

COTd 44/08

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44292

Kl. 12 q, 5

Société des Usines Chimiques Rhône — Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania pochodnych iminodwubenzylu

Patent trwa od dnia 13 maja 1959 r.

Pierwszeństwo: 27 czerwca 1958 r. dla zastrz. 7;

26 września 1958 r. dla zastrz. 1—6 (Francja).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych iminodwubenzylu, o wzorze ogólnym 1 oraz ich soli i czwartorzędowych pochodnych amoniowych.

We wzorze (1) A oznacza alifatyczny, nasycony dwuwartościowy rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, X są identyczne i oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, n oznacza liczbę 1 lub 2 i R oznacza atom wodoru, niższy rodnik acylowy lub rodnik karbamylowy, ewentualnie podstawiony. Poza tym pierścień piperazynowy może być podstawiony przez jeden lub kilka niższych rodników alkilowych. Przez niższy rodnik należy rozumieć rodnik zawierający 1—4 atomów węgla.

Dwuwartościowy rodnik węglowodorowy A, może zawierać 2—4 atomów węgla w łańcuchu

prostym lub rozgałęzionym i takim, w którym atomy azotu są oddzielone od siebie przez co najmniej dwa atomy węgla. Na przykład A może oznaczać łańcuch o wzorach 8, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, 9 i 10 oraz o wzorze $-(CH_2)_4-$ lub łańcuchy analogiczne. Najkorzystniejsze produkty według wynalazku zawierają łańcuchy $-(CH_2)_2-$ i $-(CH_2)_3-$.

Nowe związki odpowiadające wzorowi (1) można wytwarzać przez kondensację, działając na iminodwubenzyl, ewentualnie podstawiony w położeniach 3 i 7 atomem chlorowca, piperazyną o wzorze ogólnym 2, w którym B oznacza resztę zdolnego do reakcji estru taką, jak atom chlorowca lub reszta estru siarkowego lub sulfonowego, a A i R mają znaczenie podane uprzednio.

Reakcję można prowadzić z rozpuszczalnikiem lub bez rozpuszczalnika, w obecności lub nie-

obecności czynnika kondensującego. Korzystnie jest prowadzić reakcję w rozpuszczalniku z grupy węglowodorów aromatycznych (na przykład toluen lub ksylen), eterów (na przykład eter etylowy) lub trzeciorzędowych amidów (na przykład dwumetyloformamid), w obecności czynnika kondensującego, najkorzystniej z grupy metali alkalicznych lub ich pochodnych (takich, jak na przykład wodoroki, amidki, wodorotlenki, alkoholany, alkilo lub arylometale), a zwłaszcza sodu lub potasu metalicznego sproszkowanego, wodoroku litu lub sodu, trzeciorzędowego butylanu sodowego, butylolitu, fenylolitu lub fenylosodu. Reakcję najkorzystniej prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Szczególnie korzystnie jest stosować haloidek piperazynoalkilu w postaci wolnej zasady w roztworze, na przykład w benzenie, toluenie lub ksylenie i dodawać go do mieszaniny innych reagentów, w której użyty iminodwubenzyl może już być obecny, przynajmniej częściowo w postaci soli alkalicznej. Reakcję można również prowadzić z solą haloidku piperazynoalkilu, lecz w tym przypadku trzeba oczywiście zastosować większą ilość czynnika kondensującego, w celu zobojętnienia kwasu użytej soli.

W toku reakcji, jeśli rodnik A jest asymetryczny i oznacza na przykład jeden z rodników o wzorze 8, 9, 11 lub 12 może zająć przeprowadzenie prowadzące do mieszaniny izomerów.

Można również działać iminodwubenzylem, o wzorze ogólnym 3, w którym B oznacza resztę estru zdolnego do reakcji, taką jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego na pochodną piperazyny, o wzorze ogólnym 4, w którym A i R mają znaczenie podane wyżej.

Korzystnie jest reakcję prowadzić w węglowodorze aromatycznym lub w alkoholu, jak wyżej i stosować, jako czynnik kondensujący nadmiar związku piperazynowego.

