

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 80-02-07 (P. 230173)

Pierwszeństwo: 79-02-07 dla zastrz. 2
79-03-01 dla zastrz. 3—11
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 80-12-01

Opis patentowy opublikowano: 85-08-07

Int. Cl⁸ C07D 487/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: F. HOFFMANN-LA ROCHE u. Co., Aktiengesell-
schaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pirymido-2-benzazepin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pirymido-2-benzazepin o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, R¹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, grupę NR⁸R⁹, grupę merkaptu lub niższą grupę alkilomerkaptu, X oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę trójfluorometylową, etylową, α -hydroksyetylową lub grupę acetylową, Y oznacza atom wodoru lub chlorowca, a R⁸ i R⁹ oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, oraz farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami tych związków.

Związki te wykazują aktywność farmakologiczną jako środki uspokajające i uśmierzające.

Termin „niższy alkil” oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik węglowodorowy o 1—7 atomach węgla, korzystnie 1—4 atomach węgla, taki jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy itp.

Termin „chlorowiec” oznacza wszystkie cztery chlorowce, to znaczy fluor, chlor, jod i brom, jeśli wyraźnie nie zaznaczono inaczej.

Termin „niższa grupa alkilomerkaptu” oznacza grupę o wzorze -S- niższy alkil, w której niższy alkil ma znaczenie wyżej podane.

Określenie „farmaceutycznie dopuszczalne sole” oznacza sole z nieorganicznymi i organicznymi farmaceutycznie dopuszczalnymi mocnymi kwasami, takimi jak kwas siarkowy, kwas chlorowodorowy, kwas azotowy, kwas metanosulfonowy i

2

kwas p-toluenosulfonowy. Sole takie można wytwarzać w sposób zwykle stosowany do otrzymywania tego rodzaju związków.

Spośród związków o wzorze 1 korzystne są te, w których A oznacza grupę o wzorze 2. Szczególnie korzystne są związki o wzorze 1, w których A oznacza grupę o wzorze 2, R¹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, grupę NR⁸R⁹, w której R⁸ i R⁹ oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, przy czym atom wodoru, grupa aminowa i niższy rodnik alkilowy są szczególnie korzystne.

Ponadto korzystne są związki o wzorze 1, w których X oznacza atom chlorowca, zwłaszcza chloru i/lub w których Y oznacza atom wodoru, chloru lub fluoru.

Szczególnie korzystnym związkiem jest 9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-5H-pirymido[3,4-d][2]-benzazepina.

Dalszymi przykładami korzystnych związków są: 9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-5H-pirymido[3,4-d][2]-benzazepina, 9-chloro-7-/2-chlorofenylo/-2-metylo-5H-pirymido[5,4-d][2]benzazepina, 9-chloro-7-/2-chlorofenylo/-2-metylo-+H-pirymido[5,4-d][2]benzazepina i 9-chloro-N,N-dwumetylo-7-/2-fluorofenylo/-5H-pirymido[5,4-d][2]benzazepino-2-amina.

Według wynalazku związki o wzorze 1 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami otrzymuje się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym X i Y mają zna-

czenie wyżej podane, p oznacza 0 lub 1, a R²¹ oznacza niższą grupę dwualkiloaminową, poddaje się reakcji z cyjanamidem albo ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R¹² oznacza atom wodoru, grupę merkaptu, niższą grupę alkilomerkapto, niższą grupę alkilową albo grupę NR⁸R⁹, w której R⁸ i R⁹ mają znaczenie wyżej podane i związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Reakcja związku o wzorze 4 z cyjanamidem jest przykładowo zilustrowana za pomocą schematu 1. Poniżej omówione są bliżej przekształcenia występujące w schemacie 1.

Związek o wzorze 4a jest znany np. z opisów patentowych St. Zjedn. Am. nr 3 947 585, 4 022 800 i 4 028 381. Związek ten poddaje się reakcji z cyjanamidem w środowisku alkoholu o 1—4 atomach węgla, takiego jak etanol, w temperaturze około 25—80 °C, zwłaszcza w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną alkoholu stosowanego w procesie. Otrzymuje się mieszaninę związku aminowego i N,N-dwupodstawionego związku aminowego, którą można rozdzielać np. drogą frakcjonowanej krystalizacji i/lub chromatografii.

Reakcja związku o wzorze 4 i 5 obejmuje reakcję związku o wzorze 4 z solą amidyny lub guanidyny albo z tiomocznikiem lub izotiomocznikiem podstawionym przy atomie S niższym rodnikiem alkilowym. W reakcji z solą amidyny lub guanidyny stosuje się obojętny organiczny rozpuszczalnik, taki jak dioksan, czterowodorofuran lub dwumetyloformamid. Proces prowadzi się w temperaturze od około temperatury pokojowej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną, zwłaszcza w temperaturze w przybliżeniu pokojowej.

Reakcję z tiomocznikiem albo z izotiomocznikiem podstawionym przy atomie S niższym rodnikiem alkilowym można prowadzić w obecności alkoholowego, np. metanolowego roztworu alkoholu metalu alkalicznego, np. metanolanu sodu. Reakcję można prowadzić w temperaturze około 0—65 °C, zwłaszcza w temperaturze pokojowej.

Wytwarzanie związku wyjściowego o wzorze 4, w którym p oznacza 1, ilustruje przykładowo schemat 2, w którym X i Y mają znaczenie wyżej podane.

Związek o wzorze 17 można poddawać reakcji z kwasem nadtlenowym, takim jak kwas metachloronadbenzoowy w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak chlorowcówęglowodór, np. chlorek metylenu, albo eter. Reakcję można prowadzić w temperaturze około 0—40 °C, korzystnie w temperaturze pokojowej. Mieszaninę produktów o wzorze 18 i 19 można następnie rozdzielać drogą frakcjonowanej krystalizacji. Analiza prowadzona metodą chromatografii cienkowarstwowej wskazuje na obecność obydwu produktów.

