



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 13.08.75 (P. 182711)

Pierwszeństwo: 26.02.75 dla zastrz. 2-9
Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 28.02.77

Opis patentowy opublikowano: 16.07.1979

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwa Związanych

Int. Cl.² C07C 91/16
C07D 295/08

Twórcy wynalazku: Wilhelm A. Behrendt, Bernhard Stieh

Uprawniony z patentu: Temmler AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych α, α dwuarylo- β -(III-rzęd.-amino)-propanoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych α, α -dwuarylo- β -(III-rzęd.-amino)-propanoli o ogólnym wzorze 1, w którym R' i R'' oznaczają reszty alkilowe o 1—5 atomach węgla, które razem z atomem azotu mogą również tworzyć 5—6 członowy pierścień, R' do R⁵ każde, niezależnie oznacza atom wodoru, prostolaniczną lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—2 atomach węgla, w której reszta alkilowa razem z sąsiednią resztą alkilową lub alkoksylową może tworzyć 5—6 członowy pierścień heterocykliczny zawierający 1 lub 2 atomy tlenu jako heteroatomy lub oznacza grupę alkenylową, o 2—3 atomach węgla wytworzoną w wyniku odszczepienia bromku magnezowego z grupy dwubromoalkilowej, zawierającej 2—3 atomy węgla i dwa atomy bromu umiejscowione przy sąsiadujących ze sobą atomach węgla, w wyniku reakcji Grignarda, albo oznaczają atomy chlorowca, a spośród symboli od R⁶ do R¹⁰ każdy, niezależnie oznacza atom wodoru, prostolaniczną lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1 lub 2 atomach węgla, grupę benzyloksylową lub hydroksylową, z tym, że co najmniej trzy symbole spośród R¹ do R¹⁰ oznaczają inne podstawniki niż atomy wodoru lub w przypadku gdy symbole R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ i R¹⁰ oraz R², R³ i R⁵ oznaczają atomy wodoru, to symbol R¹ musi oznaczać grupę metoksylową, a R⁴ oznacza rodnik III-rzęd. butylowy.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują cenne właściwości diuretyczne i saluretyczne, znacznie korzystniejsze niż związki dotychczas stosowane.

2

Związki stosowane jako środki lecznicze do wywołania zwiększenia wydalania moczu powodują wzrost wydalania jonów sodu i potasu przez nerki (związki saluretyczne) i są one podawane przy leczeniu obrzęków najrozmaitszego pochodzenia, jak i przy nadciśnieniu. Związki saluretyczne obok wydzielania sodu i chlorków powodują normalnie równoczesny wzrost wydalania potasu i ten efekt ich działania stanowi wadę, ponieważ przy długotrwałym leczeniu prowadzi do ryzyka obniżenia poziomu potasu w organizmie. Związki diuretyczne nie wykazujące tego niekorzystnego działania są szczególnie cenne i są one sklasyfikowane w grupie farmakologicznej związków o działaniu antagonistycznym do aldosteronu względnie w grupie pseudoaldosteronu lub diuretyków nie wydzielających potasu.

Jako przedstawiciel tej grupy środków leczniczych dotychczas znany jest np. związek o antagonistycznym działaniu wobec aldosteronu, jak 7 α -acetylotio-3-keto-4-androsteno-17-spiro-2'-tetrahydrofuranon-5 z grupy spironolaktonu, jak i diuretyk działający przy zatrzymywaniu potasu w organizmie, jak 2,4,7-trójamino-6-fenylpterydyna i N-amidyno-3,5-dwuamino-6-chloropirazynekarboksamid.

Jednak u tych pacjentów, u których sód jest zatrzymywany w organizmie, związki te najczęściej wywierają znikomy efekt na jego wydalanie i dlatego też związki te są często stosowane tylko razem z potencjalnymi środkami saluretycznymi. Takie postępowanie związane jest z tą niedogodnością, że często nie można przewidzieć ilościowego efektu działania takich dwóch środków po-

danych razem, ponieważ efekt zależy od zmiennych zależności pomiędzy główną przyczyną schorzenia i równocześnie podanym związkiem saluretycznym i diuretykiem hamującym wydalanie potasu, jak i dodatkowych problemów związanych z możliwością nakładania się ubocznego oddziaływania. Poza tym, dotychczas znane związki jako przedstawiciele tej grupy mogą doprowadzić do zwiększenia poziomu potasu w organizmie, ponieważ działając hamująco na wydalanie potasu, zatrzymują one w organizmie potas także i wówczas, jeśli wydalanie potasu przez nerki nie jest zwiększone.

Z powyższych względów było konieczne uzyskanie nowych związków o działaniu diuretycznym, które pod względem hamowania wydalania potasu i działania saluretycznego zajmowałyby miejsce pośrednie między związkami dotychczas znanymi.

Spośród związków o budowie zbliżonej do związków według wynalazku znane są α, α -dwaurylo- β - (III-rzęd.-amino)-propanole o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i R^2 , każde oznacza atomy chlorowca, resztę benzyloksylową, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, a reszta o wzorze $-N(CH_2)_n$ oznacza nasyconą resztę N-heterocykliczną związaną poprzez pierścieniowy atom azotu. Jednak wymienione związki o wzorze 2 nie wykazują właściwości diuretycznych tylko są środkami o działaniu usmierzającym podrażnienia wywołujące kaszel.

W przeciwieństwie do tych znanych związków o wzorze 2, wytworzone sposobem według wynalazku nowe wielokrotnie podstawione α, α -dwaurylo- β - (III-rzęd.-amino)-propanole o wzorze 1 są związkami wykazującymi działanie diuretyczne i saluretyczne, wyróżniające pod tym względem te nowe związki od dotychczas stosowanych.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1, w którym R' , R'' oraz R^1 do R^{10} mają znaczenie wyżej podane, wytwarza się sposobem według wynalazku, jeśli wywodzący się z α -piperidyno- lub α -pirolidynopropiofenonu lub z piperidynopropanonu związek propiofenylowy o wzorze 3, w którym R' , R'' i R^6 do R^{10} mają wyżej podane znaczenie, w postaci roztworu w eterze dwuetylowym poddaje się reakcji z odczynnikiem Grignarda, stanowiącym produkt reakcji eteru dwuetylowego i magnezu, ze związkiem o wzorze 4, w którym każdy z symboli R^1 do R^5 niezależnie oznacza atom wodoru, prostolanicuchową lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—2 atomach węgla, w której reszta alkilowa razem z sąsiednią resztą alkilową lub alkoksylową może tworzyć 5—6 członowy pierścień heterocykliczny zawierający 1 lub 2 atomy tlenu jako heteroatomy lub oznacza grupę dwubromoalkilową o 2—3 atomach węgla i dwóch atomach bromu umiejscowionych przy sąsiadujących ze sobą atomach węgla, zdolną do wytworzenia grupy alkenylowej w wyniku odszczepienia bromku magnezowego w reakcji Grignarda, a Hal oznacza atom chlorowca, zwłaszcza bromu lub jodu, w obecności 1,2-dwubromoetanu, po czym mieszaninę poreakcyjną wlewa na lód, zakwasza kwasem solnym i wytrącony produkt w postaci krystalicznej lub oleistej wyodrębnia w znany sposób, rozkłada stężonym roztworem wody amoniakalnej, ekstrahuje i ewentualnie przekrystalizowuje,

Nowe związki o ogólnym wzorze 1, w którym R' , R'' oraz R^1 do R^{10} mają wyżej podane znaczenie wytwarza się sposobem według wynalazku, jeśli związek ketonowy wywodzący się z α -piperidyno- lub α -pirolidynopropiofenonu albo z piperidynopropanonu, o wyżej objaśnio-

nym wzorze 3, stanowiący jedną z substancji o wzorze 18—27 rozpuszcza się w eterze i otrzymany roztwór wprowadza do roztworu Grignarda wytworzonego z jednego ze związków o wzorze 5—17, a następnie dodaje 1,2-dwubromoetan i eter i otrzymaną mieszaninę reakcyjną utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę poreakcyjną wlewa na lód, zakwasza kwasem solnym i w zależności od postaci mieszaniny poreakcyjnej względnie postaci wytworzonego produktu mieszaninę poreakcyjną poddaje odpowiedniej obróbce, przy czym produkt wykryształizowany wyodrębnia, rozkłada stężonym roztworem wody amoniakalnej i ekstrahuje eterem względnie eterem naftowym, a po odparowaniu rozpuszczalnika przekrystalizowuje z izopropanolu lub metanolu albo

a) w przypadku otrzymania produktu reakcji w postaci oleistej oddziela fazę wodną i oleistą międzywarstwę, obie warstwy razem alkalizuje stężonym roztworem wody amoniakalnej, wytrącony produkt ekstrahuje eterem i po odparowaniu eteru przekrystalizowuje z izopropanolu lub metanolu, albo

b) z kwasowej wodno-eterowej mieszaniny wydziela fazę wodną i oleistą międzywarstwę i alkalizuje je razem stężoną wodą amoniakalną, wytrącony produkt ekstrahuje eterem i po usunięciu rozpuszczalnika rozpuszcza w izopropanolu i wytrąca w postaci nadchloranu za pomocą 70% roztworu wodnego kwasu nadchlorowego, po czym oczyszcza przez krystalizację i wydziela wolny związek w znany sposób, albo

c) z kwasowej wodno-eterowej mieszaniny oddziela fazę wodną, fazę eterową ponownie wytrząsa z rozcieńczonym kwasem chlorowodorowym, kwasowe roztwory wodne łączy, alkalizuje stężoną wodą amoniakalną, wydzielony produkt ekstrahuje eterem i po odparowaniu eteru przekrystalizowuje z izopropanolu, albo

d) z kwasowej wodno-eterowej mieszaniny oddziela fazę wodną i oleistą międzywarstwę, i alkalizuje je razem stężoną wodą amoniakalną, wytrącony produkt ekstrahuje eterem, oddestylowuje eter i otrzymany oleisty produkt przeprowadza w pikrynian, który oczyszcza się przez krystalizację, po czym rozkłada i wolną zasadę przeprowadza w inną sól, jak np. chłrowodorek.

Właściwości farmakologiczne tych nowych związków przedstawiono w dalej podanych tablicach, które uwiadcniają korzystne działanie tych związków, ponieważ w przeciwieństwie do 2,4,7-trójamino-6-fenyllopterydiny powodują one znaczne zwiększenie wydalania wody i chlorku sodu bez hamowania wydalania potasu, przy czym nie powodują one zwiększenia wydalania potasu jak ogólnie znane związki saluretyczne.

