

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

55813

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 25

Zgłoszono: 26.III.1965 (P 108 097)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 c 87/40

Opublikowano: 10.VIII.1968

UKD

Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S.A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych dwubenzocykloheptadienu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu o ogólnym wzorze 1, oraz ich soli, a także czwartorzędowych pochodnych amoniowych.

We wzorze 1, R_1 i R_2 mogą być identyczne lub różne i oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy, lub dwualkiloaminoalkilowy, albo R_2 oznacza rodnik alkanoilowy, albo R_1 i R_2 razem z atomem azotu, z którym są związane oznaczają heterocykliczny rodnik o wzorach 2, 3, 4, 5 lub 6, w których n oznacza liczbę 0, 1, 2, 3 lub 4, R i R' oznaczają atom wodoru, grupę hydroksylową, rodnik alkilowy, alkenylov, alkinylov, hydroksyalkilowy, hydroksyalkoksyalkilowy, alkoksylowy, jednoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy, N-alkiloalkanoiloaminowy, fenylov, fenyloalkilowy albo fenyloalkenylov, przy czym pierścienie benzenowe tych rodników mogą zawierać podstawniki, z tym że R' nie może stanowić grupy hydroksylowej lub alkoksylowej, jeżeli R oznacza rodnik jednoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy, N-alkiloalkanoiloaminowy lub grupę hydroksylową, poza tym R i R' tworzą razem grupę ketonową, R'' oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylov, alkinylov, hydroksyalkilowy, hydroksyalkoksyalkilowy, alkoksykarbonyloalkilowy, karbamyloalkilowy, fenylokarbamyloalkilowy, N-alkilokarbamyloalkilowy, N, N-dwualkilokarbamyloalkilowy, fenylov, fenyloalkilowy lub feny-

2

loalkenylov, przy czym pierścienie benzenowe tych rodników mogą zawierać podstawniki.

Rodniki alkilowe oraz reszty alkilowe innych rodników, zarówno podane wyżej, jak i te które wystąpią w dalszym ciągu spisu, zawierają 1—5 atomów węgla, a rodniki alkenylov i alkinylov i reszty alkenylov innych rodników zawierają 2—5 atomów węgla. Jeżeli R , R' i R'' oznaczają podstawiony rodnik fenylov lub rodnik fenyloalkilowy lub fenyloalkenylov o pierścieniu fenylovym podstawionym, to podstawnikami tymi mogą być atomy chlorowca, rodniki alkilowe, alkoksylowe, grupa nitrowa, cyjanowa, aminowa, CF_2 , przy czym rodniki alkilowe i alkoksylowe zawierają 1—5 atomów węgla.

Według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, a także ich nadające się do farmaceutycznego stosowania sole i czwartorzędowe pochodne amoniowe wytwarza się działaniem zdolnego do reakcji estru o ogólnym wzorze 7, w którym X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca, albo resztę estru kwasu siarkowego lub kwasu sulfonowego, taką jak reszta metanosulfonyloksylowa lub p-toluenosulfonyloksylowa, na aminę o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie.

Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku obojętnego rozcieńczalnika organicznego, takiego jak węglowodór aromatyczny, najkorzystniej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, a jako śro-

dek kondensujący stosuje się nadmiar aminy o ogólnym wzorze 8.

Wyjściowy związek o ogólnym wzorze 7 wytwarza się z alkoholu o wzorze 9 (opisane przez F. J. Villani i współprac. w J. Med. Pharm. Chem. nr 5, str. 373, 1962 r.) według klasycznych metod wytwarzania zdolnych do reakcji estrów z odpowiednich alkoholi.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 razem z atomem azotu, z którym są związane, tworzą rodnik heterocykliczny o wzorze 10 lub 11, w których n ma wyżej podane znaczenie, a R''' oznacza rodnik alkilowy, alkenyloowy, alkinylowy, hydroksyalkilowy, hydroksyalkoksyalkilowy, karbamioalkilowy, fenylokarbamioalkilowy, N-alkilokarbamyloalkilowy, N, N-dwualkilokarbamyloalkilowy, alkoksycarbonyloalkilowy, fenyloalkilowy albo fenyloalkenowy, przy czym rodniki alkilowe lub reszty alkilowe występujące w innych rodnikach zawierają 1–5 atomów węgla, rodniki alkenylowe i alkinylowe oraz reszty alkenylowe w rodnikach fenyloalkenowych zawierają 2–5 atomów węgla, a rodniki fenyloowe, a także reszty fenyloowe w rodnikach fenyloalkilowych mogą zawierać co najmniej jeden podstawnik, przy czym podstawnikiem może być atom chlorowca, niskocząsteczkowy rodnik alkoksylowy i grupa NO_2 , NH_2 , CN i CF_3 , wytwarza się działaniem związku o wzorze ogólnym 12, w którym Z oznacza heterocykliczny rodnik o wzorach 13 lub 14, w których n ma podane wyżej znaczenie, na związek o wzorze $X-R'''$, w którym X i R''' mają podane wyżej znaczenie.

Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak etanol, najkorzystniej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, a jako środek kondensujący stosuje się nadmiar związku o ogólnym wzorze 12.

Związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru wytwarza się również na drodze redukcji związku o wzorze 15, stosując klasyczne metody redukcji oksymów do amin, zwłaszcza działaniem sodu w etanolu.

Niektóre związki o ogólnym wzorze 1 można ponadto otrzymać także z innych związków o ogólnym wzorze 1, za pomocą klasycznych procesów chemicznych, takich jak hydroliza, acylowanie, redukcja, utlenianie, itp. rodników znajdujących się w ugrupowaniu R_1-N-R_2 .

Związki o ogólnym wzorze 1 można ewentualnie oczyszczać metodami fizycznymi (takimi jak destylacja, krystalizacja, chromatografia) lub chemicznymi (takimi jak tworzenie soli, przekrystalizowanie ich i następny rozkład w środowisku alkalicznym). W operacjach tych obojętny jest rodzaj anionu soli, a jedynym warunkiem jest, aby sól była dokładnie określona i łatwo krystalizowała.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki, a także ich sole oraz czwartorzędowe pochodne amoniowe posiadają godne uwagi właściwości farmakodynamiczne. Działają one bardzo skutecznie w szczególności na centralny układ nerwowy, jako środki usmierzające i antydepresyjne. Są one także bardzo skutecznymi środkami przeciwhistamino-

wymi, przeciwserotoninowymi, znieczulającymi i rozkurczowymi.

Zwłaszcza interesujące są związki o wzorze ogólnym 16, w którym Q oznacza atom wodoru, niskocząsteczkowy rodnik alkilowy, zwłaszcza metyl lub etyl, rodnik hydroksyetylowy, hydroksyetoksyetylowy, benzyloowy lub benzyloowy podstawiony w pozycji orto, meta lub para rodnikiem metylowym, 2-fenyletylowym lub cynamylowym.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki stosuje się do celów leczniczych bądź w postaci zasad, bądź w postaci soli addycyjnych lub czwartorzędowych pochodnych amoniowych farmaceutycznie dopuszczalnych, tj. nietoksycznych w stosowanych dawkach.

Jako przykłady soli addycyjnych, farmaceutycznie dopuszczalnych można wymienić sole kwasów mineralnych (takie jak chlorowodorki, siarczany, azotany i fosforany) albo organicznych (takie jak octany, propioniany, bursztyniany, benzoesany, fumarany, maleiniany, teofilinooctany, salicylany, fenoloftaleiniany, metyleno-bis- β -oksynaftoesany lub podstawione pochodne tych związków.

Jako przykłady czwartorzędowych pochodnych amoniowych farmaceutycznie dopuszczalnych można wymienić pochodne kwasów nieorganicznych lub organicznych, takie jak metylochorki, metylobromki, metylojodki lub etylochorki, etylobromki, etylojodki, allilochorki, allilobromki, allilojodki, benzylochorki, benzylobromki, benzylojodki, metylosulfoniany lub etylosulfoniany, benzenosulfoniany lub podstawione pochodne tych związków.

Sole addycyjne otrzymuje się na drodze reakcji nowych związków z kwasami w środowisku odpowiednich rozpuszczalników. Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład alkohole, eter, ketony lub chlorowcopochodne. Powstałą sól wytrąca się po ewentualnym zagęszczeniu roztworu i oddziela się ją przez odsączenie lub dekantację.

