

437423

P.- 60.196

Case 5/632

-8 Oct. 1975

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D; A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PIRIDO  
BENZODIAZEPINONAS"

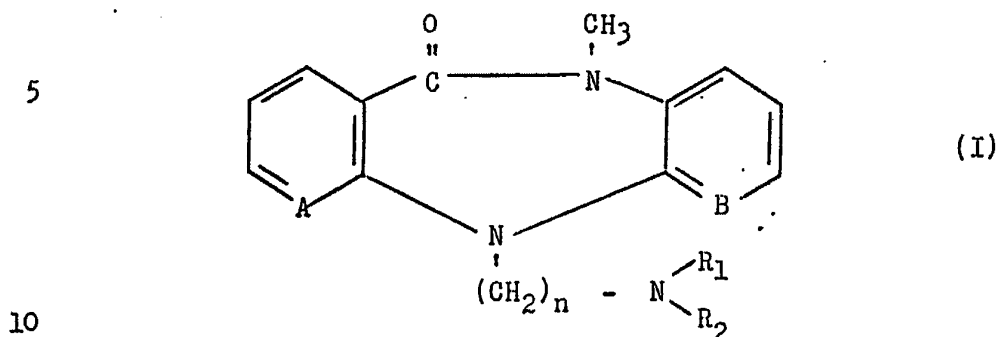
(Clase Internacional C07D)

Prioridad reivindicada: República Federal Alemana, 22 de  
Mayo de 1.974 Nº P 24 24 811.1.

30-9-75

- 1 -

El invento concierne a nuevas piridobenzodiazepinonas de la fórmula general I,



15 a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, a un procedimiento para la preparación de estos compuestos, y a medicamentos que los contienen.

Las piridobenzodiazepinonas de la fórmula general I y sus sales poseen valiosas propiedades farmacológicas; constituyen valiosos agentes terapéuticos para el tratamiento del asma bronquial.

20 En la fórmula general I arriba indicada  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol recto o ramificado de 1 a 3 átomos de carbono o el grupo bencilo;

25  $R_2$  significa un grupo alcohol recto o ramificado de 1 a 3 átomos de carbono, pero  $R_1$  y  $R_2$  pueden formar,

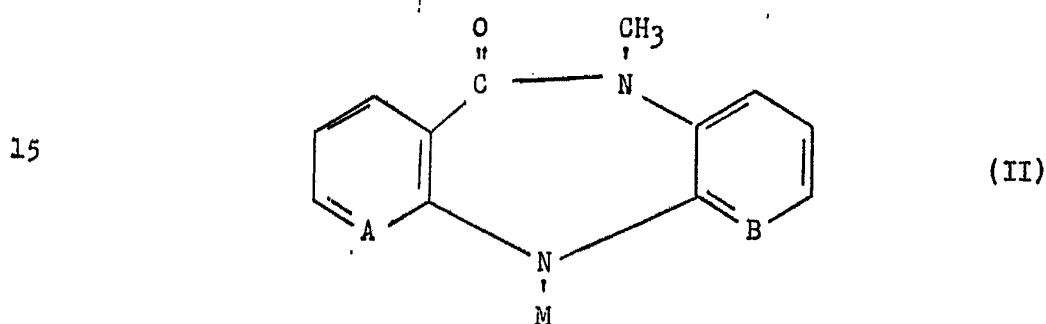
juntamente con el átomo de nitrógeno situado entre ellos, también los grupos pirrolidino, piperidino o hexametenimino;

n significa los números 2 ó 3; y

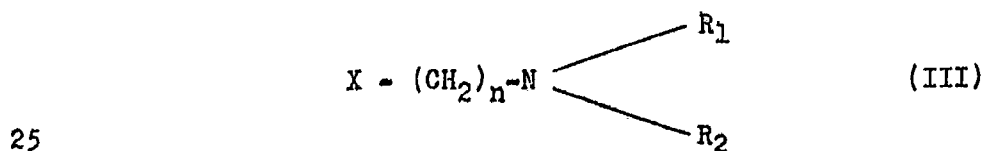
5 A significa un átomo de nitrógeno, si B representa el grupo =CH-, o B significa un átomo de nitrógeno, si A es el grupo =CH-.

Las piridobenzodiazepinonas de la fórmula general I pueden ser preparadas del siguiente modo:

10 Por reacción de una sal de metal alcalino de una piridobenzodiazepinona de la fórmula general II,



20 en la que A y B son como arriba se han definido y M significa un átomo de metal alcalino, con una amina de la fórmula general III



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados arriba  
indicados y X representa un componente éster capaz de  
reaccionar de un ácido inorgánico o de un ácido orgáni  
co fuerte, por ejemplo un átomo de halógeno o el grupo  
5 tosilo. La reacción se efectúa en un disolvente orgáni  
nico inerte a temperaturas entre 20 y 250°C. Como disol  
ventes inertes son apropiados, por ejemplo xileno, to  
lueno, dioxano, dimetil-formamida, acetona.

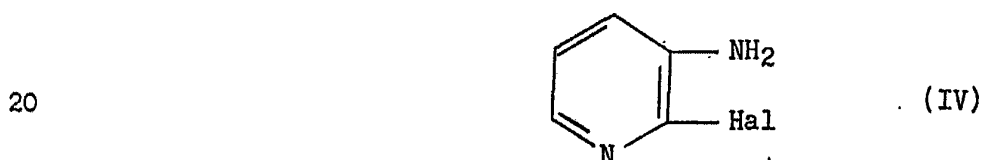
La sal de metal alcalino de la fórmula ge-  
10 neral II se produce, ventajosamente sólo poco tiempo  
antes de la reacción, en la mezcla de reacción propia  
mente dicha, por ejemplo por la acción de hidróxido de  
sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidruro  
de sodio, hidruro de potasio, amida de sodio, sobre una  
15 correspondiente piridobenzediazepinona de la fórmula ge  
neral II, en la que M está reemplazado por un átomo de  
hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula general I, en  
la que  $R_1$  significa el grupo bencilo, obtenidos de acuer  
do con los modos de procedimiento antedichos, pueden ser  
20 transformados eventualmente por separación del grupo ben  
cilo por hidrogenólisis en los compuestos de la fórmula  
general I, en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno.  
La separación del grupo bencilo por hidrogenólisis se  
25 efectúa mediante hidrógeno activado catalíticamente, a

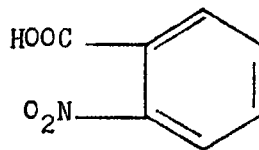
temperaturas entre 20 y 100°C y con una presión de hidrógeno entre 1 y 100 atmósferas. Como catalizadores son apropiados especialmente catalizadores de metales nobles tales como paladio sobre carbón activo.

5 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser transformados en caso deseado en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos. Como ácidos son apropiados especialmente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, 10 ácido tartárico, ácido málico.

