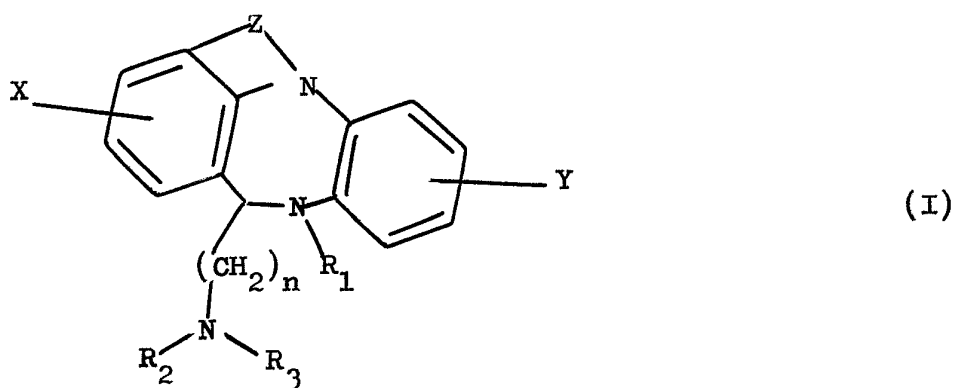


Memória descritiva referente à patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, com domicílio em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América, (inventores: Edward J. Glamkowski, Yulin Chiang e Frederick J. Ehrigott, Jr., residentes nos Estados Unidos da América), para "PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE AMINOALQUILOTETRA-CICLOBENZODIAZEPINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE AS CONTENHAM"

Memória descritiva

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula



na qual X e Y são independentemente hidrogénio alquilo inferior, trifluorometilo ou halogénio; Z é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; n é 1, 2 ou 3; R_1 é hidrogénio, alcanoílo inferior, aroílo, etoxicarbonilo fenoxicarbonilo, alquilo inferior-amino-



carbonilo, arilaminocarbonilo, alquilo inferior ou arilmetilo; R_2 é hidrogénio ou alquilo inferior; R_3 é hidrogénio, alquilo inferior etoxicarbonilo, alcanoilo inferior ou arilalquilo inferior, ou R_2 e R_3 tomados em conjunto são isopropilideno; com a condição que quando n é 3, X , Y e R_1 são todos hidrogénio e Z é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R_2 e R_3 não são ambos metilo; que apresentam actividade antiinflamatória e analgésica, composições farmacêuticas contendo estes compostos e um método de aliviar inflamação e/ou dor para uso destes compostos.

Salvo indicação ou determinação em contrário as definições seguintes aplicar-se-ão ao longo das especificações e reivindicações em anexo.

Salvo determinação ou indicação em contrário o termo alquilo inferior significa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos dos ditos grupos alquilo inferior incluem metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo e pentilo e harilo de cadeia linear ou ramificada.

Salvo determinação ou indicação em contrário o termo alcoxi inferior refere-se a um grupo alcoxi linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos dos ditos alcoxi inferior incluem metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi e pentoxi e hexoxi de cadeia linear e ramificada.

Salvo determinação ou indicação em contrário o termo halogéneo significa fluor, cloro, bromo ou iodo.

Salvo determinação ou indicação em contrário o termo arilo significa um grupo fenilo tendo 0, 1 ou 2 substituintes sendo cada um deles, independentemente alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo ou CF_3 .

O termo alcanóilo inferior significa um grupo obtido por remoção de um grupo hidroxil do grupo carboxílico de um ácido alcanóico inferior e assim inclui por exemplo formilo, acetilo e semelhantes.

O termo aroilo significa arilcarbonilo, tendo o termo arilo o significado dado acima.

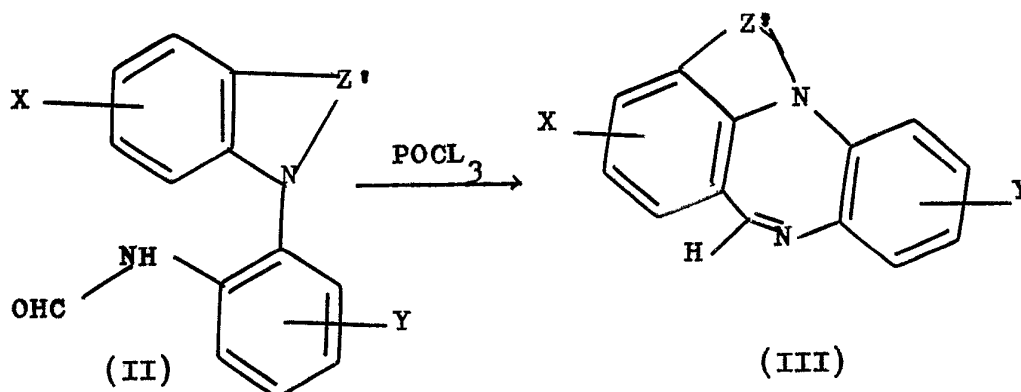
É de salientar que existe um centro de assimetria no carbono do anel que tem o grupo $-(CH_2)_n NR_2 R_3$ na Fórmula I. Ao longo das especificações e reivindicações anexas, uma dada estrutura química, fórmula ou nome compreenderão todos os isômeros ópticos incluindo misturas racêmicas.

Os compostos desta invenção preparam-se por um ou mais dos passos abaixo descritos.

Ao longo da descrição dos passos de síntese as definições de X, Y, Z, n, R_1 , R_2 e R_3 são como acima se deu salvo determinação ou indicação em contrário e outras nomenclaturas dadas abaixo têm as definições dadas nas suas respectivas primeiras ocorrências salvo determinação ou indicação em contrário.

Passo A

Cicliza-se um composto de fórmula II na qual Z' é $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2CH_2CH_2-$ na presença de $POCl_3$ para se obter um composto de fórmula III

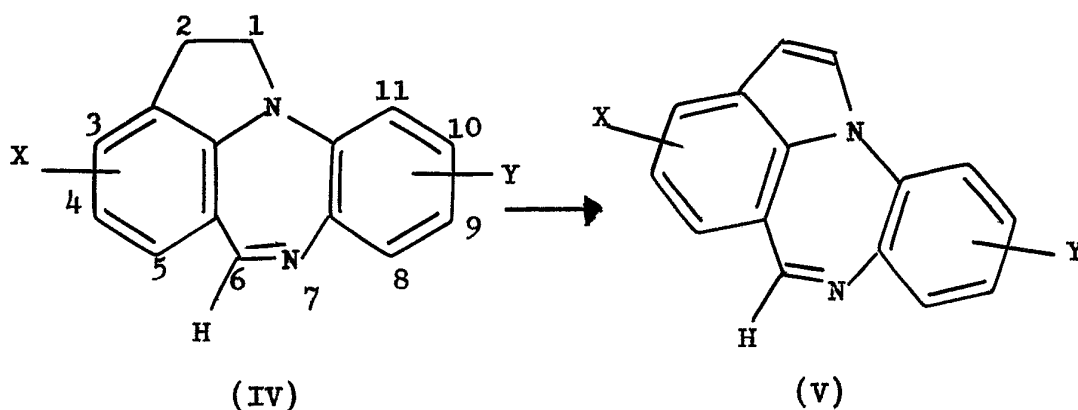


A dita ciclização efectua-se tipicamente aquecendo-se a refluxo o composto II em oxiclureto de f6rforo durante algumas horas.

Um esquema reaccional para a prepara76o do composto inicial II na qual Z' 6 -CH₂CH₂- encontra-se descrito, por exemplo, em E. Glamkowski a M. Fortunato, J. Heterocyclic Chem, 16, 865-869 (1979). Substancialmente pode usar-se o mesmo esquema reaccional para a prepara76o do composto II na qual Z' 6 -CH₂CH₂CH₂-.

Passo B

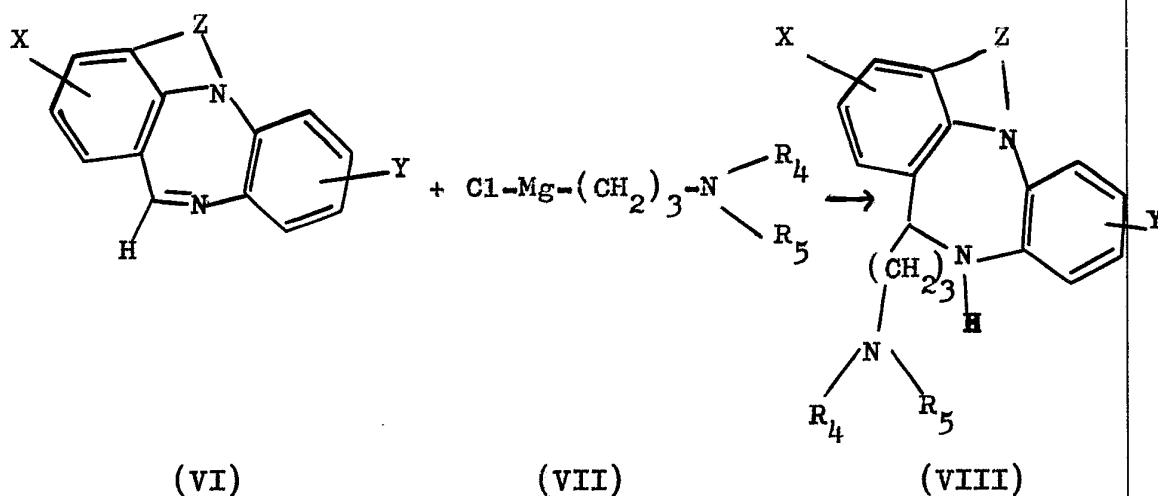
Desidrogena-se um composto de f6rmula IV para se obter um composto de f6rmula V



A dita desidrogena76o realiza-se tipicamente na presen76a de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona e de um solvente adequado tal como o tolueno e aquecendo-se a mistura reaccional a refluxo sob atmosfera inerte durante algumas horas.

Passo C

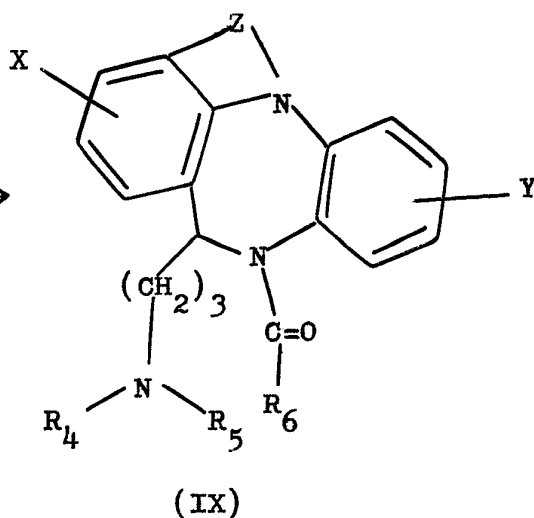
Faz-se reagir um composto de f6rmula VI preparado no Passo A ou B com um reagente de Grignard de f6rmula VII na qual R₄ 6 alquilo inferior e R₅ 6 alquilo inferior ou arilalquilo inferior para se obter um composto de f6rmula VIII.



O reagente de Grignard VII prepara-se a partir de magnésio e do composto $\text{Cl}-(\text{CH}_2)_3-\text{NR}_4\text{R}_5$ tipicamente num meio adequado como tetrahidrofurano anidro e na presença de 1-bromo-2-cloroetano ou 1,2-dibromoetano que facilitam a união da reacção de Grignard. Usualmente aquece-se a mistura reaccional a refluxo sob atmosfera de gás inerte durante cerca de uma hora e em seguida arrefece-se abaixo da temperatura ambiente. A reacção entre o composto VI e o reagente de Grignard VII efectua-se tipicamente adicionando-se a mistura acima a uma mistura arrefecida a gelo, sob agitação, consistindo de composto VI e tetrahidrofurano anidro e continuando-se posteriormente a agitar a mistura resultante durante um curto periodo de tempo tal como menos de uma hora.

Passo D

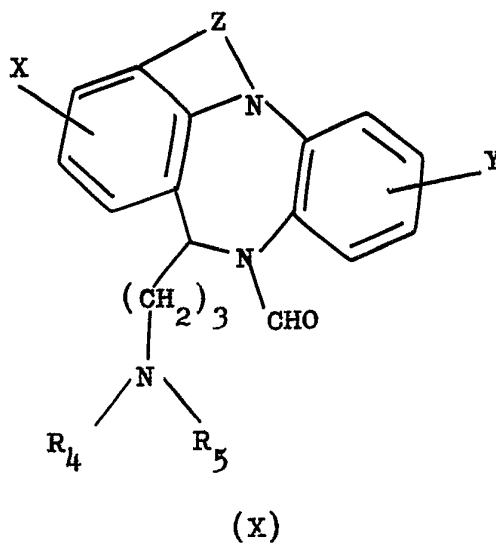
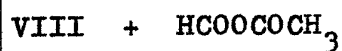
Faz-se reagir um composto VIII com um composto de fórmula R_6COCl na qual R_6 é alquilo inferior ou arilo para se obter um composto de fórmula XIX abaixo.



A reacção acima realiza-se tipicamente na presença de um captor de ácido como o bicarbonato de sódio ou colidina num meio adequado tal como clorofórmio anidro e agitando-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante algumas horas ou menos.

Passo E

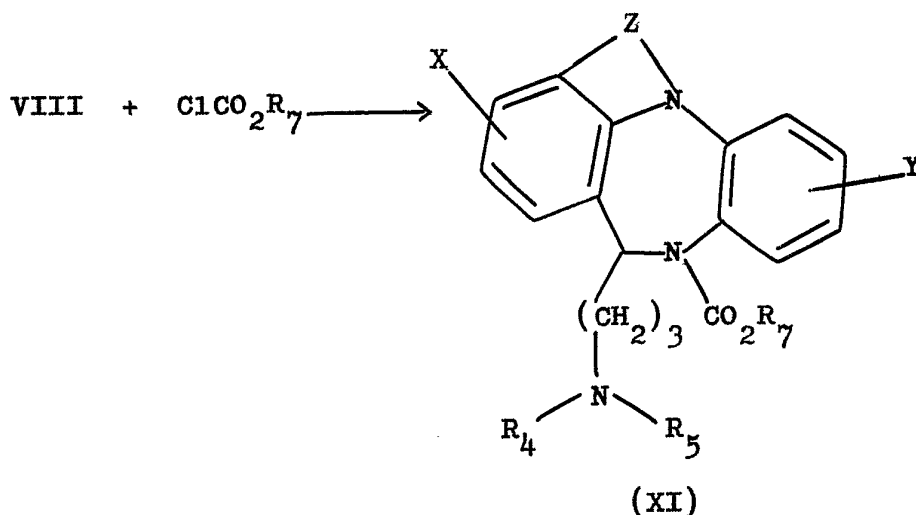
Faz-se reagir o composto VIII com anidrido misto fórmico-acético para se obter um composto de fórmula X



A reacção acima realiza-se tipicamente preparando-se primeiro o anidrido misto fórmico-acético a partir de anidrido acético e ácido fórmico e adicionando-se então o anidrido misto a uma solução de composto VIII num solvente adequado tal como clorofórmio e agitando-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante um curto periodo de tempo como uma hora ou menos

Passo F

Faz-se reagir um composto VIII com um cloroformato de fórmula ClCO_2R_7 na qual R_7 é etilo ou fenilo para se obter um composto de fórmula XI



A reacção acima realiza-se tipicamente num meio adequado tal como o clorofórmio e aquecendo-se a mistura reaccional a refluxo durante a noite.

