente durante 18 horas. Depois concentrou-se o solvente no vácuo e removeu-se o resíduo com água e extraiu-se com acetato de etilo (2 vezes). Lavou-se com as camadas orgânicas combinadas e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se. O sólido resultante cristalizou a partir de éter isopropílico/metanol (180:10) para proporcionar 3,1 g (74 %) de 10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina, p.f. 135-140 °C.

Análise:

Calculado para

$C_{11}H_{12}N_4$:	65.98 % C	6.04 % H	27.98 % N
Encontrado:	65.76 % C	6.18 % H	28.03 % N

Exemplo 3

10,11-di-hidro-5,10-dimetil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina

A 8,4 ml de uma solução de iodeto de metil-magnésio (3,2 M em éter dietílico, diluído com 10 ml de tetra-hidrofurano) adicionou-se uma solução de 4,1 g de 5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina em 70 ml de tetra-hidrofurano. Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 20 horas temperou-se a mistura de reacção com 200 ml de uma solução de cloreto de amónio gelada e extraiu-se com acetato de etilo (2 vezes). Lavou-se com água as camadas orgânicas combinadas e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. O produto bruto foi pré-adsorvido em sílica (malha 230-400) e submeteu-se a cromatografia intermitente (elução com éter dietílico) para proporcionar um sólido que recristalizou a partir de tolueno originando 2,1 g (48 %) de 10,11-di-hidro-5,10-dimetil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina, p.f. 157-160 °C.

Análise:

Calculado para

$C_{12}H_{14}N_4$:	67.27 % C	6.59 % H	26.15 % N
Encontrado:	66.94 % C	6.73 % H	26.23 % N

Exemplo 4

~~CONFIDENTIAL~~

10,11-di-hidro-5-metil-10-fenil-5H-pirido/3,4-f 7pirrolo/1,2-b 7/1, 2, 5 7triazepina

A 15 ml de uma solução 3 N de brometo de fenil-magnésio em éter diluído com 15 ml de tetra-hidrofurano adicionou-se uma solução de 4,45 g de 5-metil-5H-pirido/3,4-f 7pirrolo/1, 2, 5 7triazepina em 75 ml de tetra-hidrofurano. Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 45 minutos temperou-se a mistura de reação com uma solução de cloreto de amônio gelada. Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (2 vezes) e lavou-se com água as camadas orgânicas combinadas e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se concentrou-se. Purificou-se o sólido resultante por cromatografia intermitente (composto pré-adsorvido em sílica; eluição com éter dietílico) e recristalizou-se a partir de tolueno para proporcionar 4,0 g (64 %) de 10,11-di-hidro-5-metil-10-fenil-5H-pirido/3,4-f 7pirrolo/1,2-b 7/1, 2, 5 7triazepina, p.f. 200-203 °C.

Análise:

Calculado para

$C_{17}H_{16}N_4$:	73.89 % C	5.84 % H	20.27 % N
Encontrado:	73.91 % C	5.78 % H	20.12 % N

Exemplo 5

10,11-di-hidro-5-metil-10-(1-metil)piperidin-4-il 7-5H-pirido/3,4-f 7pirrolo/1,2-b 7/1, 2, 5 7triazepina

A um reagente de Grignard aquecido e preparado a partir de 7,2 g de 4-cloro-1-metil-piperidina e de 1,4 g de magnésio metálico em 50 ml de tetra-hidrofurano adicionou-se uma solução de 5,3 g de 5-metil-5H-pirido/3,4-f 7pirrolo/1,2-b 7/1, 2, 5 7triazepina em 50 ml de tetra-hidrofurano. Agitou-

~~CONFIDENTIAL~~

-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 15 minutos, adicionou-se a uma solução de cloreto de amónio gelada e extraiu-se com acetato de etilo (3 vezes). Lavou-se com água (2 vezes) as camadas orgânicas combinadas e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o sólido resultante por meio de cromatografia líquida de pressão elevada (gel de sílica; eluição com 50 % de metanol/dicloro-metano). A recristalização a partir de acetato de etilo/metanol (20:1) proporcionou 1,65 g de 10,11-di-hidro-5-metil-10- Δ (1-metil)piperidin-4-il- Δ -5H-pirido- Δ 3,4-f- Δ pirrolo- Δ 1,2-b- Δ -1, 2, 5- Δ triazepina, p.f. 235-238 °C (decomposição).

Análise:

Calculado para

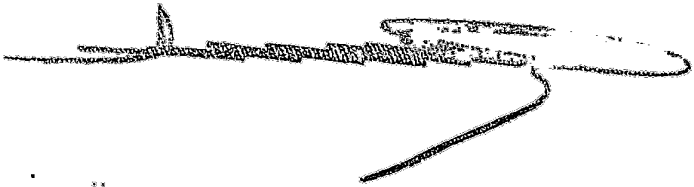
C₁₇H₂₃N₅: 68.66 % C 7.80 % H 23.55 % N

Encontrado: 68.46 % C 7.79 % H 23.49 % N

Exemplo 6

10,11-di-hidro-5-metil-10- Δ -(N,N-dimetil-amino)propil- Δ -5H-
-pirido- Δ 3,4-f- Δ pirrolo- Δ 1,2-b- Δ -1, 2, 5- Δ triazepina