Związek o wzorze 18 poddaje się reakcji z dwumetyloacetalem dwumetyloformamidu w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak chlorowcówęglowodór, np. chlorek metylenu, albo dwumetyloformamid lub wysoko wrzące etery. Temperatura reakcji

wynosi około 0—100 °C, zwłaszcza korzystna jest temperatura pokojowa.

Piryrido-2-benzazepiny o wzorze 1 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami można stosować jako środki farmaceutyczne o działaniu uspokajającym i usmierzającym. Związki te można stosować w postaci konwencjonalnych preparatów farmaceutycznych. Związki te można na przykład mieszać z konwencjonalnymi organicznymi lub nieorganicznymi obojętnymi farmaceutycznie nośnikami odpowiednimi do stosowania pozajelitowego lub dojelitowego, takimi jak woda, żelatyna, laktoza, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, żywice, glikole polialkilenowe, wazelina itp.

Mogą one występować w konwencjonalnych postaciach farmaceutycznych, takich jak stałe preparaty, na przykład tabletki, drażetki, kapsułki, czopki itp., albo ciekłe preparaty, na przykład roztwory, zawiesiny lub emulsje.

Ponadto preparaty farmaceutyczne zawierające związki otrzymywane sposobem według wynalazku można poddawać konwencjonalnym farmaceutycznym procesom, takim jak sterylizacja, ponadto mogą one zawierać konwencjonalne farmaceutyczne substancje pomocnicze, takie jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, emulgujące, sole do zmiany ciśnienia osmotycznego oraz bufor. Preparaty te mogą również zawierać inne terapeutycznie czynne substancje.

W następującej tablicy podane są wyniki uzyskane dla poniższych związków w próbach takich, jak test z pochylonym ekranem, test wstrząsowy łapy, test z nieuspionym kotem i test antypentametylenotetrazolowy (test metrazolowy), jak również wyniki badania toksyczności tych związków:

- A: 9-chloro-7-/2-chlorofenilo/-2-metylo-5H-piryrido[5,4-d][2]-benzazepina.
- B: 9-chloro-7-/2-chlorofenilo/-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepina.
- C: 9-chloro-7-/2-fluorofenilo/-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepino-2-amina.
- H: 9-chloro-7-/2-fluorofenilo/-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepina.
- K: 9-chloro-7-/2-fluorofenilo/-N,N-dwumetylo-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepino-2-amina.

Odpowiednia farmaceutyczna dawka jednostkowa może zawierać około 1—500 mg związku o wzorze 1 lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem, przy czym do podawania doustnego stosuje się korzystnie dawkę około 1—100 mg, a do podawania pozajelitowego dwie 1—50 mg. Jednak w niektórych przypadkach dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb zgodnie z orzeczeniem fachowym osoby ordynującej powyższe związki. Oczywiście jest, że wymienione dawkowanie stanowi jedynie przykład i nie ogranicza w żaden sposób zakresu tego wynalazku.

Termin „dawka jednostkowa” stosowany w tym opisie dotyczy jednostek farmaceutycznych nadających się jako pojedyncze dawki dla ssaków, przy czym zawierają one określoną ilość substancji czynnej przewidzianą do wywołania pożądanego

Tablica

Związek	Test z pochyłym ekranem mysz (ED ₅₀)	Test wstrząsowy łapy-mysz (dawka skuteczna)	Test z uspionym kotem (MED)	Test metrazolowy mysz (ED ₅₀)	Toksyczność mysz (DL ₅₀)
A	>400 mg/kg p.o.	10 mg/p.o.	0,5 mg/kg p.o.	0,74 mg/kg p.o.	>1000 mg/kg p.o., 450 mg/kg i.p.
B	215 mg/kg p.o.	2,5 mg/kg p.o.	2,5 mg/kg p.o.	0,59 mg/kg p.o.	>1000 mg/kg p.o., >1000 mg/kg i.p.
C	>400 mg/kg p.o.	3.125 mg/kg p.o.	1 mg/kg p.o.	0,52 mg/kg p.o.	>1000 mg/kg p.o., >100 mg/kg i.p.
K	>400 mg/kg p.o.	10 mg/p.o.	10 mg/kg p.o.	1,1 mg/kg p.o.	>1000 mg/kg p.o., >1000 mg/kg i.p.

go efektu terapeutycznego w połączeniu z dopuszczalnym farmaceutycznym rozpuszczalnikiem, nośnikiem lub rozcieńczalnikiem.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu. Wszystkie temperatury podane są w stopniach Celsjusza, jeżeli nie podano inaczej.

Przykład I. 2-amino-9-chloro-7-fenilo-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepina.

Do mieszanej zawiesiny 10 g (0,032 mola) 8-chloro-3,4-dwuodoro-4-/dwumetyloaminometyleno/-1-fenilo-5H-2-benzazepin-5-onu i 8,5 g (0,047 mola) węglanu guanidyny w 250 ml metanolu wprowadza się w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu, 5,1 g (0,094 mola) metanolanu sodu w jednej porcji. Po upływie 10 minut dodaje się 150 ml chlorku metylenu i dalej miesza. Te same ilości metanolanu sodu i węglanu guanidyny dodaje się dwukrotnie w odstępach dwugodzinnych i miesza się dalej przez noc. Następnie roztwór rozcieńcza się 250 ml chlorku metylenu, mieszaninę przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. W wyniku krystalizacji pozostałości z etanolu otrzymuje się jasnobrązowe kryształy o temperaturze topnienia 209–210°C. Po przekrystalizowaniu próbki z chlorku metylenu (octanu etylu) otrzymuje się białawe kryształy w postaci słupków o temperaturze topnienia 210–211°C.

Przykład II. 2-amino-9-chloro-7-/2-fluorofenilo/-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepina.