Passo G

Faz-se reagir um composto VIII com um composto isocianato de fórmula R_8NCO na qual R_8 é alquilo inferior ou arilo para se obter um composto de fórmula XII abaixo.



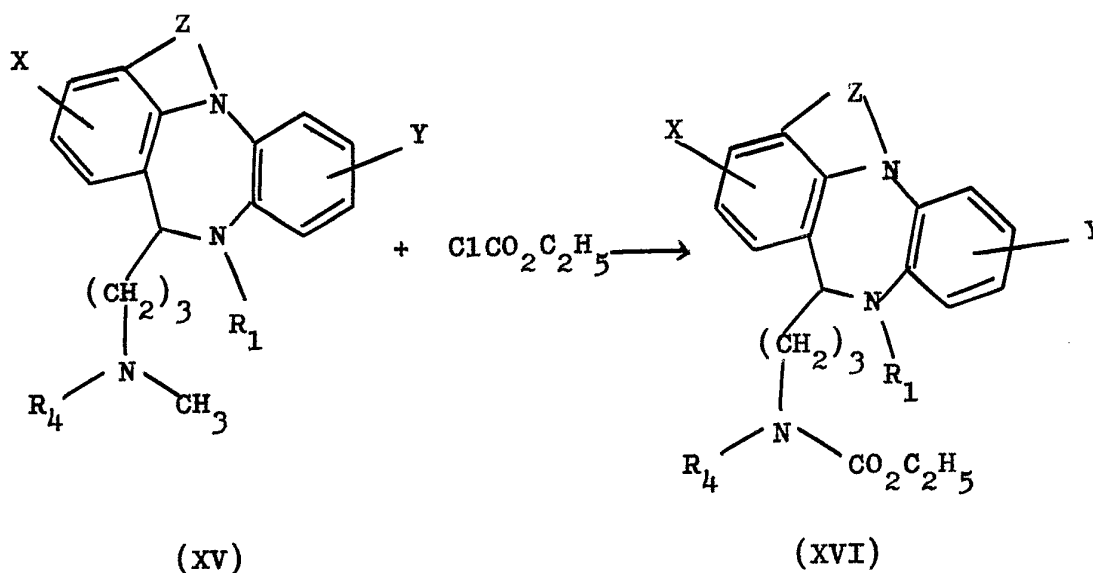
$$\text{(XIII)} + \text{BH}_3 \longrightarrow \text{(XIV)}$$

- 8 -

à temperatura ambiente durante algumas horas e depois com aquecimento sob refluxo durante menos de uma hora.

Passo I

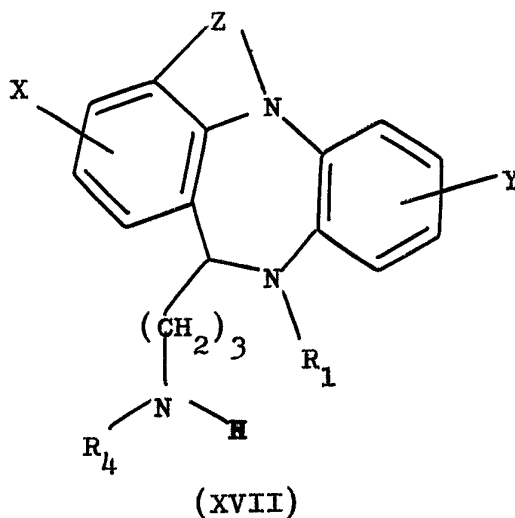
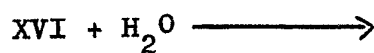
Faz-se reagir um composto de fórmula XV, preparado num dos Passos de C até H, com cloroformato de etilo para se obter um composto de formula XVI



A reacção acima realiza-se tipicamente na presença de um captor de ácido num meio adequado tal como o benzeno e aquecendo a mistura reaccional a refluxo durante cerca de um dia.

Passo J

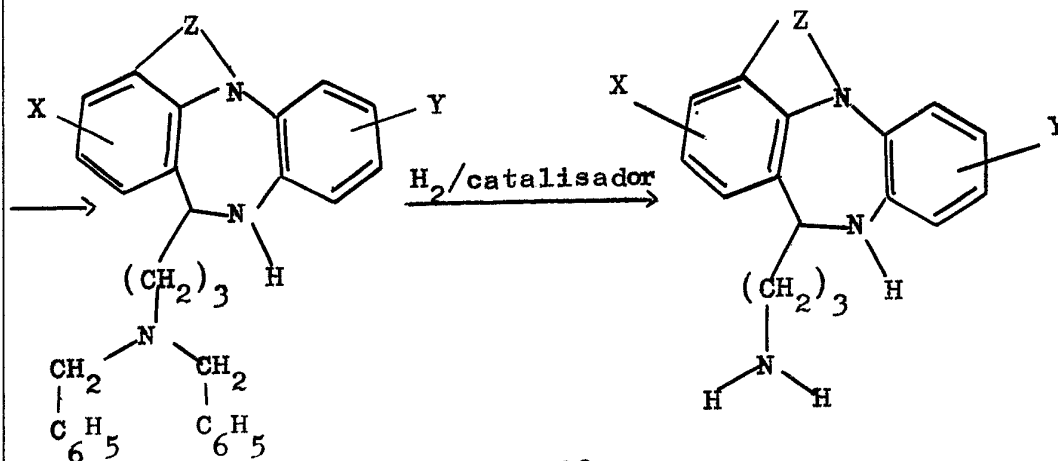
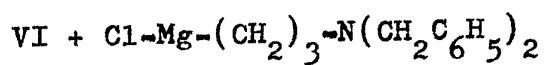
Hidroliza-se um composto XVI para se obter um composto de fórmula XVII



A hidrólise acima realiza-se tipicamente preparando-se uma mistura de composto XVI, etanol e solução aquosa de alcáli e aquecendo a mistura a refluxo durante alguns dias.

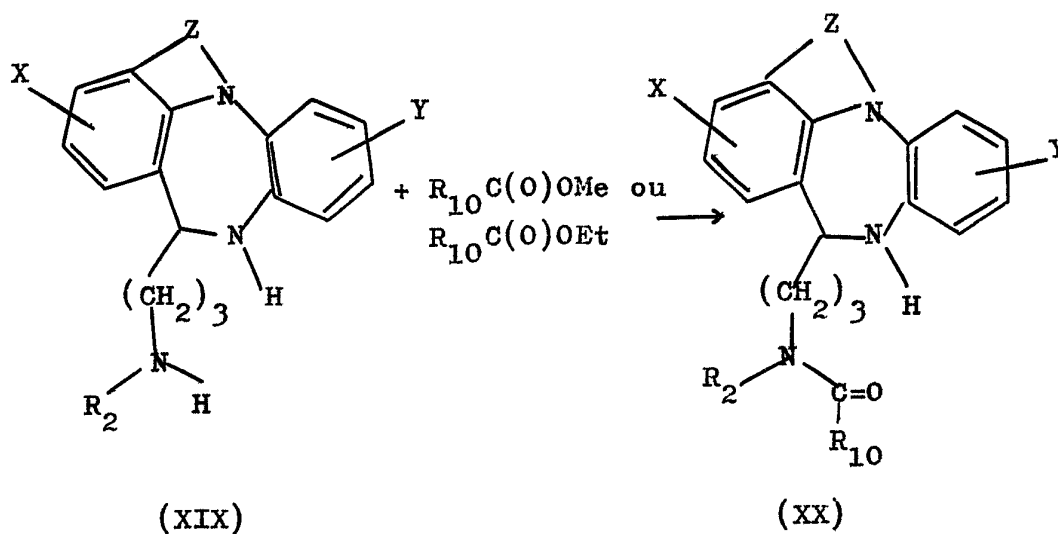
Passo K

Para se preparar um composto de fórmula XVIII, faz-se reagir um composto VI com o reagente de Grignard Cl-Mg-(CH₂)₃-N-(CH₂C₆H₅)₂ substancialmente da mesma maneira do Passo C e sujeita-se o produto a hidrogenólise na presença de um catalisador adequado tal como Pd/C por um método de rotina conhecido na arte.



Passo L

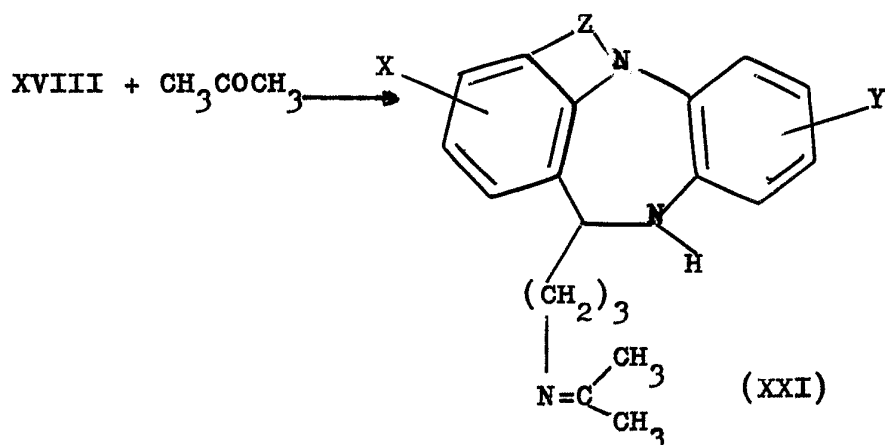
Faz-se reagir um composto XIX obtido nos Passo J ou K com $R_{10}C(O)OMe$ ou $R_{10}C(O)OEt$ na qual R_{10} é hidrogénio ou alquilo inferior para se obter um composto de fórmula XX.



Quando R_{10} é hidrogénio a reacção acima efectua-se tipicamente preparando-se uma mistura de composto XIX, formato de metilo e etanol e aquecendo a mistura sob refluxo durante a noite. Quando R_{10} é alquilo inferior a reacção acima efectua-se fazendo-se uma selecção adequada de condições reaccionais. Assim, por exemplo, quando R_{10} é metilo, faz-se reagir o composto XIX com acetato de etilo em tetrahidrofurano anidro à temperatura ambiente, de um dia para o outro.

Passo M

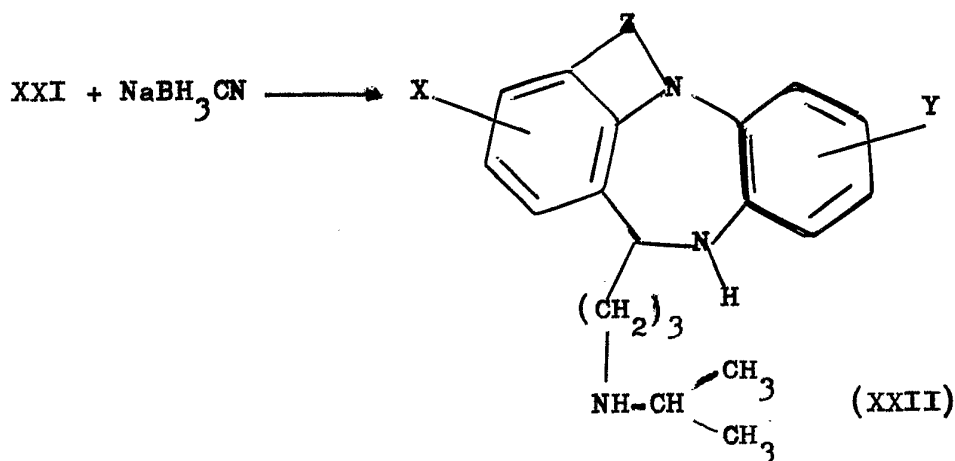
Faz-se reagir o composto XVIII com acetona para se obter um composto de fórmula XXI (base Schiff)



A reacção acima efectua-se tipicamente misturando simplesmente o composto XVIII com acetona e mantendo-se a mistura à temperatura ambiente durante várias horas.

Passo N

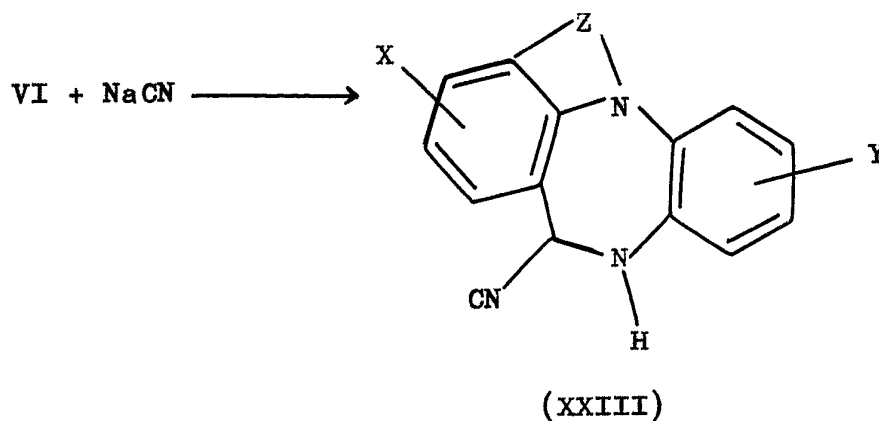
Reduz-se o composto XXI com cianoborohidreto de sódio para se obter um composto de fórmula XXII



A redução acima realiza-se tipicamente num meio adequado como o acetonitrilo e agitando-se a mistura reaccional a 0-20°C durante algumas horas.