Można także działać na iminodwubenzyl, o wzorze ogólnym 5 estrem zdolnym do reakcji, o wzorze ogólnym 6 lub w przypadku gdy R oznacza atom wodoru tlenkiem etylenu.

We wzorach (5) i (6) B, X, A i R mają znaczenie podane wyżej.

Inny sposób wytwarzania związków według wynalazku polega na ogrzewaniu do temperatury wyższej od 100°C, najkorzystniej do temperatury 150–220°C, pochodnej o wzorze ogólnym 7 do czasu ustania wydzielania się dwutlenku węgla. Reakcję prowadzi się bez roz-

puszczalnika albo w rozpuszczalniku obojętnym, takim jak dwufenyl, tlenek dwufenylu, chlorowany węglowódz aromatyczny albo też w klasycznym rozpuszczalniku do odkarboksylovania, jak na przykład chinolina lub słabe zasady. We wzorze (7) X, A i R mają znaczenie podane wyżej.

W przypadku wytwarzania produktów wynalazku, w których R jest rodnikiem acylowym, acyluje się alkohole odpowiadające wzorowi ogólnemu, w którym R oznacza atom wodoru.

W przypadku wytwarzania produktów, w których R jest rodnikiem karbamylowym, karbamyluje się alkohole odpowiadające wzorowi ogólnemu, w którym R oznacza atom wodoru.

Nowe pochodne iminodwubenzylu można przeprowadzać z kwasami w sole addycyjne oraz w czwartorzędowe pochodne amoniowe. Sole addycyjne można otrzymywać przez działanie nowymi pochodnymi na kwasy w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład alkohole, etery, ketony lub rozpuszczalniki chlorowane, a jako rozpuszczalnik nieorganiczny stosuje się korzystnie wodę. Utworzona sól wytrąca się po ewentualnym stężeniu roztworu i oddziela się ją przez odsączenie lub dekantację.

Czwartorzędowe, pochodne amoniowe można otrzymywać przez działanie nowymi pochodnymi na estry, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze pokojowej lub szybciej przy lekkim podgrzewaniu.

Nowe pochodne iminodwubenzylu o wzorze (1) można ewentualnie oczyszczać sposobami fizycznymi takimi, jak destylacja, krystalizacja, chromatografia albo chemicznymi takimi, jak wytwarzanie soli, przekrystalizowywanie ich i następnie rozkładanie w środowisku alkalicznym. W tych operacjach natura anionu soli jest obojętna pod warunkiem, aby sól była ściśle określona i dawała się łatwo krystalizować.

Nowe pochodne iminodwubenzylu posiadają między innymi interesujące właściwości farmakodynamiczne, zwłaszcza psychotoniczne, przeciwskurczowe, przeciw chorobie Parkinsona, przeciwwymiotne i antyhistaminowe.

Do celów terapeutycznych nowe związki stosuje się, w postaci zasad, w postaci soli addycyjnych lub czwartorzędowych pochodnych amoniowych, farmaceutycznie dopuszczalnych, to znaczy nie toksycznych w stosowanych dawkach. Zasady i sole addycyjne określone wyżej stanowią najkorzystniejszą postać stosowania,

to znaczy taką, w której niepożądane działania uboczne są najsłabsze, a działania główne najsilniejsze.

Jako przykłady soli addycyjnych farmaceutycznie dopuszczalnych można wymienić sole kwasów mineralnych, takie jak chlorowodorki, siarczany, azotany, fosforany lub organicznych, takie jak octany, propioniany, bursztyniany, benzoesany, fumarany, maleiniany, szczawiany, winiany, metanosulfoniany, etanodwusulfoniany, chloroteofiliniany, teofilinooctany, salicylany, fenoloftaliny, metylenobis- β -hydroksynaftoesany albo też pochodne podstawienia tych kwasów.

Jako przykłady czwartorzędowych pochodnych amoniowych farmaceutycznie dopuszczalnych można wymienić pochodne kwasów mineralnych lub organicznych, takie jak chlorobromo- lub jodometylany, -etylany, -alkilany lub benzoesany, metylo- lub etylosiarczania, benzenosulfoniany albo też pochodne podstawienia tych związków.