Czwartorzędowe pochodne amoniowe można otrzymywać działaniem nowych związków na estry, ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika organicznego w temperaturze normalnej lub przy lekkim podgrzaniu.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można stosować w postaci preparatów leczniczych zawierających jeden lub kilka związków o wzorze 1 w postaci zasady, soli lub czwartorzędowych pochodnych amoniowych, w stanie czystym lub w połączeniu z rozcieńczalnikami albo powłoką ochronną i (lub) różnymi środkami pomocniczymi.

Preparaty stałe do stosowania doustnego mogą mieć postać tabletek, drażetek, proszków lub granul. W preparatach tych substancja czynna zmieszana jest z jednym lub kilkoma obojętnymi rozcieńczalnikami, takimi jak sacharoza, laktoza lub skrobia. Preparaty te mogą zawierać także inne substancje, na przykład środki nadające poślizg, jak stearynian magnezowy.

Preparaty ciekłe do stosowania doustnego, mogą mieć postać emulsji, roztworów, zawiesin, syropów i eliksirów zawierających obojętne rozcień-

czalniki, takie jak woda lub olej parafinowy. Te preparaty mogą także zawierać inne substancje, na przykład środki zwilżające, słodzące lub zapachowe.

Preparaty do stosowania pozajelitowego stanowią sterylizowane roztwory wodne lub bezwodne, zawiesiny lub emulsje. Jako rozpuszczalnik lub nośnik można stosować glikol propylenowy, glikol polietylenowy, oleje roślinne, a zwłaszcza olej oliwkowy i organiczne estry nadające się do zastrzyków, na przykład oleinian etylu. Preparaty te mogą także zawierać środki pomocnicze, a zwłaszcza środki zwilżające, emulgujące i dyspergujące. Sterylizację można prowadzić różnymi sposobami, na przykład za pomocą filtra bakteriologicznego, przez wprowadzenie do preparatu środków sterylizujących, za pomocą naświetlania promieniami lub ogrzewania. Preparaty te można także przygotować w postaci wysterylizowanych produktów stałych, które w chwili ich użycia rozpuszczają się w wysterylizowanej wodzie lub w innym jałowym ośrodku odpowiednim do zastrzyków.

Preparaty do stosowania doodbytniczego mają postać czopków, które poza substancją czynną mogą zawierać środki pomocnicze, takie jak masło kakaowe lub воск do czopków.

Stosowane dawki zależą od pożądanego efektu terapeutycznego, sposobu stosowania i czasu leczenia. Przy stosowaniu doustnym dawki wynoszą dla dorosłych 5–100 mg substancji aktywnej dziennie.

Przytoczone przykłady objaśniają bliżej wyznalek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do roztworu 6,30 g 10-hydroksydwubenzo[a,d]-cykloheptadienu w 60 cm³ bezwodnego chloroformu, oziębionego za pomocą kąpieli z lodem, dodaje się w ciągu 15 minut, nie przekraczając temperatury 5° roztwór 10,7 g chlorku tionylu w 45 cm³ bezwodnego chloroformu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze 5°, a następnie w ciągu 3 godzin w temperaturze 25°. Potem odparowuje się pod próżnią rozpuszczalniki (temperatura wewnętrzna poniżej 30°). Otrzymaną pozostałość roztwarza się w 30 cm³ bezwodnego benzenu i rozpuszczalnik ponownie odparowuje pod próżnią.

Otrzymany w ten sposób 10-chloro-dwubenz[a,d]-cykloheptadien rozpuszcza się w 60 cm³ bezwodnego benzenu. Roztwór ten dodaje się w ciągu 10 minut pod chłodnicą zwrotną do roztworu 18,0 g 1-metylopiperazyny w 60 cm³ bezwodnego benzenu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się kolejno 100 cm³ eteru etylowego i 100 cm³ wody destylowanej. Warstwę organiczną dekantuje się, przemywa trzy razy do zobojętnienia za pomocą 150 cm³ wody destylowanej (w całości), po czym ekstrahuje kolejno za pomocą 50 cm³ wodnego roztworu 2 n kwasu octowego i 15 cm³ 2 n wodnego kwasu solnego. Wyciągi kwaśne łączy się i alkalinizuje za pomocą 15 cm³ wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Wydzielony produkt ekstrahuje się trzy razy 200 cm³ (w całości) eteru etylowego. Wyciągi eterowe

łączy się i suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, po czym odparowuje. Pozostałość (4 g) przekrystalizowuje się z 30 cm³ tlenku izopropylu. Po ochłodzeniu do temperatury 0° otrzymane kryształy odsacza się, przemywa 4 cm³ lodowatego tlenku izopropylu i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 3,30 g 10-(metylopiperazyno)-dwubenz[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 127,5°. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu czysty produkt topnieje w temperaturze 128°.

Przykład II. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenz[a,d]-cykloheptadienu (otrzymanego sposobem podanym w przykładzie I lecz z 10,5 g 10-hydroksydwubenz[a,d]-cykloheptadienu) w 50 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w autoklawie do 235 cm³ benzenowego roztworu dwumetyloaminy zawierającego 2,12 moli dwumetyloaminy w litrze roztworu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 24 godzin do temperatury 100°. Po ochłodzeniu produkt reakcji zadaje się 250 cm³ eteru etylowego i 150 cm³ wody destylowanej. Roztwór organiczny dekantuje się, po czym przemywa 4 razy 130 cm³ (w całości) wodnego roztworu 2 n kwasu solnego. Ekstrakty łączy się, przemywa 2 razy po 140 cm³ (w całości) eteru etylowego, po czym alkalinizuje 34 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Wydzielony olej ekstrahuje się 2 razy za pomocą 140 cm³ (w całości) eteru etylowego. Połączone roztwory eterowe suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość oleistą (3,65 g) rozpuszcza się w 5,5 cm³ etanolu i zadaje 5,5 cm³ roztworu bezwodnego kwasu solnego w eterze bezwodnym (zawierającego 3,1 mola kwasu solnego w litrze roztworu), a następnie 5,5 cm³ bezwodnego eteru. Po oziębieniu do temperatury 0°, powstałe kryształy odsacza się, przemywa 8 cm³ mieszaniny etanolu z eterem (1:2 objętościowo), a następnie 2 razy (w całości) 16 cm³ eteru etylowego. Po wysuszeniu pod próżnią otrzymuje się 3,55 g chlorowodoru 10-dwumetyloamino-dwubenz[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze około 228–230° (z rozkładem).

Przykład III. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenz[a,d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 6,3 g 10-hydroksydwubenz[a,d]-cykloheptadienu) w 60 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w ciągu 25 minut do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 20 g 1-etylopiperazyny w 60 cm³ bezwodnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się 100 cm³ eteru etylowego i 100 cm³ wody destylowanej. Warstwę organiczną dekantuje się i przemywa 8 razy (do zobojętnienia) 400 cm³ (w całości) wody destylowanej, po czym kolejno ekstrahuje za pomocą 120 cm³ wodnego roztworu 2 n kwasu octowego i 25 cm³ wodnego roztworu 2 n kwasu solnego. Połączone kwaśne wyciągi przemywa się 50 cm³ eteru etylowego, a następnie alkalinizuje 80 cm³ 10 n wodorotlenku sodowego. Wydzielony produkt ekstrahuje się 2 razy 150 cm³ (w całości) eteru etylowego. Połączone roztwory eterowe suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość oleistą (3, 7 g) rozpuszcza się

w 10 cm³ etanolu i zadaje 8 cm³ roztworu bezwodnego kwasu solnego w bezwodnym eterze (zawierającego 3 mole kwasu solnego w litrze). Po oziębieniu do temperatury 0° powstałe kryształy odsacza się i przemywa 3 razy 30 cm³ (w całości) mieszaniny równych części objętościowych eteru i etanolu. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 4,7 g produktu, który przekrystalizowuje się z 200 cm³ etanolu. W ten sposób otrzymuje się 4,3 g dwuchlorowodoru 10-(4-etylo-piperazyno)-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze około 234–235°.

