



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.05.75 (P. 193638)

Pierwszeństwo: 22.05.74 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 09.05.77

Opis patentowy opublikowano: 30.10.1978

Int. Cl.² C07D 243/24

CZYTELNICIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pirydobenzodwuzazepinonów

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pirydobenzodwuzazepinonów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla lub rodnik benzyłowy, R_2 oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, przy czym R_1 i R_2 razem z łączącym je atomem azotu mogą oznaczać też grupę pirolidynową, piperidynową lub sześciometylenoiminową, n oznacza liczbę 2 lub 3, A oznacza atom azotu, jeżeli B oznacza grupę $=CH-$, albo B oznacza atom azotu, jeżeli A oznacza grupę $=CH-$, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Pirydobenzodwuzazepinony o ogólnym wzorze 1 oraz ich sole wykazują cenne właściwości farmakologiczne, stanowią one wartościowe preparatyki w leczeniu Asthma bronchiale.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez reakcję pirydobenzodwuzazepinonu o ogólnym wzorze 2, w którym A, B i n mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub grupę p-toluenosulfonową, z aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym w temperaturze od $-20^{\circ}C$ do $+20^{\circ}C$. Do obojętnych rozpuszczalników zalicza

2 się np. ksylen, toluen, dioksan, dwumetyloformamid lub aceton.

5 Związki o ogólnym wzorze 1 można ewentualnie przeprowadzać w ich farmakologicznie dopuszczalne sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Do takich kwasów zalicza się np. kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas maleinowy, kwas fumarowy, kwas cytrynowy, kwas winowy lub kwas jabłkowy.

10 Jako substraty stosowane pirydobenzodwuzazepinony o ogólnym wzorze 2a, w którym A oznacza grupę $=CH-$, B oznacza atom azotu, a M oznacza atom wodoru, otrzymuje się na drodze reakcji 2-chlorowco-3-aminopirydyny o ogólnym wzorze 4, w którym Hal oznacza atom chlorowca, z halogenkiem kwasowym kwasu o-nitrobenzoesowego o wzorze 5, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak benzen lub toluen, w obecności środka wiążącego kwas chlorowcowodowy, takiego jak węglan metalu alkalicznego, trójalkilamina lub pirydyna, w temperaturze nie przekraczającej temperatury wrzenia rozpuszczalnika. Tworzy się najpierw amid o ogólnym wzorze 6, który redukuje się katalitycznie zaktywowa-
20 nym wodorem w temperaturze $20-100^{\circ}C$ za pomocą metalu lub chlorku cyny w obecności kwasu nieorganicznego, przy czym tak otrzymany związek o ogólnym wzorze 7 cyklizuje się na-
25 30

stępnie na drodze ogrzewania w temperaturze 200°C i wyższej.

Redukcję związku o ogólnym wzorze 6 prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak metanol, etanol, dioksan, korzystnie za pomocą wodoru w obecności niklu Raney'a w temperaturze 50°C pod ciśnieniem.

Cyklizację związku o ogólnym wzorze 7 do 5,11-dwuwodoro - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuażepinonu-6 o wzorze 8 prowadzi się ewentualnie w obecności rozpuszczalnika o wysokiej temperaturze wrzenia, takiego jak olej parafinowy lub dekalina, i ewentualnie w obecności zasadowego katalizatora, takiego jak węglan potasowy, lub w obecności sproszkowanej miedzi.

Związek o wzorze 8 przeprowadza się w odpowiedni substrat o wzorze 9, przez działanie jodkiem metylu w gorącym metanolu w obecności ługu sodowego (opisy patentowe RFN nr 1 179 943 i nr 1 204 680).