Nowe pochodne można podawać w stanie czystym lub w obecności rozcieńczalnika albo powleczone. Można stosować zwykle postaci farmaceutyczne, zwłaszcza takie, które nadają się do podawania doustnie, przez odbytnicę lub poza jelitowo. Dawki zależą od pożądanego skutku terapeutycznego, od sposobu podawania, od czasu działania i od rodzaju zwierzęcia. Dawki te są zazwyczaj zawarte w granicach 0,1—10 mg na kilogram wagi zwierzęcia.

Podane w dalszym ciągu przykłady, nie ograniczające wynalazku pokazują, jak może on być wykonany w praktyce.

Przykład I. W ciągu 24 godzin ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszając następującą mieszaninę:

5-(3'-chloropropyl)-iminodwubenzyl	43 g
4-(2'-hydroksyetylo)-piperazyna	104 g
Jodek sodowy czysty i suchy	24 g
Metyloetyloketon	800 cm ³

Po oziębieniu odsąca się sole mineralne i oddestylowuje rozpuszczalnik pod próżnią do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 500 cm³ benzenu i 500 cm³ wody. Warstwę benzenową dekantuje się i warstwę wodną ekstrahuje znów dwukrotnie 250 cm³ benzenu. Połączone wyciągi benzenowe przemywa się trzykrotnie 600 cm³ wody, po czym ekstrahuje się je kolejno 320 cm³, 160 cm³ i 160 cm³ N kwasu solnego. Połączone wyciągi chlorowodorowe przemywa się 100 cm³ benzenu, a następnie alkaliczuje 70 cm³ ługu sodowego ($d=1,33$). Zasada wytrąca się

w postaci oleju, który szybko krystalizuje. Kryształy odsąca się, przemywa wodą na filtrze i suszy przez noc w próżni nad kwasem siarkowym.

Otrzymuje się w ten sposób 48 g 5-[3'-(4''- β -hydroksyetylopiperazyno)-propyl]-iminodwubenzylu, którego dwumaleinian otrzymany w alkoholu etylowym wykazuje temperaturę topnienia 191—193°C.

Zastosowany, jako materiał wyjściowy 5-(3'-chloropropyl)-iminodwubenzyl otrzymuje się przez chlorowanie chlorkiem tionylu w benzynie, w obecności pirydyny, 5-(3'-hydroksypropyl)-iminodwubenzylu. Ten ostatni (temperatura wrzenia 165—175°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg) otrzymuje się przez kondensację w ksylenie, w obecności amidku sodowego, 2-chloropropoksycterohydropiranu z iminodwubenzylem i następną hydrolizę za pomocą chlorowodoru w etanolu, utworzonego 5-[3'-(2''-cterohydropiranylooksy)-propyl]-iminodwubenzylu.

Przykład II. Roztwór 8,35 g 5-(2'-p-toluenosulfonyloksyetylo)-iminodwubenzylu i 8,2 g 1-(2'-hydroksyetylo)-piperazyny w 50 cm³ bezwodnego toluenu ogrzewa się do wrzenia, pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Po oziębieniu dodaje się 75 cm³ wody destylowanej. Miesza się 5 minut, po czym dekantuje warstwę wodną. Roztwór toluenowy przemywa się jeszcze 50 cm³ wody destylowanej, po czym ekstrahuje ją najpierw 40 cm³ N kwasu solnego, a następnie 40 cm³ 0,1 N kwasu solnego. Połączone wyciągi w kwasie solnym przemywa się 50 cm³ eteru i alkaliczuje (wobec fenoloftaleiny) ługiem sodowym ($d=1,33$). Wydzieloną zasadę ekstrahuje się 50 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy osusza się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do sucha w próżni. Po zostałości przekrystalizowuje się w 60 cm³ etanolu. Otrzymuje się 4,9 g 5-[2'-(4''- β -hydroksyetylopiperazyno)-etylo]-iminodwubenzylu, o temperaturze topnienia 148°C.

