

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

55151

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 25

Zgłoszono: 21.VII.1964 (P 120 766)

Pierwszeństwo: 22.VII.1963 Stany Zjedno-
czone Ameryki

MKP C 07 c

87/40

Opublikowano: 30.V.1968

UKD

Współtwórcy wynalazku: Horward Benjamin Hucker, Marcia Elisabeth Christy

Właściciel patentu: Merck Co., Inc. Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych dwubenzocykloheptenów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych dwubenzocykloheptenów 10,11-dwuhydro-10,11- dwuhydroksy- 5-(3- monopodstawionych-aminopropylideno)-5H-dwubenzo [a,d] cykloheptenów o wzorze 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, korzystnie o nie więcej niż 6 atomach węgla, X i X' są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o najwyżej 6 atomach węgla, grupę alkenylową o najwyżej 6 atomach węgla, atom chlorowca, grupę trójfliuorometylową, hydroksylową, alkoksylową o najwyżej 4 atomach węgla, grupę merkaptu, alkilomerkapto o najwyżej 4 atomach węgla, grupę alkilosulfonylową o najwyżej 4 atomach węgla, grupę sulfamoiową, alkilosulfamoiową o najwyżej 4 atomach węgla lub grupę dwualkilosulfamoiową o najwyżej 8 atomach węgla, przy czym w każdym z pierścieni benzenowych może występować więcej niż jeden z tych podstawników.

Związki o wzorze 1 mogą być również podstawione w bocznym łańcuchu propylidenowym niższymi grupami alkilowymi korzystnie o 1—4 atomach węgla.

Do związków wytwarzanych sposobem według wynalazku o wzorze 1 należą między innymi: 10,11-dwuhydro- 10,11- dwuhydroksy-5- (3-metyloaminopropylideno)-5H-dwubenzo [a, d] cyklohepten oraz 10,11-dwuhydro 10,11-dwuhydroksy- 5-(3-me-

2

tyloaminopropylideno) -3-metylosulfonylo-5H-dwubenzo [a,d] cyklohepten.

Związki te z uwagi na ich działanie antydepresyjne stosuje się korzystnie w celach terapeutycznych, doustnie i pozajelitowo, w postaci tabletek, proszków, pigułek itd., bądź w postaci wodnych roztworów lub zawiesin. Przy stosowaniu doustnym lub pozajelitowym dobre wyniki uzyskuje się stosując dawki dzienne 60—1000 mg, korzystnie przyjmowane w kilku dozach w ciągu dnia lub w postaci leku o przedłużonym działaniu. Związki powyższe stosuje się korzystnie w postaci ich soli addycyjnych z nietoksycznymi kwasami.

Związki o wzorze 1 występują w postaci geometrycznych izomerów, które identyfikuje się na podstawie przestrzennych stosunków grup hydroksylowych. W celu wytworzenia oddzielnych izomerów należy stosować odpowiedni materiał wyjściowy w tej samej izomerycznej postaci, jaka jest pożądana dla produktu końcowego, a więc jeśli wytwarza się izomer trans związków o wzorze 1, to stosuje się trans-izomer odpowiedniej pochodnej 5-(3-dwualkiloaminopropylideno) a w przypadku wytwarzania izomeru cis, stosuje się izomer cis pochodnej 10,11-dwuacyloksy-5-(3-dwualkiloaminopropylideno).

Sposób wytwarzania związków trans 10,11-dwuhydroksylowych o wzorze 1 wyjaśnia schemat 1 reakcji przedstawiony na rysunku.

Według wynalazku związek o wzorze 2, w którym R'' i R''' oznaczają atomy wodoru, grupę alkilową, aryłową lub aralkilową, a X, X' i R mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się z chlorowcomrówczanem, o wzorze HalCOOR''''', w którym Hal' oznacza chlorowiec, a R'''' oznacza rod-
nik alkilowy, aryłowy lub aralkilowy, utworzony jako produkt pośredni uretan o wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane zna-
czenie i hydrolizuje się w warunkach alkalicznych i uzyskany produkt o wzorze 4, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, hydrolizuje w obecności katalizatora kwasowego do
związku o wzorze 1.