Jako substraty stosowane pirydobenzodwuażepinony o ogólnym wzorze 2a, w którym A oznacza atom azotu, B oznacza grupę =CH—, a M oznacza atom wodoru, można otrzymać na drodze reakcji kwasu 2-chlorowconikotynowego o ogólnym wzorze 10, w którym Hal oznacza atom chlorowca, z o-fenilenodwuaminą o wzorze 11 w temperaturze powyżej 150°C, ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika o wysokiej temperaturze wrzenia, takiego jak czterowodoronafalen, dwuchlorobenzen, tróchlorobenzen lub glikol, i w obecności obojętnego gazu, przy czym najpierw tworzy się 6,11-dwuwodoro-5H-pirydo [2,3-b] [1,5]-benzodwuażepinon-5 o wzorze 12, który następnie poddaje się reakcji z jodkiem metylu w etanolu w obecności ługu sodowego w ciągu 4 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, otrzymując odpowiedni pirydobenzodwuażepinon o wzorze 13, (opisy patentowe RFN nr 1 238 479 i nr 1 251 767).

Pirydobenzodwuażepinony o ogólnym wzorze 2 można otrzymać przez reakcję odpowiedniego pirydobenzodwuażepinonu o ogólnym wzorze 9 i 13 w postaci jego soli alkalicznej, czyli np. w obecności wodoru sodowego lub wodorotlenku sodowego, z dwuchlorowcoalkanami, takimi jak 1-bromo-3-chloropropan, korzystnie wobec obojętnego rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej.

Pirydobenzodwuażepinony o ogólnym wzorze 1 mają cenne właściwości farmakologiczne, stanowią one nowy typ środków terapeutycznych przeciwko Asthma bronchiale i wykazują bezsporne zalety w porównaniu z dotąd stosowanymi środkami β -mimetycznymi, gdyż nie wywierają one właściwego środkiem β -mimetycznym ubocznego działania podwyższającego częstość skurczów serca. W przypadku środków β -mimetycznych to działanie uboczne już przy przepisaniu podawaniu prowadzi do nieprzyjemnych, subiektywnych dolegliwości. W przypadku przedawkowania może ono być przyczyną poważniejszej komplikacji (np. martwicy mięśnia sercowego).

Nadto w przeciwieństwie do środków β -mimetycznych niektóre nowe związki o ogólnym wzorze 1 są w przypadku astmatyków odpowiednie

nie tylko dla zapewnienia zwiotczenia spastycznie reagującego umięśnienia oskrzeli, lecz poza tym dla spowodowania przekształcenia w ciecz ciagliwego śluzu, stanowiącego dodatkowe obciążenie dla dróg oddechowych.

Badaniom na broncholityczne działanie poddano następujące substancje:

A = chlorowodorek 11 - (3 - dwuetyloaminopropilo) - 6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu - 5

B = chlorowodorek 6,11 - dwuwodoro - 11 - (2 - dwumetyloaminoetylo) - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu

C = chlorowodorek 6,11 - dwuwodoro - 11 - (3 - dwumetyloaminopropilo) - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu-5

D = chlorowodorek 6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 11 - (3 - metyloaminopropilo) - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu - 5

E = chlorowodorek 11 - (3 - etyloaminopropilo) - 6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu - 5

F = chlorowodorek 6,11-dwuwodoro - 11 - (3 - izopropiloaminopropilo) - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu-5

G = chlorowodorek 11 - (2 - dwuetyloaminoetylo) - 6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu-5

H = chlorowodorek 6,11 - dwuwodoro - 11 - (3 - dwu-n-propiloaminopropilo) - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu - 5

I = chlorowodorek 6,11 - dwuwodoro - 11 - (2 - dwuizopropiloaminoetylo) - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu-5

J = chlorowodorek 6,11 - dwuwodoro - 11 - (3 - dwuizopropiloaminopropilo) - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu-5

K = chlorowodorek 11 - {3 - (N - etylo - N - izopropiloamino) - propilo} - 6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu-5

L = chlorowodorek 6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 11 - (3 - pirolidynopropilo) - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu-5

M = chlorowodorek 6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 11 - (3 - piperydynopropilo) - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu-5

N = chlorowodorek 6,11 - dwuwodoro - 11 - (3 - sześciometylenoiminopropilo) - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu-5