A uma quantidade de aparas de magnésio (1,4 g) em 10 ml de éter dietílico e em 10 ml de tetra-hidrofurano adicionou-se uma solução de 6,2 g de cloreto de 3-(N,N-dimetil-amino)propilo em 10 ml de tetra-hidrofurano. Conseguiu-se iniciar a reacção por adição de 1 ml de dibromo-etano e por aplicação de calor. Depois de se agitar a 70 °C durante 1 hora tratou-se a mistura de reacção com uma solução de 5,0 g de 5-metil-5H-pirido- Δ 3,4-f- Δ pirrolo- Δ 1,2-b- Δ -1, 2, 5- Δ triazepina em 50 ml de tetra-hidrofurano durante um período de 10 minutos. Depois agitou-se a mistura de reacção a 60 °C durante trinta minutos, verteu-se em 20 ml de solução de cloreto de amónio (gela



da), agitou-se durante cinco minutos e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o concentrado por meio de cromatografia líquida de pressão elevada (gel de sílica; eluição com uma mistura a 50 % de metanol/dicloro-metano) para proporcionar 3,6 g (50 %) de 10,11-di-hidro-5-metil-10- Δ^3 -(N,N-dimetil-amino)propil-7-5H-pirido- $\Delta^3,4$ -f-7pirrolo- $\Delta^1,2$ -b-7 $\Delta^1,2,5$ triazepina na forma de um óleo.

Análise:

Calculado para

$C_{16}H_{23}N_5$: 67.34 % C 8.12 % H 24.54 % N

Encontrado: 66.68 % C 8.43 % H 24.06 % N

Exemplo 7

Maleato de 11-acetil-10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido- $\Delta^3,4$ -f-7pirrolo- $\Delta^1,2$ -b-7 $\Delta^1,2,5$ triazepina

Durante duas horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 20 ml de anidrido acético e de 4,0 g de 10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido- $\Delta^3,4$ -f-7pirrolo- $\Delta^1,2$ -b-7 $\Delta^1,2,5$ triazepina. Depois evaporou-se a mistura, dissolveu-se o resíduo em água e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o concentrado por meio de cromatografia líquida de pressão elevada (gel de sílica; eluição com acetato de etilo) para proporcionar 2,3 g de 11-acetil-10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido- $\Delta^3,4$ -f-7pirrolo- $\Delta^1,2$ -b-7 $\Delta^1,2,5$ triazepina na forma de um óleo que solidificou em repouso (p.f. 125-130 °C). Dissolveu-se o sólido em etanol e acidificou-se com uma solução etnólica de ácido maleico. A diluição com éter dietílico precipitou-2,25 g (31,4 %) do

maleato correspondente, p.f. 139-141 °C.

Análise:

Calculado para

$C_{13}H_{14}N_4O_6 \cdot C_4H_4O_4$: 56.98 % C 5.03 % H 15.64 % N

Encontrado: 56.75 % C 5.24 % H 15.43 % N

Exemplo 8

Maleato de 10,11-di-hidro-5-metil-11-metil-carbamóilo-5H-pirido- \int 3,4-f \int 7pirrolo \int 1,2-b \int 7 \int 1, 2, 5 \int triazepina

Tratou-se uma solução de 3,7 g de 10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido \int 3,4-f \int 7pirrolo \int 1,2-b \int 7 \int 1, 2, 5 \int triazepina em 100 ml de benzeno com 1,6 ml de isocianato de metilo e depois agitou-se a 70 °C durante 3 horas. Após o arrefecimento evaporou-se a mistura sob pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo com água. Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo. Lavou-se com água a camada orgânica combinada e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Conseguiu-se purificar o resíduo por meio de cromatografia líquida sob pressão elevada (gel de sílica; eluição com uma mistura de 2,5 % de metanol/bicloro-metano) para proporcionar 2,3 g de 10,11-di-hidro-5-metil-11-metil-carbamóilo-5H-pirido \int 3,4-f \int 7pirrolo \int 1,2-b \int 7 \int 1, 2, 5 \int triazepina, p.f. 197-200 °C (decomposição). Dissolveu-se o sólido em etanol e acidificou-se com uma solução etanólica de ácido maleico para precipitar o sal maleato correspondente. A recristalização do sal a partir de etanol proporcionou 1,8 g de maleato de 10,11-di-hidro-5-metil-11-metil-carbamóilo-5H-pirido- \int 3,4-f \int 7pirrolo \int 1,2-b \int 7 \int 1, 2, 5 \int triazepina, p.f. 160-161 °C.

Análise:

Calculado para

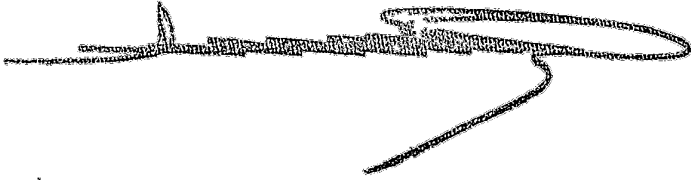
$C_{13}H_{15}N_5O_2C_6H_5C_2H_4$: 54.69 % C 5.09 % H 18.77 % N

Encontrado: 54.59 % C 5.23 % H 18.81 % N

Exemplo 9

10,11-di-hidro-5-metil-10-(2-fenil-etil)-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b] [1, 2, 5]triazepina