Las piridobenzodiazepinonas de la fórmula general II, en la que A significa el grupo = CH-, B significa un átomo de nitrógeno y M significa un átomo de hidrógeno, que sirven como sustancias de partida, 15 se obtienen por reacción de una 2-halógeno-3-amino-piridina de la fórmula general IV,



en la que Hal significa un átomo de halógeno, con un halogenuro de ácido orto-nitrobenzoico de la fórmula general V, 25

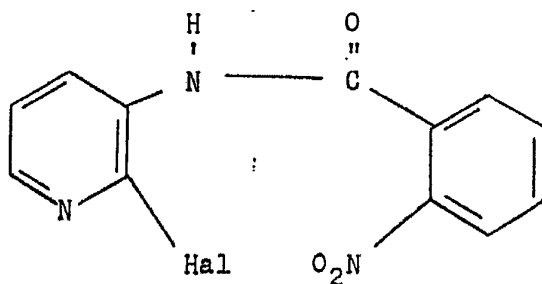


(V)

5

en un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno, en presencia de un agente fijador de hidrácidos halogenados, tal como por ejemplo un carbonato de metal alcalino, una

10 trialcoholamina o piridina, a temperaturas que llegan hasta el punto de ebullición del disolvente. Resulta en primer término una amida de la fórmula general VI,



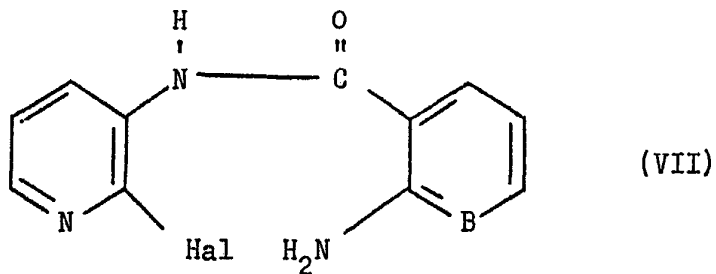
(VI)

15

20

que es reducida con hidrógeno activado catalíticamente a una temperatura entre 20 y 100°C con un metal o con cloruro de estaño en presencia de un ácido inorgánico, siendo ciclizado a continuación el compuesto de la fórmula general VII, obtenido de este modo,

5



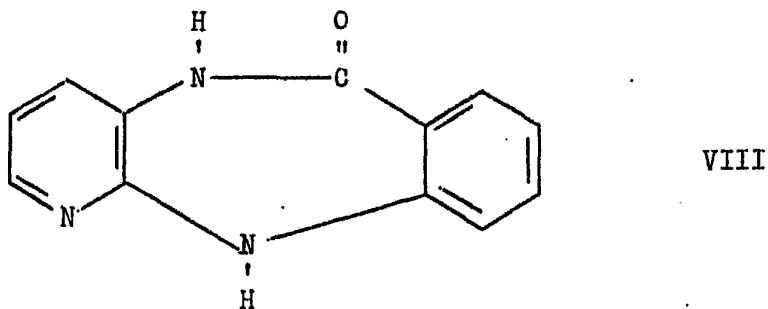
10

por calentamiento a una temperatura de 200°C o superior. La reducción del compuesto de la fórmula general VI se efectúa en un disolvente inerte, tal como metanol, etanol dioxano, preferiblemente mediante hidrógeno en presencia de níquel Raney a una temperatura de 50°C y con aplicación de presión.

15

El cierre de anillo del compuesto de la fórmula general VII para formar la 5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona de la fórmula VIII,

20



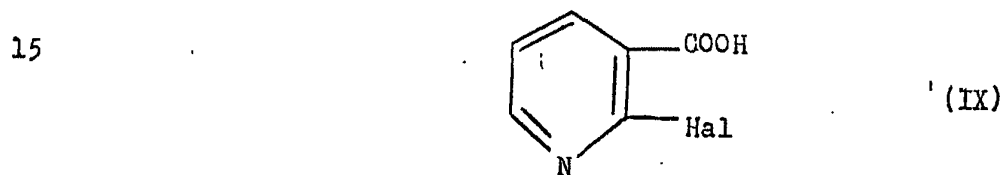
25

se efectúa eventualmente en presencia de un disolvente de alto punto de ebullición, tal como aceite de parafina o decalina, y eventualmente en presencia de un cata

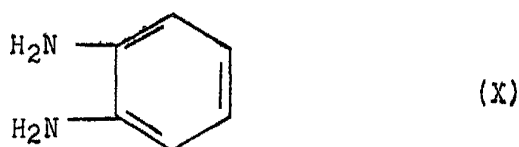
lizador básico tal como carbonato de potasio o en presencia de polvo de cobre.

5 El compuesto de la fórmula VIII es transformado en el correspondiente compuesto de partida de la fórmula II, en la que M significa un átomo de hidrógeno, por tratamiento con yoduro de metilo en etanol caliente en presencia de lejía de sosa. Véanse también las memorias de patente alemanas números 1.179.943 y 1.204.680.

10 Las piridobenzodiazepinonas de la fórmula general II, en la que A significa un átomo de nitrógeno, B significa el grupo =CH- y M significa un átomo de hidrógeno, que sirven como compuestos de partida, pueden obtenerse por reacción de un ácido 2-halógeno-nicotínico de la fórmula general IX,

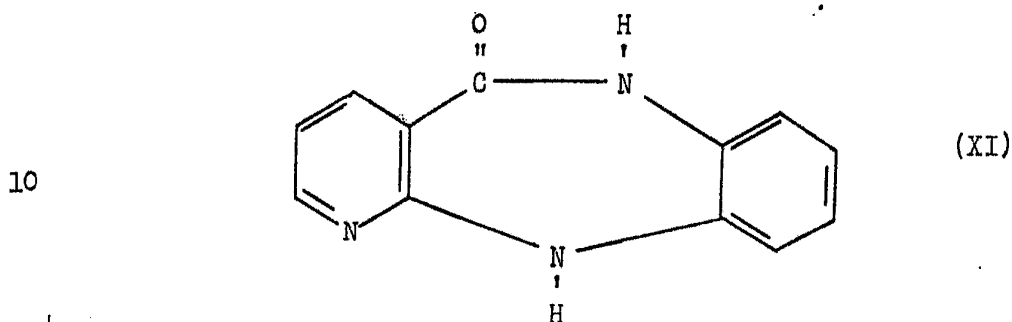


20 en la que Hal significa un átomo de halógeno, con la orto-fenilendiamina de la fórmula X,



25 a temperaturas por encima de 150°C, eventualmente en

5 presencia de un disolvente inerte de alto punto de ebullición, tal como tetrahidro-naftaleno, diclorobenceno o triclorobenceno o glicol y un gas inerte, resultando en primer término la 6,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona de la fórmula XI,



15 que a continuación es hecha reaccionar mediante yoduro de metilo en etanol en presencia de lejía de sosa por calentamiento durante 4 horas hasta el reflujo, para formar la correspondiente piridobenzodiazepinona de la fórmula II, en la que M significa un átomo de hidrógeno (véanse también las memorias de patente alemanas números 1.238.479 y 1.251.767).

