



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

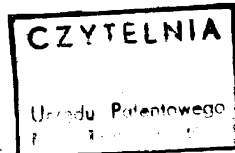
Zgłoszono: 16.09.78 (P. 209632)

Pierwszeństwo: 19.09.77 dla zastrz. 1—2
Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 04.06.79

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1982

Int. Cl.² C07D 487/08
C07D 471/08



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Merck & Co. Inc., Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania 5-podstawionych 10,11-dwuwodoro-5H- -dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-imin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych cyklicznych związków iminowych, czyli 5-podstawionych-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-imin o wzorze 1, użytecznych jako środki uspokajające, przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, rozluźniające mięśnie, a także użyteczne w leczeniu mieszanych stanów lekowo-depresyjnych, minimalnych zaburzeń czynnościowych mózgu oraz zaburzeń pozapiramidowych, takich jak np. choroba Parkinsona.

Znane są związki o podobnej budowie chemicznej wykazujące takie same właściwości użyteczne. Tak np. opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3 892 756 omawia 10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminę i jej pochodne nie podstawione przy węglu w pozycji 5 (jednym z dwóch węgli tworzących mostek), a belgijski opis patentowy nr 829 075 opisuje 9,10-dwuwodoro-antraceno-9,10-iminy i ich pochodne.

Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych związków 5-podstawionych-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-imin, które są zadziwiająco bardziej aktywne niż ich niepodstawione analogi.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku objęte są wzorem ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, R¹ oznacza atom wodoru, niższy alkil, zwłaszcza alkil o 1—5 atomach C, korzystnie metyl lub etyl, niższy alkc-

2

nyl, zwłaszcza alkenyl o 2—5 atomach C, korzystnie winyl lub allyl, fenylo-niższy alkil, zwłaszcza fenylo-C₁₋₃-alkil, korzystnie benzyl, niższy cykloalkil, zwłaszcza cykloalkil o 3—6 atomach C, korzystnie cyklopropyl lub cykloheksyl lub niższy /cykloalkilo-alkil/, zwłaszcza C₃₋₆-cykloalkilo-C₁₋₃-alkil, grupa —CH₂R² oznacza niższy alkil, zwłaszcza alkil o 1—5 atomach C, korzystnie metyl lub etyl, niższy alkenyl, zwłaszcza alkenyl o 1—5 atomach C, korzystnie winyl lub allyl, fenylo-niższy alkil, zwłaszcza fenylo-C₁₋₃-alkil, korzystnie benzyl, niższy (cykloalkilo-alkil), zwłaszcza C₃₋₆-cykloalkilo-C₁₋₃-alkil, dwu/niższy-alkilo/amino-niższy alkil, zwłaszcza dwumetyloaminopropyl, lub niższy hydroksyalkil, zwłaszcza hydroksy-C₂₋₃-alkil, korzystnie hydroksyetyl, oraz R³ i R⁴ niezależnie oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, takiego jak chlor, brom, fluor lub jod, niższą grupę alkoksy, zwłaszcza zawierającą 1—5 atomach węgla, korzystnie grupę metoksy grupę trójfluorometylotio, grupę cyjanową, grupę karboksylową, grupę hydroksylową.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się także izomery optyczne oraz dopuszczalne farmaceutycznie sole związków o wzorze 1.

Korzystną grupę stanowią związki o wyżej podanym wzorze, w którym R¹ oznacza atom wodoru.

Inną korzystną grupę stanowią związki o po-

wyższym wzorze, w którym R^1 , R^2 i R^4 oznaczają atomy wodoru.

Gdy R^3 i/lub R^4 mają znaczenie inne niż atom wodoru, korzystnie podstawnikami te występują w pozycjach 2, 3, 7 lub 8 układu trójpierścieniowego.

Korzystnym znaczeniem podstawnika $-\text{CH}_2\text{R}^2$ jest niższy alkil, zwłaszcza metyl, etyl lub hydroksyetyl.

Związki o wzorze 1, w których R oznacza atom wodoru na ogół wytwarzają się przez redukcję pochodnej N-hydroksy. Korzystnym środkiem redukującym jest wodór in statu nascendi, wytwarzany przez działanie metalu, korzystnie cynku na kwas, taki jak kwas octowy w temperaturze 40—100°C, w ciągu 1—10 godzin.

Przykładami związków wytwarzanych według wynalazku są:

3-/lub 7- R^3 -5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy,

3- R^3 -12-cyklopropylometylo-5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy,

2- R^3 -12-dwumetyloaminopropilo-5-etylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy, oraz

7- R^3 -5,12-dwuetylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy,

przy czym w powyższych wzorach R^3 oznacza niższą grupę alkoksy, hydroksy, cyjano, karboksy lub trójfluorometylotio.

Wynalazek obejmuje wytwarzanie związków o wzorze 1 w postaci izomerów optycznych, związki te można rozdzielić na izomery optyczne, posługując się typowymi metodami, np. przez wytwarzanie soli pary diastereoizomerów w reakcji z kwasem optycznie czynnym, np. z kwasem (—) dwu-p-toluilo-d-winowym i/lub (+)-dwu-p-toluilo-l-winowym, rozdzielenie metodą krystalizacji frakcjonowanej i uwolnienie zasady z tak oddzielonej soli.

Związki wyjściowe i sposoby wytwarzania związków pośrednich opisano dokładnie w przytoczonych dalej przykładach.

