



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 12.IX.1963 (P 102 543)

Pierwszeństwo: 13.IX.1962 dla zastrz. 1 i 2
21.VIII.1963 dla zastrz. 3
Wielka Brytania

Opublikowano: 15.IX.1966

Kl. 12 o, 19/01

MKP C 07 c 87/2

UKD

Współtwórcy wynalazku: Michael John Kennedy Harper, Dora Nellie,
Richardson, Arthur Leonard Walpole

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych alkeny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych alkeny o wzorze 1, w którym grupa $R^1R^2N(CH_2)_nO-$ wprowadzona jest w pozycję m lub p w stosunku do grupy $CR^3 = CR^4R^5$ i w którym R^1 i R^2 są takie same lub różne i oznaczają niższą grupę alkilową, albo grupa $-NR^1R^2$ oznacza heterocykliczny rodnik zawierający azot, n oznacza liczbę całkowitą 2—6, R^3 i R^4 są takie same lub różne i oznaczają rodniki aryłowe ewentualnie podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, alkoksylowymi i (albo) jednym lub kilkoma atomami chlorowca, a R^5 oznacza grupę alkilową, alkenylową lub aralkilową.

Związki o wzorze 1 można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi. Zarówno związki otrzymane sposobem według wynalazku jak i ich sole addycyjne z kwasami odznaczają się wartościowymi właściwościami terapeutycznymi.

Powyższa definicja obejmuje obydwie typy geometrycznych izomerów omawianych związków lub ich mieszaniny.

R^1 lub R^2 oznaczają niższe grupy alkilowe, przy czym rodnik alkilowy może mieć najwyżej 6 atomów węgla, na przykład rodnik metylowy lub etylowy, a grupa $-NR^1R^2$ oznaczającą heterocykliczny rodnik zawierający azot może być rodnik heterocykliczny o najwyżej 6 atomach węgla, taki jak na przykład rodnik N-piperydynowy, N-morfolinowy lub N-pirolidynowy.

2

R^3 lub R^4 oznacza na przykład rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi i (albo) alkoksylowymi o najwyżej 6 atomach węgla, takimi jak na przykład rodnik metylowy, etylowy lub metoksylowy.

R^5 oznacza rodnik alkilowy, alkenyloowy lub aralkilowy o najwyżej 12 atomach węgla, na przykład rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, allylowy lub benzylowy.

Szczególnie wartościowymi pod względem terapeutycznym są następujące pochodne alkeny:

1- (p-β-dwumetyloaminoetoksylfenylo)- 1,2-dwufenylobuten-1,

1- (p-γ-dwumetyloaminopropoksylfenylo)- 1,2-dwufenylopropen-1,

1- (p-γ-dwuetyloaminopropoksylfenylo)- 1,2-dwufenylopropen-1,

1- (p-γ-dwumetyloaminopropoksylfenylo)- 1,2-dwufenylobuten-1,

1- (p-γ-dwuetyloaminopropoksylfenylo)- 1-p-metoksylfenylo-2-fenylopropen-1,

1- (p-β-dwuetyloaminoetoksylfenylo)- 1,2-dwufenylobuten-1,

1,2-dwufenylo-1- (p-β-piperydinoetoksylfenylo)- buten-1 i

1,2-dwufenylo-1- (p-β-pirolidinoetoksylfenylo)- buten-1, oraz ich sole.

Szczególnie wartościowymi solami pochodnych alkeny otrzymanych sposobem według wynalazku są, na przykład sole addycyjne z kwasami nieor-

ganicznymi, na przykład z kwasem chlorowodorowym, siarkowym lub fosforowym, albo sole z kwasami organicznymi, na przykład z kwasem octowym, winowym, szczawiowym lub cytrynowym.

Według wynalazku sposób wytwarzania pochodnych alkenów o wzorze 1 polega na odwodnieniu pochodnej alkanolu o wzorze 2, w którym grupa $R^1R^2N(CH_2)_nO-$ jest wprowadzona w pozycję m lub p w stosunku do podstawnika R; R^1 , R^2 i n mają wyżej podane znaczenie, a R oznacza grupę o wzorze $-CR^3(OH)-CHR^4R^5$ lub $-CHR^3-C(OH)R^4R^5$, w którym R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, lub soli tej pochodnej.

Odwodnienie pochodnej alkanolu przeprowadza się za pomocą katalizatora kwasowego, na przykład kwasu nieorganicznego, takiego jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy lub kwas fosforowy, lub kwasu organicznego, na przykład kwasu mrówkowego. Reakcję prowadzi się w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, na przykład w etanolu, przy czym można ją przyspieszyć przez ogrzewanie, po czym produkt wyosabia się znanymi metodami i ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

Pochodne alkanolu, w którym R oznacza grupę o wzorze $-CH^3(OH)-CHR^4R^5$, przy czym R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się przez reakcję związku Grignarda o wzorze 3, w którym grupa $R^1R^2N(CH_2)_nO$ jest wprowadzona w pozycję m lub p w stosunku do grupy $-MgX$ i w którym R^1 , R^2 i n mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, na przykład chlor lub brom, ze związkiem o wzorze $R^3-CO-CHR^4R^5$, w którym R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję tę prowadzi się w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, na przykład w czterowodorofuranie i można ją przyspieszyć, na przykład przez ogrzewanie. Związki Grignarda wytwarza się znanymi sposobami z odpowiednich pochodnych chlorowców.

Pochodne alkanolu można również wytwarzać przez reakcję związku karbonylowego o wzorze 4, w którym grupa $R^1R^2N(CH_2)_nO$ jest wprowadzona w pozycję m lub p w stosunku do grupy $-CO-CHR^4R^5$ i w którym R^1 , R^2 , R^4 , R^5 i n mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem Grignarda o wzorze R^3MgX , w którym R^3 i X mają wyżej podane znaczenia, przy czym reakcję tę można podobnie prowadzić w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, na przykład w czterowodorofuranie stosując ogrzewanie.