Wyjściowy 5-(2'-p-toluenosulfonylooksyetylo)-iminodwubenzyl (temperatura topnienia 126—128°C) otrzymuje się działając sulfochlorkiem toluenu na 5-(2'-hydroksyetylo)-iminodwubenzyl w bezwodnej pirydynie.

5-(2'-hydroksyetylo)-iminodwubenzyl wytwarza się w następujący sposób:

Roztwór 36,9 g iminodwubenzylu w 200 cm³ bezwodnego toluenu ogrzewa się do 80°C i traktuje 8,6 g amidku sodowego. Ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i w ciągu 1 godziny i 40 minut dodaje roztwór 36,2 g 1-

chloro-2 - czterohydropiranylooksyetanu w 50 cm³ bezwodnego toluenu. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin. Po oziębieniu dodaje się 150 cm³ wody destylowanej, miesza 5 minut i dekantuje warstwę wodną. Roztwór toluenowy traktuje się 1 litrem etanolu i 150 cm³ kwasu solnego (d = 1,19) rozcieńczonego do 20%. Mieszaninę pozostawia się na 2 godziny w spokoju w temperaturze 20°C, po czym odparowuje się do sucha w próżni. Pozostałość rozpuszcza się 350 cm³ chloroformu i 60 cm³ etanolu. Roztwór ten przemywa się 500 cm³ wody w czterech porcjach, po czym osusza się go nad bezwodnym siarczanem sodowym. Rozpuszczalnik odparowuje się i pozostałość destyluje w próżni. Otrzymuje się 26 g 5-(2'-hydroksyetylo)-iminodwubenzylu, o temperaturze wrzenia 185—200°C, pod ciśnieniem 0,6 mm Hg.

Przykład III. Roztwór 85 g 5-(3'-p-toluenosulfonylooksypropylo)-iminodwubenzylu i 81 g 1-(2'-hydroksyetylo)-piperazyny w 500 cm³ bezwodnego toluenu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin.

Po oziębieniu dodaje się 700 cm³ wody destylowanej i dekanuje warstwę wodną. Roztwór toluenowy przemywa się 500 cm³ wody destylowanej, po czym ekstrahuje się go 750 cm³ N kwasu solnego. Roztwór w kwasie solnym alkalizuje się wobec fenoloftaleiny ługiem sodowym (d = 1,33). Wydzieloną zasadę ekstrahuje się za pomocą 400 cm³ chloroformu.

Roztwór chloroformowy osusza się nad bezwodnym siarczanem sodowym, a następnie odparowuje do sucha w próżni. Otrzymuje się 75 g 5-[3'-(4"-β-hydroksyetylopiperazyno)-propylo]-iminodwubenzylu, którego dwuchlorowodorek po przekrystalizowaniu w etanolu posiada temperaturę topnienia około 225°C.

Wyjściowy: 5-(3'-p-toluenosulfonylooksypropylo)-iminodwubenzyl otrzymuje się w następujący sposób:

Roztwór 94 g 5-(3'-hydroksypropylo)-iminodwubenzylu w 430 cm³ bezwodnej pirydyny oziębia się do temperatury 3°C w wodzie z lodem i dodaje w ciągu 15 minut 71 g chloru p-toluenosulfonylu. Mieszaninę pozostawia się w spokoju w ciągu 18 godzin, w temperaturze około 0°C, po czym dodaje się 2 litry wody z lodem. Produkt wykryształizowuje.

Kryształy odsąca się, przemywa 1 litrem wody z lodem i suszy w temperaturze 45°C pod próżnią. Po przekrystalizowaniu w 350

cm³ etanolu otrzymuje się 85 g 5-(3'-p-toluenosulfonylooksypropylo)-iminodwubenzylu, o temperaturze topnienia 100—102°C.

Przykład IV. Postępując tak, jak w przykładzie III z 16 g 5-(3'-p-toluenosulfonylooksypropylo)-iminodwubenzylu i 20,35 g 1-(2'-hydroksyetylo)-piperazyny otrzymuje się 15,6 g 5-[3'-(4"-β-hydroksyetylopiperazyno)-propylo]-iminodwubenzylu, którego chlorowodorek po przekrystalizowaniu w etanolu posiada temperaturę topnienia 215°C.