W zakres wynalazku wchodzi również wytwarzanie związków o wzorze 1 w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli. Sole takie otrzymuje się przez zmieszanie roztworu iminy o wzorze 1 z roztworem farmaceutycznie dopuszczalnego kwasu, takiego jak kwas chlorowodorowy, fumarowy, maleinowy, bursztynowy, octowy, cytrynowy, winowy, fosforowy i tym podobne. Związki o wzorze 1 z grupą karboksylową wytwarza się także, co wchodzi w zakres wynalazku, w postaci soli sodowych, potasowych i wapniowych.

Nowe związki, wytwarzane według wynalazku, posiadają użyteczne właściwości uspokajające, przy tym nie powodują ospałości czy senności, przy dawce rzędu 0,01—50 mg w przeliczeniu na kilogram ciała pacjenta, korzystnie 0,05—10 mg/kg, podawane 1—4 dziennie. Poza tym związki te są użyteczne jako środki rozluźniające mięśnie, jako środki przeciwdrgawkowe, a także w leczeniu zaburzeń pozapiramidowych. Zrozumiałe jest, że dokładne określenie dawki będzie zależało od

historii choroby zwierzęcia lub człowieka, dla których lekarz indywidualnie dobiera te dawki w ramach zakreślonych wyżej ilości.

Związki o wzorze 1 można stosować w postaci środków farmaceutycznych wytworzonych typowymi metodami. Środek taki wytwarza się korzystnie w postaciach jednostkowych, jak tabletki, pigułki, kapsułki, proszki, granulki, wyjałowione roztwory lub zawiesiny do podawania pozajelitowego, albo jako supozytorie do podawania doustnego, pozajelitowego lub do odbytnicy. Postać jednostkowa środka farmaceutycznego zawiera od około 0,1 do około 500 mg składnika aktywnego.

Poniższe wyniki doświadczeń dotyczą badania aktywności przeciwdrgawkowej soli kwasu fumarowego i 10,11-dwuwodoro-5,12-dwumetylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy (L-638,275-01F-01) i soli kwasu fumarowego i 10,11-dwuwodoro-12-metylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy (L-638,276-01P-01) u myszy.

Zabezpieczanie myszy przed drgawkami wywołanymi pentylenotetrazolem: wyżej wymienione związki L-638,275-01F-01/ i L-638,276-01P-01 pod względem ich zdolności zabezpieczania przed drgawkami wywołanymi pentylenotetrazolem. L-638,275 okazał się około 10-krotnie silniejszy niż L-638,276 (przy użyciu współczynnika).

Sposób postępowania: Samicom myszy C F1 podawano stopniowane dawki badanych związków dootrzewnowo. Po upływie 1 godziny podawano myszom pentylenotetrazol (70 mg/kg, dożylnie), przy czym notowano liczbę myszy zabezpieczonych przed częścią składową mięśnia prostującego napadu (bezdłownie i na ślepo). W poniższej tabelicy przedstawiono wyniki badań.

Badany związek Nr „L” i struktura	Dawka mg/kg dożylnie	Ilość zabezpieczonych
		ilość badanych
L-638,275-01F o wzorze 3	1	20/20
	0,33	11/20
	0,11	0/20
L-638,276-01P o wzorze 4	10	20/20
	3,3	14/20
	1,1	0/20
Methocel	—	0/20

Przykład I. 5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo-[a,d]cyklohepteno-5,10-imina i sól szczawianowa

Etap A. Wytwarzanie 10-/1-piperidylo/-5H-dwubenzo-[a,d]cykloheptenonu-5

Mieszaninę 71,3 g 10-bromo-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenonu-5, 50 ml piperidydy, 1 litr t-butanolu i 33,6 g t-butanolu potasu miesza pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny i odstawiono

na noc. Następnie mieszaninę przesączono i zateżono do sucha. Pozostałość wymieszano z wodą, zdekantowano, wymieszano z metanolem i przesączono, otrzymano 59,8 g 10-/1-piperidylo/-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5 o temperaturze topnienia 103—105°C.

Etap B. Wytwarzanie 5-hydroksy-5-metylo-10-/1-piperidylo/-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu

Do 140 ml 1,8 molowego roztworu metylolitu w eterze i 250 ml eteru wdroplono w atmosferze azotu w 5—10°C roztwór 59 g 10-/1-piperidylo/-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5 w 250 ml czterowodorofuranu. Po 2 godzinach, mieszaninę wlało do lodu i pozostawiono aż do jego stopienia. Następnie mieszaninę wyekstrahowano dokładnie eterem i ekstrakt wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i zateżono do sucha. Pozostałość użyto bezpośrednio w następnym etapie.

Etap C. Wytwarzanie 5-metyleno-10-keto-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu

Otrzymany w etapie B produkt rozpuszczono w 500 ml 10n roztworu chlorowodoru w etanolu i 30 ml stężonego kwasu solnego i roztwór ogrzewano przez noc pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość ekstrahowano 500 ml benzenu, ekstrakt wysuszono, zateżono do sucha i pozostałość ekstrahowano 300 ml wrzącego heksanu. Z oziębionego ekstraktu wytrąciło się 18,5 g produktu, z którego po krystalizacji z heksanu otrzymano 16,5 g 5-metyleno-10-keto-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu o temperaturze topnienia 84—86°C.

Etap D. Wytwarzanie 10-hydroksylimino-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu

Mieszaninę 16,5 g keto-związku otrzymanego w etapie C, 6,6 g chlorowodoru hydroksylaminy, 8,2 g octanu sodu i 300 ml metanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 5 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość zadano 250 ml wody i mieszaninę ekstrahowano eterem (3×150 ml). Ekstrakt wysuszono, przesączono i po odparowaniu przesącza otrzymano 16,8 g 10-hydroksylimino-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu o temperaturze topnienia 156—160°C.