Do mieszanej zawiesiny 16 g (0,047 mola) 8-chloro-1-/2-fluorofenilo/-3,4-dwuodoro-4-/dwumetyloamino/-metyleno/-5H-2-benzazepin-5-onu i 12,5 g (0,07 mola) węglanu guanidyny w 460 ml metanolu wprowadza się w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu, 7,5 g (0,14 mola) metanolanu sodu w jednej porcji. Po upływie 10 minut dodaje się 290 ml chlorku metylenu i dalej miesza. Te same ilości metanolanu sodu i węglanu guanidyny dodaje się dwukrotnie w odstępach dwugodzinnych i miesza dalej przez noc.

Następnie mieszaninę rozcieńcza się 460 ml chlorku metylenu, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. W wyniku przekrystalizowania pozostałości z etanolu/chlorku metylenu otrzymuje się białawe kryształy o temperaturze topnienia 245–248°C.

Dwuchlorowodorek otrzymuje się w następujący sposób.

20 Ciepły roztwór powyższego produktu końcowego w 100 ml mieszaniny metanol/chlorek metylenu 1:1 sączy się i zależa na łaźni parowej do połowy objętości. Przesącz traktuje się 5 ml 5,7 n etanolowego roztworu chlorowodoru i utrzymuje w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. 25 Jasnożółte kryształy odsącza się, przemywa etanolem i suszy na powietrzu otrzymując dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 232–237°C.

Przykład III. 9-chloro-2-metylo-7-fenilo-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepina.

30 Zawiesinę 1,6 g (0,005 mola) 8-chloro-3,4-dwuodoro-4-/dwumetyloaminometyleno/-1-fenilo-5H-2-benzazepin-5-onu i 0,7 g (0,0075 mola) chlorowodoru acetamidyny w 50 ml metanolu miesza się w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu, 35 po czym traktuje 0,8 g (0,015 mola) metanolanu sodu w jednej porcji. Następnie miesza się w ciągu 10 minut, dodaje 30 ml chlorku metylenu i dalej miesza.

40 Po upływie 2 godzin dodaje się ponownie 0,8 g (0,015 mola) metanolanu sodu i 0,7 g (0,0075 mola) chlorowodoru acetamidyny. Po upływie dalších 2 godzin znów dodaje się 0,015 mola metanolanu sodu i 0,0075 mola chlorowodoru acetamidyny i miesza dalej w temperaturze pokojowej 45 przez noc.

Po rozcieńczeniu za pomocą 50 ml chlorku metylenu mieszaninę przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Po rozpuszczeniu pozostałości w 20 ml 50 ciepłego heksanu i ochłodzeniu następuje krystalizacja. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się drugi rzut produktu. Po przekrystalizowaniu z heksanu (w obecności węgla drzewnego) 55 otrzymuje się białawe kryształy o temperaturze topnienia 120–122°C.

Przykład IV. 9-chloro-7-/2-fluorofenilo/-2-metylo-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepina.

60 Zawiesinę 5,1 g (0,015 mola) 8-chloro-1-/2-fluorofenilo/-3,4-dwuodoro-4-/dwumetyloamino/-metyleno/-5H-2-benzazepin-5-onu i 2,1 g (0,0225 mola) chlorowodoru acetamidyny w 150 ml metanolu miesza się w temperaturze pokojowej w atmosferze argonu i traktuje 2,4 g (0,045 mola) metanolanu sodu w jednej porcji. Następnie miesza się w 65

ciągu 10 minut, dodaje 90 ml chlorku metylenu i dalej miesza. Po upływie 2 godzin ponownie dodaje się 2,4 g (0,045 mola) metanolanu sodu i 2,1 g (0,0225 mola) chlorowodoru acetamidyny.

Po dwugodzinnej przerwie powtórnie dodaje się 0,045 mola metanolanu sodu i 0,0225 mola chlorowodoru acetamidyny i miesza dalej przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie rozcieńcza się w 150 ml chlorku metylenu, mieszaninę przemycywa wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu pozostałości z heksanu (w obecności węgla drzewnego) otrzymuje się białe kryształy o temperaturze topnienia 104–107°C.

Przykład V. 9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-5H-pirymido[5,4-d][2]benzazepino-2-amina i 9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-N,N-dwumetylo-5H-pirymido[5,4-d][2]benzazepino-2-amina.

Roztwór 7,0 g (0,0204 mola) 8-chloro-1-/2-fluorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-/dwumetyloamino/-metyleno]-5H-2-benzazepin-5-onu i 3,5 g (0,0833 mola) cyjanamidu w 300 ml absolutnego etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin i odparowuje do sucha.

Pozostałość przemycywa się wodą, sączy i dwukrotnie przekrystalizowuje z metanolu, uzyskując związek N,N-dwumetylo-aminowy. Przesącze zatęża się, sączy i przekrystalizowuje z metanolu, otrzymując związek aminowy. Przesącze odparowuje się, rozpuszcza w dwuchlorometanie i chromatografuje na Florisilu. Kolumnę eluuje się dwuchlorometanem, który odparowuje się, a produkt krystalizuje z metanolu, uzyskując dalszą ilość związku N,N-dwumetyloaminowego. W wyniku przekrystalizowania próbki z dwuchlorometanu/eteru otrzymuje się białe igły o temperaturze topnienia 175–180°C.

Następnie kolumnę eluuje się 5% roztworem eteru w dwuchlorometanie, a następnie eterem. Frakcję eterową odparowuje się i krystalizuje z metanolu, uzyskując dalszą ilość związku aminowego. W wyniku przekrystalizowania próbki z metanolu otrzymuje się białe kryształy w postaci słupków o temperaturze topnienia 242–247°C.

Do roztworu 0,2 g (0,5 mmola) związku N,N-dwumetyloaminowego w 5 ml metanolu dodaje się 0,05 g (0,5 mmola) kwasu metanosulfonowego. Metanol odparowuje się, a otrzymany olej krystalizuje się z izopropanolu i przekrystalizowuje z metanolu/eteru, uzyskując produkt w postaci żółtych słupków o temperaturze topnienia 190–195°C.