Z wyników przedstawionych w tablicy III i IV widoczne jest, że wartości podane dla potasu przy stosowaniu związków według wynalazku utrzymują się zawsze w granicy normy w przeciwieństwie do związków porównawczych. Poza tym, odnośnie działania diuretycznego i saluretycznego, można stwierdzić, że nowe związki wykazują nie tylko korzystniejsze właściwości niż 2,4,7-trójamino-6-fenyllopterydyna, ale że i częściowo znacznie przewyższają efekty uzyskane przy stosowaniu 1,1-dwutlenku-6-chloro-3,4-dwuwodoro-7-sulfamilo-2H-1,2,4-benzodiazyny.

Do załączonych tablic podaje się następujące wyjaśnienia:

Badania aktywności saluretycznej przeprowadzono na szczurach o 150-200 g wagi ciała. W 15 godzinie przed

rozpoczęciem badań zwierzętom nie podawano pokarmu, tylko wodę do picia. Badaną substancję podawano zwierzętom o zbliżonej wadze w grupach liczących po 4 osobniki. Substancję wprowadzano w postaci 1% zawiesiny w metylocelulozie, za pomocą sztywnej sondy żołądkowej. Dawka odpowiednia dla zwierzęcia o wadze 100 g była zawarta w 1 ml (dawka jednostkowa w $\mu\text{molach/kg}$ wagi ciała). Po podaniu substancji szczury otrzymywały per os 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (100 g wagi ciała, po czym za pomocą manualnego zabiegu opróżniano im pęcherz moczowy i umieszczano w leжку diuretycznym. Mocz zbierano w ciągu ponad 6 godzin w klimatyzowanym pomieszczeniu o temperaturze $24 \pm 1^\circ\text{C}$, przy względnej wilgotności powietrza $50 \pm 5\%$. Diuretyczne działanie jednej dawki określono co najmniej w dwóch, a najczęściej 4—8 grupach szczurów. W każdym dniu przeprowadzonych badań przeprowadzano poza tym 2 badania kontrolne z chlorkiem sodu.

Po zakończeniu zbierania moczu, określano objętość moczu wydzielonego przez każdą grupę zwierząt, po czym oznaczano wartość pH, jak i zawartość sodu i potasu na spektrometrze płomieniowym oraz zawartość chlorków metodą argentometryczną przy potencjometrycznym określaniu punktu końcowego. Z uzyskanych wyników analizy obliczono ilości wydzielonych jonów Na^+ , K^+ i Cl^- w molach na kg wagi ciała i porównywano je z wynikami uzyskanymi dla zwierząt kontrolnych.

Z powyższych danych obliczano wartości średnie i podwójne odchylenie standardowe. W końcu dla wartości uzyskanych dla badanych substancji wyliczano w procentach zmianę wartości średniej i uzyskane wyniki przedstawiono w tablicach.

Dla wyników przedstawionych w tablicy I, Ia jako wielkość odniesienia dla zmian podano górną granicę zakresu normy zdefiniowaną wartością średnią plus dwukrotne odchyleniem standardowym. Ten sposób umożliwia wyraźniejsze przedstawienie zwiększania wydalania.

W tablicach II i IIa przedstawiono średnie wartości zmiany wydzielania potasu w procentach po podaniu dawki związku według wynalazku w odniesieniu do średniej wartości wydalania potasu, uzyskanej z badań kontrolnych przy podawaniu chlorku sodu. Równocześnie podano wartości stosunku Na/K określającego jakość działania saluretycznego, jeśli iloraz ten wzrasta, to oczywiście jest, że wydzielana jest większa ilość sodu niż potasu.

Tablica I

Wpływ na wydzielanie wody i soli kuchennej

Substancja	Dawka $\mu\text{mole/}$ kg wagi per os	H_2O	Średnia zmiana wydalania ¹⁾ w %	
			sodu	chlorków
T 1523	40	28,9	13,1	—5,1
	80	39,6	28,2	14,2
T 1856	40	41,0	30,6	19,4
	80	59,7	47,6	32,5
T 1857	40	52,0	54,8	32,9
	80	56,5	54,6	36,0
T 1882	40	17,7	24,4	6,3
	80	7,5	9,5	—4,4

cd. tablicy 1

Substancja	Dawka $\mu\text{mole/}$ kg/ wagi per os	H_2O	Średnia zmiana wydalania ¹⁾ w %	
			sodu	chlorków
T 2111	40	36,8	33,5	9,5
	80	33,8	37,1	23,4
T 2129	40	23,9	32,6	12,4
	80	21,3	19,4	22,0
T 2152	40	22,9	22,7	11,6
	80	22,6	20,4	5,6
T 2237	40	40,8	32,1	24,3
	80	67,9	59,8	57,1
T 2258	40	28,1	22,9	12,8
	80	32,3	24,6	17,3
T 2259	40	46,5	28,7	94,0
	80	76,6	59,8	109,7
T 2266	40	—12,9	—7,7	—13,2
	80	19,7	19,4	12,2
T 2310	40	41,3	27,3	8,9
	80	67,9	42,3	36,3
T 2350	40	24,1	15,5	2,6
	80	49,8	40,5	21,2
2,4,7-trójamino-6-fe- nylopterydyna	40	—1,0	—4,0	—11,7
	80	—2,0	—0,2	—11,7

¹⁾ odchylenie od wartości średniej i podwójnego odchylenia standardowego ($X+2s$) wartości granicznych uzyskanych z badań kontrolnych

znak — oznacza brak zwiększania wydalania w porównaniu do badań kontrolnych z solą kuchenną.

Tablica Ia

Wpływ na wydalanie wody i soli kuchennej

Substancja	Dawka $\mu\text{mole/kg}$ wagi ciała per os	Średnia zmiana wydalania ¹⁾ w %		
		H_2O	sodu	chlorków
T 2378	40	6,7	6,7	—5,6
	80	39,6	45,0	20,4
T 2453	40	13,4	7,6	6,9
	80	51,7	62,2	31,2
T 2455	40	39,8	31,3	21,4
	80	62,4	55,8	34,8
T 2458	40	30,9	40,4	16,9
	80	83,8	84,2	59,0
T 2464	40	49,8	64,4	30,4
	80	65,9	79,0	38,3
T 2481	40	3,0	—2,4	—7,5
	80	34,1	43,8	20,0
T 2493	40	59,2	62,7	41,0
	80	64,4	76,8	41,5

¹⁾ odchylenie w stosunku do wartości średniej i podwójnego odchylenia standardowego ($X+2s$) wartości granicznych uzyskanych w badaniach kontrolnych. Znak — oznacza brak zmian w porównaniu do badań kontrolnych z solą kuchenną.

6-chloro-3,4-dwuwodoro-7-sulfamoilo-2H-1,2,4-benzotiadiazyno-1,1-dwutlenek, typowy saluretyk, działający przy dawce 10 μ moli/kg wagi ciała, maksymalnie zwiększonego wydalania, które średnio wynosi dla wody 19,9%, sodu 29,6% i potasu 17,3%.

Tablica II
Wpływ na wydalanie potasu

Substancja	Dawka w μ moli/kg wagi ciała per os	Średnia zmiana wy- dalania po- tasu ¹⁾ w %	Iloraz Na/K
T 1523	40	25,5	5,35
	80	13,3	6,72
T 1856	40	25,5	6,18
	80	22,4	7,16
T 1857	40	30,6	7,04
	80	29,6	7,09
T 1882	40	13,3	6,52
	80	—12,2	7,41
T 2111	40	19,4	6,64
	80	—7,1	8,77
T 2129	40	12,3	7,02
	80	35,7	5,23
T 2152	40	9,2	6,67
	80	9,2	6,55
T 2237	40	13,3	6,93
	80	19,4	7,95
T 2258	40	19,4	6,11
	80	1,0	7,32
T 2259	40	19,4	6,40
	80	38,8	6,84
T 2266	40	—2,0	5,59
	80	4,0	6,81
T 2310	40	14,3	6,62
	80	—2,0	8,64
T 2350	40	—2,0	7,00
	80	25,5	6,65
2,4,7-tró- amino-6-feny- lopterydyna	40	—43,9 (+)	10,16 (++)
	80	—55,1 (+)	13,20 (++)

Oznaczenia:

+ Wartość leży poza normalnym zakresem

++ Te wybitnie wysokie ilorazy są wynikiem faktu, że brak jest wpływu wydalania sodu, podczas gdy wydalanie potasu ulega wyraźnemu zmniejszeniu.

— brak zmian w porównaniu do badań kontrolnych z solą kuchenną

Przy maksymalnej, aktywnej dawce 6-chloro-3,4-dwuwodoro-7-sulfamoilo-2H-1,2,4-benzotiadiazyno-1,1-dwutlenku (10 μ moli/kg wagi ciała) stwierdza się, że zwiększone wydalanie potasu 58,3% (%), stosunek wydanych ilości Na/K wynosi 4,86

Tablica IIa
Wpływ na wydalanie potasu

Substancja	Dawka w μ mole/kg wagi ciała per os	Średnia zmiana wy- dalania po- tasu ¹⁾ w %	Iloraz Na/K
T 2378	40	11,2	5,70
	80	32,7	6,49

Substancja	Dawka w μ mole/kg wagi ciała per os	Średnia zmiana wy- dalania po- tasu ¹⁾ w %	Iloraz Na/K
T 2453	40	—2,0	6,52
	50	0	9,63
T 2455	40	13,3	6,88
	80	—23,5	12,93
T 2458	40	49,0 ⁺	5,60
	80	37,7	8,06
T 2464	40	9,2	8,94
	80	—1,0	10,74
T 2481	40	—4,1	6,04
	80	16,3	7,34
T 2493	40	35,7	7,74
	80	34,7	7,88

¹⁾+ wartość leży poza normalnym zakresem

— brak zmian w porównaniu do badań kontrolnych z solą kuchenną

Również i pod względem toksyczności, związki według wynalazku, różnią się korzystnie od dotychczas znanych diuretyków o działaniu hamującym wydalanie potasu.

