



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

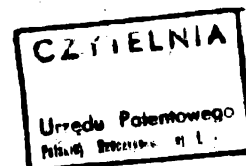
Zgłoszono: 30.05.78 (P. 207190)

Pierwszeństwo: 31.05.77 Republika
Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 16.07.79

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1982

Int. Cl.² C07D 487/04
C07D 471/04
C07D 241/04



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach (Republika
Federalna Niemiec)

**Sposób wytwarzania nowych, w pozycji 11 podstawionych 5,11-
-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]-benzodwuzazepinonów-6**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych w pozycji 11 podstawionych 5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuzazepinonów-6 oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, o wartościowych właściwościach terapeutycznych.

Nowym związkom odpowiada wzór ogólny 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, prostą lub rozgałęzioną, raz lub kilkakrotnie nienasyconą alifatyczną grupę węglowodorową o 3–20 atomach węgla, grupę fenyloalkilową o 1–4 atomach węgla w reszcie alkilenowej lub grupę cynamylową, R_2 oznacza wodór lub grupę metylową albo etylową i A oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilenową o 2–5 atomach węgla. R_1 może oznaczać w szczególności grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową, II-rzęd.butyłową, III-rzęd.butyłową, neopentylową, izopentylową, n-pentylową lub n-heksylową, między innymi R_1 może oznaczać grupę allylową, 2-metyloallylową, 3-metylobutenylową-2 (lub prenylową), 1-metyloallylową, pentenylową-4, n-heksenylową-5, n-heptenylową, n-octenylową, n-nonenylową, n-decenylową, cytronelilową lub fitylową, ale również grupę benzylową, 2-fenyloetylową, 1- lub 2- lub 3-fenylopropylową lub fenylobutyłową lub atom wodoru.

Nowe związki wytwarzają się przez reakcję 11-chlorowocaocto-5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]

2

benzodwuzazepinonu-6 o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 i A mają wyżej podane znaczenie i Hal oznacza atom chlorowca, z piperazyną o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie.

Reakcja zachodzi korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, ewentualnie z dodatkiem środka wiążącego kwas, w podwyższonych temperaturach, zwłaszcza w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika. Jako rozpuszczalniki stosuje się zwłaszcza alkohole, takie jak etanol, n-propanol, izopropanol, ketony jak aceton lub etery, takie jak dioksan lub tetrahydrofuran. Można jednak stosować również aromatyczne węglowodory, takie jak benzen lub toluen. Celowym jest stosować piperazynę o wzorze ogólnym 3 w nadmiarze, dostatecznym do związania uwalnianego się chlorowcowodoru, można jednak używać również inne środki wiążące chlorowcowodór, np. węglany metali alkalicznych, wodorowęglany metali alkalicznych lub trzeciorzędowe organiczne aminy, takie jak trójetylamina, pirydyna lub dwumetyloanilina.

Reakcja może zachodzić z odszczepieniem chlorowcowodoru przez związek o wzorze ogólnym 2, w którym zamiast grupy -A-Hal znajduje się odpowiednia grupa alkenylenowa. Do tej grupy alkenylenowej przyłącza się następnie piperazyna o wzorze ogólnym 3.

Zgodnie z tym sposobem postępowania można związki o wzorze ogólnym 1 wytwarzać również przez odciagnięcie ze związku o wzorze ogólnym 2, rozpuszczonego w obojętnym rozpuszczalniku, przez ogrzewanie zwłaszcza do temperatury oroszenia, chlorowcowodoru, za pomocą środka wiążącego chlorowcowodór, wyodrębnienie powstającego przy tym związku o wzorze ogólnym 2, w którym zamiast grupy -A-Hal znajduje się grupa alkenylenowa i następnie wprowadzenie w reakcję tego związku pośredniego w odpowiednim rozpuszczalniku, z piperazyną o wzorze ogólnym 3, w temperaturze do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Jako rozpuszczalniki w reakcji odszczepienia chlorowcowodoru służą, np. wysokowrzące etery, takie jak dioksan lub tetrahydrofuran, ale również aromatyczne węglowodory, takie jak benzen lub toluen, jako środki odszczepiające chlorowcowodór, stosuje się np. węglany metali alkalicznych, wodorowęglany metali alkalicznych lub trzeciorzędowe organiczne aminy, takie jak trójetylamina, pirydyna lub dwumetyloanilina. Reakcja tak powstającego produktu pośredniego z piperazyną o wzorze ogólnym 3 zachodzi w rozpuszczalniku, np. w alkoholu, takim jak etanol, n-propanol, izopropanol, lub w ketonie, takim jak aceton lub w eterze, takim jak dioksan lub tetrahydrofuran lub w aromatycznym węglowodorze, takim jak benzen lub toluen.