Związki karbonylowe wytwarza się przez reakcję halogenku aminoalkilowego o wzorze $R^1R^2N(CH_2)_nX$, w którym R^1 , R^2 , X i n mają wyżej podane znaczenie, z solą metalu alkalicznego pochodnej fenolu o wzorze 5, w którym rodnik hydroksylowy jest wprowadzony w pozycję m lub p w stosunku do grupy $-CO-CHR^4R^5$ i w którym R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, a w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, na przykład w benzenie lub toluenie, stosując ogrzewanie. Pochodne fenolowe wytwarza się przez odmetylowanie odpowiednich pochodnych metoksy-

rowodorkiem pirydyny pod chłodnicę zwrotną, a pochodne metoksyłowe otrzymuje się przez alkilowanie lub alkenylowanie znanymi sposobami pochodnych dezoksybenzoiny.

Te pochodne alkanolu, w którym R oznacza grupę o wzorze $-CHR^3-C(OH)R^4R^5$, w którym R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez reakcję związku Grignarda o wzorze R^4-MgX lub R^5-MgX , w którym R^4 , R^5 i X oznaczają jak wyżej, ze związkiem o wzorze 6, w którym grupa $R^1R^2N(CH_2)_nO$ jest wprowadzona w pozycję m— lub p— w stosunku do grupy $-CHR^3-CO-R^6$ i w którym R^1 , R^2 , R^3 i n mają wyżej podane znaczenie, a R^6 oznacza odpowiednio R^5 lub R^4 . Reakcję tę prowadzi się w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, na przykład w czterowodorofuranie, przy czym można ją przyspieszyć na przykład przez ogrzewanie. Pochodne aminoalkoksyłowe stosowane jako substancje wyjściowe wytwarza się w sposób analogiczny do opisanych powyżej.

Według wynalazku, odmiana sposobu wytwarzania pochodnych alkenów polega na reakcji halogenku aminoalkilowego o wzorze $R^1R^2N(CH_2)_nX$, w którym R^1 , R^2 , X i n mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze 7, w którym grupa MO jest wprowadzona w pozycję m— lub p— w stosunku do grupy $-CR^3 = CR^4R^5$ i w którym M oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego, na przykład sodu lub potasu, a R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie.

W przypadku gdy M oznacza wodór, reakcję prowadzi się korzystnie w obecności czynnika wiążącego kwas w postaci węglanu metalu alkalicznego, takiego jak węglan sodowy lub węglan potasowy. Reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, na przykład w benzenie lub toluenie i można ją przyspieszyć na przykład przez ogrzewanie.

Substancje wyjściowe, w którym M oznacza atom metalu alkalicznego, wytwarza się znanymi sposobami z odpowiednich fenoli (to znaczy z odpowiednich związków, w których M oznacza wodór), przez odmetylowanie odpowiednich pochodnych metoksyłowych w sposób analogiczny do opisanych powyżej.

Pochodne metoksyłowe otrzymuje się przez odwodnienie odpowiednich alkoholi na drodze reakcji z kwasem nieorganicznym, na przykład kwasem chlorowodorowym, w etanolu pod chłodnicą zwrotną, a alkohole można wytworzyć przez reakcję odpowiedniego związku Grignarda z odpowiednim ketonem.

Pochodne alkenów otrzymane sposobem według wynalazku są użyteczne do modyfikowania stanu wydzielania wewnętrznego u ludzi i zwierząt i mogą być stosowane do regulowania działania gruczołów hormonalnych lub do regulowania cyklu seksualnego i jego zaburzeń. Wykazują one również użyteczną aktywność w przypadku niedoboru cholesterolu we krwi.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku wchodzić więc w skład środków farmaceutycznych i weterynaryjnych jako substancja aktywna w połączeniu z nietoksycznymi farmaceu-

tycznie dopuszczalnymi rozcieńczalnikami lub nośnikami.

Preparaty farmaceutyczne i weterynaryjne mogą występować w postaci odpowiedniej do stosowania doustnego lub pozajelitowego. Preparaty do stosowania doustnego mogą występować na przykład w postaci tabletek, kapsulek, roztworów lub zawiesin w środowisku wodnym lub w nietoksycznym środowisku cieczy organicznej, rozpuszczalnych proszków, odpowiednich do wytwarzania ciekłych zawiesin, mieszanin z karmą dla zwierząt lub przedmieszek odpowiednich jako dodatki do karmy dla zwierząt. Przedmieszki te zawierają korzystnie 1—10% wagowych składnika aktywnego, a mieszaniny z karmą dla zwierząt zawierają korzystnie 0,001—0,1% wagowych składnika aktywnego.

Preparaty odpowiednie do stosowania pozajelitowego mogą występować na przykład w postaci sterylnych roztworów lub zawiesin w środowisku wodnym lub w nietoksycznym środowisku organicznym, albo też w postaci sterylnych, zdolnych do dyspersji proszków odpowiednich do sporządzania sterylnych ciekłych zawiesin.

Preparaty farmaceutyczne i weterynaryjne mogą zawierać jako dodatki, na przykład czynniki zwilżające, dyspergujące, klarujące, zasładzające, aromatyzujące i (albo) barwiące.

Preparaty do stosowania doustnego w postaci tabletek zawierają jako obojętny rozcieńczalnik lub nośnik na przykład skrobię kukurydzianą, laktozę lub kwas alginowy. Mogą one również zawierać jeden lub kilka czynników zwilżających, takich jak sól metalu alkalicznego sulfonowanego dwuakinaftalenu, na przykład sól sodową sulfonowanego dwuizopropylonaftalenu oraz jeden lub kilka czynników stłuszczających, na przykład stearynian magnezowy. Tabletki zawierają 1—500 mg składnika aktywnego.

Preparaty farmaceutyczne i weterynaryjne mogą zawierać oprócz co najmniej jednej z pochodnych alkeny otrzymanej sposobem według wynalazku jeszcze inne znane związki o podobnym działaniu.

