

URZĄD PATENTOWY



Cyd 24/60

BIBLIOTEKA
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47582

Kl. 12 o, 25
Kl. internat. C 07 f

S A N D O Z A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych

Patent trwa od dnia 8 listopada 1961 r.

Pierwszeństwo: 9 listopada 1960 r. dla zastrz. 1

13 grudnia 1960 r. dla zastrz. 2

31 stycznia 1961 r. dla zastrz. 3

(Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych nienasyconych pochodnych dwubenzocykloheptanu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, a jeden z podstawników X i Y — wodór, natomiast drugi z nich wraz z R_2 tworzy łańcuch alkilenowy, zawierający 2—4 atomów węgla, tak że atom azotu jest członem pięcio — lub sześcioczłonowego związku heterocyklicznego, natomiast Z oznacza grupę $—CH=CH—$ lub $—CH_2—CH_2—$ oraz ich soli i połączeń czwartorzędowych.

Według wynalazku wytwarza się nowe związki przez reakcję nienasyconego dwubenzocykloheptan-5-onu o ogólnym wzorze 2, w którym Z posiada wyżej podane znaczenie, ze związkiem metaloorganicznym o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , X i Y posiadają wyżej poda-

ne znaczenie, Me oznacza dwuwartościowy metal, natomiast Hal — chlor, brom lub jod, produkt reakcji hydrolizuje się do pochodnej 5-hydroksylowej o wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , X , Y i Z posiadają wyżej podane znaczenie, którą traktuje środkami odszczepiającymi wodę i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w odpowiednie sole lub związki czwartorzędowe.

Znane są pochodne dwubenzocykloheptadienu lub dwubenzocykloheptatrienu zawierające w położeniu 5 zasadową resztę o otwartym łańcuchu taką jak na przykład resztę dwumetyloaminopropylidenową lub N-alkilopiperdyldenową (4). Wytwarza się je w sposób analogiczny przez reakcję Grignarda dwubenzocykloheptatrien-5-onu, lub dwubenzocyklohepta [1,4] dien-5-onu z odpowiednimi zasa-

dowymi związkami chlorowcowymi, hydrolizie i odszczepienie wody.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki odróżniają się od dotychczas znanych pochodnych dwubenzocykloheptanu tym, że zawierają w położeniu 5 nienasyconego dwubenzocykloheptanu resztę 1-alkilopiperydyloalkilidenową, lub 1-alkilopirolidyloalkilidenową, taką jak na przykład 1-metylopiperydylo-(2)-etylidenową, 1 - izopropylpiperydylo-(2)-etylidenową, 1-metylopirolidylo-(2)-etylidenową, 1-metylopiperydylo-(3)-metylenową, 1-izopropylpiperydylo-(3)-metylenową, 1-metylopirolidylo-(3)-metylenową, 1-etylopirolidylo-(3)-metylenową albo resztę 1-izopropylpirolidylo-(3)-metylenową.

Sposób według wynalazku przeprowadza się jak następuje: stop miedziowo-magnezowy Glimana zanurzony w bezwodnym czterohydrofuranie zadaje się roztworem chlorku 1-metylopiperydylo-(2)-etylowego lub chlorku 1-metylopirolidylo-(3)-metylowego w czterohydrofuranie. Wytwarzanie związku Grignarda przyspiesza się przez dodanie odrobiny bromku etylenu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia przez dalsze 36—60 minut. Zamiast stopu miedziowo-magnezowego można stosować również wióry magnezowe, traktowane korzystnie uprzednio parami jodu.

Tak przygotowany roztwór Grignard'a zadaje się następnie związkiem o wzorze 2, na przykład dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dien-5-onem lub dwubenzo [a, e] cykloheptatrien-5-onem, a mieszaninę w celu zakończenia reakcji ogrzewa przez pewien czas. Następnie mieszaninę reakcyjną hydrolizuje się na zimno za pomocą wodnego roztworu chlorku amonowego i ekstrahuje nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem, zwłaszcza chloroformem. Wytworzoną jako produkt pośredni 5-hydroksy — pochodną o wzorze 4 można ewentualnie oczyszczać przez krystalizację, za pomocą nieorganicznych lub organicznych kwasów przeprowadzić w odpowiednie sole, albo też dalej przeobrazić.