Etap E. Wytwarzanie 10-hydroksyamino-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu

Do mieszaniny 15,3 g oksymu otrzymanego w etapie D, 500 ml metanolu i 12 g cyjanoborowodoru sodu w 450 ml metanolu wdroplono w ciągu 5 godzin roztwór 12 ml 12n kwasu solnego w 50 ml metanolu i całość mieszano w temperaturze pokojowej przez noc.

Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość wymieszano z 200 ml 1n kwasu solnego, zalkalizowano stężonym wodorotlenkiem amonu i ekstrahowano eterem (3×175 ml). Połączone ekstrakty wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano. Po przemyciu krystalicznej pozostałości metanolem otrzymano 9,6 g 10-hydroksyamino-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu o temperaturze topnienia 145—147°C.

Etap F. Wytwarzanie 12-hydroksy-5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5,10-iminy

Do 80 ml wrzącego pod chłodnicą zwrotną ksyleny wdroplono roztwór 8,8 g otrzymanego w etapie E hydroksyamino-związku w 200 ml ksyleny. Po godzinnym ogrzewaniu mieszaniny pod chłodnicą zwrotną odparowano rozpuszczalnik a pozostałość zadano 250 ml wody i 7 ml stężonego kwasu solnego.

Mieszaninę przemyto 100 ml eteru, odrzucono warstwę eterową, a warstwę wodną zalkalizowano stężonym wodorotlenkiem amonu i ekstrahowano eterem (3×100 ml). Ekstrakt wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano. Z pozostałości, po krystalizacji z cykloheksanu otrzymano 8,5 g 12-hydroksy-5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5,10-iminy o temperaturze topnienia 141—144°C.

Etap G. Wytwarzanie 5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5,10-iminy i soli szczawianowej

Mieszaninę 1,2 g otrzymanej w etapie F hydroksyliminy, 7 ml kwasu octowego i 1,2 g pyłu cynkowego ogrzewano w 60—70°C przez 3,5 godziny. Mieszaninę przesączono i osad na sączku przemyto 200 ml eteru i 50 ml wody. Przesącz zalkalizowano 5% (wag. obj.) roztworem wodnym wodorotlenku sodu i ekstrahowano eterem. Ekstrakt wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano do sucha.

Otrzymano 1,1 g produktu, który po rozpuszczeniu w 20 ml acetonu zadano 0,6 g kwasu szczawowego w 10 ml acetonu i mieszaninę chłodzono przez noc. Wytrąciło się 1,2 g 5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5,10-iminy o temperaturze topnienia 203—206°C (rozkład), która po krystalizacji z mieszaniny metanolu i acetonu wykazała temperaturę topnienia 215—217°C (rozkład).

Przykład II. 5-etylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5,10-imina

Etap A. Wytwarzanie 5-etylideno-10-keto-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu

Do zawiesiny 21 g (0,057 mola) bromku etylo-trójfenylofosfoniowego w 400 ml eteru wdroplono podczas mieszania 48 ml 1,3 molowego roztworu butylolitu w heksanie, a następnie dodano roztwór 13,5 g (0,44 mola) 1-/5-keto-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-10-ylo/-4-metylopiperazyny w 100 ml czterowodorofuranu. Otrzymaną mieszaninę mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 3,5 godziny, po czym oziębiono i wlało do 300 ml wody z lodem.

Po oddzieleniu warstwy organicznej warstwę wodną ekstrahowano eterem (2 × 150 ml). Połączone roztwory organiczne zateżono pod próżnią i zageszczony roztwór wymieszano z mieszaniną 300 ml 1n kwasu solnego i 300 ml eteru. Po oddzieleniu warstwy eterowej warstwę wodną ekstrahowano eterem, połączone roztwory eterowe wysuszono (Na₂SO₄) i przesączono, a przesącz zateżono do objętości 100 ml.

Po odsączeniu tlenku trójfenylofosfiny przesącz

chromatografowano na żelu krzemionkowym, eluowanym chloroformem. Otrzymano z wydajnością 98% 10,1 g 5-etylideno-10-keto-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu o temperaturze topnienia 93—95°C.

Postępując dalej zasadniczo jak opisano w Przykładzie I etap D do C, lecz stosując zamiast użytego w etapie D 5-metyleno-10-keto-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu równomolową ilość 5-etylideno-10-keto-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptanu, otrzymano kolejno następujące związki:

5-etylideno-10-hydroksylimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten o temperaturze topnienia 128—131°C, z wydajnością 86%,

5-etylideno-10-hydroksyamino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten o temperaturze topnienia 121—124°C, z wydajnością 89%,

5-etylo-12-hydroksy-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo-[a,d]cyklohepteno-5,10-iminę o temperaturze topnienia 112—116°C, wydajnością 21% i 5-etylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminę z wydajnością 90% i sól wodorozczawianową o temperaturze topnienia 240—241°C.

Postępując zasadniczo jak opisano w Przykładzie II, lecz stosując zamiast użytego w etapie A bromku etylotrójfenylofosfoniowego równomolową ilość odczynnika Wittiga o wzorze $(C_6H_5)_3P^+ - CH_2R^2(Br^-)$, w którym $-CH_2R^2$ oznacza $-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ lub $-(CH_2)_3CH_3$, otrzymano związki o wzorze 5, w którym $-CH_2R^2$ oznacza $-CH_3$, $CH_2CH_2CH_3$ (temperatura topnienia jak HCl. 1/2 CH_3COCH_3 298—299,5°C) i $-(CH_2)_3CH_3$.

