



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

MKP C07d 53/06

Zgłoszono: 11.07.73 (P. 163989)

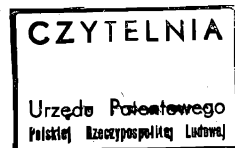
Pierwszeństwo: 12.07.72 dla zastrz. nr 22—30  
15.05.73 dla zastrz. nr 1—8  
25.05.73 dla zastrz. nr 9—21

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 243/26

Republika  
Federalna  
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 01.07.74

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977



Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

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

## Sposób wytwarzania nowych 1,4-benzodwuzepin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1,4-benzodwuzepin o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają proste lub rozgałęzione rodniki alkilowe lub alkenylowe, zawierające 1—5 atomów węgla i ewentualnie podstawione grupą furylową lub dwualkiloaminową, rodniki cykloalkilowe lub fenyłowe, albo  $R_1$  i  $R_2$  razem z łączącym je atomem azotu tworzą grupę pirolidynową, piperydynową, sześciometyloaminową, morfolinową, tiomorfolinową lub N-alkilopiperazynową,  $R_3$  oznacza atom chlorowca, grupę nitrową lub trójfliuorometylową,  $R_4$  oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę trójfliuorometylową,  $R_5$  oznacza atom wodoru, grupę alkilową, cykloalkilometylową, alkiloaminoalkilową, dwualkiloaminoalkilową lub trójfliuorometyloalkilową.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 wykazują cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza wykazują działanie kojące, uspokajające, odprężające mięśnie i przeciwdrgawkowe.

Nowe związki wytwarza się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_3$ ,  $R_4$  i  $R_5$  mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym  $R'_1$  i  $R'_2$  stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają proste lub rozgałęzione rodniki alkilowe lub alkenylowe, zawierające 1—5 atomów węgla i ewentualnie podstawione grupą furylową lub dwualkiloaminoalkilową, rodniki cykloalkilowe lub fenyłowe, albo  $R'_1$

2

i  $R'_2$  razem z łączącym je atomem azotu tworzą grupę pirolidynową, piperydynową, sześciometyloaminową, morfolinową, tiomorfolinową lub N-alkilopiperazynową, a  $R'_5$  oznacza niższy rodnik alkilowy, albo ze związkiem o ogólnym wzorze 3a, w którym  $R''_1$  i  $R''_2$  stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają proste lub rozgałęzione rodniki alkilowe lub alkenylowe o 1—5 atomach węgla, rodniki cykloalkilowe lub fenyłowe, albo  $R''_1$  i  $R''_2$  razem z łączącym je atomem azotu tworzą grupę pirolidynową, piperydynową, sześciometylenoaminową, morfolinową, tiomorfolinową lub N-alkilopiperazynową, a podstawniki X oznaczają grupy o wzorze 4, przy czym jeden z podstawników X może oznaczać również grupę o wzorze  $-OR'_5$ .

Reakcja ta zachodzi skutecznie wobec wykluczenia dostępu wilgoci w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak czterowodorofuran, dioksan, dwumetyloformamid lub eter dwumetyłowy glikolu etylenowego, korzystnie wobec nadmiaru stosowanego związku o ogólnym wzorze 3 lub 3a jako rozpuszczalnika i w temperaturze 20—220°C. Reakcję można prowadzić również bez rozpuszczalnika.

Reakcję ze związkiem o ogólnym wzorze 3 prowadzi się korzystnie w temperaturze 80—140°C. Jeśli stosuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_5$  oznacza atom wodoru, to związek ten po długotrwałym, 10—70 godzinnym ogrzewaniu równocześnie alkiluje się w położeniu 1.

Reakcję ze związkiem o ogólnym wzorze 3a prowadzi się korzystnie w temperaturze 60–200°C.

Jeśli sposobem według wynalazku otrzymuje się związek o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>5</sub> oznacza atom wodoru, to można alkilować związek ten za pomocą związku o ogólnym wzorze Hal—R'<sub>5</sub> w którym R'<sub>5</sub> ma, za wyjątkiem atomu wodoru znaczenie wyżej podane dla R<sub>5</sub>, a Hal oznacza atom chloru, bromu, jodu lub grupę p-toluenosulfonylową.

To kolejno następujące alkilowanie prowadzi się korzystnie w obecności mocnej zasady, takiej jak wodorek sodowy lub metylan sodowy, w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak dwumetyloformamid, a skutecznie w temperaturze pokojowej.

Reakcję tę można ponadto przeprowadzić na takiej drodze, że otrzymany 1,4-beznodiazepinon-2 o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>5</sub> oznacza atom wodoru, ogrzewa się następnie z acetalem formamidu o ogólnym wzorze 3, w którym R'<sub>5</sub> oznacza niższy rodnik alkilowy.

Stosowaną jako związek wyjściowy substancję o ogólnym wzorze 2 otrzymuje się np. na drodze reakcji odpowiedniego 2-amino-benzofenonu z halogenkiem kwasu chlorowcooctowego i następnej cykliczacji za pomocą amoniaku. Tak otrzymany związek o wzorze 2, w którym R<sub>5</sub> oznacza atom wodoru, można następnie za pomocą odpowiedniego halogenku alkilu przeprowadzić w odpowiedni związek o wzorze 2 [Chem. Reviews. 86, 747–785 /1968/ i J. Pharm. Sci. 53, 577–590 /1969/].

Stosowane jako substraty związki o ogólnych wzorach 3 i 3a są znane z literatury fachowej lub mogą być wytwarzane znanymi sposobami [porównaj np. C. A. 64, 15 898e /1966/, Ber. 101, 41–50 /1968/ lub Rec. trav. Chim. Pays-Bas, 88, 289–300 /1969/].