Wytwarzanie związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, jest możliwa przez to, że związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji z dużym nadmiarem piperazyny. Jeżeli stosuje się środek wiążący chlorowcowodór w jednym z wyżej wymienionych rozpuszczalników, wówczas nadmiar piperazyny powinien wynosić co najmniej 2 mole. Otrzymane przy tym wydajności nie zawsze są zadowalające, przeto zaleca się dla wytwarzania takich związków, wytworzenie najpierw odpowiedniego związku 4-benzylpiperazynowego o wzorze ogólnym 1, w którym więc R_1 stanowi grupę benzylową i z którego następnie odszczepia się w znany sposób, np. za pomocą wodoru w obecności palladu na węglu aktywnym, grupę benzylową.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1, można przeprowadzać przez reakcję z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami w ich fizjologicznie dopuszczalne sole. Reakcje prowadzi się w znany sposób. Jako kwasy stosuje się, np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, winowy, fumarowy, cytrynowy, maleinowy, bunsztynowy, lub szczawiovowy.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 wytwarza się następująco: 5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinon-6 o wzorze ogólnym 4, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję z halogenkiem chlorowcoacylowym o wzorze ogólnym 5, w którym A ma wyżej podane znaczenie i Hal oraz Hal' są takie same lub różne i oznaczają atomy chlorowca, takie jak chlor, brom lub jod. Reakcja zachodzi zwłaszcza w obojętnym rozpuszczalniku w obecności

środku wiążącego chlorowcowodór, w podwyższonej temperaturze; zwłaszcza w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Jako rozpuszczalnik stosuje się aromatyczne węglowodory, np. benzen, toluen, ksylen lub etery, takie jak eter dwuetylowy, eter dwupropylowy lub zwłaszcza etery cykliczne, takie jak dioksan. Jako środki wiążące chlorowcowodór nadają się trzeciorzędowe organiczne aminy, takie jak trójetylamina, N,N-dwumetyloanilina i pirydyna.

Można stosować również nieorganiczne zasady, takie jak węglany metali alkalicznych lub wodorowęglany metali alkalicznych. Przeróbka mieszaniny reakcyjnej zachodzi w znany sposób. Utworzone związki chlorowcoacylowe o wzorze ogólnym 2 są w większości dobrze krystalizującymi substancjami, które również bez dalszego oczyszczania jako surowe produkty można stosować do dalszej reakcji. Można, np. przez reakcję odpowiednich związków o wzorze ogólnym 2 z niżej podanymi związkami wytworzyć również niżej podane substancje:

a). z chlorkiem 2-chloropropionylowym w dioksanie jako rozpuszczalniku wytwarza się 11-/2-chloropropionyl-/5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinon-6, o temperaturze topnienia: 215—218°C (z etanolu) i 11-/2-chloropropionyl-/5-metylo-5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinon-6, o temperaturze topnienia: 210—212°C (z acetonitrylu), z chlorkiem 3-chloropropionylowym w dioksanie jako rozpuszczalniku 11-/3-chloropropionyl-/5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinon-6, o temperaturze topnienia: 216—218°C (rozkład),

b). z chlorkiem 4-chlorobutyrylowym w ksylenie jako rozpuszczalniku wytwarza się 11-/4-chlorobutyryl-/5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinon-6 o temperaturze topnienia: 205—207°C (z octanu etylowego),

c). z chlorku kwasu 5-chlorowalerianowego w ksylenie wytwarza się 11-/3-chlorowaleriyl-/5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinon-6 o temperaturze topnienia: 170—172°C (z n-propanolu) i

d). z chlorkiem 6-chlorokaproilowym w ksylenie wytwarza się 11-/6-chlorokaproil-/5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinon-6 o temperaturze topnienia: 128—130°C (opis patentowy RFN 1 936 670).