Przykład III. 5-/2-hydroksyetylo-/10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-imina

Etap A. Wytwarzanie 5-etoksykarbonylometyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-10

Do zawiesiny 1,9 g (0,04 mola) wodoru sodu w postaci 50% mieszaniny z olejem mineralnym w 20 ml suchego toluenu wkröpiono w atmosferze azotu 10 g (0,045 mola) octanu trójetylofosfoniowego, utrzymując przez chłodzenie temperaturę 30—35°C. Mieszaninę mieszano przez godzinę w temperaturze pokojowej, po czym wkröpiono do niej, w temperaturze 25—30°C uzyskanej przez chłodzenie, roztwór 10 g (0,0328 mola) 1-/5-keto-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten-10-ylo-/4-metylopi-perazyny w 75 ml suchego toluenu.

Całość mieszano przez 3 godziny w temperaturze pokojowej i odstawiono na noc. Po zdekantowaniu roztworu, osad przemyto gorącym (65°C) toluenem (4 × 25 ml). Połączone ekstrakty toluenowe rozcieńczono taką samą objętością eteru i mieszaninę wytrąsano z 75 ml 0,5 n kwasu solnego. Kwaśną warstwę wodną oddzielono i ekstrahowano mieszaniną 1:1 toluenu i eteru. Połączone warstwy organiczne przemyto wodą, wysuszono nad siarczanem magnezu, przesączono i zafiltrowano.

Otrzymano oleisty osad, który umieszczono w lejku z filtrem ze spiekane go szkła, i zadano cykloheksanem, pozbywając się w ten sposób dużej

ilości oleju. Otrzymano z wydajnością 47% 4,5 g 5-etoksykarbonylometyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-10 o temperaturze topnienia 56—62°C.

Etap B. Wytwarzanie 5-etoksykarbonylometylo-10,12-dwuhydroksy-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy

W temperaturze pokojowej mieszano przez 16 godzin 23,4 g (0,08 mola) otrzymanej w etapie A ketoolefiny, 6,0 g chlorowodoru hydroksylaminy, 12,0 g trójwodnego octanu sodu i 300 ml wilgotnego eteru. Oddzielono wytrącony osad, który po przemyciu eterem mieszano przez godzinę z 300 ml wody.

Wytrącił się osad, z którego po wysuszeniu otrzymano z wydajnością 83% 21,6 g 5-etoksykarbonylometylo-10,12-dwuhydroksy-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy o temperaturze topnienia 193—195°C (rozkład).

Etap C. Wytwarzanie 5-etoksykarbonylometylo-10-hydroksy-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy

Przygotowano zawiesinę 21 g (0,0646 mola) N-hydroksyliminy otrzymanej w etapie B w 125 ml kwasu octowego lodowatego i dodano porcjami, w ciągu 15 minut, 16 g pyłu cynkowego. Po zakończeniu reakcji egzotermicznej mieszano przez 3 godziny w 65°C na łaźni olejowej. Oziębioną mieszaninę przesączono i przesącz odparowano pod próżnią. Pozostałość o konsystencji syropu rozpuszczono w 500 ml wody i po przesączeniu zalkalizowano 15% roztworem wodnym wodorotlenku sodu.

Zebrało wytrącony osad, przemyto go wodą i po wysuszeniu otrzymano 15 g 5-etoksykarbonylometylo-10-hydroksy-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy o temperaturze topnienia 186—189°C (rozkład). Otrzymany związek rozpuszczano w 350 ml wrzącego acetonu i po przesączeniu roztwór zadano 7 ml 7N roztworu chlorowodoru w etanolu. Wytrącony chlorowodorek odsączono, przemyto eterem i wysuszono, utrzymując z wydajnością 64% 14,35 g produktu o temperaturze topnienia 247—250°C (rozkład).

Etap D. Wytwarzanie 10-chloro-5-etoksykarbonylometylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy.

17,8 g (0,0515 mola) chlorowodoru związku otrzymanego w etapie E zawieszono w 250 ml chlorku tionyłu i mieszaninę ogrzewano do wrzenia. Wywiązała się reakcja egzotermiczna, po zakończeniu której mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 20 minut, aż do całkowitego rozpuszczenia substancji stałej. Chlorek tionyłu odparowano pod próżnią, a jego resztki odpędzono z toluenem.

Pozostałość roztało z acetonem, wysuszono i otrzymano z wydajnością 81% 15,35 g chlorowodoru 10-chloro-5-etoksykarbonylometylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy o temperaturze topnienia 223—227°C (rozkład).

Etap E. Wytwarzanie 5-/2-hydroksyetylo-/10,11-

-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy

Do zawiesiny 5,6 g (0,147 mola) wodoru litowoglinowego w 200 ml eteru i 200 ml czterowodorofuranu dodano porcjami 15,3 g (0,042 mola) chlorowodoru otrzymanego w etapie D. Mieszaninę mieszano pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny, oziębiono do 0°C i zhydrolizowano przez wkroplenie 4 ml wody i 4 ml 10% roztworu wodnego wodorotlenku sodu.

Po rozcieńczeniu mieszaniny eterem wytrącił się osad, który odsączono i zawieszono w 250 ml chloroformu. Zawiesinę mieszano w temperaturze pokojowej przez godzinę i przesączono, a przesącz połączono z otrzymanym uprzednio przesączem eterowym. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalników pozostałość krystalizowano z 95% etanolu i otrzymano 8,6 g 5-(2-hydroksyetylo)-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy o temperaturze topnienia 181–184°C. Krystalizacja z 70% etanolu dała produkt o temperaturze topnienia 182–184°C.