A uma quantidade 2,8 g de aparas de magnésio em 20 ml de éter dietílico e em 20 ml de tetra-hidrofurano adicionou-se 1 ml de 1,2-dibromo-etano seguindo-se a adição de 13,94 ml de 2-bromo-etil-benzeno (gota a gota). Após o início da reacção com aquecimento externo agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante uma hora e depois tratou-se gota a gota com uma solução de 10,0 g de 5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b] [1, 2, 5]triazepina em 100 ml de tetrahidrofurano. A seguir agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante duas horas, verteu-se uma solução de cloreto de amónio gelada, agitou-se durante cinco minutos e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o concentrado por meio de cromatografia líquida de pressão elevada (gel de sílica; eluição com acetato de etilo). A cromatografia intermitente no óleo resultante (gel de sílica; eluição com uma mistura de 10 % de metanol/cicloro-metano) proporcionou um sólido que recristalizou a partir de éter dietílico/acetato de etilo (10:1) para proporcionar 1,15 g de 10,11-di-hidro-5-metil-10-(2-fenil-etil)-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b] [1, 2, 5]triazepina, p.f. 92-94 °C.



Análise:

Calculado para

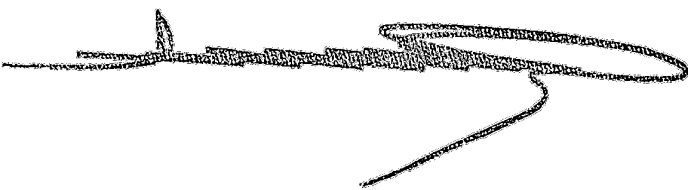
C₁₉H₂₀N₄: 75.00 % C 6.58 % H 18.42 % N

Encontrado: 74.68 % C 6.72 % H 18.27 % N

Exemplo 10

Sesquifumarato de 10- β -(N,N-dietil-amino)propil 7-10,11-dihidro-5-metil-5H-pirido β -3,4-f 7pirrolo β -1,2-b 7 β -1, 2, 5 triazepina

A uma quantidade (1,9 g) de aparas de magnésio em 10 ml de éter dietílico e em 10 ml de tetra-hidrofurano adicionou-se uma solução de 11,66 g de cloreto de 3-dietil-amino-propilo em 10 ml de tetrahidrofurano. Iniciou-se a reacção por adição de 1 ml de dibromo-etano e por aplicação de calor. Depois de se agitar a 70 °C durante 4 horas arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e tratou-se gota a gota com uma solução de 7,7 g de 5-metil-5H-pirido β -3,4-f 7pirrolo β -1,2-b 7 β -1, 2, 5 triazepina em 50 ml de tetrahidrofurano. Depois agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante duas horas, veru-se uma solução de cloreto de amónio gelada e extraiu-se com acetato de etilo (3x). Os extractos combinados foram lavados com,água e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, procedeu-se à secagem sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se. A cromatografia liquida de pressão elevada do concentrado (gel de sílica; eluição com uma mistura de 15 % de metanol/dicloro-metano) proporcionou 10- β -(N,N-dietil-amino)propil 7-5-metil-5H-pirido β -3,4-f 7pirrolo β -1,2-b 7 β -1, 2, 5 triazepina na forma de um óleo. Dissolveu-se esse óleo em etanol e adicificou-se com uma solução etanólica de ácido fumárico. A diluição com éter dietílico precipitou-se 3,05 g do correspondente sal sesquifumarato, p.f. 170-172 °C.



Análise:

Calculado para

$C_{18}H_{27}N_5O_{1.5}C_{14}H_{14}O_4$: 59.14 % C 6.78 % H 14.37 % N

Encontrado: 58.84 % C 7.05 % H 14.09 % N

Exemplo 11

11- $\{$ 1- $\{$ 4-(2-metoxi-fenil)piperazina-1-il $\}$ butil $\}$ -10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido $\{$ 3,4-f $\}$ pirrolo $\{$ 1,2-b $\}$ 1, 2, 5 $\}$ triazepina

A uma massa de 10 % de paládio-em-carvão (2 g) em 5 ml de etanol adicionou-se uma solução de 11- $\{$ 1- $\{$ 4-(2-metoxi-fenil)piperazina-1-il)-butinil $\}$ -10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido $\{$ 3,4-f $\}$ pirrolo $\{$ 1,2-b $\}$ 1, 2, 5 $\}$ triazepina (4,0 g) em 245 ml de etanol. Submeteu-se a mistura resultante à pressão de 50 psi (50x6,9x10³Pa) com hidrogénio e depois agitou-se num equipamento de Paar durante quatro horas à temperatura ambiente. Depois filtrou-se a mistura e concentrou-se para proporcionar um óleo. Realizou-se a purificação do óleo por meio de cromatografia intermitente (gel de sílica; eluição com uma mistura de 5 % metanol/diclor-metano) para proporcionar 1,4 g (35 %) de 11- $\{$ 1- $\{$ -(2-metoxi-fenil)-piperazina-1-il)-2-butil $\}$ -10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido $\{$ 3,4-f $\}$ pirrolo $\{$ 1,2-b $\}$ 1, 2, 5 $\}$ triazepina na forma de um óleo.