Odszczepienie wody prowadzi się na przykład przez ogrzewanie rozpuszczonej w lodowatym kwasie octowym substancji ze stężonym kwasem solnym. Odszczepienie to można również prowadzić za pomocą innych odczynników na przykład tlenochlorku fosforu, chlorku tionylu lub chlorku cynku. Produkt końcowy oddziela się znanymi metodami i oczyszcza i ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami i w związki czwartorzędowe.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe nienasycone pochodne dwubenzocykloheptanu są w temperaturze pokojowej związkami oleistymi lub krystalicznymi. Mają one charakter zasadowy i tworzą z nieorganicznymi i organicznymi kwasami w temperaturze pokojowej trwałe, krystaliczne sole. Sole takie tworzą się z kwasami nieorganicznymi, takimi jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, jodowodorowy, kwas siarkowy lub organicznymi kwasami takimi jak kwas octowy, jabłkowy, szczawiowy, fumarowy, maleinowy, winowy, naftaleno-1,5-dwusulfonowy. Jako czynniki powodujące wytwarzanie związków czwartorzędowych stosować można na przykład niższe alifatyczne haloidki alkilowe lub siarczany alkilowe, takie jak jodek metylu, bromek etylu albo siarczan dwumetylowy.

Wytworzone sposobem według wynalazku nienasycone pochodne dwubenzocykloheptanu mogą ze względu na ich doskonałe właściwości farmakodynamiczne być stosowane jako leki. Wyróżniają się one różnorodnym działaniem na system nerwowy. Stwierdzono ich działanie hamujące wobec histaminy, wzmagające narkozę, adrenolityczne, antycholinergistyczne, uspokajające, przeciwgorączkowe, antyemetyczne, działające hamująco wobec serotoniny i hypotermiczne, przy czym działanie to może być różne w zależności od struktury zasadowego łańcucha bocznego. Z tych względów związki te mogą znaleźć zastosowanie w terapii jako neuplegica i jako antyalergica (związki przeciwhistaminowe). Nowe związki służą również jako produkty pośrednie w produkcji leków.

W niżej podanych przykładach, które objaśniają sposób przeprowadzania wynalazku, nie ograniczając jego zakresu, podano wszystkie temperatury w stopniach Celsjusza. Temperatury te nie są korygowane.

Przykład I 5 - {2' - [1''-metylopiperydylo-(2'') - etylideno] - dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dien.

a) 2,8 g aktywowanego stopu miedziowo-magnezowego (według Glimana) pokrywa się warstwą z 15 ml czterohydrofuranu i zadaje 0,4 ml bromku etylenu. Z chwilą rozpoczęcia reakcji wkrapla się roztwór 16,2 g chlorku 1-metylopiperydylo-(2)-etylowego rozpuszczonego w 20 ml czterohydrofuranu. Wkraplanie tego roztworu prowadzi się w ciągu 20 minut. Po dwugodzinnym ogrzewaniu do wrzenia pod chłodnicą zwrotną dodaje się w temperaturze 50° roztwór 10,4 g dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4]

dien-5-onu (Temperatura topnienia 34—35°) rozpuszczonego w 10 ml czterohydrofuranu. Następnie ogrzewa się mieszaninę ponownie do wrzenia 1 godzinę. Ochłodzony roztwór wlewa się następnie do 300 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego. Całość odsąca się w celu usunięcia zanieczyszczeń metalicznych, wytrząsa przesącz trzykrotnie z chloroformem, suszy połączone wyciągi eterowe nad węglanem potasowym i zagęszcza. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 200 ml eteru naftowego, odsąca od płatków o charakterze żywicy, przesącz zagęszcza i oziębia do —20°. Po dłuższym stanie krystalizuje ze stężonego roztworu 5-hydroksy-5-{2' - [1''-metylopiperydylo-(2'')] - etylo} - dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dien, o temperaturze topnienia 116—118°.

b) Wytworzony związek rozpuszcza się w 100 ml lodowatego kwasu octowego i 40 ml stężonego kwasu solnego, a następnie ogrzewa 1 godzinę do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Roztwór zagęszcza się pod próżnią, pozostałość rozpuszcza w wodzie, roztwór wodny alkalizuje za pomocą wodnego roztworu ługu potasowego i ekstrahuje eterem. Wysuszony nad węglanem potasowym wyciąg eterowy uwalnia się za pomocą destylacji od rozpuszczalnika i pozostały olej destyluje przy ciśnieniu 0,01 mm słupa rtęci, przy czym w temperaturze łaźni powietrznej 180—200° przechodzi 5-{2' - [1''-metylopiperydylo-(2'')] - etylideno} - dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dien.