W tablicach III i IIIa podano średnie wartości dawki LD₅₀ dla myszy, określonej przy doustnym wprowadzeniu związku według metody Lichtfel and Wilcoxon:

J. Pharmacol. Exp. Ther. 96,99 (1949)

Tablica III

Dane porównawcze ilustrujące toksyczność poszczególnych związków dla myszy

Substancja	LD ₅₀ mg/kg wagi ciała, per os, czas obserwacji 7 dni, w nawiasach po- dano graniczne warto- ści dawek 95% pewnych
T 1523	> 3200
T 1856	2200 (1209—4004)
T 1857	3825 (2675—5470)
T 1882	3400 (2656—4352)
T 2111	4450 (3560—5563)
T 2129	> 3200
T 2237	> 6400
T 2258	> 4500
T 2259	560 (444—706)
T 2266	> 3200
T 2310	520 (361—749)
T 2350	> 4500
2,4,7-trójamino-6-fenyl- lopterydyna	ca. 300 ¹⁾
N-amidyno-3,5-dwuamino- -6-chloro-pirazynokarbo- ksamid	70 ²⁾

¹⁾ Clarke D. Identification of Drugs, str. 581 London, Pharmaceutical Press 1971

²⁾ Erhardt G i H. Ruschig (Hsg): Arzneimittel 2 wy t. II, str. 351 Weinheim/Bergstr., Verlag Chemie 1972.

Tablica IIIa

Dane porównawcze ilustrujące toksyczność poszczególnych związków dla myszy

Substancja	LD ₅₀ mg/kg wagi ciała, per os, czas obserwacji 7 dni. W nawiasach podano graniczne wartości dawek w 95% pewnych
T 2378	1600
T 2453	700 (569—841)
T 2455	4550
T 2458	3200
T 2464	4550
T 2481	3775 (3341—4266)
T 2493	3610 (2597—5018)

Związki według wynalazku w postaci wolnej, jak też w postaci ich soli, mogą być stosowane per os lub pozajelitowo w mieszaninie ze znanymi nośnikami środków lekarskich, do leczenia ludzi lub zwierząt.

Jako nośniki odpowiednie są także substancje nieorganiczne lub organiczne, które nadają się do podawania drogą pozajelitową lub jelitową i nie reagują z substancją czynną, takie jak woda, oleje roślinne, glikole polietylenowe, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu itd).

Do podawania pozajelitowego odpowiednie są zwłaszcza roztwory wodne lub olejowe, jak też zawiesiny, emulsje, implantaty albo zawiesiny.

Do podawania drogą jelitową można również stosować tabletki albo drażetki.

Niżej wymieniono szereg nowych związków wytworzonych sposobem według wynalazku.

1) 1-(4'-metoksy-2'-metylo-5'-izopropylofenylo)-1-fenylo-2-piperadynopropanol-1,

2) 1-(4'-metoksy-2'-metylo-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-fenylo-2-pirolidynopropanol-1,

3) 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-fenylo-2-piperydynopropanol-1,

4) 1-(4'-metoksy-3',5'-dwiizopropylofenylo)-1-(3'',4''-dwumetoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1,

5) 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.-heksylofenylo)-1-fenylo-2-pirolidynopropanol-1,

6) 1-(7',8'-dwumetylochromanylo)-(6'(I-1-fenylo-2-piperydynopropanol-1,

7) 1-(4'-metoksy-2',3',5',6'-czterometylofenylo)-1-fenylo-2-piperydynopropanol-1,

8) 1-(4'-metoksy-3',5'-dwiizopropylofenylo)-1-(4''-metoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1,

9) 1-(4'-metoksy-3',5'-dwiizopropylofenylo)-1-(4''-etoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1,

10) 1-(2'-metoksy-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-fenylo-2-piperydynopropanol-1,

11) 1-(4-metoksy-3',5'-dwiizopropylofenylo)-1-(4''-metoksy-3'',5''-dwumetylofenylo)-2-piperydynopropanol-1,

12) 1-(4'-etoksy-3',5'-dwiizopropylofenylo)-1-(4''-metoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1,

13) 1-(3'-chloro-6'-metoksy-2'-metylo-5'-izopropylofenylo)-1-fenylo-2-pirolidynopropanol-1,

14) 1-(3',4'-metylenodwukso-6'-allilofenylo)-1-(4''-metoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1,

15) 1-(4-etoksy-3',5'-dwiizopropylofenylo)-1-(4''-etoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1,

16) 1-(2'-metoksy-5'-metylo-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-(2'',4''-dwumetoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1,

17) 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-(2''-) lub 4'' (hydroksy-4'' albo 2'' (metoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1,

18) 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-(3'',4''-dwumetoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1,

19) 1-(2'-metoksy-5'-metylofenylo)-1-(4''-benzyluksy-3'',5''-dwiizopropylofenylo)-2-piperydynopropanol-1,

20) 1-(3'-chloro-6'-metoksy-5'-metylofenylo)-1-(4''-metoksy-3'',5''-dwumetylofenylo)-2-(N-metylo-III-rzęd.-butyloamino)-propanol-1,

Następujące przykłady wyjaśniają sposób otrzymywania poszczególnych związków według wynalazku.

Przykład I. Wytwarzanie związku T 1523. Do roztworu Grignard'a, składającego się z 4 g magnezu i 40 g eteru metylowego 4-bromotymolu (związek o wzorze 5) wprowadzono 26 g α -piperydynopropionofenonu (związek o wzorze 18). Po 4-godzinnym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę po reakcyjną wiano na lód i bezpośrednio zakwaszono kwasem solnym. Wypadające kryształy z mieszaniny odsączono na nuczcy, przemyto eterem i jeszcze wilgotne wprowadzono do mieszaniny stężonego roztworu amoniaku i eteru naftowego. Po krótkim wytrząsaniu, kryształy przechodzą do roztworu. Oddzielono ekstrakt eteru naftowego, wysuszono nad węglanem potasu, a następnie odparowano eter naftowy. Otrzymano 23,7 g 1-(4'-metoksy-2'-metylo-5'-izopropylofenylo)-1-fenylo-2-piperydynopropanolu-1 (o wzorze 28) posiadający temperaturę topnienia 134—135°C.

Przykład II. Wytwarzanie związku T 1856. Do roztworu Grignard'a, składającego się z 7,3 g magnezu, 38,5 g 4-bromo-5-metylo-2-III-rzęd.-butyloanizolu (związek o wzorze 6) i 28,2 g 1,2-dwubromometanu w 300 ml eteru, wprowadzono 22 g α -pirolidynopropionofenonu (związek o wzorze 19). Po 4-godzinnym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę po reakcyjną wiano na lód i zakwaszono kwasem solnym. Wypadające kryształy z mieszaniny woda-eter odsączono na nuczcy, przemyto eterem i wprowadzono do mieszaniny stężonego roztworu amoniaku z eterem. Po krótkim wytrząsaniu kryształy przeszły do roztworu. Ekstrakt eterowy oddzielono, wysuszono nad węglanem potasu i oddestylowano eter. Pozostały brunatny olej o dużej lepkości rozpuszczono w małej ilości izopropanolu. Po krótkim czasie wykrystalizowuje 28,2 g 1-(4'-metoksy-2'-metylo-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-fenylo-2-pirolidynopropanolu-1 (związek o wzorze 29) o temperaturze topnienia 112-113°C. Zasadę można przekrystalizować z izopropanolu. Związek topi się wtedy w temperaturze 113-114°C.

Przykład III. Wytwarzanie związku T 1857. 15 g α -piperydynopropionofenonu (związek o wzorze 18) wprowadzono do roztworu Grignard'a z 7,3 g magnezu, 38,5 g 6-bromo-2-metylo-4-III-rzęd.-butyloanizolu (związek o wzorze 7) i 28,2 g 1,2-dwubromometanu w 300 ml eteru. Po 4-godzinnym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaninę reakcyjną wiano na lód i zakwaszono kwasem solnym. Kwaśny, wodny roztwór rozdzielono tak samo, jak i olejową warstwę pośrednią, zakwaszoną stężonym wodnym amoniakiem, a wytrąconą zasadę potraktowano eterem. Po oddestylowaniu eteru, pozostało 26,5 g brunatnego oleju, o dużej lepkości z którego po roztarciu z izopropanolem wykrystalizowano 21,5 g 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-

-1-fenilo-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 30) o temperaturze topnienia 86°—87°C. Związek może być przekrystalizowany z izopropanolu, topi się on wtedy przy 87°C—88°.

Przykład IV. Wytwarzanie związku T 1882. 12 g 1-(3',4'-dwumetoksyfenilo)-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 20) wprowadzono do roztworu Grignard'a z 7,3 g magnezu, 40,6 g 4-bromo-2,6-dwuiizopropyloanizolu (związek o wzorze 8) i 28,2 g 1,2-dwubromoetanu w 300 ml eteru. Po 4-godzinym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaninę reakcyjną wiano na lód i zakwaszono kwasem solnym. Kwaśny wodny roztwór oddzielono razem z oleistą warstwą pośrednią, zalkalizowano wspólnie stężonym wodnym roztworem amoniaku, a wytrąconą fazę rozpuszczono w eterze. Po wysuszeniu ekstraktu eterowego nad węglanem potasu i odparowaniu eteru pozostało 24,7 g żółto-brunatnego oleju, z którego po roztarciu z izopropanolem wykrysztalizowano 14,8 g 1-(4'-metoksy-3,5'-dwuiizopropylofenilo)-1-(3'',4''-dwumetoksyfenilo)-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 31), który w stanie surowym topi się w temperaturze 118°—119°C. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu czysty związek topi się w temperaturze 120°—121°C.

Przykład V. Wytwarzanie związku 2111. Do roztworu Grignard'a składającego się z 3,6 g magnezu 21,5 g 2-metylo-4-III.rzęd.-heksylo-6-bromoanizolu (związek o wzorze 9) dodano 7,5 g α -pirolidynopropiofenonu (związek o wzorze 19). Po 4-godzinym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaninę reakcyjną wiano na lód i zakwaszono kwasem solnym. Kwaśny, wodny roztwór wspólnie z warstwą oleistą oddzielono od eteru, wspólnie zalkalizowano stężonym wodnym roztworem amoniaku, a wytrąconą zasadę potraktowano eterem. Po odparowaniu wysuszonego nad węglanem potasu eteru pozostało 14,8 g brunatnego oleju, z którego po roztarciu z izopropanolem, wykrysztalizowano 8,3 g 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III.rzęd.heksylofenilo)-1-fenilo-2-pirolidyno-propanolu-1 (związek o wzorze 32), który w stanie surowym topi się w temperaturze 96—97°C. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu związek topi się w temperaturze 97°—98°C.

Przykład VI. Wytwarzanie związku 2129. 15 g α -piperydynopropionofenonu (związek o wzorze 18), wprowadzono do roztworu Grignard'a, składającego się z 5,4 g magnezu, 26,5 g 6-bromo-7,8-dwumetylochromanu (związek o wzorze 10) oraz 20,7 g 1,2-dwubromoetanu w 80 ml eteru. Po 4-godzinym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaninę reakcyjną wiano na lód i zakwaszono kwasem solnym i odsączono kryształy wytrącone z mieszaniny woda-eter. Jeszcze wilgotne kryształy zadano wodnym stężonym roztworem amoniaku i mieszaninę wytrząsano wielokrotnie z eterem. Z połączonych ekstraktów eterowych, po wysuszeniu nad węglanem potasu odparowano eter; pozostaje olej, który po upływie krótkiego czasu wykrysztalizowuje. Po przekrysztalizowaniu z metanolu otrzymuje się 5,2 g czystego 1-(7',8'-dwumetylochromanilo)-(6')-1-fenilo-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 33) o temperaturze topnienia 125°—128°C.