Przykład IV. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 6,3 g 10-hydroksydwubenzo[a,d]-cykloheptadienu) w 50 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w ciągu 2 godzin do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 25,2 g 1-hydroksyetylopiperazyny w 60 cm³ bezwodnego benzenu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się 100 cm³ eteru etylowego i 100 cm³ wody. Warstwę organiczną dekantuje się i przemywa 6 razy (do zobojętnienia) 600 cm³ (w całości) wody destylowanej, po czym ekstrahuje 3 razy 120 cm³ wodnego roztworu 1 n kwasu metanosulfonowego. Połączone kwaśne ekstrakty przemywa się 50 cm³ eteru etylowego, a następnie alkalizuje za pomocą 20 cm³ 10 n roztworu wodorotlenku sodowego. Zasadę ekstrahuje się dwukrotnie 100 cm³ (w całości) chlorku metylenu, a otrzymany roztwór suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość (4 g) przekrystalizowuje się z 30 cm³ tlenku izopropylu. Po ochłodzeniu do temperatury 0° otrzymane kryształy odsacza się i przemywa 5 cm³ tlenku izopropylu. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 3,8 g 10-(4-hydroksyetylopiperazyno)-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 100°.

Przykład V. Postępując jak w przykładzie IV, lecz wychodząc z 6,3 g 10-hydroksydwubenzo[a,d]-cykloheptadienu i 31,3 g 1-hydroksyetoksyetylo-piperazyny, otrzymuje się po przekrystalizowaniu z 45 cm³ tlenku izopropylu 4,6 g 10-(4-hydroksyetoksyetylo-piperazyno)-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 72°.

Przykład VI. Postępując jak w przykładzie IV, lecz wychodząc z 15,8 g 10-hydroksydwubenzo[a,d]-cykloheptadienu i 43 g bezwodnej piperazyny, otrzymuje się po przekrystalizowaniu z 25 cm³ tlenku izopropylu, 5,6 g 10-piperazyno-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 114°.

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie IV, lecz wychodząc z 6,3 g 10-hydroksydwubenzo[a,d]-cykloheptadienu i 20,6 g 1-cynamylo-piperazyny, przy ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin otrzymuje się po przekrystalizowaniu z 30 cm³ tlenku izopropylu 5,2 g 10-(4-cynamylo-piperazyno)-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 95°.

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie IV, lecz wychodząc z 6,3 g 10-hydroksydwubenzo[a,d]-cykloheptadienu i 31,5 g 1-benzylpiperazyny, przy ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną

w ciągu 20 godzin, otrzymuje się po przekrystalizowaniu z 120 cm³ tlenku izopropylu, 4,1 g 10-(4-benzylpiperazyno)-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu topniejącego w temperaturze 143°.

Przykład IX. Postępując jak w przykładzie IV, lecz wychodząc z 6,3 g 10-hydroksydwubenzo[a,d]-cykloheptadienu i 34 g 1-(3-metylobenzyl)-piperazyny, przy ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin, otrzymuje się po przekrystalizowaniu z 60 cm³ heptanu 4,6 g 10-(4-(3-metylobenzyl)-piperazyno)-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 110°.

Przykład X. Do roztworu 4,8 g 10-(4-metylopiperazyno)-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu w 24 cm³ bezwodnego acetonu, dodaje się po kropili w ciągu 5 minut 6,4 g siarczanu metylu. Temperatura podnosi się z 25° na 40°. Mieszaninę reakcyjną odstawia się na okres 3 godzin do uzyskania temperatury otoczenia. Krystalizuje biała substancja. Następnie oziębia się do temperatury 5° w ciągu 45 minut. Otrzymane kryształy odsacza się, przemywa 2 razy 10 cm³ (w całości) bezwodnego lodowatego acetonu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. W ten sposób otrzymuje się 5,8 g siarczanu metylu 4-(10-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienyl)-1,1-dwumetylo-piperazyny, topniejącego w temperaturze około 158–162°.

Przykład XI. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 12,6 g 10-hydroksydwubenzo[a,d]-cykloheptadienu) w 200 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w ciągu 10 minut do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 30,6 g N, N, N'-trójmetyloetylenodwumiaminy w 100 cm³ bezwodnego benzenu. Następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się 250 cm³ eteru etylowego i 250 cm³ wody destylowanej. Warstwę wodną dekantuje się i przemywa 200 cm³ eteru etylowego. Roztwory organiczne łączy się i ekstrahuje trzykrotnie 600 cm³ (w całości) wodnym roztworem 2 n kwasu metanosulfonowego. Kwaśne ekstrakty łączy się, przemywa 200 cm³ eteru etylowego, po czym oziębiając na kąpieli z lodem alkalizuje za pomocą 150 cm³ 10 n roztworu wodorotlenku sodowego. Zasadę ekstrahuje się trzy razy 600 cm³ eteru etylowego (w całości). Połączone roztwory eterowe przemywa się 75 cm³ wody destylowanej, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość oleistą (6,60 g) rozpuszcza się w 20 cm³ bezwodnego etanolu i zadaje 5,0 cm³ roztworu bezwodnego kwasu solnego w bezwodnym etanolu (zawierającego 4,2 mole kwasu solnego w litrze roztworu). Otrzymany roztwór rozcieńcza się do wystąpienia zmętnienia przez dodanie 130 cm³ bezwodnego eteru. Po zapoczątkowaniu krystalizacji pojawiają się kryształy. Po 2 godzinach oziębiania do temperatury 5° odsacza się kryształy, przemywa 3 razy stosując (w całości) 120 cm³ bezwodnego eteru i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°. Produkt uwadnia się w wilgotnym powietrzu tworząc jednowodzian. Otrzymuje się 6,1 g chlorowodoru 10-(N-metylo-N-dwumetyloaminoetylo)-amino-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu zawierającego

około 5% wody i topniejącego w temperaturze około 130—133°.

Przykład XII. Do roztworu 0,47 g 10-piperazyno-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu w 10 cm³ bezwodnego etanolu dodaje się roztwór 0,11 g chlorku benzylu w 10 cm³ bezwodnego etanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin. Etanol odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 6 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego i 20 cm³ eteru. Kwaśny roztwór dekantuje się, po czym stopniowo doprowadza się wartość pH do 5 przez dodanie wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego. Wydzielony olej ekstrahuje się trzykrotnie stosując (w całości) 70 cm³ eteru. Roztwory eterowe łączy się, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość (0,31 g) przykryształizowuje się z octanu etylu. Otrzymuje się 0,16 g 10-(4-benzylpiperazyno)-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 145—146°.

Przykład XIII. Do roztworu 16,7 g 10-piperazyno-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu w 250 cm³ bezwodnego etanolu dodaje się roztwór 4,70 g chlorku parametoksybenzylu w 20 cm³ bezwodnego etanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 11 godzin. Etanol odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się 70 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego, 50 cm³ wody destylowanej i 120 cm³ eteru. Kwaśny roztwór dekantuje się, po czym stopniowo doprowadza jego wartość pH do 5 przez dodanie 2 n roztworu wodorotlenku sodowego. Powstały olej ekstrahuje się 200 cm³ chlorku metylenu, a następnie przemywa trzy razy (w całości) 300 cm³ wody destylowanej. Po wysuszeniu nad bezwodnym siarczanem sodowym roztwór chlorometylenowy odparowuje się. Pozostałość oleista (8,9 g) rozpuszcza się w 35 cm³ wrzącego acetonitrylu. Po 4 godzinach oziębiania w temperaturze 3° odsąca się powstałe kryształy, przemywa 2 razy (w całości) 20 cm³ lodowatego acetonitrylu i suszy w próżni. Otrzymuje się 6,65 g 10-[4-(4-metoksybenzyl)-piperazyno]-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 130°.

Przykład XIV. Postępując jak w przykładzie XIII, lecz wychodząc z 16,7 g 10-piperazyno-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu i 4,83 g chlorku parachloro-benzylu, otrzymuje się po przekryształizowaniu z 120 cm³ octanu etylu, 9,6 g 10-[4-(4-chlorobenzyl)-piperazyno]-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 164°.

Przykład XV. Postępując jak w przykładzie XIII, lecz wychodząc z 15,0 g 10-piperazyno-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu i 3,90 g chlorku parafluorobenzylu, otrzymuje się po przekryształizowaniu z 25 cm³ tlenku izopropylu, 2,5 g 10-[4-(4-fluorobenzyl)-piperazyno]-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 98°.

Przykład XVI. Postępując jak w przykładzie XIII, lecz wychodząc z 36,7 g 10-piperazyno-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu i 11,35 g chlorku paranitrobenzylu, otrzymuje się po przekryształizowaniu z 300 cm³ octanu etylu, 22,1 g 10-[4-(4-nitro-

benzyl)-piperazyno]-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 172°.