Ponieważ podstawnik R'''' zostaje usunięty podczas odalkilowania dobór odpowiedniego chlorowcomrówczanu zależy wyłącznie od jego dostępności oraz łatwości hydrolizowania wytworzonego pośredniego produktu w postaci uretanu.

Kondensację można prowadzić bez rozpuszczalnika, jednakże korzystne jest jego stosowanie. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są węglowodory aromatyczne, takie jak benzen i toluen, węglowodory alifatyczne, takie jak heptan i heksan oraz węglowodory chlorowcowane, takie jak chloroform i czterochlorek węgla. Reakcję można prowadzić w temperaturze pokojowej, lecz korzystnie stosuje się temperaturę wyższą. Po zakończeniu reakcji i usunięciu zanieczyszczeń wyosabnia się uretan przez odparowanie rozpuszczalnika.

Wytworzony jako produkt pośredni, uretan hydrolizuje się, korzystnie w warunkach zasadowych. Po zakończeniu hydrolizy wyosabnia się żądany produkt w znany sposób, taki jak ekstrakowanie odpowiednim rozpuszczalnikiem i następnie jego odparowanie. Przeprowadzenie uretanu do odpowiedniego związku 10,11-dwuhydroksylo-
wego prowadzi się za pomocą hydrolizy w obojętnym rozpuszczalniku, korzystnie w podwyższonej temperaturze, w obecności katalizatora kwasowego, takiego jak kwas p-toluenosulfonowy, stężony kwas siarkowy, kwas trójfluorooctowy, suchy kwas chlorowodorowy itd. Można stosować różne obojętne rozpuszczalniki, korzystnie stosuje się jednak niższy alkanol, taki jak metanol, etanol, izopropanol itd.

Jeżeli produkt nie rozpuszcza się w stosowanym rozpuszczalniku, to wyosobnia się go przez odsączenie i przemycie z resztek kwasu, po czym oczyszcza w znany sposób. Jeżeli natomiast produkt rozpuszcza się w zastosowanym rozpuszczalniku, to wyosobnia się go przez odparowanie rozpuszczalnika, rozcieńczenie wodą, zobojętnienie pozostałego kwasu taką ilością alkaliu, aby uczynić środowisko zasadowym i oddzielenie osadu w znany sposób.

Odalkilowanie można prowadzić również przez traktowanie związku tert. aminopropylidenowego o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie chlorowcocyjanem i hydrolizę utworzonego jako produkt pośredni cyjanamidu o wzorze 5, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie do o dpowiedniej III-rzęd. aminy o wzorze 4, którą następnie w
wyżej podany sposób hydrolizuje się do związku

o wzorze 1. Proces ten wyjaśnia podany na rysunku schemat 2.

Trzeciorzędową aminę rozpuszcza się w rozpuszczalniku niehydroksylovym, takim jak benzen lub eter i roztwór wprowadza powoli do roztworu chlorowcocyjanu w tym samym rozpuszczalniku, podczas mieszania, przy czym uchodzi halogenek alkilu. Po zakończeniu reakcji usuwa się zasadową substancję przez wymycie rozcieńczonym kwasem i wyosobnia cyjanamid przez odparowanie rozpuszczalnika. Cyjanamid hydrolizuje się następnie do II-rzęd. aminy w środowisku alkalicznym i wyosobnia produkt w znany sposób. Konwersję do odpowiedniego związku 10,11-dwuhydroksylo-
wego prowadzi się postępując jak w wyżej opisanym stadium.

Związki cis 10,11-dwuhydroksy o wzorze 1 wytwarza się w sposób przedstawiony schematem 3 na rysunku. W tym celu odpowiednią pochodną cis 10,11-dwuacyloksy-5-(3-dwualkilaminopropylidenową o wzorze 6, w którym Ac oznacza grupę acylową, a R, X i X' mają wyżej podane znaczenie alkiluje się chlorowcomrówczanem o wzorze HalCOOR''''', w którym Hal' i R'''' mają wyżej podane znaczenie i utworzony jako produkt pośredni uretan o wzorze 7, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie hydrolizuje do związku o wzorze 1.