Stosowana nomenklatura pochodnych dezoksybenzoiny oparta jest na pierścieniu dezoksybenzoiny o numeracji przedstawionej na wzorze 8.

Następujące przykłady objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu. Części oznaczają części wagowe.

Przykład I. 6,45 części 1-(p- β -dwuetyloaminoetoksifynylo)-1,2-dwufenylopropanolu-1 rozpuszcza się w 50 częściach etanolu i otrzymany roztwór zakwasza się stężonym kwasem solnym, ogrzewa 3 godziny w temperaturze 100°C pod chłodnicą zwrotną i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie i utworzony roztwór alkalizuje się stężonym roztworem wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ekstrahuje się dwukrotnie 100 częściami eteru, po czym połączone ekstrakty suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w mini-

malnej ilości acetonu i dodaje nasycony roztwór zawierający 12 części kwasu cytrynowego w acetonie. Mieszaninę odsącza się i po krystalizacji stałego produktu z acetonu otrzymuje się dwuwodnian cytrynianu 1-(p- β -dwuetyloaminoetoksifynylo)-1,2-dwufenylopropenu-1 o temperaturze topnienia 118—120°C.

1-(p- β -dwuetyloaminoetoksifynylo)-1,2-dwufenylopropanol-1, stosowany jako substancja wyjściowa, otrzymuje się w następujący sposób:

Do roztworu związku Grignarda wytworzonego w znany sposób z 3,9 części magnezu i 45 części p- β -dwuetyloaminoetoksifynbromobenzenu w 80 częściach czterowodorofuranu, dodaje się w temperaturze 20—25°C roztwór 16,8 części α -metylodezoksyzbenzoiny w 70 częściach czterowodorofuranu. Mieszaninę ogrzewa się 3 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym ochładza się ją do temperatury otoczenia, po czym dodaje się roztwór 200 części chlorku amonowego w 500 częściach wody, mieszaninę wytrząsa się i rozdziela fazy. Fazę wodną ekstrahuje się dwukrotnie 100 częściami eteru, po czym roztwór eterowy i czterowodorofuranowy łączy się, suszy (bezwodny siarczan magnezowy) i odparowuje, otrzymując 1-(p- β -dwuetyloaminoetoksifynylo)-1,2-dwufenylopropynol-1.

Przykład II. 1,43 części 1-p-hydroksifynylo-1,2-dwufenylopropenu-1 rozpuszcza się w roztworze z 0,15 części sodu w 20 częściach etanolu. Roztwór odparowuje się do suchości uzyskując sól sodową 1-p-hydroksifynylo-1,2-dwufenylopropenu-1. 2 części chlorowodoru chlorku β -dwuetyloaminoetylowego rozpuszcza się w wodzie i roztwór alkalizuje się roztworem wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ekstrahuje się 50 częściami toluenu, po czym ekstrakt suszy się (wodorotlenek potasu) i dodaje do uprzednio otrzymanej soli sodowej.

Uzyskaną mieszaninę miesza się i ogrzewa 8 godzin pod chłodnicą zwrotną, ochładza i odsącza, po czym przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1-(p- β -dwuetyloaminoetoksifynylo)-1,2-dwufenylopropen-1, który przeprowadza się w dwuwodnian cytrynianu o temperaturze topnienia 118—120°C w sposób opisany w przykładzie I (dalej suszenie daje odpowiedni półtorawodnian o temperaturze topnienia 124—126°C).

Stosowany jako substancja wyjściowa 1-p-hydroksifynylo-1,2-dwufenylopropen-1 otrzymuje się w następujący sposób.

Do roztworu związku Grignarda wytworzonego znanymi metodami z 3,9 części magnezu i 30 części p-bromoanizolu w 100 częściach eteru, dodaje się roztwór 16,8 części α -metylodezoksyzbenzoiny w 70 częściach eteru. Mieszaninę miesza się 1 godzinę w temperaturze otoczenia, a następnie ogrzewa się ją mieszając w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę ochładza się i dodaje roztwór 200 części chlorku amonowego w 500 częściach wody, po czym mieszaninę oddziela się i fazę eterową suszy (bezwodny siarczan magnezowy) i odparowuje do suchości.

Pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji w próżni i zbiera frakcję otrzymaną przy ciśnieniu 0,3 mm w temperaturze 182–200°C, którą krystalizuje się z eteru naftowego (temperatura wrzenia 60–80°C), otrzymując 1-p-metoksyfenylo-1,2-dwufenylopropanol-1, o temperaturze topnienia 86–87°C.

Roztwór 2 części 1-p-metoksyfenylo-1,2-dwufenylopropanolu-1 i 5 części stężonego kwasu solnego w 20 częściach etanolu ogrzewa się 3 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do suchości. Pozostałość krystalizuje się z metanolu i otrzymuje 1-p-metoksyfenylo-1,2-dwufenylopropan-1 o temperaturze topnienia 131–133°C.

3 części 1-p-metoksyfenylo-1,2-dwufenylopropanu-1 i 10 części chlorowodoru pirydyny ogrzewa się 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę ochładza, dodaje 10 części wody i 50 części eteru i całość wytrząsa, rozdziela fazy i fazę eterową ekstrahuje 50 częściami 10%-owego wodnego roztworu wodorotlenku potasowego. Alkaliczny ekstrakt zakwasza się kwasem solnym i ekstrahuje dwukrotnie 50 częściami eteru. Połączone ekstrakty eterowe suszy się (bezwodny siarczan magnezowy) i odparowuje do suchości. Po krystalizacji z eteru naftowego (temperatura wrzenia 100–120°C) otrzymuje się 1-p-hydroksyfenylo-1,2-dwufenylopropan-1, o temperaturze topnienia 122–124°C.