Zawiesinę 4,4 g otrzymanego produktu w 20 ml ciepłego etanolu absolutnego zadano 2,5 ml 7n roztworu chlorowodoru w etanolu i mieszaninę mieszano aż do całkowitego rozpuszczenia substancji stałej. Po rozcieńczeniu roztworu eterem wytrącił się chlorowodorek o temperaturze topnienia 263–265°C w ilości 4,8 g.

Krystalizacja z acetonitrylu dała produkt o temperaturze topnienia 262–264°C (rozkład).

Przykład IV. 3-/ i 7-/bromo-5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-imina

Etap A. Wytwarzanie 3,10,11-trójbromo-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5

Do zawiesiny 71,25 g (0,25 mola) 3-bromo-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5 w 775 ml kwasu octowego lodowatego wkroplono podczas mieszania roztwór 53 g (0,33 mola) bromu w 125 ml kwasu octowego lodowatego. Mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez kilka godzin, po czym zebrano wytrącony osad, przemyto go kwasem octowym lodowatym i wysuszono. Otrzymano z wydajnością 95% 105,8 g produktu o temperaturze topnienia 173–175°C.

Etap B. Wytwarzanie 3,10-dwubromo-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5 i 3,11-dwubromo-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5

Produkt otrzymany w etapie A dodano podczas mieszania do roztworu 28 g (0,7 mola) wodorotlenku sodu w 2 litrach metanolu i otrzymaną gęstą mieszaninę mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 1/4 godziny. Po schłodzeniu mieszaniny zebrano wytrącony osad, który przemyto metanolem a potem wodą i wysuszono. Otrzymano z wydajnością 90% 81 g mieszaniny 3,10-dwubromo-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5 i 3,11-dwubromo-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5 o temperaturze topnienia 146–156°C.

Etap C. Wytwarzanie 3-bromo-10-/4-metylo-piperazyny-10/-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5 i

3-bromo-11-/4-metylo-piperazynylo/-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5

Do zawiesiny 18,2 g (0,05 mola) 3,10-dwubromo-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5 i 3,11-dwubromo-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5 w 10 ml 4-metylo-piperazyny i 200 ml suchego III rzęd. alkoholu butylowego dodano podczas mieszania w temperaturze pokojowej, w atmosferze azotu, 6,8 g (0,06 mola) t-butanolanu potasu. Ciemnopomarańczową mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny, a następnie mieszano przez noc w temperaturze pokojowej.

Mieszaninę wlało do około 800 ml wody z lodem i ekstrahowano eterem. Ekstrakt eterowy przemyto wodą, wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodu, przesączono i odparowano. Otrzymano z wydajnością 100% 19,4 g mieszaniny 3-bromo-10-/4-metylo-piperazynylo/-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5 i 3-bromo-11-/4-metylo-piperazynylo/-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5, w postaci czerwono-żółtej żywicy.

Etap D. Wytwarzanie 3-bromo-5-metylo-10-/4-metylo-piperazynylo/-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5 i 3-bromo-5-metylo-11-/4-metylo-piperazynylo/-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5

Do oziębionego w lodzie roztworu 18 g (0,047 mola) produktu otrzymanego w etapie C w 200 ml eteru i 60 ml czterowodorofuranu wkroplono podczas mieszania w atmosferze azotu 35 ml 1,6 n roztworu metylolitu w eterze i mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 3 godziny. Następnie mieszaninę oziębiono w lodzie i zhydrolizowano przez wkroplenie wody.

Po rozcieńczeniu mieszaniny eterem i wodą i po rozdzieleniu warstw, warstwę wodną ponownie ekstrahowano eterem. Połączone ekstrakty eterowe przemyto wodą, wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowano.

Otrzymano z wydajnością 96% 18 g mieszaniny 3-bromo-5-metylo-10-/4-metylo-piperazynylo/-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5 i 3-bromo-5-metylo-11-/4-metylo-piperazynylo/-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5 w postaci ciemnożółtego, szklistego ciała stałego.

Etap E. Wytwarzanie 3-bromo-5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-10 i 7-bromo-5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-10

Mieszaninę 18 g (0,045 mola) produktu otrzymanego w etapie D, 80 ml 95% etanolu, 40 ml 7n roztworu chlorowodoru w etanolu i 80 ml 6n kwasu solnego mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut i w temperaturze wrzenia przez godzinę. Mieszanina składała się z brązowej, oleistej warstwy dolnej i wodno-alkoholowej warstwy górnej. Warstwę wodno-alkoholową zdekantowano i odpędzono w próżni alkohol. Pozostały roztwór wodny ekstrahowano chloroformem. Pozostały po dekantacji brązowy olej rozpuszczono w chloroformie i połączone roztwory chloroformowe przemyto wodą, wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano.

Pozostały surowy produkt o wyglądzie ciem-

nożółtego szkła poddano chromatografii na kolumnie z żelalem krzemionkowym i przemyto toluenem. Po odparowaniu odpowiednio połączonych frakcji otrzymano 8,5 g częściowo oczyszczonego produktu w postaci oleistego ciała stałego. Przez rozrtarcie tego produktu z cykloheksanem uzyskano 2,6 g jednego z izomerów w postaci białej substancji o temperaturze topnienia 125—158°C. Po dwóch krystalizacjach z cykloheksanu temperatura topnienia produktu wynosiła 158—163°C.

Przez odparowanie pierwszego, cykloheksanowego roztworu macierzystego uzyskano pozostały izomer w postaci ciemnożółtego oleju. Olej ten rozrtarto z trzema kolejnymi 10 ml porcjami heksanu i otrzymano 3,3 g żółtej substancji o temperaturze topnienia 75—83°C. Po dwóch krystalizacjach z heksanu o temperaturze topnienia produktu wynosiła 84—89°C.