Bromowoderek: Roztwór zasady w metanolu zadaje się tak dużą ilością wodnego roztworu kwasu bromowodorowego, aż osiągnie się odczyn kwaśny wobec czerwieni kongu. Po zagęszczeniu roztworu rozpuszcza się pozostałość w acetonie i zadaje ten roztwór powoli eterem. Krystalizuje bromowoderek 5-{2' - [1''-metylopiperydylo-(2'')] - etylideno} - dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dienu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i eteru substancja ta topnieje w temperaturze 189—190° (rozkład).

Jodometylan wytwarza się przez zadaną rozpuszczonej w absolutnym etanolu zasady obliczoną ilość jodku metylu. Temperatura topnienia tego związku wykrysztalizowanego z metanolu wynosi 228—230° (rozkład).

Przykład II 5-{[1'-metylo-piperydylo-(3')] - metyleno} - dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dien.

a) 2,8 g aktywowanego stopu miedziowo-magnezowego (według Glimana) pokrywa się warstwą 15 ml czterohydrofuranu, następnie zadaje się 0,5 ml bromku etylenu. Z chwilą gdy re-

akcja przebiega energicznie, wkrapla się roztwór 14,8 g chlorku 1-metylo-piperydylo-(3)-metylowego, rozpuszczonego w 20 ml czterohydrofuranu. Po półgodzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną wkrapla się w temperaturze 60° roztwór 10,4 g dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dien-5-onu (temperatura topnienia 34—35°) w 10 ml czterohydrofuranu, a następnie ogrzewa dalej dwie godziny pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzony roztwór wlewa się do 300 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego, rozpuszcza w chloroformie, odsąca od zanieczyszczeń metalicznych i przesącz wytrząsa z chloroformem. Po osuszeniu wyciągu eterowego nad siarczanem magnezowym i odparowaniu rozpuszczalnika przekrystalizowuje się surowy 5-hydroksy-5-{[1' - metylo-piperydylo - (3')] - metylo} - dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dien z etanolu. Temperatura topnienia 160—161°.

b) Wytworzony związek ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 100 ml kwasu octowego lodowatego i 50 ml stężonego kwasu solnego w ciągu 90 minut. Roztwór zagęszcza się następnie pod próżnią, a pozostałość rozpuszcza w wodzie. Po ochłodzeniu krystalizuje wodzian chlorowodoru 5-{[1' - metylo-piperydylo-(3')] - metyleno} - dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dienu. Związek ten przekrystalizowuje się z wody i acetonu. Temperatura topnienia 140—145°, przy równoczesnym wydzieleniu wody krystalizacyjnej.

Przykład III 5-{2'-[1''-metylo-piperydylo-(2'')] - etylideno} - dwubenzo [a, e] cykloheptatrien.

2,8 g aktywowanego stopu miedziowo-magnezowego (według Glimana) pokrywa się warstwą 15 ml czterohydrofuranu i zadaje 0,4 ml bromku etylenu. Z chwilą gdy reakcja zaczyna przebiegać, dodaje się kroplami roztwór 16,2 g chlorku 1-metylopiperydylo-(2)-etylowego rozpuszczonego w 20 ml czterohydrofuranu. Roztwór ten wkrapla się w ciągu 20 minut. Po 2 godzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną dodaje się w temperaturze 30° porcjami 10,3 g dwubenzo [a, e] cykloheptatrien-5-onu, o temperaturze topnienia 89—90°, po czym ogrzewa 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzony roztwór wlewa się do 300 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego, miesza się z chloroformem, odsąca od zanieczyszczeń metalicznych, a przesącz trzykrotnie ekstrahuje chloroformem. Po osuszeniu połączonych wyciągów eterowych nad węglanem potasowym i odparowaniu chloroformu rozciera się pozostałość