Związki o ogólnym wzorze 1 stanowią wartościowe produkty przejściowe do wytwarzania farmakologicznie cennych związków, np. do wytwarzania 1,4-benzodwiazepinonów-2 podstawionych w położeniu 3 innymi podstawnikami, a ponadto wykazują, o czym już wspomniano, bardzo korzystne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza wykazują działanie kjące, uspokajające, odprężające dla mięśni i przeciwdrgawkowe.

Badaniom na biologiczne działanie poddano niżej wymienione związki, oznaczone odpowiednio literami A i B:

A = 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolinometyleno/-2H-1,4-benzodwiazepinon-2 i

B = 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolinometyleno/-2H-1,4-benzodwiazepinon-2;

1. Działanie odprężające dla mięśni i uspokajające bada się metodą Young'a i Lewis'a [Science 105, 368 /1947/] na żeńskich osobnikach myszy NMRI własnego chowu, o ciężarze 20–26 g każdy, za pomocą powoli obracającego się i nachylonego pod kątem 30° względem pionu cylindra drucianego o długości 43 cm o średnicy 22 cm i o wymiarze otworu wyrobu drucianego równym 0,6 cm/. Po doustnym zaaplikowaniu badanej substancji w posta-

ci 1% zawiesiny w tylozie /mieszanie eterów celulozy/ w ilości 1 dawki na grupę 10 myszy, bada się ich zdolność do utrzymania się w powoli obracających się cylindrach /2 obroty na 1 minutę/ w porównaniu z kontrolną grupą myszy. Dawkę ED<sub>50</sub>, przy której po upływie różnych okresów czasu wypada 50% zwierząt doświadczalnych, określa się graficznie. Wyniki przedstawia tablica I.

Tablica I

| Substancja | ED <sub>50</sub> mg/kg doustnie |          |           |             |
|------------|---------------------------------|----------|-----------|-------------|
|            | 30 — 60                         | 90 — 120 | 210 — 240 | 270–300 min |
| A          | 14                              | 5        | 14        | 3           |
| B          | 33                              | 26       | 16        | 13          |

2. Działanie przeciwdrgawkowe bada się jako działanie ochronne wobec maksymalnych skurczów elektrowstrząsu na osobnikach męskich myszy NMRI własnego chowu, o ciężarze 20–26 g każdy, w oparciu o metodę Swinyard'a, Brown'a i Goodman'a [J. Pharmacol. exp. Therap. 106, 319 /1952/]. W sposobie tym zwierzęta poddaje się działaniu prądu zmiennego o częstotliwości 50 Hz i o natężeniu 50 mA podczas trwania bodźca w ciągu 0,2 sekundy, przy czym wystąpienie wzmocnionego kurczu prostowników ocenia się jako pozytywne. Po doustnym podaniu badanej substancji w postaci 1% zawiesiny w tylozie /mieszanie eterów celulozy/ określa się graficznie dawkę ED<sub>50</sub>, przy której po upływie różnych okresów czasu 50% zwierząt doświadczalnych chroni się przeciwko wzmocnionemu składowi prostowników kończyn tylnych podczas skurczu. Wyniki przedstawia tablica II.

Tablica II

| Substancja | ED <sub>50</sub> mg/kg doustnie |     |           |
|------------|---------------------------------|-----|-----------|
|            | 30                              | 150 | 300 minut |
| A          | 100                             | 18  | 13        |
| B          | 200                             | 31  | 34        |

3. Działanie na spontaniczną ruchliwość myszy określa się jako działanie powstrzymujące samorzutną ruchliwość. Na dawkę badanej substancji porównuje się ruchliwość 8 myszy, które umieszcza się pojedynczo w oświetlonych od góry i zaopatrzonych w 10 fotokomórek klatkach aktywnościowo-pomiarowych o średnicy 25 cm, z ruchliwością 8 zwierząt kontrolnych. Po doustnym zaaplikowaniu badanej substancji w postaci 1% zawiesiny w tylozie, określa się graficznie dawkę ED<sub>50</sub>, przy której po upływie różnych okresów czasu ruchliwość w porównaniu z ruchliwością zwierząt kontrolnych zmniejsza się o połowę. Wyniki przedstawia tablica III.

Tablica III

| Substancja | ED <sub>50</sub> mg/kg doustnie |                 |
|------------|---------------------------------|-----------------|
|            | 90 — 95                         | 150 — 155 minut |
| B          | 4,4                             | 5,2             |

Dodatkowo stwierdzono, że substancje te są praktycznie toksyczne i tak przy dawce substancji A równej 6400 mg/kg doustnie, ginie 0–10 myszy w ciągu 14 dni.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 można przetwarzać do postaci nadających się do zastosowania farmakologicznego, preparatów farmaceutycznych, takich jak tabletki, drażetki, kapsułki lub czopki. Dawka jednostkowa wynosi 2–20 mg, korzystnie 5–10 mg, a dawka dzienna wynosi 5–80 mg, korzystnie 10–40 mg.

Przykład I. 7-chloro-5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2.

Zawiesinę składającą się z 55 g 7-chloro-5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 w 85 ml acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu ogrzewa się pod chłodnicą destylacyjną do temperatury 130°C. Po chwili powstaje klarowny roztwór. W ciągu 41 godzin utrzymuje się temperaturę 130°C, przy czym powoli oddestylowuje powstający etanol. Następnie całość chłodzi się do temperatury 80°C i mieszaninę reakcyjną miesza się z 50 ml izopropanolu. Podczas dalszego chłodzenia wydziela się produkt krystaliczny o pomarańczowo-czerwonym zabarwieniu, który odsąca się i przemywa eterem naftowym, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 202–203°C /z izopropanolu/.