Izomer o wyższej temperaturze topnienia (160—164°C) ma budowę określoną wzorem 6 i stanowi 7-bromo-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenon-10

Drugi izomer, czyli 3-bromo-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenon-10 o temperaturze topnienia 84—91°C ma budowę określoną wzorem 7.

Etapy F do I. Wytwarzanie 3/ i 7/-bromo-5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy

Postępując zasadniczo jak opisano w Przykładzie I etap D do G, lecz stosując zamiast użytego tamże 5-metyleno-10-keto-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu równomolową ilość 3- i 7-bromo- związku, otrzymano kolejno następujące związki:

Etap F. 3/ i 7/-bromo-10-hydroksyimino-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno o temperaturze topnienia odpowiednio 171—175°C i 179—181°C,

Etap G. 3/ i 7/-bromo-10-hydroksyamino-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno o temperaturze topnienia odpowiednio 149—153°C i 136—139°C,

Etap H. 3/ i 7/-bromo-12-hydroksy-5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminę o temperaturze topnienia odpowiednio 175—180°C i 187—189°C oraz

Etap I. Chlorowodorek 3/ i 7/-bromo-5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy o temperaturze topnienia >300°C.

Podobnie wytwarza się:

8-bromo-5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminę,
2-bromo-5-etylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminę i

7-bromo-5-etylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminę.

Przykład V. Sól 10,11-dwuwodoro-5,12-dwu-metylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy i kwasu fumarowego

Etap A. Wytwarzanie 10,11-dwuwodoro-12-etoksykarbono-5-metylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy

Mieszaninę 1,15 g 10,11-dwuwodoro-5-metylo-

-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy, 1,0 g bezwodnego węglanu sodu, 1 ml chloromrówczanu etylu i 10 ml suchego benzenu mieszano w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Mieszaninę przesączono i przesącz odparowano w próżni otrzymując 1,45 g białej, krystalicznej 10,11-dwuwodoro-12-etoksykarbono-5-metylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy o temperaturze topnienia 80—83°C.

Etap B. Wytwarzanie 10,11-dwuwodoro-5,12-dwumetylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy

Do zawiesiny 190 mg wodorku litowoglinowego w 15 ml absolutnego eteru wkropiono podczas mieszania w atmosferze azotu roztwór otrzymanego w etapie A uretanu w 15 ml absolutnego eteru. Mieszaninę odstawiiono na 24 godziny w temperaturze pokojowej, po czym oziębiono ją w łaźni z lodem i chydrolizowano przez wkropienie jak najmniejszej ilości wody zawierającej kilka kropli 5% (wag. obj.) roztworu wodnego wodorotlenku sodu. Mieszaninę rozcieńczono eterem i przesączono. Przesącz odparowano w próżni, otrzymując 1,1 g produktu w postaci wolnej zasady, o wyglądzie bezbarwnego oleju.

Otrzymany produkt połączono z 0,9 g podobnej substancji i całość rozpuszczono w 25 ml octanu etylu. Do roztworu dodano ciepły roztwór 1,2 g kwasu fumarowego w 12 ml metanolu i zebrano wykrystalizowany osad. Po krystalizacji z mieszaniny metanolu i octanu etylu otrzymano 2,1 g soli 10,11-dwuwodoro-5,12-dwumetylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy i kwasu fumarowego, której temperatura topnienia wynosiła 186—188°C.

Przykład VI. 12-benzyl-10,11-dwuwodoro-5-metylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-imina

Mieszaninę 2,45 g 10,11-dwuwodoro-5-metylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy, 1,9 g chloroku benzylu, 3,2 g bezwodnego węglanu sodu i 50 ml suchego benzenu mieszano w temperaturze wrzenia przez 4 dni.

Mieszaninę przesączono i przesącz odparowano w próżni, otrzymując 3,1 g oleistego ciała stałego o temperaturze topnienia 107—111°C. Po dwukrotnej krystalizacji z 95% etanolu otrzymano 1,85 g białej, krystalicznej 12-benzyl-10,11-dwuwodoro-5-metylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy o temperaturze topnienia 111—114°C.

Przykład VII. Chlorowodorek 5,10,12-trójmetylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy

Etap A. Wytwarzanie 10-amino-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu

Postępując jak opisano w Przykładzie VII, lecz stosując, zamiast użytych tamże bromku allilu i 10,11-dwuwodoro-5-metylo-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu-5,10-iminy podane w Tabeli związki o wzorze RI i 5-R²-CH₂-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminę, otrzymano według schematu 2 5-R²CH₂-12-R-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy, które również podane są w Tabeli.

Tabela

R ²	R	X
—H	wzór 15	H (temperatura topnienia 132,5—135,5°C)
—H	wzór 16	H (temperatura topnienia wodoroszczawianu 111—113°C)
—H	wzór 17	H (temperatura topnienia 115,5—117°C)
—CH ₃	wzór 18	H (temperatura topnienia 163—164°C)
—CH ₂ CH ₃	wzór 18	H (temperatura topnienia 132,5—135,5°C)
H	wzór 19	H (temperatura topnienia 112—114,5°C)
H	wzór 18	H (temperatura topnienia 111—113°C, zasada)
H	wzór 20	3-Br
—CH ₃	—(CH ₂) ₃ N (CH ₂) ₃	2-Br
—CH ₃	—(CH ₂) ₃ N (CH ₂) ₃	2-Br
—CH ₃	—C ₂ H ₅	7-Br

Przykład VIII. Chlorowodorek 5,10,12-trójmetylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-iminy

Etap A. Wytwarzanie 10-amino-5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu

Do zawiesiny 0,9 g (0,138 mola) pyłu cynkowego w 100 ml kwasu octowego lodowatego dodano podczas mieszania na łaźni olejowej w 65°C 10 g (42 milimole) 10-hydroksyamino-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu, mieszano na łaźni olejowej przez 2 godziny, schłodzone i szybko wiano do 500 ml wody.