heksanem. Nierozpuszczone brązowe płatki odsąca przez węgiel zwierzący i przesącz zagęszcza. Pozostały gęsty olej ogrzewa się z 125 ml kwasu octowego lodowatego i 50 ml stężonego kwasu solnego 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Roztwór odparowuje się następnie pod próżnią, pozostałość rozpuszcza w wodzie, roztwór wodny alkalinizuje za pomocą ługu sodowego i wydzieloną substancję rozpuszcza w eterze. Osuszony nad węglanem potasowym wyciąg eterowy uwalnia się od rozpuszczalnika przez destylację, a pozostały olej rozpuszcza w etanolu. Etanolowy roztwór zadaje się obliczoną ilością kwasu fumarowego. Po dodaniu eteru krystalizuje kwaśny fumaran 5-{2' - [1'' - metylo - piperidylo - (2'')] - etylideno} - dwubenzo [a, e] cykloheptatrienu. Po przekrystalizowaniu z metanolu topnieje on w temperaturze 188—190° (rozkład).

Bromowodorek topnieje po przekrystalizowaniu z metanolu w temperaturze 187—190° (rozkład).

Przykład IV 5 - {[1' - metylo - piperidylo - (3'')] - metyleno} - dwubenzo [a, e] cykloheptatrien.

a) W analogiczny sposób jak w przykładzie II wytwarza się związek Grignard'a z 2,8 g stopu miedziowo-magnezowego i 14,8 g chlorku 1-metylopiperydylo-(3)-metylowego rozpuszczonego w 15 ml czterohydrofuranu. Związek Grignard'a zadaje się następnie w temperaturze 30° porcjami 10,3 g dwubenzo [a, e] cykloheptatrien-5-onu (temperatura topnienia 89—90°) i ogrzewa 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do 300 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego, rozcieńcza chloroformem, odsąca od zanieczyszczeń metalicznych i trzykrotnie wytrząsa z chloroformem. Po osuszeniu połączonych wyciągów eterowych nad węglanem potasowym i odparowaniu chloroformu pozostałość przekrystalizowuje się z acetonu, 5-hydroksy-5-{[1'-metylo-piperidylo-(3'')] metylo} - dwubenzo [a, e] cykloheptatrien topnieje w temperaturze 144—145°.

b) 13 g tego związku ogrzewa się z 125 ml kwasu octowego lodowatego i 50 ml stężonego kwasu siarkowego 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Roztwór odparowuje się następnie pod próżnią, a pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu i eteru. Po ponownym przekrystalizowaniu z acetonu lub mieszaniny acetonu i eteru chlorowodorek 5 - {[1' - metylo-piperidylo - (3'')] - metyleno} - dwubenzo [a, e] cykloheptatrienu topnieje w temperaturze 237—

239° (rozkład). Z wody krystalizuje chlorowodorek wraz z wodą krystalizacyjną.

Zasada wytworzona z chlorowodoru przez wytrząsanie z chloroformem i ługiem sodowym krystalizuje z heksanu lub acetonu w postaci graniastosłupów, o temperaturze topnienia 117—119°.

Przykład V 5-{2' - [1'' - metylo - pirolidylo - (2'')] - etylideno} - dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dien.

a) 1,3 g aktywowanych jodem wiorów magnezowych pokrywa się warstwą 5 ml absolutnego czterohydrofuranu i zadaje 0,2 ml bromku etylenu. Z chwilą, gdy reakcja przebiega intensywnie, wkrapla się 8,5 g chlorku 1-metylopirolidylo-(2)-etylowego w 10 ml czterohydrofuranu. Po 1½ godzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną wkrapla się w temperaturze 50—60° roztwór 10,4 g dwubenzo [a, d] cyklohepta-[1,4] dien-5-onu, o temperaturze topnienia 34—35°, rozpuszczonych w 10 ml czterohydrofuranu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się dalej w ciągu 1½ godziny pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzony roztwór wlewa się następnie do 150 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego i wytrząsa z chloroformem. Po osuszeniu rozpuszczalnika przekrystalizowuje się pozostałość z acetonu, przy czym uzyskuje się 5-hydroksy-5-{2'-[1''-metylo - pirolidylo - (2'')] - etylo} - dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dien, w postaci drobnych igieł, o temperaturze topnienia 115—117°.