Należy podkreślić, że wyżej podany, alternatywny sposób alkilowania stosowany przy wytwarzaniu związków trans 10,11-dwuhydroksylovych o wzorze 1, nie może być stosowany do wytwarzania związków cis-10,11-dwuhydroksylovych o wzorze 1.

Związki o wzorze 1, oprócz elementu izomerii geometrycznej determinowanego przez wzajemny stosunek grup hydroksylovych, wykazują inny jeszcze element izomerii geometrycznej, gdy pierścień dwubenzocykloheptenu jest podstawiony niesymetrycznie, w zależności od położenia bocznego łańcucha propylidenowego w stosunku do pierścieniowego podstawnika lub podstawników.

Rozdzielenie tych izomerów prowadzi się w znany sposób. Mieszanina izomerów wykazuje aktywność farmakologiczną, przy czym w niektórych przypadkach aktywność jednego czystego izomeru jest większa od aktywności drugiego izomeru.

Ponieważ związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą występować jako izomery geometryczne albo wyłącznie ze względu na stosunek wzajemny podstawników hydroksylovych, albo zarówno ze względu na ten stosunek jak i położenie bocznego łańcucha propylidenowego, stosuje się następujący sposób oznaczania izomerów. W przypadku izomerów występujących wyłącznie ze względu na stosunek podstawników hydroksylovych oznaczenie poszczególnego izomeru poprzedza nazwę związku, natomiast w przypadku izomerów występujących zarówno ze względu na wzajemny stosunek podstawników hydroksylovych jak i ze względu na położenie bocznego łańcucha propylidenowego oznaczenie izomeru poprzedza bezpośrednio podstawnik do którego się odnosi.

W takim przypadku, gdy izomery występują zarówno ze względu na wzajemny stosunek pod-

stawników hydroksylowych jak i ze względu na położenie bocznego łańcucha propylidenowego i gdy nie oddzielono tych izomerów, wówczas podaje się tylko oznaczenie izomeru pod względem wzajemnego stosunku do podstawników hydroksylowych, przy czym oznaczenie to poprzedza nazwę związku. Jeżeli nie podaje się oznaczenia izomerów, należy rozumieć, że dany związek obejmuje wszelkie możliwe stereoizomery.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3-alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol.

W reaktorze z rurką suszącą, w którym utrzymuje się atmosferę azotu, do 1,85 ml 4,25 n roztworu bromocyjanu w benzenie wkrapla się podczas mieszania przez 30 minut roztwór 2,25 g (0,00645 mola) trans-3alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloaminopropylideno)-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolu w 12 ml suchego benzenu. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 0,5—1 godziny, po czym pozostawia mieszaninę na noc w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik i nadmiar bromocyjanu odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem a osad rozpuszcza w benzenie. Po wymyciu roztworu wodą, rozcieńczonym kwasem cytrynowym i ponownie wodą oraz odparowaniu do sucha pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się 1,8 g (78%) żółtego, oleistego trans-8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3-alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolu.

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I, lecz stosując odpowiednie związki 8-(3-dwualkilaminopropylidenowe) zamiast dioksalu z przykładu I, otrzymuje się:

trans-8-[3-(N-cyjano-N-etyloamino)-propylideno]-3-alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3-alfa,12beta-dwuhydro-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-8-[3-N-cyjano-N-metyloamino]-propylideno]-3-alfa,12beta-dwuhydro-2-fenilo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3-alfa,12beta-dwuhydro-2-metylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-2-benzilo-8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3-alfa,12beta-dwuhydro-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3-alfa,12beta-dwuhydro-2-etylo-2-metylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3-alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-6-metylosulfonylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-6-chloro-8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3-alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3-alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-6-

-dwumetylosulfamoylo-8H-dwubenzo-[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

Przykład III. Trans-3alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-metyloaminopropylideno)-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

