



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 09.10.69 (P. 174132)

Pierwszeństwo: 11.10.68 dla zastrz. nr 1
06.11.68 dla zastrz. nr 2-6
21.08.69 dla zastrz. nr 7
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.73

Opis patentowy opublikowano: 30.08.1977

MKP C07c 63/52
C07c 103/00

Int. Cl.²
C07C 63/592
C07C 103/00

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczowych o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza zestryfikowaną lub zamidowaną grupę karboksylową, R oznacza rodnik 1-cykloalkenylowy, Ph oznacza rodnik o-fenylenowy, lub zwłaszcza rodnik p-fenylenowy, a każdy z podstawników R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, aralkilowy lub aralkenylowy lub R_1 i R_2 razem tworzą rodnik alkilidenowy lub dwuwartościową aryloalifatyczną grupę węglowodorową, oraz ich soli.

Rodniki 1-cykloalkenylowe mogą być niepodstawione albo jedno- lub kilkakrotnie podstawione. Należą do nich te rodniki, które zawierają 4—8, przede wszystkim 5—7, członów w pierścieniu, takie jak ewentualnie jedno- lub wielokrotnie podstawione rodniki 1-cyklobutenylowe lub 1-cyklo-oktenylowe, a zwłaszcza 1-cyklopentenyłowe, 1-cykloheksenylowe lub 1-cykloheptenyłowe. Jako podstawniki stosuje się na przykład alifatyczne rodniki węglowodorowe, zwłaszcza niżej omówione, przede wszystkim niższe rodniki alkilowe, grupy alkoksylowe, alkenyloksylowe, hydroksylowe, keto- i pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędowe grupy aminowe, przy czym jako podstawniki nadają się grupy podane przy omawianiu grup karbamylowych.

Rodniki fenylowe Ph mogą być ewentualnie podstawione jednym, dwoma lub więcej podstawnika-

2

mi, takimi jak rodniki alkilowe, na przykład niższe rodniki alkilowe, zwłaszcza niżej omówione, grupy alkoksy, atomy chlorowca, grupy trójfluorometylowe, aminowe, nitrowe lub hydroksylowe.

Jako jednowartościowe aryloalifatyczne rodniki lub rodniki alkilowe, alkenylowe, alkinyłowe, aryloalkilowe lub aryloalkenylowe stosuje się zwłaszcza takie, w których rodniki alifatyczne są niższe i wykazują na przykład co najwyżej 6 atomów węgla.

Do niższych rodników alkilowych zalicza się na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy lub izopropylowy, albo proste lub rozgałęzione, w dowolnym położeniu związane rodniki butylowe, pentylowe lub heksylowe.

Niższy rodnik alkenylowy stanowi na przykład rodnik alilowy lub metyloalilowy, a niższy rodnik alkinyłowy stanowi przede wszystkim rodnik propargilowy.

Do niższych rodników aryloalkilowych i aryloalkenylowych zaliczają się zwłaszcza niższe rodniki fenyloalkilowe i fenyloalkenylowe.

Jako niższe rodniki fenyloalkilowe występują na przykład rodniki 1- lub 2-fenyloetylowe lub benzylowe, ewentualnie podstawione w pierścieniu fenylowym na przykład przez niższe rodniki alkilowe, grupę alkoksylową, atomy chlorowca, grupy trójfluorometylowe lub przez podobne rodniki.

Niższymi rodnikami fenyloalkenylowymi są na przykład rodniki 1- lub 2-fenyloetylenowe albo

cynamylowe, które mogą być podstawione w pierścieniu fenylowym, na przykład takie jak niższe rodniki fenylo-niskoalkilowe.

Do grup alkoksylowych zalicza się przede wszystkim niższa grupa alkoksylowa, na przykład metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa, izopropoksylowa, butoksylowa lub amyloksylowa, a jako atomy chlorowca w rachubę wchodzi przede wszystkim atomy chloru, fluoru lub bromu.

Estryfikowanymi grupami karboksylowymi są zwłaszcza takie, które zestryfikowano przy pomocy alkoholi alifatycznych, cykloalifatycznych lub aryloalifatycznych. Jako estrotwórcze alkohole stosuje się zwłaszcza niższe alkanole, cykloalkanole lub fenyloalkanole, które mogą zawierać jeszcze dalsze podstawniki na przykład metanol, etanol, propanole, butanole, heksanole, cyklopentanole, cykloheksanole lub podstawione, na przykład jak podano wyżej dla rodników fenylniskoalkilowych, podstawione fenylniskoalkanole, jak alkohole benzylowe lub fenyloetanole.