b) 9,4 g tego związku ogrzewa się z 100 ml lodowatego kwasu octowego i 40 ml stężonego kwasu solnego 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Roztwór odparowuje się następnie pod próżnią, pozostałość rozpuszcza w wodzie, roztwór alkalinizuje, a wytrącony produkt rozpuszcza w eterze. Po osuszeniu roztworu eterowego nad węglanem potasowym i odparowaniu eteru, rozpuszcza się pozostały olej w metanolu, roztwór traktuje obliczoną ilością kwasu bromowodorowego i odparowuje pod próżnią. Pozostałość, którą stanowi bromowodorek 5-{2'-[1''-metylo-pirolidylo - (2'')] - etylideno} - dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dienu przekrystalizowuje się z acetonu. Temperatura topnienia 151—153° (rozkład).

Przykład VI 5-{2'-[1''-metylo-pirolidylo-(2'')] - etylideno} - dwubenzo [a, e] cykloheptatrien.

a) W sposób analogiczny jak to opisano w przykładzie V otrzymuje się z 8,9 g chlorku 1-metylopirolidylo-(2)-etylowego i 10,3 g dwubenzo [a, e] cykloheptatrien-5-onu (temperatura

topnienia 89—90°) 5-hydrokcy-5-(2'-[1''-metylo-pirolidyl - (2'')]-etylo)-dwubenzo [a, e] cykloheptatrien. Związek ten po przekrystalizowaniu z acetonu, topnieje w temperaturze 129—131°.

b) Odszczepienie wody z pochodnej 5-hydroksylowej wykonuje się również w taki sam sposób, jak to opisano w przykładzie V. Bromowodorek 5-(2'-[1''-metylo-pirolidyl - (2'')]-etylideno) - dwubenzo [a, e] cykloheptatrienu topnieje po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i acetonu w temperaturze 164—166° (rozkład).

Przykład VII 5-{[1' - metylo-pirolidyl - (3')] - metyleno} - dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dien.

a) 1,7 g aktywowanych jodem wiorów magnezu pokrywa się warstwą z 5 ml absolutnego czterohydrofuranu i zadaje 0,2 ml bromku etylenu. Z chwilą, gdy reakcja się rozpocznie, wkrapla się roztwór 10,7 g chlorku 1-metylopirolidyl - (3)-metylowego w 15 ml czterohydrofuranu. Po ogrzewaniu 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną wkrapla się w temperaturze 40° roztwór 13,5 g dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dienu - 5-onu w 15 ml czterohydrofuranu. Całość ogrzewa się następnie ponownie w ciągu 2 godzin do wrzenia. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do 150 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego, po czym wytrząsa wielokrotnie z eterem, połączone wyciągi eterowe suszy nad siarczanem sodowym i roztwór zagęszcza. Pozostałość przekrystalizowuje się z acetonu, przy czym uzyskuje się 5-hydrokcy-5-{[1'-metylo - pirolidyl - (3')] - metylo} - dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dien o temperaturze topnienia 134—135°.

b) 12 g otrzymanego w punkcie a) związku ogrzewa się z 100 ml kwasu octowego lodowatego i 40 ml stężonego kwasu solnego pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Roztwór odparowuje się następnie pod próżnią, pozostałość rozpuszcza w wodzie, roztwór wodny alkalizuje, a wydzieloną substancję rozpuszcza w eterze. Po osuszeniu nad węglanem potasowym i odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się pozostały olej w 30 ml etanolu, a roztwór zadaje 2,2 g kwasu fumarowego. Całość rozpuszcza się przez krótkie ogrzanie i ochładza, przy czym krystalizuje obojętny fumaran 5-{[1'-metylopirolidyl - (3')] - metyleno}-dwubenzo [a, d] cyklohepta [1,4] dienu. Związek ten przekrystalizowuje się dwukrotnie z mieszaniny metanolu i etanolu. Temperatura topnienia 194—196° (rozkład).

Przykład VIII. 5-{[1'-metylo-pirolidyl - (3')] - metyleno} - dwubenzo [a, e] cykloheptatrien.