Z tak otrzymanych 11-/chlorowcoacyl-/5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinonów-6 otrzymuje się łatwo, jak już wyżej podano, zawierające w pozycji 11 grupę alkenyloacetylową produkty pośrednie do dalszej reakcji z piperazyną o wzorze ogólnym 3. Tak otrzymuje się, np. z 11-/3-chloropropionyl-/5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinonu-6 w dioksanie jako rozpuszczalniku po jednogodzinnym ogrzewaniu do wrzenia w temperaturze oroszenia w obecności nadmiaru trójetylaminy z dobrą wydajnością 11-/akryloil-/5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinon-6, o temperaturze topnienia: 235°C (rozkład) (z acetonitrylu).

Związki o wzorze ogólnym 4 są znane z literatury (opisy patentowe RFN 1 179 943 i 1 204 680).

Nowe związki i ich sole wykazują wartościowe właściwości, w szczególności mają one działanie hamujące wrzody i czynność wydzielania.

Pod względem działania hamującego tworzenie się wrzodów stresowych u szczurów i na działanie spazmolityczne w odniesieniu do atropiny oraz z uwzględnieniem ostrej toksyczności przebadano następujące substancje:

A = 11-[3-/4-benzyl-1-pirazylo/-propionyl]-5, 11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwua-
zepinon-6 i

B = 5,11-dwuhydro-11-(3-[4-/2-fenyl-1-piperazylo/-propionyl]-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwua-
zepinon-6

Działanie hamujące tworzenia się wrzodów stresowych u szczurów badano metodą K. Takagi i S. Okabe, Jap. Journ. Pharmac. 18, str. 9—18 (1968). Nakarmiono samice szczurów o wadze ciała 220—260 g umieszczono pojedynczo w małych klatkach z drutu i następnie wstawiono pionowo w kąpieli wodnej, tak że tylko głowa i mostek wystawały ponad powierzchnię wody. Temperatura wody była stała i wynosiła 23°C. Szczury trzymano w wodzie przez 16 godzin. Substancję czynną podano zwierzętom doustnie na około 5—10 minut przedtem.

Każdą substancję aplikowano pięciu zwierzętom. Zwierzęta kontrolne otrzymały w ten sam sposób 1 ml 0,9% roztworu fizjologicznego soli kuchennej lub 1 ml 1% roztworu tylozy. Po 18 godzinach zwierzęta zabito za pomocą przedawkowania chloru etylowego, wyjęto żołądki, przecięto wzdłuż krzywizny i rozpięto na krążku krokovym. Osacowanie prowadzono metodą Marazzi-Uberti'ego i Tumba podano w Med. Exp. 4, str. 284—292 (1961) i według Tagaki i Okabe, opisanej w wyżej podanej literaturze.

Działanie spazmolityczne oznaczono in vitro na okrężnicy świnek morskich metodą R. Magnus'a, Pflügers Archiv, 102, str. 123 (1904). Do osiągnięcia skurczu służyła acetylocholina, jako substancja porównawcza siarczan atropiny. Środek spastyczny dawano na 1 minutę przed podaniem środka spazmolitycznego, czas działania środka spazmolitycznego wynosił 1 minutę. Można było również na szczurach zauważyć, że uboczne działanie w rodzaju atropiny, jak zahamowanie wydzielania się śliny, przy stosowaniu substancji A i B nie występowało lub było znacznie zmniejszone.

Ostrą toksyczność oznaczono po aplikowaniu doustnym substancji czynnych, czczym białym myszom o wadze ciała 18—20 g. Czas obserwacji wynosił 14 dni.

Znalezione wartości podane są w następującej tabelicy:

Spazmolityczne działanie substancji A i B w porównaniu z siarczanem atropiny jest znacznie słabsze, jak również przy tym występujące działania uboczne rodzaju atropiny.

Substancje A i B są praktycznie nie toksyczne.