Przykład VI. 9-chloro-7-/2-chlorofenylo/-2-metylo-5H-pirymido[5,4-d][2]benzazepina.

W pięciu równych porcjach 5,5 g (58 mmoli) chlorowodoru acetamidy i 15 ml (62 mmoli) 4,12 m metanolowego roztworu metanolanu sodu wprowadza się w ciągu 3 godzin do roztworu 3,5 g (10 mmoli) 8-chloro-1-/2-chlorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-/dwumetyloamino/-metyleno]-5H-2-benzazepin-5-onu w 140 ml metanolu i 140 ml chlorku metylenu. Mieszaninę rozcieńcza się wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu przemycywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując bursztynowy olej. Olej ten roz-

puszcza się w 10 ml (10 mmoli) 1n metanolowego roztworu kwasu metanosulfonowego, a otrzymaną sól wytrąca się eterem, uzyskując produkt w postaci żółtych słupków o temperaturze topnienia 193–197°C. W wyniku przekrystalizowania z mieszaniny metanolu i eteru otrzymuje się produkt w postaci żółtych słupków o temperaturze topnienia 197–198°C.

Przykład VII. 9-chloro-7-/2-chlorofenylo/-5H-pirymido[5,4-d][2]benzazepina.

W pięciu równych porcjach 21 g (200 mmoli) octanu formamidyny i 32,5 ml (135 mmoli) 4,12 n metanolowego roztworu metanolanu sodu wprowadza się w ciągu 3 godzin do roztworu 7,2 g (20 mmoli) 8-chloro-1-/2-chlorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-/dwumetyloamino/-metyleno]-5H-2-benzazepin-5-onu w 270 ml metanolu i 270 ml chlorku metylenu. Roztwór rozcieńcza się wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór z chlorku metylenu przemycywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod obniżonym ciśnieniem, uzyskując bursztynowy olej. W wyniku oczyszczenia drogą chromatografii kolumnowej (100 g żelu krzemionkowego, eluent: chlorek metylenu i octan etylu 1:1) otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 122–124°C. W wyniku przekrystalizowania z eteru otrzymuje się jasnożółte słupki o temperaturze topnienia 122–125°C.

Przykład VIII. 9-chloro-7-/2-chlorofenylo/-2-izopropilo-5H-pirymido[5,4-d][2]benzazepina.

Mieszaninę 3,5 g (10 mmoli) 1-/2-chlorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-/dwumetyloamino/-metyleno]-5H-2-benzazepin-5-onu, 4,8 g (40 mmoli) chlorowodoru izobutyroamidyny, 10 ml (41 mmoli) 4,12 n metanolowego roztworu metanolanu sodu i 100 ml metanolu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin.

Mieszaninę rozcieńcza się wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując żółty olej. W wyniku krystalizacji tego oleju z eteru otrzymuje się jasnożółte ciało stałe o temperaturze topnienia 127–129°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i eteru naftowego otrzymuje się kryształy w postaci bezbarwnych pręcików o temperaturze topnienia 127–129°C.

Przykład IX. 2-amino-9-chloro-7-/2-chlorofenylo/-5H-pirymido[5,4-d][2]benzazepina.

W dwóch równych porcjach 14,4 g (80 mmoli) węglanu guanidyny i 20 ml (82 mmoli) 4,12 m metanolowego roztworu metanolanu sodu wprowadza się w ciągu 90 minut do roztworu 3,6 g (10 mmoli) 8-chloro-1-/2-chlorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-/dwumetyloamino/-metyleno]-5H-9-benzazepin-5-onu w 100 ml metanolu. Mieszaninę rozcieńcza się wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując żółty olej. W wyniku krystalizacji tego oleju z chlorku metylenu otrzymuje się białą substancję stałą o temperaturze topnienia 240–241°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i chlorku metylenu otrzymuje się

kryształły w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 240—241°C.

Przykład X. Metanosulfonian 7-/2-chlorofenylo/-2-metylo-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepiny.

W 4 równych porcjach 7,2 g (76 mmoli) chlorowodoru acetamidyny i 18 ml (80 mmoli) 4,46 m metanolowego roztworu metanolanu sodu wprowadza się w ciągu 3 godzin do roztworu 4,5 g (14 mmoli) 1-/2-chlorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-/dwumetyloamino/-metyleno]-5H-2-benzazepin-5-onu w 180 ml metanolu i 180 ml chlorku metylenu. Roztwór w chlorku metylenu przemywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując bursztynowy olej. Olej ten rozpuszcza się w mieszaninie 15 ml izopropanolu i 1,3 g (14 mmoli) kwasu metanosulfonowego, a izopropanol usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny eteru i chlorku metylenu, otrzymując jasnożółtą substancję stałą o temperaturze topnienia 147—151°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i chlorku metylenu otrzymuje się żółte kryształły w postaci słupków jako półwodzian o temperaturze topnienia 159—160°C.

Przykład XI. Dwuchlorowodorek 2-metylo-7-fenylo-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepiny.

W pięciu równych porcjach 9,0 g (95 mmoli) chlorowodoru acetamidyny i 22,5 ml (0,1 mola) 4,46 m metanolowego roztworu metanolanu sodu wprowadza się w ciągu 3 godzin do roztworu 4,5 g (15 mmoli) 1-fenylo-3,4-dwuwodoro-4-/dwumetyloamino/-metyleno]-5H-2-benzazepin-5-onu w 180 ml metanolu i 180 ml chlorku metylenu. Mieszaninę rozcieńcza się wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór z chlorku metylenu przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując olej.

Olej ten rozpuszcza się w nadmiarze 6% metanolowego roztworu chlorowodoru, a rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny eteru i chlorku metylenu, otrzymując białą substancję stałą o temperaturze topnienia 211—221°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru otrzymuje się białe płatki o temperaturze topnienia 217—227°C.