1,44 g (0,004 mola) oleistego cyjanamidu wytworzonego w przykładzie I rozpuszcza się w roztworze 1,12 g (0,02 mola) wodorotlenku potasowego w 12 ml alkoholu n-butyłowego i mieszaninę tę ogrzewa do wrzenia w ciągu 12 godzin w atmosferze azotu. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, a osad traktuje benzenem i wodą. Po rozdzieleniu się roztworu na dwie warstwy i dwukrotnym ekstrahowaniu warstwy wodnej heksanem, połączone ekstrakty przemycywa się wodą i ekstrahuje 50 ml roztworu (0,1 n) kwasu cytrynowego, po czym ekstrakt alkaliczuje się ługiem sodowym i oleistą zasadą ekstrahuje benzenem. Przemity i wysuszony ekstrakt odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując 920 mg oleistego produktu.

Zasadę tę można przeprowadzić w wodoroszczawian przez traktowanie roztworu etanolowego roztworem kwasu szczawiowego w bezwodnym etanolu (10% nadmiar). Po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu otrzymuje się analitycznie czysty wodoroszczawian trans-3alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-metyloaminopropylideno)-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolu o temperaturze topnienia 224°C (rozkład)

Dla $C_{22}H_{25}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$

wyliczono: C — 67,75; H — 6,40; N — 3,29

znaleziono: C — 67,78; H — 6,32; N — 3,41

900 mg oleistej zasady przeprowadza się w p-toluenosulfonian przez traktowanie eterowego roztworu roztworem wcdzianu kwasu p-toluenosulfonowego w bezwodnym etanolu (5% nadmiar), otrzymuje się przy tym 950 mg białej, krystalicznej soli o temperaturze topnienia 148—150°C (rozkład).

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie III, lecz stosując produkty z przykładu II zamiast cyjanamidu z przykładu III, otrzymuje się: trans-3alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-etyloaminopropylideno)-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-3alfa,12beta-dwuhydro-8-(3-metyloaminopropylideno)-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-3alfa,12beta-dwuhydro-8H-(3-metyloaminopropylideno)-2-fenilo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-3alfa,12beta-dwuhydro-2-metylo-8-(3-metyloaminopropylideno)-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-2-benzilo-3alfa,12-dwuhydro-8-(3-metyloaminopropylideno)-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-3alfa,12beta-dwuhydro-2-etylo-2-metylo-8-(3-metyloaminopropylideno)-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-3alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-metyloaminopropylideno)-6-metylosulfonylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-6-chloro-3alfa,12beta- dwuhydro-2,2-dwu-
metylo-8-(3- metyloaminopropylideno)-8H-dwuben-
zo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans-3alfa,12beta- dwuhydro-2,2- dwumetylo-6-
dwumetylosulfamoilo-8- (3-metyloaminopropylide-
no)-8H- dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]- 1,3-dio-
ksol

Przykład V. trans-10,11-dwuhydro-10,11-
dwuhydroksy- 5-(3- metyloaminopropylideno)-5H-
dwubenzc[a,d]cykloheptenu

Roztwór 700 mg (0,00138 mola) p-toluenosulfonia-
nu trans-3alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwu-metylo-8-
-(3-metyloaminopropylideno)- 8H-dwubenzo[3,4:6,7]
cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolu i 60 mg (0,000316
mola) jednowodzianu kwasu p-toluenosulfonowego
w 60 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się do wrze-
nia w ciągu 4 godzin. Ochłodzony roztwór zob-
jętnia się 1,5 ml 1 n roztworu wodorotlenku pota-
sowego w metanolu, po czym oddestylowuje roz-
puszczalniki pod obniżonym ciśnieniem.

Osad traktuje się benzenem i wodą, a po oddzie-
leniu warstw ekstrahuje warstwę wodną benze-
nem. Połączone ekstrakty przemycia się wodą i od-
parowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem,
otrzymując oleisty produkt. Po sublimowaniu pro-
duktu w temperaturze 142°C pod ciśnieniem 0,1
mm Hg, otrzymuje się 120 mg (30%) białych krysz-
tałów o temperaturze topnienia 153–155°C. Po
przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu z wodą
i ponownej sublimacji otrzymuje się próbkę anali-
tyczną o temperaturze topnienia 154–156°C. Dla
 $C_{19}H_{21}NO_2$

wyliczono: C — 77,26; H — 7,17; N — 4,74;
znaleziono: C — 77,48; H — 7,12; N — 4,77.