Análise:

Calculado para

$C_{26}H_{34}N_6O$: 69.96 % C 7.62 % H 18.83 % N

Encontrado: 69.54 % C 7.73 % H 18.45 % N

Exemplo 12

Maleato de 11-formil-10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido/3,4-f 7
pirrolo/1,2-b 7/1, 2, 5 7triazepina

Durante uma hora agitou-se a 60 °C uma mistura 2,57 ml de anidrido acético e de 6,42 ml de ácido fórmico. Depois arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e tratou-se gota a gota com uma solução de 10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido/3,4-f 7pirrolo/1,2-b 7/1, 2, 5 7triazepina (3,5 g) em 50 ml de tetra-hidrofurano. Depois de se agitar à temperatura ambiente durante uma hora verteu-se a mistura em água e tratou-se com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio até se obter pH 8. Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, procedeu-se à secagem sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o sólido resultante por meio de cromatografia líquida de pressão elevada (gel de sílica; eluição com acetato de etilo) para proporcionar 3,2 g de um sólido branco, p.f. 133-135 °C. Converteu-se este material no sal maleato em etanol para proporcionar 4,5 g de maleato de 11-formil-10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido/3,4-f 7pirrolo/1,2-b 7/1, 2, 5 7triazepina p.f. 157-159 °C.

Análise:

Calculado para

$C_{12}H_{12}N_4O_6C_4H_4O_4$: 55.81 % C 4.65 % H 16.28 % N

Encontrado: 55.79 % C 4.74 % H 16.38 % N

Exemplo 13

11-/1-/4-(2-metoxi-fenil)piperazin-1-il 7-2-butinil 7-10,11-
-di-hidro-5-metil-5H-pirido/3,4-f 7pirrolo/1,2-b 7/1, 2, 5 7
triazepina



Passo 1

A uma suspensão de NaH (60 % em óleo; 1,0 g; 0,026 mol) em 10 ml de DMF seca à temperatura de 0 °C adicionou-se uma solução de 10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido[3,4-f]7pirrolo[1,2-b]7[1, 2, 5]triazepina (4,6 g) em 50 ml de DMF.

Depois de se agitar a 0 °C durante uma hora adicionou-se uma solução de brometo de propargilo (2,7 ml) em 10 ml de DMF e agitou-se a mistura a 0 °C durante três horas, verteu-se em 200 ml de água, agitou-se durante cinco minutos e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água, e depois secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO₄ anidro).

Após a filtração concentrou-se o material para proporcionar 3,9 g de um óleo escuro o qual se eluiu numa coluna de gel de sílica com acetato de etilo, submetendo-se a cromatografia HPLC. Concentrou-se a fracção desejada para proporcionar 2,4 g de 11-(2-propinil)-10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido[3,4-f]7pirrolo[1,2-b]7[1, 2, 5]triazepina na forma de um óleo castanho claro; $\text{EM(IE)M}^+ @ 239(100 \%)$, $\text{IV(CHCl}_3\text{)-C}\equiv\text{CH} @ 3300\text{cm}^{-1}$.

Passo 2

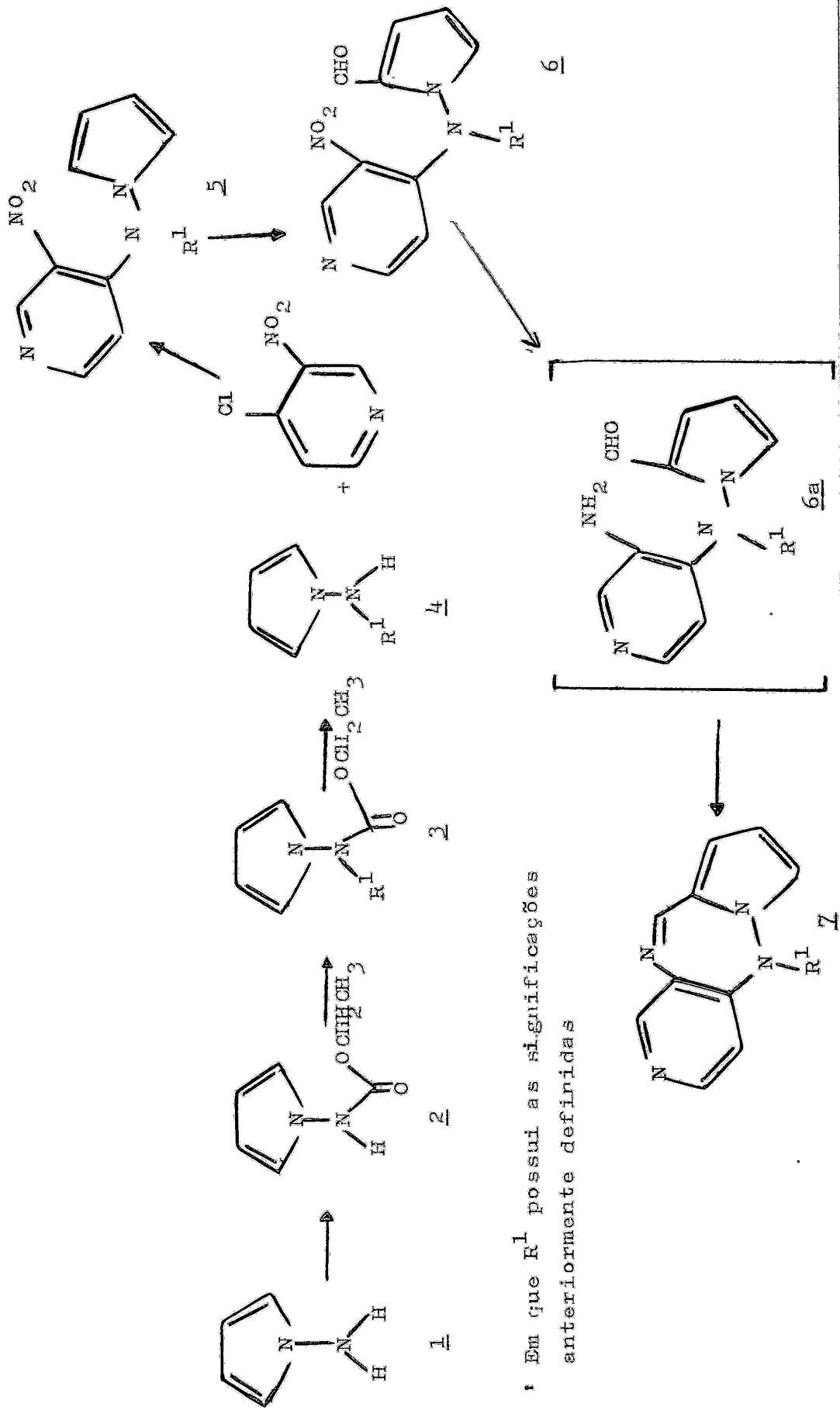
A 150 ml de p-dioxano adicionou-se 11-(2-propinil)-10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido[3,4-f]7pirrolo[1,2-b]7[1, 2, 5]triazepina (2,3 g), 4-(2-metoxi-fenil)piperazina (2,1 g), paraformaldeído (2,0 g) e CuCl (0,02 g). Depois de se agitar a 80 °C durante 3 horas concentrou-se a mistura para proporcionar 6,9 g de um óleo castanho o qual se eluiu numa coluna de gel de sílica com uma mistura de 5 % de metanol/DCM, submetendo-se a cromatografia HPLC. Concentrou-se a fracção desejada para proporcionar 4,3 g de 11-[1]-[4-(2-metoxi-fenil)piperazin-1-il]72-butinil-7-10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido[3,4-f]7pirrolo[1,2-b]7[1, 2, 5]triazepina, na forma de um óleo