Sub- stan- cja	Zahamowanie wzrostów w % (szczury) po do- ustnym aplikowa- niu			Spazmoliza (acetylocho- lina) w od- niesieniu do atropiny = 1	DL ₅₀ doustnie mg/kg myszy
	50	25	12,5		
	mg/kg				
A	90	68	58	1/43	3000*
B	87	56	34	1/700	1500**

* przy 3000 mg/kg padło 1 z 5 zwierząt

** przy 1500 mg/kg padły 3 z 6 zwierząt.

Związki o wzorze ogólnym 1 można przerabiać w znany sposób na zwykle stosowane preparaty farmaceutyczne, np. na roztwory, czopki, tabletki lub napary. Dawka jednostkowa wynosi dla dorosłych przy stosowaniu doustnym 5—50 mg, korzystnie 10—30 mg, dawka dzienna wynosi 20—100 mg, korzystnie 30—100 mg.

Przykład I. 5,11-dwuhydro-11-[3-/4-pronylo-1-piperazylo/-propionyl]-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwua-
zepinon-6

6,6 g 11-/3-chloropropionyl-5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwua-
zepinonu-6, 2,56 g węglanu sodowego i 4,0 g 1-prenyl-1-piperazylo ogrzewa się w 90 ml absolutnego etanolu przez 2 godziny pod chłodnicą zwrotną i odciąga na gorąco, po czym przesącz odparowuje do około 20 ml. Wykryształizowany osad odciąga się i przekryształizowuje z izopropanolu. Temperatura topnienia: 199—201°C, wydajność: 62% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 11-[3-/4-benzyl-1-piperazylo/-propionyl]-5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwua-
zepinon-6

8,0 g 11-/3-chloropropionyl-5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwua-
zepinonu-6 i 30 ml 1-benzyl-1-piperazylo ogrzewa się w 100 ml izopropanolu pod chłodnicą zwrotną. Odparowuje się w próżni do sucha, zadaje pozostałość ługiem sodowym i ekstrahuje zasadą chloroformem. Chloroform oddestylowuje się i pozostałość przekryształizowuje z ksylenem. Temperatura topnienia: 205—207°C. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru 212—214°C (metanol). Wydajność: 78% wydajności teoretycznej.

Przykład III. 5,11-dwuhydro-11-[3-/1-piperazylo/-propionyl]-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwua-
zepinon-6

Związek otrzymuje się następującymi dwoma drogami:

a). 8,5 g 11-[3-/4-benzyl-1-piperazylo/-propionyl]-5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwua-
zepinonu-6 w 100 ml absolutnego etanolu uwodniona się w temperaturze 60°C pod ciśnieniem 50 atm wobec palladu na węglu jako katalizatora. Po 5 godzinach zostaje pobrana wyliczona ilość wodoru. Po odsączeniu katalizatora oddestylowuje al-

kohol i pozostałość przekrystalizowuje się z acetonitrylu. Temperatura topnienia: 280—282°C. Wydajność: 54% wydajności teoretycznej.

b). Do wrzącego roztworu 8,6 g piperazyny w 50 ml etanolu wkrapla się podczas mieszania gorący roztwór 6,0 g 11-/3-chloropropionyl-/5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuażepinonu-6 w 12 ml dwumetyloacetamidu i 40 ml etanolu. Następnie ogrzewa się przez 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Odparowuje się w próżni do sucha i pozostałość oczyszcza za pomocą kolumny z żelu krzemionkowego. Eluat odparowuje się do sucha i pozostałość przekrystalizowuje z acetonitrylu. Temperatura topnienia: 280—282°C (rozkład), wydajność: 70% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. 5,11-dwuhydro-11-(3-/4-/2-fenyletylo-/1-piperazynylo/-propionyl)-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuażepinon-6

5,4 g 11-/3-chloropropionyl-/5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuażepinonu-6 i 3,8 g 1-/2-fenyletylo-/piperazyny miesza się w 25 ml dioksanu przez 2,5 godziny w temperaturze 80°C. Czerwony roztwór odparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie chloroformu i roztworu wodorowęglanu sodowego i fazę chloroformową odparowuje się w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z n-propanolu dwukrotnie. Temperatura topnienia: 192—194°C, wydajność: 65% wydajności teoretycznej.

