

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 o, 5/09

Zgłoszono: 10.I.1967 (P 118 396)

Pierwszeństwo: 15.I.1966 Węgry

MKP C 07 c, 43/04

Opublikowano: 30.V.1970

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr László Pallos, inż. Gábor Zólyomi, inż. Zoltán Budai

Właściciel patentu: Egyesült Gyógyszer — és Tápszergyár, Budapest (Węgry)

Sposób wytwarzania terapeutycznie użytecznych zasadowych
eterów cyklicznych alkoholi trzeciorzędowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania terapeutycznie użytecznych zasadowych eterów cyklicznych alkoholi trzeciorzędowych.

Niektóre z zasadowych eterów cyklicznych alkoholi trzeciorzędowych są opisane w literaturze jako związki wykazujące cenne właściwości farmakologiczne. Wiadomo na przykład, że niektóre zasadowe etery 1-fenylocykloheksylo-
[Chem. Listy 42, 175 (1948)]. Inne zasadowe etery podobnego typu wywierają działanie hamujące na centralny układ nerwowy i mają zastosowanie w leczeniu choroby Parkinsona (opisy patentowe Niemieckiej Republiki Federalnej nr nr 1090201, 1094738, 1096374 i 1110155). Opisano również w literaturze szereg zasadowych eterów 1-arylocykloalkanoli, 1-aryloalkilocykloalkanoli i 1-R-cykloalkanoli, w których R oznacza niższy rodnik alkilowy, posiadających bardzo silne działanie spazmolityczne, natomiast słabsze działanie uspokajające i rozszerzające obwodowe naczynia krwionośne oraz słabszą zdolność miejscowego znieczulania, jak również hamowania eksperymentalnych owrzodzeń (węgierski opis patentowy nr 151865). Znane są także analogiczne związki zawierające w pozycji 1 wyższy rodnik alkilowy, które wykazują podobne właściwości farmakologiczne jak związki wyżej wymienione, a równocześnie wykazują również niespo-

2

kach, na przykład charakterystycznych dla leków nieznacznie uspokajających.

Te zasadowe etery 1-alkilo-, 1-arylo- lub 1-aryloalkilo-cykloalkano-
li wytwarza się zgodnie z cytowaną literaturą, przez eteryfikację odpowiednich trzeciorzędowych alkanoli za pomocą halogenków alkilu, zawierających odpowiednie grupy zasadowe. W węgierskim opisie patentowym nr 151865 opisano również sposób otrzymywania eterów zasadowych przy użyciu aktywnych estrów, na przykład estru metylosulfonylowego lub torylowego, jako produktów pośrednich zgodnie z zasadami syntezy Williamsona.

Dotychczas znane sposoby otrzymywania zasadowych eterów cyklicznych alkoholi trzeciorzędowych mają jednakże szereg wad. Nie każdy bowiem związek może być otrzymany za pomocą syntezy Williamsona, a często produkty wytwarzane tą metodą ulegają niepożądanemu izomeryzacji pod wpływem zasadowego czynnika kondensującego stosowanego w tym procesie. Poza tym wydajność reakcji jest często niewielka, a oczyszczanie produktu następuje z trudnością.

Wad tych nie ma sposób według wynalazku. Zgodnie z wynalazkiem, wartościowe pod względem terapeutycznym zasadowe etery o wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub rodnik alkilowy o łańcuchu prostym albo rozgałęzionym, zawierający 1—12 atomów węgla lub rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma jed-

nakowymi lub różnymi podstawnikami, takimi jak atomy chlorowca lub rodniki alkilowe, trójfluoroalkilowe, alkoksylowe i alkilomerkapto, A oznacza niższy rodnik alkilenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, Z oznacza grupę aminową, alkiloaminową lub dwualkiloaminową lub też 5–8 członową nasyconą cykliczną grupę alkilenoiminową, ewentualnie zawierającą dalszy heteroatom i podstawioną rodnikiem alkilowym, alkoksylowym, hydroksyalkilowym, acylowym lub acyloksyalkilowym, n oznacza liczbę całkowitą 3–7, a m oznacza liczbę całkowitą 0–4, jak również sole i czwartorzędowe pochodne tych związków, otrzymuje się przez reakcję dioksaspiroalkanu o wzorze 2, w którym A i n mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem metaloorganicznym o wzorze $R-(CH_2)_m-M$, w którym R i m mają wyżej podane znaczenie, a M oznacza atom metalu alkalicznego lub grupę o wzorze $-Mg$ -halogen, następnie otrzymany produkt reakcji rozkłada się i powstaje jednoeter glikolu o wzorze 3, w którym A, R, m i n mają wyżej podane znaczenie, bezpośrednio lub po jego przeprowadzeniu w reaktywny ester lub w jego pochodną z metalem alkalicznym, poddaje się reakcji z aminą o wzorze $M-Z$, w którym M i Z mają wyżej podane znaczenie i w przypadku otrzymania zasadowego eteru o wzorze 1 zawierającego w grupie zasadowej Z wolną grupę wodorotlenową lub dający się podstawić atom azotu, acyluje się lub alkiluje wymienioną grupę i następnie otrzymaną wolną zasadę o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem organicznym lub nieorganicznym lub w czwartorzędową pochodną amoniową.