Przykład III. 6,85 części 1-(p-β-dwuetyloaminoetoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo)-2-fenylopropanolu-1 rozpuszcza się w 50 częściach etanolu i otrzymany roztwór zakwasza stężonym kwasem solnym. Następnie roztwór ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, i roztwór alkalizuje się stężonym roztworem wodorotlenku sodowego. Mieszaninę poddaje się destylacji z parą wodną do całkowitego przedestylowania lotnego oleju, a nielotną pozostałość z parą wodną ekstrahuje się 100 częściami eteru.

Ekstrakt eterowy suszy się i przez odparowanie usuwa rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się następnie w minimalnej ilości acetonu, dodaje się nasycony roztwór acetonowy azwierający 6 części kwasu cytrynowego, po czym mieszaninę odsącza się. Po krystalizacji osadu stałego z acetonu otrzymuje się cytrynian 1-(p-β-dwuetyloaminoetoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-2-fenylopropanu-1 o temperaturze topnienia 102–104°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 1-(p-β-dwuetyloaminoetoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-2-fenylopropanol-1 można wytworzyć w następujący sposób:

Do roztworu odczynnika Grignarda wytworzonego znanym sposobem z 1,95 części magnezu i 22,5 części p-β-dwuetyloaminoetoksybenzenu w 10 częściach czterowodorofuranu dodaje się, w temperaturze 20–25°C, roztwór z 10 części 4-metoksy-α-metylodezybenzoiny w 35 częściach cze-

rowodorofuranu. Mieszaninę ogrzewa się 3 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym ochładza do temperatury otoczenia. Następnie dodaje się roztwór 100 części chlorku amonowego w 250 częściach wody, mieszaninę wytrząsa i sączy zachowując zarówno osad jak i przesącz.

Osad ekstrahuje się dwukrotnie 10 częściami eteru, a przesącz oddziela się zachowując zarówno fazę wodną jak i fazę organiczną. Fazę wodną ekstrahuje się roztworem eterowym poprzednio stosowanym do ekstrahowania osadu, po czym łączy się ekstrakt eterowy ze wspomnianą fazą organiczną. Roztwór organiczny suszy się (bezwodny siarczan sodowy) i odparowuje do suchości. Pozostały surowy olej rozpuszcza się w 200 częściach 5%-owego wodnego kwasu octowego, mieszaninę odsącza się, a przesącz alkalizuje się roztworem wodorotlenku sodowego, po czym ekstrahuje 100 częściami eteru. Ekstrakt eterowy suszy się i odparowuje do suchości. Otrzymuje się 1-(p-β-dwuetyloaminoetoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-2-fenylopropanol-1.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie II, lecz stosując roztwór 1,22 części chlorku γ-dwuetyloaminopropylowego w 40 częściach benzenu zamiast roztworu chlorku β-dwuetyloaminoetylowego w toluenie, otrzymuje się szczawian 1-(p-γ-dwuetyloaminopropoksyfenylo)-1,2-dwufenylopropenu-1 o temperaturze topnienia 110–111°C.

Przykład V. Postępując jak w przykładzie II, lecz stosując 1-p-chlorofenylo-1-hydroksyfenylo-1-2-fenylopropan-1 o temperaturze topnienia 152–154°C lub 1-p-hydroksyfenylo-1-p-metylofenylo-2-fenylopropan-1 o temperaturze topnienia 129–130°C zamiast 1-p-hydroksyfenylo-1,2-dwufenylopropenu-1, otrzymuje się odpowiednio chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-1-(p-β-dwuetyloaminoetoksyfenylo)-2-fenylopropenu-1, o temperaturze topnienia 196–198°C lub odpowiedni cytrynian, o temperaturze topnienia 110–112°C i cytrynian 1-(p-β-dwuetyloaminoetoksyfenylo)-1-p-metylofenylo-2-fenylopropenu-1, o temperaturze topnienia 118–120°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 1-p-chlorofenylo-1-p-hydroksyfenylo-2-fenylopropan-1 można wytworzyć postępując jak w przykładzie II przy wytwarzaniu 1-p-hydroksyfenylo-1,2-dwufenylopropenu-1 wychodząc z 4-chloro-α-metylodezybenzoiny (związki pośrednie: 1-p-chlorofenylo-1-p-metoksyfenylo-2-fenylopropanol-1 o temperaturze topnienia 118–120°C oraz 1-p-chlorofenylo-1-p-metoksyfenylo-2-fenylopropan-1 o temperaturze topnienia 112–114°C). Stosowany jako substancja wyjściowa 1-p-hydroksyfenylo-1-p-metylofenylo-2-fenylopropan-1 można wytworzyć podobnie, wychodząc z α-4-dwuetylodezybenzoiny (związki pośrednie: 1-p-metoksyfenylo-1-p-metylofenylo-2-fenylopropanol o temperaturze topnienia 116–118°C oraz 1-p-metoksyfenylo-1-p-metylofenylo-2-fenylopropan-1 o temperaturze topnienia 93–100°C).

4-chloro-α-metylodezybenzoinę wytwarza się w następujący sposób:

ogrzewa się 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość ekstrahuje chlorkiem metylenu, po czym ekstrakt odbarwia węglem aktywowanym i odparowuje ponownie do suchości.