Przykład XII. 9-chloro-7-/2-chlorofenylo/-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepino-2-tiol.

Mieszaninę 2,8 g (7,8 mmoli) 8-chloro-1-/2-chlorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-/dwumetyloamino/-metyleno]-5H-2-benzazepino-5-onu, 2,8 g (37 mmoli) tiomocznika i 8,0 ml (32 mmoli) 4,0 m metanolowego roztworu metanolanu sodu w 80 ml metanolu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Mieszaninę rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę wodną zobojętnia się kwasem octowym i ekstrahuje chlorkiem metylenu.

Roztwór w chlorku metylenu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując żółte ciało stałe o temperaturze topnienia 238—239°C. Po przekrystalizowaniu z czterowodorofuranu otrzymuje się żółte kryształły o temperaturze topnienia 232—234°C.

Przykład XIII. 9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepina.

Mieszaninę 34,2 g (0,1 mola) 8-chloro-3,4-dwuwodoro-1-/2-fluorofenylo/-4-/dwumetyloamino/-metyleno]-5H-2-benzazepin-5-onu, 62,4 g (0,6 mola) octanu formamidyny i 35 g (0,63 mola) metanolanu sodu w 700 ml metanolu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, przepuszczając azot przez roztwór.

Mieszaninę rozcieńcza się wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując czerwony olej. Olej ten rozwarza się we wrzącym heksanie i roztwór heksanowy dekantuje. Następnie chłodzi się i odsąca końcowy produkt. Po przekrystalizowaniu z cykloheksanu otrzymuje się białawe kryształły o temperaturze topnienia 123—125°C.

Przykład XIV. 6-tlenek 2-amino-9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepiny.

W dwóch równych porcjach 28 g (150 mmoli) węglanu guanidyny i 38 ml (150 mmoli) 4,09 m metanolowego roztworu metanolanu sodu wprowadza się w ciągu 2 godzin do roztworu 7,0 g (20 mmoli) 2-tlenku 8-chloro-1-/2-fluorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-/dwumetyloamino/-metyleno]-5H-2-benzazepin-5-onu w 210 ml metanolu. Mieszaninę rozcieńcza się wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując czerwone ciało stałe. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i octanu etylu otrzymuje się produkt w postaci drobnych żółtych igieł o temperaturze topnienia 320—323°C.

Przykład XV. 6-tlenek 9-chloro-7-/2-chlorofenylo/-2-metylo-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepiny.

Mieszaninę 1 g (2,8 mmoli) 2-tlenku 8-chloro-1-/2-chlorofenylo/-4-/dwumetyloamino/-metyleno]-3,4-dwuwodoro-5H-2-benzazepin-5-onu, 1,0 g (11 mmoli) chlorowodoru acetamidyny i 2,0 ml (9,9 mmoli) 4,46 m metanolowego roztworu metanolanu sodu w mieszaninie 20 ml metanolu i 20 ml chlorku metylenu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Mieszaninę rozcieńcza się wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu pozostałości z mieszaniny eteru i chlorku metylenu otrzymuje się bezbarwne ciało stałe o temperaturze topnienia 215—216°C.

Przykład XVI. 9-chloro-7-/2-chlorofenylo/-5H-piryrido[5,4-d][2]benzazepina.

Mieszaninę 90,5 g (0,25 mola) 8-chloro-1-/2-chlorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-/dwumetyloamino/-metyleno]-5H-2-benzazepin-5-onu, 100 g (0,96 mola) octanu formamidyny i 1,0 litra formamidu ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 16 godzin. Mieszaninę chłodzi się do temperatury 0°, a otrzymany osad odsąca się. Osad przemywa się wodą i suszy do stałej wagi, otrzymując białawe kryształły o temperaturze topnienia 120—121°C.

Przykład XVII. 6-tlenek 9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepiny.

Mieszaninę 0,4 g (1,1 mmola) 5-tlenku 8-chloro-1-/2-fluorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepin-5-onu, 1,0 g (9,6 mmoli) octanu formamidyny i 20 ml formamidu ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 6 godzin. Mieszaninę przenosi się na lód i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu przemycywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zateża pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny eteru i chlorku metylenu, otrzymując białawe kryształy o temperaturze topnienia 186—188°C.

Przykład XVIII. 6-tlenek 9-chloro-7-/2-chlorofenylo/-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepiny.

Mieszaninę 0,4 g (1,1 mmola) 5-tlenku 8-chloro-1-/2-chlorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepinonu-5 i 1,0 g (9,6 mmoli) octanu formamidyny w 20 ml formamidu ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 7 godzin. Mieszaninę przenosi się następnie na lód i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu przemycywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zateża pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z eterem, otrzymując białawą substancję stałą o temperaturze topnienia 215—217°C.

Przykład XIX. 6-tlenek 9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepino-2-tiolu.

Mieszaninę 1,5 g (4 mmoli) 2-tlenku 8-chloro-1-/2-fluorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepinonu-5, 1,5 g (20 mmoli) tiomocznika i 5 ml 4n metanolowego roztworu metanolanu sodu w 30 ml metanolu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin. Mieszaninę wprowadza się do wody i ekstrahuje eterem. Wodny roztwór zakwasza się kwasem octowym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i zateża pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z chlorkiem metylenu, otrzymując pomarańczowe ciało stałe. Po przekrystalizowaniu z chlorku metylenu otrzymuje się pomarańczowe kryształy o temperaturze topnienia 323—325°C (rozkład).

Przykład XX. 6-tlenek 9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepino-2-aminy i 6-tlenek 9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-N,N-dwumetylo-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepino-2-aminy.