Dioksaspiroalkany o wzorze 2, stosowane jako substancje wyjściowe, otrzymuje się znanymi metodami, na przykład przez reakcję cykloalkanoli z odpowiednim alkanoliolem w obecności kwasu p-toluenosulfonowego lub związku metalu, korzystnie MoO_3 , $TiCl_4$, $SnCl_4$ lub $AlCl_3$, jako katalizatora. Reakcję prowadzi się na drodze destylacji azeotropowej [Berichte, **71B**, 1803 (1938) Dompst. rend. **251**, 2191 (1960); **255**, 2978 (1962)].

Według innego znanego sposobu, dioksaspiroalkany otrzymuje się przez reakcję odpowiedniego cykloalkanonu z żądanym glikolem w obecności odpowiedniego siarczynu glikolu, w dioksanie jako ośrodku reakcyjnym i w obecności bezwodnego chlorowodoru. [Chem. Ber. **93**, 1249 (1960)].

Pierwszy etap sposobu według wynalazku, to jest reakcja dioksaspiroalkanów o wzorze 2 ze związkiem metaloorganicznym o wzorze $R-(CH_2)_m-M$ w celu otrzymania 1-alkilo-1/ ω -hydroksyalkoksy/-cykloalkanu, 1-arylo-1/ ω -hydroksyalkoksy/-cykloalkanu lub 1-aralkilo-1/ ω -hydroksyalkoksy/-cykloalkanu o wzorze 3 jest całkowicie nowy; możliwość stosowania tego sposobu jest bardzo zaskakująca ze względu na fakt, że zgodnie z niektórymi danymi literaturowymi wiązanie $\equiv C-O-$ w związkach typu acetalu cyklicznych nie ulega odszczepieniu pod wpływem odczynnika Grignarda [cf. Rec. trav. **81**, 238 (1962)]. Produkty pośrednie związku o wzorze 3 stanowią

nowe związki, nie opisane dotychczas w literaturze.

Reakcja dioksaspiroalkanów o wzorze 2 ze związkami metaloorganicznymi o wzorze $R-(CH_2)_m-M$ może być prowadzona w różnych rozpuszczalnikach. Najkorzystniej reakcję tę rozpoczyna się w środowisku eteru, zwłaszcza eteru dwubutyłowego lub dwuetyłowego, który następnie oddestylowuje się w czasie trwania reakcji i zastępuje rozpuszczalnikiem niepolarnym, na przykład benzenem lub kumenem. Reakcja ta przebiega korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Reakcję związku o wzorze 2 ze związkiem metaloorganicznym o wzorze $R-(CH_2)_m-M$ można prowadzić również w węglowodorach aromatycznych, najlepiej w kumenie jako środowisku reakcyjnym. Odczynnik Grignarda o wzorze $R-(CH_2)_m-M$ można wytwarzać w środowisku reakcyjnym z odpowiedniego $R-(CH_2)_m$ -halogenku i magnezu metalicznego.

Kompleks metaliczny, otrzymany jako produkt pośredni w wyniku reakcji związku o wzorze 2 ze związkiem o wzorze $R-(CH_2)_m-M$, rozkłada się korzystnie na drodze hydrolizy w środowisku słabo kwaśnym lub prawie obojętnym, korzystnie w wodnym roztworze chlorku amonowego, przy czym otrzymuje się odpowiedni jednoeter glikolu o wzorze 3.

Związek o wzorze 3 można następnie poddać bezpośrednio reakcji z aminą o wzorze $M-Z$ w rozpuszczalniku niepolarnym, na przykład w węglowodorze aromatycznym, w obecności odwadniającego katalizatora, korzystnie tlenku glinowego, w celu otrzymania zasadowego eteru o wzorze 1. Jednakże korzystniejsze może być wytworzenie najpierw reaktywnego estru, na przykład estru metylosulfonylowego lub tosyłowego jednoeteru glikolu o wzorze 3, przez jego reakcję z odpowiednim halogenkiem kwasowym, na przykład chlorkiem metanosulfonylu lub chlorkiem p-toluenosulfonylu, w obecności środka wiążącego kwas, najlepiej pirydyny i następnie poddanie reakcji tego reaktywnego estru z aminą o wzorze $M-Z$.

Reaktywny ester jednoeteru glikolu o wzorze 3 można otrzymać również przez wytworzenie najpierw związku metalu alkalicznego z jednoeterem glikolu na drodze reakcji tego jednoeteru z metalem alkalicznym lub amidkiem, wodorotlenkiem, alkoholanem lub wodorkiem metalu alkalicznego i następną reakcją otrzymanej pochodnej jednoeteru glikolu z metalem alkalicznym z wymienionym wyżej halogenkiem kwasowym. Otrzymany reaktywny ester można następnie poddać bezpośrednio reakcji z aminą o wzorze $M-Z$, bez wydzielania go z mieszaniny reakcyjnej.