Przykład II. 7-chloro-5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuażepinon-2.

Subtelną zawiesinę 50 g 7-chloro-5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 w 100 ml dwuetylowego acetalu N,N-dwumetyloformamidu ogrzewa się w temperaturze 130°C pod chłodnicą destylacyjną. Po chwili powstaje klarowny roztwór, który w ciągu 40 minut utrzymuje się w temperaturze 130°C, przy czym powoli oddestylowuje tworzący się etanol. Po ochłodzeniu wytrącony, zabarwiony na czerwono osad odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa eterem naftowym i przekrystalizowuje z metanolu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 239–241°C.

Przykład III. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloaminometyleno/-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2, o temperaturze topnienia 237–240°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład IV. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2, o temperaturze topnienia 204–205°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 i dwuetylowego acetalu N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład V. 3-[N-etylo-N-metyloamino/-metyleno]-7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2 o temperaturze topnienia 99–101°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N-etylo-N-metyloformamidu.

Przykład VI. 7-chloro-3-/dwuetyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2 o temperaturze topnienia 230–238°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwuetyloformamidu.

Przykład VII. 7-chloro-3-/dwuetyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2, o temperaturze topnienia 192–194°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwuetyloformamidu.

Przykład VIII. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-/dwupropiloamino-metyleno/-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2 o temperaturze topnienia 200–201°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 i dwuetylowego acetalu N,N-dwupropiloformamidu.

Przykład IX. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-/dwupropiloamino-metyleno/-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2 o temperaturze topnienia 134–135°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 i dwuetylowego acetalu N,N-dwupropiloformamidu.

Przykład X. 7-chloro-3-/dwualkiloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2, o temperaturze topnienia 173–175°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 i dwuetylowego acetalu N,N-dwualkiloformamidu.

Przykład XI. 7-chloro-3-/dwubutyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2, o temperaturze topnienia 138–140°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 i dwuetylowego acetalu N,N-dwubutyloformamidu.

Przykład XII. 7-chloro-3-/dwubutyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2, o temperaturze topnienia 95–97°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 i dwuetylowego acetalu N,N-dwubutyloformamidu.

Przykład XIII. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-/dwuizopropiloamino-metyleno/-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2 o temperaturze topnienia 248–250°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 i dwuetylowego acetalu N,N-dwuizopropiloformamidu.

Przykład XIV. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-/dwuizopropiloamino-metyleno/-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2, o postaci amorficznej pianki i strukturze potwierdzonej na drodze analizy widm w podczerwieni, w nadfiolecie i magnetycznego rezonansu jądrowego, wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 i dwuetylowego acetalu N,N-dwuizopropiloformamidu.

Przykład XV. 7-chloro-3-[(N-cykloheksylo-N-metylo-amino/-metyleno)-1,3-dwuwodoro-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2 o temperaturze topnienia 247—250°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i dwuetylowego acetalu N-cykloheksylo-N-metyloformamidu.

Przykład XVI. 7-chloro-3-[(N-cykloheksylo-N-metyloamino/-metyleno)-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 167—169°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N-cykloheksylo-N-metyloformamidu.

Przykład XVII. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenyl-3-pirolidyno-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 252—254°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i pirolidyno-dwuotoksymetanu.

Przykład XVIII. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenyl-3-pirolidyno-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 184—186°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i pirolidyno-dwuotoksymetanu.

Przykład XIX. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenyl-3-piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 242—243°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i piperydino-dwuotoksymetanu.

Przykład XX. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenyl-3-piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 158°C (z rozkładem) wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i piperydino-dwuotoksymetanu.

Przykład XXI. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-/sześciometylenoamino-metyleno/-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 248—250°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i sześciometylenoimino-dwuotoksymetanu.

Przykład XXII. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-/sześciometylenoimino-metyleno/-1-metylo-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 196—198°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i sześciometyloimino-dwuotoksymetanu.

Przykład XXIII. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-/morfolino-metyleno/-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 251—252°C (z rozkładem) wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i morfolino-dwuotoksymetanu.

Przykład XXIV. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia

169—171°C wytwarza się z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i morfolinodwuotoksymetanu.

Przykład XXV. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/4-metylopiperazyno-metyleno/-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 141—143°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenyl-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i 4-metylopiperazyno-dwuotoksymetanu.

Przykład XXVI. 3-[(N-etylo-N-metyloamino/-metyleno)-7-chloro-5-/2-chlorofenyl-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 88—91°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N-etylo-N-metyloformamidu.

Przykład XXVII. 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-3-/dwuetyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 204—206°C wytwarza się z 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwuetyloformamidu, analogicznie jak w przykładzie II.

Przykład XXVIII. 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-1,3-dwuwodoro-3-/dwupropylamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2 wytwarza się z 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwuopropylformamidu, analogicznie jak w przykładzie II. Produkt wykazuje temperaturę topnienia 226—227°C.

Przykład XXIX. 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-3-/dwualliloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 165—167°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwualliloformamidu.

Przykład XXX. 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-3-/dwubutyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 211—213°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i dwuetylowego acetalu N,N-dwubutyloformamidu.

Przykład XXXI. 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-1,3-dwuwodoro-3-/dwuizopropylamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 222—224°C wytwarza się z 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwuizopropylformamidu, analogicznie jak w przykładzie II.