Podstawnikami alifatycznych alkoholi są zwłaszcza grupy aminowe, przede wszystkim, jak podano niżej dla grup amidowych, podstawione grupy aminowe w pierwszym rzędzie grupy dwuniskoalkiloaminowe, na przykład dwumetyloaminowe lub dwuetyloaminowe albo piperydynowe.

W amidowanych grupach karboksylowych (karbamylowych) atom azotu amidowego może być nie podstawiony, jedno- lub dwupodstawiony, np. zwłaszcza niższymi, np. zawierającymi co najwyżej 8 atomów węgla, rodnikami o charakterze alifatycznym, które mogą być przedzielone heteroatomami, takimi jak atom tlenu, azotu lub siarki i/lub podstawione grupami funkcyjnymi, takimi jak grupy hydroksylowe, aminowe, merkaptolub atomy chlorowca. Do podstawników grupy amidowej zaliczają się na przykład rodniki alkilowe, alkenylowe lub alkilenowe, ewentualnie przedzielone atomami tlenu, siarki lub azotu i/lub podstawione przez grupy funkcyjne, takie jak grupy hydroksylowe, aminowe, merkaptolub przez atomy chlorowca.

Jako podstawniki amidowe są odpowiednie zwłaszcza rodniki alkilowe, takie jak rodniki metylowe, etylowe, n-propylowe, izopropylowe, proste lub rozgałęzione, w dowolnym położeniu związane rodniki butylowe, pentylowe, heksylowe lub heptylowe, niższe rodniki alkenylowe, takie jak rodnik alilowy lub metallilowy, niższe rodniki alkilenowe na przykład butylen-(1,4), pentylen-(1,5), heksylen-(1,6) lub heptylen-(2,6), rodniki cykloalkilowe lub cykloalkilo-alkilowe albo przedzielone wskazanymi heteroatomami odpowiednie rodniki, takie jak na przykład niższe rodniki alkoksylalkilowe, alkilomerkaptoalkilowe lub rodniki mono- albo dwualkiloaminoalkilowe, na przykład rodnik 2-metoksyletylowy, 2-etoksyletylowy, 3-metoksypropylowy, 2-metylmerkaptyletylowy lub grupy dwumetylowe, metyletylowe albo dwuetyloaminoalkilowe, alkilenoaminoalkilowe lub grupy oksaaza lub tiaalkilenoaminoalkilowe, przy czym jako rodnik alkilenowy lub rodnik oksa-, aza- lub tia-alkilenowy w rachubę wchodzi na przykład niżej wymienione rodniki, albo dalej rodniki oksa-, aza- lub tia-alkilenowe, jak 3-oksaa-, 3-aza- lub 3-tiapentylen-(1,5),

3-metylo-, 3-etylo-3-aza-heksylen-(1,6), 3-azaheksylen-(1,6) lub 4-metylo-4-aza-heptylen-(2,6), lub podstawione grupami funkcyjnymi rodniki tego rodzaju, jak rodnik 3-chloro-etylowy lub 3-hydroksyletylo-3-aza-pentylen-(1,5), fenylowy lub fenyloalkilowy, ewentualnie podstawione zwłaszcza w rodniku fenylowym, tak jak podano dla rodników fenylniskoalkilowych.

Grupa aminowa amidowanej grupy karboksylowej (karbamylowej) oznacza zwłaszcza wolną, mono- lub dwuniskoalkilowaną grupę aminową, lub ewentualnie niskoalkilowaną przy atomie węgla grupę piriolidynową, piperydynową, morfolinową, tiomorfolinową, piperazynową, N'-niskoalkilopiperazynową albo N'-(hydroksy-niskoalkilową)-piperazynową grupę, na przykład N'-metylo-piperazynową lub N'-hydroksy-etylo-piperazynową, albo N'-fenylo-piperazynową albo też grupę aminową podstawioną przez grupę hydroksylową lub aminową.