Pozostałość rozpuszcza się w 100 częściach wody i alkalizuje roztworem wodorotlenku sodowego. Strącony osad ekstrahuje się trzykrotnie 50 częściami eteru, a połączone ekstrakty suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z wodnego metanolu otrzymując 1-(p-β-dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobuten-1 o temperaturze topnienia 95–96°C. 2 części tego związku miesza się z roztworem z 2 części kwasu cytrynowego w 10 częściach acetonu. Mieszaninę sączy się i osad krystalizuje z acetonem. Otrzymuje się cytrynian 1-(p-β-dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutenu-1 o temperaturze topnienia 140–142°C. Surową zasadę (to znaczy tę, którą otrzymuje się przed krystalizacją z wodnego metanolu) traktuje się kwasem cytrynowym, uzyskuje się mieszaninę, którą rozdziela się na drodze frakcjonowanej krystalizacji i otrzymuje wyżej wspomniany cytrynian o temperaturze topnienia 140–142°C i cytrynian izomeryczny o temperaturze topnienia 126–128°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 1-(p-β-dwumetyloaminbetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutanol-1 wytwarza się w sposób następujący:

Do odczynnika Grignarda wytworzonego z 0,59 części magnezu, 3,95 części brombenzenu i 50 części eteru, dodaje się 7,5 części 4-(β-dwumetyloaminbetoksy)-α-etylodezoksybenzoyny w 50 częściach eteru. Po trzygodzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę rozkłada się przez dodanie roztworu 80 części chlorku amonowego w 150 częściach wody. Następnie mieszaninę rozdziela się i warstwę eterową suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, po czym odparowuje eter. Pozostałość krystalizuje się z metanolu i otrzymuje 1-(p-β-dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutanol-1 o temperaturze topnienia 120–121°C.

4-(β-dwumetyloaminoetoksy)-α-etylodezoksybenzoinę (temperatura wrzenia 162°C/0,075 mm) wytwarza się z α-etylo-4-hydroksydezoxybenzoyny sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie XII przy wytwarzaniu 4-(β-dwumetyloaminoetoksy)-α-metylodezoksybenzoyny, a α-etylo-4-hydroksydezoxybenzoinę (temperatura topnienia 122–124°C), otrzymuje się z α-etylo-4-metoksydezoxybenzoyny sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie XII w związku z wytwarzaniem 4-hydroksy-α-metylodezoksybenzoyny.

W sposób podobny do sposobu wytwarzania cytrynianu 1-(p-β-dwumetyloaminbetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutenu-1, wytwarza się cytrynian 1,2-dwufenylo-1-(p-β-pirolidynoetoksyfenylo)-butenu-1 o temperaturze topnienia 144–146°C, szczerbawian 1-(p-γ-dwumetyloaminopropionylo)-1,2-dwufenylobutenu-1 o temperaturze topnienia 146–147°C oraz chlorowodorek 1,2-dwufenylo-1-(p-β-piperydinoetoksyfenylo)-butenu-1 o tempe-

raturze topnienia 185–186°C odpowiednio z 1-(p-β-pirolidynoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutanolu-1 o temperaturze topnienia 110–112°C, 1-(p-γ-dwumetyloaminopropionylofenylo)-1,2-dwufenylobutanolu-1 i 1-(p-β-piperydinoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutanolu-1 o temperaturze topnienia 140–142°C.

Ostatnie trzy wymienione związki można wytwarzać odpowiednio z α-etylo-4-(β-pirolidynoetoksy)-dezoxybenzoyny (temperatura wrzenia 176–182°C/0,025 mm, α-etylo-4-(γ-dwumetyloaminopropoksy)-dezoxybenzoyny (temperatura topnienia 58–60°C, temperatura wrzenia 165°C/0,75 mm) oraz α-etylo-4-(β-piperydinoetoksy)-dezoxybenzoyny (temperatura wrzenia 188°C/0,05 mm), sposobem analogicznym do opisanego powyżej sposobu wytwarzania 1-(p-β-dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutanolu-1, a wyżej wymienione pochodne dezoxybenzoyny wytwarza się z α-etylo-4-hydroksydezoxybenzoyny sposobem analogicznym do sposobu opisanego w przykładzie XII przy wytwarzaniu 4-(β-dwumetyloaminoetoksy)-α-metylodezoxybenzoyny.

Przykład X. Do odczynnika Grignarda wytworzonego z 1,46 części magnezu i 4,71 części brombenzenu w 70 częściach eteru dodaje się roztwór z 10 części 4-(β-dwumetyloaminoetoksy)-α-etylodezoxybenzoyny w 80 częściach eteru. Po 3-godzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną mieszaninę rozkłada się za pomocą 100 części chlorku amonowego rozpuszczonego w 250 częściach wody.

Następnie mieszaninę sączy się i oddziela fazę wodną od fazy organicznej. Fazę wodną ekstrahuje się dwukrotnie 50 częściami eteru, po czym otrzymane ekstrakty łączy się z fazą niewodną. Uzyskany roztwór suszy się bezwodnym siarczanem sodowym i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje 1-(p-β-dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutanol-1. Związek ten rozpuszcza się w 60 częściach alkoholu i zakwasza w obecności czerwieni Kongo za pomocą 6 części 10-n kwasu solnego.

Po trzygodzinnym ogrzewaniu mieszaniny pod chłodnicą zwrotną etanol odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahuje się 100 częściami chlorku metylenu. Ekstrakt odbarwia się węglem aktywowanym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 200 częściach wody i alkalizuje roztworem 10-n wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie 50 częściami eteru, po czym połączone ekstrakty suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik.

Otrzymuje się 1-(p-β-dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobuten-1. 9 części tego związku miesza się z 9 częściami kwasu cytrynowego w 50 częściach acetonu. Po odsączeniu mieszaniny i krystalizacji produktu stałego z acetonu otrzymuje się cytrynian 1-(p-β-dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutenu-1 o temperaturze topnienia 138–140°C.

4-(β-dwumetyloaminoetoksy)-α-etylodezoxybenzoinę (temperatura wrzenia 175°C/0,2 mm) wytwa-

rza się z α -etylo-4-hydroksydezoxybenzoiny sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie XII sposobu wytwarzania 4-(β -dwumetyloaminoetoksy)- α -metylodezoxybenzoiny.

W sposób podobny do opisanego powyżej przy wytwarzaniu cytrynianu 1-(p- β -dwuetyloaminoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutenu-1 wytwarza się cytrynian 1-(p- β -dwuetyloaminoetoksyfenylo)-3-metylo-1,2-dwufenylobutenu-1 o temperaturze topnienia 118—120°C oraz cytrynian 1-(p- γ -dwuetyloaminopropoksyfenylo)-1,2-dwufenylopropenu-1 o temperaturze topnienia 110—111°C, odpowiednio z 4-(β -dwuetyloaminoetoksy)- α -izopropylodezoxybenzoiny (temperatura wrzenia 190—193°C/0,8 mm) i 4-(γ -dwuetyloaminopropoksy)- α -metylodezoxybenzoiny (temperatura wrzenia 182°C/0,075 mm).