20

Los compuestos de partida de la fórmula general III son conocidos de la bibliografía o pueden ser preparados ayudándose de métodos conocidos de la bibliografía.

25 Las piridobenzodiazepinonas de la fórmula

5 general I poseen valiosas propiedades farmacológicas,  
constituyen un nuevo tipo de agentes terapéuticos con-  
tra el asma bronquial y poseen ventajas decisivas fren-  
te a los agentes  $\beta$ -miméticos empleados usualmente en  
esta indicación, toda vez que les faltan los efectos  
secundarios de los agentes  $\beta$ -miméticos que acrecientan  
el ritmo cardíaco. En el caso de los agentes  $\beta$ -mimé-  
ticos, estos efectos secundarios conducen ya en el caso  
de uso de acuerdo con las indicaciones a desagradables  
afecciones subjetivas. En el caso de una dosificación  
10 excesiva pueden dar lugar a una grave complicación (por  
ejemplo a necrosis del músculo cardíaco).

15 A diferencia de los agentes  $\beta$ -miméticos,  
algunos de los nuevos compuestos de la fórmula general  
I son apropiados, además de ello, no sólo para procurar  
en un paciente de asma la relajación de la musculatura  
bronquial que reacciona espásmicamente, sino además de  
ello para producir una licuación de la mucosa viscosa,  
que constituye un obstáculo adicional de las vías res-  
piratorias.  
20

A modo de ejemplo se investigaron las sus-  
tancias:

25 A = Clorhidrato de 11-(3-dietilaminopropil)-6,11-dihí-  
dro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepi-  
n-5-ona,

- B = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(2-dimetilaminoetil)-  
-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-  
-ona,
- 5 C = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopro-  
pil)-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiaze-  
pin-5-ona,
- D = 6,11-dihidro-6-metil-11-(3-metilaminopropil)-5H-pi-  
rido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona,
- 10 E = Clorhidrato de 11-(3-etilaminopropil)-6,11-dihidro-  
-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-  
-ona,
- F = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(3-isopropilamino-  
propil)-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzo-  
diazepin-5-ona,
- 15 G = Clorhidrato de 11-(2-dietilaminoetil)-6,11-dihidro-  
-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-  
-ona,
- H = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(3-di-n-propilamino-  
propil)-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodia-  
20 zepin-5-ona,
- I = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(2-diisopropilami-  
noetil)-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodia-  
zepin-5-ona,
- 25 J = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(3-diisopropilami-  
nopropil)-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzo

diazepin-5-ona,

- K = Clorhidrato de 11- $\int$ 3-(N-etil-N-isopropilamino)-propil $\int$ -6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido $\int$ 2,3-b $\int$  $\int$ 1,5 $\int$ -benzodiazepin-5-ona,
- 5 L = Clorhidrato de 6,11-dihidro-6-metil-11-(3-pirrolidinopropil)-5H-pirido $\int$ 2,3-b $\int$  $\int$ 1,5 $\int$ benzodiazepin-5-ona,
- M = Clorhidrato de 6,11-dihidro-6-metil-11-(3-piperidino propil)-5H-pirido $\int$ 2,3-b $\int$  $\int$ 1,5 $\int$ benzodiazepin-5-ona,
- 10 N = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(3-hexametilenimino propil)-6-metil-5H-pirido $\int$ 2,3-b $\int$  $\int$ 1,5 $\int$ benzodiazepin-5-ona,
- O = Clorhidrato de 6,11-dihidro-6-metil-11-(2-pirrolidinoetil)-5H-pirido $\int$ 2,3-b $\int$  $\int$ 1,5 $\int$ benzodiazepin-5-ona,
- 15 P = Clorhidrato de 11-(2-dietilaminoetil)-5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido $\int$ 2,3-b $\int$  $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepin-6-ona,
- Q = Clorhidrato de 5,11-dihidro-11-(2-diisopropilaminoetil)-5-metil-6H-pirido $\int$ 2,3-b $\int$  $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepin-6-ona,
- 20 R = 5,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropil)-5-metil-6H-pirido $\int$ 2,3-b $\int$  $\int$ 1,4 $\int$ -benzodiazepin-6-ona,
- S = Clorhidrato de 5,11-dihidro-11-(3-dietilaminopropil)-5-metil-6H-pirido $\int$ 2,3-b $\int$  $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepin-6-ona,
- 25 T = Clorhidrato de 5,11-dihidro-11-(3-diisopropilaminopropil)-5-metil-6H-pirido $\int$ 2,3-b $\int$  $\int$ 1,4 $\int$ benzodia

zepin-6-ona,

U = Clorhidrato de 5,11-dihidro-5-metil-11-(3-pirrolidinopropil)-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona,

5 V = Clorhidrato de 5,11-dihidro-5-metil-11-(3-piperidinopropil)-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona,

10 W = Clorhidrato de 5,11-dihidro-11-(3-hexametilenimino propil)-5-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona,

en cuanto a su efecto broncolítico en un cobaya narcotizado, en cuanto a su toxicidad aguda intravenosa en un ratón y en cuanto a su efecto sobre el ritmo cardíaco de un gato narcotizado, y algunos de estos compuestos  
15 lo fueron también en cuanto a su efecto secretolítico, y a este respecto fueron comparados con el agente broncolítico conocido Meta-proterenol o bien orciprenalin = alcohol 3,5-dihidroxi- $\alpha$ -isopropilamino-metil-bencílico (sulfato).

20 Metodología

El efecto antiasmático fue ensayado como antagonismo frente al broncoespasmo del cobaya narcotizado, provocado por la administración por vía intravenosa de 20  $\gamma$ /kg de acetilcolina, en la disposición  
25 de ensayo de acuerdo con KONZETT y ROSSLER después de

administración por vía intravenosa. A partir de la debilitación porcentual máxima promediada del broncoespasmo, lograda con las diferentes dosis, se determinó por extrapolación gráfica una  $DE_{50}$ .

5 El ensayo de la toxicidad aguda se efectuó en ratones NMRI de 20 g de peso, de ambos sexos, después de administración por vía intravenosa. Como vehículo sirvieron 0,1 ml de una solución al 0,9% de sal común/10  
10 que murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis se calculó la  $DL_{50}$  de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON.

