

- 8 OCT. 1975

P.- 60.938

Case 5/632 II

(Verf. c)

Div. II

441592

CO7D//AGIK

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

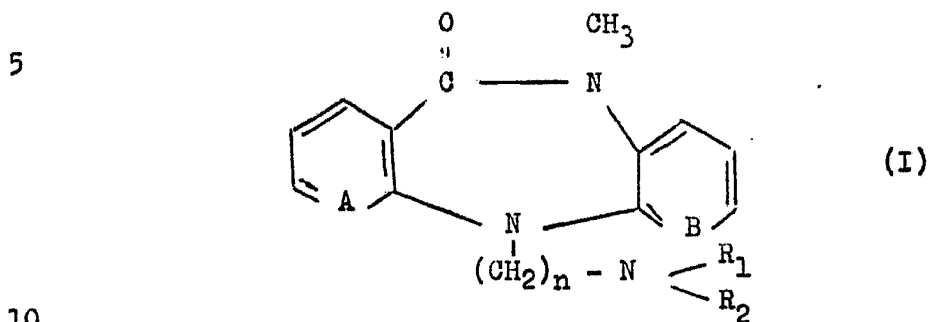
establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal
Alemana

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

23-9-75

- 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 alcoholo recto o ramificado de 1 a 3 átomos de carbono o el grupo bencilo;

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

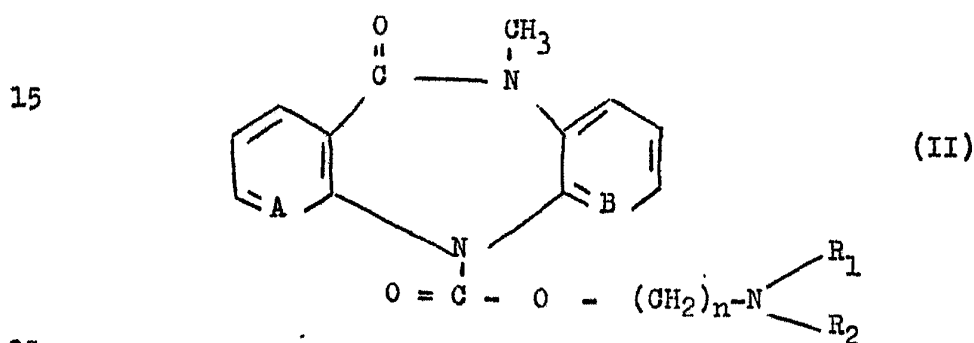
te con el átomo de nitrógeno situado entre ellos, también los grupos pirrolidino, piperidino o hexametileno;

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 descarboxilación térmica de una piridobenzodiazepinona de la fórmula general II



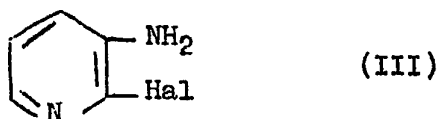
en la que A, B, R₁, R₂ y n son como arriba se han definido.

25 La descarboxilación se efectúa a temperaturas entre 150°C y 250°C, eventualmente en presencia de un

disolvente inerte tal como dietilenglicol, sulfolano, orto-diclorobenceno o tetraetilenglicol-dimetiléter.

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, ácido tartárico, ácido málico.

10 Los compuestos fundamentales de 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, se obtienen por reacción de una
15 2-halógeno-3-amino-piridina de la fórmula general III,