O = chlorowodorek 6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 11 - (2 - pirolidynoetylo) - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuażepinonu-5

P = chlorowodorek 11 - (2 - dwuetyloaminoetylo) - 5,11 - dwuwodoro - 5 - metylo - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuażepinonu-6

Q = chlorowodorek 5,11 - dwuwodoro - 11 - (2 - dwuizopropiloaminoetylo) - 5 - metylo - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuażepinonu-6

R = 5,11 - dwuwodoro - 11 - (3 - dwumetyloaminopropilo) - 5 - metylo - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuażepinon-6

S = chlorowodorek 5,11 - dwuwodoro - 11 - (3-

-dwuetyloaminopropylu) - 5 - metylo - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuazepinonu-6
 T = chlorowodorek 5,11 - dwuwodoro - 11 - (3 - dwuizopropylaminopropylu) - 5 - metylo - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuazepinonu-6
 U = chlorowodorek 5,11 - dwuwodoro - 5 - metylo - 11 - (3 - pirolidynopropylu) - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuazepinonu-6
 V = chlorowodorek 5,11 - dwuwodoro - 5 - metylo - 11 - (3 - piperidynopropylu) - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuazepinonu-6
 W = chlorowodorek 5,11 - dwuwodoro - 11 - (3 - sześciometylenoiminopropylu) - 5 - metylo - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuazepinonu-6.

Badanie na broncholityczne działanie prowadzone na uśpionych świnkach morskich, przy czym na ostrą toksyczność po dożylnym podaniu na myszach a na częstość skurczów serca na uśpionych kotach. Niektóre z tych związków zbadano pod względem ich działania sekretolitycznego i odpowiednio porównano ze znanym środkiem broncholitycznym o nazwie Meta-proterenol względnie o nazwie Orciprenalin, stanowiącym siarczan alkochołu 3,5 - dwuhydroksy- α -izopropylaminometylobenzylowy.

Wspomniane badania przeprowadzono niżej omówionymi sposobami.

Działanie przeciwastmatyczne badano po dożylnym podaniu jako czynność antagonistyczną wo-

bec skurczu oskrzelowego, wywołanego u uśpionych świnek morskich dożylną dawką 20 g/kg acetylocholinu, w układzie doświadczalnym według Konzett'a i Rössler'a. Z wypośredkowanego, wyrażonego w procentach najwyższego osłabienia skurczu oskrzelowego, osiągniętego za pomocą różnych dawek, określono na drodze graficznej ekstrapolacji wartość ED_{50} .

Badanie ostrej toksyczności prowadzono na myszach NMRI obojga płci o ciężarze 20 g każda po podaniu dożylnym. Jako nośnik stosowano 0,1 ml 0,9% roztworu NaCl na 10 g wagi zwierzęcia. Z procentowego udziału zwierząt, padłych w ciągu 14 dni po różnych dawkach, obliczono według Litchfield'a i Wilcoxon'a wartość LD_{50} .

Badanie wpływu na gęstość skurczów serca prowadzono na kałach obojga płci o ciężarze 2,3—3,5 kg każdy, uśpionych za pomocą układu Chloralose/Urethan. Częstość skurczów serca zapisywano na bieżąco w poligrafie Grass'a za pomocą tachografu "Grass'a typ 7P4, sterowanego R-załomkiem EKG. Substancje badane wstrzykiwano poprzez cewnik ułożony w V. femoralis.