Stwierdzono, że w pewnych przypadkach korzystniej jest wytworzyć najpierw halogenek, zwłaszcza jodek jednoeteru glikolu o wzorze 3, na przykład znanym sposobem lub przez reakcję wymienionego wyżej estru metylosulfonylowego lub tosyłowego z jodkiem sodowym w obecności organicznego rozpuszczalnika, zwłaszcza acetonu i z kolei halogenek ten poddać reakcji z aminą o wzorze $M-Z$.

W przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym A, R, m i n mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę zawierającą grupę hydroksyalkilową, proces według wynalazku przebiega szczególnie korzystnie, jeżeli halogenek eteru glikolu o wzorze 3, w którym A, R, m i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z alkanolem mający zasadowy podstawnik w pozycji β . Reakcję tę prowadzi się korzystnie w obecności środka wiążącego kwas.

Jeśli grupa zasadowa w produkcie końcowym o wzorze 1 ma zawierać grupę acylową lub alkilową związaną z atomem azotu, to grupy te można również wprowadzić przez acylowanie lub alkilowanie grupy Z w związku o wzorze 1, w znany sposób, za pomocą reaktywnej pochodnej, zawierającej żadaną grupę. Reakcję tę prowadzi się w obecności bezwodnika kwasu lub halogenku kwasowego lub przez działanie halogenkiem alkilowym albo siarczanem alkilowym.

Zasadowe etery o wzorze 1, otrzymane sposobem według wynalazku, w razie potrzeby oczyszcza się przez destylację, korzystnie przez frakcjonowaną destylację próżniową, po czym wolne zasady przeprowadza się w znany sposób w dopuszczalne farmaceutycznie sole addycyjne z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

Preparaty farmaceutyczne do bezpośredniego stosowania w lecznictwie otrzymuje się przez zmieszanie czynników składników ze zwykłym, obojętnym, ciekłym lub stałym nośnikiem lub z dowolnym innym rozpuszczalnikiem. Preparaty te mogą również zawierać inne biologicznie aktywne związki właściwe dla spotęgowania ich działania.

Przykład I A. Otrzymywanie jednoeteru glikolu o wzorze 3.

a) Niewielką ilość kryształków jodu dodaje się do mieszaniny 12,15 g (0,5 mola) magnezu w postaci wiórków, 300 ml bezwodnego benzenu, toluenu, ksyleny lub mieszaniny izopropylu i benzenu i 0,5 mola dioksaspirocycloalkanu o wzorze 2, po czym mieszając dodaje się 0,5 mola związku o wzorze $R-(CH_2)_m-Halogen$, w którym R i m mają znaczenie podane w części ogólnej opisu i ogrzewa powoli do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną utrzymuje się jeszcze w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny, następnie chłodzi i wytrząsa z 300 ml nasyconego roztworu chlorku amonowego. Fazy rozdziela się, po czym warstwę organiczną suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym, odparowuje, a pozostałość poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany 1-alkilo-, 1-arylo- lub 1-aralkilo-1- ω -hydroksyalkoksy/-cycloalkan stanowiący frakcję główną oczyszcza się dowolnie za pomocą frakcjonowania próżniowego. Wydajność wynosi 48—74% wydajności teoretycznej.

b) Odczynnik Grignarda o wzorze $R-(CH_2)_m-M$, w którym R, m i M mają znaczenie podane w ogólnej części opisu, otrzymuje się z 14,4 g (0,6 mola) magnezu i 0,6 mola związku o wzorze

$R-(CH_2)_m-Halogen$ w środowisku bezwodnego eteru, po czym dodaje się 0,5 mola dioksaspirocycloalkanu o wzorze 2. Nadmiar eteru oddestylowuje się aż do osiągnięcia temperatury 80—90°C, po czym przerywa się ogrzewanie i mieszaninę reakcyjną odstawia do ostygnięcia do temperatury pokojowej. Kompleks rozkłada się przy użyciu wodnego roztworu chlorku amonowego, po czym warstwę wodną ekstrahuje się eterem i połączone ekstrakty fazy eterowej odparowuje. Pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej pod próżnią. Wydajność 64—87% wydajności teoretycznej.

c) Związek o wzorze $R-(CH_2)_m-Li$ wytwarza się z 60 g (0,86 gramoatomu) litu i 0,4 mola związku o wzorze $R-(CH_2)_m-Cl$ w 300 ml bezwodnego eteru lub eteru naftowego (temperatura wrzenia 60—70°C).

Równoważnikową ilość dioksaspirocycloalkanu o wzorze 2 w 50 ml bezwodnego benzenu wlewa się do uprzednio przygotowanego roztworu związku o wzorze $R-(CH_2)_m-Li$ w ciągu około 2 godzin w temperaturze 5°C. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 2 godzin do osiągnięcia temperatury wrzenia, po czym utrzymuje w tej temperaturze przez dalszą godzinę. Alkoholan litowy następnie rozkłada się za pomocą 50 ml lodowatej wody, warstwę organiczną oddziela się, następnie suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji w próżni. Wydajność wynosi 64—90% wydajności teoretycznej.

Substancję wyjściową o wzorze 2 użytą w procesie opisanym powyżej otrzymuje się w sposób opisany w literaturze (Ber. 71B, 1803). Sposobem tym otrzymano dioksaspirocycloalkany podane w tablicy 1, dotąd nie opisane w literaturze.