Passo 3

A uma solução de 3-(N-etoxi-carbonil)-4- π -N-(1H-pirrol-1-il)-amino- γ -3-piridinamina (1,4 g) em 30 ml de o-dicloro-benzeno adicionou-se 4,7 g de ZnCl₂ fundido. Depois de se agitar a 160 °C durante uma hora decantou-se o solvente e dissolveu-se o resíduo negro em água, ajustou-se o valor do pH para 10 com uma solução de Na₂CO₃ e extraiu-se o produto com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se (solução saturada de NaCl, MgSO₄ anidro).

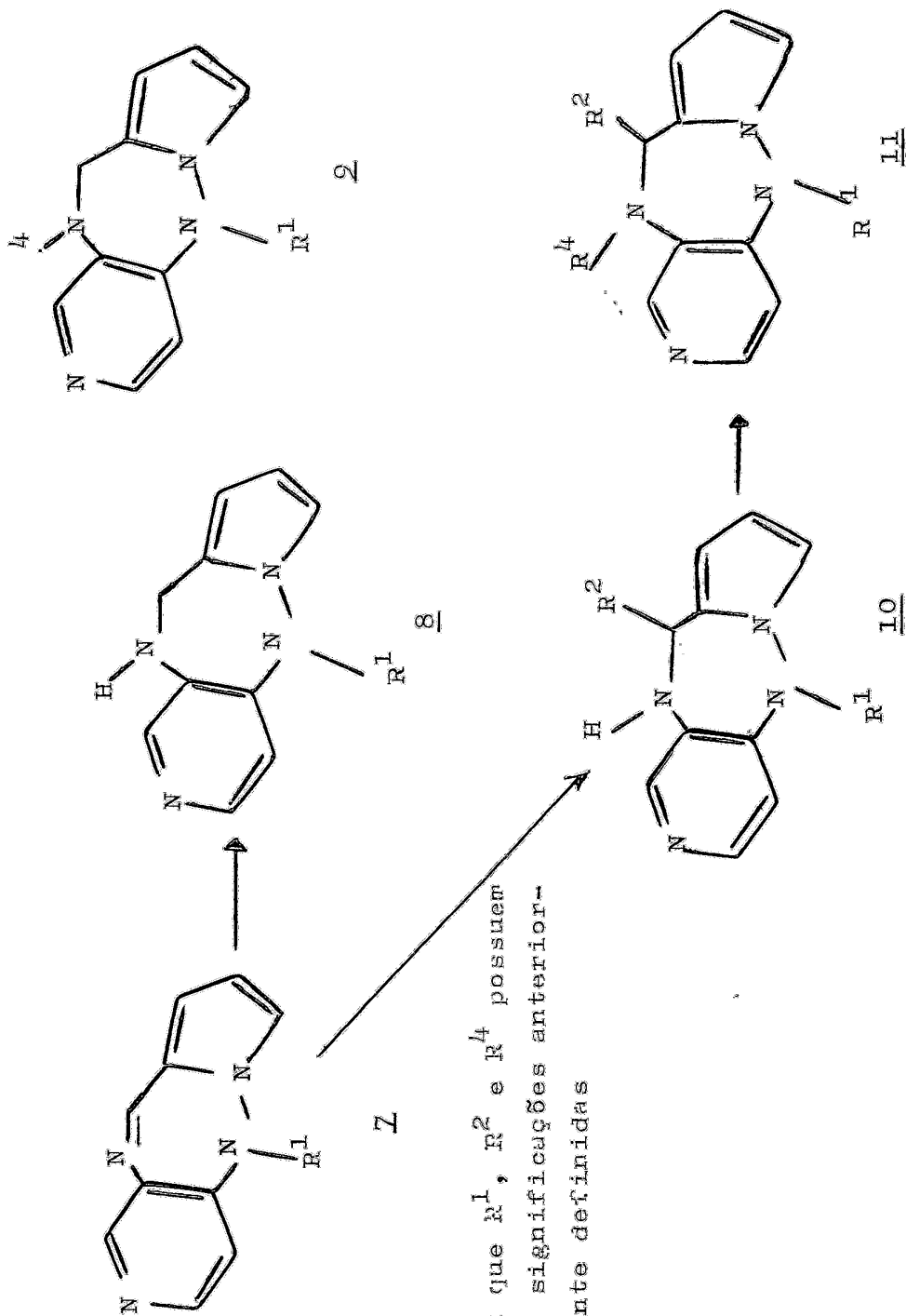
Após a filtração evaporou-se o solvente para proporcionar 2,4 g de um óleo castanho o qual se eluiu numa coluna de gel de sílica com acetato de etilo, submetendo-se a cromatografia intermitente. Fez-se a combinação das frações desejadas e concentrou-se para proporcionar 0,2 g de um sólido bronzeado, p.f. 175-177 °C, constituído por 10,11-di-hidro-10-oxo-5-metil-5H-pirido- γ -3,4-f- γ pirrolo- π -1,2-b- γ -1,2, γ - γ triazepina. EM(TH)N⁺ @ 214(100 %); IV(CHCl₃)-N-C=O @ 1660cm⁻¹.