Przykład VI. Postępując jak w przykładzie
V, lecz stosując związki z przykładu IV zamiast
dioksolu z przykładu V, otrzymuje się następujące
związki:

trans-10,11- dwuhydro-10,11- dwuhydroksy-5-(3-
etyloaminopropylideno)- 5H- dwubenzo[a,d]cyklo-
hepten,

trans-10,11- dwuhydro-10,11- dwuhydroksy-5-(3-
metyloaminopropylideno)- 5H- dwubenzo[a,d]- cy-
klohepten,

trans-10,11- dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(me-
tyloaminopropylideno)-3- metylosulfonylo-5H-dwu-
benzo[a,d]cyklohepten,

trans-3-chloro-10,11- dwuhydro-10,11- dwuhydro-
ksy-5-(3- metyloaminopropylideno)- 5H- dwubenzo
[a,d]cyklohepten,

trans-10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-3-dwu-
metylosulfamoilo- 5- (3- metyloaminopropylideno)-
-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

Przykład VII. cis-5-[3-(N-karboetoksy-N-
metyloamino)-propylideno]-10,11- dwuacetoksy-10,
11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

Roztwór 7,86 g (0,02 mola) cis 10,11-dwuacetoksy-
-10,11- dwuhydro-5-(3- dwumetyloaminopropylide-
no)-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu w 40 ml suchego
benzenu wkrapla się w ciągu 90 minut do
mieszanego roztworu 8 ml chloromrówczanu etylu
w 20 ml suchego benzenu i mieszaninę tę miesza
się w temperaturze wrzenia przez 2–0,5 godziny.
Po ochłodzeniu i rozcieńczeniu 50 ml benzenu,
przemyciu 3 n roztworem kwasu solnego, a na-
stępnie wodą i oddestylowaniu benzenu pod obni-

żonym ciśnieniem, otrzymuje się 7,85 g (87%)
oleistego cis-5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-
-propylideno]-10,11- dwuacetoksy-10,11- dwuhydro-
-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu.

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie
VII, lecz stosując inne związki 5-(3-dwualkilo-
aminopropylidenowe zamiast dwubenzocyklohepte-
nu z przykładu VII, otrzymuje się:

cis-5-[3-(N-karboetoksy-N-etyloamino)-propyli-
deno]-10,11-dwuacetoksy-10,11- dwuhydro-5H- dwu-
benzo[a,d]cyklohepten,

cis-5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propyli-
deno]-10,11- dwuhydro-10,11-dwupropionyloksy-5H-
-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis-5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propyli-
deno]-10,11- dwubutyryloksy-10,11- dwuhydro-5H-
-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis-5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propyli-
deno]-10,11- dwubenzoiloksy-10,11- dwuhydro-5H-
-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis-5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propyli-
deno]-10,11-dwuhydro-5H- dwubenzo[a,d]cyklohep-
ten,

cis-5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propyli-
deno]-3-chloro-10,11-dwuacetoksy-10,11- dwuhydro-
-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis-5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propyli-
deno]-10,11- dwuacetoksy-10,11- dwuhydro-3-mety-
losulfonylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis-5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propyli-
deno]-10,11- dwuacetoksy-10,11- dwuhydro-3-dwu-
metylosulfamoilo-5H-dwubenzo-[a,d]cyklohepten.