Ostatnie z wymienionych wyżej związków otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XII przy wytwarzaniu 4-(β -dwumetyloaminoetoksy)- α -metylodezoxybenzoiny odpowiednio 4-hydroksy- α -izopropylodezoxybenzoinę wytwarza się sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie XII sposobu wytwarzania 4-hydroksy- α -metylodezoxybenzoiny z α -izopropyl-4-metoksydezoxybenzoiny (temperatura wrzenia 150°C/0,3 mm, temperatura topnienia 48—50°C), którą otrzymuje się z 4-metoksydezoxybenzoiny sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie V sposobu wytwarzania 4-chloro- α -metylodezoxybenzoiny.

Przykład XI. Do 1,05 części magnezu dodaje się około jednej trzeciej roztworu 8,5 części p-bromoanizolu w 40 częściach eteru. Podczas mieszania mieszaniny dodaje się pozostałą ilość roztworu tak, aby utrzymać łagodne orosienie. Następnie miesza się mieszaninę 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną i ochładza, po czym, mieszając, wkrapla roztwór 7 części 4-(β -dwuetyloamino-etoksy)- α -metylodezoxybenzoiny w 40 częściach eteru, w temperaturze nie przekraczającej 20°C, a następnie całość miesza się dalej 3 godziny pod chłodnicą zwrotną.

Po ochłodzeniu mieszaniny dodaje się roztwór 70 części chlorku amonowego w 160 częściach wody, po czym rozdziela mieszaninę zachowując obie utworzone fazy. Fazę wodną ekstrahuje się trzykrotnie 50 częściami eteru i po połączeniu ekstraktów z fazą niewodną, całość suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik.

Otrzymuje się 1-(p- β -dwuetyloaminoetoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-2-fenylopropanol-1. Związek ten rozpuszcza się w 100 częściach benzenu i dodaje się 0,5 części kwasu p-toluenosulfonowego. Otrzymany roztwór ogrzewa się 3 godziny pod chłodnicą zwrotną w urządzeniu zawierającym aparat Deana i Starka, klaruje węglem i sączy, po czym rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahuje się 50 częściami chlorku metylenu i wymywa ekstrakty 100 częściami 1-n kwasu solnego.

Chlorek metylenu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w

wodzie. Utworzony roztwór alkalizuje się 10-n roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje trzykrotnie 50 częściami eteru. Połączone ekstrakty suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. 4,8 części pozostałości miesza się z roztworem 4,8 części kwasu cytrynowego w 25 częściach acetonu. Po odsączeniu mieszaniny otrzymuje się cytrynian 1-(p- β -dwuetyloaminoetoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-2-fenylopropenu-1 o temperaturze topnienia 102—104°C.

Stosowaną jako substancja wyjściowa 4-(β -dwuetyloaminoetoksy)- α -metylodezoxybenzoinę (temperatura wrzenia 180—184°C/0,05 mm); cytrynian — temperatura topnienia 138—140°C wytwarza się sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie XII sposobu wytwarzania 4-(β -dwumetyloaminoetoksy)- α -metylodezoxybenzoiny.

W podobny sposób stosując m-bromoanizol zamiast p-bromoanizolu otrzymuje się cytrynian 1-(p- β -dwuetyloaminoetoksyfenylo)-1-m-metoksyfenylo-2-fenylopropenu-1 o temperaturze topnienia 108—110°C (rozkład).

Przykład XII. Do odczynnika Grignarda wytworzonego z 9,35 części p-bromoanizolu i 1,2 części magnezu w 50 częściach czterowodorofuranu dodaje się 7,43 części 4-(β -dwumetyloaminoetoksy)- α -metylodezoxybenzoiny w 50 częściach czterowodorofuranu. W ciągu 3 godzin ogrzewa się mieszaninę pod chłodnicą zwrotną, po czym dodaje roztwór 60 części chlorku amonowego w 150 częściach wody. Po rozdzieleniu mieszaniny zachowuje się obie utworzone fazy i fazę wodną ekstrahuje się trzykrotnie 50 częściami eteru. Ekstrakty łączy się z fazą niewodną, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się 1-(p- β -dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-2-fenylopropanol-1, który rozpuszcza się w 50 częściach etanolu, po czym zakwasza wobec czerwieni Kongo stężonym kwasem solnym i utrzymuje pod chłodnicą zwrotną 3 godziny.

Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w 50 częściach chlorku metylenu. Następnie klaruje się roztwór węglem aktywowanym, odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w 100 częściach wody, po czym alkalizuje się roztwór roztworem 10-n wodorotlenku sodowego.

Mieszaninę trzykrotnie ekstrahuje się 50 częściami eteru i połączone ekstrakty suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, a następnie odparowuje eter. Do 7 części pozostałości osadu dodaje się 7 części kwasu szczawiowego rozpuszczonego w eterze. Po odsączeniu mieszaniny i krystalizacji oddzielonego produktu etanolu otrzymuje się szczawian 1-(p- β -dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-2-fenylopropenu-1, o temperaturze topnienia 180—182°C.