Przykład V. Postępując tak, jak w przykładzie III z 19 g 3,7-dwuchloro-5(3'-p-toluenosulfonylooksypropylo)-iminodwubenzylu i 15,6 g 1-(2'-hydroksyetylo)-piperazyny otrzymuje się 10,3 g 3,7-dwuchloro-5-[3'-(4"-β-hydroksyetylopiperazyno)-propylo]-iminodwubenzylu, którego chlorowodorek po przekrystalizowaniu w etanolu posiada temperaturę topnienia około 205°C.

Wyjściowy 3,7-dwuchloro-5-(3'-p-toluenosulfonylooksypropylo)-iminodwubenzyl otrzymuje się działając chlorkiem p-toluenosulfonylu na 3,7-dwuchloro-5-(3'-hydroksypropylo)-iminodwubenzyl, o temperaturze wrzenia 215—230°C pod ciśnieniem 0,6 mm Hg. Ten ostatni otrzymuje się przez kondensację w toluenie, w obecności amidku sodowego 1-chloro-3-czterohydropiranylooksypropanu 3,7 - dwuchloroiminodwubenzylem i następną hydrolizę za pomocą chlorowodoru w etanolu utworzonego z 3,7-dwuchloro-5-(3'-czterohydropiranylooksypropylo)-iminodwubenzylu.

Przykład VI. Postępując tak, jak w przykładzie III z 18,5 g 3,7-dwuchloro-5(2'-p-toluenosulfonylooksyetylo)-iminodwubenzylu i 10,4 g 1-(2'-hydroksyetylo)-piperazyny otrzymuje się 11,8 g 3,7-dwuchloro-5-[2'-(4"-β-hydroksyetylopiperazyno)-etylo]-iminodwubenzylu, którego bis-metanosulfonian, po przekrystalizowaniu w etanolu posiada temperaturę topnienia 250—252°C.

Wyjściowy 3,7-dwuchloro-5-(2'-p-toluenosulfonylooksyetylo)-iminodwubenzyl (temperatura topnienia 110—112°C) otrzymuje się działając chlorkiem p-toluenosulfonylu na 3,7-dwuchloro-5-(2'-hydroksyetylo)-iminodwubenzyl. Ten ostatni otrzymuje się przez kondensację w toluenie, w obecności amidku sodowego 1-chloro-2-czterohydropiranylooksyetanu z 3,7-dwuchloroiminodwubenzylem i następną hydrolizę za pomocą chlorowodoru w etanolu utworzonego 3,7-dwuchloro-5-(2'-czterohydropiranylooksyetylo)-iminodwubenzylu.

Przykład VII. Postępując tak, jak w przykładzie III z 19 g 3,7-dwuchloro-5-(3'-p-toluenosulfonylooksypropylo)-iminodwubenzylu i 20,9 g 1-(hydroksyetoksyetylo)-piperazyny otrzymuje się 10,8 g 3,7-dwuchloro-5-[3'-(4"-β-hydroksyetoksyetylopiperazyno)-propylo]-iminodwubenzyl, którego dwuchlorowodorek po przekrystalizowaniu w etanolu posiada temperaturę topnienia 183—185°C.

Przykład VIII. Postępując tak, jak w przykładzie III z 18 g 3,7-dwuchloro-5-(2'-p-toluenosulfonylooksyetylo)-iminodwubenzylu i 14 g 1-(hydroksyetoksyetylo)-piperazyny otrzymuje się 18,4 g 3,7-dwuchloro-5-[2'-(4"-β-hydroksyetoksyetylopiperazyno)-etylo]-iminodwubenzyl, którego dwuchlorowodorek po przekrystalizowaniu w etanolu posiada temperaturę topnienia około 220°C.

Przykład IX. Roztwór 8,05 g 5-(2'-p-toluenosulfonylooksyetylo)-iminodwubenzylu i 7 g 1-(hydroksyetoksyetylo)-piperazyny w 50 cm³ bezwodnego toluenu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 4 godzin.