Tablica 1

Związek	Temperatura wrzenia w °C	Temperatura topnienia w °C
1,4-dioksaspiro-(4,4)-nonan	45°C/10 mm Hg	—
1,4-dioksaspiro-(4,5)-dekan	46°C/3 mm Hg	—
1,5-dioksaspiro-(5,5)-undekan	75°C/6 mm Hg	34°C
1,4-dioksaspiro-(4,6)-undekan	51—52°C/0,3 mm Hg	—
1,5-dioksaspiro-(5,6)-dodekan	76—80°C/1,5 mm Hg	—
1,4-dioksaspiro-(4,7)-dodekan	108°C/11 mm Hg	—

Postępując jak pod a), b) i c) w przykładzie I otrzymuje się związki o ogólnym wzorze 3, wymienione w tablicy 2.

7
Tablica 2

Związek	Tempera- tura wrze- nia w °C	Wydajność w procentach wa- gowych	Sposób
1-p-chlorofenilo-1-/2'- -hydroksyetyloksy/- -cyklopentan	188°C/6,5 mm Hg	58—63	a
1-dodecylo-1-/2'- -hydroksyetyloksy/- -cyklopentan	170°C/3 mm Hg	64—67	c
1-p-chlorobenzilo-1- -/2'-hydroksyetyloksy/- -cyklopentan	158—165°C/2 mm Hg	60—65	b
1-p-chlorofenilo-1-/2'- -hydroksyetyloksy/- -cykloheksan	168°C/4 mm Hg	48—50	a
1-benzilo-1-/2'- -hydroksyetyloksy/- -cykloheksan	155—156°C/3 mm Hg	74—80	a, b
1-p-chlorobenzilo-1- -/2'-hydroksyetyloksy/- -cykloheksan	158—160°C/4 mm Hg	60—65	b
1-p-chlorofenilo-1-/3'- -hydroksypropoksy/- -cykloheksan	152—154°C/0,2 mm Hg	60—65	a, b
1-amilo-1-/3'- -hydroksypropoksy/- -cykloheksan	128°C/1 mm Hg	80—90	c
1-benzilo-1-/2'- -hydroksyetyloksy/- -cykloheptan	142—144°C/0,2 mm Hg	80—84	b
1-p-chlorobenzilo-1- -/2'-hydroksyetyloksy/- -cykloheptan	158—162°C/0,2 mm Hg	76—82	b
1-benzilo-1-/3'- -hydroksypropoksy/- -cykloheptan	149—151°C/0,15 mm Hg	80—87	b
1-p-chlorobenzilo-1- -/2'-hydroksyetyloksy/- -cykloheptan	170°C/0,6 mm Hg	60—63	b

B. Otrzymywanie reaktywnych estrów jednoeteru glikolu o wzorze 3.

a) 0,2 mola 1-alkilo-, 1-arylo- lub 1-aralkilo-1-/ω-hydroksyalkoksy/-cykloalkanu rozpuszcza się w 200 ml bezwodnej pirydyny i małymi porcjami w temperaturze 0°C dodaje 38,1 g (0,2 mola) chlorku kwasu p-toluenosulfonowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, po czym wylewa na 500 g lodu. Otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się stosując 3×100 ml chloroformu, a połączone roztwory chloroformowe przemywa 5×200 ml wody. Roztwór suszy się nad chlorkiem wapnia, zadaje węglem aktywowanym i odparowuje. Pozostałość ma postać lepkiego, żółto-czerwonego oleju. Wydajność jest prawie ilościowa. Otrzymany produkt można stosować do dalszych etapów reakcji bez wydzielania i oczyszczania.

b) Do zawiesiny 3,0 g (0,1 mola) amidku sodowego w 30 ml bezwodnego benzenu dodaje się kroplami roztwór równoważnej ilości jednoeteru glikolu o wzorze 3 w 30 ml bezwodnego benzenu.

Po 1-godzinnym ogrzewaniu do wrzenia otrzymanej mieszaniny, reakcja wytwarzania pochodnej sodowej związku o wzorze 3 dobiega końca. Wówczas mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury poniżej 20°C, po czym powoli dodaje 10 g (0,1 mola) chlorku kwasu p-toluenosulfonowego i miesza w ciągu dalszych 3 godzin w temperaturze pokojowej. Roztwór benzenowy przemawia się wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego aż do uwolnienia od kwasu, następnie suszy go nad siarczanem magnezowym i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem na łaźni parowej w temperaturze 50°C. Wydajność jest prawie ilościowa. Otrzymany produkt może być stosowany do dalszych reakcji bez oczyszczania.

c) Mieszaninę 4,6 g (1,2 mola) drobno pociętego sodu, 300 ml bezwodnego benzenu i 0,3 mola 1-alkilo-, 1-arylo- lub 1-aralkilo-1-/ω-hydroksyalkoksy/-cykloalkanu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przy ciągłym mieszananiu aż do momentu całkowitego rozpuszczenia się sodu. Trwa to około 10—16 godzin. Następnie mieszaninę ochładza się do temperatury 5°C i dodaje się małymi porcjami, w temperaturze 5—10°C, 38,1 g (0,2 mola) chlorku kwasu p-toluenosulfonowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez okres 1 godziny i następnie wytrząsa z 300 ml wody, po czym rozdziela się warstwy, a otrzymaną fazę organiczną suszy nad bezwodnym chlorkiem wapnia, zadaje węglem aktywowanym i odparowuje. Otrzymany produkt ma postać żółto-czerwonego oleju. Wydajność jest prawie ilościowa, a produkt można stosować bez oczyszczania do następnych reakcji.