Passo O

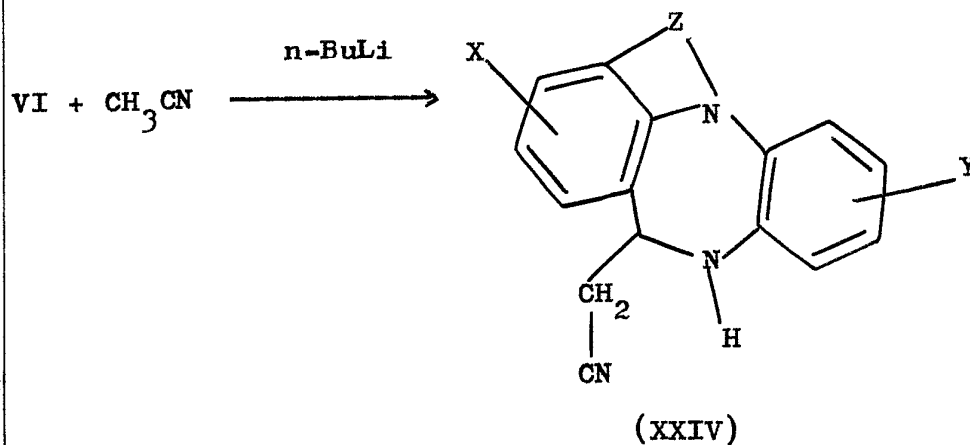
Faz-se reagir um composto VI com cianeto de sódio para se obter um composto de fórmula XXIII



A reacção acima realiza-se tipicamente agitando-se uma mistura de composto VI, cianeto de sódio e ácido acético num meio adequado como o acetato de etilo à temperatura ambiente durante cerca de um dia.

Passo P

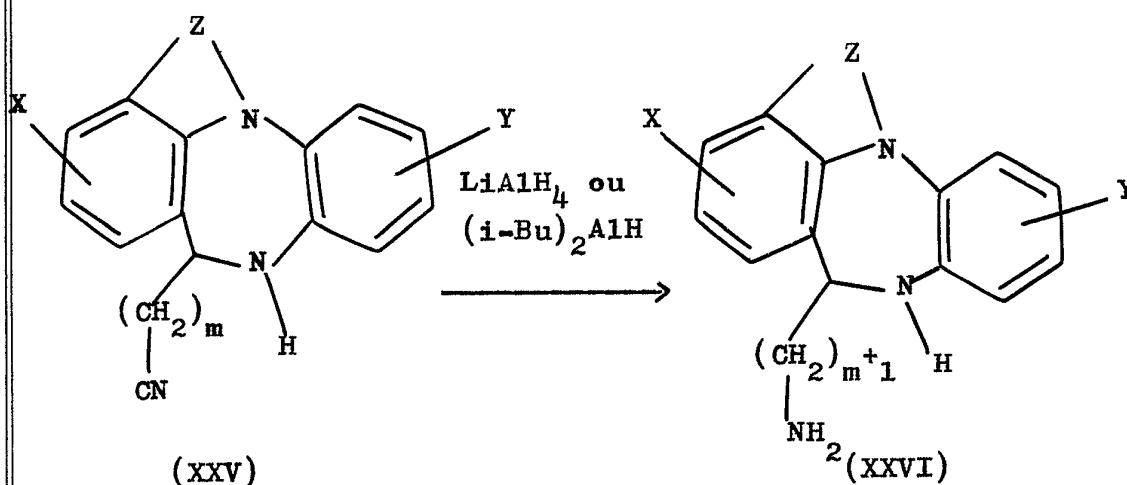
Faz-se reagir o composto VI com acetonitrilo na presença de uma base forte como a n-butililitio para se obter um composto de fórmula XXIV



A reacção acima realiza-se tipicamente fazendo-se primeiramente reagir n-butillítio com acetonitrilo num solvente adequado como o tetrahydrofurano a uma temperatura baixa tal como -60°C por menos de uma hora para obter o anel de acetonitrilo e adicionando-se em seguida à mistura reaccional uma solução de composto VI no mesmo solvente removendo-se o banho frio e agitando-se a mistura resultante durante algumas horas.

Passo Q

Reduz-se um composto de fórmula XXV no qual m é 0 ou 1, preparado no Passo O ou P, com hidreto de lítio e alumínio ou hidreto de diisobutilaluminio para se obter um composto de fórmula XXVI.

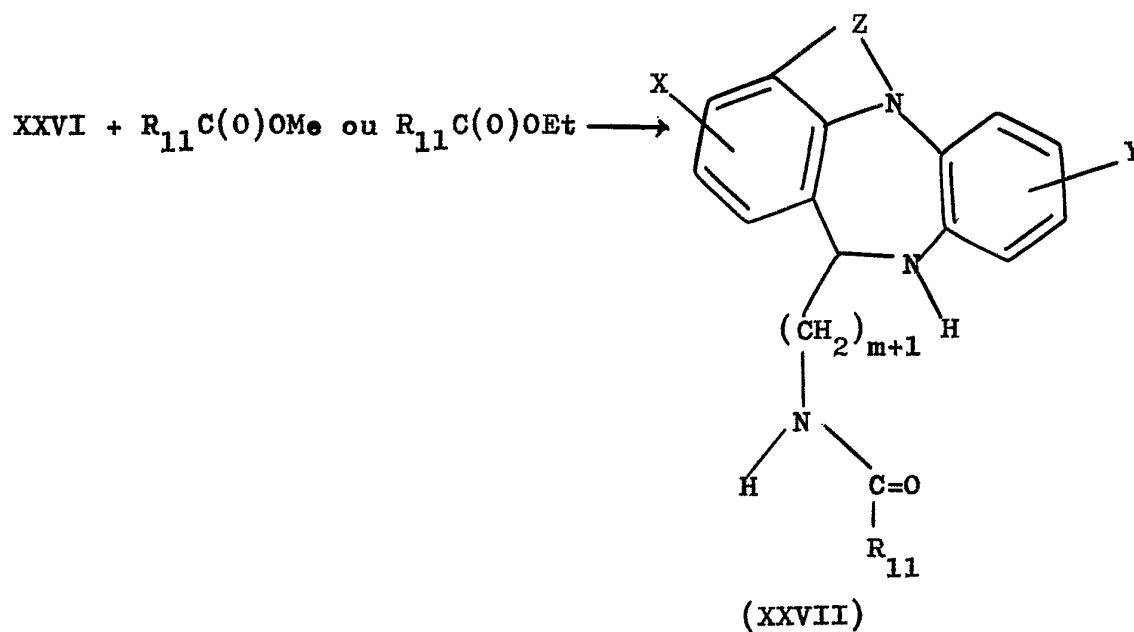


A redução acima realiza-se tipicamente num meio estável tal como o tetrahydrofurano anidro ou diclorometano e agitando-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante algumas horas.

Passo R

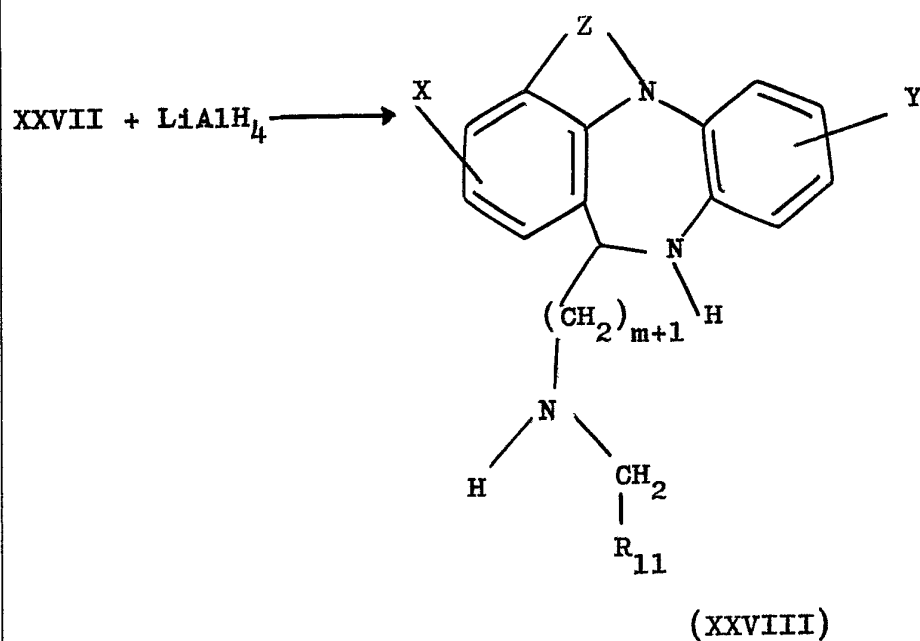
Faz-se reagir o composto XXVI com $\text{R}_{11}\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ ou $\text{R}_{11}\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ na qual R_{11} é hidrogénio, alquilo inferior ou aril

alquilo inferior substancialmente da mesma maneira do Passo L para se obter um composto de fórmula XXVII..



Passo S

Reduz-se o composto XXVII com hidreto de alumínio e lítio para se obter um composto de fórmula XXVIII



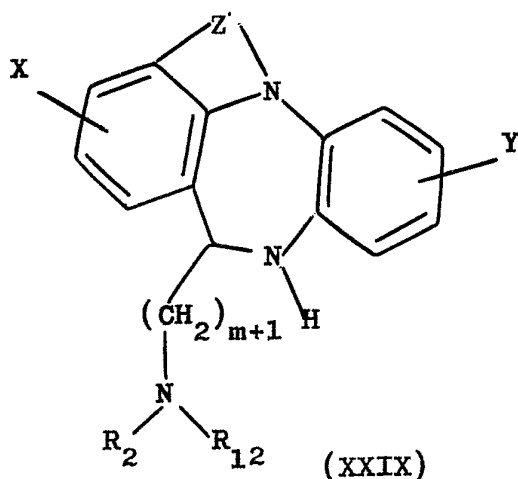
~~CONFIDENTIAL~~

A reacção acima efectua-se tipicamente num meio adequado tal como o tetrahidrofurano e agitando-se a misturareaccional à temperatura ambiente de um dia para o outro.

Passo T

Pode converter-se a cadeia lateral amino hidrogénio do composto XXVIII a alquilo inferior realizando-se uma acilação substancialmente pelo mesmo modo do Passo L e reduzindo-se o produto com LiAlH_4 substancialmente pelo mesmo processo do Passo S.

Assim em virtude dos Passos Q até T obtém-se compostos de fórmula XXIX na qual R_{12} é hidrogénio, alquilo inferior alcanoilo inferior ou arilalquilo inferior. Os compostos remaining, nomeadamente compostos de fórmula I na qual n é 1 ou 2, e R_1 é outro que não hidrogénio, e/ou R_3 é etóxi-carbonilo, e/ou R_2 e R_3 considerados em conjunto são isopropilideno podem preparar-se utilizando-se os vários passos reaccionais descritos acima para se fazerem compostos de fórmula I na qual n é 3, nomeadamente os Passos D, E, F, G, H, I, M e N.



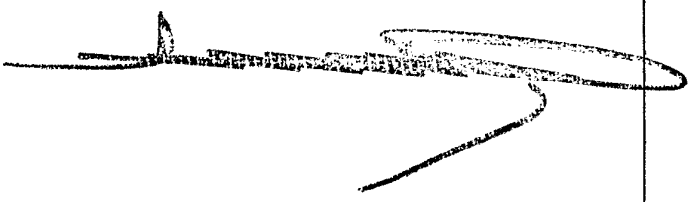


Os compostos da presente invenção são úteis como agentes anti-inflamatórios devido à sua capacidade de suprimirem inflamações em mamíferos. A actividade dos compostos demonstra-se pelo teste anti-inflamatorio do edema de pata de rato induzido por carragenina [Proc. Soc. Exptl. Biol Med. III 544 (1962) e J. Pharmacol. Edep., 141 (1963)]7. Os resultados dos testes anti-inflamatórios de alguns dos compostos desta invenção são os dados na Tabela I em conjunto com o resultado de um composto padrão.

TABELA I

Inibição de Edema de Pata de Rato Induzido por Carragenina

<u>Composto</u>	<u>Percentagem de Inibição</u>
Cloridrato de 7-acetil-N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[<u>b</u>]pirrolo-3,2,1-jk[<u>1</u> ,4]benzodiazepina-6-propanamida	42% a 100 mg/kg, p.o.
Cloridrato de N,N-dimetil-7-(metilamino)-carbonil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[<u>b</u>]pirrolo-3,2,1-jk[<u>1</u> ,4]benzodiazepina-6-propanamina	42% a 100 mg/kg, p.o.
4-bromo-N,N-dimetil-6,7-dihidrobenczo[<u>b</u>]pirrolo-3,2,1-jk[<u>1</u> ,4]benzodiazepina-6-propanamina fumarato hemihidrato	34% a 100 mg/kg, p.o.
N-(isopropil)-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[<u>b</u>]pirrolo-3,2,1-jk[<u>1</u> ,4]benzodiazepina 6-metanamina dihidrocloro hemihidrato	35% a 100 mg/kg, p.o.
Fenilbutazona	ED ₅₀ = 50 mg/kg, p.o.



As actividades anti-inflamatórias dos compostos da presente invenção também se demonstram pelo síndrome de poliartrite induzida por adjuvante em ratos. Mediu-se esta actividade por um processo similar ao descrito por C.M. Pearson e F.D.Wood, Arthritis and Rheumatism, 2, 440(1959).

Alojaram-se individualmente grupos de 10 ratos machos Charls River-Wistar Lewis pesando de 150 a 175 g e mantiveram-se numa dieta regular chow para ratos. Deu-se água ad libitum. Preparou-se o adjuvante suspendendo-se 75 mg de Mycobacterium butyricum (Difeo Laboratories, Detroit, Michigan) em 10 ml de óleo de parafina branca com agitação continua durante 2 horas à temperatura ambiente antes da administração. Prepararam-se os compostos teste suspendendo-se a droga em água, adicionando-se uma gota de Tween 80 por 10 ml de suspensão, e homogeneizando-se. Injectou-se a suspensão de adjuvante (0,1 ml) na almofada do pé da pata posterior esquerda do rato. Administraram-se oralmente as suspensões dos compostos teste (10 ml/kg) no dia anterior ao da injeção da suspensão de adjuvante e continuou-se a administração de droga por 21 dias. Usou-se um grupo de 10 ratos para o teste de droga. Estudam-se grupos padrão, de controle injectados com adjuvante e de controle não injectados em conjunto com o de teste de droga. Os animais de controle receberam veículo (10 ml/kg). Usaram-se tres dosagens de droga teste e uma de preparação standard. Determinaram-se os volumes das patas injectadas e não injectadas no dia em que se administrou a suspensão de adjuvante, e nos dias que se lhe seguiram (usualmente o 5^o, 10^o, 18^o e 21^o dias) pelo método de C.A. Winter, et al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962).