Przykład V. 5,11-dwuhydro-11-(3-/4-benzyletylo-/1-piperazynylo/-propionyl)-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuażepinon-6

2,65 g 11-akryloylo-5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuażepinonu-6 w 90 ml absolutnego dioksanu ogrzewa się po dodaniu 5,4 g 1-benzyletylo-/piperazyny przez 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu w próżni pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu. Temperatura topnienia: 205—207°C, wydajność: 54% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. 5,11-dwuhydro-5-metylo-11-(2-/4-metylo-1-piperazynylo/-propionyl)-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuażepinon-6

9,5 g 5-metylo-11-/2-chloropropionyl-/5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuażepinonu-6, 3,2 g węglanu sodowego i 4 ml 1-metylopiperazyny o-

grzewa się przez 7 godzin w 120 ml etanolu pod chłodnicą zwrotną. Odciąga się na gorąco, przesącza zateża do około 50 ml i oddziela krystaliczny osad. Przesącza odparowuje się do sucha i pozostałość przekrystalizowuje z izopropanolu. Temperatura topnienia: 206—208°C, wydajność: 36% wydajności teoretycznej.

Przykład VII. Dwuwodorofumaran 5,11-dwuhydro-11-(4-/4-metylo-1-piperazynylo/-butyrylo)-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuażepinonu-6

6 g 11-/4-chlorobutyrylo-/5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuażepinonu-6 i 6 g 1-metylopiperazyny ogrzewa się przez 10 godzin w 200 ml absolutnego dioksanu pod chłodnicą zwrotną. Odciąga się na gorąco, przesącza odparowuje się do sucha, pozostałość przemycza się wodą i oczyszcza za pomocą kolumny z żelu krzemionkowego.

Otrzymaną zasadę ogrzewa się do wrzenia w obliczonej ilości kwasu fumarowego w 60 ml etanolu przez 3 godziny. Przy oziębieniu wydziela się dwuwodorofumaran, który przekrystalizowuje się z etanolu. Temperatura topnienia: 199—201°C (z rozkładem), wydajność 31% wydajności teoretycznej.

Przykład VIII. 5,11-dwuhydro-11-(5-/4-metylo-1-piperazynylo/-walerylo)-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuażepinon-6

5,0 g 11-/5-chlorowalerylo-/5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuażepinonu-6, 1,6 g węglanu sodowego i 3 ml 1-metylopiperazyny ogrzewa się w 100 ml etanolu przez 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Odciąga się na gorąco, przesącza odparowuje się do sucha i pozostałość oczyszcza za pomocą kolumny z żelu krzemionkowego. Temperatura topnienia: 151—153°C (po przekrystalizowaniu z octanu etylu), wydajność: 37% wydajności teoretycznej.

Oczyszczanie za pomocą chromatografii kolumnowej surowego produktu zachodzi we wszystkich przykładach w kolumnie z żelu krzemionkowego, stosując jako rozpuszczalnik lub eluent mieszaninę chloroformu metanolu: cykloheksanu stężonego amoniaku = 68:15:15:2.

Analogicznie jak w przykładach I—VIII wytwarza się związki w wymienionych w niżej podanej tablicy przykładach IX—XV:

Przykład	R ₁	R ₂	A	Temperatura topnienia (przekrystalizowany z)	Wydajność	Wytworzony według przykładu
1	2	3	4	5	6	7
IX	—CH ₃	H	—CH(CH ₃)	223—224°C (octan etylu)	49	IV
X	—CH ₃	H	—(CH ₂) ₂ —	232—233°C (octan etylu-eta- nol dwuchlorowodorek: 235°C (etanol)	51	II
XI	—CH ₂ —CH=CH ₂	H	—(CH ₂) ₂ —	205—207°C (etanol)	39	VI
XII	wzór 6	H	—(CH ₂) ₂ —	210—211°C (etanol)	45	II
XIII	wzór 7	H	—(CH ₂) ₂ —	dwuchlorowodorek 207—209°C (absolutny etanol)	48	VI

1	2	3	4	5	6	7
XIV	wzór 8	H	$-(CH_2)_2$	dwuchlorowodorek 204—210° (rozkład) (etanol)	62	VI
XV	$-CH_3$	H	$-(CH_2)_5-$	179—181°C (octan etylu)	36	VIII