Następnie mieszaninę zalkalizowano stężonym amoniakiem i ekstrahowano eterem. Połączone ekstrakty eterowe przemyto wodą, wysuszone nad siarczanem sodu, przesączono i odparowano w próżni do sucha. Pozostałość krystalizowano z heksanu, otrzymując 7,8 g produktu o temperaturze topnienia 84,5—86,5°C.

Etap B. Wytwarzanie 10-izocyjano-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu

Do roztworu 8,1 g (36,6 milimola) 10-amino-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu w 180 ml chloroformu dodano 4,42 g (0,11 mola) wodorotlenku sodu w postaci pastylek, 0,42 g (1,8 mola) chlorku benzylotrójetyloamoniowego i 0,5 ml wody. Mieszaninę mieszano w atmosferze azotu przez około 4 godziny, aż do rozpuszczenia wodorotlenku sodu, po czym za-

dano bezwodnym węglanem potasu, przesączono i odparowano w próżni do sucha.

Otrzymany olej rozpuszczono w 180 ml chloroformu, zadano 1,5 g (37,5 milimola) wodorotlenku sodu i 0,2 g (0,86 milimola) chlorku benzylotrójetyloamoniowego, po czym mieszano przez noc w atmosferze azotu. Mieszaninę ponownie wysuszone nad węglanem potasu, przesączono i odparowano w próżni do sucha.

Otrzymany olej chromatografowano na 120 g żelu krzemionkowego i eluowano chlorkiem metylenu. Połączone frakcje produktu odparowano w próżni do sucha i stałą pozostałość krystalizowano z eteru. Otrzymano 4 g stałego produktu o temperaturze topnienia 96—98°C.

Etap C. Wytwarzanie 10-izocyjano-10-metylo-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu

1,1 g (10,9 milimola) dwuizopropyloaminy w 25 ml suchego czterowodorofuranu mieszano na suchej łaźni lodowo-acetonowej. Do otrzymanego roztworu wkroplono w atmosferze azotu, w czasie 10 minut, 5,0 ml 2,2 molowego roztworu n-butylolitu w heksanie. Po 5 minutach, do otrzymanego roztworu dwuizopropyloamidolitu wkroplono w czasie 45 minut roztwór 2,4 g (10,4 milimola) 10-izocyjano-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu w 25 ml suchego czterowodorofuranu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszano, chłodząc, przez 15 minut i dodano do niego 4,56 g (32 milimole) jodku metylu, całą porcją na raz.

Mieszaninę mieszano przez 2 godziny podczas chłodzenia, a potem przez godzinę w temperaturze pokojowej. Po usunięciu w próżni rozpuszczalnika, pozostałość chromatografowano na 75 g żelu krzemionkowego i eluowano chlorkiem metylenu. Połączone frakcje produktu odparowano w próżni i otrzymano z wydajnością 86% 22 g stałego produktu. Po krystalizacji z eteru o temperaturze topnienia produktu wynosiła 146—147,5°C.

Etap D. Wytwarzanie chlorowodoru 10-metylo-10-metyloamino-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu

Do zawiesiny 0,53 g (14 milimoli) czterowodoru glinowollitowego w 40 ml eteru wkroplono, podczas mieszania w atmosferze azotu, 1,8 g (7,3 milimola) 10-izocyjano-10-metylo-5-metyleno-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu rozpuszczonego w 100 ml suchego eteru. Mieszaninę mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez godzinę, po czym oziębiono i rozłożono nadmiar wodoru przez ostrożne wkroplenie 1,5 ml wody z lodem. Zawiesinę przesączono i osad przemyto dwukrotnie eterem.

Połączone frakcje eterowe odparowano w próżni, otrzymując 1,8 g oleju. Olej ten, rozpuszczony w 10 ml absolutnego etanolu, zadano niewielkim nadmiarem 8n roztworu chlorowodoru w etanolu i po oziębieniu otrzymano z wydajnością 81% 1,7 g proszku o temperaturze topnienia 238—240°C (rozkład).

Etap E. Wytwarzanie chlorowodoru 5,10,12-

zadaje roztworem 69,3 g (0,171 mola) jednowodzia-
nu kwasu dwu-p-toluilo-1-winowego w 98 ml ace-
tonu.

Roztwór miesza się do całkowitego rozpuszcze-
nia składników, pozostawia w ciągu 18 godzin w
25°C, a następnie ziębi w lodówce w 0°C, w ciągu
4 godzin. Wytrąconą sól odsąca się, jednokrotnie
przemywa acetonem i suszy w 60°C, w suszarce
próżniowej, otrzymując 68,8 g D w postaci białej
barwy ciała stałego, $[\alpha]_{589}^{20} = +127,1^\circ$ (absolutny
EtOH), temperatura topnienia 136–144°C (piana).

Sól D rozpuszcza się w 2900 ml wrzącego ace-
tonu, przesąca, odparowuje do 900 ml, pozosta-
wia w ciągu 18 godzin w 25°C i w ciągu 4 godzin
ziębi w lodówce w 0°C. Wytrącony produkt odsą-
ca się, jednokrotnie przemywa zimnym acetonem
i suszy w 60°C, w suszarce próżniowej, otrzymu-
jąc 36,5 g E w postaci białej barwy ciała stałego,
 $[\alpha]_{589}^{20} = +132,0^\circ$ (absolutny EtOH), temperatura
topnienia 142–144°C (piana).