A percentagem de inibição de volume de pata (pata posterior injectada e não injectada calculou-se pela seguinte fórmula

$$\% \text{ Inibição: } = \frac{\text{Alteração média de volume de pata injectada (ou não injectada) de controle} - \text{Alteração média de volume de pata tratada com droga}}{\text{Alteração média de volume de pata injectada (ou não injectada) de controle}} \times 100$$

Os valores de ED_{50} , isto é, a dose à qual a droga afecta uma inibição de 50% de volume de pata, estimaram-se pelo método de J.T. Litchfield e F. Wilcoxon, J. Pharm. Exp. Ther., 96, 99(1949) e avaliaram-se estatisticamente por meio do teste "t" de student. Apresentam-se na tabela 2 resultados de alguns dos compostos da presente invenção em conjunto com os resultados de um composto padrão. Também se inclui na tabela 2 o resultado da N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo [3,2,1-jk][1,4]benzodiazepina-6-propanamina (correspondente a $n=3$, $X=Y=H$, $R_2=R_3=CH_3$ e $Z=-CH_2CH_2-$ na fórmula) que foi previamente apresentado num artigo como um análogo inactivo de um antidepressante activo (E.J. Glankowski et al., J. Med. Chem., 23 1380(1980)), mas que agora se descobriu nesta invenção ser activo como agente anti-inflamatório.

TABELA 2

Poliartrite Induzida por Adjuvante em Ratos

Compostos	Pata trata com adjuvante	Pata não injectada
Dicloridrato de 4-bromo-N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo- [3,2,1-jk][1,4]benzodiazepina-6-propanamina	$ED_{50}=106 \text{ mg/kg}$, p.o.	$ED_{50}=42.6 \text{ mg/kg}$
1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo [3,2,1-jk][1,4]benzodiazepina-6-metanamina	14% a 25 mg/kg, p.o.	91% a 25 mg/kg, p.o.
Dicloridrato de N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]-		

pirrolo/3,2,1-jk7/I,47benzodiazepina

-6-propanamina

ED₅₀=86.6 mg/kg, ED₅₀=24.3 mg/kg

p.o.

p.o.

(composto anterior na arte)

Phenilbutazona

Os compostos da presente invenção também são úteis como agentes analgésicos devido à sua capacidade de aliviar dores em mamíferos. A actividade dos compostos demonstra-se no teste de convulsão induzida por 2-fenil-1,4-benzoquinona em ratos, um ensaio padrão para analgia [Proc.Soc.Exp'l. Biol.Med.,95, 729(1957)]7. A tabela 3 apresenta os resultados de teste de alguns compostos desta invenção em conjunto com o resultado de um composto padrão. Também se inclui na Tabela 3 o composto antes mencionado N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/67pirrolo/3,2,1-jk7/I,47benzodiazepina-6-propanamina que agora se descobriu nesta invenção ser activo como agente analgésico.

TABELA 3

Convulsão Induzida por Fenilquinona em Ratos

<u>Composto</u>	<u>Percentagem de Inibição</u>
Cloridrato de N,N-dimetil-7-etoxicar-bonil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/67pirrolo/3,2,1-jk7/I,47benzodiazepina-6-propanamina	41% a 20 mg/kg, s.c.
Dicloridrato de 9-bromo-N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/67pirrolo/3,2,1-jk7/I,47benzodiazepina-6-propanamina	60% a 20 mg/kg, s.c.
Hemidrato dicloridrato de N-(isopropil)-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/67pirrolo/3,2,1-jk7/I,47benzodiazepina-6-metanamina	48% a 20 mg/kg, s.c.
Dicloridrato de N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/67pirrolo/3,2,1-jk7-	

1,4benzodiazepino-6-propanamina ED₅₀=13.4 mg/kg, s.c.

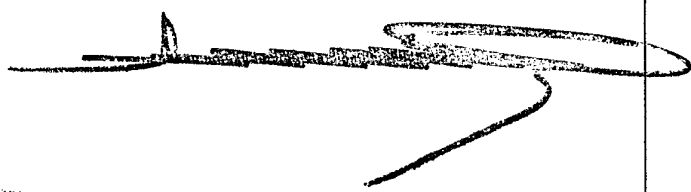
(composto anterior na arte) ED₅₀ = 3.9 mg/kg, s.c.

Propoxifeno

Podem administrar-se quantidades efectivas dos compostos da invenção a um paciente por qualquer dos vários métodos, por exemplo, oralmente como em cápsulas ou comprimidos, parenteralmente na forma de soluções ou suspensões estéreis, e nalguns casos intravenosamente na forma de soluções estéreis. Os produtos finais base livre, embora efectivos eles próprios, podem ser formulados e administrados na forma dos seus sais de adição de ácido, farmacêuticamente aceitáveis, para fins de estabilidade, vantagem de cristalização, solubilidade aumentada e semelhantes.

Os ácidos úteis para a preparação de sais de adição de ácido, da invenção, farmacêuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos como os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico e perclórico, bem como ácidos orgânicos tais como os ácidos tartárico, cítrico, acético, succínico, maleico, fumárico e oxálico.

Os compostos activos da presente invenção podem administrar-se oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou um veículo comestível, ou podem encerrar-se em cápsulas de gelatina, ou podem pressionar-se em comprimidos. Para fins de administração terapêutica oral podem incorporar-se os compostos activos da invenção com excipientes e usarem-se na forma de comprimidos, pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões xaropes, bolachas, pastilhas elásticas e semelhantes. Estas preparações devem conter pelo menos 0,5% de compostos activos, mas podem variar dependendo da forma particular e deve convenientemente ser de 4% até cerca de 70% do peso da unidade. A quantidade de composto activo em tal composição é tal que se obtenha uma dose adequada. As composições e preparações de acordo com a presente invenção preparam-se de modo que uma forma unitária



de dose oral contem 1,0-300 miligramas de composto activo.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, pastilhas e semelhantes também podem conter os seguintes ingredientes: um ligante tal como celulose microcristalina, goma alcantira ou gelatina; um excipiente como amido ou lactose; um agente de-sintegrante tal como ácido alginico, Primogel, amido de milho e semelhante; um lubrificante tal como esterato de magnésio ou sterotex; um deslizante tal como dióxido de silício coloidal; e pode adicionar-se um agente edulcorante tal como a sucrose ou sacarina ou um agente de sabor tal como hortelã-pimenta, salicilato de metilo ou sabor a laranja. Quando a forma de dose unitária é uma cápsula, ela pode conter, em adição aos materiais de tipo acima, um veículo líquido tal como um óleo gordo. Outras formas de dose unitária podem conter vários outros materiais que modificam a forma física da dose unitária, por exemplo, revestimentos. Assim podem revestir-se comprimidos ou pílulas com açúcar, goma laca ou outros agentes de revestimento entérico. Um xarope pode conter, em adesão ao componente activo, sacarose como agente edulcorante e certos conservantes, corantes, colorantes e sabores. Os materiais usados na preparação destas várias composições devem ser farmacêuticamente puros e não tóxicos nas quantidades usadas.

Para fins de administração terapeutica parentérica, podem incorporar-se as compostos activos da invenção numa solução ou suspensão. Estas preparações devem conter pelo menos 0,1% de compostos activos, mas podem variar dependendo da forma particular e deve convenientemente ser entre 4% e cerca de 70% do peso da unidade. A quantidade de composto activo em tais composições é de modo a obter-se uma dosagem adequada. As composições e preparações de acordo com a presente invenção que se preferem preparam-se de modo que uma unidade de dose parentérica contém de 0,5 a 100 miligramas de compostos activos.

As soluções ou suspensões podem também incluir os seguintes componentes; um diluente estéril tal como

para injeções, solução salina, óleos fixos, polietilenoglicol, glicerina, propileoglicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tal como álcool benzílico ou metilparabeno; antioxidantes tal como ácido ascórbico ou bisulfito de sódio; agentes quelantes tal como o ácido etilenodiaminotetraacético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para ajustamento de tonicidade tal como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parentérica pode encerrar-se em seringas rejeitáveis ou frascos de dose múltipla feitos de vidro ou plástico.

Exemplos de compostos desta invenção incluem:

7-benzoil-N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]/1,4benzodiazepino-6-propanamina;

7-acetil-N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]/1,4benzodiazepino-6-propanamina;

N,N-dimetil-7-etoxicarbonil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]/1,4benzodiazepino-6-propanamina;

N,N-dimetil-7-(metilamino)carbonil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]/1,4benzodiazepino-6-propanamina;

N,N-dimetil-7-(fenilamino)-carbonil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]/1,4benzodiazepino-6-propanamina;

4-bromo-N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]/1,4benzodiazepino-6-propanamina;

4-bromo-7-metil-N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]/1,4benzodiazepino-6-propanamina;

N-7-formil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]/1,4benzodiazepino-6-11-metil-17-formamida;

N-metil-7-metil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]/1,4-



benzodiazepino-6-metanamina;

N-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/5pirrolo/3,2,1-1k/1,4/benzodiaze-
pino-6-11-metil7-formamida;

N-metil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/5pirrolo/3,2,1,-jk/1,4/benzo-
diazepino-6-metilamina;

1,2,6,7-tetrahidrobenzo/5pirrolo/3,2,1-jk/1,4/benzodiazepino-
-6-metanamina; e

N-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/5pirrolo/3,2,1-jk/1,4/benzodia-
zepino-6-11-etil7-acetamida,

incluindo os racematos e os isómeros ópticos + e - dos compos-
tos acima.

Os exemplos seguintes dão-se com o objec-
tivo de ilustrar esta invenção.

Exemplo 1

Dicloridrato de N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/5pirrolo-
/3,2,1-jk/1,4/benzodiazepino-6-propanamina

Preparou-se um reagente de Grignard sob
atmosfera de azoto num balão de fundo redondo de três tubula-
duras, seco à chama, como se segue: adicionou-se uma porção
de 2 ml de uma solução preparada com 7,14 g de cloreto de 3-(di-
metilamino)-propilo, 1,61 ml de 1-bromo-2-cloroetano e 28,7 ml
de tetrahidrofurano (THF) recentemente destilado, a uma pasta
sob agitação de 1,94 g de aparas de magnésio em 5 ml de tetra-
hidrofurano seco. A mistura tornou-se turva dentro de 1 minuto
e iniciou-se uma reacção videntia. Adicionou-se a solução res-
tante gota a gota ao longo de um período de 75 minutos e con-
trolou-se a reacção com arrefecimento periódico usando-se um
banho de água e gelo. Vinte minutos após o fim da adição, a-
queceu-se a mistura reaccional a refluxo durante 40 minutos e

arrefeceu-se em seguida a 10-15°C.

Adicionou-se o reagente de Grignard, acabado de preparar gota a gota com uma seringa a uma pasta sob agitação rápida, arrefecida em gelo, de 5,0 g de 1,2-dihidrobenzo/b7pirrolo/3,2,1-jk7/1,47benzodiazepina em 76 ml de tetra-hidrofurano seco, sob atmosfera de azoto. Durante o decorrer da adição ocorreu uma mudança de cor de púrpura a vermelho e a castanho. Análise por cromatografia em camada fina (CCF) (sílica gel/acetato de etilo) realizada 25 minutos depois do fim da adição mostra a existencia de material de partida.

Verteu-se o produto sobre uma mistura de 200 ml de gelo e 25 ml de ácido clorídrico concentrado e basicificou-se a mistura com hidróxido de amónio concentrado. Extraiu-se a base livre com triclorometano (400 ml totais) e lavou-se com água (400 ml) e salmoura (400 ml), secou-se sobre sulfato de sódio anidro, e concentrou-se para se obter 5,86 g de um óleo. Conversão ao sal do ácido clorídrico (isopropanol/éter/cloreto de hidrogeneo etéreo) deu 8,58 g de um sólido. Por recristalização de metanol-éter quente obteve-se 5,43 g de sal dicloridrato puro, ponto de fusão 228-230°.

ANÁLISE

Calculado para $C_{20}H_{25}N_3 \cdot 2HCl$:	63,16%C	7,15%H	11,05%N
Encontrado:	63,36%C	6,91%H	11,04%N

Exemplo 2

Cloridrato de 7-benzoil-N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo-
/b7pirrolo/3,2,1-jk7/1,47benzodiazepino-6-propanamina

A uma suspensão consistindo em 1,26 g de bicarbonato de sódio em pó, 100 ml de clorofórmio e 3,38 g de N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/b7pirrolo/3,2,1-jk7-/1,47benzodiazepino-6-propanamina adicionou-se, de uma só vez sob atmosfera de azoto, 1,5 ml de cloreto de benzoilo. Verificou-se uma ligeira subida de temperatura. Após 3,5 horas à

temperatura ambiente CCF mostrou não haver reagente inicial. Diluiu-se esta mistura com 100 ml de água e após alguns minutos de agitação verteu-se numa ampola de decantação e separaram-se as fases. Lavou-se a fase de clorofórmio com solução saturada de cloreto de sódio (50 ml) secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se em vácuo obtendo-se uma espuma, da qual se obteve um sólido por trituração com éter de petróleo. Filtrou-se o sólido, lavou-se e secou-se e obteve-se 4,52 g de um sólido. Dissolveu-se este material em 25 ml de metanol. Por adição de 10 ml de solução etérea saturada em cloreto de hidrogénio produziu-se uma solução com reacção ácida ao papel de pH. Adição de sementes preparadas em tubo de ensaio levou a cristalização imediata. Após agitação à temperatura ambiente durante várias horas filtrou-se o sólido, lavou-se com solução éter/metanol 2:1, e secou-se obtendo-se 3,23 g de sólido. Recristalização de isopropanol em ebulição produziu 2,55 g de cristais microfinos, ponto de fusão 250-232°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{27}H_{29}N_3O \cdot HCl$:	72,38%C	6,75%H	9,38%N
Encontrada:	72,37%C	6,61%H	9,31%N

Exemplo 3

Cloridrato de 7-acetil-N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahydrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]1,4-benzodiazepino-6-propanamina

A uma mistura sob agitação de 5,26 g de N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahydrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]1,4-benzodiazepino-6-propanamina, 2,15 g de bicarbonato de sódio em pó e 100 ml de clorofórmio seco adicionou-se, sob atmosfera de azoto, 1,5 ml de cloreto de acetilo. Após 30 minutos à temperatura ambiente, CCF mostrou que a reacção estava completa. Tratou-se a mistura com 100 ml de água destilada e agitou-se vigorosamente durante alguns minutos. Separaram-se as fases e lavou-se a fase de clorofórmio com 50 ml de solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, filtração e concentração a vácuo obteve-se uma goma pesando 6,38 g.

trituração com éter causou a ocorrência de solidificação. Re-centrou-se a mistura em vácuo e obteve-se um sólido. Triturou-se este material com éter de petróleo, filtrou-se e secou-se e obteve-se 5,27 g de sólido. Dissolveu-se o sólido bruto numa mistura de 10 ml de metanol e 20 ml de éter. Adição de 4 ml de éter saturado com cloreto de hidrogénio causou a rápida precipitação do sal cloridrato. Juntou-se 25 ml adicionais de éter para tornar a mistura mais fluída. Filtrou-se o sal bruto, lavou-se com mistura éter/metanol 4:1 e secou-se, obtendo-se 4,65 g de um sólido. Recristalizou-se este material por dissolução em 75 ml de etanol absoluto e adição de 150 ml de éter com agitação. Filtrou-se o sólido, lavou-se com éter e secou-se para se obter 4,15 g de produto, ponto de fusão 221-233°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{22}H_{27}N_3O \cdot HCl$:	68,46%C	7,31%H	10,89%N
Encontrado:	68,18%C	7,25%H	10,68%N