Zastrzeżenia patentowe

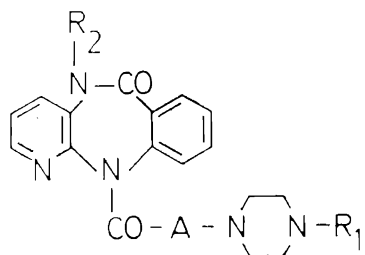
1. Sposób wytwarzania nowych w pozycji 11 podstawionych 5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinonów-6 o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, prostą lub rozgałęzioną, raz lub kilkakrotnie nienasyconą alifatyczną grupę węglowodorową o 3—20 atomach węgla, grupę fenylalkilową o 1—4 atomach węgla w reszcie alkilenowej lub grupę cynamylową, R_2 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową i A oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilenową o 2—5 atomach węgla, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że 11-chlorowcoacylo-5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinon-6 o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 i A mają wyżej podane znaczenie i Hal oznacza atom chlorowca, wprowadza się w reakcję z piperazyną o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w jego sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, w temperaturze do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

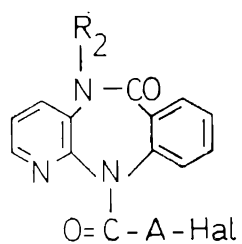
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego chlorowcowodór, przy czym jako środek wiążący chlorowcowodór stosuje się również nadmiar piperazyny o wzorze ogólnym 3.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się alkohole, ketony, etery lub aromatyczne węglowodory, jako środki wiążące chlorowcowodór stosuje się węglany metali alkalicznych, wodorowęglany metali alkalicznych lub trzeciorzędowe organiczne aminy.

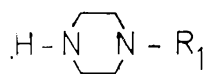
5. Sposób wytwarzania nowych w pozycji 11 podstawionych 5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinonów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, prostą lub rozgałęzioną raz lub kilkakrotnie nienasyconą alifatyczną grupę węglowodorową o 3 do 20 atomach węgla w reszcie alkilenowej lub grupę cynamylową, R_2 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową i A oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilenową o 2—5 atomach węgla, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że 11-chlorowcoacylo-5,11-dwuhydro-6H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodwuazepinon-6, o wzorze ogólnym 2 w którym R_2 i A mają wyżej podane znaczenie i Hal oznacza atom chlorowca w organicznym obojętnym rozpuszczalniku przeprowadza się przez ogrzewanie do temperatury oroszenia, za pomocą środka wiążącego chlorowcowodór, w taki związek o wzorze ogólnym 2, w którym zamiast grupy A-Hal znajduje się grupa alkenylowa i ten związek pośredni przeprowadza się następnie przez reakcję z piperazyną o wzorze ogólnym 3, w organicznym rozpuszczalniku w temperaturze do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej w związek o wzorze ogólnym 1.



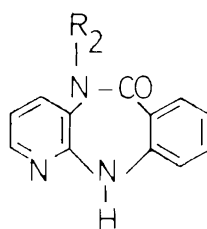
WZOR 1



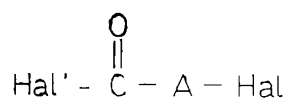
WZOR 2



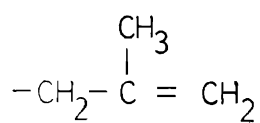
WZOR 3



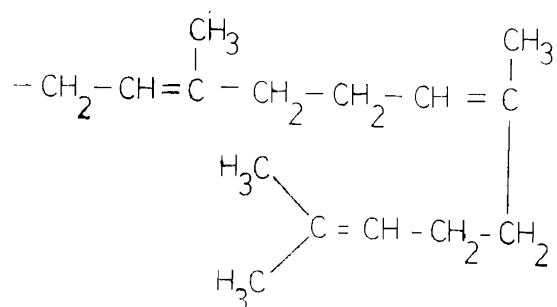
WZOR 4



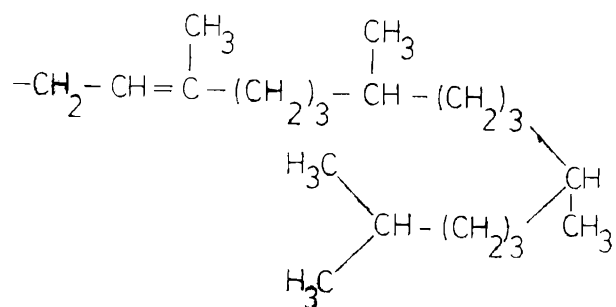
WZOR 5



WZOR 6



WZÓR 7



WZÓR 8