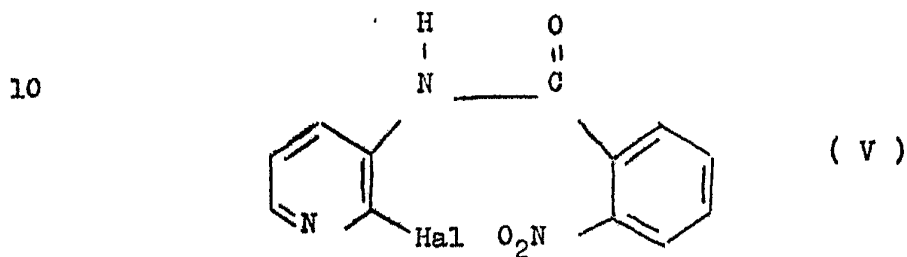
20

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

25



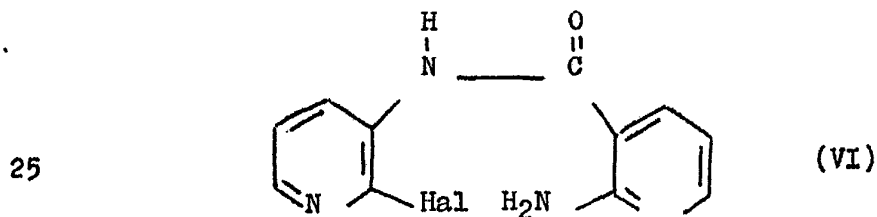
en un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno, en presencia de un agente fijador de hidrácidos halogenados, tal como por ejemplo un carbonato de metal alcalino, una trialcoholamina o piridina, a temperaturas que llegan hasta el punto de ebullición del disolvente. Resulta en primer término una amida de la fórmula general V,



15

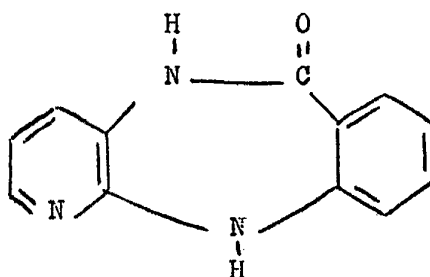
que es reducida con hidrógeno activado catalíticamente a una temperatura entre 20 y 100°C con un metal o con cloruro de estaño en presencia de un ácido inorgánico, siendo ciclizado a continuación el compuesto de la fórmula general VI, obtenido de este modo,

20



por calentamiento a una temperatura de 200°C o superior. La reducción del compuesto de la fórmula general V 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.

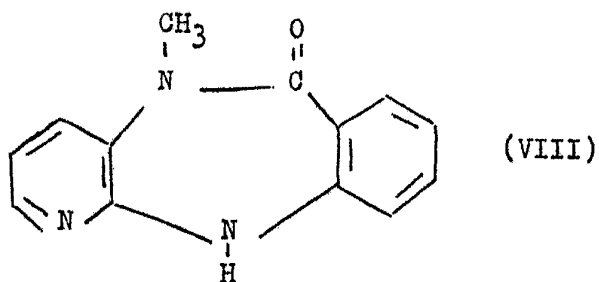
El cierre de anillo del compuesto de la fórmula general VI para formar la 5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona de la fórmula VII,



(VII)

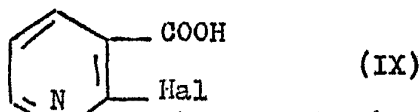
se efectúa eventualmente en presencia de un disolvente de alto punto de ebullición, tal como aceite de parafina o decalina, y eventualmente en presencia de un catalizador básico tal como carbonato de potasio o en presencia de polvo de cobre.

El compuesto de la fórmula VII es transformado en el correspondiente compuesto de partida de la fórmula VIII,

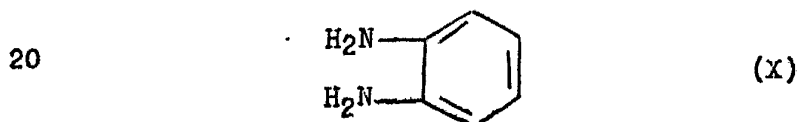


5 en la que M significa un átomo de hidrógeno, por trata-
 miento con yoduro de metilo en etanol caliente en pre-
 sencia de lejía de sosa. Véanse también las memorias de
 patente alemanas números 1.179.943 y 1.204.680.

10 Los compuestos fundamentales de las pirido
 benzodiazepinonas 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 co-
 mo compuestos de partida, pueden obtenerse por reacción
 de un ácido 2-halógeno-nicotínico de la fórmula general
 15 IX



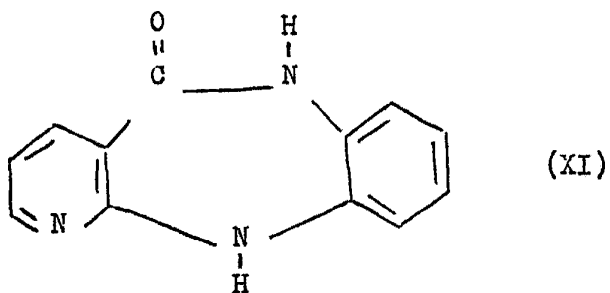
en la que Hal significa un átomo de halógeno, con la orto-
 fenilendiamina de la fórmula X,