Przykład VII. Wytwarzanie związku T 2152. Do roztworu Grignard'a, składającego się z 18,0 g α -piperydynopropionofenonu (związek o wzorze 18), dodano 7,3 g magnezu, 36,4 g 4-bromo-2,3,5,6-czterometyloanizolu (związek o wzorze 11), 28,2 g 1,2-dwubromoetanu

i 300 ml eteru. Po 4-godzinym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaninę reakcyjną wiano na lód i zakwaszono kwasem solnym. Kwaśny, wodny roztwór oddzielono wspólnie z oleistą międzywarstwą, po czym zalkalizowano wodnym stężonym roztworem amoniaku, a wytrąconą zasadę potraktowano eterem. Po odparowaniu eteru, pozostaje brunatny olej, z którego po roztarciu z metanolem wykrysztalizowuje 10,5 g 1-(4'-metoksy-2',3',5',6'-czterometylofenilo)-1-fenilo-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 34) o temperaturze topnienia 148—150°C. Po przekrysztalizowaniu z izopropanolu czysty związek topi się w temperaturze 151°—152°C.

Przykład VIII. Wytwarzanie związku T 2237. 10 g p-metoksy- α -piperydynopropiofenonu (związek o wzorze 21) wprowadzono do roztworu Grignard'a składającego się z 4,8 g magnezu, 27,1 g 4-bromo-2,6-dwuiizopropyloanizolu (związek o wzorze 8), 18,8 g dwubromoetanu. Po 4-godzinym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaninę reakcyjną wiano na lód i zakwaszono kwasem solnym. Kwaśny, wodny roztwór oddzielono wspólnie z oleistą międzywarstwą i całość zalkalizowano wodnym stężonym amoniakiem, a oddzielającą się zasadę potraktowano eterem. Po odparowaniu eteru pozostaje 18,2 g brunatnego oleju, z którego po roztarciu z metanolem, wykrysztalizowuje 12,9 g 1-(4'-metoksy-3',5'-dwuiizopropylofenilo)-1-(4''-metoksyfenilo)-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 35), o temperaturze topnienia 62°—64°C. Czysty związek po przekrysztalizowaniu topi się w temperaturze 64°—65°C.

Przykład IX. Wytwarzanie związku T 2258. 8 g p-etoksy- α -piperydynopropiofenonu (związek o wzorze 22), wprowadzono do roztworu Grignard'a składającego się z 4,8 g magnezu, 27,1 g 4-bromo-2,6-dwuiizopropyloanizolu (związek o wzorze 8), 18,8 g 1,2-dwubromoetanu w 200 ml eteru. Po 4-godzinym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaninę reakcyjną wiano na lód i zakwaszono kwasem solnym. Kwaśną wodną fazę oddzielono wspólnie z oleistą międzywarstwą, zalkalizowano wodnym roztworem amoniaku i wielokrotnie wytrząsnięto z eterem. Połączone ekstrakty eterowe wysuszone nad węglanem potasu, eter odparowano, a pozostałość roztarto z izopropanolem. Otrzymano w ten sposób kryształiczny 1-(4'-metoksy-3',5'-dwuiizopropylofenilo)-1-(4''-etoksyfenilo)-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 36), który w stanie surowym topi się w temperaturze 81°—83°C (8,5 g), po przekrysztalizowaniu z izopropanolu topi się, w temperaturze 84°—85°C.

Przykład X. Wytwarzanie związku T 2259. Wprowadzono 21 g α -piperydynopropiofenonu (związek o wzorze 18) do roztworu Grignard'a, otrzymanego z 7,3 g magnezu, 36,4 g 2-bromo-4-III.rzęd.-butyloanizolu (związek o wzorze 12), 28,2 g 1,2-dwubromoetanu i 300 ml eteru. Po 4-godzinym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę wiano na lód i zakwaszono kwasem solnym. Wytrącone przy tym kryształy odsączono na nucz, zalano eterem i zadawano tak długo wodnym stężonym roztworem amoniaku, aż kryształy przy mieszaniu względnie wytrząsaniu rozpuściły się. Po odparowaniu eteru pozostaje 33,3 g częściowego wykrysztalizowanego związku, który zostaje rozpuszczony w niezbędnej ilości gorącego metanolu. Po ostudzeniu, wykrysztalizowuje 25,8 g 1-(2'-metoksy-5'-III.rzęd.-butylofenilo)-1-fenilo-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 37) o temperaturze topnienia 139°—140°C.

Przykład XI. Wytwarzanie związku T 2266. Wprowadzono 10 g 1-(4'-metoksy-3',5'-dwumetylofenylo)-2-piperydynopropanonu-1 (związek o wzorze 23) do roztworu Grignard'a otrzymanego z 4,8 g magnezu, 27,1 g 4-bromo-2,6-dwuiizopropyloanizolu (związek o wzorze 8), 18,8 g 1,2-dwubromoetanu w 200 ml eteru. Po 4-godzin-
nym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę wlewo na lód i zakwaszono kwasem solnym. Wytrącone przy tym kryształy odsączono na nuczcy, zalano eterem i zadawano tak długo wodnym roztworem stężonego amoniaku, aż kryształy przy wytrząsaniu zostaną rozpuszczone. Ekstrakt eterowy oddzielono i wysuszono nad węglanem potasu. Po oddestylowaniu eteru pozostaje 16,0 g częściowo wykrysztalizowanego związku. Po przekrysztalizowaniu z izopropanolu otrzymuje się 10,0 g 1-(4'-metoksy-3',5'-dwuiizopropylofenylo)-1-(4''-metoksy-3'',5''-dwumetylofenylo)-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 38) o punkcie topnienia 118°—119°C.

Przykład XII. Wytwarzanie związku T 2310. Wprowadzono 12 g p-metoksy-a-piperydynopropiofenonu (związek o wzorze 21) do roztworu Grignard'a otrzymanego z 6,1 g magnezu, 35,7 g, 4-bromo-2,6-dwuiizopropylofenetolu (związek o wzorze 13). Po 4-godzinnym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę wlewo na lód i zakwaszono kwasem solnym. Wodny kwaśny roztwór oddzielono razem z oleistą międzywarstwą, wspólnie zalkalizowano stężonym wodnym amoniakiem, a wytrąconą zasadę potraktowano eterem. Po odparowaniu eteru pozostało 21,7 g brunatnego oleju, który rozpuszczono w niewielkiej ilości i zakwaszono nieznacznie 70%-owym kwasem nadchlorowym. Przy roztarciu wypada 18,9 g nadchloran-1-(4'-etoksy-3',5'-dwuiizopropylofenylo)-1-(4''-metoksyfenylo)-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 39), który po przekrysztalizowaniu z izopropanolu topi się przy 147°—148°C.

Przykład XIII. Wytwarzanie związku T 2350. Wprowadzono 10 g a-pirolidynopropiofenonu (związek o wzorze 19) do roztworu Grignard'a otrzymanego z 4,5 g magnezu, 41,5 g eteru metylowego 4-chloro-6-bromotymolu (związek o wzorze 14). Po 4-godzinnym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę wlewo na lód i zakwaszono kwasem solnym. Wytrącone przy tym kryształy odsączono na nuczcy, zalano eterem i zadawano tak długo wodnym stężonym amoniakiem, aż kryształy przy wytrząsaniu przejdą do roztworu. Oddzielono ekstrakt eterowy i wysuszono nad węglanem potasu. Po odparowaniu eteru pozostało 11,1 g 1-(3'-chloro-6'-metoksy-2'-metylo-5'-izopropylofenylo)-1-fenylo-2-pirolidynopropanolu-1 (związek o wzorze 40), który w stanie surowym topi się w temperaturze 108°—109°C. Po przekrysztalizowaniu z metanolu czysty związek topi się przy 112°—113°C.

Przykład XIV. Wytwarzanie związku T 2378. Do roztworu Grignard'a, składającego się z 12,2 g magnezu, 80,0 g 2-(2',3'-dwubromopropylu)-4,5-metylenodwuoksybromobenzeniu (związek o wzorze 15) oraz 300 ml eteru wprowadzono 12 g p-metoksy-a-piperydynopropiofenonu (związek o wzorze 21). Po 6-godzinnym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę wlewo na lód i zakwaszono kwasem solnym. Wytrącający się ciemny olej po pewnym czasie częściowo wykrysztalizowuje. Kryształy odsączono na nuczcy, przemyto eterem, a wreszcie rozłożono wodnym stężonym amoniakiem. Wolną zasadę potraktowano eterem, a otrzymany ekstrakt eterowy wysuszono nad węglanem potasu. Po

odparowaniu eteru pozostało 4,8 g 1-(3',4'-metylenodwuoksy-6'-allilofenylo)-1-(4''-metoksyfenylo)-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 41), który w stanie surowym topi się w temperaturze 117°—130°C. Po obróbce węglem aktywnym i przekrysztalizowaniu z izopropanolu czysty związek posiada temperaturę topnienia 132—133,5°C.

Przykład XV. Wytwarzanie związku T 2453. Do roztworu Grignard'a, składającego się z 7,3 g magnezu 42,8 g 4-bromo-2,6-dwuiizopropylofenetolu (związek o wzorze 13) oraz 28,2 g 1,2-dwubromoetanu w 100 ml eteru wprowadzono 10 g p-etoksy-a-piperydynopropiofenonu (związek o wzorze 22) rozpuszczonego w 100 ml eteru. Po 4-godzinnym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę reakcyjną wlewo na lód i zakwaszono kwasem solnym. Oleistą warstwę pośrednią oddzielono wspólnie z kwaśnym wodnym roztworem, wspólnie zalkalizowano stężonym roztworem amoniaku, a wytrącającą się zasadę potraktowano eterem. Po odparowaniu eteru, wysuszonego nad węglanem potasu, pozostaje brunatny olej (23 g), który rozpuszczono w 20 ml izopropanolu. Zakwaszając, przez wkraplanie 70% kwasem nadchlorowym, krysztalizuje 1-(4 g nadchloran 1-(4'-etoksy-3',5'-dwuiizopropylofenylo)-1-(4''-etoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1 o temperaturze topnienia 160—161°C (rozkład). Po przekrysztalizowaniu z izopropanolu, czysty nadchloran topi się w temperaturze 161—162°C. Wodną zasadę uwalnia się z nadchloranu dodając niewielką ilość stężonego ługu sodowego, po czym przenosi do eteru i suszy węglanem potasu. Po odparowaniu eteru pozostaje 14,0 g 1-(4'-etoksy-3',5'-dwuiizopropylofenylo)-1-(4''-etoksyfenylo)-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 42) w postaci bezbarwnego oleju o dużej lepkości. Przez dodanie wyliczonej ilości wodnego kwasu solnego można wolną zasadę przeprowadzić w odpowiedni chlorowodorek, który został wybrany jako forma podawania dla doświadczeń farmakologicznych.