Przykład XXXII. 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-1,3-dwuwodoro-3-[(N-2-dwumetyloaminoetylo-N-metyloamino/-metyleno)-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 202—205°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N-2-dwumetyloaminoetylo-N-metyloformamidu.

Przykład XXXIII. 7-chloro-5-/2-chlorofenyl-1,3-dwuwodoro-3-[(N-2-dwumetyloaminoetylo-N-metyloamino/-metyleno)-1-metylo-2H-1,4-benzo-

dwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 130—132°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N-2-dwumetyloaminoetylo-N-metyloformamidu.

Przykład XXXIV. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-1-metylo-3-/N-metyloanilino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 197—199°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i N-metyloanilino-dwuetyloksymetanu.

Przykład XXXV. 7-chlorek-5-/2-chlorofenylo/-3-/N-cykloheksylo-N-metyloamino-metyleno/-1,3-dwuodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 197—200°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N-cykloheksylo-N-metyloformamidu.

Przykład XXXVI. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-3-/pirolidyno-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 247—249°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i pirolidyno-dwuetyloksymetanu.

Przykład XXXVII. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-3-/piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 245—248°C (z rozkładem) wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i piperydino-dwuetyloksymetanu.

Przykład XXXVIII. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-3-/sześciometylenoamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 238—239°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i sześciometylenoimino-dwuetyloksymetanu.

Przykład XXXIX. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 209—211°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i morfolino-dwuetyloksymetanu.

Przykład XL. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 158—160°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i morfolino-dwuetyloksymetanu.

Przykład XLI. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1-/cyklopropylo-metylo/-1,3-dwuodoro-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o postaci amorficznej pianki i o strukturze potwierdzonej analizą widm w podczerwieni, w nadfioletcie i magnetycznego rezonansu jądrowego, wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1-/cyklopropylo-metylo/-1,3-dwuodoro-

doro-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i morfolino-dwuetyloksymetanu.

Przykład XLII. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-3-/4-metylopiperazyno-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 194—196°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i 4-metylopiperazyno-dwuetyloksymetanu.

Przykład XLIII. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-1-metylo-3-/4-metylopiperazyno-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o postaci amorficznej pianki i o strukturze potwierdzonej analizą widm w podczerwieni, w nadfioletcie i magnetycznego rezonansu jądrowego, wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-5-/chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i 4-metylopiperazyno-dwuetyloksymetanu.

Przykład XLIV. 7-chloro-1,3-dwuodoro-3-/dwumetyloaminometyleno/-5-/2-fluorofenylo/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 157—159°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-1,3-dwuodoro-5-/2-fluorofenylo/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego dwumetyloformamidu.

Przykład XLV. 7-chloro-1,3-dwuodoro-5-/2-fluorofenylo/-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 172—174°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-chloro-1,3-dwuodoro-5-/2-fluorofenylo/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i morfolino-dwuetyloksymetanu.

Przykład XLVI. 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 220—223°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład XLVII. 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1,3-dwuodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 131—133°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwuetyloformamidu.

Przykład XLVIII. 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-1-metylo-3-/piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 176—178°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i piperydino-dwuetyloksymetanu.

Przykład XLIX. 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-3-/sześciometylenoimino-metyleno/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 140—142°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i sześciometylenoimino-dwuetyloksymetanu.

Przykład L. 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuodoro-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia

148—153°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-bromo-5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i morfolino-dwuetoksy-metanu.

Przykład LI. 7-bromo-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-5-/2-fluorofenilo/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 172—173°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 7-bromo-1,3-dwuwodoro-5-/2-fluorofenilo/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład LII. 1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-7-nitro-5-fenilo/-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 260—264°C (z rozkładem) wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 1,3-dwuwodoro-7-nitro-7-fenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład LIII. 1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1-metylo-7-nitro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 228,5—229,5°C (z rozkładem) wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 1,3-dwuwodoro-1-metylo-7-nitro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład LIV. 3-/dwuallilo-metyleno/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 194—195°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 1,3-dwuwodoro-7-nitro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwualliloformamidu.

Przykład LV. 1,3-dwuwodoro-3-/N-2-dwumetyloaminoetylo-N-metyloamino/-metyleno/-7-nitro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 200—202°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 1,3-dwuwodoro-7-nitro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N-2-dwumetyloaminoetylo-N-metyloformamidu.

Przykład LVI. 1,3-dwuwodoro-3-/morfolino-metyleno/-7-nitro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 243—245°C (z rozkładem) wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 1,3-dwuwodoro-7-nitro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i morfolino-dwuetoksy-metanu.

Przykład LVII. 1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-7-nitro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 211—212°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 1,3-dwuwodoro-1-metylo-7-nitro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i morfolino-dwuetoksy-metanu.

Przykład LVIII. 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetylo-amino-metyleno/-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 241°C (z rozkładem) wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład LIX. 5-/2-chlorofenilo/-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia

208—209°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwuetyloformamidu.

Przykład LX. 5-/2-chlorofenilo/-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwuetyloformamidu. Produkt wykazuje temperaturę topnienia 148—150°C.

Przykład LXI. 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-3-/dwupropyloamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 241—242°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwupropyloformamidu.

Przykład LXII. 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwupropyloamino-metyleno/-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 71—75°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwupropyloformamidu.

Przykład LXIII. 5-/2-chlorofenilo/-3-/dwualliloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 179—181°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwualliloformamidu.

Przykład LXIV. 3-/dwualliloamino-metyleno/-5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 55—60°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwualliloformamidu.