El ensayo de la influencia sobre el ritmo cardíaco se efectuó con gatos de ambos sexos narcotizados  
15 con cloralosa/uretano, con un peso entre 2,3 y 3,5 kg. El ritmo cardíaco fue reproducido continuamente sobre un polígrafo de Grass con ayuda de un tacógrafo de Grass 7P4, que era gobernado por la curva R del electrocardiograma. Las sustancias de ensayo fueron inyectadas a través de un catéter que se encontraba en la vena femoral.  
20

Las investigaciones en cuanto al efecto expectorante se llevaron a cabo de acuerdo con el método de PERRY, W. y BOYD, E. M.: J. Pharmacol, exp. Therap. 73, 65 (1941), modificado por ENGELHORN, R. y  
25 PUSCHMANN, S.: Arzneim. Forsch. 21, 1045 (1971), en

5 cobayas machos con un peso corporal de 450 - 550 g, que  
habían sido narcotizados mediante administración intrape-  
ritoneal de una solución al 25% de uretano (1,0 g/kg).  
Las sustancias fueron administradas en las dosificacio-  
nes indicadas, en cada caso en 2 ml de agua destilada  
por vía oral con la sonda de garganta. Se efectuaron  
5 ensayos por cada dosis. El cálculo del aumento de  
secreción se efectuó a partir de la cantidad separada  
de un período de 2 horas después de administración de  
10 la sustancia en comparación con un valor en vacío duran-  
te 2 horas.

Los resultados de ensayo encontrados en ta-  
les casos están contenidos en las siguientes Tablas 1  
hasta 3. La Tabla 1 contiene los valores del efecto  
15 contra el asma del cobaya con acetilcolina y de la  
toxicidad aguda en el ratón después de administración  
por vía intravenosa, la Tabla 2 contiene los valores  
del efecto sobre el ritmo cardíaco de un gato narco-  
tizado después de administración por vía intravenosa, y  
20 la Tabla 3 contiene los valores de la variación porcen-  
tual, dependiente de la dosis, de la cantidad de secre-  
ción en el cobaya.

Tabla 1

Efecto contra el asma del cobaya con acetilcolina y de la toxicidad aguda en un ratón después de administración por vía intravenosa.

5

10

15

20

25

Sus- tan- cia	DE <sub>50</sub> frente al broncoes- pasmó con a- cetilcolina γ/kg i.v.	Duración promedia da del efecto en el margen de DE <sub>50</sub> en minutos	DL <sub>50</sub> en un ratón después de administración i.v.	
			mg/kg	Límite de confian- za con 95% de pro- babilidad
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	10,5	50	22,6	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

Tabla 1 (continuación)

Sus- tan- cia	DE <sub>50</sub> frente al broncoes- pasmó con a- cetilcolina γ/kg i.v.	Duración promedia da dele- fecto. en el mar- gen de DE <sub>50</sub> en minutos	DL <sub>50</sub> en un ratón después de administración i.v.		
			mg/kg	Límite de confian- za con 95% de probabilidad	
5					
10					
	N	64	> 50	12,7	11,4 - 14,1
	O	97	> 30	11,4	9,9 - 13,1
	P	210	110		
15	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
20	V	180	> 110	13,4	12,2 - 14,7
	W	215	> 40	13,4	12,2 - 14,7
25	Orci- pre- nalina	76	22	111,0	103,6 - 118,9

Tabla 2

Efecto sobre el ritmo cardíaco de un gato narcotizado después de administración por vía intravenosa.

	Sustancia	Margen de dosis en sayado $\gamma$ /kg i.v.	Tipo de la reacción +	"DE <sub>10</sub> " ++ $\gamma$ /kg	"DE <sub>25</sub> " ++ $\gamma$ /kg
5	A	12,5 - 16 000	-	2 100	> 16 000
10	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
15	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
20	V	250 - 4 000	-	1 100	> 4 000
	W	125 - 4 000	-	1 200	> 4 000
	Orciprenalina	0,45 - 8	+	0,7	2,2

25

+ ) - = Disminución del ritmo cardíaco

+ = Aumento del ritmo cardíaco

++) dosis determinada por extrapolación gráfica, que condujo a una variación de 10% o respectivamente de 25% del ritmo cardíaco.

5

Tabla 3

Sustancia	Dosis $\gamma$ /kg	$\varnothing$ Variación porcentual de la cantidad de secreción
A	5	+ 114
	0,5	+ 80
K	0,5	+ 113
J	0,5	+ 108

10

15

Tal como puede verse en la Tabla 1, los compuestos de la fórmula general I poseen, en comparación con el ataque de asma provocado experimentalmente en un cobaya, un efecto broncolítico dependiente de la dosis, que se encuentra dentro del orden de magnitud del efecto de la orciprenalina o incluso va por encima de éste. La duración del efecto de la dosis individual de los nuevos compuestos supera de manera significativa a la de la orciprenalina conocida.

20

25

30-9-75

De la duración prolongada del efecto resulta una toxicidad aguda algo acrecentada en comparación con la orciprenalina, que carece de importancia en la amplitud terapéutica absoluta. Los compuestos reivindicados se diferencian fundamentalmente de la orciprenalina en cuanto a su efecto secundario sobre el corazón.

Mientras que, tal como puede verse en la Tabla 2, la orciprenalina ya en una dosificación muy baja, ejerce como agente  $\beta$ -mimético típico un efecto cronótropo positivo sobre el ritmo cardíaco, los compuestos de la fórmula general I están enteramente exentos de tal efecto sobre el corazón en el margen de dosis interesante. Sólo en dosis elevadas provocan éstos una moderada bradicardia, es decir exactamente el efecto opuesto al de la orciprenalina.

Además de ello, algunos de los compuestos de la fórmula general I tienen sorprendentemente además de su efecto broncolítico, ya en baja dosificación pronunciadas propiedades secretolíticas, de las que carece totalmente la orciprenalina.

Los siguientes Ejemplos deben describir el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1.

11-(3-dietilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-piridol[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona.

4,52 g (0,02 moles) de 6,11-dihidro-6-  
-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona,  
7,0 g (0,175 moles) de hidróxido de sodio pulverizado,  
50 ml de acetona y 12 ml de cloruro de 3-dietilamino-  
5 -propilo fueron calentados a reflujo durante 2 horas.  
Después de este tiempo se filtró con succión en ca-  
liente y el producto filtrado se concentró por eva-  
poración en vacío. El residuo fue agitado en una  
mezcla de ácido acético y éter, la fase acuosa ácida  
10 fue alcalinizada con amoníaco concentrado y el aceite  
que se separó en tal caso fue extraído con éter. Des-  
pués de la evaporación del éter, el residuo oleoso fue  
destilado. Se obtuvo la 11-(3-dietilaminopropil)-6,11-  
-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepi-  
15 -n-5-ona de punto de ebullición a 0,14 mm de Hg =  
198-200°C, con un rendimiento de 76% de la teoría.

El clorhidrato obtenido con ácido clorhídrico  
concentrado a partir de la base disuelta en dioxano,  
fundía a 206-208°C después de haber recristalizado  
20 en isopropanol.

Se obtuvo el mismo compuesto cuando se  
reemplazó el hidróxido de sodio por hidróxido de potasio  
o por metilato de potasio.