20 a temperaturas por encima de 150°C, eventualmente en pre-
 sencia de un disolvente inerte de alto punto de ebullición,
 tal como tetrahidronaftaleno, diclorobenceno o tricloroben-
 25 ceno o glicol y un gas inerte, resultando en primer térmi-

no la 6,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona de la fórmula XI,

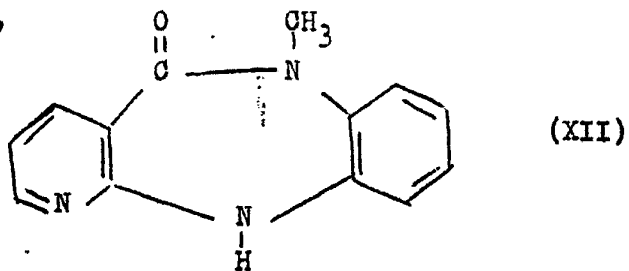
5



10

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 XII,

15



20

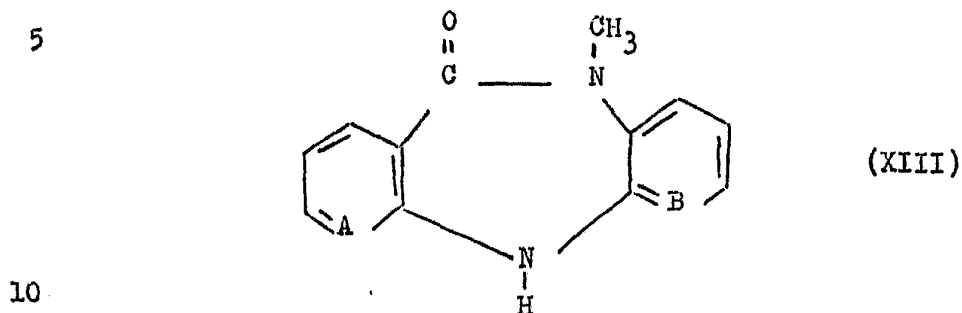
en la que M significa un átomo de hidrógeno (véanse también las memorias de patente alemanas números 1.238.479 y 1251.767).

25

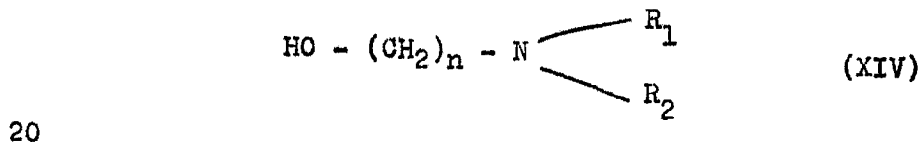
Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados, a partir de las piridobenzo-

diazepinonas de las fórmulas generales VIII y XII, abar-
cadas por la fórmula XIII, del siguiente modo:

Una piridobenzodiazepinona de la fórmula general XIII,



en la que A y B son como arriba se han definido, es he-
cha reaccionar con fosgeno en tolueno o dietilcetona a
temperaturas entre 50 y 110°C; a continuación el cloruro
de ácido carboxílico resultante es llevado a reacción con
un aminoalcohol de la fórmula general XIV,



en la que R_1 , R_2 y n tienen los significados arriba indi-
cados, en un disolvente orgánico inerte a temperaturas en-
tre 100 y 150°C.

Las piridobenzodiazepinonas de la fórmula
general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, cons

tituyen un nuevo tipo de agentes terapéuticos contra el asma bronquial y poseen ventajas decisivas frente a los agentes β -miméticos empleados usualmente en esta indicación, toda vez que les faltan los efectos secundarios de los agentes β -miméticos que acrecientan el ritmo cardíaco. En el caso de los agentes β -miméticos, 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 excesiva pueden dar lugar a una grave complicación (por ejemplo a necrosis del músculo cardíaco).

A diferencia de los agentes β -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 respiratorias.

A modo de ejemplo se investigaron las sustancias:

A = Clorhidrato de 11-(3-dietilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido [2,3-b] [1,5] benzodiazepin-5-ona;

B = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(2-dimetilaminoetil)-6-metil-5H-pirido [2,3-b] [1,5] benzodiazepin-5-ona;