Przykład LXV. 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwuizopropyloamino-metyleno/-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 211—213°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwuizopropyloformamidu.

Przykład LXVI. 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwuizopropyloamino-metyleno/-1-metylo-7-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 156—158°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 5-/3-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwuizopropyloformamidu.

Przykład LXVII. 5-/2-chlorofenilo/-3-/N-cykloheksylo-N-metylo-amino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, o temperaturze topnienia 209—211°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 5-/2-chlorofenilo/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N-cykloheksylo-N-metyloformamidu.

Przykład LXVIII. 5-/2-chlorofenilo/-3-/N-cykloheksylo-N-metyloamino-metyleno/-1,3-dwu-

wodoro-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 107—109°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N-cykloheksylo-N-metylo-formamidu.

Przykład LXIX. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-1-metylo-3-/N-metylo-N-fenylamino-metyleno/-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 183—185°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N-metylo-N-fenylformamidu.

Przykład LXX. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-7-nitro-3-/pirolidyno-metyleno/-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2, o temperaturze topnienia 251—252°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i pirolidyno-dwuetyloksy-metanu.

Przykład LXXI. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-1-metylo-7-nitro-3-/pirolidyno-metyleno/-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 184—185°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i pirolidyno-dwuetyloksy-metanu.

Przykład LXXII. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-1-metylo-7-nitro-3-/piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 139—141°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i piperydino-dwuetyloksy-metanu.

Przykład LXXIII. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-7-nitro-3-/piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 235—236°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i piperydino-dwuetyloksy-metanu.

Przykład LXXIV. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-3-/sześciometyloimino-metyleno/-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 217—218°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i sześciometyloimino-dwuetyloksy-metanu.

Przykład LXXV. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-3-/morfolino-metyleno/-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 246—248°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i morfolino-dwuetyloksy-metanu.

Przykład LXXVI. 1,3-dwuowodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-5-/2-fluorofenylo/-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 243—244°C (z rozkładem) wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 1,3-dwuowodoro-5-/1-fluorofenylo/-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład LXXVII. 1,3-dwuowodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-5-/2-fluorofenylo/-1-metylo-

-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 193—194,5°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 1,3-dwuowodoro-5-/2-fluorofenylo/-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład LXXVIII. 3-/dwuamiloamino-metyleno/-1,3-dwuowodoro-5-/2-fluorofenylo/-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 201—202°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 1,3-dwuowodoro-5-/2-fluorofenylo/-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwuamiloformamidu.

Przykład LXXIX. 1,3-dwuowodoro-5-/2-fluorofenylo/-3-/morfolino-metyleno/-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 246—249°C (z rozkładem) wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 1,3-dwuowodoro-5-/2-fluorofenylo/-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i morfolino-dwuetyloksy-metanu.

Przykład LXXX. 1,3-dwuowodoro-5-/2-fluorofenylo/-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 187—188°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 1,3-dwuowodoro-5-/2-fluorofenylo/-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i morfolino-dwuetyloksy-metanu.

Przykład LXXXI. 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwiazepinon-2.

5 g 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-2H-1,4-benzodwiazepinonu łącznie z 17 ml morfolino-dwuetyloksy-metanu mieszając ogrzewa się w ciągu 90 minut do temperatury 140°C. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną zadaje się 150 ml eteru nadtowego (o temperaturze wrzenia 60—80°C), ogrzewa przez chwilę w temperaturze wrzenia, wytrącone kryształy odsacza pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z izopropanolu, otrzymując produkt powoli rozkładający się w temperaturze 156—185°C.

Przykład LXXXII. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-7-fluoro-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 210—211°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie LXXXI z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-7-fluoro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład LXXXIII. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-7-fluoro-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 243—246°C (z rozkładem) wytwarza się analogicznie jak w przykładzie LXXXI z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-7-fluoro-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i morfolino-dwuetyloksy-metanu.

Przykład LXXXIV. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-7-jodo-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia 227—230°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie LXXXI z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-7-jodo-2H-1,4-benzodwiazepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład LXXXV. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuowodoro-7-jodo-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwiazepinon-2, o temperaturze topnienia



218,5—221°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie LXXXI z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-7-jodo-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 i morfolino-dwuetoksy-metanu.

Przykład LXXXVI. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-7-jodo-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzepinon-2.

8 g 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-7-jodo-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 i 16 ml acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu ogrzewa się w ciągu 90 minut do temperatury 130°C. Po ochłodzeniu wykrystalizowuje 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-7-jodo-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, który odsacza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przeemywa benzenem i eterem naftowym, otrzymując produkt, o temperaturze topnienia 182—184°C.

Przykład LXXXVII. 1-etylo-7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-3-dwuetyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 wytwarza się analogicznie jak w przykładzie LXXXVI z 1-etylo-7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu. Produkt stanowi oleistą substancję, o następującej charakterystyce widma w podczerwieni:

|                       |                                     |
|-----------------------|-------------------------------------|
| 2960 cm <sup>-1</sup> | } CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> |
| 2940 cm <sup>-1</sup> |                                     |
| 2570 cm <sup>-1</sup> |                                     |
| 1635 cm <sup>-1</sup> | laktam C=O                          |
| 1575 cm <sup>-1</sup> | } C=C, C=N.                         |
| 1600 cm <sup>-1</sup> |                                     |

Przykład LXXXVIII. 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1-/2,2,2-trójkfluoro-etylo/-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, o temperaturze topnienia 216—217°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie LXXVI z 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-/2,2,2-trójkfluoro-etylo/-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład LXXXIX. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-7-jodo-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, o temperaturze topnienia 193—195°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie LXXXVI z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-7-jodo-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 i morfolino-dwuetoksy-metanu.