Próby działania wykrztusznego przeprowadzono według metody W. Perry'ego i E. M. Boyd'a: J. Pharmacol, exp. Therap. 73, 65 (1941), zmodyfikowanej przez R. Engelhorn'a i S. Püschmann'a: Arzneim. Forsch. 21, 1045 (1971), na męskich osobnikach świnki morskiej o ciężarze 450—550 g każ-

Tablica 1

Substancja	ED_{50} wobec acetylocholiny skurczu oskrzelowego γ /kg i.v.	Średni czas działania w zakresie wartości ED_{50} w minutach	LD_{50} na myszach po podaniu dożylnym	
			mg/kg	granica dopuszczalna przy 95% prawdopodobieństwie
1	2	3	4	5
A	31	>130	62,3	58,1—66,8
B	148	>110	25,8	22,1—30,2
C	81	> 60	30,7	28,2—33,5
D	155	45	43,2	38,6—48,4
E	68	> 90	56,1	53,5—58,9
F	172	>110	43,5	38,5—49,2
G	44	50	27,1	25,1—29,3
H	95	> 70	21,7	20,3—23,2
I	18	40	30,3	28,6—32,1
J	16,5	50	22,8	20,8—24,6
K	20	> 80	30,0	27,3—33,0
L	43	120	22,7	21,6—23,9
M	63	> 60	10,6	9,9—11,3
N	64	> 50	12,7	11,4—14,1
O	97	> 30	11,4	9,9—13,1
P	210	110		
Q	53	> 50	27,0	24,1—30,3
R	190	> 50		
S	123	>110		
T	16,5	50	22,2	21,0—23,4
U	105	> 50	22,9	21,4—24,5
V	180	>110	13,4	12,2—14,7
W	215	> 40	13,4	12,2—14,7
Orciprenalin	76	22	111,0	103,6—118,9

dy, uspiionych po dootrzewnowym podaniu 25% roztworu środka o nazwie Urethan w dawce 1,0 g/kg. Substancje wprowadzano w cytowanych niżej dawkach, za każdym razem w 2 ml destylowanej wody doustnie za pomocą zgłębnika przełykowego, w pięciu próbach dla każdej dawki. Obliczenie wzrostu wydzielania dokonywano z ilości wydzielonej w ciągu 2 godzinne go okresu po podaniu substancji w porównaniu z ilością w ślepej próbie 2 godzinnej.

Wyniki prób otrzymano w omówionych badaniach zebrano w podanych niżej tablicach 1—3. Tablica 1 zawiera wartości działania przeciw astmie acetylocholino wej świnek morskich i wartości ostrej toksyczności na myszach po podaniu dożylnym, tablica 2 zawiera wartości oddziaływania na częstość skurczów serca po podaniu dożylnym u uspiionych kotów, a tablica 3 zawiera zależne od dawki, procentowe zmiany ilości wydzieliny u świnek morskich.

Z przedłużonego okresu działania wynika w porównaniu z Orciprenaliną nieco podwyższona ostra toksyczność, która wobec absolutnego zakresu terapeutycznego jest bez znaczenia. Od Orciprenalin'y różnią się nowe związki istotnie pod względem ubocznych działań na serce.

Podczas gdy, jak wynika z tablicy 2, Orciprenalin już przy bardzo niskim dawkowaniu jako typowy środek β -mimetyczny wywiera dodatnie działanie chronotropowe na częstość skurczów serca, to związki o ogólnym wzorze 1 w odpowiednim zakresie dawkowania pozostają całkowicie wolne od wywierania na sercu tego rodzaju skutków.

Dopiero w wysokich dawkach wywołują one łagodny rzadkoskurcz sercowy, to jest działanie dokładnie przeciwne działaniu Orciprenalin'y. Ponadto niektóre związki o ogólnym wzorze 1 nieoczekiwanie obok swego działania broncholitycznego wykazują już przy niskim dawkowaniu zna-

Tablica 2
Działanie na częstość skurczów serca uspiionych kotów po podaniu dożylnym

Substancja	Badany zakres dawek γ /kg dożylnie	Typ reakcji ⁺	"ED ₁₀ " ⁺⁺⁺ γ /kg	"ED ₂₅ " ⁺⁺⁺ γ /kg
A	12,5—16 000	—	2 100	> 16 000
C	250—4 000	—	> 4 000	
E	250—4 000	—	1 050	> 4 000
I	250—4 000	—	1 300	> 4 000
J	250—4 000	—	1 950	> 4 000
K	250—4 000	—	1 350	> 4 000
L	250—4 000	—	1 900	3 950
M	250—4 000	—	1 400	> 4 000
O	250—4 000	—	> 4 000	
T	250—4 000	—	1 400	3 600
U	250—4 000	—	2 300	> 4 000
V	250—4 000	—	1 100	> 4 000
W	125—4 000	—	1 200	> 4 000
Orciprenalin	0,45—8	+	0,7	2,2

+/- = spadek częstości skurczów serca

+ = wzrost częstości skurczów serca

++/ dawka określona na drodze ekstrapolacji graficznej, prowadząca do 10% lub 25% zmiany częstości skurczów serca.