Po oziębieniu dodaje się 50 cm³ wody destylowanej i dekantuje warstwę wodną. Roztwór toluenowy przemywa się 100 cm³ wody destylowanej, a następnie ekstrahuje 60 cm³ N kwasu solnego. Roztwór w kwasie solnym alkalizuje się wobec fenoloftaleiny za pomocą ługu sodowego (d = 1,33). Wydzielając się zasadę ekstrahuje się 100 cm³ chloroformu.

Roztwór chloroformowy osusza się nad bezwodnym siarczanem sodowym, a następnie odparowuje do sucha pod próżnią. Otrzymuje się 7,9 g 5-[2'-(4"-β-hydroksyetoksyetylopiperazyno)-etylo]-iminodwubenzyl, którego dwuchlorowodorek po przekrystalizowaniu w etanolu posiada temperaturę topnienia około 210°C.

Przykład X. Postępując tak, jak w przykładzie IX, z 21 g 5-(4'-p-toluenosulfonylooksybutylo)-iminodwubenzylu i 17,5 g 1-(hydroksyetoksyetylo)-piperazyny otrzymuje się 17,4 g 5-[4'-(4"-β-hydroksyetoksyetylopiperazyno)-butylo]-iminodwubenzyl, którego dwuchlorowodorek po przekrystalizowaniu w etanolu posiada temperaturę topnienia około 200°C.

Wyjściowy 5-(4'-p-toluenosulfonylooksybutylo)-iminodwubenzyl otrzymuje się działając chlorkiem p-toluenosulfonylu na 5-(4'-hydroksybutylo)-iminodwubenzyl. Ten ostatni produkt o temperaturze wrzenia 215°C pod ciśnieniem 0,4 mm Hg otrzymuje się przez kondensację w toluenie, w obecności amidku sodowego, 1-chloro-4-czterohydropiranylooksybutanu z iminodwu-

benzyłem i następną hydrolizę za pomocą chlorowodoru w etanolu utworzonego 5-(4'-czterohydropiranylooksybutylo)-iminodwubenzylu.

Przykład XI. Postępując tak, jak w przykładzie IX, z 21 g 5-(4'-p-toluenosulfonylooksybutylo)-iminodwubenzylu i 13 g 1-(hydroksyetoksyetylo)-piperazyny otrzymuje się 17,35 g 5-[4'-(4"-β-hydroksyetoksyetylopiperazyno)-butylo]-iminodwubenzyl, którego dwuchlorowodorek po przekrystalizowaniu w etanolu posiada temperaturę topnienia około 225°C.

Przykład XII. Postępując tak, jak w przykładzie IX, z 20,4 g 5-(2'-p-toluenosulfonylooksypropylo)-iminodwubenzylu i 17,5 g 1-(hydroksyetoksyetylo)-piperazyny otrzymuje się 15,6 g 5-[2'-(4"-β-hydroksyetoksyetylopiperazyno)-propylo]-iminodwubenzyl, którego dwuchlorowodorek po przekrystalizowaniu w etanolu, posiada temperaturę topnienia około 190°C.

Wyjściowy 5-(2'-p-toluenosulfonylooksypropylo)-iminodwubenzyl otrzymuje się działając chlorkiem p-toluenosulfonylu na 5-(2'-hydroksypropylo)-iminodwubenzyl. Ten ostatni o temperaturze wrzenia 188—198°C pod ciśnieniem 0,6 mm Hg otrzymuje się przez kondensację w toluenie, w obecności amidku sodowego 1-chloro-2-czterohydropiranylooksypropanu z iminodwubenzylem i następną hydrolizę za pomocą chlorowodoru w etanolu utworzonego 5-(2'-czterohydropiranylooksypropylo)-iminodwubenzylu.

Przykład XIII. Postępując tak, jak w przykładzie IX, z 20,4 g 5-(2'-p-toluenosulfonylooksypropylo)-iminodwubenzylu i 13 g 1-(hydroksyetoksyetylo)-piperazyny otrzymuje się 13,18 g 5-[2'-(4"-β-hydroksyetoksyetylopiperazyno)-propylo]-iminodwubenzyl, którego dwuchlorowodorek po przekrystalizowaniu w etanolu posiada temperaturę topnienia około 210°C.