Przykład XC. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzepinon-2.

Zawiesinę 10 g 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 w 20 ml morfolino-dwuetoksy-metanu ogrzewa się w ciągu 63 godzin do temperatury 130°C pod chłodnicą destylacyjną. Następnie gorący roztwór rozcieńcza się w 20 ml izopropanolu. Po ochłodzeniu wytrącony osad odsacza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przeemywa izopropanolem, otrzymując produkt, o temperaturze topnienia 158—160°C.

Przykład XCI. 1-etylo-7-chloro-5-/2-chloro-

fenylo/-3-/dwuetyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XC z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 i acetalu dwuetylowego N,N-dwuetyloformamidu. Oleista substancja wykazuje w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> widmo w podczerwieni, o następującej charakterystyce:

|                       |                                     |
|-----------------------|-------------------------------------|
| 2960 cm <sup>-1</sup> | } CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> |
| 2940 cm <sup>-1</sup> |                                     |
| 2870 cm <sup>-1</sup> |                                     |
| 1635 cm <sup>-1</sup> | laktam C=O                          |
| 1575 cm <sup>-1</sup> | } C=C, C=N.                         |
| 1600 cm <sup>-1</sup> |                                     |

Przykład XCII. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, o temperaturze topnienia 202—203°C wytwarza się z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 i acetalu dwumetylowego N,N-dwumetyloformamidu, analogicznie jak w przykładzie XC.

Przykład XCIII. 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, o temperaturze topnienia 198—199°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XC z 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 i acetalu dwumetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład XCIV. 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, o temperaturze topnienia 148—153°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XC z 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,4-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 i morfolino-dwuetoksy-metanu.

Przykład XCV. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzepinon-2.

2 g 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 w 4 ml acetalu dwumetylowego N,N-dwumetyloformamidu ogrzewa się w ciągu 2,5 dnia w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu, strąconą substancję stałą odsacza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przeemywa eterem naftowym, otrzymując produkt, o temperaturze topnienia 202—203°C.

Przykład XCVI. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-5-fenylo-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, o temperaturze topnienia 169—172°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLV z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-/morfolino-metyleno/-5-fenylo-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 i acetalu dwumetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład XCVII. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, o temperaturze topnienia 158—160°C wytwarza się analogicznie jak w



przykładzie XCV z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i acetalu dwumetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład XCVIII. 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 148—153°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XCV z 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i acetalu dwumetylowego N,N-dwumetyloformamidu.

Przykład XCIX. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2.

Z 1,6 g 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 sporządza się zawiesinę w 1,1 g 1,1-bis-piperydino-1-metoksymetanu i ogrzewa się w ciągu 45 minut w temperaturze 90°C. Gorący roztwór reakcyjny rozcieńcza się octanem etylowym i chłodzi, przy czym wykryształizowuje 7-chlorek-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 123—126°C.

Przykład C. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 202—203°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XCIX z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i 1,1-bis-dwumetyloamino-1-metoksymetanu.

Przykład CI. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2.

1,6 g 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 miesza się z 1,6 g tris-morfolino-metanu i ogrzewa się w ciągu 5 minut do temperatury 160—180°C. Ciepły stop rozpuszcza się w gorącym izopropanolu. Po ochłodzeniu, wykryształizowuje 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 158—160°C.

Przykład CII. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 123—126°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CI z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i tris-piperydino-metanu.

Przykład CIII. 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 148—153°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CI z 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i tris-morfolino-metanu.

Przykład CIV. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinon-2.

Do roztworu 46,5 g 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 w 300 ml bezwodnego dwumetyloformamidu mieszając wkrapla się w

temperaturze pokojowej 35,6 g 30% metanolewego roztworu metylanu sodowego. Po zakończeniu dodawania miesza się nadal w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, a następnie mieszając chłodzi się do temperatury +5°C. W temperaturze tej nadal mieszając i chłodząc wkrapla się powoli 58 g jodku metylu, a po zakończeniu wkraplania miesza się nadal w ciągu 90 minut w temperaturze +5°C, przy czym wytrąca się żółto zabarwiony osad, który odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa znaczną ilością wody, suszy i przekryształizowuje z izopropanolu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 199—200°C.

Przykład CV. 7-chloro-1,3-dwuwodoro-1-/dwumetyloaminoetylo/-5-fenylo-3-/pirolidyno-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 139—141°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenylo-3-/pirolidyno-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i chlorku dwumetyloaminoetylu.

Przykład CVI. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-/2-dwumetyloaminoetylo/-3-/dwumetyloamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o postaci amorficznej pianki i o strukturze potwierdzonej analizą widm w podczerwieni, w nadfiolecie i magnetycznego rezonansu jądrowego, wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i chlorku dwumetyloaminoetylu.

Przykład CVII. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1-/cyklopropylometylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 188—190°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i chlorku cyklopropylometylu.

Przykład CVIII. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 135—137°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i jodku metylu.

Przykład CIX. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwupropylamino-metyleno/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 130—132°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwupropylamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i jodku metylu.

Przykład CX. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-3-/dwuallilometyleno/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o postaci amorficznej pianki i o strukturze potwierdzonej analizą widm w podczerwieni, w nadfiolecie i magnetycznego rezonansu jądrowego, wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-3-/dwuallilometyleno/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i jodku metylu.