ESQUEMA I DE REACÇÃO



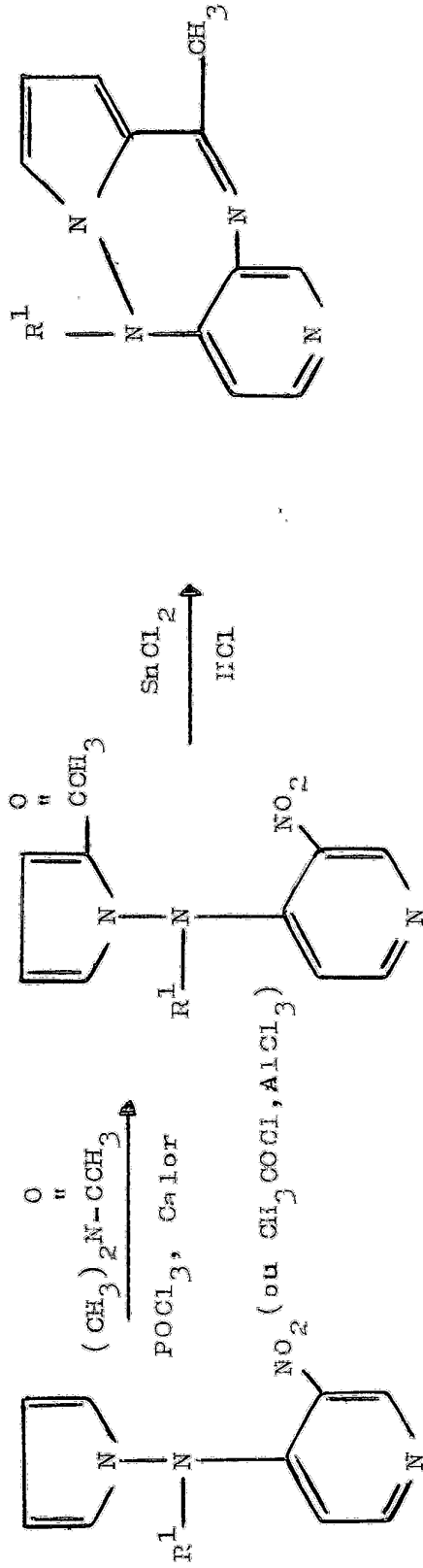
Em que R^1 possui as significações anteriormente definidas

ESQUEMA I DE REACÇÃO (continuação)



Em que R¹, R² e R⁴ possuem
 as significações anteriores-
 mente definidas

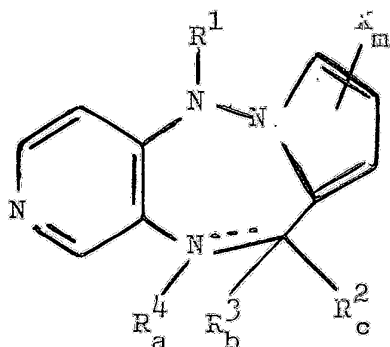
ESQUEMA 2 DE REACÇÃO (Continuação)



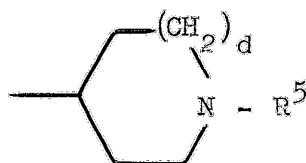
REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

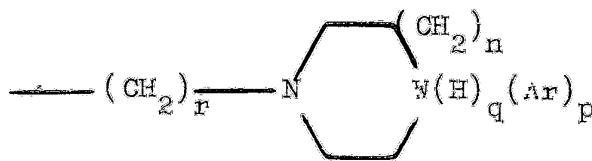
Processo para a preparação de um composto de fórmula I