Exemplo 4

Cloridrato de N,N-dimetil-7-etoxicarbonil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/67pirrolo/3,2,1-jk7/1,47benzodiazepino-6-propanamina

Tratou-se uma solução sob agitação de 6,1 g de N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/67pirrolo/3,2,1-jk7/1,47benzodiazepino-6-propanamina em 100 ml de clorofórmio, à temperatura ambiente, com 1,1 ml de cloroformato de etilo. No espaço de 5 minutos um sólido espesso precipitou da solução. Após se agitar a mistura à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, adicionaram-se mais 50 ml de clorofórmio e aqueceu-se a mistura a refluxo de um dia para o outro. Neste ponto CCF mostrou que a reacção estava cerca de meio completa, com algum sólido ainda não dissolvido. Diluição com 500 ml de clorofórmio e refluxo durante a noite produziu um melhoramento na preparação de produto. Após adição de mais 0,38 ml de cloroformato de etilo e mais 3 horas de refluxo arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente, verteu-se numa ampola de decantação e lavou-se com água (2 x 100 ml) para se remover o material inicial que não

~~CONFIDENTIAL~~

reagiu na forma de sal cloridrato. Lavou-se a fase de cloro-
fórmio com 200 ml de solução saturada de cloreto de sódio e em
seguida secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Por filtração
da mistura e concentração do filtrado obteve-se 4,7 g de goma
CCF mostrou ser um produto essencialmente livre de material
inicial. Dissolveu-se este material em 150 ml de éter, filtrou-
-se por gravidade para se remover a matéria insolúvel e concen-
trou-se o filtrado em vácuo, obtendo-se uma goma pesando 4,07
g. Tomou-se este material em 50 ml de éter e filtrou-se, e adi-
cionou-se ao filtrado éter saturado em cloreto de hidrogênio.
Formou-se cloridrato bruto na forma de goma que se solidificou
decantando o líquido, lavando-se duas vezes com éter fresco e
triturando-se com uma terceira posição de éter fresco. Por fil-
tração e secagem em vácuo obteve-se 3,62 g de um sólido. Por
recristalização dupla de etanol absoluto/éter obteve-se 2,25 g
de sólido, ponto de fusão 201-204°C com decomposição.

ANÁLISE

Calculado para $C_{23}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$:	66,41%C	7,27%H	10,10%N
Encontrado:	66,67%C	7,41%H	9,79%N

Exemplo 5

Cloridrato de N,N-dimetil-7-(metilamino)-carbonil-1,2,6,7-te-
trahidrobenzo/5,7pirrolo/3,2,1-jk/1,4benzodiazepino-6-propana-
mina

A uma solução de 6,26 g de N,N-dimetil-1,2,
6,7-tetrahidrobenzo/5,7pirrolo/3,2,1-jk/1,4benzodiazepino-6-
-propanamina em 125 ml de tolueno seco adicionou-se 2,36 ml de
isocianato de metilo, por meio de uma seringa, sob atmosfera
de azoto. Após se agitar a mistura à temperatura ambiente, de
um dia para o outro, diluiu-se com éter (500 ml) e lavou-se a
solução resultante com água (2 x 250 ml) e solução saturada
de cloreto de sódio e em seguida secou-se sobre sulfato de só-
dio anidro. Filtrou-se e concentrou-se em vácuo obtendo-se uma
espuma pesando 6,72 g. Dissolveu-se este material em solução
éter/ metanol 5:1 (aproximadamente 150 ml) e tratou-se gota a

gota com solução saturada de cloreto de hidrogénio em éter, sob agitação. Formou-se o sal bruto na forma de um óleo insolúvel sobre as paredes laterais do balão. Após alguns minutos de agitação decantou-se a fase líquida e usou-se éter fresco para se triturar o sal bruto e se obter um sólido. Por filtração e secagem em vácuo obteve-se 6,72 g de sólido. Combinou-se este material com algum sal bruto preparado de uma maneira análoga e dissolveu-se em 25 ml de isopropanol em ebulição. Filtrou-se a solução quente por gravidade, deixou-se arrefecer e repousar à temperatura ambiente durante alguns minutos e então refrigerou-se de um dia para o outro. Filtrou-se o sal recristalizado, lavou-se duas vezes com isopropanol frio, e com éter e secou-se em vácuo para se obter 4,7 g de sólido cristalino, ponto de fusão 233-235°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{22}H_{28}N_4O \cdot HCl$:	65,90%C	7,29%H	13,98%N
Encontrado:	65,62%C	7,49%H	13,49%N

Exemplo 6

Cloridrato de N,N-dimetil-7-(fenilamino)carbonil-1,2,6,7-tetra-
hidrobenzo/57pirrolo/3,2,1-jk7/1,47benzodiazepino-6-propanami-
na

Agitou-se durante a noite, à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto uma mistura de 9,84 g de N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/57pirrolo/3,2,1-jk7/1,47benzodiazepino-6-propanamina, 200 ml de tolueno e 7,0 ml de isocianato de fenilo. Por concentração da mistura reaccional, em vácuo, obteve-se uma goma que solidificou por repouso. Triturou-se este material com éter de petróleo, filtrou-se e secou-se para se obter 13,65 g de um sólido. Dissolveu-se esta base livre bruta em 75 ml de metanol quente e filtrou-se a solução resultante por gravidade. Desgasificou-se o filtrado com azoto e acidificou-se com solução de éter saturada com cloreto de hidrogénio e em seguida desgaseificou-se outra vez com azoto. A esta solução adicionou-se gota a gota com agitação 150 ml de


éter. Decantou-se a fase líquida castanha clara, e triturou-se o precipitado gomoso azul escuro com éter fresco até se converter completamente em sólido. Por filtração e secagem obteve-se 9,33 g de sal cloridrato bruto na forma de sólido. Por recristalização deste material de 200 ml de etanol absoluto obteve-se 4,35 g de cristais finos ponto de fusão 247-249°C com formação de bolhas.

ANÁLISE

Calculado para $C_{27}H_{30}N_4O \cdot HCl$: 70,04%C 6,75%H 12,10%N
Encontrado: 69,77%C 6,86%H 11,96%N

Exemplo 7

Dicloridrato de 4-bromo-N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]1,4-benzodiazepino-6-propanamina

Num balão de 3-tubuladuras seco adicionou-se 1,2-dibromoetano a uma pasta, sob refluxo, de aparas de magnésio (8 g) em tetrahidrofurano (30 ml), para se iniciar uma reação de Grignard. A mistura tornou-se turva e iniciou-se uma reação violenta. Adicionou-se uma solução de cloreto de 3-(dimetilamino)-propilo (32g) em tetrahidrofurano (100 ml), gota a gota para manter refluxo rápido, ao longo de um período de 20 minutos. Sujeitou-se a mistura final a refluxo durante 1 hora e arrefeceu-se à temperatura ambiente.

Decantou-se o reagente de Grignard recentemente preparado para uma ampola de carga e adicionou-se, gota a gota, a uma solução sob agitação rápida, de 4-bromo-1,2-dihidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]1,4-benzodiazepina (26 g) em tetrahidrofurano (200 ml), a 0°C. Agitou-se a solução final à temperatura ambiente durante 2 horas.

Verteu-se a solução de produto numa mistura de gelo e ácido clorídrico concentrado (1 litro/100 ml), agitou-se durante 10 minutos e basificou-se a pH=9 com hidróxido de amônio. Formou-se algum precipitado, que se recolheu por filtra-

ção. Extraíu-se a solução aquosa com diclorometano (2 x 500 ml). Lavou-se a solução orgânica com água (700 ml) e salmoura (3 x 700 ml), secou-se sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se para se obter um sólido (19 g).

Recristalização de isopropanol quente (500 ml) deu 14,5 g de cristais, ponto de fusão 162 - 164°C.

Concentraram-se as águas mães e tratou-se o sólido do filtrado (cerca de 7,5 g) com 3 equivalentes de ácido clorídrico em metanol e concentrou-se até se obter um sólido. Recristalização de metanol/éter quente deu 7 g de Sal dicloridrato puro, ponto de fusão 220°C, com decomposição.

ANÁLISE

Calculado para $C_{20}H_{24}BrN_3 \cdot 2HCl$:	53,31%C	5,71%H	9,15%N
Encontrado:	51,97%C	5,84%H	9,00%N

Exemplo 8

Ester etílico do ácido N-3-7-acetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo-
b7pirrolo/3,2,1-jk7/1,47benzodiazepino-6-il7-propil7-N-metil-
carbâmico

Tratou-se uma suspensão sob agitação de 27,64 g de bicarbonato de sódio anidro em pó, em 415 ml de benzeno, contendo 23,0 g de 7-acetil-N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/b7pirrolo/3,2,1-jk7/1,47benzadiazepino-6-propanamina, com 19,0 ml de cloroformato de etilo. Depois de aquecimento a refluxo durante a noite, sob atmosfera de azoto, adicionou-se mais 6,3 ml de cloroformato de etilo, e continua-se o refluxo para mais duas horas. CCF mostrou ainda a presença de material de partida neste ponto e efectuou-se mais uma adição de 6,3 ml de cloroformato de etilo. Duas horas mais tarde adicionaram-se outros 12,6 ml de cloroformato de etilo, continuou-se o refluxo durante outras 1,5 horas e arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura reacção com 500 ml de água destilada, agitou-se durante algum tempo, e verteu-se numa ampola de decantação e separaram-se as fase. Extraíu-

-se a fase aquosa com 250 ml de acetato de etilo. Extraíram-se as fases orgânicas combinadas com 200 ml de ácido clorídrico 2N, lavou-se com 200 ml de água e 200 ml de solução de cloreto de sódio saturada, e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Por filtração e concentração em vácuo obteve-se uma goma pesando 24,37 g. Dissolveu-se este material em 150 ml de diclorometano, dividiu-se a solução resultante em duas metades e purificou-se cada metade por cromatografia flash sobre 500 g de sílica gel usando-se diclorometano e depois 1% metanol/diclorometano como eluente. Combinaram-se as fracções mais puras e concentraram-se em vácuo obtendo-se uma espuma que cristalizou parcialmente por repouso. Por trituração com hexano solidificou-se completamente este material, que se filtrou, lavou-se com hexano e se secou em vácuo para se obter 11,65 g de sólido, ponto de fusão 125-128°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{24}N_{29}O_3$:	70,74%C	7,17%H	10,31%N
Encontrado:	70,88%C	7,17%H	10,32%N

Exemplo 9

Cloridrato de 7-acetil-N-metil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepino-6-propanamina

Levou-se a refluxo durante 72,5 horas sob atmosfera de azoto, uma mistura de 11,45 g de éster etílico do ácido N-[3-7-acetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepino-6-117-propil-N-metilcarbâmico, 210 ml de etanol absoluto e 210 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio a 25%, deixou-se arrefecer à temperatura ambiente e extraiu-se com 1,0 l de água destilada e 500 ml de acetato de etilo. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com mais 250 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos orgânicos reunidos com 100 ml de água e 100 ml de solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Por filtração e concentração do filtrado em vácuo obteve-se um sólido bruto, que se triturou com solução éter de pe-


tróleo/éter 2:1, se filtrou e se secou para se obter 7,05 g de sólido. Dissolveu-se este material em 50 ml de metanol, filtrou-se a solução por gravidade, agitou-se o filtrado e acidificou-se por adição gota a gota de 10 ml de solução de éter saturado com cloreto de hidrogênio. Desgaseificou-se esta mistura ácida fazendo-se borbulhar azoto através dela e concentrou-se a solução em vácuo até perto da secura. Agitou-se o resíduo durante algum tempo, com 125 ml de éter num balão rolhado. Separou-se o sal cloridrato bruto por filtração, lavou-se com éter e secou-se para se obter 7,43 g de sólido. Por recristalização de 475 ml de isopropanol em ebulição obteve-se 5,8 g de sólido, ponto de fusão 248-251°C com formação de bolhas

ANÁLISE

Calculado para $C_{21}H_{25}N_3O \cdot HCl$:	67,83%C	7,05%H	11,30%N
Encontrado:	67,60%C	7,19%H	11,13%N

Exemplo 10

Hemifumarato de N-metil-N-fenilmetil-1,2,6,7-tetrahydrobenzo-
[b]pirrolo[3,2,1-jk7/1,4]benzodiazepino-6-propanamina

A uma suspensão de 10,8 g de aparas de magnésio em 50 ml de tetrahydrofurano seco adicionou-se aproximadamente 1 ml de 1,2-dibromoetano e aqueceu-se a mistura para se iniciar a reação. Adicionou-se com gotejamento rápido uma solução de 30,78 g de N-benzil-N-metil-3-cloropropilamina em 125 ml de tetrahydrofurano e após completamento da adição levou-se a mistura a refluxo sob atmosfera de azoto durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura em água e gelo e adicionou-se uma solução de 15,84 g de 1,2-dihydrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk7/1,4]benzodiazepina em 100 ml de tetrahydrofurano ao longo de um período de 55 minutos, mantendo a temperatura do recipiente inferior ou igual a 10°C por controle da velocidade de adição. Passados 30 minutos decantou-se a mistura sobre 1,25 l de gelo esmagado contendo 105 ml de ácido clorídrico concentrado e agitou-se a mistura durante algum tempo. Basificou-se a mistura por adição de 100 ml de solução concentrada de hidróxido de a-


mônio e extraiu-se com acetato de etilo (1 x 500 ml, 9 x 250 ml). Lavaram-se os extractos de acetato de etilo reunidos com 250 ml de água destilada e 250 ml de solução de cloreto de sódio saturada e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Por filtração e concentração em vácuo obteve-se 40,1 g de um óleo contaminado com N-benzil-N-metilpropilamina. Removeu-se este contaminante líquido por duas cromatografias flash sobre sílica gel (1190 g no total) usando-se hexano, hexano/acetato de etilo 1: e finalmente acetato de etilo como solvente, bem como por trituração da base livre bruta com hexano seguida de filtração. Estes procedimentos combinados deram 14,89 g de base livre, da qual a porção mais pura tinha ponto de fusão de 84-87°C. Dissolveu-se uma porção de 11,0 g deste material em 60 ml de etanol absoluto e filtrou-se por gravidade, e tratou-se o filtrado com uma solução de 3,66 g de ácido fumárico em 140 ml de etanol absoluto, semeou-se com núcleos de hemifumarato previamente preparado em pequena escala e agitou-se durante a noite num balão rolhado. Por filtração do sal, trituração e lavagem sucessiva com etanol e éter, e secagem obteve-se 10,07 g de sólido, ponto de fusão 140,5 - 145,5°C. Recristalização deste material de 185 ml de etanol absoluto em ebulição, filtração da mistura em ebulição e agitação do filtrado num balão rolhado enquanto arrefecia até à temperatura ambiente provocou a cristalização do sal purificado. Após se agitar durante 1 hora à temperatura ambiente arefeceu-se a mistura em água e gelo, com agitação, durante 3 horas. Separou-se então o sal recristalizado por filtração, triturou-se e lavou-se com etanol e éter e secou-se para se obter 8,63 g de sólido, ponto de fusão 142-145°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{26}H_{29}N_3 \cdot 0,5 C_4H_4O_4$:	76,13%C	7,08%H	9,52%N
Encontrado:	75,76%C	7,22%H	9,35%N