25

#### Ejemplo 2

30-9-75

11-(2-dimetilaminoetil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido  
2,3-b71,57benzodiazepin-5-ona.

5 9,0 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido  
2,3-b71,57benzodiazepin-5-ona fueron disueltos  
en caliente en 200 ml de xileno absoluto, mezclados  
con 2,1 g de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral  
y calentados a reflujo durante 2 horas. Después de  
ello se añadieron gota a gota 5,3 g de cloruro de 2-di  
metilaminoetilo y se calentó a reflujo durante 16 horas  
10 más. La mezcla de reacción enfriada fue agitada con  
éter y con agua, la fase orgánica fue separada y extraí  
da con ácido acético diluído. Luego, la fase acuosa  
ácida fue alcalinizada con amoníaco concentrado y el  
aceite separado fue extraído con éter. Después de la  
15 evaporación del éter se separó el residuo por desti  
lación. Se obtuvieron 7,0 g (59% de la teoría) de  
11-(2-dimetilaminoetil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-piri  
do2,3-b71,57benzodiazepin-5-ona de punto de ebu  
llición a 0,01 mm de Hg = 163-164°C.

20 Ejemplo 3.

11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-  
-pirido2,3-b71,57benzodiazepin-5-ona

25 4,5 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-piri  
do2,3-b71,57benzodiazepin-5-ona fueron calenta  
dos a reflujo durante 2 horas con 0,83 g de hidruro de

sodio al 55% en aceite mineral, en 100 ml de xileno absoluto. A esto se añadieron 7 g de éster 3-dimetilaminopropílico de ácido para-tolueno-sulfónico y se calentó a reflujo durante 14 horas más. Después del enfriamiento se filtró con succión y se extrajo el producto filtrado con ácido acético diluido. A partir de la fase ácida se separó con amoníaco concentrado la base en forma de aceite, y se recogió en éter. Después de la evaporación del éter, el residuo fue destilado. Se obtuvieron 2,4 g de 11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona de punto de ebullición a 0,03 mm de Hg = 180-183°C, que después de cristalización en ciclohexano y recristalización en bencina fundía a 98,5-100°C.

Ejemplo 4.

11-(2-metilaminoetil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona

a) 18,1 g (0,08 moles) de 6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona fueron disueltos a la temperatura ambiente en 180 ml de dimetilformamida, fueron mezclados con 2,88 g (0,096 moles) de hidruro de sodio al 80% en aceite mineral y agitados durante 45 minutos a 60°C. Después de ello se añadieron gota a gota 17,7 g (0,096 moles) de cloruro de

2-(N-bencil-metilamino)-etilo y se agitó durante 30 minutos a 120°C. Después de concentrar por evaporación en vacío el residuo fue disuelto en cloroformo/ácido acético diluido, la fase acuosa fue separada y alcalinizada con amoníaco concentrado. La base que se separó en forma de aceite fue recogida en cloroformo, el disolvente fue separado por destilación en vacío, y el residuo oleoso fue destilado. Se obtuvieron con un punto de ebullición a 0,05 mm de Hg = 212-216°C, 22,4 g (75% de la teoría) de 11- $\int$ 2-(N-bencil-metil amino)-etil $\int$ -6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido $\int$ 2,3-b $\int$   $\int$ 1,5 $\int$ benzodiazepin-5-ona.

b) 13,5 g de esta sustancia fueron disueltos en 175 ml de metanol e hidrogenados con paladio/carbón a 50°C y 50 atmósferas. Después de la separación del catalizador, la mezcla de reacción fue concentrada por evaporación en vacío y el residuo oleoso fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, agente eluyente: cloroformo + metanol + n-pentano + amoníaco concentrado = 68 + 15 + 15 + 2). Después de la destilación del eluato concentrado por evaporación (punto de ebullición a 0,07 mm de Hg = 184 - 186°C) se obtuvieron 4,5 g de 11-(2-metilaminoetil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido $\int$ 2,3-b $\int$   $\int$ 1,5 $\int$ -benzodiazepin-5-ona.

El rendimiento fue de 22% de la teoría.

Ejemplo 5.

11-(3-metilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona

5 a) 22,5 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-  
-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona fueron  
disueltos en caliente en 500 ml de xileno absoluto,  
fueron mezclados con 5,25 g de hidruro de sodio al  
50% en aceite mineral y calentados a reflujo durante  
10 2 horas. Después de ello se añadieron gota a gota 18  
g de cloruro de 3-(N-bencil-metil-amino)-propilo y se  
siguió calentando a reflujo durante 16 horas. La  
mezcla de reacción enfriada fue agitada con éter y con  
agua, la fase orgánica fue separada y extraída con áci  
15 do acético diluido. La fase acuosa ácida fue alcali-  
nizada con amoniaco concentrado y la base que se separó  
en forma de aceite fue extraída con éter. Tras evapo-  
rar el éter, el residuo fue destilado. Se obtuvieron  
20 g de 11-[3-(N-bencil-metil-amino)-propil]-6,11-  
20 -dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiaze  
pin-5-ona de punto de ebullición a 0,05 mm de Hg =  
225-230°C.

25 b) 16,4 g de esta sustancia fueron des-  
bencilados con palacio/carbón en metanol de acuerdo  
con el modo descrito en el Ejemplo 4b y fueron trata

dos tal como allí se indica. Se obtuvieron 4,8 g (38% de la teoría) de 11-(3-metilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona de punto de ebullición a 0,05 mm de Hg = 182°C.

5

Ejemplo 6.

11-(3-etilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona.

10

a) 18,0 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona, 400 ml de xileno absoluto, 4,2 g de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral y 16,8 g de cloruro de 3-(N-bencil-etilamino)-propilo fueron hechos reaccionar y tratados de acuerdo con el modo descrito en el Ejemplo 6a. Se obtuvieron 18 g (56% de la teoría) de 11-[3-(N-bencil-etilamino)-propil]-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona de punto de ebullición a 0,12 mm de Hg = 235-238°C.

15

20

b) 18 g de este compuesto fueron desbencilados y tratados de acuerdo con el modo descrito en el Ejemplo 4b. Se obtuvieron 3,2 g (23% de la teoría) de 11-(3-etilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona de punto de ebullición a 0,12 mm de Hg = 193-195°C.

25

Ejemplo 7.