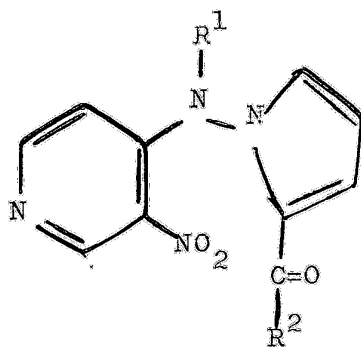
em que R¹ é alquilo inferior, aril-alquilo inferior, ou amino-alquilo inferior; R² é hidrogénio, alquilo inferior, aril-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, arilo ou um grupo de fórmula



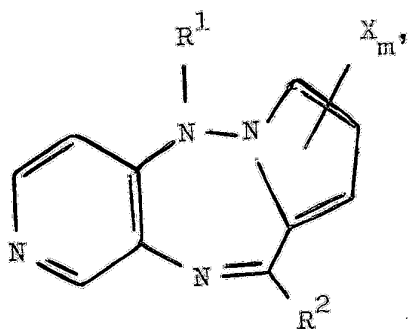
em que d é um número inteiro possuindo um valor de zero ou 1 e R⁵ é hidrogénio, alquilo inferior, aril-alquilo inferior ou amino-alquilo inferior; R³ é hidrogénio ou alquilo inferior, ou em conjunto com R² constitui um radical de fórmula =O; R⁴ é hidrogénio, alquilo inferior, aril-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, formilo, alquil inferior-carbonilo, amino-carbonilo, aril-amino-carbonilo, ou um grupo de fórmula



em que W é carbono ou azoto, Ar é arilo, q é um número inteiro possuindo um valor de zero a 2, inclusivé. p é um número inteiro possuindo um valor de zero ou 1, com a condição da soma de p e q ser 1 quando W é azoto e 2 quando W é carbono, n é um número inteiro possuindo um valor de zero ou 1. e r é um número inteiro possuindo um valor de 2 a 4, inclusivé; x é halogéneo, alquilo inferior, alquenilo inferior, formilo ou alcanol inferior; m é um número inteiro possuindo um valor de zero ou 1; a linha pontuada é uma ligação opcional; e a, b e c são números inteiros possuindo valores de zero ou 1 com a condição de na presença da referida ligação opcional a ser zero e a soma de b mais c ser um, e na ausência da referida ligação opcional cada a, b e c ter um valor de 1, ou de um seu solvato ou sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, caracterizado por a) se reduzir um composto de fórmula 6



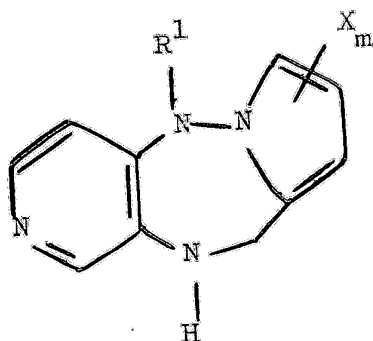
em que R¹ é como definido anteriormente e R² é hidrogénio ou alquilo inferior para proporcionar um composto da fórmula Ia



Ia

em que R^1 , R^2 , X e m são como definido anteriormente,

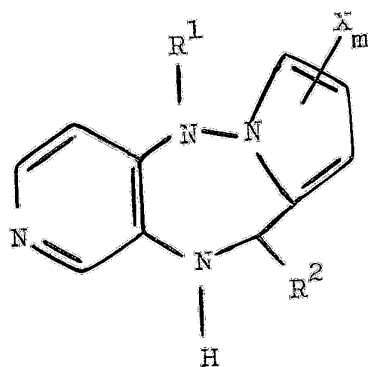
b) se reduzir opcionalmente um composto de fórmula Ia como obtido no passo a), anteriormente, para proporcionar um composto de fórmula Ib



Ib

em que R^1 , X e m são como definido anteriormente ou

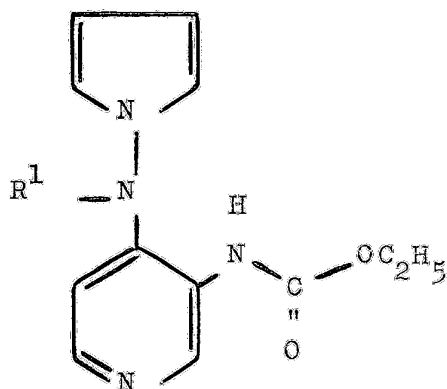
c) se fazer reagir um composto de fórmula Ia em que R^1 , X e m são como definido anteriormente, com um composto de fórmula R^2MgHal , em que R^2 tem significação anterior, mas não é hidrogênio, e Hal é cloro ou bromo, para proporcionar um composto de fórmula Ic



Ic

em que R^1 , R^2 , X e m são como definido anteriormente,

- d) se fazer reagir um composto das fórmulas Ib ou Ic com um isocianato da fórmula $O=C=NR^6$ em que R^6 é alquilo inferior ou arilo, para proporcionar um composto de fórmula I, em que a ligação opcional na posição 10, 11 está ausente, R^1 , R^2 , X e m são como definido anteriormente, R^3 é hidrogénio e R^4 é aminocarbonilo ou ril-amino-carbonilo,
- e) se fazer reagir opcionalmente um composto das fórmulas Ib ou Ic com um anidrido ácido da fórmula $R^7C(O)O(O)CR^7$ em que R^7 é alquilo inferior, para proporcionar um composto de fórmula I, em que a ligação opcional na posição 10, 11 está ausente, R^1 , R^2 , X e m são como definido anteriormente, R^3 é hidrogénio e R^4 é alquil inferior-carbonilo,
- f) se fazer reagir opcionalmente um composto das fórmulas Ib ou Ic com um halogeneto de fórmula R^4Hal em que R^4 é alquilo inferior, aril-alquilo inferior ou amino-alquilo inferior e Hal é halogéneo para proporcionar um composto da fórmula I em que a ligação opcional na posição 10, 11 está ausente, R^1 , R^2 , X e m são como definido anteriormente, R^3 é hidrogénio e R^4 é alquilo inferior, aril-alquilo inferior ou amino-alquilo inferior,
- ou
- g) se ciclizar um composto da fórmula 12