- C = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11(3-dimetilaminopropil)-6-metil-5H-pirido $\overline{2,3-b}/\overline{1,5}$ benzodiazepin-5-ona;
- 5 D = 6,11-dihidro-6-metil-11-(3-metilaminopropil)-5H-pirido $\overline{2,3-b}/\overline{1,5}$ benzodiazepin-5-ona;
- E = Clorhidrato de 11-(3-etilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido $\overline{2,3-b}/\overline{1,5}$ benzodiazepin-5-ona;
- F = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(3-isopropilaminopropil)-6-metil-5H-pirido $\overline{2,3-b}/\overline{1,5}$ benzodiazepin-5-ona;
- 10 G = Clorhidrato de 11-(2-dietilaminoetil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido $\overline{2,3-b}/\overline{1,5}$ benzodiazepin-5-ona,
- H = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(3-di-n-propilaminopropil)-6-metil-5H-pirido $\overline{2,3-b}/\overline{1,5}$ benzodiazepin-5-ona,
- 15 I = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(2-diisopropilaminoetil)-6-metil-5H-pirido $\overline{2,3-b}/\overline{1,5}$ benzodiazepin-5-ona,
- J = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(3-diisopropilaminopropil)-6-metil-5H-pirido $\overline{2,3-b}/\overline{1,5}$ benzodiazepin-5-ona,
- 20 K = Clorhidrato de 11- $\overline{3}$ -(N-etil-N-isopropilamino)-propil-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido $\overline{2,3-b}/\overline{1,5}$ benzodiazepin-5-ona,
- 25 L = Clorhidrato de 6,11-dihidro-6-metil-11-(3-pirrolidino-

- propil)-5H-pirido $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepin-5-ona,
- M = Clorhidrato de 6,11-dihidro-6-metil-11-(3-piperidinopropil)-5H-pirido $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepin-5-ona,
- 5 N = Clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(3-hexametileniminopropil)-6-metil-5H-pirido $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepin-5-ona,
- O = Clorhidrato de 6,11-dihidro-6-metil-11-(2-pirrolidinoetil)-5H-pirido $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepin-5-ona,
- 10 P = Clorhidrato de 11-(2-dietilaminoetil)-5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,4}$ benzodiazepin-6-ona,
- Q = Clorhidrato de 5,11-dihidro-11-(2-diisopropilaminoetil)-5-metil-6H-pirido $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,4}$ benzodiazepin-6-ona,
- 15 R = 5,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropil)-5-metil-6H-pirido $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,4}$ - benzodiazepin-6-ona,
- S = Clorhidrato de 5,11-dihidro-11(3-dietilaminopropil)-5-metil-6H-pirido $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,4}$ benzodiazepin-6-ona,
- 20 T = Clorhidrato de 5,11-dihidro-11-(3-diisopropilaminopropil)-5-metil-6H-pirido $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,4}$ benzodiazepin-6-ona,
- U = Clorhidrato de 5,11-dihidro-5-metil-11-(3-pirrolidinopropil)-6H-pirido $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,4}$ benzodiazepin-6-ona,
- 25 V = Clorhidrato de 5,11-dihidro-5-metil-11-(3-piperidi-

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

5 en cuanto a su efecto broncolítico en un cobaya narcoti-
zado, 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 lo
fueron también en cuanto a su efecto secretolítico, y a
10 este respecto fueron comparados con el agente broncolíti-
co conocido Meta-protereno1 o bien orciprenalin = alcohol
3,5-dihidroxi- α -isopropilamino-metil-bencílico (sulfa-
to).

Metodología

15 El efecto antiasmático fue ensayado como anta-
gonismo frente al broncoespasmo del cobaya narcotizado,
provocado por la administración por vía intravenosa de
20 μ /kg de acetilcolina, en la disposición de ensayo de
acuerdo con KONZETT y ROSSLER después de administración
por vía intravenosa. A partir de la debilitación porcen-
tual máxima promediada del broncoespasmo, lograda con las
diferentes dosis, se determinó por extrapolación gráfica
una DE₅₀.

25 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 vehículos sirvieron 0,1 ml de una solución al 0,9% de sal común/10 g de animal. A partir del porcentaje de los animales 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 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.

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 PUSCHMANN, S.: Arzneim. Forsch. 21, 1045 (1971), en cobayas machos con un peso corporal de 450 - 550 g, que habían sido narcotizados mediante administración intraperitoneal de una solución al 25% de uretano (1,0 g/kg). Las sustancias fueron administradas en las dosificaciones 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 la sustancia en comparación con un valor en vacío durante 2 horas.

Los resultados de ensayo encontrados en tales casos están contenidos en las siguientes Tablas 1 hasta 3. La Tabla 1 contiene los valores del efecto 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 narcotizado después de administración por vía intravenosa, y la Tabla 3 contiene los valores de la variación porcentual, dependiente de la dosis, de la cantidad de secreción 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.