Przykład XVII. Zawieszę z 12,5 g 10-(4-paranitro-benzyl)-piperazyno)-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu w 500 cm³ bezwodnego metanolu uwodornia się pod ciśnieniem w temperaturze normalnej w obecności 2,4 g platyny Adams'a. Reakcja jest zakończona po 2 godzinach. Po odsączeniu katalizatora, roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 50 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego, 100 cm³ wody destylowanej i 100 cm³ eteru. Kwaśny roztwór dekantuje się i alkalizuje 50 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33), a następnie ekstrahuje 2 razy (w całości) 150 cm³ chlorku metylenu. Połączone roztwory chlorometylenowe przemywa się 2 razy (w całości) 140 cm³ wody destylowanej, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymaną pozostałość oleistą (11,9 g) rozpuszcza się w 90 cm³ wrzącego etanolu. Następnie dodaje się 30 cm³ wrzącej wody destylowanej. Otrzymany przezroczysty roztwór oziębia się do temperatury 3° w ciągu 24 godzin. Powstałe kryształy odsąca się, przemywa 2 razy (w całości) 50 cm³ lodowatej mieszaniny etanolu z wodą (3;1 objętościowo) i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 9,6 g 10-[4-(4-aminobenzyl)-piperazyno]-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 132—133°.

Przykład XVIII. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 21,0 g 10-hidroksy-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu) w 150 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w ciągu 30 minut do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 38,0 g 1-(1-fenyletylo)-piperazyny w 150 cm³ bezwodnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 13 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się 150 cm³ eteru, 200 cm³ wody destylowanej i 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Roztwór organiczny dekantuje się i ekstrahuje 3 razy (w całości) 390 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego. Połączone kwaśne roztwory przemywa się 150 cm³ eteru etylowego i alkalizuje 100 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Wydzielony olej ekstrahuje się 2 razy (w całości) 400 cm³ eteru etylowego. Połączone roztwory eterowe przemywa się do zobojętnienia wodą destylowaną, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość (14,4 g) składa się z mieszaniny dwóch diastereoizomerów 10-[4-(1-fenyletylo)-piperazyno]-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu. Rozdzielenie tych dwóch postaci można przeprowadzić w następujący sposób: pozostałość (14,4 g) rozpuszcza się na gorąco w 40 cm³ octanu etylu. Po 6 godzinach oziębiania do temperatury 3° powstałe kryształy odsąca się, przemywa 2 razy (w całości) 25 cm³ lodowatego octanu etylu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 7,9 g kryształów A, topniejących w temperaturze około 105—110°. Przez odparowanie przesączu odzyskuje się pozostałość A' (6,5 g).

Przez przekryształizowanie kryształów A (7,9 g) w 30 cm³ octanu etylu wyosabia się 4,6 g kryształów B, topniejących w temperaturze około 114—

118°. Przez potraktowanie kryształów B w 35 cm³ acetonitrylu za pomocą 6,65 g kwasu pikrynowego wyosabia się krystaliczny dwupikrynian C (10,2 g), topniejący w temperaturze około 199–200°. Przez potraktowanie dwupikrynianu C wodnym roztworem etanoloaminy otrzymuje się 4,0 g zasady oleistej, z której po poddaniu działaniu 55 cm³ tlenku izopropylu można wyosobić 2,17 g kryształów D, topniejących w temperaturze około 130°. Po nowej krystalizacji z tlenku izopropylu otrzymuje się kryształy E topniejące wyraźnie w temperaturze 136°, stanowiące jedną z czystych postaci (zwaną α) 10-[4-(1-feniloetylo)-piperazyno]-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu.

Pozostałość A' (6,5 g), rozpuszczona w 45 cm³ acetonitrylu i potraktowana 9,95 g kwasu pikrynowego daje krystaliczny dwupikrynian B' (10,4 g) topniejący w temperaturze około 185–187°. Z tego dwupikrynianu B' po potraktowaniu roztworem wodnym etanoloaminy można wydzielić 4,05 g oleistej zasady, która po rozpuszczeniu na gorąco w 62 cm³ tlenku izopropylu i oziębieniu w ciągu 15 godzin do temperatury 3–5° daje 3,15 g kryształów C', topniejących w temperaturze 96–98°. Temperatura topnienia nie zmienia się po ponownej krystalizacji z tlenku izopropylu. Te kryształy C' stanowią drugą postać (zwaną β) 10-[4-(1-feniloetylo)-piperazyno]-dwubenzo[a,d]-cykloheptadienu.

Wyjściową 1-(1-feniloetylo)-piperazynę (temperatura wrzenia 114–115°/0,25 mm Hg) wytwarza się działaniem 1-chloro-1-feniloetanu na bezwodną piperazynę w etanolu.

Przykład XIX. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 21,0 g 10-hydroksy-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu) w 80 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w ciągu 30 minut do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 32,4 g 1-fenylpiperazyny w 150 cm³ bezwodnego benzenu. Ogrzewanie kontynuuje się w ciągu 17 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zadaje się 200 cm³ wody destylowanej, 150 cm³ eteru i 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Roztwór organiczny dekantuje się i ekstrahuje 4 razy stosując (w całości) 450 cm³ 2 n. wodnego kwasu octowego (w celu usunięcia nadmiaru 1-fenylpiperazyny), po czym 4 razy stosując (w całości) 550 cm³ 2 n. kwasu metanosulfonowego. Roztwory kwasu metanosulfonowego łączy się, alkalinizuje 150 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje 4 razy stosując (w całości) 1300 cm³ eteru. Roztwory eterowe łączy się, przemywa wodą destylowaną do zubożnienia, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość krystaliczną (8,1 g) rozpuszcza się na gorąco w 50 cm³ acetonitrylu. Po 24 godzinach oziębiania do temperatury 3°, powstałe kryształy odsąca się, przemywa 9 cm³ lodowatego acetonitrylu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 7,4 g 10-(4-fenylpiperazyno)-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 132–134°.

Przykład XX. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 31,5 g 10-hydroksydwubenzo[a, d]-cykloheptadienu) w 120 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w

ciągu 35 minut do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 33,5 g 1-metylo-sześciowodorozepiny w 200 cm³ bezwodnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 13 godzin. Po oziębieniu dodaje się 250 cm³ wody destylowanej, 250 cm³ eteru i 20 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Roztwór organiczny dekantuje się i ekstrahuje 3 razy za pomocą 250 cm³ kwasu metanosulfonowego. Połączone kwaśne roztwory przemycia się 150 cm³ eteru etylowego, po czym alkalinizuje 75 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Wydzielony produkt ekstrahuje się 2 razy stosując (w całości) 350 cm³ eteru. Połączone roztwory eterowe przemycia się do zubożnienia 4 razy, stosując (w całości) 800 cm³ wody destylowanej, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość oleistą (19,0 g) rozpuszcza się w 50 cm³ absolutnego etanolu i traktuje 11,5 cm³ roztworu bezwodnego kwasu chlorowodorowego w bezwodnym eterze (zawierającego 4,9 moli kwasu chlorowodorowego w 1 litrze roztworu), a następnie 39 cm³ bezwodnego eteru. Po 5 godzinach oziębiania do temperatury 3° odsąca się powstałe kryształy, przemycia 2 razy stosując (w całości) 60 cm³ mieszaniny bezwodnego etanolu i bezwodnego eteru (1:1 objętościowo), a następnie 2 razy stosując (w całości) 60 cm³ bezwodnego eteru i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 14,0 g chlorowodoru 10-(4-metylosześciowodorozepino)-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze około 190–195°.

Przykład XXI. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 21,0 g 10-hydroksydwubenzo[a, d]-cykloheptadienu) w 100 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w ciągu 45 minut do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 38,8 g 1-benzylsześciowodorozepiny w 100 cm³ bezwodnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 14 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się 250 cm³ wody destylowanej, 20 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i 150 cm³ eteru. Roztwór organiczny dekantuje się, po czym ekstrahuje 3 razy, stosując (w całości) 300 cm³ 2 n. kwasu metanosulfonowego. Kwaśne roztwory łączy się, przemycia 150 cm³ eteru etylowego, po czym dodaje roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) do uzyskania wartości pH 8–9. Wydzielony olej ekstrahuje się 3 razy stosując (w całości) 300 cm³ octanu etylu. Roztwory organiczne łączy się, przemycia do zubożnienia 3 razy stosując (w całości) 750 cm³ wody destylowanej, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość oleistą (20 g) rozpuszcza się w 65 cm³ wrzącego acetonu. Dodaje się 7,5 cm³ wody destylowanej. Po 5 godzinach oziębiania do temperatury 3° odsąca się powstałe kryształy, przemycia je 3 razy stosując w całości 100 cm³ acetonu, zawierającego 10% wody i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 14,5 g 10-(4-benzylsześciowodorozepino)-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 86°.