Tablica 3

Substancja	Dawka/kg	Średnia procentowa zmiana ilości wydzieliny
A	5	+114
	0,5	+ 80
X	0,5	+113
J	0,5	+108

Jak wynika z tablicy 1, związki o ogólnym wzorze 1 względem eksperymentalnie wywołanego u świnek morskich napadu astmatycznego wykazują zależnie od dawki działanie broncholityczne, które rzędem wielkości odpowiada działaniu środka o nazwie Orciprenalin a nawet je przewyższa. Czas trwania działania jednostkowych dawek nowego związku wyraźnie przewyższa znaną Orcoprenalin'ę.

komite właściwości sekretolityczne, których zupełnie brakuje Orciprenalin'ie.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 można w celu zastosowania farmaceutycznego przetwarzać do znanych postaci preparatów farmaceutycznych, takich jak tabletki, drażetki, kapsułki żelatynowe, soki lub preparaty areozolowe, pojedyncze lub razem z innymi związkami o ogólnym wzorze 1. Dawki jednostkowe dla dorosłych wynoszą 5—5000 γ , korzystnie 50—500 γ , a dawki dzienne wynoszą 0,015—15 mg, korzystnie 0,150—1,5 mg.

Podane niżej przykłady wyjaśniają bliżej wy nazek.

Przykład I. 11-(3-dwuetyloaminopropyl)-6,11-dwuodoro-6-metylo- - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinon-5.

a) 22,6 g 6,11-dwuodoro-6-metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinonu-5 rozpuszcza się w 225 ml dwumetyloformamidu, zadaje 5,25 g 80% zawiesiny wodoru sodowego w oleju mineralnym.

i miesza w ciągu 45 minut w temperaturze 60°C. Po ochłodzeniu do temperatury 20°C dodaje się 17,1 ml bromochlorku trójmetylenowego i miesza nadal w ciągu 30 minut w temperaturze 20°C. Następnie dodaje się 1 litr chlorku metylenu, przemywa trzykrotnie porcjami po 100 ml wody, a warstwę organiczną odparowuje się pod próżnią nie ogrzewając zawartości kolby. Oleistą pozostałość oczyszcza się na drodze chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, eluent: układ chloroform + octan etylowy = 1 + 1) i krystalizuje z 94% etanolu. Otrzymuje się 10,5 g 11-(3-chloropropyl)-6,11-dwuwodoro-6-metylo-5H-pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinonu-5 o temperaturze topnienia 102—103,5°C.

b) 10,0 g tego związku chloropropylowego miesza się z 20 ml dwuetyloaminy w 100 ml dwumetyloformamidu w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod próżnią, pozostałość rozpuszcza się w eterze i ekstrahuje rozcieńczonym kwasem octowym. Kwaśną warstwę wodną alkalizuje się stężonym roztworem wodnym amoniaku, a zasadę wydzieloną w postaci oleju ekstrahuje się eterem. Po destylacji otrzymuje się 1,1 g 11-(3-dwuetyloaminopropyl)-6,11-dwuwodoro-6-metylo-5H-pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinonu-5 o temperaturze wrzenia 196—199°C pod ciśnieniem 0,12 mm Hg.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki:

11 - [3 - (N - etyloizopropylamino) - propyl]-6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3 - b] [1,5] benzodwuazepinon - 5 o temperaturze wrzenia 185—187°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg,