30-9-75

11-(3-isopropilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-  
-pirido- $\left[ \begin{array}{c} \text{2,3-b} \\ \text{1,5} \end{array} \right]$ benzodiazepin-5-ona

5 a) 18 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-piri  
do $\left[ \begin{array}{c} \text{2,3-b} \\ \text{1,5} \end{array} \right]$ benzodiazepin-5-ona, 180 ml de dime  
tilformamida, 3,0 g de hidruro de sodio al 80% en  
aceite mineral y 22,4 g de cloruro de 3-(N-bencil-iso  
propilamino)-propilo fueron hechos reaccionar y trata-  
dos del modo descrito en el Ejemplo 5a. Se obtuvieron  
17 g de 11- $\left[ \begin{array}{c} \text{3-(N-bencil-isopropilamino)-propil} \\ \text{6,11-} \end{array} \right]$ -  
10 -dihidro-6-metil-5H-pirido $\left[ \begin{array}{c} \text{2,3-b} \\ \text{1,5} \end{array} \right]$ benzodiazepi-  
n-5-ona de punto de ebullición a 0,06 mm de Hg =  
222-227°C.

15 b) 16,3 g de este compuesto fueron des  
bencilados y tratados de acuerdo con el modo descrito  
en el Ejemplo 4b. Se obtuvieron 4,5 g (35% de la teo-  
ría) de 11-(3-isopropilaminopropil)-6,11-dihidro-6-  
-metil-5H-pirido $\left[ \begin{array}{c} \text{2,3-b} \\ \text{1,5} \end{array} \right]$ benzodiazepina de pun-  
to de ebullición a 0,05 mm de Hg = 183-185°C.

Ejemplo 8.

20 11-(2-dietilaminoetil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-piri  
do $\left[ \begin{array}{c} \text{2,3-b} \\ \text{1,5} \end{array} \right]$ benzodiazepin-5-ona

25 9,0 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-piri  
do $\left[ \begin{array}{c} \text{2,3-b} \\ \text{1,5} \end{array} \right]$ benzodiazepin-5-ona, 200 ml de  
xileno absoluto, 1,32 g de hidruro de sodio al 80%  
en aceite mineral y 6,8 g de cloruro de 2-dietilami

noetilo fueron hechos reaccionar y tratados de modo análogo al descrito en el Ejemplo 2. Punto de ebullición a 0,06 mm de Hg = 183-186°C. Rendimiento : 52% de la teoría.

5

Ejemplo 9.

11-(3-di-n-propilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona

10

12,2 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona, 220 ml de xileno absoluto, 2,36 g de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral y 7,3 g de cloruro de 3-di-n-propilaminopropilo fueron hechos reaccionar y tratados de modo análogo al descrito en el Ejemplo 2. Punto de ebullición a 0,04 mm de Hg = 192-195°C, rendimiento: 65% de la teoría.

15

Ejemplo 10.

11-(2-diisopropilaminoetil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona

20

8,9 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona, 180 ml de xileno absoluto, 1,95 g de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral y 7,75 g de cloruro de 2-diisopropilaminoetilo fueron hechos reaccionar y tratados de modo análogo al descrito en el Ejemplo 2. Punto de ebullición a 0,07 mm de Hg = 188-191°C, rendimiento: 71% de la teoría.

25

Ejemplo 11.

11-(3-diisopropilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-  
-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona

---

5 4,75 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-piri  
do[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona, 0,63 g de hi  
druro de sodio al 80% en aceite mineral, 47 ml de  
dimetilformamida y 3,5 g de cloruro de 3-diisopro  
pilamino-propilo fueron hechos reaccionar y tratados  
analogamente al modo descrito en el Ejemplo 4a. Pun-  
10 to de ebullición a 0,08 mm de Hg = 200-203°C, rendi-  
miento: 79% de la teoría.

Ejemplo 12.

11-[3-(N-etil-isopropilamino)-propil]-6,11-dihidro-  
-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona

---

15 6,8 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-piri  
do[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona, 150 ml de xi  
leno absoluto, 1,5 g de hidruro de sodio al 50% en  
aceite mineral y 4,0 g de cloruro de 3-(N-etil-iso  
propilamino)-propilo fueron hechos reaccionar y tra-  
20 tados analogamente al modo descrito en el Ejemplo 2.  
Punto de ebullición a 0,05 mm de Hg = 185-187°C, ren-  
dimiento: 51% de la teoría.

Ejemplo 13.

11-(3-pirrolidinopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-piri  
25 do[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona

---

7,9 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-piridol[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona y 1,57 g de hidruro de sodio al 55% en aceite mineral fueron agitados a 80°C durante 45 minutos en 100 ml de dioxano absoluto. Después de ello se añadieron gota a gota 5,6 g de cloruro de 3-pirrolidinopropilo y se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente fue separado por destilación en vacío y el residuo fue disuelto en una mezcla de éter y agua. El tratamiento ulterior se efectuó tal como se describe en el Ejemplo 2.

Punto de ebullición a 0,15 mm de Hg = 203-206°C, rendimiento: 63% de la teoría.

Ejemplo 14.

11-(3-piperidinopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-piridol[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona

9,0 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-piridol[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona, 180 ml de xileno absoluto, 1,92 g de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral y 6,5 g de cloruro de 3-piperidinopropilo fueron hechos reaccionar y tratados análogamente al modo descrito en el Ejemplo 2. Punto de ebullición a 0,09 mm de Hg = 200-202°C, rendimiento: 63% de la teoría.

Ejemplo 15.

11-(3-hexametileniminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-  
-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona.

5 7,9 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido-  
[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona, 100 ml de dioxano  
absoluto, 1,57 g de hidruro de sodio al 55% en aceite  
mineral y 6,7 g de cloruro de 3-hexametilenimino--pro-  
pilo fueron hechos reaccionar y tratados de modo análo-  
go al descrito en el Ejemplo 13. Punto de ebullición  
a 0,05 mm de Hg = 238-242°C, rendimiento: 62% de la  
10 teoría.

Ejemplo 16.

11-(2-pirrolidinoetil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-piri-  
do[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona.

15 7,9 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-piri-  
do[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona, 100 ml de  
dioxano absoluto, 1,57 g de hidruro de sodio al 55%  
en aceite mineral y 5,1 g de cloruro de 2-pirrolidino  
etilo fueron hechos reaccionar y tratados de modo  
análogo al descrito en el Ejemplo 13. Punto de ebu-  
llición a 0,06 mm de Hg = 183-185°C, rendimiento: 72%  
20 de la teoría.

Ejemplo 17.

11-(2-dimetilaminoetil)-5,11-dihidro-5-metil-6H-piri-  
do[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona.

25 9,0 g de 5,11-dihidro-5-metil-6H-piri

do 2,3-benzodiazepin-6-ona fueron disueltos  
en caliente en 200 ml de xileno absoluto, fueron mez-  
clados con 2,1 g de hidruro de sodio al 50% en aceite  
5 mineral y calentados a reflujo durante 2 horas. Des-  
pués de ello se añadieron gota a gota 5,3 g de cloruro  
de 2-dimetilaminoetilo y se calentó a reflujo durante  
16 horas más. La mezcla de reacción enfriada fue re-  
partida entre éter y agua, la fase orgánica fue sepa-  
rada y extraída con ácido acético diluido. Luego la  
10 fase acuosa ácida fue alcalinizada con amoníaco acuoso  
concentrado y el aceite separado fue extraído con éter.  
Después de la evaporación del éter, el residuo fue des-  
tilado. Se obtuvieron 5,4 g de 11-(2-dimetilaminoetil-  
-5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido 2,3-benzodiazepin-6-ona de punto de ebullición a 0,006 mm =  
15 171-173°C.