C. Otrzymywanie 1-alkilo-, 1-arylo- lub 1-aralkilo-1-/ω-halogenoalkoksy/-cykloalkanów.

0,1 mola estru tosyłowego (związku o wzorze 3 otrzymanego według jednego ze sposobów podanych w B rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego acetonu, po czym dodaje się roztwór 15 g (0,1 mola) jodku sodowego w 50 ml bezwodnego acetonu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się do odstania na 24 godziny w temperaturze pokojowej, po czym odsacza krystaliczny p-toluenosulfonian sodowy. Otrzymany roztwór acetonowy związku jodowego można stosować bezpośrednio bez wyosabiania produktu do następnego stadium reakcji lub odparowuje się go, a produkt rozpuszczony w innym rozpuszczalniku może być użyty bez oczyszczania do dalszej syntezy. Wydajność jest prawie ilościowa.

D. Otrzymywanie eterów zasadowych o wzorze 1 lub ich soli.

a) 0,1 mola tosyłanu 1-arylo-, 1-alkilo- lub 1-aralkilo-1-/ω-hydroksyalkoksy/-cykloalkanolu (otrzymanego jednym ze sposobów według przykładu II) pozostawia się na okres 24 godzin z 0,25—0,6 mola pierwszorzędowej lub drugorzędowej aminy o wzorze M—Z lub w przypadku gazowej lub stałej aminy z jej roztworem benzenowym, toluenowym lub ksylenowym. Następnie mieszaninę wlewa się do wody, fazy rozdzielają się, a warstwę organiczną odparowuje się i następnie podaje frakcjonowanej destylacji w próżni.

1-arylo, 1-alkilo- lub 1-aralkilocykloalkoksyalkiloaminy o wzorze 1 wytworzone w powyższej reakcji można w pewnych przypadkach bez destylacji przeprowadzić bezpośrednio w sól, na przykład w sposób jak podano poniżej.

0,1 mola aminy o wzorze 1 rozpuszcza się w 50 ml etanolu, roztwór zadaje się węglanem aktywowanym i wlewa do gorącego roztworu 11,6 g (0,1 mola) kwasu fumarowego w 150 ml wody. Otrzymaną mieszaninę ochładza się natychmiast i odstawia w chłodziarce na okres 12–48 godzin. Wytrącone kryształy odsacza się, suszy i przekryształizowuje z acetonu lub z mieszaniny acetonu i etanolu, albo z mieszaniny acetonu, etanolu i benzenu.

b) Roztwór acetonowy 0,1 mola 1-alkilo, 1-arylo- lub 1-aralkilo-1- ω -jodoalkoksy/-cykloalkanu wytworzonego według przykładu III poddaje się reakcji z roztworem 0,2 mola aminy drugorzędowej w 50 ml bezwodnego acetonu przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór wlewa się do 400 ml wody i warstwę oleistą ekstrahuje się 2 $\times$ 50 ml benzenu. Połączone roztwory benzenowe odparowuje się, pozostałość oczyszcza przez destylację lub surowy produkt przeprowadza bezpośrednio bez destylacji w jego sól.

Przy użyciu aminy pierwszorzędowej, opisany powyżej roztwór acetonowy poddaje się destylacji w celu usunięcia rozpuszczalnika, następnie pozostałość rozpuszcza się w 100 ml benzenu i roztwór benzenowy poddaje się reakcji z roztworem benzenowym aminy w sposób opisany powyżej. Następnie odsacza się jodowodorek aminy, roztwór benzenowy odparowuje, a pozostałość frakcjonuje się w próżni lub stosuje bez destylacji do wytworzenia soli.

Sposobem podanym w ustępie D przykładu I otrzymuje się związki wymienione w tablicy 3.

Tablica 3

Związek	Temperatura wrzenia w °C	Temperatura topnienia w °C
1	2	3
chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-1- -2'-dwuetyloamino- etoksy/-cykloheptanu	140–145°C/0,4 mm Hg	138
chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-1- -2'-piperydino- etoksy/-cykloheptanu	170–180°C/0,2 mm Hg	176
dwufumaran 1-p-chlorofenylo-1-[2'-1''- β - -hydroksyetylo-4''- -piperazylo/etoksy]- -cyklopentanu		180