Stosowaną jako substancja wyjściowa 4-(β -dwumetyloaminoetoksy)- α -metylodezoxybenzoinę wytwarza się w sposób następujący:

Do roztworu 2,3 części sodu w 50 częściach metanolu dodaje się 22,6 części 4-hydroksy- α -metylo-

dezoeksybenzoiny i po odparowaniu do suchości otrzymuje się sól sodową 4-hydroksy- α -metylo-dezoeksybenzoiny. Do soli tej dodaje się roztwór 21,5 części chlorku β -dwumetyloaminoetylowego w 150 częściach benzenu i całość miesza się przez 16 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę odsącza się i odparowuje z przesączu rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w 100 częściach 2-n kwasu solnego, klaruje węglem aktywowanym i alkalizuje 10-n roztworem wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie 50 częściami eteru, po czym połączone ekstrakty suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji w próżni. Otrzymuje się 4-(β -dwumetyloaminoetoksy)- α -metylo-dezoeksybenzoinę o temperaturze wrzenia 178—180°C/0,5 mm.

4-hydroksy- α -metylo-dezoeksybenzoinę wytwarza się w następujący sposób:

100 części 4-metoksy- α -metylo-dezoeksybenzoiny i 250 części chlorowodoru pirydyny ogrzewa się przez 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Uzyskany roztwór wlewa się do 500 części lodu, a strącony osad oddziela się przez odsączenie i rozpuszcza w rozcieńczonym roztworze wodorotlenku sodowego. Otrzymany roztwór klaruje się węglem aktywowanym i zakwasza stężonym kwasem solnym. Mieszaninę sączy się i oddzielony stały produkt poddaje krystalizacji z benzenu. Otrzymuje się 4-hydroksy- α -metylo-dezoeksybenzoinę o temperaturze topnienia 131—132°C.

Przykład XIII. Do odczynnika Grignarda wytworzonego z 11,4 części bromoanizolu i 1,6 części magnezu w 50 częściach suchego eteru dodaje się roztwór 4-(β -dwumetyloaminoetoksy)- α -etylo-dezoeksybenzoiny w 50 częściach suchego eteru. Mieszaninę miesza się 3 godziny pod chłodnicą zwrotną, a następnie rozkłada się mieszaninę roztworem 100 części chlorku amonowego w 250 częściach wody.

Po oddzieleniu mieszaniny suszy się fazę eterową nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje eter. Otrzymuje się 1-(β -dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-2-fenylo-butanol-1, który rozpuszcza się w 200 częściach alkoholu i zakwasza wobec czerwieni Konga stężonym kwasem solnym, po czym ogrzewa 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór klaruje się węglem aktywowanym, odparowuje etanol pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość ekstrahuje chlorkiem metylenu.

Po sklarowaniu osadu węglem aktywowanym i odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość rozpuszcza się w 200 częściach wody i alkalizuje 10-n roztworem wodorotlenku sodowego. Uzyskaną mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie 50 częściami eteru, po czym połączone ekstrakty suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje eter. Pozostałość miesza się z tą samą wagowo ilością kwasu cytrynowego w acetonie.

Następnie dodaje się tę samą ilość eteru i odsącza się mieszaninę. Po krystalizacji osadu z acetonu otrzymuje się cytrynian 1-(p- β -dwumetyloamino-

etoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-2-fenylobutenu-1 o temperaturze topnienia 108—110°C (rozkład).

W podobny sposób wytwarza się cytrynian 1-(p- β -dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-3-metylo-2-fenylobutenu-1 o temperaturze topnienia 112—113°C, cytrynian 1-p-metoksyfenylo-2-fenylo-1-(p- β -pirolidynoetoksy)-butenu-1 o temperaturze topnienia 89—91°C, cytrynian 1-(p- β -dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-2-fenylopentenu-1 o temperaturze topnienia 110—112°C oraz 1-(p- β -dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1-metoksyfenylo-2-fenylopentadienu-1,4 o temperaturze topnienia 104—106°C (rozkład) odpowiednio z 4-(β -dwumetyloaminoetoksy)- α -izopropylodezoeksybenzoiny, 4-(β -pirolidynoetoksy)- α -etylo-dezoeksybenzoiny, 4-(β -dwumetyloaminoetoksy)- α -n-propylodezoeksybenzoiny (temperatura wrzenia 192—196°C/0,25 mm) α -allilo-4-(β -dwumetyloaminoetoksy)-dezoeksybenzoiny (temperatura wrzenia 188—190°C/0,05 mm).

Dwa ostatnie z wymienionych związków wytwarza się sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie XII sposobu wytwarzania 4-(β -dwumetyloaminoetylo)- α -metylo-dezoeksybenzoiny odpowiednio z 4-hydroksy- α -n-propylodezoeksybenzoiny (temperatura topnienia 90—92°C) i α -alkilo-4-hydroksydezoeksybenzoiny, które z kolei otrzymuje się sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie XII sposobu wytwarzania 4-hydroksy- α -metylo-dezoeksybenzoiny odpowiednio z 4-metoksy- α -n-propylodezoeksybenzoiny (temperatura wrzenia 166°C/0,6 mm) i α -allilo-4-metoksydezoeksybenzoiny (temperatura wrzenia 154°C/0,3 mm; temperatura topnienia 50—52°C).

Dwa ostatnie z wymienionych związków wytwarza się sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie V sposobu wytwarzania 4-chloro- α -metylo-dezoeksybenzoiny z 4-metoksydezoeksybenzoiny.

Przykład XIV. Do odczynnika Grignarda wytworzonego z 1,7 części magnezu i 12,4 części p-bromoanizolu w 50 częściach eteru dodaje się roztwór 12,3 części α -etylo-4-(β -piperydinoetoksy)-dezoeksybenzoiny w 50 częściach eteru. Mieszaninę utrzymuje się 3 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym dodaje się roztwór 90 części chlorku amonowego w 225 częściach wody.

Po rozdzieleniu mieszaniny, wysuszeniu fazy eterowej nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się cytrynian 1-p-metoksyfenylo-2-fenylo-1-(p- β -piperydinoetoksyfenylo)-butanolu-1 o temperaturze topnienia 94—96°C i podobnie jak w przykładzie I przy wytwarzaniu dwuwodzianu cytrynianu 1-(p- β -dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylopropenu-1, związek ten przeprowadza się w chlorowodorek 1-p-metoksyfenylo-2-fenylo-1-(p- β -piperydinoetoksyfenylo)-butenu-1 o temperaturze topnienia 166—168°C.