Przykład XXII. Roztwór surowego 10-chloro-
~~11~~ [a, d]-cykloheptadienu (otrzymanego z
 14 g 10-hydroksy-dwubenzo [a, d]-cykloheptadie-
 nu) w 50 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w
 ciągu 15 minut do ogrzewanego pod chłodnicą
 zwrotną roztworu 35,1 g 4-(N-metyloacetamido)-
 piperydyny w 120 cm³ bezwodnego benzenu. Mie-
 szaninę reakcyjną ogrzewa się następnie pod
 chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Po ochłó-
 dzeniu dodaje się 150 cm³ wody destylowanej, 75
 cm³ eteru etylowego i 1 cm³ roztworu wodorotlenku
 sodowego ($d = 1,33$). Roztwór organiczny
 dekantuje się i ekstrahuje 3 razy stosując (w ca-
 łości) 450 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego.
 Kwaśne roztwory łączy się i alkalizuje za pomocą
 100 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d =$
 $= 1,33$). Wydzielony olej ekstrahuje się 3 razy sto-
 sując (w całości) 350 cm³ chlorku metylenu. Roz-
 twory chlorometylenowe łączy się, przemywa do
 zobojętnienia wodą destylowaną, suszy nad bez-
 wodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Po-
 zostłość oleistą (10 g) rozpuszcza się na gorąco
 w 30 cm³ octanu etylu. Po 4 godzinach oziębiania
 do temperatury 3° odsąca się powstałe kryształy,
 przemywa je 2 razy stosując (w całości) 20 cm³
 lodowatego octanu etylu i suszy pod zmniejszo-
 nym ciśnieniem. Otrzymuje się 6,1 g 10-(4-(N-me-
 tyloacetamido)-piperydino-dwubenzo[a, d]-cyklo-
 heptadienu, topniejącego w temperaturze 160°.

Przykład XXIII. Roztwór 6,7 g 10-[4-(N-me-
 tyloacetamido)-piperydino]-dwubenzo[a, d]-cyklo-
 heptadienu w 72 cm³ 2 n kwasu solnego ogrzewa
 się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin. Po
 ochłodzeniu otrzymany roztwór ekstrahuje się 20
 cm³ eteru etylowego, po czym alkalizuje 25 cm³
 roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$). Po-
 wstaje krystaliczna substancja, którą ekstrahuje
 się 3 razy stosując (w całości) 300 cm³ chlorku
 metylenu. Połączone roztwory chlorometylenowe
 przemywa się do zobojętnienia 2 razy, stosując w
 całości 100 cm³ wody destylowanej, suszy nad
 bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje.
 Pozostłość krystaliczną (5,3 g) rozpuszcza się w
 20 cm³ bezwodnego etanolu i traktuje 9,0 cm³
 roztworu bezwodnego kwasu chlorowodorowego w
 bezwodnym etanolu (zawierającego 4,5 moli kwa-
 su chlorowodorowego w litrze roztworu). Po 17
 godzinach oziębiania w temperaturze 3° odsąca
 się powstałe kryształy, przemywa je 2 razy sto-
 sując (w całości) 15 cm³ lodowatego bezwodnego
 etanolu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. W
 wilgotnym powietrzu kryształy absorbują wodę,
 tak że otrzymuje się 6,0 g dwuchlorowodorku 10-
 -(4-metyloaminopiperydino)-dwubenzo[a, d]-cyklo-
 heptadienu, w postaci jednowodzianu topniejącego
 w temperaturze około 260°.

Przykład XXIV. Roztwór surowego 10-chlo-
 ro-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu (otrzymanego
 z 12,6 g 10-hydroksy-dwubenzo[a, d]-cyklohepta-
 dienu) w 40 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się
 w ciągu 10 minut do ogrzewanego pod chłodnicą
 zwrotną roztworu 15,0 g 4-dwumetyloamino-pipe-
 rydyny w 95 cm³ bezwodnego benzenu. Mieszaninę
 reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w
 ciągu 10 godzin. Po oziębieniu dodaje się 200 cm³

wody destylowanej, 100 cm³ eteru i 1 cm³ roz-
 tworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$). Roztwór
 organiczny dekantuje się i ekstrahuje stosując (w
 całości) 450 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego.
 Połączone kwaśne roztwory alkalizuje się 100 cm³
 roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$). Wy-
 dzielony olej ekstrahuje się 3 razy stosując (w ca-
 łości) 300 cm³ chlorku metylenu. Połączone roz-
 twory chlorometylenowe suszy się nad bezwodnym
 siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostłość
 oleistą (4,5 g) rozpuszcza się w 15 cm³ bezwodnego
 etanolu i traktuje 7,0 cm³ roztworu bezwodnego
 kwasu chlorowodorowego w bezwodnym etanolu
 zawierającego 4,5 moli kwasu chlorowodorowego
 w litrze roztworu). Po 15 godzinach oziębiania do
 temperatury 3° powstałe kryształy odsąca się,
 przemywa 5 cm³ bezwodnego etanolu i suszy pod
 zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 3,75 g
 dwuchlorowodorku 10-(4-dwumetyloamino-pipery-
 dino)-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu, topniejące-
 go w temperaturze około 258—260°.

4-dwumetyloamino-piperydyne (temperatura
 wrzenia 77—78°/20 mm Hg) otrzymuje się przez
 uwodornienie 4-dwumetyloamino-1-benzyl-pipe-
 rydyny w metanolu, w obecności czerni pallado-
 wej, w temperaturze 100° przy początkowym ciś-
 nieniu wodoru 80 barów.

4-dwumetyloamino-1-benzylpiperydyne (dwy-
 chlorowodorek: temperatura topnienia około 270°)
 wytwarza się przez uwodornienie w warunkach
 normalnych, w obecności niklu Raney'a roztworu
 1-benzyl-4-piperydyny i dwumetyloaminy w eta-
 nolu.

Przykład XXV. Do roztworu surowego 10-
 chloro-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu (otrzyma-
 nego z 15,7 g 10-hydroksy-dwubenzo[a, d]-cyklo-
 heptadienu) w 50 cm³ bezwodnego benzenu dodaje
 się 500 cm³ roztworu benzenowego jednometylo-
 aminy (zawierającej 2,73 mole jednometyloaminy
 w litrze roztworu). Mieszaninę reakcyjną ogrzewa
 się w autoklawie do temperatury 100° w ciągu
 13 godzin. Po oziębieniu dodaje się 250 cm³ wody
 destylowanej i 5 cm³ roztworu wodorotlenku so-
 dowego ($d = 1,33$). Roztwór benzenowy dekantuje
 się i ekstrahuje 3 razy stosując (w całości) 350
 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego. Połączone
 kwaśne roztwory przemywa się 150 cm³ eteru po
 czym alkalizuje 90 cm³ roztworu wodorotlenku
 sodowego ($d = 1,33$). Wydzielony olej ekstrahuje
 się 2 razy stosując (w całości) 350 cm³ eteru. Po-
 łączone roztwory eterowe przemywa się do zobo-
 jętnienia 3 razy stosując (w całości) 900 cm³ wody
 destylowanej, suszy nad bezwodnym węglanem po-
 tasowym i odparowuje. Pozostłość oleistą (6,7 g)
 rozpuszcza się w 25 cm³ absolutnego etanolu i trak-
 tuje 7,35 cm³ roztworu bezwodnego kwasu chloro-
 wodorowego w bezwodnym etanolu (zawierające-
 go 4,5 mole kwasu chlorowodorowego w litrze roz-
 tworu). Po 15 godzinach oziębiania do temperatury
 3° powstałe kryształy odsąca się, przemywa 2
 razy, stosując (w całości) 35 cm³ absolutnego eta-
 nolu, a następnie 20 cm³ eteru i suszy pod zmniej-
 szonym ciśnieniem. Otrzymuje się 7,3 g chloro-
 wodorku 10-metyloamino-dwubenzo[a, d]-cyklo-

heptadienu, topniejącego w temperaturze około 252°.