Przykład XVI. Wytwarzanie związku T 2455. Do roztworu Grignard'a, składającego się z 7,3 g magnezu 38,6 g 2-metoksy-3-metylo-5-III-butylobromobenzeniu (związek o wzorze 7), 28,2 g 1,2-dwubromoetanu w 200 ml eteru wprowadzono 7 g 2,4-dwumetoksy-a-piperydynopropiofenonu (związek o wzorze 24) w 100 ml eteru. Po 6-godzinnym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę wlewo na lód i zakwaszono kwasem solnym. Eter oddzielono i usunięto, wodną kwaśną warstwę zalkalizowano stężonym roztworem wodnym amoniaku i wielokrotnie ekstrahowano eterem. Połączone ekstrakty wodne wysuszono nad węglanem potasu, a następnie odparowano eter. Pozostały brunatny olej (13,4 g), krysztalizuje przy rozcieraniu z niewielką ilością izopropanolu. Po dwukrotnym przekrysztalizowaniu z izopropanolu, każdorazowo po około 200 ml, otrzymuje się czysty 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.butylofenylo)-1-(2'',4''-dwumetoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1 (związek o wzorze 43) o temperaturze topnienia 133,5—135°C.

Przykład XVII. Wytwarzanie związku T 2458. 5 g 2-metoksy-4-hydroksy (względnie 2-hydroksy-4-metoksy)-a-piperydynopropionofenon (związek o wzorze 25) (produkt uboczny otrzymany przy wytwarzaniu 2,4-dwumetoksypropiofenonu, etap wstępny otrzymywania 2,4-dwumetoksy-a-piperydynopropionofenonu. Fenolowy produkt uboczny bromuje się tak samo, jak i produkt główny, a następnie poddaje się reakcji z piperydyną) rozpuszczony w 100 ml eteru dodano do roztworu Grig-

gard'a, składającego się z 7,3 g magnezu, 38,6 g 2-metoksy-3-metylo-5-III-rzęd.-butylobromobenzenu (związek o wzorze 7), 28,2 g 1,2-dwubromoetanu i 150 ml eteru. Po 4-godzinym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę wlewa na lód i zakwasza kwasem solnym. Mieszaninę silnie wytrząsająco, a następnie oddzielono eter. Oddzielony eter wielokrotnie wytrząsająco z półstężonym kwasem solnym. Połączone zakwaszone kwasem solnym wodne roztwory zalano 200 ml eteru i tak długo wkraplano stężony wodny roztwór amoniaku, aż pH mieszaniny wynosiło 8. Wtedy oddzielono eter, a wodny, słaboalkaliczny roztwór ekstrahowano eterem i połączone ekstrakty eterowe roztworu amoniakalnego, wysuszono nad siarczanem sodu. Po odparowaniu eteru pozostało 14,5 g brunatnego oleju, który po roztrąceniu z niewielką ilością izopropanolu częściowo krystalizował. Kryształy odsączono na naczyniu (5,2 g) o temperaturze topnienia 146—148°C i wielokrotnie przekrystalizowano z izopropanolu. Temperatura topnienia czystego 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-(2'-metoksy-4'-hydroksyfenylo) względnie 2''-hydroksy-4''-metoksyfenylo)-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 44) wynosi wtedy 153,5—155°C.

Przykład XVIII. Wytwarzanie związku T 2464. Do roztworu Grignard'a składającego się z 7,3 g magnezu, 38,6 g 2-metylo-6-bromo-4-III-rzęd.-butyloanizolu (związek o wzorze 7), 28,2 g 1,2-dwubromoetanu i 100 ml eteru, wprowadzono 7,0 g 3,4-dwumetoksy-a-piperydynopropionofenonu (związek o wzorze 20) rozpuszczono w 100 ml eteru. Po 4-godzinym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę wlewa na lód. Po zakwaszeniu kwasem solnym i wymieszaniu tworzą się 3 warstwy. Warstwa górna (eter) została oddzielona i usunięta, dolna warstwa wodna i oleista warstwa środkowa, zostały wspólnie zalane świeżym eterem, a następnie zakalizonana wodnym roztworem amoniaku. Oddzielono eter znajdujący się nad alkalicznym roztworem, wysuszono go nad węglanem potasu i odparowano. Pozostało 13,4 g jasnobrunatnego oleju, który rozpuszczono w 100 ml ciepłego metanolu. Po ostudzeniu krystalizuje 8,3 g 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-(3'',4''-dwumetoksyfenylo)-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 45), posiadający temperaturę topnienia 125—126°C. Po działaniu węglem aktywnym i dwukrotnym przekrystalizowaniu z metanolu, temperatura topnienia czystego związku wynosi 127—128°C.

Przykład XIX. Wytwarzanie związku T 2481. Do roztworu Grignard'a, składającego się z 7,3 g magnezu, 30,2 g 2-bromo-4-metyloanizolu (związek o wzorze 16), 28,2 g 1,2-dwubromoetanu oraz 100 ml eteru wprowadzono 6,0 g 4-benzylloksy-3,5-dwuiizopropyllo-a-piperydynopropionofenonu (związek o wzorze 26) w 100 ml eteru. Po 4-godzinym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę wlewa na lód i zakwasza kwasem solnym. Powstałą przy tym międzywarstwę oleistą oddzielono wspólnie z warstwą wodną, zadano wspólnie eterem i wodnym stężonym roztworem amoniaku i wytrząsająco. Oddzielono w ten sposób otrzymany ekstrakt eterowy, wysuszono nad węglanem potasu, a następnie odparowano eter. Pozostały brunatny olej (12,1 g) rozpuszczono w 40 ml izopropanolu i zakwaszono nasycenym izopropanolowym roztworem kwasu pikrynowego. W wyniku tej czynności wykrywalizuje się 12,2 g pikrynianu, który w stanie surowym topi się w temperaturze 95—100°C. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu czysty

pikrynian topi się w temperaturze 99—101°C. 1-(2'-metoksy-5'-metylofenylo)-1-(4''-benzylloksy-3'',5''-dwuizopropyllofenylo)-2-piperydynopropanolu-1 (związek o wzorze 46) otrzymano jako bezbarwny olej przez rozłożenie czystego pikrynianu etanoloaminą analogicznie do przepisu J.A.Kaye'a i inni (J.Amer.Chem.Soc. 72, 5752 (1950)). Przez dodanie obliczonej ilości wodnego roztworu kwasu solnego można wolną zasadę przeprowadzić w odpowiedni chlorowodorek, który został wybrany jako postać podawania w doświadczeniach farmakologicznych.

Przykład XX. Wytwarzanie związku T 2493. Do roztworu Grignard'a, składającego się z 7,3 g magnezu, 35,3 g 6-bromo-4-chloro-2-metyloanizolu (związek o wzorze 17), 28,2 g 1,2-dwubromoetanu i 100 ml eteru wprowadzono 5 g 4-metoksy-3,5-dwumetylo-a-(metylo-III-rzęd.-butyloamino)-propionofenonu (związek o wzorze 27) w 100 ml eteru. Po 4-godzinym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę wlewa na lód i zakwasza kwasem solnym. Otrzymaną mieszaninę wytrząsająco w rozdzielaczu, oddzielono eter, eter odrzucono. Fazę wodną i międzywarstwę oleistą zakalizonano wodnym stężonym roztworem amoniaku i wyekstrahowano eterem. Ten ekstrakt eterowy wysuszono nad węglanem potasu i eter odparowano. Pozostało 10,1 g brunatnego oleju o odczynie alkalicznym, który rozpuszczono w 20 ml metanolu i zadawano tak długo nasycenym roztworem kwasu pikrynowego w metanolu, aż roztwór nad wypadającymi kryształami reagował kwaśno. W ten sposób otrzymano surowy pikrynian 1-(6'-metoksy-5'-metylo-3'-chlorofenylo)-1-(4''-metoksy-3'',5''-dwumetylofenylo)-2-(metylo-III-rzęd.-butyloamino)-propanolu-1 (9,4 g) posiada temperaturę topnienia 179—180°C. Czysty pikrynian, który po dwukrotnym przekrystalizowaniu z metanolu topi się w temperaturze 185—186°C, rozłożono etanoloaminą według przepisu J.A.Kaye'a i inni (J.Amer.Chem. Soc. 72, 5752 (1950)). Otrzymany w ten sposób bezbarwny, oleisty 1-(3'-chloro-6'-metoksy-5'-metylofenylo)-1-(4''-metoksy-3'',5''-dwumetylofenylo)-2-(N-metylo-III-rzęd.-butyloaminopropanol-1) (związek o wzorze 47), można przez dodanie wyliczonej ilości wodnego roztworu kwasu solnego przeprowadzić w odpowiedni chlorowodorek, który został wybrany jako forma podawania przy doświadczeniach farmakologicznych.

Podstawione a,a-dwufenylo-β-dwualkilaminopropanole otrzymuje się ogólnie w sposób następujący:

15 do 110 m moli (średnio 56 m moli) podstawionego a-dwualkilaminopropionofenonu, rozpuszczanego w 100 ml eteru dodaje się do roztworu Grignard'a, otrzymanego z 7,3 (300 m moli) magnezu, 150 m moli podstawionego bromobenzenu, 28,2 g (150 m moli) 1,2-dwubromoetanu i 150 ml eteru. Po 4—6 godzinym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaninę wlewa się na lód i zakwasza kwasem solnym.

Przerabianie każdorazowo wsadu warunkowane jest tym: czy powstała tylko faza wodna (jedna) i eterowa (wariant A), czy obok fazy wodnej i fazy eterowej powstaje międzywarstwa oleista (wariant B) i czy oleista międzywarstwa po krótkim czasie skryształizowuje (wariant C) albo czy można wyizolować związek fenylowy (wariant D).