Przykład IX. Postępując jak w przykładzie
VII, lecz stosując niżej podane chlorowcomrów-
czany zamiast chloromrówczanu, otrzymuje się
następujące produkty:

Chloromrów- czan	Produkt
Chlorowcomrów- czan benzylu	cis-5-[3-(N- karboetoksy-N- metyloamino)- propylideno] -10,11- dwuacetoksy - 10,11- dwuhydro-5H- dwubenzo[a,d] cyklohepten
Chlorowcomrów- czan fenylu	cis 5-[3-(N-karbofenoksy-N- metyloamino)- propylideno]- -10,11- dwuacetoksy- 10,11- dwuhydro-5H- dwubenzo[a,d] cyklohepten
Chlorowcomrów- czan propylu	cis- 5-[3-(N- karbopropoksy -N-metyloamino)- propylide- no]-10,11- dwuacetoksy-10,11- -dwuhydro- 5H- dwubenzo[a, d]cyklohepten

Przykład X. Postępując jak w przykładzie
VII, lecz stosując inne związki 8-(3-dwualkilo-
aminopropylidenowe) zamiast cis-10,11-dwuaceto-
ksy-10,11- dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropyli-
deno)-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu, otrzymuje
się:

trans-8-[3-(N-karboetoksy-N-etyloamino)-propy-
liden]-3alfa,12beta- dwuhydro-2,2- dwumetylo-8H-
-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta-[1,2-d]-1,3-dioksol,
trans-8-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propy-

liden)-3alfa,12beta- dwuhydro-8H- dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,

trans-8-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propyliden)-3-alfa,12beta- dwuhydro-2- fenilo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,

trans-8-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propyliden)-3alfa,12beta- dwuhydro-2- metylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,

trans-2- benzylo-8- [3-(N- karboetoksy- N-metyloamino)- propyliden)- 3alfa,12beta- dwuhydro-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,

trans-8-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propyliden)-3alfa,12beta- dwuhydro-2- etylo-2- metylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,

trans-8-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propyliden)- 3alfa,12beta- dwuhydro-2,2- dwumetylo-6-metylosulfonylo- 8H- dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,

trans-8-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propyliden)-6- chloro- 3alfa,12beta- dwuhydro-2,2- dwumetylo-8H-dwubenzo [3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,

trans-8-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propyliden)-3alfa,12beta- dwuhydro-2,2- dwumetylo-6-dwumetylosulfamoilo-8H- dwubenzo-[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol.

Przykład XI. Postępując jak w przykładzie VII, lecz stosując trans-3alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8- (dwumetyloaminopropyliden)- 8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol zamiast cis-0,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropyliden)- 5H- dwubenzo[a,d]cyklohepten oraz niżej wymienione chlorowcomrówczany zamiast chlorowcomrówczanu etylu, otrzymuje się następujące produkty:

Chlorowcomrówczan	Produkt
Chlorowcomrówczan benzylu	trans-8- [3-(N- karbобензо-ксы-N- метилоамино)- пропилiden)- 3alfa,12beta, dwuhydro-2,2- dwumetylo-8H-dwubenzo [3,4:6,7] cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol
chlorowcomrówczan fenylu	trans-8-[3-(N- karbofenoksy-N- metилоамино)- пропилiden)- 3alfa,12beta- dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H- dwubenzo [3,4:6,7]cyklohepta [1,2-d]-1,3-dioksol
chlorowcomrówczan propylu	trans-8- [3-(N- karbopropo-ксы-N- метилоамино)- пропилiden)- 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2- dwumetylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7] cyklohepta (1,2-d)-1,3-dioksol

Przykład XII. 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3- metyloaminopropyl)-5H- dwubenzo [a,d]cyklohepten

Roztwór 2,8 g (0,0076 mola) wytworzonego w przykładzie VII oleistego uretanu i 2,5 g (0,04 mola) wodorotlenku potasowego w 25 ml alkoholu n-butyloвого miesza się i ogrzewa do wrzenia w atmosferze azotu w ciągu 6 godzin. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, a osad traktuje benzenem i wodą. Po

oddzieleniu faz i ekstrakowaniu fazy wodnej, połączone ekstrakty benzenowe przemycia się wodą i ponownie ekstrahuje 15 ml i 10 ml 0,5 n roztworu kwasu cytrynowego. Ekstrakt kwasowy alkalizuje się wodorotlenkiem sodowym, a oleistą zasadę ekstrahuje benzenem.