Przykład XIV. Roztwór 23,2 g 5-(3'-p-toluenosulfonylooksy-2'-metylopropylo)-iminodwubenzylu i 29 g 1-(2'-hydroksyetoksyetylo)-piperazyny w 200 cm³ bezwodnego toluenu ogrzewa się do wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 4 godzin.

Po oziębieniu dodaje się 100 cm³ wody destylowanej i dekantuje warstwę wodną. Roztwór toluenowy przemywa się 200 cm³ wody destylowanej, a następnie ekstrahuje 150 cm³ N kwasu solnego. Roztwór w kwasie solnym alkalizuje się wobec fenoloftaleiny za pomocą ługu sodowego (d = 1,33). Wydzieloną zasadę ekstrahuje się 100 cm³ chloroformu.

Roztwór chloroformowy osusza się nad bezwodnym siarczanem sodowym, a następnie odparowuje do sucha w próżni.

Po przekrystalizowaniu pozostałości w 125 cm³ benzyny C, stanowiącej mieszaninę węglowodorów, otrzymanych z nafty, o temperaturze wrzenia między 70—120° otrzymuje się 17,95 g 5-[3'-4''-β-hydroksyetyloksyetylopiperazyno]-2'-metylopropylo]-iminodwubenzylu o temperaturze topnienia 102—103°C.

Wyjściowy 5-(3'-p-toluenosulfonylooksy-2'-metylopropylo)-iminodwubenzyl otrzymuje się działając chlorkiem p-toluenosulfonylu na 5-(3'-hydroksy-2'-metylopropylo)-iminodwubenzyl (temperatura wrzenia 190—200°C pod ciśnieniem 0,6 mm Hg). Ten ostatni otrzymuje się przez kondensację w toluenie, w obecności amidku sodowego 1-chloro-2-metylo-3-czterohydropiranylooksypropanu z iminodwubenzylem i następną hydrolizę za pomocą chlorowodoru w etanolu utworzonego 5-(3'-czterohydropiranylooksy-2'-metylopropylo)-iminodwubenzylu.

Przykład XV. Roztwór 9 g 5-(3'-piperazyno-2'-metylopropylo)-iminodwubenzylu 2,25 g chlorohydryny glikolu i 2,8 g bezwodnej trójetylaminu w 10 cm³ toluenu ogrzewa się do wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 5 godzin.

Po oziębieniu dodaje się 10 cm³ toluenu i 20 cm³ wody destylowanej. Miesza się w ciągu 5 minut, po czym dekantuje się warstwę wodną. Roztwór toluenowy ekstrahuje się 100 cm³ N kwasu solnego. Roztwór w kwasie solnym przemycia się 40 cm³ eteru, a następnie alkalizuje wobec fenoloftaleiny za pomocą 10 cm³ ługu sodowego (d = 1,33). Wydzielając się zasadę ekstrahuje się 100 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy osusza się nad bezwodnym siarczanem sodowym, po czym odparowuje do sucha pod próżnią.

Po przekrystalizowaniu pozostałości w 130 cm³ benzyny C, stanowiącej mieszaninę węglowodorów, otrzymanych z nafty o temperaturze wrzenia między 70 a 120°C, otrzymuje się 4,8 g 5-[3'-(4''-hydroksyetylopiperazyno)-2'-metylopropylo]-iminodwubenzylu, o temperaturze topnienia 102—103°C.

Wyjściowy 5-(3'-piperazyno-2'-metylopropylo)-iminodwubenzyl o temperaturze wrzenia 225—265°C pod ciśnieniem 0,8 mm Hg otrzymuje się przez kondensację w toluenie, w obecności amidku sodowego, 1-acetylo-4-(3'-chloro-2-metylopropylo)-piperazyny o temperaturze wrzenia 126—127°C pod ciśnieniem 0,25 mm Hg z iminodwubenzylem i odacetylowanie otrzymanego produktu przez gotowanie z rozcieńczonym kwasem solnym.