Przykład XXVI. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 13,0 g 10-hydroksy-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu) w 90 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w ciągu 30 minut do ogrzewanej pod chłodnicą mieszaniny 37,2 g etanoloaminy i 100 cm³ benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 13 godzin. Po oziębieniu dodaje się 100 cm³ wody destylowanej, 150 cm³ eteru etylowego i 5 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$). Roztwór organiczny przemywa się do zubożenia 2 razy stosując (w całości) 300 cm³ wody destylowanej, a następnie ekstrahuje 2 razy stosując (w całości) 300 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego. Połączone kwaśne roztwory alkalizuje się 75 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$), po czym ekstrahuje 2 razy stosując (w całości) 400 cm³ eteru. Połączone roztwory eterowe przemywa się do zubożenia 3 razy wodą destylowaną stosując (w całości) 450 cm³, a następnie suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość krystaliczną (11,5 g) rozpuszcza się w 30 cm³ wrzącego acetonitrylu. Po 15 godzinach oziębiania do temperatury 3° powstałe kryształy odsąca się, przemywa 2 razy lodowatym acetonitrylem stosując (w całości) 30 cm³ i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 9,6 g 10-hydroksyetyloamino-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 112°.

Przykład XXVII. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu (wytworzonego z 14,0 g 10-hydroksy-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu) w 50 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w ciągu 15 minut do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 26,4 g N, N-dwumetyloetylenodwuaminy w 120 cm³ bezwodnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Po oziębieniu jej dodaje się 150 cm³ wody destylowanej, 250 cm³ eteru i 1 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$). Roztwór organiczny przemywa się 4 razy wodą destylowaną stosując (w całości) 160 cm³, a następnie ekstrahuje 3 razy 2 n kwasem metanosulfonowym stosując (w całości) 200 cm³. Połączone kwaśne roztwory alkalizuje się 50 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$) i ekstrahuje 3 razy eterem stosując (w całości) 300 cm³. Połączone roztwory eterowe przemywa się do zubożenia 3 razy stosując (w całości) 180 cm³ wody destylowanej, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość oleistą (10,0 g) rozpuszcza się w 20 cm³ bezwodnego etanolu i traktuje 7,6 cm³ roztworu bezwodnego kwasu chlorowodorowego w bezwodnym etanolu (zawierającego 4,5 moli kwasu chlorowodorowego w litrze roztworu), a następnie 85 cm³ eteru. Lekkie zmętnienie, które występuje ulega rozpuszczeniu po dodaniu 3 cm³ bezwodnego etanolu. Po 15 godzinach oziębiania do temperatury 3° odsąca się powstałe kryształy, przemywa je 4 razy stosując (w całości) 70 cm³ bezwodnego acetonu, a następnie 2 razy eterem stosując (w

całości) 25 cm³ i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 7,9 g chlorowodoru 10-(2-dwumetyloamino-etyloamino)-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze około 156–158°.

Przykład XXVIII. Roztwór 3,2 g chlorku propionylu w 5 cm³ bezwodnego acetonu dodaje się w ciągu 3 minut do roztworu 8,7 g 10-(2-dwumetyloaminoetyloamino)-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu w 30 cm³ bezwodnego acetonu, utrzymywanego w temperaturze 30–35°. Kryształy pojawiają się stopniowo. Po 4 godzinach utrzymywania temperatury 25° mieszaninę reakcyjną oziębia się w ciągu 2 godzin do temperatury 3°. Kryształy odsąca się, przemywa 4 razy stosując (w całości) 16 cm³ lodowatego bezwodnego acetonu i suszy pod próżnią. W wilgotnym powietrzu produkt absorbuje wodę tak, że otrzymuje się 5,25 g chlorowodoru 10-N-(2-dwumetyloaminoetylo)-propionamido-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu, jednowodnego, topniejącego w temperaturze około 188–192°.

Przykład XXIX. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 15,7 g 10-hydroksy-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu) w 100 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 29,7 g N, N-dwumetylo-N'-2-hydroksyetyloetylenodwuaminy w 150 cm³ bezwodnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 13 godzin. Po oziębieniu dodaje się 250 cm³ wody destylowanej, 200 cm³ eteru i 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$). Roztwór organiczny dekantuje się i ekstrahuje 2 razy stosując (w całości) 350 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego. Połączone kwaśne roztwory przemywa się 150 cm³ eteru i alkalizuje 90 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$). Wydzielony olej ekstrahuje się 200 cm³ eteru etylowego. Roztwór eterowy dekantuje się, przemywa do zubożenia 3 razy stosując (w całości) 750 cm³ wody destylowanej, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość oleistą (6,0 g) rozpuszcza się w 10 cm³ wrzącego acetonitrylu. Po 15 godzinach oziębiania do temperatury 3–5° odsąca się powstałe kryształy, przemywa je 3 cm³ lodowatego acetonitrylu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2,75 g 10-N-(2-hydroksyetylo)-N-(2-dwumetyloaminoetylo)-amino-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 70–80°.

Przykład XXX. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 15,0 g 10-hydroksy-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu) w 60 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 29 g 4-hydroksypiperidyny w 128 cm³ bezwodnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Po oziębieniu dodaje się 150 cm³ wody destylowanej, 200 cm³ eteru i 1 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$). Roztwór organiczny dekantuje się i przemywa do zubożenia 5 razy stosując (w całości) 250 cm³ wody destylowanej, po czym

ekstrahuje 3 razy stosując w całości 200 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego. Połączone kwaśne roztwory alkalizuje się 60 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Wydzielony olej ekstrahuje się 3 razy stosując (w całości) 300 cm³ eteru. Połączone roztwory eterowe suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość krystaliczną (11,8 g) rozpuszcza się w 18 cm³ wrzącego octanu etylu. Po 15 godzinach oziębiania do temperatury 3° odsąca się powstałe kryształy, przemycwa je 2 razy stosując (w całości) 8 cm³ lodowatego octanu etylu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 8,25 g 10-(4-hydroksypiperydino)-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 128°.

Przykład XXXI. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 31,5 g 10-hydroksy-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu) w 150 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się do ogrzewanej pod chłodnicą zwrotną zawiesiny 53,1 g 4-fenilo-4-hydroksypiperydiny w 200 cm³ bezwodnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Po oziębieniu jej dodaje się 200 cm³ wody destylowanej, 200 cm³ eteru i 25 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Część nierozpuszczalną odsąca się. Przesącz dekantuje się. Roztwór organiczny przemycwa do zubożnienia wodą destylowaną, po czym ekstrahuje 3 razy stosując (w całości) 500 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego. Połączone kwaśne roztwory alkalizuje się 150 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje 2 razy stosując (w całości) 300 cm³ eteru etylowego. Połączone roztwory eterowe przemycwa się do zubożnienia 3 razy stosując (w całości) 300 cm³ wody destylowanej, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość krystaliczną (18 g) rozpuszcza się na gorąco w 130 cm³ acetonitrylu. Po 15 godzinach oziębiania do temperatury 3° odsąca się powstałe kryształy, przemycwa 2 razy stosując (w całości) 40 cm³ lodowatego acetonitrylu i suszy w temperaturze 60° pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 13,0 g 10-(4-fenilo-4-hydroksypiperydino)-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 156°.

Przykład XXXII. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 7,9 g 10-hydroksy-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu) w 25 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 26 g 4,4-dwuetoksy-piperydiny w 64 cm³ bezwodnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Po oziębieniu dodaje się 75 cm³ wody destylowanej, 100 cm³ eteru i 1 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Roztwór organiczny dekantuje się, przemycwa do zubożnienia wodą destylowaną, po czym ekstrahuje 3 razy stosując (w całości) 100 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego. Połączone kwaśne roztwory ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po oziębieniu roztwór alkalizuje się 25 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje 3 razy stosując (w

całości) 200 cm³ benzenu. Połączone roztwory benzenowe suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość (6 g) rozpuszcza się na gorąco w 12 cm³ wrzącego acetonitrylu. Po 15 godzinach oziębiania w temperaturze 3° odsąca się powstałe kryształy, przemycwa je 2 razy stosując w całości 8 cm³ lodowatego acetonitrylu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 4,9 g 10-(4-keto-piperydino)-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 125–128°.