Wymyty i wysuszony ekstrakt stęży się do małej objętości, a po wyosobnieniu białych kryształów, wymyciu ich benzenem i wysuszeniu, otrzymuje się 1,05 g (47%) produktu o temperaturze topnienia 140—143°C. Po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z benzenu oraz z mieszanin etanolu z wodą czysty produkt otrzymany z innego doświadczenia topnieje w temperaturze 143—145°C.

ten,

Dla $C_{19}H_{21}NO_2$

wyliczono: C — 77,26; H — 7,17; N — 4,74

znaleziono: C — 77,34; H — 7,18; N — 4,59

Przykład XIII. Postępując jak w przykładzie XII, lecz stosując produkty z przykładów VIII i IX zamiast uretanu z przykładu XII, otrzymuje się:

cis-10,11- dwuhydro-10,11- dwuhydroksy-5-(3-etyloaminopropyliden)- 5H- dwubenzo [a,d] cyklohepten,

cis-10,11- dwuhydro- 10,11-dwuhydroksy- 5-(3-metyloaminopropyliden)-5H- dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis-3-chloro-10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3- metyloaminopropyliden)- 5H- dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis-10,11- dwuhydro- 10,11-dwuhydroksy- 5-(3-metyloaminopropyliden)-3-metylosulfonyl-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis- 10,11- dwuhydro- 10,11- dwuhydroksy-3-dwumetylosulfamoilo- 5-(3- cykloaminopropyliden)-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten.

Przykład XIV. Postępując jak w przykładzie XII, lecz stosując produkty z przykładów X i XI zamiast uretanu z przykładu XII, otrzymuje się:

trans- 10,11- dwuhydro- 10,11- dwuhydroksy- 5-(3-etyloaminopropyliden)- 5H- dwubenzo[a,d]cyklohepten,

trans- 10,11-dwuhydro- 10,11-dwuhydroksy-5-(3-metyloaminopropyliden)-5H- dwubenzo[a,d]cyklohepten.

trans- 10,11-dwuhydro- 10,11-dwuhydroksy-5-(3-metyloaminopropyliden)- 3- metylosulfonylo- 5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

trans-3- chloro- 10,11- dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3- metyloaminopropyliden)-5H- dwubenzo [a,d]cyklohepten,

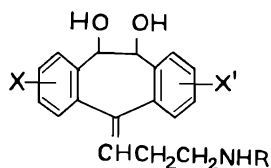
trans-10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-3-dwumetylosulfamoilo-5-(3-metyloaminopropyliden)-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten.

Zastrzeżenie patentowe

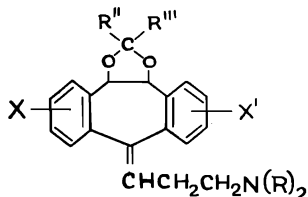
Sposób wytwarzania pochodnych dwubenzocykloheptenów o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, korzystnie o nie więcej niż 6 atomach węgla, X, i X' są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o nie więcej niż 6 atomach węgla, niższą grupę alkilową, atom chlorowca, grupę trójfluorometylo-

wą, hydroksylową, niższą grupę alkoksylową, grupę merkaptto, niższą grupę alkilomerkapto, niższą grupę alkilosulfonylową, grupę sulfamoilową, niższą grupę alkilosulfamoilową i niższą grupę dwu-alkilosulfamoilową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R, X i X' mają wyżej podane znaczenie, a R'' i R''' oznaczają atom wodoru, grupę alkilową, arylową lub aralkilową kondensuje się z chlorowcomrówczanem o wzorze HalCOOR''', w którym Hal' oznacza atom chlorowca, a R''' oznacza grupę alkilową, arylową lub aralkilową, utworzony związek pośredni o wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie hydrolizuje w warunkach alkalicznych i uzyskany produkt o wzorze 4, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie hydrolizuje w obecności katalizatora kwasowego do związku o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie albo związek

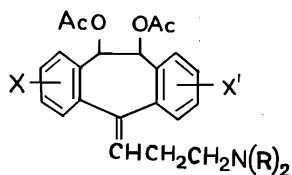
o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję z chlorowcocyjanem i utworzony jako związek pośredni cyjanamid o wzorze 5, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, hydrolizuje w środowisku alkalicznym do związku o wzorze 4, o wyżej podanym znaczeniu symboli, który przeprowadza się przez hydrolizę w obecności katalizatora kwasowego w związek o wzorze 1 albo związek o wzorze 6, w którym Ac oznacza grupę acylową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie traktuje się chlorowcomrówczanem o wzorze HalCOOR''', w którym Hal i R''' mają wyżej podane znaczenie i otrzymany jako produkt pośredni związek o wzorze 7, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie hydrolizuje się do związku o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.