11 - (3 - dwuizopropylaminopropyl) - 6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 5H - pirydo - [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinon-5 o temperaturze wrzenia 200—205°C pod ciśnieniem 0,08 mm Hg,

6,11 - dwuwodoro - 11-(2 - dwumetyloaminoetylo)-6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinon - 5 o temperaturze wrzenia 163—164°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg,

6,11 - dwuwodoro - 11-(3 - dwumetyloaminopropyl)-6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinon-5 o temperaturze wrzenia 180—183°C pod ciśnieniem 0,03 mm Hg,

6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 11-(3 - metyloaminopropyl) - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinon-5 o temperaturze wrzenia 182°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg,

11 - (3 - etyloaminopropyl) - 6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinon-5 o temperaturze wrzenia 193—195°C pod ciśnieniem 0,12 mm Hg,

6,11 - dwuwodoro - 11 - (3 - izopropylaminopropyl) - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3 - b] [1,5] benzodwuazepinon-5 o temperaturze wrzenia 183—185°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg,

11 - (2 - dwuetyloaminoetylo) - 6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinon - 5 o temperaturze wrzenia 183—186°C pod ciśnieniem 0,06 mm Hg,

6,11 - dwuwodoro - 11 - (3 - dwu-n-propyl-

aminopropyl) - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinon - 5 o temperaturze wrzenia 192—195°C pod ciśnieniem 0,04 mm Hg,

6,11 - dwuwodoro - 11 - (2 - dwuizopropylaminoetylo) - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinon - 5 o temperaturze wrzenia 188—191°C pod ciśnieniem 0,07 mm Hg,

6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 11 - (3 - pirolidynopropyl) - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinon - 5 o temperaturze wrzenia 203—206°C pod ciśnieniem 0,15 mm Hg,

6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 11 - (3 - piperidynopropyl) - 5H - pirydo [2,3 - b] [1,5] benzodwuazepinon-5 o temperaturze wrzenia 200—202°C pod ciśnieniem 0,09 mm Hg,

6,11 - dwuwodoro - 11 - (3 - sześciometylenoiminopropyl) - 6 - metylo - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinon - 5 o temperaturze topnienia 238—242°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg,

6,11 - dwuwodoro - 6 - metylo - 11 - (2 - pirolidynoetylo) - 5H - pirydo [2,3-b] [1,5] benzodwuazepinon - 5 o temperaturze wrzenia 183—185°C pod ciśnieniem 0,06 mm Hg,

11 - (2 - dwuetyloaminoetylo) - 5,11 - dwuwodoro - 5 - metylo - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuazepinon - 6 o temperaturze wrzenia 197—199°C pod ciśnieniem 0,07 mm Hg,

5,11 - dwuwodoro - 11 - (2 - dwuizopropylaminoetylo) - 5 - metylo - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuazepinon-6 o temperaturze wrzenia 196—199°C pod ciśnieniem 0,07 mm Hg,

5,11 - dwuwodoro - 11 - (3 - dwumetyloaminopropyl) - 5 - metylo - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuazepinon - 6 o temperaturze topnienia 202—205°C pod ciśnieniem 2,5 mm Hg,

5,11 - dwuwodoro - 11 - (3 - dwuetyloaminopropyl) - 5 - metylo - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuazepinon - 6 o temperaturze topnienia 212—214°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg,

5,11 - dwuwodoro - 11 - (3 - dwuizopropylaminopropyl) - 5 - metylo - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuazepinon - 6 o temperaturze topnienia 217—220°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg,

5,11 - dwuwodoro - 5 - metylo - 11(3 - pirolidynopropyl) - 6H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodwuazepinon - 6 o temperaturze topnienia 119—121°C,

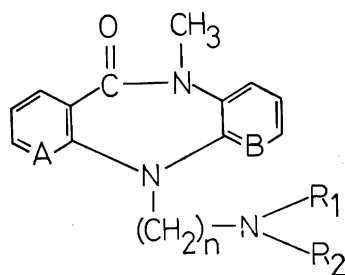
5,11 - dwuwodoro - 5 - metylo - 11 - (3 - piperidynopropyl) - 6H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodwuazepinon - 6 o temperaturze wrzenia 198—200°C pod ciśnieniem 0,06 mm Hg, oraz 5,11-dwuwodoro - 11 - (3 - sześciometylenoiminopropyl)-5 - metylo - 6H - pirydo [2,3-b] [1,4] benzodwuazepinon - 6 o temperaturze wrzenia 195—198°C pod ciśnieniem 0,06 mm Hg.