Sustancia	DE ₅₀ frente al broncoespasmo con acetilcolina γ/kg i.v.	Duración promedio del efecto en el margen de DE ₅₀ en minutos	DL ₅₀ en un ratón después de administración i.v.	
			mg/kg	Límite de confianza con 95% de probabilidad
A	31	> 130	62,3	58,1 - 66,8

../..

Tabla 1 (Continuación)

	Sustancia	DE ₅₀ frente al broncoespasmo con ace- tyl/kg i.v.	Duración promediada del efecto en el margen de DE ₅₀ en minutos	DL ₅₀ en un ratón después de administración i.v.	
				mg/kg	Límite de confianza con 95% de probabilidad
5	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
10	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
15	J	16,5	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
	N	64	>50	12,7	11,4 - 14,1
20	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		
25	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
		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

5

10

15

20

Sustancia	Margen de dosis ensayado µ/kg i.v.	Tipo de la reacción [±]	"DE ₁₀ " ⁺⁺ µ/kg	"DE ₂₅ " ⁺⁺ µ/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
	0,45 - 8	±	0,7	2,2

+) - = Disminución del ritmo cardíaco

+ = Aumento del ritmo cardíaco

25

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

Tabla 3

Sustancia	Dosis µ/kg	∅ Variación porcentual de la cantidad de secreción
A	5	+ 114
	0,5	+ 80
K	0,5	+ 113
J	0,5	+ 108

5

10

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.

15

20

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.

25

Mientras que, tal como puede verse en la Ta-

bla 2, la Orciprenalina, ya en una dosificación muy baja, ejerce como agente β -mimético típico un efecto cronótrofo 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-pirido/2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona

a) 20,0 g de 6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona fueron disueltos en 170 ml de dietilcetona y 11 ml de piridina a 40°C. En el espacio de 15 minutos se añadieron gota a gota 100 ml de una solución de fosgeno al 20% en tolueno y se calentó durante 2 horas a 60°C, durante 2 horas a 80°C y durante una hora a 110°C. Después del enfriamiento a la temperatura

ambiente se añadieron 200 ml de agua. Se filtró, se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se separó el disolvente por destilación hasta dejar aproximadamente 50 ml. Después del enfriamiento se filtró con succión y se lavó con dietilcetona fría. Se obtuvieron 15,5 g de 11-cloroformil-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona de punto de fusión 184-186°C.

b) 8,8 g de este compuesto cloroformílico fueron puestos en ebullición durante 4 horas con 12 g de 3-dietilamino-propanol-1 en 88 ml de clorobenceno. La solución enfriada fue lavada con una solución acuosa de bicarbonato y luego fue extraída con ácido clorhídrico acuoso diluido. La solución en ácido clorhídrico fue alcalinizada con bicarbonato y la base fue extraída con cloroformo. La solución en cloroformo tratada con carbón activo y sulfato de sodio fue concentrada por evaporación en vacío. El residuo fue recristalizado en una mezcla de una parte de acetato de etilo y 10 partes de ciclohexano. Se obtuvieron 8,2 g de éster (3-dietilaminopropílico) de ácido 6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-11-carboxílico de punto de fusión 92-93°C.

c) 3,0 g de este éster básico fueron calentados durante una hora en un baño de aceite a 220°C.

El desprendimiento de CO₂ que comenzaba a aproximadamente 180°C estaba terminado después de alrededor de 1 hora. Después del enfriamiento a aproximadamente 100°C se añadieron 32 ml de dioxano y la solución se mezcló con 0,66 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado. Después de reposar durante varias horas se separó por cristalización a partir de esta solución el clorhidrato de la 11-(3-dietilaminopropil)-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona con un rendimiento de 82% de la teoría. Este fundía a 205-208°C después de la recristalización en isopropanol. El mismo compuesto pudo obtenerse aproximadamente con el mismo rendimiento, cuando la descarboxilación se llevó a cabo en dietilenglicol, sulfolano, orto-diclorobenceno o tetraetilenglicol-dimetiléter.

Ejemplo 2

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

2,7 g de éster (2-dimetilaminoetílico) de ácido 5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-11-carboxílico de punto de fusión 65-70°C (obtenido por esterificación de la 11-cloroformil-5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona de punto de fusión 166-168°C con 2-dimetilaminoetanol análogamente al Ejemplo 1b), fueron descarboxilados tal como

se describe en el Ejemplo 1e. Se obtuvo la sustancia de punto de fusión 108,5-111°C con un rendimiento de 58% de la teoría.