Przykład XXXIII. Do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 35,0 g 10-hydroksy-imino-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu w 350 cm³ butanolu dodaje się małymi porcjami w ciągu 60 minut 25,4 g sodu. Ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się przez dalsze 45 minut. Po oziębieniu dodaje się 500 cm³ wody destylowanej, a następnie oddestylowuje azeotrop butanol — woda. Gdy temperatura pary dojdzie do 99–100°, przerywa się destylację, ochładza i dodaje 100 cm³ wody destylowanej i 400 cm³ eteru etylowego. Roztwór eterowy dekantuje się i ekstrahuje 3 razy stosując (w całości) 600 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego. Połączone kwaśne roztwory przemycwa się 100 cm³ eteru etylowego, po czym alkalizuje 150 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Wydzielony olej ekstrahuje się 4 razy stosując w całości 800 cm³ eteru etylowego. Połączone roztwory eterowe przemycwa się do zubożnienia wodą destylowaną, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość oleistą (23,1 g) rozpuszcza się w 70 cm³ bezwodnego etanolu i traktuje 20,5 cm³ roztworu bezwodnego kwasu chlorowodorowego w bezwodnym etanolu (zawierającego 5,4 mole kwasu chlorowodorowego w litrze roztworu). Po 15 godzinach oziębiania do temperatury 3° odsąca się powstałe kryształy, przemycwa je 3 razy 30 cm³ lodowatego bezwodnego etanolu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 22,5 g chlorowodoru 10-amino-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze około 260–265°. Zasada topnieje w temperaturze 81–83°.

Wyściowy 10-hydroksyimino-dwubenzo[a, d]-cykloheptadien o temperaturze topnienia 184° wytwarza się według RIGAUDY i coll., Bull. Soc. Chem. Fr. (1959), 642.

Przykład XXXIV. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 6,3 g 10-hydroksy-dwubenzo[a, d]-cykloheptadienu) w 60 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w ciągu 30 minut do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 22,8 g 1-(2-metylobenzilo)-piperazyny w 60 cm³ bezwodnego benzenu. Ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu 20 godzin. Po oziębieniu dodaje się 100 cm³ eteru i 100 cm³ wody. Warstwę organiczną dekantuje się i przemycwa 10 litrami wody (do zubożnienia) po czym ekstrahuje 4 razy stosując (w całości) 150 cm³ normalnego kwasu metanosulfonowego i przemycwa 60 cm³ wody. Kwaśne ekstrakty przemycwa się 60 cm³ eteru, po czym alkalizuje 20 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Zasada ekstrahuje się 3 razy stosu-

jąc (w całości) 150 cm³ chlorku metylenu. Otrzymany roztwór suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i zagęszcza go pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymane 7,3 g surowej zasady przekrystalizowuje się z 45 cm³ heptanu. W ten sposób otrzymuje się 4,8 g 10-[4-(2-metylobenzyl)-piperazyno]-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 138°.

1-(2-metylobenzyl)-piperazynę (temperatura wrzenia 113-115° (0,9 mm Hg) otrzymuje się działaniem bromku 2-metylobenzylu na piperazynę w metanolu.

Przykład XXXV. Postępując jak w przykładzie XXXIV lecz zastępując 1-(2-metylobenzyl)-piperazynę 22,8 g 1-(4-metylobenzyl)-piperazyny otrzymuje się po przekrystalizowaniu z heptanu 3,6 g 10-[4-(4-metylobenzyl)-piperazyno]-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 135°.

Przykład XXXVI. Postępując jak w przykładzie XXXIV, lecz stosując jako substancję wyjściową 10-chloro-dwubenz[a, d]-cykloheptadien wytworzony z 9,45 g 10-hydroksy-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu i 25,6 g 1-fenetylo-piperazyny, otrzymuje się po przekrystalizowaniu z izopropanolu, 7,8 g 10-(4-fenetylopiperazyno)-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 136°.

Przykład XXXVII. Postępując jak w przykładzie XXXIV, lecz stosując jako substancję wyjściową 10-chloro-dwubenz[a, d]-cykloheptadien wytworzony z 9,45 g 10-hydroksy-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu i 31,3 g 1-(4-III rząd. butylo-benzyl)-piperazyny otrzymuje się 16,4 g surowej zasady, która po przekrystalizowaniu z 55 cm³ izopropanolu daje 6 g zasady zawierającej jeszcze trochę 1-(4-III rząd. butylo-benzyl)-piperazyny. Zasadę tę rozpuszcza się w 200 cm³ eteru, miesza z 12 cm³ normalnego kwasu metanosulfonowego i doprowadza wartość pH do 4-5 za pomocą małych dawek normalnego roztworu węglanu sodowego. Warstwę eterową i trochę krystalicznego metanosulfonianu miesza się z 50 cm³ normalnego roztworu węglanu sodowego, a następnie z 50 cm³ wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, zagęszcza i przekrystalizowuje z 38 cm³ izopropanolu. Otrzymuje się 4,6 g 10-[4-(4-III rząd. butylobenzyl)-piperazyno]-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 127-128°.

Przykład XXXVIII. Postępując jak w przykładzie XXXIV, lecz stosując jako substancję wyjściową 10-chloro-dwubenz[a, d]-cykloheptadien wytworzony z 17,9 g 10-hydroksy-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu i 31,5 g 1-allylo-piperazyny, otrzymuje się po przekrystalizowaniu z izopropanolu 11,4 g 10-(4-allylopiperazyno)-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 80-82°.

Przykład XXXIX. Postępując jak w przykładzie XXXIV, lecz stosując jako substancję wyjściową 10-chloro-dwubenz[a, d]-cykloheptadien, wytworzony z 17,9 g 10-hydroksy-dwuben-

zo[a, d]-cykloheptadienu i 31 g 1-(2-propynylo)-piperazyny, otrzymuje się po przekrystalizowaniu z izopropanolu 6,2 g 10-[4-(2-propynylo)-piperazyno]-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 131°.

Przykład XL. Do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 13,5 g 10-piperazyno-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu w 250 cm³ etanolu dodaje się w ciągu 10 minut roztwór 3,7 g 1-chlorometylo-4-cyjanobenzenu w 50 cm³ etanolu. Ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu 18 godzin. Następnie odstawia się do ochłodzenia, odsącza substancję nierozpuszczalną, którą przemywa się 45 cm³ etanolu. Przekrystalizowuje się z 350 cm³ octanu etylu. Otrzymuje się 8,1 g 10-[4-(4-cyjanobenzyl)-piperazyno]-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 202°.

Przykład XLI. Postępując jak w przykładzie XXXIV, lecz stosując jako substancję wyjściową 10-chloro-dwubenz[a, d]-cykloheptadien wytworzony z 17,9 g 10-hydroksy-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu i 43 g 1-etoksykarbonylometylo-piperazyny (temperatura wrzenia 110-112° (8 mm Hg) otrzymuje się po przekrystalizowaniu z tlenku izopropylu 11,1 g 10-(4-etoksykarbonylometylo-piperazyno)-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 79°.

Przykład XLII. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 9,45 g 10-hydroksy-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu) w 27 cm³ bezwodnego benzenu wlewa się w ciągu 5 minut do 90 cm³ piperydyny ogrzanej do temperatury 85-90°. Całość ogrzewa się w ciągu 3 1/2 godzin, po czym odstawia się do ochłodzenia. Mieszaninę reakcyjną miesza się z 250 cm³ eteru i 250 cm³ wody. Warstwę eterową odstawia się i przemywa 3 litrami wody do zobojętnienia. Następnie warstwę eterową miesza się z 300 cm³ normalnego roztworu kwasu metanosulfonowego, a potem z 40 cm³ wody. Kwaśny roztwór wodny alkalizuje się węglanem sodowym, a zasadę ekstrahuje eterem. Otrzymuje się po przekrystalizowaniu z tlenku izopropylu, 2,4 g 10-piperydyno-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 82°.

Przykład XLIII. Roztwór surowego 10-chloro-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu (otrzymanego z 6,3 g 10-hydroksy-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu) w 50 cm³ benzenu dodaje się w ciągu 15 minut do wrzącego roztworu 13 g pirolidyny w 50 cm³ benzenu. Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin i postępuje jak w przykładzie XLII. Otrzymuje się 3,1 g oleistej zasady, z której tworzy się chlorowodorek, przez rozpuszczenie zasady w 20 cm³ izopropanolu i dodawanie roztworu eterowego gazowego chlorowodoru aż do uzyskania wartości pH = 4. Oziębia się na lodzie i otrzymuje 3,2 g chlorowodoru 10-pirolidyno-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 250°.