Rozdzieloną sól E (36,5 g, 0,0601 mola) zadaje się
300 ml 10% wodorotlenku sodu i 300 ml eteru
dwuetylowego, a mieszaninę miesza do rozpusz-
czenia składników stałych. Eter oddziela się, su-
szy nad $MgSO_4$, przesąca i odparowuje do sucha,
otrzymując 12,6 g bezbarwnego oleju jednorodne-
go w chromatografii cienkowarstwowej (żel krze-
mionkowy GF, układ rozwijający metanol: chloro-
form 1:9).

Kryształizacja z 25 ml cykloheksanu daje 11,26 g
(+)-5-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]
cyklohepten-5,10-iminy w postaci białej barwy
ciała stałego, $[\alpha]_{589}^{20} = +161,4^\circ$ (c = 0,038 g) 2
ml etanolu), temperatura topnienia 68,5–69,0°C.

Przykład X. Wodoromaleinian (+)-5-metylo-
10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten-5-
iminy

Roztwór 10,05 g (0,0454 mola) (+)-5-metylo-10,11-
dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten-5,10-i-
miny w 25 ml absolutnego etanolu przesąca się
do kolby, a sączek przemywa absolutnym etano-
lem, do końcowej objętości przesącza 40 ml. Do
tej samej kolby przesąca się roztwór 5,27 g
(0,0454 mola) kwasu maleinowego w 20 ml abso-
lutowego etanolu.

Połączone przesącze miesza się, posiewa i w cią-

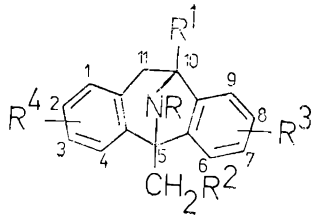
gu krótkiego czasu utrzymuje w temperaturze
pokojowej, a następnie w ciągu nocy w lodówce.
Krystaliczny materiał odsąca się i suszy, otrzy-
mując wodoromaleinian (+)-5-metylo-10,11-dwu-
wodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten-5,10-iminy o
temperaturze topnienia 208,5–210°C, $[\alpha]_{D}^{20} =$
 $= +114^\circ$ (c = 0,0128 g/2 ml etanolu).

Zastrzeżenia patentowe

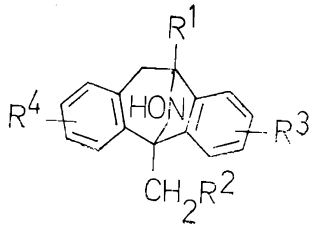
1. Sposób wytwarzania 5-podstawionych-10,11-
dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepteno-5,10-
imin o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza
atom wodoru, R¹ oznacza atom wodoru, niższy
alkil, niższy alkenyl, fenylo-niższy alkil, niższy
cykloalkil lub niższy /cykloalkilo-alkil/, grupa
—CH₂R² oznacza niższy alkil, niższy alkenyl, fe-
nylo-niższy alkil, niższy/cykloalkilo-alkil/ lub dwu/
niższy-alkilo/amino-niższy alkil, a R⁴ i R³ niezale-
żnie oznaczają atom wodoru, atom chlorowca,
niższą grupę alkoksy, grupę trójfluorometylotio,
cyjanową lub karboksylową ewentualnie w po-
staci ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli,
znamienny tym, że redukuje się związek o wzo-
rze 2, w którym podstawniki mają to samo zna-
czenie jak we wzorze 1.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
stosuje się związek o wzorze 2, w którym R¹, R³
i R⁴ oznaczają atomy wodoru.

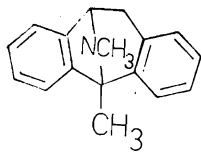
3. Sposób wytwarzania związków o wzorze o-
gólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, R¹
oznacza atom wodoru, niższy alkil, niższy alkenyl,
fenylo-niższy alkil, niższy cykloalkil lub niższy
cykloalkilo-alkil/, grupa —CH₂R² oznacza niższy
alkil, niższy alkenyl, fenylo-niższy alkil, niższy/
cykloalkilo-alkil/, dwu/niższy-alkilo/-amino-niższy
alkil lub niższy hydroksyalkil, a R³ i R⁴ niezale-
żnie oznaczają grupę hydroksylową ewentualnie w
postaci ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli
i/lub izomerów optycznych, **znamienny tym**, że
redukuje się związek o wzorze 2, w którym pod-
stawniki mają to samo znaczenie jak we wzo-
rze 1, po czym otrzymany produkt ewentualnie
poddaje się rozdzielaniu z wytworzeniem prawo-
skrętnego enancjomery.



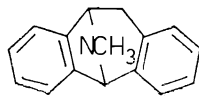
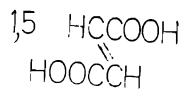
WZOR 1



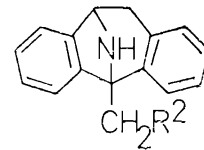
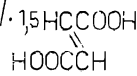
WZOR 2



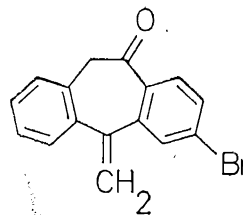
WZOR 3



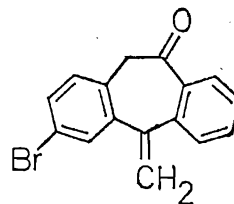
WZOR 4



WZOR 5



WZOR 6



WZOR 7