em que R^1 é como definido anteriormente, na presença de $ZnCl_2$, para proporcionar um composto de fórmula I, em que a ligação opcional na posição 10, 11 está ausente, R^1 é como definido anteriormente, R^4 é hidrogénio e R^2 e R^3 em conjunto representam o radical = O,

e se fazer preparar opcionalmente por um modo convencional um seu solvato ou sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por cada um de a, b e c ter o valor 1 e m ser zero.

- 3ª -

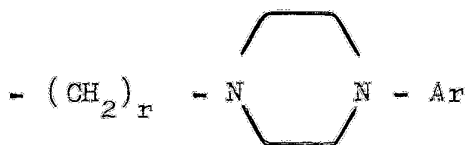
Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R^1 ser alquilo inferior.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por R^3 ser hidrogénio.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por R^4 ser hidrogénio, formilo, alquil inferior-carbonilo, amino-carbonilo ou um grupo de fórmula



- 46 -

em que Ar é arilo e r é um número inteiro de 2 a 4 inclusivé.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 10,11-di-hidro-5-metil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo [1,2-b][1,2,5]-triazina ou um seu solvato ou sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 10,11-di-hidro-5-metil-10-(N,N-dimetilamino) propil[5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina ou um seu solvato ou sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, por se obter 10,11-di-hidro-5-metil-10-(1-metil)piperidin-4-il[5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina ou um seu solvato ou sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 10,11-di-hidro-5,10-dimetil-5H-pirido[3,4-f]pirrolo[1,2-b][1,2,5]triazepina ou um seu solvato ou sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 10ª -

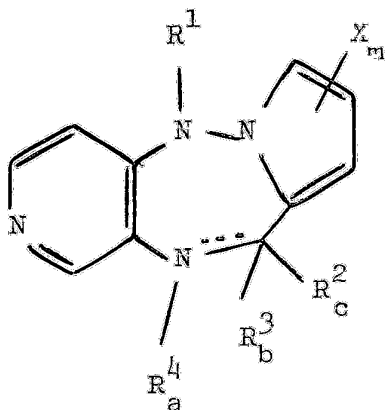
Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar como ingrediente

- 47 -

RESUMO

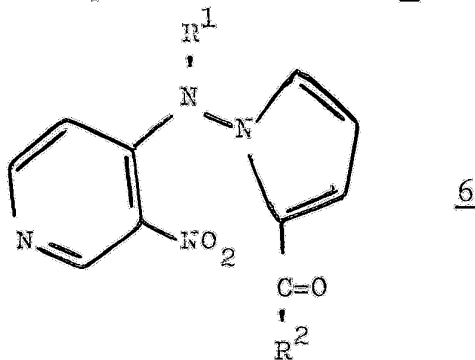
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PIRIDO[3,4-f]PIRROLO[1,2-b] [1,2,5]TRIAZEPINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTEM"

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

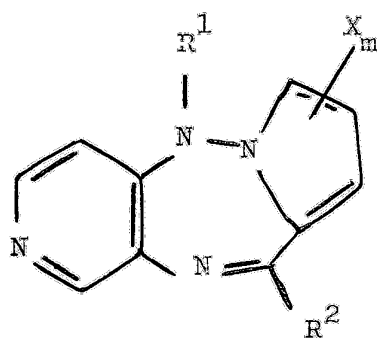


ou de um seu solvato ou sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, que compreende nomeadamente,

a) reduzir-se um composto da fórmula 6

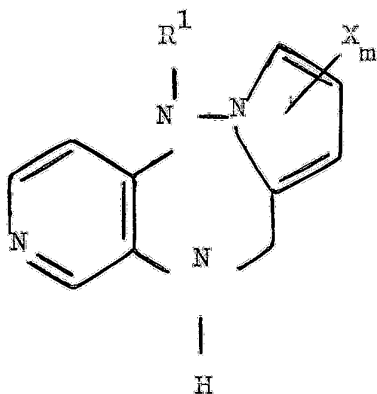


para proporcionar um composto da fórmula Ia



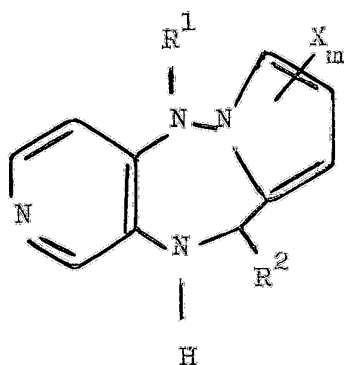
Ia

- b) reduzir-se opcionalmente um composto da fórmula Ia como obtido no passo a), anteriormente, para proporcionar um composto da fórmula Ib



Ib

- c) fazer-se reagir um composto da fórmula Ia, com um composto da fórmula R^2MgHal , para proporcionar um composto da fórmula Ic



Ic