Wariant A. Oddziela się znajdujący się nad kwaśną wodną warstwą eter i usuwa. Następnie warstwę wodną alkaliczuje się stężonym wodnym roztworem amoniaku i wielokrotnie ekstrahuje eterem. Połączone ekstrakty eterowe łączy się i suszy nad węglanem potasu. Po odparowaniu

eteru otrzymuje się podstawiony *a,a*-dwufenylo- β -dwualkiloaminopropanol.

Wariant B. Górna warstwa (eter) zostaje oddzielona i usunięta, dolną warstwę wodną oraz olejną międzywarstwę zalewa się świeżym eterem i wspólnie alkalizuje się wodnym stężonym roztworem amoniaku. Następnie tak długo miesza się lub wstrząsa, aż olejista międzywarstwa rozpuści się w alkalicznej mieszaninie woda-eter. Rozdziela się eter i suszy nad węglanem potasu. Po odparowaniu eteru pozostaje podstawiony *a,a*-dwufenylo- β -dwualkiloaminopropanol.

Wariant C. Kryształy odsąca się na nuczcy, przemywa eterem i jeszcze wilgotne od eteru przenosi się do stężonego wodnego roztworu amoniaku. Mieszanie kryształów z amoniakalną emulsją woda-eter przeprowadza się tak długo, aż kryształy przejdą do roztworu. Następnie oddziela się eter i suszy nad węglanem potasu. Po odparowaniu eteru, pozostaje podstawiony *a,a*-dwufenylo- β -dwualkiloaminopropanol.

Wariant D. Po dokładnym wytrząśnięciu zakwaszonej mieszaniny reakcyjnej, eter oddziela się i wielokrotnie wstrząsa z półstężonym kwasem solnym. Połączone roztwory wodne, zakwaszone kwasem solnym, zadaje się około 200 ml eteru, a następnie dodaje się taką ilość stężonego wodnego roztworu amoniaku, aż uzyska się odczyn o wartości pH 8. Wówczas oddziela się eter, wodny roztwór ekstrahuje świeżym eterem, a połączone ekstrakty eterowe suszy nad świeżo wyprażonym siarczanem sodu. Po odparowaniu eteru otrzymuje się podstawiony *a,a*-dwufenylo- β -dwualkiloaminopropanol.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych *a,a*-dwuurylo- β -(III-rzęd.amino)-propanoli o ogólnym wzorze 1, w którym R' i R'' oznaczają reszty alkilowe o 1—5 atomach węgla, które razem z atomem azotu mogą również tworzyć 5—6 członowy pierścień, R¹ do R⁵ każde niezależnie oznacza atom wodoru, prostolańcuchową lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—2 atomach węgla, w której reszta alkilowa razem z sąsiednią resztą alkilową lub alkoksylową może tworzyć 5—6 członowy pierścień heterocykliczny, zawierający 1 lub 2 atomy tlenu jako heteroatomy lub oznacza grupę alkenyloową o 2—3 atomach węgla wytworzoną z grupy dwubromoalkilowej, zawierającej 2—3 atomy węgla i dwa atomy bromu umiejscowione przy sąsiadujących ze sobą atomach węgla, w wyniku odszczepienia bromku magnezowego w reakcji Grignarda albo oznaczają atomy chlorowca, a spośród symboli od R⁶ do R¹⁰ każdy, niezależnie oznacza atom wodoru, prostolańcuchową lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1 lub 2 atomach węgla, grupę benzyloksylową lub hydroksylową, z tym, że co najmniej trzy symbole spośród R¹ do R¹⁰ oznaczają inne podstawniki niż atomy wodoru lub w przypadku, gdy symbole R⁶ do R¹⁰ i R², R³ oraz R⁵ oznaczają atomy wodoru, to symbol R¹ musi oznaczać grupę metoksylową, a R⁴ oznacza rodnik III-rzęd. butylowy, **znamienny tym**, że wywodzący się z *a*-piperydynopropanonu lub *a*-pirolidynopropionofenu albo z piperydynopropanonu związek propionofenolowy o wzorze 3, w którym R', R'' i R⁶ do R¹⁰ mają wyżej podane znaczenie, w postaci roztworu w eterze dwuetylowym, poddaje się reakcji z odczynnikiem Grignarda, stanowiącym produkt reakcji eteru dwuetylowego i magnezu ze związkiem o wzorze 4, w którym każdy z symboli R¹ do R⁵, niezależnie oznacza atom wo-

doru, prostolańcuchową lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—2 atomach węgla, w której reszta alkilowa razem z sąsiednią resztą alkilową lub alkoksylową może tworzyć 5—6 członowy pierścień heterocykliczny, zawierający 1 lub 2 atomy tlenu jako heteroatomy lub oznacza grupę dwubromoalkilową o 2—3 atomach węgla i dwóch atomach bromu umiejscowionych przy sąsiadujących ze sobą atomach węgla, zdolną do wytworzenia grupy alkenylowej w wyniku odszczepienia bromku magnezowego w reakcji Grignarda, a Hal oznacza atom chlorowca, zwłaszcza bromu lub jodu, przy czym reakcję prowadzi się w obecności 1,2-dwubromoetanu, po czym mieszaninę poreakcyjną wlewa na lód, zakwasza kwasem solnym i wytrącony produkt w postaci krystalicznej lub olejnej wyodrębnia w znany sposób, rozkłada stężonym roztworem wody amoniakalnej, ekstrahuje i ewentualnie przekryształizowuje.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że podaje się reakcji *p*-metoksy-*a*-piperydynopropionofenon, z roztworem Grignarda wytworzonym z magnezu, 2-(2',3'-dwubromopropilo)-4,5-metylenodwuketobromobenzeny, 1,2-dwubromoetanu w eterze i otrzymuje 1-(3',4'-metylenodwuketo-6'-allilofenylo)-1-(4''-metoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że podaje się reakcji *p*-etoksy-*a*-piperydynopropionofenon, z roztworem Grignarda wytworzonym z magnezu, 4-bromo-2,6-dwuiizopropylfenetolu, 1,2-dwubromoetanu w eterze i otrzymuje 1-(4'-etoksy-3',5'-dwuiizopropylfenylo)-1-(4''-etoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że podaje się reakcji 2,4-dwumetoksy-*a*-piperydynopropionofenon, z roztworem Grignarda wytworzonym z magnezu, 2-metoksy-3-metylo-5-III-rzęd.-butylobromobenzeny, 1,2-dwubromoetanu w eterze i otrzymuje 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-(2'',4''-dwumetoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że podaje się reakcji 2-metoksy-4-hydroksy-*a*-piperydynopropionofenon z roztworem Grignarda wytworzonym z magnezu i 2-metoksy-3-metylo-5-III-rzęd.-butylobromobenzeny i otrzymuje 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-(2''-metoksy-4''-hydroksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że podaje się reakcji 2-hydroksy-4-metoksy-*a*-piperydynopropionofenon z roztworem Grignarda wytworzonym z magnezu i 2-metoksy-3-metylo-5-III-rzęd.-butylobromobenzeny i otrzymuje 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-(2''-hydroksy-4''-metoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że podaje się reakcji 3,4-dwumetoksy-*a*-piperydynopropionofenon, z roztworem Grignarda wytworzonym z magnezu, 2-metylo-6-bromo-4-III-rzęd.-butyloanizolu, 1,2-dwubromoetanu w eterze i otrzymuje 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-(3'',4''-dwumetoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że podaje się reakcji 4-benzyloksy-3,5-dwuiizopropilo-*a*-piperydynopropionofenon, z roztworem Grignarda, wytworzonym z magnezu, 2-bromo-4-metyloanizolu, 1,2-dwubromoetanu w eterze i otrzymuje 1-(2'-metoksy-5'-metylofenylo)-1-(4''-benzyloksy-3'',5''-dwuiizopropilo)-1-fenyl-2-piperydynopropanol-1.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji 4-metoksy-3,5-dwumetylo-*a*-(metylo-III-rzęd.-butyloamino)-propionofenon, z roztworem Grignarda wytworzonym z magnezu, 6-bromo-4-chloro-2-metyloanizolu, 1,2-dwubromoetanu w eterze i otrzymuje 1-(3'-chloro-6'-metoksy-5'-metylofenylo)-1-(4''-metoksy-3'',5''-dwumetylofenylo)-2-(N-metylo-III-rzęd.-butyloamino)-propanol-1.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji *p*-metoksy-*a*-piperydynopropionofenon, z roztworem Grignarda wytworzonym z magnezu, 4-bromo-2,6-dwuiizopropylofenetolu, 1,2-bromoetanu w eterze i otrzymuje 1-(4'-etoksy-3',5'-dwuiizopropylofenylo)-1-(4''-metoksyfenylo)-piperydynopropanol-1.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji *a*-pirolidynopropionofenon z roztworem Grignarda, wytworzonym z magnezu, eteru metylowego 4-chloro-6-bromotymolu, 1,2-dwubromoetanu w eterze i otrzymuje 1-(3'-chloro-6'-metoksy-2'-metylo-5'-izopropylofenylo)-1-fenylo-2-pirolidynopropanol-1.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że *a*-piperydynopropionofenon poddaje się reakcji z roztworem związku Grignarda w eterze, wytworzonym z magnezu i eteru metylowego 4-bromotymolu i otrzymuje 1-(4'-metoksy-2'-metylo-5'-izopropylofenylo)-1-fenylo-2-piperydynopropanol-1.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że *a*-pirolidynopropionofenon poddaje się reakcji z roztworem związku Grignarda wytworzonego z magnezu, 4-bromo-5-metylo-2-III-rzęd.butyloanizolu i 1,2-dwubromometanu w eterze i otrzymuje 1-(4'-metoksy-2'-metylo-5'-III-rzęd.butylofenylo)-1-fenylo-2-pirolidynopropanol-1.

14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że *a*-piperydynopropionofenon poddaje się reakcji z roztworem związku Grignarda, z magnezu, 6-bromo-2-metylo-4-III-rzęd.butyloanizolu w 1,2-dwubromoetanu i eterze i otrzymuje 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.butylofenylo)-1-fenylo-2-piperydynopropanol-1.

15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji 1-(3',4'-dwumetylofenylo)-2-piperydynopropanol-1, z roztworem Grignarda wytworzonym z magnezu, 4-bromo-2,6-dwuiizopropyloanizolu w 1,2-dwubromoetanu i otrzymuje 1-(4'-metoksy-3',5'-dwuiizopropylofenylo)-1-(3'',4''-dwumetoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1.

16. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji *a*-pirolidynopropionofenon, z roztworem Grignarda z magnezu, 2-metylo-4-III-rzęd.-heksylobromoanizolu, 1,2-dwubromoetanu w eterze i otrzymuje 1-(2'-metoksy-3'-metylo-5'-III-rzęd.heksylofenylo)-1-fenylo-2-pirolidynopropanol-1.

17. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji *a*-piperydynopropionofenon, z roztworem Grignarda wytworzonym z magnezu, 6-bromo-7,8-dwumetylochromanu i 1,2-dwubromoetanu, w eterze i otrzymuje 1-(7',8'-dwumetylochromanylo-(6'))-1-fenylo-2-piperydynopropanol-1.

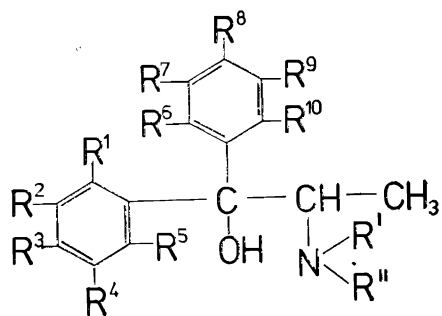
18. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji *a*-piperydynopropionofenon, z roztworem Grignarda wytworzonym z magnezu, 4-bromo-2,3,5,6-czterometyloanizolu i 1,2-dwubromometanu w eterze i otrzymuje 1-(4'-metoksy-2',3',5',6'-czterometylofenylo)-1-fenylo-2-piperydynopropanol-1.

19. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji *a*-piperydynopropionofenon, z roztworem Grignarda z magnezu, 4-bromo-2,6-dwuiizopropyloanizolu, 1,2-dwubromoetanu, w eterze i otrzymuje 1-(4'-metoksy-3',5'-dwuiizopropylofenylo)-1-(4''-metoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1.

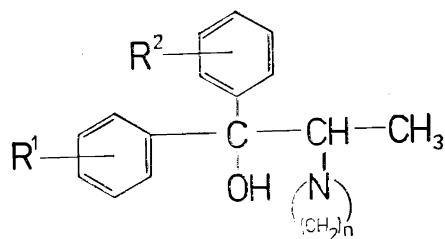
20. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji *p*-etoksy-*a*-piperydynopropionofenon, z roztworem Grignarda, wytworzonym z magnezu, 4-bromo-2,6-dwuiizopropyloanizolu, 1,2-dwubromoetanu, w eterze i otrzymuje 1-(4'-metoksy-3',5'-dwuiizopropylofenylo)-1-(4''-etoksyfenylo)-2-piperydynopropanol-1.

21. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji *a*-piperydynopropionofenon, z roztworem Grignarda wytworzonym z magnezu, 2-bromo-4-III-rzęd.-butyloanizolu, 1,2-dwubromometan w eterze i otrzymuje 1-(2'-metoksy-5'-III-rzęd.-butylofenylo)-1-fenylo-2-piperydynopropanol-1.

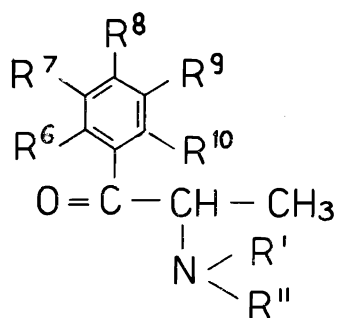
22. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji 1-(4'-metoksy-3',5'-dwumetylofenylo)-2-piperydynopropanol-1, z roztworem Grignarda wytworzonym z magnezu, 4-bromo-2,6-dwuiizopropyloanizolu, 1,2-dwubromoetanu, w eterze i otrzymuje 1-(4'-metoksy-3',5'-dwuiizopropylofenylo)-1-(4''-metoksy-3'',5''-dwumetylofenylo)-2-piperydynopropanol-1.