W podobny sposób lecz stosując 4-(γ -dwumetyloaminopropoksy)- α -metylo-dezoeksybenzoinę zamiast α -etylo-4-(β -piperydinoetoksy)-dezoeksybenzoiny, wytwarza się cytrynian 1-(p- γ -dwumetyloaminopropoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-2-fenylopropenu-1

o temperaturze topnienia 104—106°C. (Związek pośredni: cytrynian 1-(p-γ-dwuetyloaminopropoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-2-fenylpropanolu-1 o temperaturze topnienia 101—102°C.)

Przykład XV. 50 części cytrynianu 1-(p-β-dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutenu-1 o temperaturze topnienia 140—142°C, 42 części skrobi kukurydzianej i 7 części kwasu alginowego miesza się dokładnie i granuluję, stosując jako czynnik granulujący 10%-ową pastę ze skrobi kukurydzianej.

Następnie granulki suszy się w temperaturze nie przekraczającej 50°C, po czym miesza się je z 1 częścią stearynianu magnezowego i formuje w 50 mg tabletki. W ten sposób otrzymuje się tabletki odpowiednie do stosowania doustnego w celach terapeutycznych.

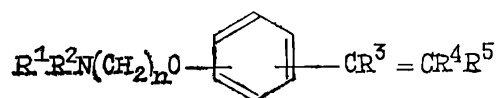
Zastępując stosowany w powyższych tabletkach jako aktywny składnik cytrynian 1-(p-β-dwumetyloaminoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutenu-1, szczawianem 1-(p-γ-dwumetyloaminopropoksyfenylo)-1,2-dwufenylopropenu-1, cytrynianem 1-(p-γ-dwuetyloaminopropoksyfenylo)-1,2-dwufenylopropenu-1, szczawianem 1-(p-γ-dwumetyloaminopropoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutenu-1, cytrynianem 1-(p-γ-dwumetyloaminopropoksyfenylo)-1-p-metoksyfenylo-2-fenylpropanolu-1, cytrynianem 1-(p-β-dwuetyloaminoetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutenu-1, chlorowodorkiem 1,2-dwufenylo-1-(p-β-piperidynoetoksyfenylo)-butenu-1 lub cytrynianem 1,2-dwufenylo-1-(p-β-pirolidynoetoksyfenylo)-butenu-1, otrzymuje się tabletki odpowiednie również do stosowania doustnego w celach terapeutycznych.

Zastrzeżenia patentowe

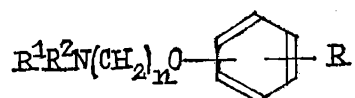
1. Sposób wytwarzania pochodnych alkeny o wzorze 1, w którym grupa $R^1R^2N(CH_2)_nO$ — wprowadzona jest w pozycję meta lub para w stosunku do grupy $-CR^3 = CR^4R^5$, przy czym R^1 i R^2 są takie same lub różne i oznaczają niższą grupę alkilową, albo grupa $-NR^1R^2$ oznacza heterocy-

kliczny rodnik zawierający azot, n oznacza liczbę całkowitą 2—6, R^3 i R^4 są takie same lub różne i oznaczają rodniki aryłowe ewentualnie podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, alkoksyłowymi i (albo) jednym lub kilkoma atomami chlorowca, a R^5 oznacza rodnik alkilowy, alkenylový lub aralkilowy, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym grupa $R^1R^2N(CH_2)_nO$ — jest wprowadzona w pozycję meta lub para w stosunku do podstawnika R , R^1 , R^2 i n mają wyżej podane znaczenie, a R oznacza grupę $-CR^3(OH)-CHR^4R^5$ lub $-CHR^3-C(OH)R^4R^5$, przy czym R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się odwodnieniu w obecności kwasowego katalizatora w postaci kwasu nieorganicznego, jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas fosforowy lub kwasu organicznego, takiego jak kwas mrówkowy, przy czym reakcję prowadzi się w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku organicznym, takim jak etanol, w podwyższonej temperaturze, po czym produkt wyosabia się w znany sposób i ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

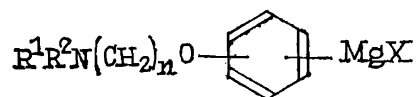
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1. **znamienna tym**, że halogenek aminoalkilowy o wzorze $R^1R^2N(CH_2)_nX$, w tym R^1 , R^2 i n mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, na przykład atom chloru lub bromu, wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze 7, w którym grupa MO — jest wprowadzona w pozycję meta lub para w stosunku do grupy $-CH^3 = -CR^4R^5$, M oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego, na przykład sodu lub potasu, a R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że w przypadku stosowania związku o wzorze 7, w którym M oznacza wodór, reakcję prowadzi się w obecności czynnika wiążącego kwas w postaci węglanu metalu alkalicznego, na przykład węglanu sodowego lub potasowego w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, na przykład w benzenie lub toluenie, w podwyższonej temperaturze.



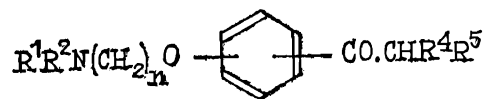
WZÓR 1



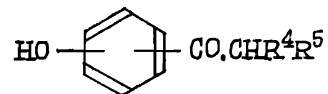
WZÓR 2



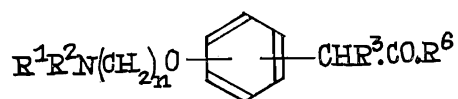
WZÓR 3



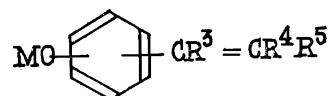
WZÓR 4



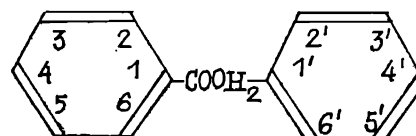
WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7



WZÓR 8