Przykład XLIV. Postępując jak w przykładzie XLIII, lecz wychodząc z 12,6 g 10-hydroksy-dwubenz[a, d]-cykloheptadienu i 35,2 g dwuety-

loaminy, otrzymuje się 2,1 g surowej zasady, z której wytwarza się fumaran w sposób następujący: gorący roztwór zasady w 12 cm³ octanu etylu miesza się z gorącym roztworem 1,5 g kwasu fumarowego w 22 cm³ etanolu. Otrzymuje się 2,6 g kwaśnego fumaranu 10-dwuetyloamino-dwubenzoz[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 175°.

Przykład XLV. Postępując jak w przykładzie XLIII, lecz wychodząc z 12,6 g 10-hydroksydwubenzoz[a, d]-cykloheptadienu i 15,7 g morfoliny, otrzymuje się po przekrystalizowaniu z tlenku izopropylu 5,9 g 10-morfolino-dwubenzoz[a, d]-cykloheptadienu, topniejącego w temperaturze 116°.

Przykład XLVI. W ciągu 16 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 6,4 g 10-(4-etoksykarbonylometylo-piperazyno)-dwubenzoz[a, d]-cykloheptadienu z 6,4 cm³ świeżo przedestylowanej aniliny. Nadmiar aniliny destyluje z parą wodną Żywicę, która nie przedestylowała z parą wodną rozpuszcza się w 150 cm³ eteru. Warstwę eterową miesza się z 50 cm³ normalnego kwasu metanosulfonowego i 300 cm³ wody. Kwaśną wodną warstwę dekantuje się, alkalizuje 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje zasadą za pomocą 300 cm³ eteru. Roztwór eterowy suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym po dodaniu węgla odbarwiającego. Następnie przesącza się go i zagęszcza pod ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymuje się 3,7 g 10-(4-fenylkarbamylometylo-piperazyno)-dwubenzoz[a, d]-cykloheptadienu, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 140°.

Następne przykłady dotyczą wytwarzania preparatów zawierających związki otrzymane sposobem według wynalazku.

Przykład XLVII. Przygotowuje się w znany sposób tabletki o następującym składzie:

10-(4-metylopiperazyno)-dwubenzoz[a, d]-cykloheptadien	5 mg
skrobia	110 mg
krzemionka koloidalna	32 mg
stearynian magnezowy	3 mg

Przykład XLVIII. Przygotowuje się w znany sposób tabletki o następującym składzie:

10-(4-metylopiperazyno)-dwubenzoz[a, d]-cykloheptadien	25 mg
skrobia	92 mg
krzemionka koloidalna	30 mg
stearynian magnezowy	3 mg

Przykład XLIX. Wytwarza się w znany sposób tabletki o następującym składzie:

10-(4-hydroksyetylopiperazyno)-dwubenzoz[a, d]-cykloheptadien	25 mg
skrobia	92 mg
stearynian magnezowy	3 mg
krzemionka koloidalna	30 mg

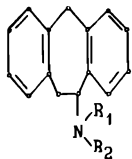
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych dwubenzocykloheptadienu o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₂ mogą być identyczne lub różne i oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy lub dwualkiloaminoalkilowy, albo R₂

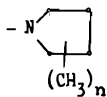
oznacza rodnik alkanoilowy albo R₁ i R₂ razem z atomem azotu, z którym są związane oznaczają heterocykliczny rodnik o wzorach 2, 3, 4, 5 lub 6, w których n oznacza liczbę 0, 1, 2, 3 lub 4; R i R' oznaczają atom wodoru, grupę hydroksylową, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, hydroksyalkilowy, hydroksyalkoksyalkilowy, alkoksylowy, jednoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy, N-alkiloalkanoiloaminowy, fenyłowy, fenyloalkilowy albo fenyloalkenylowy, przy czym pierścienie benzenowe tych rodników mogą zawierać podstawniki, z tym że R' nie może stanowić grupy hydroksylowej lub alkoksylowej, jeżeli R oznacza rodnik jednoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy, N-alkiloalkanoiloaminowy lub grupę hydroksylową, poza tym R i R' mogą razem tworzyć grupę ketonową, R'' oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, hydroksyalkilowy, hydroksyalkoksyalkilowy, alkoksykarbonyloalkilowy, karbamylalkilowy, fenylokarbamylalkilowy, N-alkilokarbamyloalkilowy, N, N-dwualkilokarbamyloalkilowy, fenyłowy, fenyloalkilowy lub fenyloalkenylowy, przy czym rodniki alkilowe i reszty alkilowe występujące w innych rodnikach zawierają 1—5 atomów węgla, rodniki alkenylowe i alkinyłowe, a także reszty alkenylowe występujące w innych rodnikach zawierają 2—5 atomów węgla, a rodniki fenyłowe, a także reszty fenyłowe w rodnikach fenyloalkilowych i fenyloalkenylowych mogą zawierać co najmniej jeden podstawnik, przy czym podstawnikami mogą być atomy chlorowca, rodniki alkilowe i alkoksylowe, grupa nitrowa, cyjanowa, aminowa oraz CF₃, przy czym rodniki alkilowe i alkoksylowe mogą zawierać 1—5 atomów węgla, **znamienny tym**, że zdolny do reakcji ester o ogólnym wzorze 7, w którym X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca, albo resztę estru kwasu siarkowego albo kwasu sulfonowego, taką jak reszta metanosulfonyloksylowa albo p-toluenosulfonyloksylowa, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 8, w którym R₁ i R₂ mają podane wyżej znaczenie, albo związek o wzorze ogólnym 12, w którym Z oznacza heterocykliczny rodnik o wzorach 13 lub 14, w których n ma podane wyżej znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze X—R''', w którym X ma wyżej podane znaczenie, a R''' oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, hydroksyalkilowy, hydroksyalkoksyalkilowy, karbamylalkilowy, fenylokarbamylalkilowy, N-alkilokarbamyloalkilowy, N, N-dwualkilokarbamyloalkilowy, alkoksykarbonyloalkilowy, fenyloalkilowy albo fenyloalkenylowy, przy czym rodniki alkilowe i reszty alkilowe występujące w innych rodnikach zawierają 1—5 atomów węgla, rodniki alkenylowe i alkinyłowe oraz reszty alkenylowe w rodnikach fenyloalkenylowych zawierają 2—5 atomów węgla, a rodniki fenyłowe, a także reszty fenyłowe w rodnikach fenyloalkilowych i fenyloalkenylowych zawierają co najmniej jeden podstawnik, przy czym podstawnikami mogą być atomy chlorowca, niskocząsteczkowe rodniki alkoksylowe i grupy NO₂, NH₂, CN i CF₃ w środowisku obojętnego rozcieńczalnika organicznego w temperaturze wrzenia tego rozcień-

czalnika, przy czym otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 razem z atomem azotu, z którym są związane tworzą rodnik heterocykliczny o wzorach 10 lub 11, w których n i R''' mają wyżej podane znaczenie albo też redukuje się związek o wzorze 15, przy czym otrzymuje się

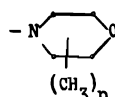
związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, po czym otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.



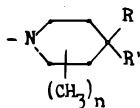
WZOR 1



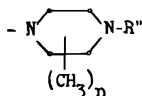
WZOR 2



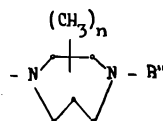
WZOR 3



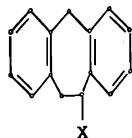
WZOR 4



WZOR 5



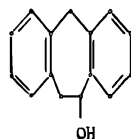
WZOR 6



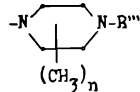
WZOR 7



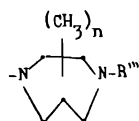
WZOR 8



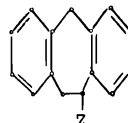
WZOR 9



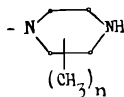
WZOR 10



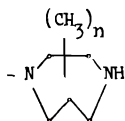
WZOR 11



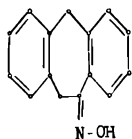
WZOR 12



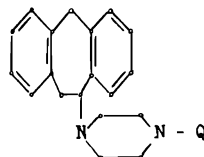
WZOR 13



WZOR 14



WZOR 15



WZOR 16