Exemplo 11

4-bromobenzo/57pirrolo/3,2,1-jk7/1,47benzodiazepina

Adicionou-se gota a gota uma solução de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ, 22 g) em tolueno (200 ml) a uma solução sob refluxo de 4-bromo-1,2-dihidrobenzo-b/pirrolo/3,2,1-jk/1,4benzodiazepina (11 g) em tolueno (750 ml) sob atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura a refluxo durante 1 hora, arrefeceu-se, agitou-se com trietilamina (3 g) durante 10 minutos e introduziu-se numa coluna de cromatografia flash (cheia de pasta de sílica, 300 g em diclorometano). Eluiu-se a coluna com diclorometano (4 litros); 1% metanol/diclorometano (2 litros); 1% metanol/0,5% hidróxido de amónio/diclorometano (2 litros), até se ter separado o produto desejado da quinona remanescente. Purificou-se o produto bruto (10 g), cuidadosamente, numa segunda cromatografia flash (sílica gel, 180 g; eluída com hexano/diclorometano 20:80%, 6 litros). Isolou-se o produto desejado na forma de sólido (5,4 g). Recristalização de etanol em cristais que se transformaram em pó após secagem em vácuo a 110°C. O rendimento foi 3,2 g, ponto de fusão 122-123°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{15}H_9BrN_2$:	60,63%C	3,05%H	9,34%N
Encontrado:	60,58%C	2,99%H	9,38%N

Exemplo 12

Hemihidrato fumarato de 4-bromo-N,N-dimetil-6,7-dihidrobenzo-b/pirrolo/3,2,1-jk/1,4benzodiazepino-6-propanamina

Num balão de 500 ml com três tubuladuras adicionais 1,2-dibromoetano (0,3 ml) a uma pasta sob refluxo de aparas de magnésio (2g) em tetrahidrofurano (40 ml), para se iniciar uma reacção. Adicionou-se rapidamente uma solução de cloreto de 3-(dimetilamino)-propilo (11 ml) em 50 ml de tetrahidrofurano. Levou-se a mistura a refluxo durante 50 minutos e arrefeceu-se a 5°C.

Adicionou-se lentamente 4-bromobenzob/pir-


rolo/3,2-jk7/1,4/benzodiazepina (5,8 g) em tetrahydrofurano (50 ml). Após se agitar durante mais 30 minutos, verteu-se a solução sobre água gelada/ácido clorídrico concentrado (60 ml:20 ml) e agitou-se a mistura durante 20 minutos. Adicionou-se a solução ácida a uma mistura de diclorometano (600 ml) e hidróxido de amônio (25 ml) com agitação. Separou-se a solução de diclorometano. Extraíu-se mais uma vez a solução aquosa com diclorometano (200 ml). Lavaram-se as soluções de diclorometano reunidas com água (400 ml) e salmoura (2 x 350 ml), secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se obtendo-se uma espuma bruta (7 g).

Purificou-se a espuma por cromatografia flash sobre sílica (115 g, cheio com 1 litro de diclorometano e 5 ml de hidróxido de amônio, eluída com diclorometano (2 litros) e 1,5% metanol/diclorometano (2 litros). Reuniram-se as fracções contendo o produto desejado puro e concentraram-se obtendo-se uma espuma (3,4 g). Combinaram-se fracções menores puras (1 g) com material previamente recolhido (7,45 g) e recromatografou-se, meio pelo qual se obtiveram 6,4 g adicionais de produto puro.

Preparou-se o sal fumarato tratando-se a base livre com 1,05 equivalentes de ácido fumárico em etanol com agitação. Recristalizaram-se os cristais resultantes (cerca de 12 g) de etanol (300 ml) para se obter 5,92 g de cristais, ponto de fusão 130-130,5°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{20}H_{22}BrN_3 \cdot CH_4H_4O_4 \cdot 0.5H_2O$:

56,69%C	5,34%H	8,24%N
---------	--------	--------

Encontrado:

56,48%C	5,38%H	8,27%N
---------	--------	--------

Exemplo 13

Dicloridrato de 9-bromo-N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahydrobenzo-
/b/pirrolo/3,2,1-jk7/1,4/benzodiazepino-6-propanamina

Num balão de 1 l de 3 tubuladuras, seco, adicionou-se 1,2-dibromoetano (0,3 ml) a uma pasta, sob refluxo, de aparas de magnésio (6,49 g) em tetrahidrofurano (50 ml) para se iniciar uma reação. Adicionou-se rapidamente uma solução de cloreto de 3-(dimetilamino)-propilo (32 g) em tetrahidrofurano (50 ml). Levou-se a mistura reaccional a refluxo durante 1 hora e arrefeceu-se à temperatura ambiente. Adicionou-se a pouco e pouco, à temperatura ambiente uma solução de 9-bromo-1,2-dihidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk7/1,4]-benzodiazepina (16 g) em tetrahidrofurano (120 ml) e agitou-se a mistura durante 0,5 hora. Decantou-se a porção líquida sobre gelo-ácido clorídrico (0,6 litro de gelo/água mais 50 ml de ácido clorídrico concentrado). Passado 15 minutos transferiu-se a mistura para um co-po contendo diclorometano (960 ml) e hidróxido de amônio (50 ml). Após agitação vigorosa separou-se a fase orgânica. Extraiu-se a fase aquosa básica mais uma vez com diclorometano (300 ml). Lavaram-se as soluções orgânicas reunidas com salmoura (2 x 500 ml), secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se obtendo-se uma goma bruta (21 g). Purificou-se este material por cromatografia flash numa coluna de sílica gel (sílica: 330 g; eluída com 6 litros de 4% metanol/diclorometano e 2 litros de 5% metanol/diclorometano). O produto desejado pesava 12,7 g.

Preparou-se o sal diclorodrato por adição de uma solução da base livre (11,7 g) em etanol a uma solução consistindo em éter (30 ml), etanol (50 ml) e cloreto de hidrogênio (o cloreto de hidrogênio foi preparado in situ a partir de 7,0 g de cloreto de acetilo a 0°C. Recristalização de etanol quente (1,2 litros) deu 5,6 de cristais puros, ponto de fusão 228-231°C, com decomposição.

ANÁLISE

Calculado para $C_{20}H_{24}BrN_3 \cdot 2HCl$:	52,31%C	5,71%H	9,15%N
Encontrado:	52,22%C	5,95%H	9,08%N

Exemplo 14

4-bromo-N,N-dimetil-7-formil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/5/7pirrolo-3,2,1-jk/1,4/7benzodiazepino-6-propanamina

Misturou-se anidrido acético (7,8 ml) e ácido fórmico (12,5 ml) e agitou-se a -10°C durante 1 hora. Adicionou-se esta solução, contendo agora anidrido misto fórmico-acético, a uma solução de 4-bromo-N,N-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/5/7pirrolo/3,2,1-jk/1,4/7benzodiazepino-6-propanamina (21,3 g) em clorofórmio (250 ml), à temperatura ambiente, de uma só vez. Agitou-se a solução resultante durante 30 minutos. Removeu-se o agente e o solvente num evaporador rotatório para dar uma mistura espuma-óleo. Dissolveu-se esta em diclorometano e água e basificou-se a mistura com hidróxido de sódio a 10%. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com água e salmoura (2 x 250 ml) e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Por remoção do solvente obteve-se um produto oleoso bruto. Efetuou-se purificação por cromatografia flash sobre sílica gel (140 g) eluída com 2 litros de diclorometano, 2 litros de 1% metanol/diclorometano e 2 litros de 2% metanol/diclorometano. Reuniram-se as fracções contendo o produto puro e concentraram-se para se obter 14,7 g de sólido. Recristalização de etanol (40 ml) a 0°C deu 10,6 g de cristais, ponto de fusão $126-127^{\circ}\text{C}$.

ANÁLISE

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}$:	60,87%C	5,84%H	10,14%N
Encontrado	60,81%C	6,13%H	10,04%N

Exemplo 15

6-ciano-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/5/7pirrolo/3,2,1-jk/1,4/7benzodiazepina

Adicionou-se ácido acético (30 ml), gota a gota, à temperatura ambiente a uma pasta consistindo de cianeto de sódio (10 g), 1,2-dihidrobenzo/5/7pirrolo/3,2,1-jk/1,4/7benzodiazepina (19 g) e acetato de etilo (250 ml). Agitou-se

a mistura durante 18 horas e em seguida diluiu-se a 1 litro com acetato de etilo e lavou-se com hidróxido de sódio 1N (2 x 500 ml), água (2 x 600 ml) e salmoura (2 x 600 ml). Secou-se a solução sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se até se obter um sólido. Triturou-se o sólido com éter (2 x 150 ml). Por recristalização de tolueno quente (450 ml) obteve-se 14,8 g de cristais, ponto de fusão 185-186,5°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{16}H_{13}N_3$:	77,71%C	5,30%H	17,00%N
Encontrado:	77,67%C	5,28%H	16,98%N

Exemplo 16

1,2,6,7-tetrahidrobenzo/[b]pirrolo/[3,2,1-jk]/[1,4]benzodiazepino-
-6-metanamina

Adicionou-se 6-ciano-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/[b]pirrolo/[3,2,1-jk]/[1,4]benzodiazepina (15 g) a 300 ml de uma solução 1M de hidreto de diisobutilalumínio em diclorometano a -78°C. Agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas, a baixa temperatura e em seguida diluiu-se a 1 litro com diclorometano. Decampos-se lentamente o excesso de hidreto com metanol (50 ml). Lavou-se a solução gelatinosa com hidróxido de sódio a 5% (500 ml) e salmoura (2 x 500 ml) e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Filtrou-se a solução e concentrou-se obtendo-se uma mistura sólido-óleo (15,2 g). Realizou-se purificação por cromatografia flash sobre sílica gel (145 g, eluída com 3,5% metanol/diclorometano) para se obter 7,7 g de produto. Por recristalização de etanol quente (65 ml) obteve-se 6,2 g de cristais, ponto de fusão 171,5 - 172,5°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{16}H_{17}N_3$:	76,46%C	6,82%H	16,72%N
Encontrado	76,24%C	6,80%H	16,55%N

Exemplo 17

N-(metiletilideno)-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/[b]pirrolo/[3,2,1-jk]-

1,4-benzodiazepino-6-metanamina

Adicionou-se de uma só vez 6-ciano-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]7/1,4-benzodiazepina (1,0 g) a 20 ml de uma solução 1M de hidreto de diisobutilalumínio em diclorometano, a -78°C (neve carbônica-acetona). Agitou-se a mistura a baixa temperatura durante 1 hora e em seguida diluiu-se a 150 ml com diclorometano, e destruiu-se lentamente o excesso de hidreto com metanol. Lavou-se a solução gelatinosa com hidróxido de sódio 1N (200 ml) e salmoura (300 ml), secou-se sobre sulfato de sódio anidro e filtrou-se. Concentrou-se a solução e obteve-se um óleo (cerca de 1 g). Purificou-se este produto bruto por cromatografia flash (9 g, sílica; eluição com 5% metanol/diclorometano, 200 ml). Recristalizou-se o material resultante de acetona (7 ml), no que reagiu com a acetona e formou 410 mg da base de Schiff acima identificada, ponto de fusão 115-116°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{19}H_{21}N_3$:	78,32%C	7,26%H	14,42%N
Encontrado:	78,04%C	7,32%H	14,50%N

Exemplo 18

Hemihidrato dicloridrato de N-(isopropil)-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]7/1,4-benzodiazepino-6-metanamina

Adicionou-se cianoborohidreto de sódio ($NaBH_3CN$, 5 g) a uma solução de N-(metiletilideno)-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[b]pirrolo[3,2,1-jk]7/1,4-benzodiazepino-6-metanamina (9,0 g) em acetonitrilo (250 ml) a 5°C ao longo de um período de 1 hora. Adicionou-se mais cianoborohidreto de sódio (4,9 g) e agitou-se a mistura durante 2 horas. No fim da reação destruiu-se o excesso de reagente com metanol. Removeu-se o solvente com um evaporador rotatório. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (1 litro) e água (600 ml). Separou-se a solução de diclorometano e lavou-se com salmoura (3 x 600 ml), secou-se sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se até se

obter um óleo bruto.