Roztwór 0,5 g (1,39 mmoli) 2-tlenku 8-chloro-1-/2-fluorofenylo/-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-3,4-dwuwodoro-5H-2-benzazepin-5-onu i 0,5 g (11,9 mmoli) cyjanamidu w 6 ml N,N-dwumetyloformamidu ogrzewa się do temperatury 85°C w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę rozdziela się pomiędzy 75 ml dwuchlorometanu i 50 ml wody. Fazę organiczną suszy się i zateża. Pozostałość oczyszcza się drogą chromatografii na żelu krzemionkowym, stosując octan etylu/metanol (20:1) jako eluent. Pasma o wartości Rf 0,5 i 0,7 usuwa się i przekrystalizowuje oddzielnie z dwuchlorometanu/metanolu, otrzymując 6-tlenek 9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepino-2-aminy i 6-tlenek 9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-N,

N-dwumetylo-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepino-2-aminy. 6-tlenek 9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepino-2-aminy otrzymuje się w postaci jasno żółtych pręcików o temperaturze topnienia 212—218°C.

Następujące przykłady wyjaśniają sposób wytwarzania związku wyjściowego o wzorze 4.

Przykład XXI. 8-chloro-1-/2-chlorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepin-5-on.

Mieszaninę 18,6 g (61 mmoli) 8-chloro-3,4-dwuwodoro-1-/2-chlorofenylo/-5H-2-benzazepin-5-onu i 149 ml dwumetyloacetatu dwumetyloformamidu ogrzewa się łagodnie (około 50°C) w ciągu 12 godzin. Mieszaninę zateża się do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny eteru i chlorku metylenu, otrzymując końcowy produkt w postaci żółtego ciała stałego o temperaturze topnienia 170—171°C. Po przekrystalizowaniu z eteru otrzymuje się żółte kryształy w postaci słupków o temperaturze topnienia 170—171°C.

Przykład XXII. 1-/2-chlorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepin-5-on.

Mieszaninę 3,4 g (12,5 mmoli) 1-/2-chlorofenylo/-3,4-dwuwodoro-5H-2-benzazepin-5-onu i 28 ml dwumetyloacetatu dwumetyloformamidu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Mieszaninę zateża się pod obniżonym ciśnieniem a otrzymaną stałą substancję rozciera się z eterem, otrzymując brunatne ciało stałe o temperaturze topnienia 155—157°C. Po przekrystalizowaniu mieszaniny z chlorku metylenu i eteru otrzymuje się żółte kryształy w postaci słupków o temperaturze topnienia 158—159°C.

Przykład XXIII. 3,4-dwuwodoro-1-fenylo-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepin-5-on.

Mieszaninę 5,2 g (22 mmoli) 3,4-dwuwodoro-1-fenylo-5H-2-benzazepin-5-onu i 43 ml dwumetyloacetatu dwumetyloformamidu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Mieszaninę zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z eteru, otrzymując żółtą substancję stałą o temperaturze topnienia 131—133°C. Po przekrystalizowaniu z eteru otrzymuje się żółte kryształy w postaci słupków o temperaturze topnienia 131—132°C.

Przykład XXIV. 8-chloro-1-/2-fluorofenylo/-3,4-dwuwodoro-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepin-5-on.

Metoda A. Mieszaninę 7,2 g (25 mmoli) 8-chloro-1-/2-fluorofenylo/3,4-dwuwodoro-5H-2-benzazepin-5-onu i 50 ml dwumetyloacetatu dwumetyloformamidu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Mieszaninę zateża się pod obniżonym ciśnieniem otrzymując brunatne kryształy. Po przekrystalizowaniu z eteru otrzymuje się żółte słupki o temperaturze topnienia 228—233°C.

Metoda B. Mieszaninę 10 g (35 mmoli) surowego 8-chloro-3,4-dwuwodoro-1-/2-fluorofenylo-5H-2-benzazepin-5-onu i 10 g (84 mmole) dwumetyloacetatu dwumetyloformamidu w 10 ml dwumetylo-

formamidu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 12 godzin. Uzyskany osad odsadza się i przemywa kolejno etanolem i eterem, otrzymując brunatne kryształy identyczne pod każdym względem z autentyczną próbką.

Przykład XXV. 8-chloro-1-fenilo-3,4-dwuwodoro-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepin-5-on.

8-chloro-1-fenilo-3,4-dwuwodoro-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepin-5-on wytwarza się w taki sam sposób, jak 8-chloro-1-/2-fluorofenilo-3,4-dwuwodoro-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepin-5-on (metoda A), otrzymując żółte kryształy w postaci słupek o temperaturze topnienia 180—183 °C.

Przykład XXVI. 2-tlenek 8-chloro-1-/2-fluorofenilo-3,4-dwuwodoro-5H-2-benzazepin-5-onu.

Mieszaninę 6,4 g (22 mmole) 8-chloro-1-/2-fluorofenilo-3,4-dwuwodoro-5H-2-benzazepin-5-onu i 6,4 g (34 mmole) kwasu m-chloronadbenzoesowego w 350 ml chlorku metylenu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin.

Roztwór w chlorku metylenu przemywa się nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu i wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując żółty olej. Olej ten krystalizuje się z mieszaniny eteru i eteru naftowego, otrzymując białawe kryształy w postaci słupek o temperaturze topnienia 166—168 °C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i chlorku metylenu otrzymuje się bezbarwne kryształy w postaci słupek o temperaturze topnienia 168—170 °C.

Przykład XXVII. 2-tlenek 8-chloro-1-/2-chlorofenilo-3,4-dwuwodoro-5H-2-benzazepin-5-onu.

2-tlenek 8-chloro-1-/2-chlorofenilo-3,4-dwuwodoro-5H-2-benzazepin-5-onu wytwarza się w taki sam sposób, jak 2-tlenek 8-chloro-1-/2-fluorofenilo-3,4-dwuwodoro-5H-2-benzazepin-5-onu, otrzymując żółte kryształy w postaci słupek o temperaturze topnienia 184—187 °C.