Przykład XVI. Roztwór 16 g 5-[3'-(4''-hydroksyetylo-1''-piperazyno)-1'-propylo]-iminodwubenzylu w 24 cm³ bezwodnika octowego oraz 120 cm³ bezwodnej pirydyny ogrzewa się w ciągu 6 godzin na łaźni wodnej.

Po oziębieniu odparowuje się rozpuszczalniki do sucha pod próżnią i pozostałość rozpuszcza się w 250 cm³ eteru. Otrzymany roztwór eterowy przemycia się kolejno 100 cm³ wody, 200 cm³ 5%-owego roztworu wodnego dwuwęglanu sodowego i 100 cm³ wody, po czym ekstrahuje się go kolejno 90 cm³, 50 cm³ i 40 cm³ N kwasu solnego. Połączone wyciągi w kwasie solnym przemycia się 50 cm³ eteru, odbarwia węglem i alkalizuje za pomocą 20 cm³ ługu sodowego (d = 1,33). Wydzieloną oleistą zasadę ekstrahuje się czterokrotnie stosując łącznie 250 cm³ eteru. Wyciągi eterowe łączy się i przemycia wodą. Po oddestylowaniu eteru otrzymuje się 17,1 g 5-[3'-(4''-acetoksyetylo)piperazyno]-propylo]-iminodwubenzylu, którego dwumaleinian otrzymany w alkoholu etylowym, posiada temperaturę topnienia 198—199°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych iminodwubenzylu o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza alifatyczną, nasyconą, dwuwartościową resztę węglowodorową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, reszty oznaczone przez X, które są jednakowe, oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, n oznacza liczbę 1 lub 2, a R oznacza atom wodoru, niższą resztę acylową albo resztę karbamylową, ewentualnie podstawioną, jak też ich soli i czwartorzędowych pochodnych amoniowych, znamienny tym, że iminodwubenzyl, ewentualnie podstawiony w położeniach 3 i 7 przez atomy chlorowca, poddaje się reakcji z piperazyną o wzorze ogólnym 2, w którym B oznacza resztę estru zdolnego do reakcji, po czym otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że iminodwubenzyl o wzorze ogólnym 3, w którym B oznacza resztę estru zdolnego do reakcji, poddaje się reakcji z pochodną piperazyny, o wzorze ogólnym 4, po czym otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że iminodwubenzyl o wzorze

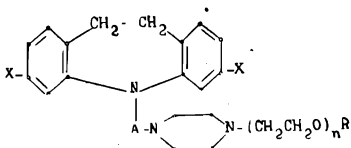
ogólnym 5 poddaje się reakcji z estrem zdolnym do reakcji, o wzorze ogólnym 6, a w przypadku gdy R oznacza atom wodoru, z tlenkiem etylenu, po czym tak otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że związek o wzorze ogólnym 7 ogrzewa się do temperatury powyżej 100°C, po czym tak otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że w celu wytwarzania związków, we wzorze ogólnym których R oznacza resztę acylową, acyluje się alkohole we

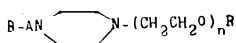
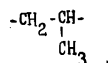
wzorze których R oznacza atom wodoru, po czym tak otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.

6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że w celu wytwarzania związków, we wzorze ogólnym których R oznacza resztę karbamyłową, karbamyluje się alkohole we wzorze których R oznacza atom wodoru, po czym tak otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.

Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc
Zastępca: inż. Józef Felkner,
rzecznik patentowy

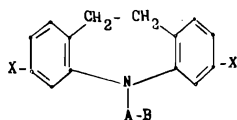


WZOR 1

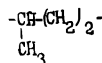


WZOR 2

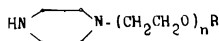
WZOR 8



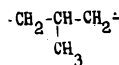
WZOR 3



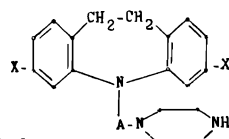
WZOR 9



WZOR 4



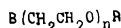
WZOR 10



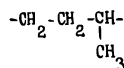
WZOR 5



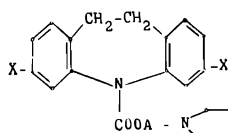
WZOR 11



WZOR 6



WZOR 12



WZOR 7