Związek Grignard'a otrzymany w analogiczny sposób jak to podano w poprzednim przykładzie z 1,7 g wiorów magnezowych, 10,7 g chlorku 1-metylo-pirolidyl - (3)-metylowego i 20 ml czterohydrofuranu zadaje się porcjami w temperaturze 30° 13,4 dwubenzo [a, e] cykloheptatrien-5-onu. Następnie dodaje się jeszcze 10 ml czterohydrofuranu i ogrzewa 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do 150 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego. Następnie wytrząsa się wielokrotnie z eterem, osusza połączone wyciągi eterowe nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostały olej ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 200 ml kwasu octowego lodowatego i 80 ml stężonego kwasu solnego. Roztwór odparowuje się pod próżnią, gęstą pozostałość rozpuszcza w wodzie i wytrząsa z eterem. Fazę wodną alkalizuje się, a wydzielony olej rozpuszcza w eterze. Wyciąg eterowy osusza się nad węglanem potasowym, odparowuje rozpuszczalnik i destyluje olej o dużej lepkości pod próżnią. Destylujący w temperaturze łaźni 150—180° pod próżnią 0,05 mm Hg olej o dużej gęstości rozpuszcza się w 40 ml etanolu i zadaje roztwór 2,36 g kwasu fumarowego, po czym rozpuszcza ponownie przez krótkie ogrzanie i ochładza, przy czym krystalizuje obojętny fumaran 5-{[1'-metylo-pirolidyl - (3')] - metyleno}-dwubenzo [a, e] cykloheptatrienu. Związek ten przekrystalizowuje się dwukrotnie z mieszaniny metanolu i etanolu. Temperatura topnienia wynosi 202—204° (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową a jeden z podstawników X i Y — wodór, natomiast drugi z nich wraz z R_2 łańcuch alkilenowy zawierający 2—4 atomy węgla, tak że atom azotu jest członem pięcio- lub sześcioczłonowego związku heterocyklicznego, natomiast Z oznacza grupę $-\text{CH}=\text{CH}$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, znamienny tym, że dwubenzocykloheptan-5-on o ogólnym wzorze 2, w którym Z posiada wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem metaloorganicznym o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , X i Y posiadają wyżej podane znaczenie, natomiast Me oznacza dwuwartościowy metal, a Hal — chlor,

brom lub jod, produkt reakcji hydrolizuje do pochodnej 5-hydroksylowej o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , X , Y i Z posiadają wyżej podane znaczenie, utworzony związek następnie traktuje środkami odszczepiającymi wodę i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w odpowiednie sole lub związki czwartorzędowe.

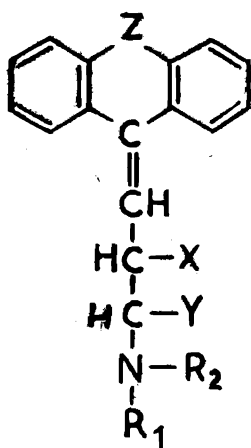
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się nienasycony dwubenzocykloheptan-5-on o ogólnym wzorze 2, w którym Z ma wyżej podane znaczenie oraz związek magnezowy chlorku 1-

metylo-piperydylo-3-metylowego i chlorku 1-metylo-piperydylo-(2)-etylowego.

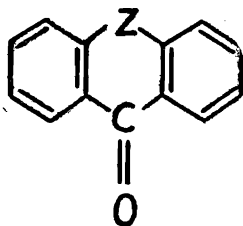
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się nienasycony dwubenzocykloheptan-5-on o ogólnym wzorze 2, w którym Z ma wyżej podane znaczenie i związek magnezowy chlorku 1-metylo-pirolidylo-3-metylowego i chlorku 1-metylo-pirolidylo-(2)-etylowego.

Sandoz A. G.

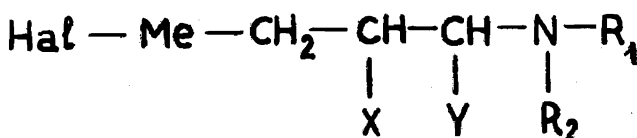
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



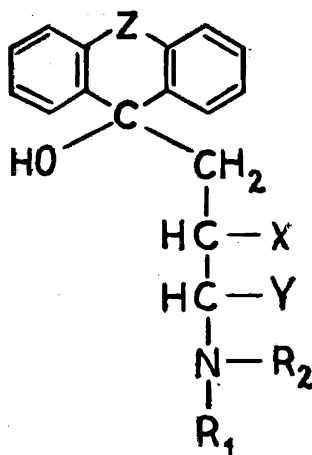
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4