Efectuou-se uma purificação por cromatografia flash sobre sílica (140 g, eluição com 2% metanol/diclorometano). Reuniram-se as fracções contendo o produto puro e concentraram-se obtendo-se um óleo. Por tratamento dest óleo com metanol/cloreto de hidrogénio e éter obtiveram-se 6,19 g de cristais, ponto de fusão 218-220°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{19}H_{23}N_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$:

	60,80%C	6,98%H	11,20%N
Encontrado:	61,25%C	7,06%H	11,47%N

Exemplo 19

N-77-formil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/57pirrolo/3,2,1-jk7/1,47-benzodiazepino-6-il7-metil7-formamida

Misturou-se anidrido acético e ácido fórmico (9,12 ml) e agitou-se a -10°C (metanol/gelo) durante 1 hora. Adicionou-se esta solução, contendo agora anidrido misto fórmico-acético, a uma solução de 1,2,6,7-tetrahidrobenzo/57pirrolo-3,2,1-jk7/1,47benzodiazepino-6-metanamina (10,0 g) em cloro-fórmio (250 ml) a 0°C, de uma só vez. Agitou-se manualmente a mistura durante 20 minutos. Tratou-se a solução final com metanol em excesso e concentrou-se para se obter um óleo. Efectuou-se uma purificação por cromatografia flash sobre sílica gel (170 g), eluição com 2 litros de diclorometano e 2 litros de 2% metanol/diclorometano). Reuniram-se as fracções contendo o produto puro e concentraram-se obtendo-se um sólido (11,17 g). Recristalização de etanol quente (370 ml) deu 9,51 g de cristais, ponto de fusão 201-202°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{18}H_{17}N_3O_2$:	70,34%C	5,58%H	13,67%N
Encontrado:	70,34%C	5,72%H	13,64%N

Exemplo 20

Dicloridrato de N-metil-7-metil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/5,7pirrolo/3,2,1-jk/1,4benzodiazepino-6-metanamina

A uma solução sob agitação de N-77-formil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo/5,7pirrolo/3,2,1-jk/1,4benzodiazepino-6-il7-metil7-formamida (8,27 g) em tetrahidrofurano (220 ml) adicionou-se complexo de borano-sulfureto de dimetilo em tetrahidrofurano (2M,67 ml), à temperatura ambiente, ao longo de um período de 30 minutos. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida aqueceu-se a refluxo durante 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e tratou-se lentamente com metanol para destruir o excesso de borano. Removeu-se o solvente com um evaporador rotatório para se obter um óleo. Dissolveu-se este em metanol (25 ml) e ácido clorídrico concentrado (8 ml) e aqueceu-se a mistura a refluxo durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura num evaporador rotatório até à secura (55°C, alto vácuo) para se obter um óleo. Cristalizou-se o óleo de uma mistura de metanol (pequena quantidade) e éter (200 ml) para se obter 9,27 g de cristais. Recristalizou-se este sólido de metanol quente (25 ml) para se obter 6,37 g de cristais, ponto de fusão 194-196,5°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{18}H_{21}N_3 \cdot 2HCl$:	61,36%C	6,58%H	11,93%N
Encontrado:	61,02%	6,89%H	11,70%N

Exemplo 21

N-77,1,2,6,7-tetrahidrobenzo/5,7pirrolo/3,2,1-jk/1,4benzodiazepino-6-il7-metil7-formamida

Num balão de três tubuladuras de 500 ml equipado com condensador e entrada de azoto combinou-se 1,2,6,7-tetrahidrobenzo/5,7pirrolo/3,2,1-jk/1,4benzodiazepino-6-metanamina (10 g), etanol (100 ml) e formato de metilo (150 ml). Aqueceu-se a mistura a refluxo durante 16 horas. Removeram-se

o formato de metilo e o etanol sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia flash em coluna (sílica, 200 g; eluição com 1% metanol/diclorometano). Concentraram-se as frações mais puras para se obter 6,9 g de um sólido. Recristalizou-se duas vezes de etanol e obteve-se 3,6 g de cristais, ponto de fusão 169-170°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{17}H_{17}N_3O$:	73,08%C	6,15%H	15,04%N
Encontrado:	73,90%C	6,15%H	15,23%N

Exemplo 22

N-metil-1,2,6,7-tetrahidrobenzo[5]pirrolo[3,2,1-jk7/1,4]benzodiazepino-6-metanamina

Adicionou-se hidreto de lítio e alumínio (5,6 g) a uma solução de N-71,2,6,7-tetrahidrobenzo[5]pirrolo-3,2,1-jk7/1,4/benzodiazepino-6-11-metil17-formamida (10,3 g) em tetrahidrofurano (300 ml), a 0°C sob atmosfera de azoto, em duas porções (com duas horas de intervalo). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. Destruuiu-se cuidadosamente o excesso de hidreto de lítio e alumínio com água (6 ml) e hidróxido de sódio (6 ml) a 0°C. Agitou-se a mistura com mais 18 ml de água durante 1 hora. Separaram-se os sais de alumínio por filtração. Concentrou-se a solução de tetrahidrofurano obtendo-se uma espuma. Dissolveu-se este material em diclorometano (200 ml) e lavou-se com salmoura (200 ml). Removeu-se o solvente e purificou-se o produto bruto por cromatografia flash em coluna de sílica gel (100 g de sílica, eluição com 2% metanol/duclorometano) para se obter 9,8 g de produto. Recristalização de etanol quente (50 ml) produziu 6,13 g de cristais, ponto de fusão 126-127°C

ANÁLISE

Calculado para $C_{17}H_{19}N_3$:	76,95%C	7,22%H	15,84%N
Encontrado	77,09%C	7,38%H	15,75%N

Exemplo 23

1,2,6,7-tetrahidrobenzo/[b]pirrolo/[3,2,1-jk7/[1,4]benzodiazepino-6-acetonitrilo

Introduziu-se n-butilítio (10 ml de uma solução 2,5M) e tetrahidrofurano (THF, 10 ml) num balão de 250 ml de três tubuladuras, sob atmosfera de azoto e arrefeceu-se a -60° (neve carbônica/acetona). Adicionou-se acetonitrilo (1g) em tetrahidrofurano (10 ml) numa só porção. Formou-se um precipitado em pouco tempo. Passado trinta minutos adicionou-se uma solução de 1,2-dihidrobenzo/[b]pirrolo/[3,2,1-jk7/[1,4]benzodiazepina (4,5 g) em tetrahidrofurano (20 ml). Removeu-se então o banho frio e agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas. Diluiu-se a mistura com acetato de etilo (350 ml) e verteu-se em solução saturada de cloreto de amônio (500 ml). Separou-se a fase orgânica e lavou-se com salmoura (50%, 500 ml). Recolheram-se os insolúveis por filtração. Secou-se a solução de acetato de etilo sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se obtendo-se um sólido. Reuniram-se os sólidos e purificaram-se por cromatografia flash (sílica, 80 g, eluição com diclorometano) para se obter 4,2 g de produto. Recristalização de um grande volume de etanol/isopropanol deu 2,48 g de produto cristalino, ponto de fusão 218-220°C

ANÁLISE

Calculado para $C_{17}H_{15}N_3$:	78,14%C	5,79%H	16,08%N
Encontrado:	78,22%C	5,74%H	16,03%N

Exemplo 24

Fumarato de 1,2,6,7-tetrahidrobenzo/[b]pirrolo/[3,2,1-jk7/[1,4]benzodiazepino-6-etanamina

Adicionou-se hidreto de lítio e alumínio (6,8 g) a uma solução sob agitação de 1,2,6,7-tetrahidrobenzo/[b]pirrolo/[3,2,1-jk7/[1,4]benzodiazepino-6-acetonitrilo (11,7g) em tetrahidrofurano (300 ml), a 0°C sob atmosfera de azoto, em pequenas porções. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente

durante 2,5 horas, quando CCF mostrou que não restava mais nenhum material de partida. Hidrolizou-se cuidadosamente o excesso de hidreto de lítio com água (7 ml). A mistura adicionou-se hidróxido de sódio a 10% (7 ml) e água (21 ml), e continuou-se a agitação durante 1 hora. Separou-se o sólido gelatinoso por filtração. Concentrou-se a solução quase até à secura num evaporador rotatório. Dissolveu-se o resíduo bruto em diclorometano (350 ml), lavou-se com água (2 x 200 ml) e salmoura (2 x 300 ml) e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se a solução e obteve-se um produto com a forma de espuma (13 g). Tratou-se este material com ácido fumárico (5,2g) em etanol para dar o sal fumarato do produto (14,7 G). Efectuou-se recristalização repetitiva de etanol quente (separando-se de cada vez por filtração uma pequena quantidade de material insolúvel) e arrefeceu-se o sólido à temperatura ambiente e tratou-se com éter para se obter em duas recolhas 3,2 g de pó cristalino, ponto de fusão 202-204°C.

ANÁLISE

Calculado para $C_{17}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:	66,13%C	6,08%H	11,02%N
Encontrado:	65,75%C	6,16%H	11,00%N

Exemplo 25

N-7/1,2,6,7-tetrahidrobenzo/6/7pirrolo/3,2,1-jk7/1,4/7benzodiazepino-6-il7-metil7-acetamida

Adicionou-se hidreto de lítio e alumínio (8,8 g) a uma solução de 1,2,6,7-tetrahidrobenzo/6/7pirrolo-3,2,1-jk7/1,4/7benzodiazepino-6-acetonitrilo (15 g) em tetrahidrofurano (200 ml), em pequenas porções a -10°C (metanol/gelo) sob atmosfera de azoto. Agitou-se a suspensão à temperatura ambiente durante 3,5 horas. Por fim adicionou-se acetato de etilo lentamente a 0°C para destruir o excesso de hidreto, e diluiu-se ainda mais a mistura com acetato de etilo a um volume de 800 ml e deixou-se repousar de um dia para o outro. Filtraram-se os sólidos. Removeu-se o acetato de etilo a pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano (850 ml) e se

pararam-se os insolúveis por filtração. Lavou-se a solução de diclorometano com água (2 x 1 litro) e salmoura (2 x 500 ml), secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se para se obter um sólido bruto (16 g). Efectuou-se uma purificação por cromatografia flash (sílica, 185 g) eluição com 2 litros de 2,5% metanol/diclorometano e 2 litros de 4% metanol/diclorometano). Recristalizou-se o material purificado (8 g) de etanol (200 ml) para se obter 4,6 g de cristais, ponto de fusão 196,5 - 198°C.

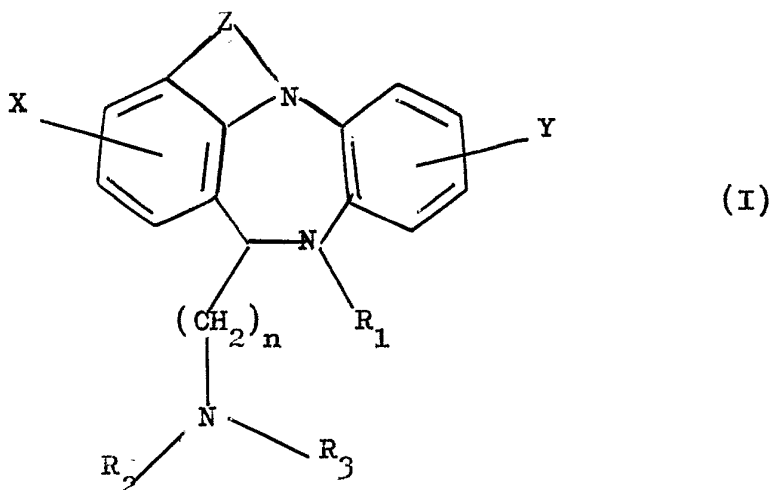
ANÁLISE

Calculado para $C_{19}H_{21}N_3O$:	74,24%C	6,89H	13,67%N
Encontrado:	74,27%C	6,94%H	13,50%N

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

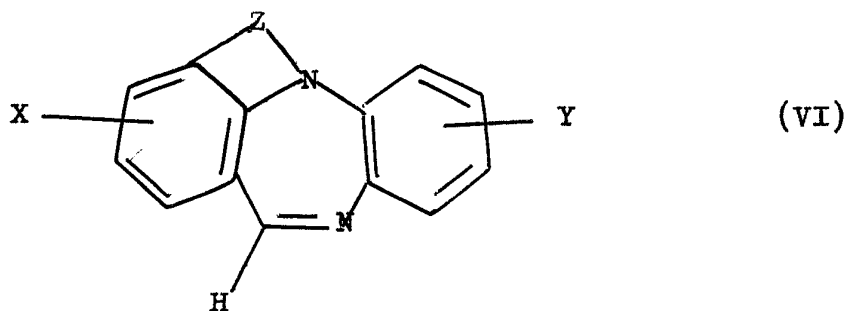
Processo para a preparação de um composto de fórmula I



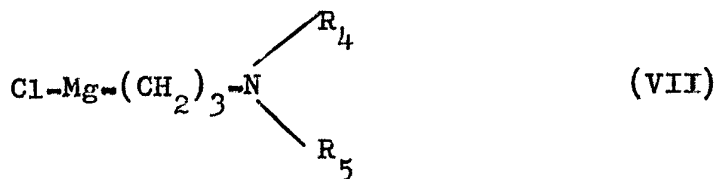
na qual X e Y são independentemente hidrogénio, alquilo inferior, trifluorometilo ou halogéneo; Z é $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ ou $-CH_2CH_2CH_2-$ n é 1,2 ou 3; R_1 é hidrogénio, alcenoilo inferior, aroilo, etoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, alquilo inferior-amino-carbonilo, arilaminocarbonilo, alquilo inferior ou arilmetilo;

R_2 é hidrogénio ou alquilo inferior; R_3 é hidrogénio, alquilo inferior, etoxicarbonilo, alcanoilo inferior ou arilalquilo inferior, ou R_2 e R_3 considerados juntamente é isopropilideno; com a condição que quando n é 3, X , Y e R_1 são todos hidrogénio e Z é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R_2 e R_3 não podem ser ambos metilo; ou de um sal de adição de ácido seu derivado, caracterizado por

a) se fazer reagir um composto de fórmula VI



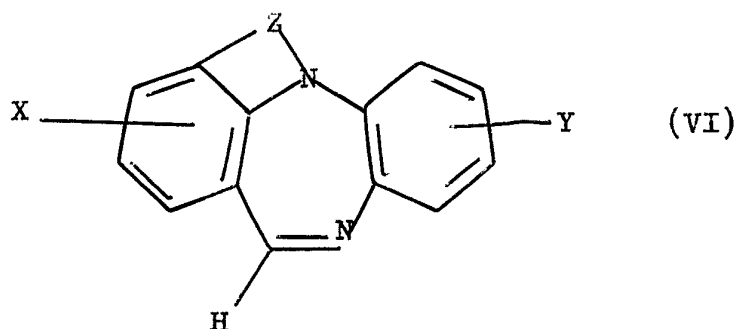
com um reagente de Grignard de fórmula VII



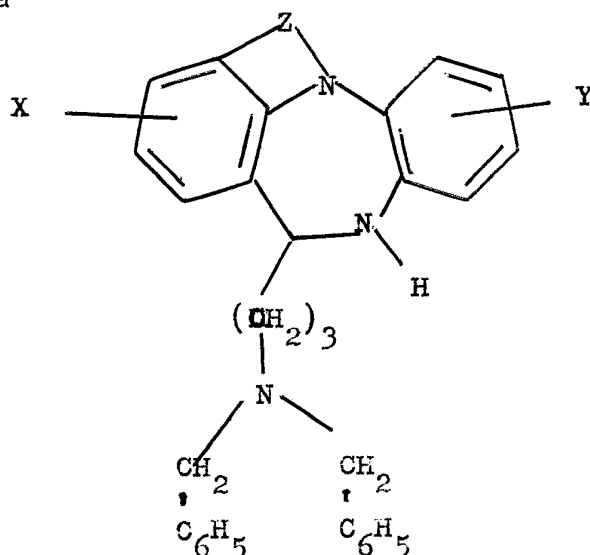
na qual R_4 é alquilo inferior e R_5 é alquilo inferior ou arilalquilo inferior, para se obter um composto de fórmula I, na qual X , Y e Z são como se definiu, R_1 é hidrogénio, R_2 é alquilo inferior e R_3 é alquilo inferior ou arilalquilo inferior,