1	2	3
dwufumaran 1-dodecylo-1-[2'-1''- β -hydroksyetylo-4''-piperazylo/-etoksy]-cykloheptanu	—	172–173
chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-1- -2'-etyloaminoetoksy/- -cyklopentanu	170–175°C/0,6 mm Hg	122
chlorowodorek 1-benzylo-1-2'-dwumetyloaminoetoksy/-cykloheksanu	120–133°C/0,2 mm Hg	134–135
chlorowodorek 1-benzylo-1-2'-dwumetyloaminoetoksy/-cykloheksanu	130–136°C/0,25 mm Hg	118–120
chlorowodorek 1-benzylo-1-2'-piperydinoetoksy/-cykloheksanu	154–160°C/0,1 mm Hg	181
chlorowodorek 1-benzylo-1-2'-piperydinoetoksy/-cykloheksanu	155–160°C/0,1 mm Hg	149
chlorowodorek 1-p-chlorobenzylo-1-[2'-1''-metylo-4''-piperazylo/etoksy]-cykloheksanu	192–197°C/0,1 mm Hg	198–199
chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-1- -2'-dwumetyloamino- etoksy/-cykloheksanu	140–145°C/0,4 mm Hg	177–179
chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-1- -2'-dwuetyloamino- etoksy/-cykloheksanu	145–152°C/0,8 mm Hg	146
chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-1- -2'-piperydino- etoksy/-cykloheksanu	169–175°C/0,5 mm Hg	182
chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-1- -2'-morfolinoetoksy/- -cykloheksanu	188–190°C/0,3 mm Hg	179
chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-1-[2'-1''-metylo-4''-piperazylo/-etoksy]-cykloheksanu	194–196°C/0,8 mm Hg	215–216 H ₂ O
chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-1-[3'-1''-metylo-4''-piperazylo/-propoksy]-cykloheksanu	180–185°C/0,05 mm Hg	239 1/2 H ₂ O
chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-1-[3'-1''-benzylo-4''-piperazylo/-propoksy]-cykloheksanu	240–250°C/0,4 mm Hg	221

1	2	3
chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-1- -3'-dwuetyloamino- propoksy/-cyklo- heksanu	180—187°C/0,6 mm Hg	178
chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-1- -3'-piperydyno- propoksy/-cyklo- heksanu	180—185°C/0,2 mm Hg	221—222
chlorowodorek 1-p-chlorobenzyl-1- -2'-piperydyno- etoksy/-cykloheksanu	155—160°C/0,5 mm Hg	180—181
dwufumaran 1-p-chlo- rofenylo-1-[2'-1''-β- -hydroksyetylo-4''-pi- perazynylo/-etoksy]- -cykloheksanu	—	194
dwufumaran 1-p-chlo- robenzyl-1-[2'-1''-β- -hydroksyetylo-4''-pi- perazynylo/-etoksy]- -cykloheksanu	—	185—186
dwufumaran 1-p-chlo- rofenylo-1-[2'-1''-β- -hydroksyetylo-4''-pi- perazynylo/-etoksy]- -cykloheksanu	—	188
dwufumaran 1-amilo- -1-[3'-1''-β-hydro- ksyetylo-4''-piperazy- nylo/-propoksy]-cy- kloheksanu	—	185—186
dwufumaran 1-benzy- lo-1-[3'-1''-β-hydro- ksyetylo-4''-piperazy- nylo/-propoksy]-cy- kloheptanu	—	173—174
dwufumaran 1-p-chlo- robenzyl-1-[2'-1''-β- -hydroksyetylo-4''-pi- perazynylo/-etoksy]- -cykloheptanu	—	179—180
fumaran 1-p-chloro- benzyl-1-2'-metylo- aminoetoksy/-cyklo- heptanu	152—157°C/0,2 mm Hg	145—146
dwufumaran 1-benzy- lo-1-[2'-1''-β-hydro- ksyetylo-4''-piperazy- nylo/-etoksy]-cyklo- heptanu	—	176
fumaran 1-benzyl-1- -3'-cykloheksyloami- nopropoksy/-cyklo- heptanu	176—182°C/0,2 mm Hg	158—159

1	2	3
5 dwufumaran 1-benzy- lo-1-3'-dwuetyloami- noetyloaminopro- poksy/-cykloheptanu	179—181°C/0,2 mm Hg	134—135
10 fumaran 1-benzyl-1- -2'-metyloamino- etoksy/-cykloheptanu	130—138°C/0,2 mm Hg	150—151
15 fumaran 1-benzyl-1- -3'-metyloamino- propoksy/-cyklohep- tanu	146—152°C/0,3 mm Hg	128—129
20 fumaran 1-benzyl-1- -2'-dwumetyloamino- etoksy/-cykloheptanu	154—162°C/3 mm Hg	134—135
25 fumaran 1-benzyl-1- -3'-dwumetyloamino- propoksy/-cyklohep- tanu	142—146°C/3 mm Hg	133—134
30 chlorowodorek 1-ben- zyl-1-2'-dwuetylo- aminoetoksy/-cyklo- heptanu	169—171°C/4 mm Hg	120—121
35 fumaran 1-benzyl-1- -3'-dwuetyloamino- propoksy/-cyklo- pentanu	183—185°C/4 mm Hg	92—93
40 fumaran 1-benzyl-1- -2'-dwuizopropyl- aminoetoksy/-cyklo- heptanu	168—170°C/2 mm Hg	118—119
45 fumaran 1-benzyl-1- -3'-heptametyleno- iminopropoksy/-cyklo- heptanu	130—134°C/2 mm Hg	113—114
50 fumaran 1-benzyl-1- -3'-morfolinopro- poksy/-cykloheptanu	194°C/2 mm Hg	128—129
55 fumaran 1-p-chloro- benzyl-1-2'-dwu- metyloaminoetoksy/- -cykloheptanu	169—183°C/4 mm Hg	122—123
60 fumaran 1-p-chloro- benzyl-1-2'-dwu- etyloaminoetoksy/- -cykloheptanu	174—177°C/3 mm Hg	112—113
65 fumaran 1-p-chloro- benzyl-1-2'-dwuizo- propylaminoetoksy/- -cykloheptanu	199—201°C/3 mm Hg	106—107
chlorowodorek 1-p-chlorobenzyl-1- -2'-dwuetyloamino- etoksy/-cyklooktanu	176—178°C/0,2 mm Hg	167—168
chlorowodorek 1-p-chlorobenzyl-1- -2'-piperydyno- etoksy/-cyklooktanu	180—200°C/0,4 mm Hg	190