Te nowe związki posiadają cenne własności farmakologiczne, przede wszystkim działanie przeciwbólowe, takie jak działanie uśmierzające wobec receptorów bólowych oraz działanie przeciwzapalne. I tak wykazują one w teście Writhinga na myszy po doustnym zaaplikowaniu dawki 1–200 mg/kg, zwłaszcza 10–200 mg/kg wyraźne działanie uśmierzające wobec receptorów bólowych, względnie w kaolinowym teście odmy na łapce szczura po doustnym zaaplikowaniu dawki 1–200 mg/kg wyraźne działanie przeciwzapalne.

Nowe związki są również cennymi produktami pośrednimi dla otrzymania innych użytecznych substancji, zwłaszcza związków farmakologicznie czynnych.

Nowe związki można na przykład zastosować do otrzymania odpowiednich opisanych już w literaturze związków cykloalkilowych, redukując w znany sposób rodniki 1-cykloalkenylowe do cykloalkilowych np. na drodze katalitycznej redukcji.

Szczególnie należy wymienić związki o ogólnym wzorze 1, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, R₁ i R₂ oznaczają pojedynczo atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, aryloalkilowy, aryloalkenylowy lub razem rodnik alkilidenowy a Ph oznacza rodnik o-fenyłowy lub lub przede wszystkim p-fenyłowy, podstawiony jednym lub kilkoma grupami alkilowymi lub alkoksylowymi, atomami chlorowca lub rodnikiem trójfluorometylowym albo przede wszystkim nie podstawiony.

Szczególnie silnym działaniem przeciwzapalnym i uśmierzającym receptory bólowe charakteryzują się związki o wzorze 1, w którym R oznacza podstawiony niższymi grupami alkoksylowymi i/lub zwłaszcza niższymi grupami alkilowymi albo przede wszystkim nie podstawiony rodnik 1-cykloalkenylowy o 5, 6 lub 7-członach pierścienia, Ph oznacza rodnik p-fenylenowy podstawiony jedną lub kilkoma grupami trójfluorometylowymi, niższymi grupami alkoksylowymi, niższymi alkilowymi i/lub zwłaszcza atomami halogenu albo zwłaszcza nie podstawiony, R₁ i R₂ oznaczają niższe grupy alkilowe lub atomy wodoru a X oznacza grupę -COX', w której X' stanowi niższą grupę alkoksylową, taką jak

metoksylowa lub etoksylowa, albo wolną grupę aminową, mono- lub dwu-niskoalkilo- lub -hydroksy-niskoalkiloaminową albo ewentualnie C-niskoalkilowaną grupę piroolidynową, piperidynową, morfolinową, N'-niskoalkilo-piperazynową, N'-hydroksyniskoalkilopiperazynową lub N'-fenylopipe-razynową.

O szczególnym znaczeniu są związki o wzorze 1, w którym Ph oznacza niepodstawiony rodnik p-fenyłowy, R oznacza ewentualnie niżej zalkilowany rodnik 1-cyklopentyłowy, 1-cykloheksenyłowy lub 1-cykloheptynyłowy, R₁ niższy rodnik alkilowy przede wszystkim metylowy lub atom wodoru, R₂ oznacza atom wodoru, a X oznacza niższą grupę alkoksykarbonyłową, zwłaszcza o co najwyżej 4 atomach węgla, lub wolną grupę karbamyłową.

Nowe związki wytwarza się sposobem według wynalazku, analogicznym do znanych sposobów postępowania.

Korzystnie postępuje się tak, że kwas α -fenylo-tiuszczowy o wzorze 2, w którym R, Ph, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, albo wywodzący się z tego kwasu bezwodnik, halogenek lub azydek kwasowy lub keten poddaje się reakcji z alkoholem, amoniakiem lub aminą wykazującą przy atomie azotu co najmniej jeden atom wodoru, albo wywodzący się z tego kwasu nityl poddaje się reakcji z alkoholem i/lub z wodą.

Hydroliza grupy cyjanowej do zamidowanej grupy karboksylowej następuje w znany sposób, na przykład w obecności mocnej zasady, takiej jak wodorotlenek metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenek sodowy lub potasowy, albo w obecności mocnego kwasu, na przykład kwasu mineralnego, takiego jak kwas solny.

Alkoholiza grupy cyjanowej do zestryfikowanej grupy karboksylowej zachodzi w znany sposób, na przykład na drodze reakcji z odpowiednim alkoholem, na przykład w obecności kwasu mineralnego, takiego jak kwas siarkowy, korzystnie w obecności chlorku amonowego.