Después de la cristalización y recris-  
talización en bencina se obtuvieron 3,2 g de sustan-  
cia, que fundía a 108-110°C.

20 ejemplo 18.

11-(2-dietilaminoetil)-5,11-dihidro-5-metil-6H-piri-  
do 2,3-benzodiazepin-6-ona

9,05 g de 5,11-dihidro-5-metil-6H-piri-  
do 2,3-benzodiazepin-6-ona fueron disueltos  
25 a 20°C en 90 ml de dimetilformamida, fueron mezclados

con 1,2 g de hidruro de sodio al 80% en aceite mineral y agitados a 60°C durante 45 minutos. Después de ello se añadieron gota a gota 6,55 ml de cloruro de 2-dietil aminoetilo y agitados durante 30 minutos a 120°C. Después de la concentración por evaporación en vacío, el residuo fue agitado con cloroformo-ácido acético diluido, la fase acuosa fue separada y alcalinizada con amoníaco concentrado. La base separada en forma de aceite fue recogida en cloroformo, el disolvente fue separado por destilación en vacío y el residuo oleoso fue destilado. Se obtuvieron 5,6 g (42,8% de la teoría) de 11-(2-dietilaminoetil)-5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona de punto de ebullición a 0,07 mm de Hg = 197-199°C.

5

10

15

Ejemplo 19.

11-(2-diisopropilaminoetil)-5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona.

20

4,52 g de 5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona, 45 ml de dimetilformamida, 0,75 g de hidruro de sodio al 80% en aceite mineral y 4,85 g de cloruro de 2-diisopropil aminoetilo fueron hechos reaccionar y tratados de modo análogo al descrito en el Ejemplo 18. Punto de ebullición a 0,07 mm de Hg = 196-199°C; rendimiento: 58% de la teoría.

25

Ejemplo 20.

11-(3-dimetilaminopropil)-5,11-dihidro-5-metil-6H-pi-  
rido/2,3-b/1,4/benzodiazepin-6-ona.

---

5 9,0 g de 5,11-dihidro-5-metil-6H-piri-  
do/2,3-b/1,4/benzodiazapin-6-ona, 200 ml de xi-  
leno absoluto, 2,1 g de hidruro de sodio al 50% en  
aceite mineral y 5,3 g de cloruro de 3-dimetilamino  
propilo fueron hechos reaccionar y tratados de modo  
análogo al descrito en el ejemplo 17. Punto de ebu-  
llición a 2,5 mm de Hg = 202-205°C. Punto de fusión:  
10 85,5-86,5°C (recristalizado en éter de petróleo). Ren-  
dimiento: 30% de la teoría.

Ejemplo 21.

15 11-(3-dietilaminopropil)-5,11-dihidro-5-metil-6H-piri-  
do/2,3-b/1,4/benzodiazepin-6-ona

---

20 5,0 g de 5,11-dihidro-5-metil-6H-piri-  
do/2,3-b/1,4/benzodiazepin-6-ona, 100 ml de xi-  
leno absoluto, 1,06 g de hidruro de sodio al 50% y  
3,0 g de cloruro de 3-dietilaminopropilo fueron he-  
chos reaccionar y tratados de modo análogo al descri-  
to en el ejemplo 17. Punto de ebullición a 0,2 mm de  
Hg = 212-214°C, rendimiento: 52% de la teoría.

Ejemplo 22.

25 11-(3-diisopropilaminopropil)-5,11-dihidro-5-metil-  
-6H-pirido/2,3-b/1,4/benzodiazepin-6-ona.

---

4,75 g de 5,11-dihidro-5-metil-6H-piridol[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona, 47 ml de dimetilformamida, 0,63 g de hidruro de sodio al 80% y 3,5 g de cloruro de 3-diisopropilaminopropilo fueron hechos reaccionar y tratados análogamente al modo descrito en el Ejemplo 18. Punto de ebullición a 0,1 mm de Hg = 217-220°C, rendimiento: 42% de la teoría.

Ejemplo 23.

11-(3-pirrolidinopropil)-5,11-dihidro-5-metil-6H-piridol[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona.

7,9 g de 5,11-dihidro-5-metil-6H-piridol[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona y 1,57 g de hidruro de sodio al 55% en aceite mineral fueron agitados a 80°C durante 45 minutos en 100 ml de dioxano absoluto. Después de esto se añadieron gota a gota 5,6 g de cloruro de 3-pirrolidinopropilo y se calentó a reflujo durante una hora. El disolvente fue separado por destilación en vacío y el residuo fue disuelto en una mezcla de éter y agua. El tratamiento ulterior se efectuó tal como se describe en el Ejemplo 17. Punto de fusión: 119-121°C. (en ciclohexano).

Rendimiento: 57% de la teoría.

Clorhidrato: A partir de la base con ácido clorhídrico etéreo en dioxano. Punto de fusión: 218-221°C (en isopropanol).

Ejemplo 24.

11-(3-piperidinopropil)-5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido-  
do[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona

5 7,9 g de 5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona, 100 ml de dioxano absoluto, 1,57 g de hidruro de sodio al 55% en aceite mineral y 6,15 g de cloruro de 3-piperidino-propilo fueron hechos reaccionar y tratados de modo análogo al descrito en el Ejemplo 23. Punto de ebullición  
10 a 0,06 mm de Hg = 198-200°C. Rendimiento: 62% de la teoría.

Ejemplo 25.

11-(3-hexametileniminopropil)-5,11-dihidro-5-metil-6H-  
-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona

15 7,9 g de 5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona, 100 ml de dioxano absoluto, 1,57 g de hidruro de sodio al 55% en aceite mineral y 6,8 g de cloruro de 3-hexametileniminopropilo fueron hechos reaccionar y tratados de modo análogo  
20 al descrito en el Ejemplo 23. Punto de ebullición a 0,06 mm de Hg = 195-198°C. Rendimiento: 54% de la teoría.

Ejemplo 26.

11-(3-dietilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido-  
do[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona

11,3 g (0,05 moles) de 6,11-dihidro-6-  
-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona  
fueron disueltos en 100 ml de dimetilformamida. Ba-  
jo nitrógeno se mezcló con 0,44 g (0,055 moles) de  
5 hidruro de litio y se agitó a 50°C durante 30 minu-  
tos. Se agregó gota a gota una disolución de 9,0 g  
(0,06 moles) de cloruro de 3-dietilaminopropilo en  
20 ml de dimetilformamida y se calentó durante 2 ho-  
ras a aproximadamente 100°C. Se separó el disolven-  
10 te por destilación en vacío, se mezcló el residuo  
con amoníaco y se extrajo con éter. El residuo del  
extracto en éter fue destilado. Se obtuvo la 11-(3-  
-dietilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-piri-  
do[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona de punto de  
15 ebullición a 0,13 mm de Hg = 197-198°C, con un ren-  
dimiento de 71% de la teoría.