1	2	3
dwufumaran 1-p-chlorobenzyl-1-[2'-/1"-β-hydroksyetylo-4"-piperazylo/-etoksyl]-cyklooktanu	—	193—194

E. Acylowanie związków o wzorze 1.

a) 0,1 mola eteru zasadowego o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę piperazynową lub hydroksyalkilopiperazynową (otrzymanego według któregośkolwiek sposobu podanego w ustępie D), rozpuszcza się w 50 ml dwuchloroetanu i dodaje mieszając 0,1 mola chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu. Mieszaninę miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie przemywa ją wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego do całkowitego uwolnienia od kwasu. Roztwór dwuchloroetanowy odparowuje się do sucha. Otrzymaną w ten sposób acylowaną pochodną można, o ile to pożądane, przeprowadzić w ich sól. Wydajność jest prawie ilościowa.

b) 0,1 mola eteru zasadowego o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę piperazynową lub hydroksyalkilopiperazynową, otrzymanego w sposób opisany w ustępie D, rozpuszcza się w 50 ml dwuchloroetanu, po czym dodaje 0,1 mola węgla potasowego, a następnie powoli 0,1 mola chlorku kwasowego, odpowiadającego wprowadzanej grupie acylowej. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 6 godzin, następnie przemywa roztworem wodnym kwaśnego węgla sodowego do całkowitego uwolnienia od kwasu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem na łaźni parowej. Pozostałość, o ile to pożądane, można przeprowadzić w sól bez dalszego oczyszczania. Wydajność jest prawie ilościowa.

Sposobem podanym pod E otrzymuje się związki wymienione w tablicy 4.

Tablica 4

Związek	Temperatura topnienia
dwufumaran 1-p-chlorofenyl-1-{3"', 4"', 5"'-trójetoksybenzoilo-[3-/1"-β-hydroksyetylo-4"-piperazylo/-propoksyl]-cykloheksanu	169°C
dwufumaran 1-p-chlorobenzyl-1-{3"', 4"', 5"'-trójetoksybenzoilo-[2-/1"-β-hydroksyetylo-4"-piperazylo/-etoksyl]-cykloheksanu	171°C
dwufumaran 1-benzyl-1-{3"', 4"', 5"'-trójetoksybenzoilo-[3-/1"-β-hydroksyetylo-4"-piperazylo/-propoksyl]-cykloheptanu	178°C
fumaran 1-benzyl-1-{3"', 4"', 5"'-trójetoksybenzoilo-[2-/1"-β-hydroksyetylo-4"-piperazylo/-etoksyl]-cykloheptanu	169°C

1. Sposób wytwarzania terapeutycznie użytecznych zasadowych eterów cyklicznych alkoholi trzeciorzędowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 1—12 atomów węgla, lub rodnik fenylowy, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma jednakowymi lub różnymi podstawnikami wybranymi z grupy obejmującej atomy chlorowców oraz rodniki: alkilowe, trófluoroalkilowe, alkoksyloalkilowe i alkilomerkapto, A oznacza niższy rodnik alkilenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, Z oznacza grupę aminową, alkiloaminową lub dwualkiloaminową lub też 5—8 członową nasyconą cykliczną grupę alkilenoiminową, ewentualnie zawierającą dalszy heteroatom i podstawioną rodnikiem alkilowym, alkoksyloalkilowym, hydroksyalkilowym, acylowym lub acyloksyalkilowym, n oznacza liczbę całkowitą 3—7, a m oznacza liczbę całkowitą 0—4, **znamienny tym**, że dioksaspiroalkan o wzorze 2, w którym A i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem metaloorganicznym o wzorze $R-(CH_2)_m-M$, w którym R i m mają wyżej podane znaczenie, a M oznacza atom metalu alkalicznego lub grupę o wzorze -Mg-halogen, następnie otrzymany produkt reakcji rozkłada się i na powstaje jednoeter glikolu o wzorze 3, w którym A, R, m i n mają wyżej podane znaczenie, bezpośrednio lub po przeprowadzeniu w reaktywny ester lub w jego pochodną z metalem alkalicznym, działa się aminą o wzorze $M-Z$, w którym M i Z mają wyżej podane znaczenie i w przypadku otrzymania eteru zasadowego o wzorze 1 zawierającego w grupie zasadowej Z wolną grupę hydroksylową lub dający się podstawić atom azotu, acyluje się lub alkiluje tę grupę, po czym w razie potrzeby otrzymaną wolną zasadę o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem organicznym lub nieorganicznym lub w czwartorzędową pochodną amoniową.