Przykład CXI. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwuizopropylamino-metyleno/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, o temperaturze topnienia 147—149°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwuizopropylamino-metyleno/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 i jodku metylu.

gicznie jak w przykładzie CIV z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwuizopropylamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i jodku metylu.

Przykład CXII. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-3-/dwubutyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o postaci amorficznej pianki i o strukturze potwierdzonej analizą widm podczerwieni, w nadfiolecie i magnetycznego rezonansu jądrowego, wytwarza się z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-3-/dwubutyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i jodku metylu analogicznie jak w przykładzie CIV.

Przykład CXIII. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-3-/N-cykloheksylo-N-metyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o temperaturze topnienia 170—172°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-3-/N-cykloheksylo-N-metyloamino-metyleno/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i jodku metylu.

Przykład CXIV. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/pirolidyno-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o temperaturze topnienia 181—183°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/pirolidyno-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i jodku metylu.

Przykład CXV. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o postaci amorficznej pianki i o strukturze potwierdzonej analizą widm w podczerwieni, w nadfiolecie i magnetycznego rezonansu jądrowego, wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i jodku metylu.

Przykład CXVI. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/sześciometylenoimino-metyleno/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o postaci amorficznej pianki i o strukturze potwierdzonej analizą widm w podczerwieni, w nadfiolecie i magnetycznego rezonansu jądrowego, wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/sześciometylenoimino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i jodku metylu.

Przykład CXVII. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o temperaturze topnienia 153—155°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i jodku metylu.

Przykład CXVIII. 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o temperaturze topnienia 198—199°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i jodku metylu.

Przykład CXIX. 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/morfolino-etyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o temperaturze topnienia

148—153°C, wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 7-bromo-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/morfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i jodku metylu.

Przykład CXX. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1-metylo-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o temperaturze topnienia 182—183°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i jodku metylu.

Przykład CXXI. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-1-/2-dwumetyloamino-etylo/-7-nitro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o temperaturze topnienia 103°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-3-/dwumetyloamino-metyleno/-7-nitro-1,4-benzodwuzapinonu-2 i chlorku dwumetyloaminoetylu.

Przykład CXXII. 5-/3-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-/2-dwumetyloamino-etylo/-7-nitro-3-/pirolidyno-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o temperaturze topnienia 209—210°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-3-/pirolidyno-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i chlorku dwumetyloaminoetylu.

Przykład CXXIII. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-7-nitro-3-/piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o temperaturze topnienia 139—141°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie CIV z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-3-/piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i jodku metylu.

Przykład CXXIV. 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-/2-dwumetyloamino-etylo/-7-nitro-3-/piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o temperaturze topnienia 103—106°C wytwarza się z 5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-7-nitro-3-/piperydino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i chlorku dwumetyloaminoetylowego.

Przykład CXXV. 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-3-/tiomorfolino-metyleno/-2H-1,4-benzodwuzapinon-2 wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XC z 7-chloro-5-/2-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i tiomorfolino-dwuetoksy-metanu. Produkt w postaci piankowej substancji stałej wykazuje w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  widmo w podczerwieni o następującej charakterystyce:

2800  $\text{cm}^{-1}$  N-alkil  
1650  $\text{cm}^{-1}$  laktam-CO  
1600  $\text{cm}^{-1}$  C=C  
1575  $\text{cm}^{-1}$  } C=N.  
1500  $\text{cm}^{-1}$  }

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 1,4-benzodiazepin o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają rodnik metylowy lub etylowy lub  $R_1$  i  $R_2$  razem z łączącym je atomem azotu tworzą grupę morfolinową lub tiomorfolinową,  $R_3$  oznacza atom fluoru, bromu, jodu lub grupę nitrową,  $R_4$  oznacza atom

wodoru, fluoru lub chloru i  $R_5$  oznacza atom wodoru, grupę metylową, etylową lub 2,2,2-trójkfluoroetylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_3$ ,  $R_4$  i  $R_5$  mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję z acetałem formamidu o wzorze ogólnym 3, w którym  $R'_1$  i  $R'_2$  stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają rodniki metylowy lub etylowy lub  $R'_1$  i  $R'_2$  razem z łączącym je atomem azotu tworzą grupę morfolinową lub tiomorfolinową i  $R'_5$  oznacza atom wodoru, skutecznie w temperaturze 20–160°C.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się nadmiar związku o wzorze 3.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 100–140°C.

5. Sposób wytwarzania nowych 1,4-benzodiazepin o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają rodniki metylowy lub etylowy lub  $R_1$  i  $R_2$  razem z łączącym je atomem azotu tworzą grupę morfolinową lub tiomorfolinową,  $R_3$  oznacza atom fluoru, bromu, jodu lub grupę nitrową,  $R_4$  oznacza atom wodoru, fluoru lub chloru i  $R_5$  oznacza grupę metylową, etylową lub 2,2,2-trójkfluoroetylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_3$  i  $R_4$  mają wyżej podane znaczenie a  $R_5$  oznacza atom wodoru wprowadza się w reakcję z acetałem formamidu o wzorze ogólnym 3, w którym  $R'_1$  i  $R'_2$  stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają rodniki metylowy lub etylowy lub  $R'_1$  i  $R'_2$  razem z łączącym je atomem azotu tworzą grupę morfolinową lub tiomorfolinową i  $R'_5$  ma takie znaczenie jak  $R_5$ , skutecznie w temperaturze 20–160°C i otrzymany związek o wzorze 1 alkiluje się związkiem o wzorze Hal- $R''_5$ , w którym  $R''_5$  oznacza grupę metylową, etylową lub 2,2,2-trójkfluoroetylową i Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się nadmiar związku o wzorze 3.

8. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze ogólnym 2 ze związkiem o wzorze ogólnym 3 prowadzi się w temperaturze 100–140°C.

9. Sposób wytwarzania nowych 1,4-benzodwiazepin o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają proste lub rozgałęzione rodniki alkilowe o 3–5 atomach węgla ewentualnie podstawione grupą furylową lub dwualkiloaminową, rodniki cykloalkilowe lub fenyłowe lub  $R_1$  i  $R_2$  razem z łączącym je atomem azotu tworzą grupę pirolidynową, piperidynową, sześciometylenoaminową lub N-alkilopiperazynową,  $R_3$  oznacza atom wodoru lub grupę trójkfluorometylową,  $R_4$  oznacza atom bromu lub jodu,  $R_5$  oznacza rodniki propylowy lub butylowy, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym

$R_3$  i  $R_4$  mają wyżej podane znaczenie, a  $R_5$  oznacza rodniki propylowy, lub butylowy, poddaje się reakcji z acetałem formamidu o wzorze ogólnym 3, w którym  $R'_1$  i  $R'_2$  oraz  $R'_5$  mają znaczenie podane przy wzorze 1 dla  $R_1$ ,  $R_2$  i  $R_5$ , skutecznie w temperaturze 20–160°C.

10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

11. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się nadmiar związku o wzorze 3.

12. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 100–140°C.

13. Sposób wytwarzania nowych 1,4-benzodiazepin o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają proste lub rozgałęzione rodniki alkilowe o 2–5 atomach węgla lub alkenylo- o 2–5 atomach węgla; ewentualnie podstawione grupą furylową lub dwualkiloaminową, rodniki cykloalkilowe lub fenyłowe lub  $R_1$  i  $R_2$  razem z łączącym je atomem azotu tworzą grupę pirolidynową, piperidynową, sześciometylenoaminową lub N-alkilopiperazynową,  $R_3$  oznacza atom wodoru lub grupę trójkfluorometylową,  $R_4$  oznacza atom bromu lub jodu,  $R_5$  oznacza rodniki propylowy lub butylowy, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_3$  i  $R_4$  mają wyżej podane znaczenie, a  $R_5$  oznacza atom wodoru poddaje się reakcji z acetałem formamidu, o wzorze ogólnym 3, w którym  $R'_1$  i  $R'_2$  oraz  $R'_5$  z wyjątkiem wodoru, mają znaczenie podane wyżej dla  $R_1$ ,  $R_2$  i  $R_5$ , skutecznie w temperaturze 20–160°C i otrzymany związek o wzorze 1, w którym  $R_5$  oznacza atom wodoru, a podstawniki  $R_1$  i  $R_2$  nie zawierają reaktywnego wodoru, alkiluje się związkiem o wzorze Hal- $R''_5$ , w którym  $R''_5$  ma znaczenie podane wyżej dla  $R_5$ , a Hal oznacza atom chloru, bromu, jodu lub grupę p-toluenosulfonylową.

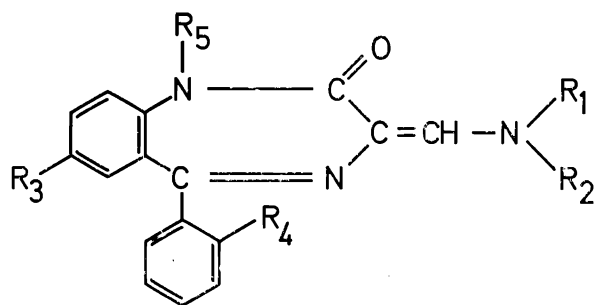
14. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

15. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się nadmiar związku o wzorze 3.

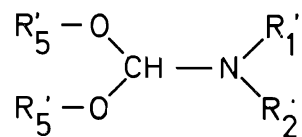
16. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 100–140°C.

17. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_5$  oznacza atom wodoru, poddaje się długotrwałemu 10–70 godzinnemu ogrzewaniu ze związkiem o wzorze ogólnym 3, przy czym następuje równocześnie alkilowanie w pozycji 1.

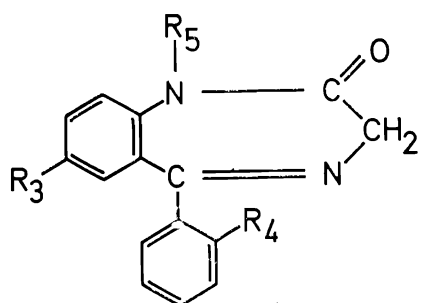
18. Sposób wytwarzania nowych 1,4-benzodiazepin o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  stanowią takie same lub różne podstawniki i oznaczają proste lub rozgałęzione rodniki alkilowe lub alkenylo- o 1–5 atomach węgla, cykloalkilowe lub fenyłowe albo  $R_1$  i  $R_2$  razem ze znajdującym się między nimi atomem azotu oznaczają grupę pirolidynową, piperidynową, sześciometylenoaminową, morfolinową, tiomorfolinową lub N-alkilopiperazynową,  $R_3$  oznacza atom wodoru, grupę nitrową lub trójkfluorometylową,  $R_4$  oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę trójkfluorometylową,  $R_5$  oznacza atom wodoru, grupę alkilową, cykloalkilometylo-



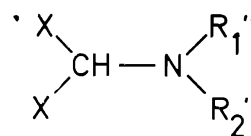
Wzór 1



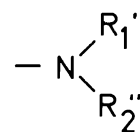
Wzór 3



Wzór 2



Wzór 3a



Wzór 4