Zastrzeżenia patentowe

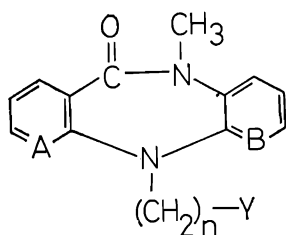
1. Sposób wytwarzania nowych pirydobenzodwuazepinonów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla lub rodnik benzylowy, R_2 oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, przy czym R_1 i R_2 razem ze znajdującym się między nimi atomem azotu mogą oznaczać też grupę pirolidynową, piperidynową lub sześciometylenoimino-

11

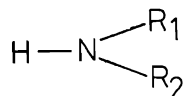
wą, n oznacza liczbę 2 lub 3 i A oznacza atom azotu, o ile B oznacza grupę =CH— lub B oznacza atom azotu, o ile A oznacza grupę =CH—, oraz ich soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że pirydobenzodwuazepinon o wzorze ogólnym 2, w którym A, B i n mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca lub grupę p-toluenosulfonową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w któ-



Wzór 1



Wzór 2

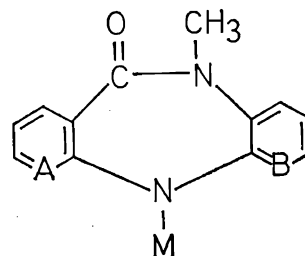


Wzór 3

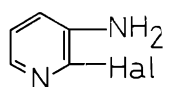
12

rym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, w organicznym rozpuszczalniku, w temperaturze od -20° do $+20^\circ\text{C}$ i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

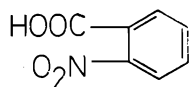
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się ksylen, toluen, dioksan, dwumetyloformamid, aceton.



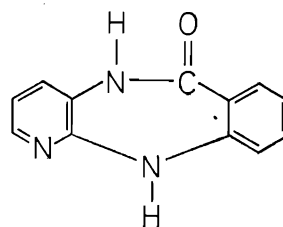
Wzór 2a



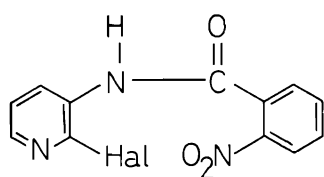
Wzór 4



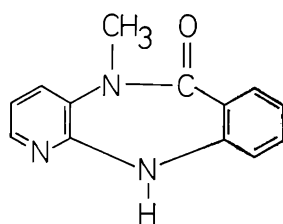
Wzór 5



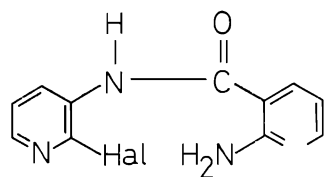
Wzór 8



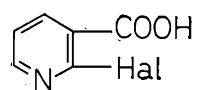
Wzór 6



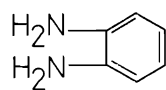
Wzór 9



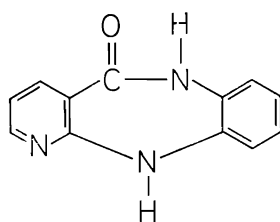
Wzór 7



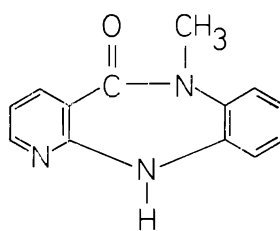
Wzór 10



Wzór 11



Wzór 12



Wzór 13