2. Sposób według zastr. 1 **znamienny tym**, że dioksaspiroalkan o wzorze 2, w którym A i n mają znaczenie podane w zastr. 1, poddaje się reakcji z magnezowo-chlorowcowym odczynnikiem Grignarda o wzorze ogólnym $R-(CH_2)_m-M$, w którym R, M i m mają wyżej podane znaczenie, w środowisku eteru, zwłaszcza eteru dwubutylowego, który następnie oddestylowuje się w czasie trwania reakcji i reakcję prowadzi się do końca w środowisku rozpuszczalnika niepolarnego, korzystnie benzenu.

3. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że dioksaspiroalkan o wzorze 2, w którym A i n mają znaczenie podane w zastr. 1 poddaje się reakcji w benzenie lub jego homologii, najkorzystniej w kumenie, najlepiej w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, ze związkiem Grignara o wzorze $R-(CH_2)_m-M$, wytworzonym „in situ” z magnezu i halogenku o wzorze $R-(CH_2)_m-Halogen$, przy czym podstawniki R, M i m mają wyżej podane znaczenie.

4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że produkt otrzymany z reakcji diokspiroalkanu o wzorze 2 ze związkiem metaloorganicznym o wzorze $R-(CH_2)_m-M$ rozkłada się do jednoeteru glikolu o wzorze 3 w środowisku słabo kwaśnym lub prawie obojętnym, najkorzystniej w roztworze chlorku amonu, przy czym podstawniki A, R, M, m i n mają wyżej podane znaczenie.

5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że jednoeter glikolu o wzorze 3 poddaje się reakcji z aminą o wzorze $M-Z$ w obecności katalizatora odwadniającego, najkorzystniej tlenku glinowego, przy czym podstawniki A, R, m, n, M i Z mają wyżej podane znaczenie.

6. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że jednoeter glikolu o wzorze 3 przeprowadza się w jego reaktywny ester, najlepiej w ester metylo-sulfonylowy lub tosyłowy, a następnie otrzymany ester poddaje reakcji z aminą o wzorze $M-Z$, korzystnie bez wydzielania estru z mieszaniny reakcyjnej, przy czym podstawniki A, R, m, n, M i Z mają wyżej podane znaczenie.

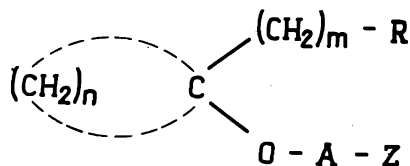
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że ester reaktywny wytwarza się przez reakcję jednoeteru glikolu o wzorze 3, w którym A, R, m i n mają wyżej podane znaczenie, z halogenkiem kwasowym w obecności środka wiążącego kwas, najkorzystniej pirydyny.

8. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że reaktywny ester otrzymuje się przez reakcję jednoeteru glikolu o wzorze 3, w którym A, R, m, n mają wyżej podane znaczenie, z metalem alkalicznym albo z amidkiem, alkoholanem, wodorkiem, tlenkiem lub wodorotlenkiem metalu alkalicznego, a następnie przez działanie na otrzymany związek halogenkiem kwasowym.

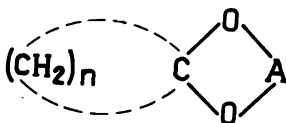
9. Sposób według zastrz. 1—4 i 6—8, **znamienny tym**, że jednoeter glikolu o wzorze 3 lub jego reaktywny ester przeprowadza się w związek chlorowcowy, najkorzystniej w związek jodowy, za pomocą znanych metod, po czym otrzymany w ten sposób związek poddaje się reakcji z aminą o wzorze $M-Z$, przy czym podstawniki A, R, m, n, M i Z mają wyżej podane znaczenie.

10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że reaktywny ester jednoeteru glikolu o wzorze 3, w którym A, R, m i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z jodkiem sodowym w obecności rozpuszczalnika organicznego, najkorzystniej acetonu.

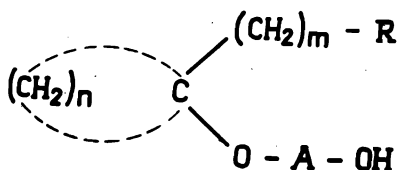
11. Sposób według zastrz. 9 i 10, **znamienny tym**, że pochodną chlorowcową jednoeteru glikolu o wzorze 3 poddaje się reakcji z alkanolem mającym zasadowy podstawnik w pozycji β , otrzymując w ten sposób związek o wzorze 1, w którym grupa zasadowa Z zawiera grupę hydroksylową, przy czym podstawniki A, R, m i n mają wyżej podane znaczenie.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3