Los nuevos compuestos de la fórmula ge-  
neral I pueden ser incorporados, para la administra-  
ción farmacéutica, en las formas de preparados far-  
20 macéuticos usuales, por ejemplo en tabletas, grageas,  
cápsulas de gelatina, zumos o aerosoles, sólo o con-  
juntamente con otros compuestos de la fórmula gene-  
ral I. La dosis individual para adultos es de 5 a  
5.000  $\gamma$ , preferiblemente de 50 a 500  $\gamma$ , la dosis  
25 diaria es de 0,015 mg 15 mg, y preferiblemente de

0,150 a 1,5 mg.

5

### REIVINDICACIONES

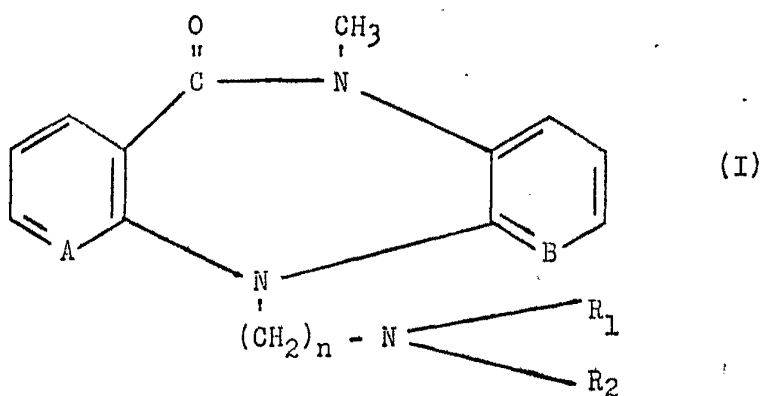
10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

14.- Procedimiento para la preparación de nuevas piriaobenzodiazepinonas de la fórmula general I,

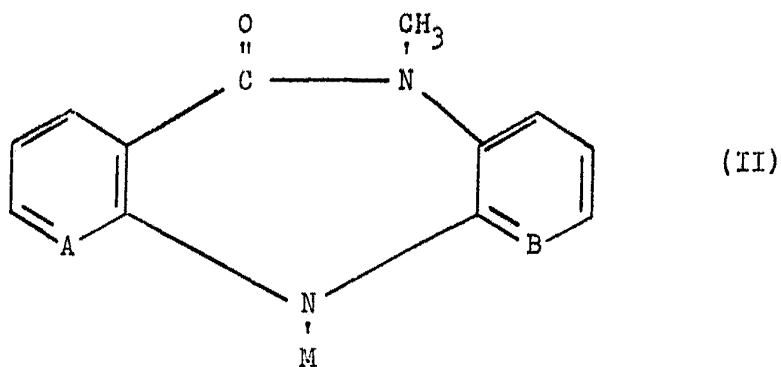
20



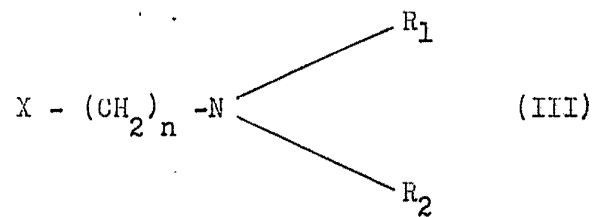
25

en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo

alcoholo recto o ramificado de 1 a 3 átomos de carbono  
 o el grupo bencilo;  $R_2$  significa un grupo alcoholo  
 recto o ramificado de 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo  
 representar  $R_1$  y  $R_2$  conjuntamente con el átomo de ni-  
 5 trógeno situado entre ellos también los grupos pirro-  
 lidino, piperidino o hexametilenoimino; n significa los  
 números 2 ó 3; y A significa un átomo de nitrógeno,  
 si B significa el grupo =CH-, ó B significa un átomo  
 de nitrógeno, si A significa el grupo =CH-, así como  
 10 de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, ca-  
 racterizado porque se hace reaccionar una sal de metal  
 alcalino de una piridobenzodiazepinona de la fórmula  
 general II,



en la que A y B son como arriba se han definido y M  
 significa un átomo de metal alcalino, con una amina de  
 la fórmula general III,



5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados arriba in-  
 dicados y  $X$  significa un componente éster capaz de reac-  
 cionar de un ácido orgánico fuerte o de un ácido inor-  
 gánico, en un disolvente orgánico inerte a temperaturas  
 entre 20 y 250°C; y, caso de que resulte un compuesto  
 10 de la fórmula general I en la que  $R_1$  significa el grupo  
 bencilo, éste se transforma en caso deseado a continua-  
 ción, por separación del grupo bencilo por hidrogenóli-  
 sis, en un compuesto de la fórmula general I en la que  
 $R_1$  tiene el significado de un átomo de hidrógeno y/o  
 15 un compuesto obtenido de la fórmula general I se trans-  
 forma en sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindica-  
 ción 1ª, caracterizado porque en calidad de disolvente  
 inerte se utilizan xileno, tolueno, dioxano, dimetil  
 formamida o acetona.

25 3ª.- Procedimiento según las reivindica-  
 ciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la sal de metal  
 alcalino de la fórmula general II es producida sólo po-  
 co tiempo antes de la reacción con una amina de la fór-  
 mula general III.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 3<sup>a</sup>, caracterizado porque la sal de metal alcalino de la fórmula II es producida en la mezcla de reacción por la acción de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidruro de sodio, hidruro de litio, metilato de potasio, hidruro de potasio, amida de sodio, sobre la correspondiente piridobenzodiazepinona de la fórmula general II en la que M representa un átomo de hidrógeno.

10 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la separación de un grupo bencilo por hidrogenólisis desde un compuesto de la fórmula general I, en la que R<sub>1</sub> significa el grupo bencilo, se efectúa por medio de hidrógeno activado catalíticamente a temperaturas entre 20 y 100°C y a una presión de hidrógeno entre 1 y 100 atmósferas.

15 6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 5<sup>a</sup>, caracterizado por la utilización de paladio sobre carbón activo.

20 7<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de nuevas piridobenzodiazepinonas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria  
que antecede y para los fines que se han especificado.

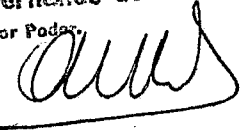
Esta Memoria consta de cuarenta y dos  
hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, - 8 OCT. 1975

P.A.

Fernando de Eizaburu  
Por Poderes



30-9-75

fb.

- 42 -