Ejemplo 3

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

 3,2 g de éster (3-dimetilaminopropílico)
de ácido 5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]
benzodiazepin-6-on-11-carboxílico de punto de fusión
10 92-94°C fueron descarboxilados tal como se describe en
el Ejemplo 1c. Se obtuvo la sustancia de punto de fu-
sión 84-86°C con un rendimiento de 54% de la teoría.

 Los nuevos compuestos de la fórmula ge-
neral I pueden ser incorporados, para la administración
15 farmacéutica, en las formas de preparados farmacéuticos
usuales, por ejemplo en tabletas, grageas, cápsulas de
gelatina, zumos o aerosoles, sólo o conjuntamente con
otros compuestos de la fórmula general I. La dosis indi-
vidual para adultos es de 5 a 5.000 μ , preferiblemente
20 de 50 a 500 μ , la dosis diaria es de 0,015 mg hasta 15
mg, y preferiblemente de 0,150 a 1,5 mg.

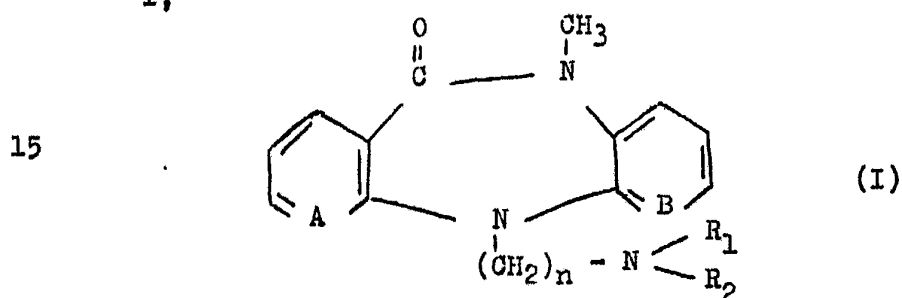
 La presente solicitud, que corresponde a
la presentada en República Federal Alemana, el 22 de Ma-
yo de 1974, bajo el número P 24 24 811.1, se acoge a los
25 beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Pro

piedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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

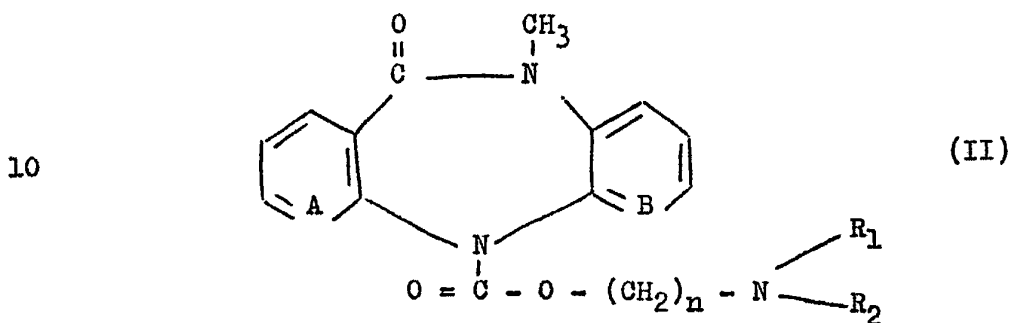
10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas piridobenzodiazepinonas de la fórmula general I,



20 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 nitrógeno situado entre ellos también los grupos pirrolidino, piperidino o hexametenimino; n significa los números

25

2 o 3; y A significa un átomo de nitrógeno, si B signi-
 fica el grupo =CH- ó B significa un átomo de nitrógeno,
 si A significa el grupo =CH-, así como de sus sales con
 ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se
 5 somete a descarboxilación térmica a una piridobenzodia-
 zepinona de la fórmula general II,



15 en la que A, B, R₁, R₂ y n son como arriba se han defini-
 do, a temperaturas entre 150 y 250°C, eventualmente en
 presencia de un disolvente inerte y en caso deseado un
 compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma
 en sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

20 2^a.- 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.

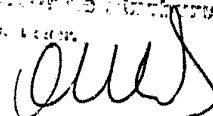
Esta Memoria consta de veinticinco hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 8 Oct. 1975

P.A.

Gregorio Banchero
P.A. 1975



23-9-75

PBG.

- 25 -