Przykład XXVIII. 2-tlenek 8-chloro-1-/2-fluorofenilo-3,4-dwuwodoro-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepin-5-onu.

Mieszaninę 3,4 g (11 mmoli) 2-tlenku 8-chloro-1-/2-fluorofenilo-3,4-dwuwodoro-5H-2-benzazepin-5-onu i 26 ml dwumetyloacetalu dwumetyloformamidu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 12 godzin. Mieszaninę rozcieńcza się eterem, a osad oddziela, uzyskując żółtą substancję stałą o temperaturze topnienia 175—178 °C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i octanu etylu otrzymuje się żółte igły o temperaturze topnienia 193—194 °C.

Przykład XXIX. 2-tlenek 8-chloro-1-/2-chlorofenilo-3,4-dwuwodoro-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepin-5-onu.

2-tlenek 8-chloro-1-/2-chlorofenilo-3,4-dwuwodoro-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepin-5-onu wytwarza się w taki sam sposób, jak 2-tlenek 8-chloro-1-/2-fluorofenilo-3,4-dwuwodoro-4-[/dwumetyloamino/-metylenol-5H-2-benzazepin-5-onu, otrzymując żółte kryształy w postaci słupek o temperaturze topnienia 196—198 °C.

1. Sposób wytwarzania nowych pirymido-2-benzazepin o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, R¹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, grupę NR⁸R⁹, grupę merkpto lub niższą grupę alkilomerkpto, X oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę trójfluorometylową, etylową, α -hydroksyetylową lub acetylową, Y oznacza atom wodoru lub chlorowca, a R⁸ i R⁹ oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, jak również farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami tych związków, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym X i Y mają znaczenie wyżej podane, p oznacza 0 lub 1, a R²¹ oznacza niższą grupę dwualkiloaminową, poddaje się reakcji z cyjanamidem albo ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R¹² oznacza niższą grupę dwualkiloaminową, poddaje się reakcji z cyjanamidem albo ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R¹² oznacza atom wodoru, grupę merkpto, niższą grupę alkilomerkpto, niższą grupę alkilową lub grupę NR⁸R⁹, w której R⁸ i R⁹ mają znaczenie wyżej podane i związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 3, R¹ oznacza grupę aminową, X oznacza atom wodoru, atom chlorowca o liczbie atomowej nie większej niż 35 albo grupę trójfluorometylową, a Y oznacza atom wodoru lub atom chlorowca o liczbie atomowej nie większej niż 35, poddaje się reakcji związki o wzorze 4 i 5, przy czym X i Y mają znacznie wyżej podane, R²¹ oznacza grupę dwumetyloaminową, p oznacza 1, a R¹² oznacza grupę aminową.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym A i X mają znaczenie podane w zastrz. 1, R¹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, grupę NR⁸R⁹, w której R⁸ i R⁹ oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, albo oznacza grupę merkpto, z tym, że gdy A oznacza grupę o wzorze 3, to R¹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub grupę NR⁸R⁹, albo ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, cyjanamid poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym R²¹ oznacza grupę dwumetyloaminową, a p oznacza 0, albo poddaje się reakcji związki o wzorze 4 i 5, w których R²¹ oznacza grupę dwumetyloaminową, a R¹² oznacza atom wodoru, grupę merkpto, niższy rodnik alkilowy lub grupę NR⁸R⁹, z tym, że p oznacza 0, gdy R¹² oznacza grupę merkpto albo gdy R¹² oznacza grupę aminową, X oznacza atom wodoru, atom chlorowca o liczbie atomowej nie większej niż 35, albo grupę trójfluorometylową, a Y oznacza atom wodoru lub atom chlorowca o liczbie atomowej nie większej niż 35, i związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 2, X oznacza chlor a R¹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub grupę NR⁸R⁹, w której R⁸ i R⁹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub grupę o wzorze NR⁸R⁹, w której R⁸ i R⁹ oznaczają wodór lub niższy rodnik alkilowy.

5 5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę aminową, A oznacza grupę o wzorze 2, a X ma znaczenie podane w zastrz. 1, stosuje się związek wyjściowy o wzorze 5, w którym R¹² oznacza grupę aminową.

6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym X oznacza chlor, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, stosuje się związek wyjściowy o wzorze 4, w którym X oznacza chlor, a pozostałe symbole mają znaczenie wyżej podane.

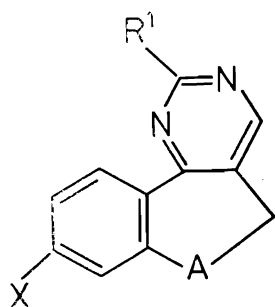
7. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym Y oznacza chlor lub fluor, a pozostałe symbole mają znaczenie wyżej podane, stosuje się związek wyjściowy o wzorze 4, w którym Y oznacza chlor lub fluor, a pozostałe symbole mają znaczenie wyżej podane.

8. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania p-chloro-7-/2-chlorofenylo/-5H-pirymido[5,4-d][2]benzazepiny stosuje się związki wyjściowe o wzorach 4 i 5, w których X i Y oznaczają atomy chloru, p oznacza 0, a R¹² oznacza atom wodoru.

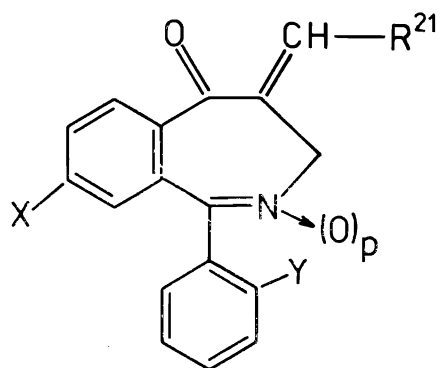
9. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 9-chloro-7-/2-fluorofenylo/-5H-pirymido[5,4-d][2]benzazepiny stosuje się związki wyjściowe o wzorach 4 i 5, w których X oznacza chlor, Y oznacza fluor, p oznacza 0, a R¹² oznacza wodór.

10. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 9-chloro-7-/2-chlorofenylo/-2-metylo-5H-pirymido[5,4-d][2]benzazepiny stosuje się związki wyjściowe o wzorach 4 i 5, w których X i Y oznaczają chlor, p oznacza 0, a R¹² oznacza rodnik metylowy.

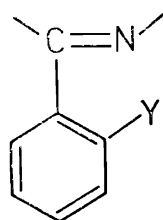
11. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 9-chloro-N,N-dwumetylo-7-/2-fluorofenylo/-5H-pirymido[5,4-d][2]benzazepino-2-aminy stosuje się związki wyjściowe o wzorach 4 i 5, w których X oznacza chlor, Y oznacza fluor, p oznacza 0, a R¹² oznacza grupę dwumetyloaminową.



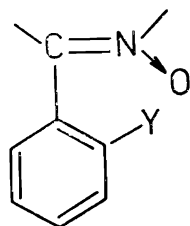
WZOR 1



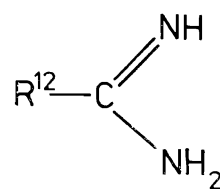
WZOR 4



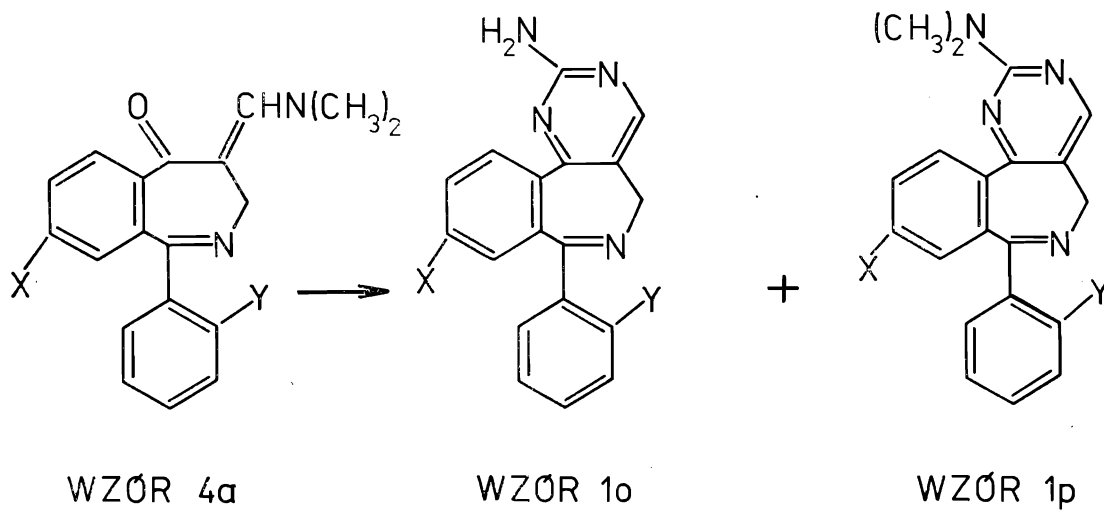
WZOR 2



WZOR 3



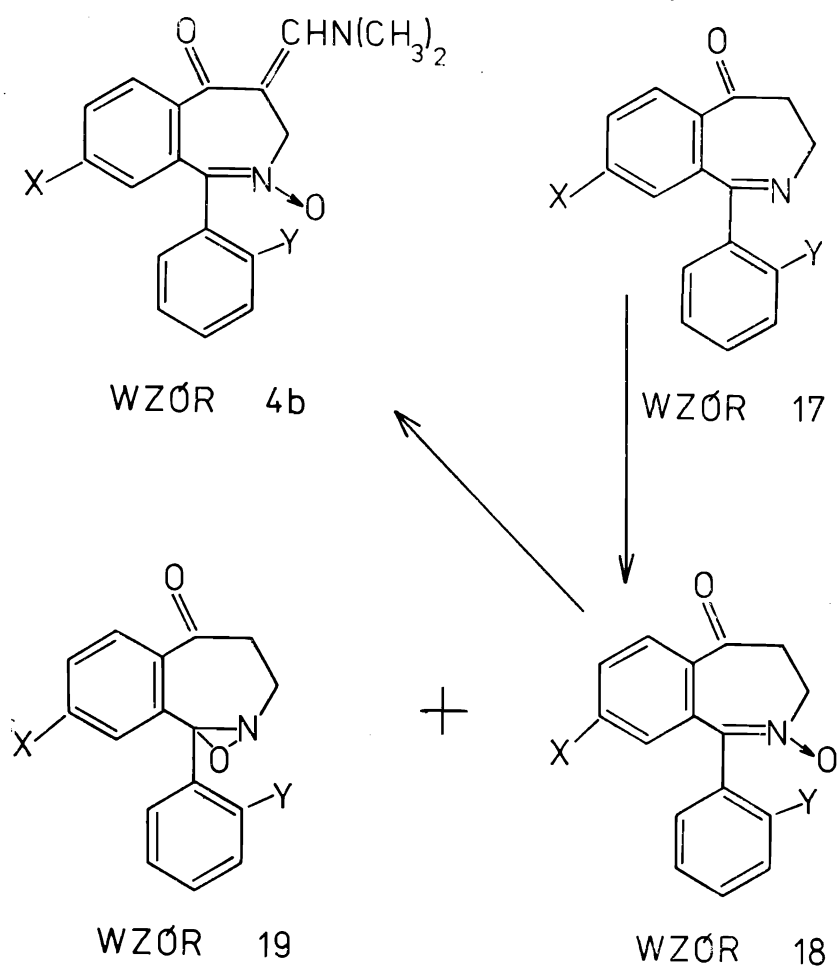
WZOR 5



WZOR 4a

WZOR 1o

WZOR 1p



SCHEMAT 2