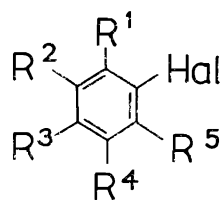
Wzór 1



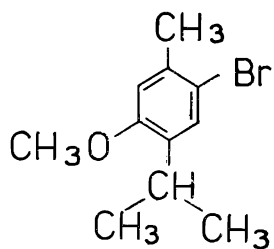
Wzór 2



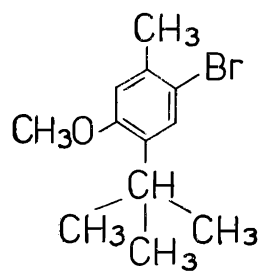
Wzór 3



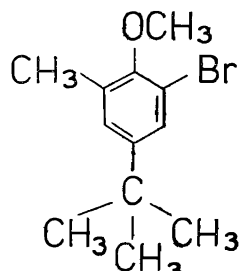
Wzór 4



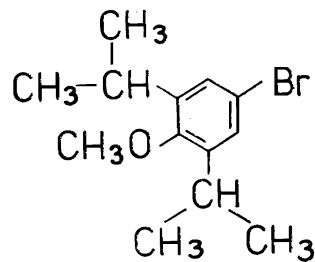
Wzór 5



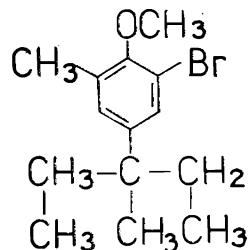
Wzór 6



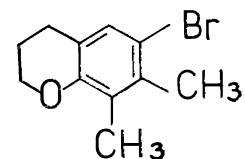
Wzór 7



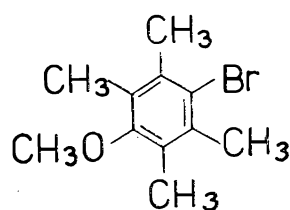
Wzór 8



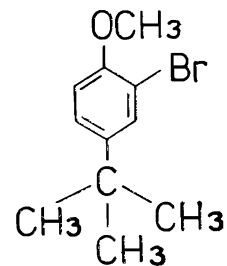
Wzór 9



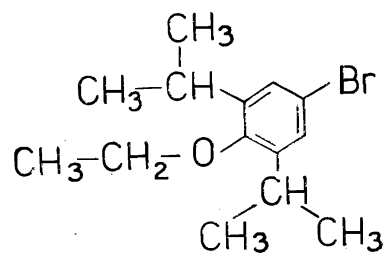
Wzór 10



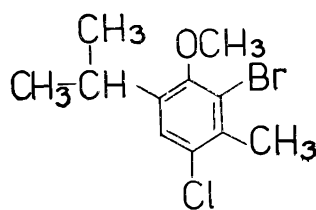
Wzór 11



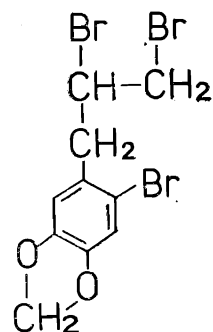
Wzór 12



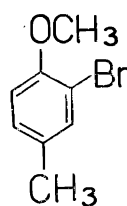
Wzór 13



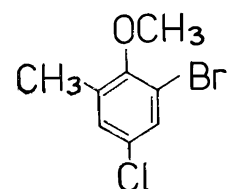
Wzór 14



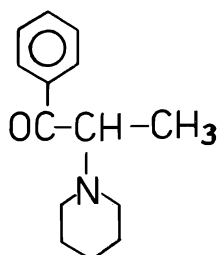
Wzór 15



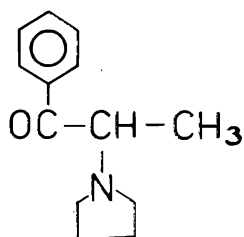
Wzór 16



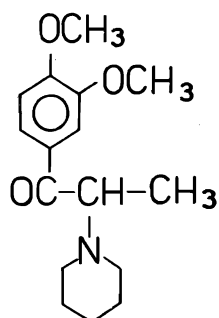
Wzór 17



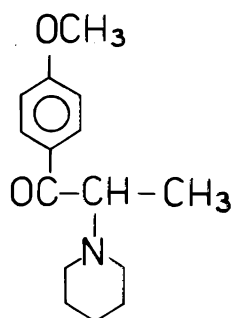
Wzór 18



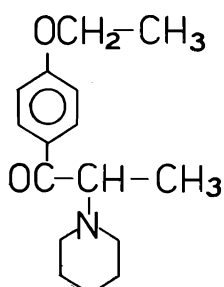
Wzór 19



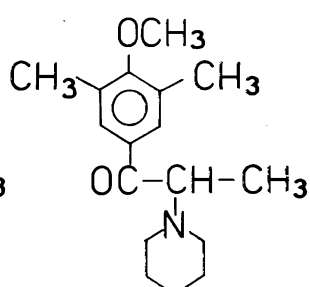
Wzór 20



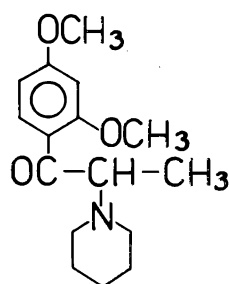
Wzór 21



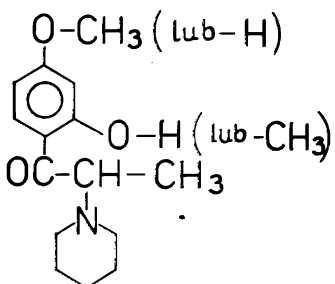
Wzór 22



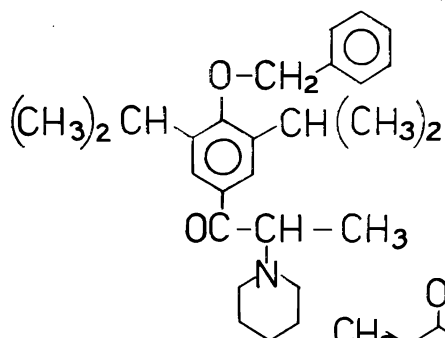
Wzór 23



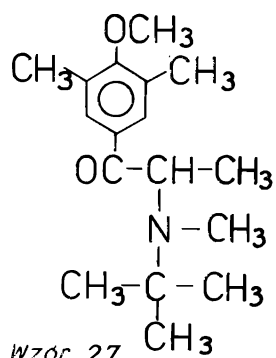
Wzór 24



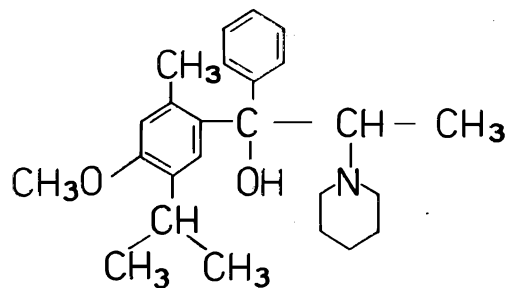
Wzór 25



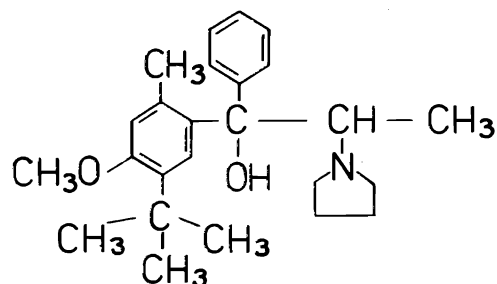
Wzór 26



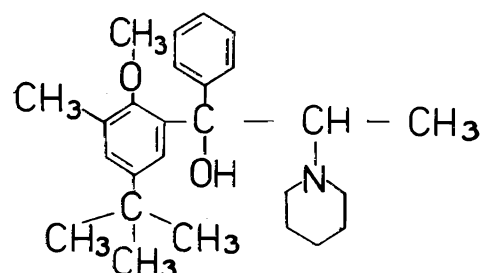
Wzór 27



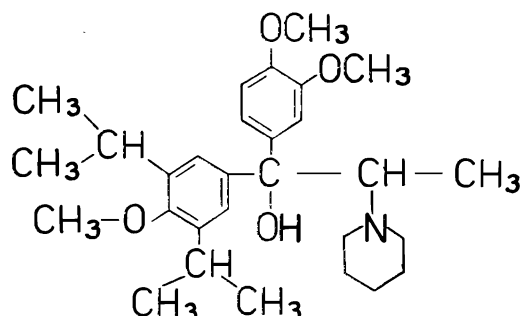
Wzór 28



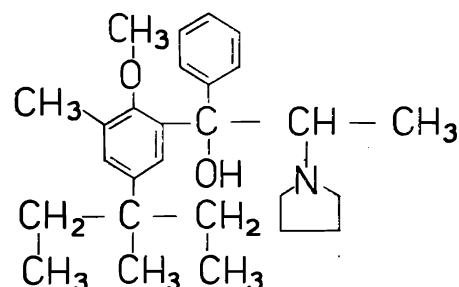
Wzór 29



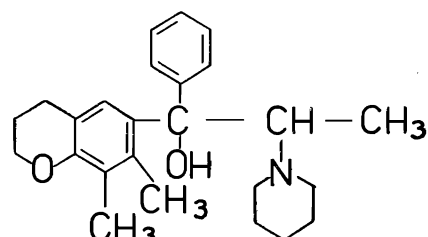
Wzór 30



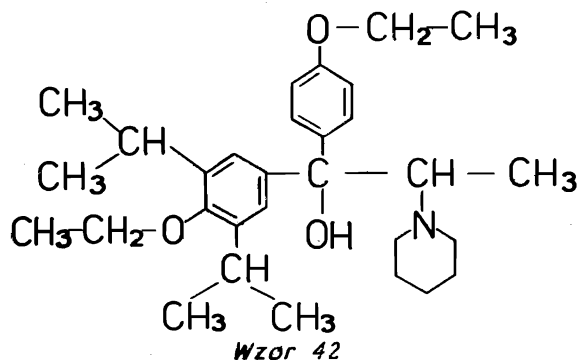
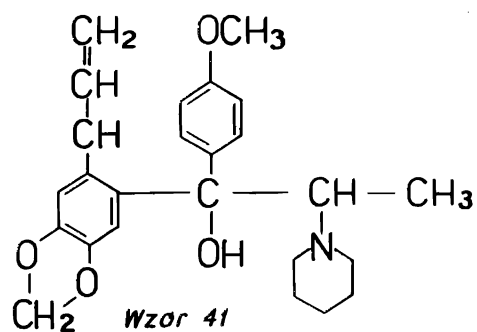
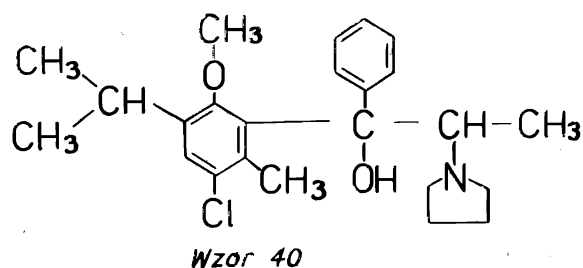
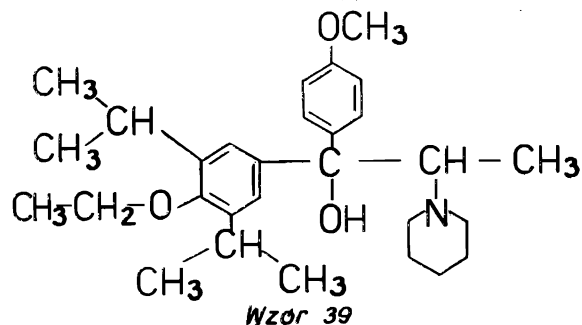
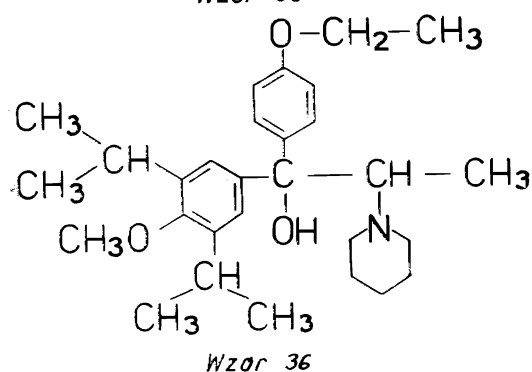
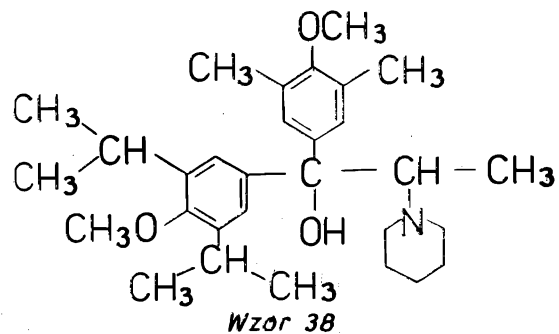
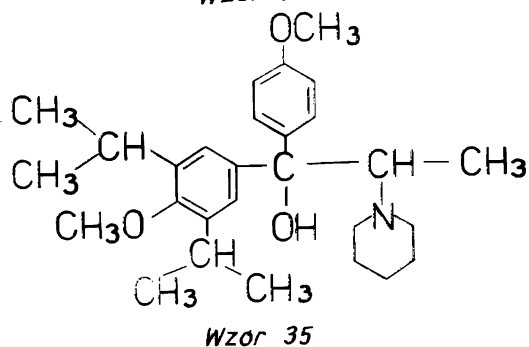
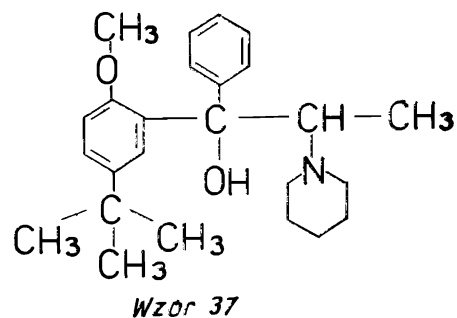
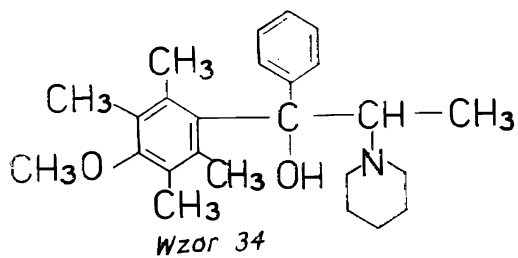
Wzór 31

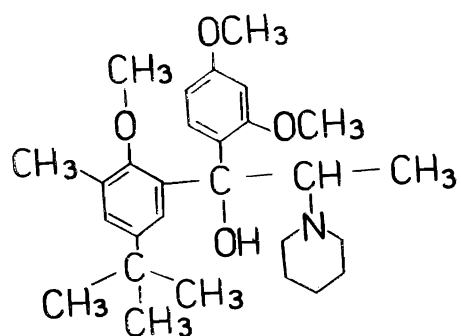


Wzór 32

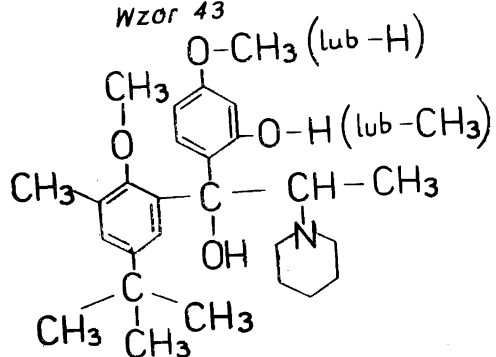


Wzór 33

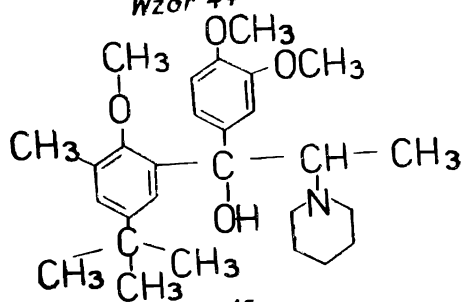




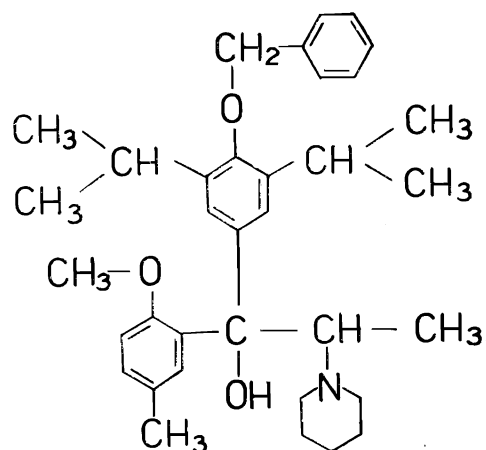
Wzór 43



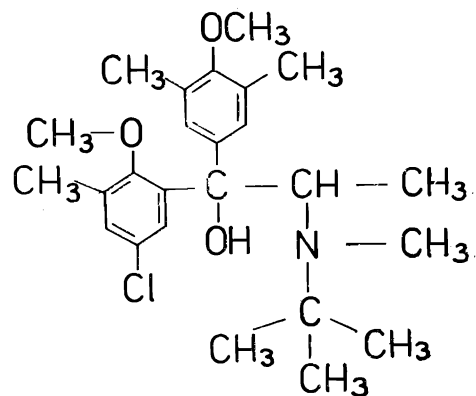
Wzór 44



Wzór 45



Wzór 46



Wzór 47