- b) opcionalmente se fazer reagir um composto de fórmula I, no qual X , Y e Z são como se definiu, R_1 é hidrogénio, R_2 é alquilo inferior e R_3 é alquilo inferior ou arilalquilo inferior, com um composto de fórmula $R_6\text{COCl}$, na qual R_6 é alquilo inferior ou arilo para se obter um composto de fórmula I, na qual R_1 é alcanoilo inferior ou aroilo,
- e) opcionalmente se fazer reagir um composto de fórmula I, na qual X , Y e Z são como se definiu, R_1 é hidrogénio, R_2 é alquilo inferior e R_3 é alquilo inferior ou alcanoilo inferior, com um composto de HCOOCOCH_3 para se obter um composto de fórmula I, na qual R_1 é $-\text{CHO}$,

- d) opcionalmente se fazer reagir um composto de fórmula I, na qual X, Y e Z são como se definiu, R_1 é hidrogénio, R_2 é alquilo inferior e R_3 é alquilo inferior ou alcanóilo inferior, com um cloroformato de fórmula $ClCO_2R_7$ na qual R_7 é etilo ou fenilo para se obter um composto de fórmula I na qual R_1 é etoxicarbonilo ou fenoxicarbonilo,
- e) opcionalmente se fazer reagir um composto de fórmula I na qual X, Y e Z são como se definiu, R_1 é hidrogénio, R_2 é alquilo inferior e R_3 é alquilo inferior ou arilalquilo inferior, com um composto isocianato de fórmula R_8NCO na qual R_8 é alquilo inferior ou arilo para se obter um composto de fórmula I na qual R_1 é alquilo inferior ou arilaminocarbonilo,
- f) opcionalmente se reduzir um composto de fórmula I na qual X, Y e Z são como se definiu, R_1 é alquilo inferior-aminocarbonilo ou arilaminocarbonilo, R_2 é alquilo inferior e R_3 alquilo inferior ou arilalquilo inferior, para se obter um composto de fórmula I na qual R_1 é alquilo inferior ou arilmetilo,
- g) se fazer reagir um composto de fórmula I, na qual X, Y Z e R_1 são como se definiu, R_2 é alquilo inferior e R_3 é metilo, com cloroformato de etilo para se obter um composto de fórmula I na qual X, Y, Z, R_1 e R_2 são como se definiu acima e R_3 é etoxicarbonilo,
- h) opcionalmente se hidrolisar um composto de fórmula I, na qual X, Y, Z e R_1 são como se definiu, R_2 é alquilo inferior e R_3 é etoxicarbonilo para se obter um produto de fórmula I, na qual X, Y, Z, R_1 e R_2 são como se definiu acima e R_3 é hidrogénio,
- j) opcionalmente se fazer reagir um composto de fórmula VI



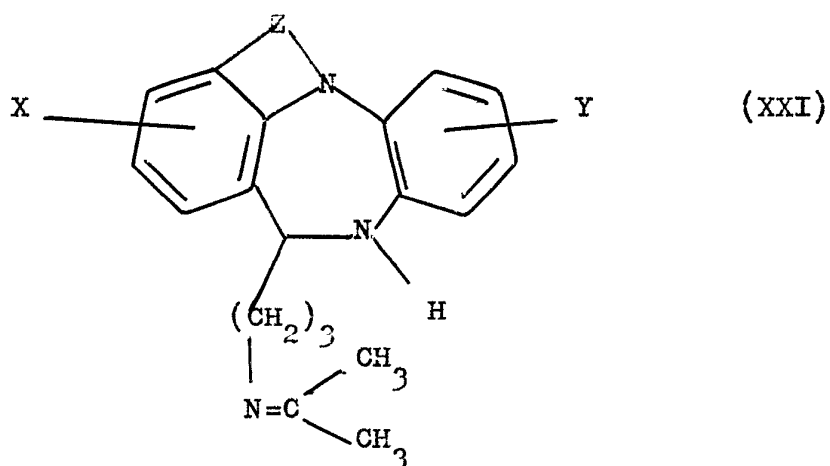
na qual X, Y e Z são como se definiu com o reagente de Grignard $\text{Cl-Mg}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$ para se obter um composto de fórmula



e se sujeitar o composto obtido a hidrogenolise para se obter um composto de fórmula I na qual X, Y e Z são como se definiu e R_1 , R_2 e R_3 são cada um hidrogénio

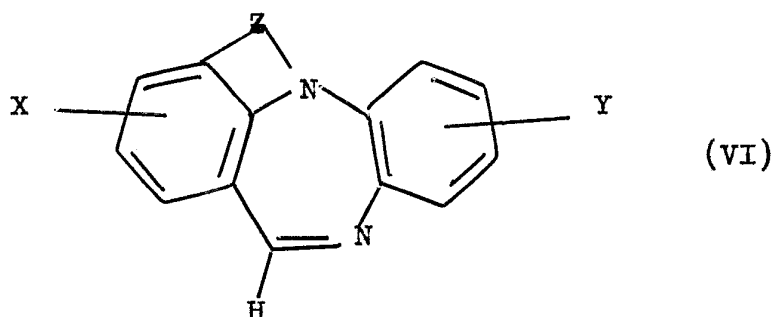
k) opcionalmente se fazer reagir um composto de fórmula I, na qual X, Y e Z são como se definiu, R_1 e R_3 são cada um hidrogénio e R_2 é alquilo inferior com um composto de fórmula $\text{R}_{10}-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ou $\text{R}_{10}\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ nos quais R_{10} é hidrogénio ou alquilo inferior, para se obter um composto de fórmula I, na qual R_1 é hidrogénio, R_2 é alquilo inferior e R_3 é alcenoilo inferior,

1) opcionalmente se fazer reagir um composto de fórmula I, na qual X, Y e Z são como se definiu, R_1 , R_2 e R_3 são cada um hidrogénio, com acetona, para se obter um composto de fórmula XXI

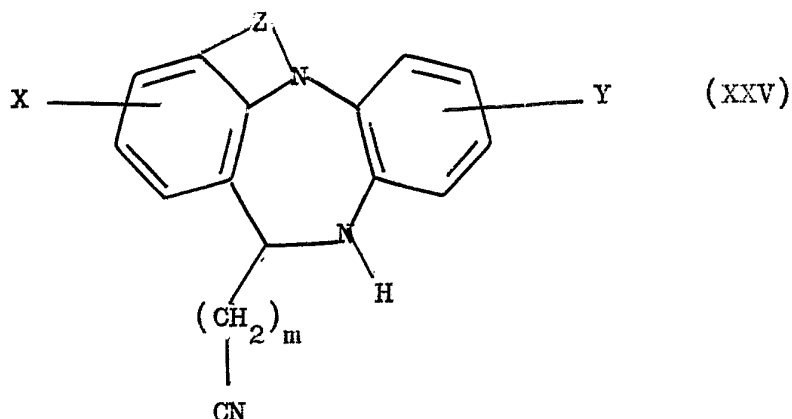


e se reduzir o composto obtido para se obter um composto de fórmula I, na qual X, Y e Z são como se definiu, R_1 é hidrogênio e R_2 e R_3 considerados conjuntamente são isopropilideno,

m) opcionalmente se fazer reagir um composto de fórmula VI



na qual X, Y e Z são como se definiu com NaCN ou CH_3CN para se obter um composto de fórmula XXV



na qual m é 0 ou 1, e se reduzir o composto obtido com hidreto de lítio e alumínio ou hidreto de diisobutilo alumínio para se obter um composto de fórmula I na qual R_1 , R_2 e R_3 são cada um um hidrogênio e n é 1 ou 2;

- n) opcionalmente se fazer reagir um composto de fórmula I, na qual X, Y e Z são como se definiu, n é 1 ou 2 e R_1 , R_2 e R_3 são cada um hidrogénio, com um composto de fórmula $R_{11}C(O)OCH_3$ ou $R_{11}C(O)OC_2H_5$, na qual R_{11} é hidrogénio, alquilo inferior ou arilalquilo inferior, para se obter um composto de fórmula I, na qual n é 1 ou 2, R_1 e R_2 são cada um hidrogénio e R_3 é alcanoilo inferior ou arilalcanoilo inferior,
- o) opcionalmente se reduzir um composto de fórmula I, na qual X, Y e Z são como se definiu, n é 1 ou 2, R_1 e R_2 são cada um hidrogénio e R_3 é alcanoilo inferior ou arilalcanoilo inferior, para se obter um composto de fórmula I na qual n é 1 ou 2, R_1 e R_2 são cada um hidrogénio e R_3 é alquilo inferior ou arilalquilo inferior,
- p) opcionalmente se fazer reagir um composto de fórmula I, na qual X, Y e Z são como se definiu, n é 1 ou 2, R_1 e R_2 são cada um hidrogénio e R_3 é alquilo inferior ou arilalquilo inferior, com $R_{11}C(O)OCH_3$ ou $R_{11}C(O)OC_2H_5$ nos quais R_{11} é hidrogénio, alquilo inferior ou arilalquilo inferior, para se obter um composto de fórmula I na qual n é 1 ou 2 e R_2 é alcanoilo inferior ou arilalcanoilo inferior,
- q) opcionalmente se reduzir um composto de fórmula I como se obtem no passo p) com $LiAlH_4$ para se obter um composto de fórmula I, na qual X, Y e Z são como se definiu, n é 1 ou 2, R_1 é hidrogénio, R_2 e R_3 são independentemente alquilo inferior ou arilalquilo inferior, e
- r) opcionalmente se tratar um composto de fórmula I, na qual X, Y e Z são como se definiu, n é 1 ou 2, R_1 é hidrogénio, R_2 é alquilo inferior e R_3 é alquilo inferior ou arilalquilo inferior de acordo com os passos b), c), d), e), f), g) e 1) para se obter composto de fórmula I, na qual n é 1 ou 2, R_1 é outro que não hidrogénio, R_3 é etoxicarbonilo e/ou R_2 e R_3 considerados em conjunto são isopropilideno.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado por Z ser $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por n ser 1 ou 3.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por R_1 ser hidrogénio, alcanoílo inferior, etoxycarbonilo ou alquilo inferior-aminocarbonilo e R_3 ser hidrogénio ou alquilo inferior, e X e Y serem independentemente hidrogénio ou halogénio.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por n ser 3.

- 6ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacéutica de acção anti-inflamatória e analgésica, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula I, quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, com veículos e adjuvantes farmacéuticos adequados e fisiologicamente aceitáveis.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado nos Estados Unidos da América em 14 de Outubro de 1986, sob o número de série 918,478.

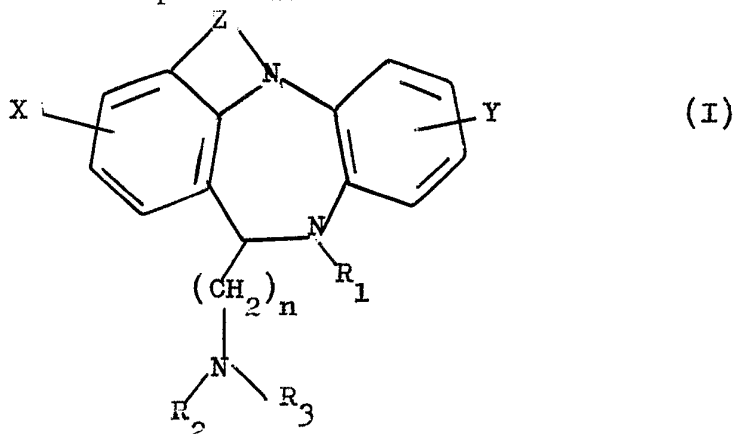
Lisboa, 13 de Outubro de 1987



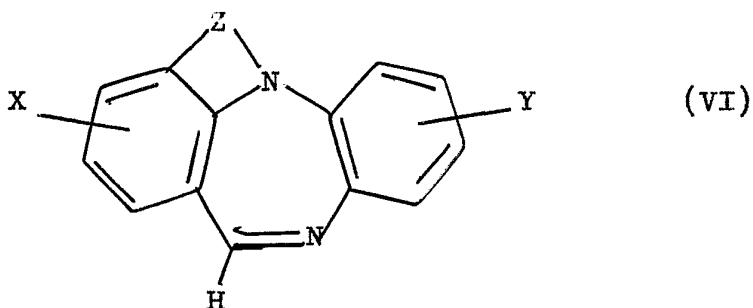
RESUMO

"PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE AMINOALQUILOTETRACICLOBENZODIAZEPINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE AS CONTEÑIAM"

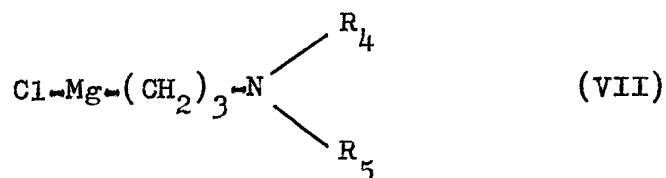
A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula I



ou de um sal de adição de ácido seu derivado, que compreende
a) fazer-se reagir um composto de fórmula VI



com um reagente de Grignard de fórmula VII



para se obter um composto de fórmula I, R_1 é hidrogênio, R_2 é alquilo inferior e R_3 é alquilo inferior ou arilalquilo inferior,

b) opcionalmente fazer-se reagir um composto de fórmula I, R_1 é hidrogênio, R_2 é alquilo inferior e R_3 é alquilo inferior ou arilalquilo inferior, com um composto de fórmula $R_6\text{COCl}$,

- na qual R_6 é alquilo inferior ou arilo para se obter um composto de fórmula I, na qual R_1 é alquilo inferior ou arilo,
- e) opcionalmente fazer-se reagir um composto de fórmula I, R_1 é hidrogénio, R_2 é alquilo inferior e R_3 é alquilo inferior ou alcanóilo inferior, com um composto de HCOOCOCH_3 para se obter um composto de fórmula I, na qual R_1 é $-\text{CHO}$,
- d) opcionalmente fazer-se reagir um composto de fórmula I, R_1 é hidrogénio, R_2 é alquilo inferior e R_3 é alquilo inferior ou alcanóilo inferior, com um cloroformato de fórmula ClCO_2R_7 na qual R_7 é etilo ou fenilo para se obter um composto de fórmula I na qual R_1 é etoxicarbonilo ou fenoxicarbonilo,
- e) opcionalmente, fazer-se reagir um composto de fórmula I, R_1 é hidrogénio, R_2 é alquilo inferior e R_3 é alquilo inferior ou arilalquilo inferior, com um composto isocianato de fórmula R_8NCO para se obter um composto de fórmula I na qual R_1 é alquilo inferior ou arilaminocarbonilo,
- f) opcionalmente reduzir-se um composto de fórmula I, para se obter um composto de fórmula I, na qual R_1 é alquilo inferior ou arilmetilo,
- g) fazer-se reagir um composto de fórmula I, com cloroformato de etilo para se obter um composto de fórmula I, R_3 é etoxicarbonilo.