WZÓR 1

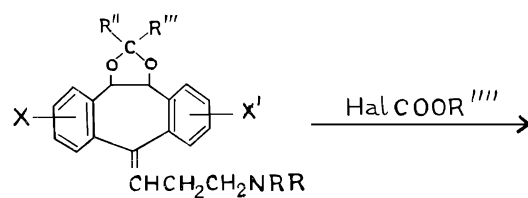


WZÓR 2

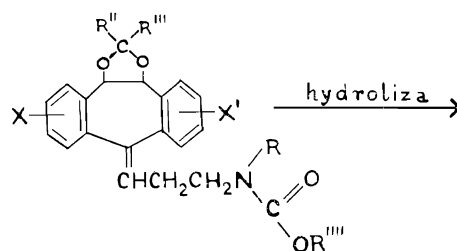


WZÓR 6

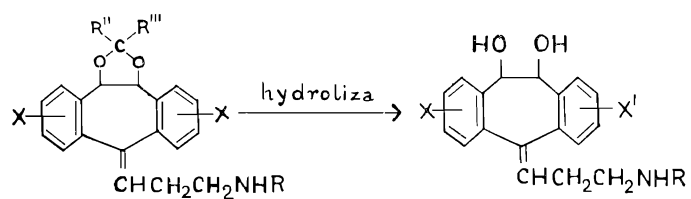
SCHEMAT 1



WZÓR 2



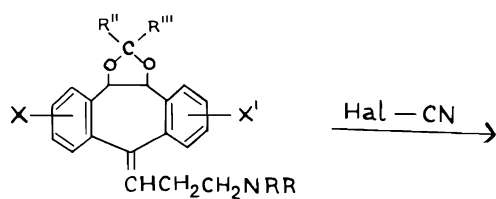
WZÓR 3



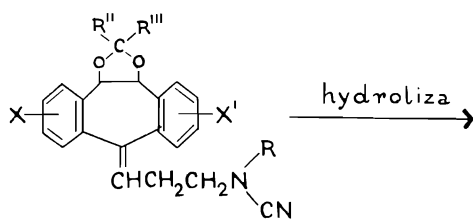
WZÓR 4

WZÓR 1

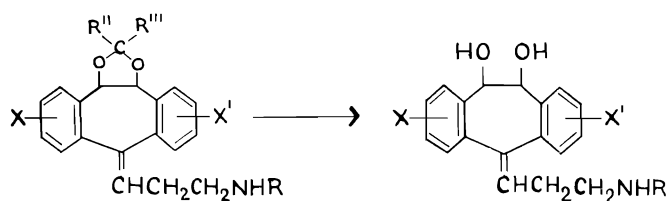
SCHEMAT 2



WZÓR 2



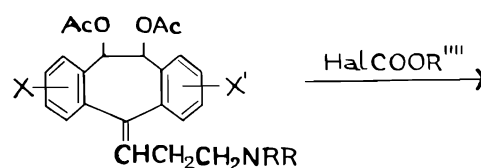
WZÓR 5



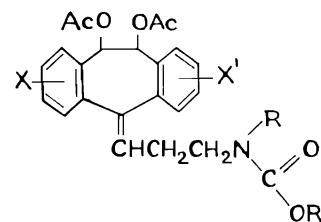
WZÓR 4

WZÓR 1

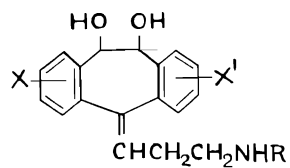
SCHEMAT 3



WZÓR 6



WZÓR 7



WZÓR 1