Reakcja wykazującej grupę keto, funkcyjnie przekształconej grupy karboksylowej, takiej jak ugrupowanie halogenku kwasowego, takiego jak chlorek kwasowy, ugrupowanie bezwodnika kwasowego, azydku kwasowego lub ketenu, z alkoholem, amoniakiem lub aminą wykazującą przy atomie azotu co najmniej jeden atom wodoru, taką jak hydrazyna lub hydroksyloamina, prowadząca do zestryfikowanej lub zamidowanej grupy karboksylowej, zachodzi w znany sposób, w razie potrzeby w obecności środków wiążących kwas, takich jak zasady nieorganiczne lub organiczne, lub ewentualnie w obecności katalizatorów i/lub utleniaczy, ewentualnie w kwaśnym lub obojętnym środowisku.

Wolne kwasy karboksylowe można w znany sposób poddawać reakcji z amoniakiem lub aminami wykazującymi przy atomie azotu co najmniej jeden atom wodoru, ewentualnie wobec dehydratacji przejściowo powstałej soli amoniowej, albo z odpowiednim alkoholem, korzystnie w obecności kwasu, takiego jak kwas mineralny, na przykład siarkowy lub solny, albo w obecności środka wią-

żącego wodę, jak dwucykloheksylokarbodiimid.

Wolne grupy karboksylowe można także przekształcić na przykład w znany sposób w ugrupowanie halogenków kwasowych lub bezwodników kwasowych, na przykład za pomocą reakcji z halogenkami fosforu lub siarki, takimi jak chlorek tionylu, pięciochlorek fosforu lub trójbromek fosforu, albo z halogenkami kwasowymi, takimi jak ester kwasu chloromrówkowego. Grupy bezwodników kwasowych lub chlorków kwasowych można w znany sposób, na drodze reakcji z odpowiednimi alkoholami, ewentualnie w obecności środków wiążących kwasy, takich jak organiczne lub nieorganiczne zasady lub amoniak, przeprowadzić w estyfikowane grupy karboksylowe względnie karbamyłowe.

W otrzymanych związkach można w zakresie produktu końcowego wprowadzać, przekształcać lub odszczepiać podstawniki.

I tak na przykład w otrzymanych związkach można podstawnik X wzajemnie przekształcać jeden w drugi.

Zestryfikowane grupy karboksylowe można w znany sposób przekształcać w grupy karbamyłowe, np. na drodze reakcji z amoniakiem lub z aminami, wykazującymi przy atomie azotu co najmniej jeden atom wodoru, i ewentualnie dehydratacji przejściowo utworzonej soli amoniowej.

W otrzymanych związkach, które przy rodniku aromatycznym zawierają wolne grupy hydroksylo- we, można te grupy zetyfikować. Eteryfikacja ta zachodzi w znany sposób, np. na drodze reakcji z reaktywnym estrem alkanolu, korzystnie w obecności mocnej zasady. W otrzymanych związkach, które przy rodniku aromatycznym zawierają grupy nitrowe, można te grupy redukować do grup aminowych, np. za pomocą żelaza i kwasu solnego.

Zależnie od warunków sposobu i substancji wyjściowej otrzymuje się solotwórcze produkty końcowe tworzące sole ewentualnie w postaci wolnej lub w postaci ich soli, które w zwykły sposób można przekształcać wzajemnie jedna w drugą lub w inne sole. Tak otrzymuje się kwaśne produkty końcowe, to znaczy takie, w którym znajduje się wolna grupa karboksylowa, w postaci wolnej lub w postaci ich soli z zasadami. Otrzymane wolne związki kwaśne można w zwykły sposób na przykład na drodze reakcji z odpowiednimi środkami zasadowymi, przeprowadzić w sole z zasadami, zwłaszcza w farmakologicznie dopuszczalne sole z zasadami, na przykład w sole z organicznymi aminami, lub w sole z metalami.

Jako sole metaliczne wchodzi w rachubę zwłaszcza sole metali alkalicznych lub ziem alkalicznych, takie jak sole sodowe, potasowe, magnezowe lub wapniowe. Z tych soli można uwolnić kwasy w znany sposób, na przykład na drodze reakcji ze środkami kwaśnymi. Produkty końcowe o charakterze zasadowym można również otrzymać w postaci wolnej lub w postaci ich soli. Sole zasadowych produktów końcowych można przeprowadzać w znany sposób, na przykład przy pomocy alkaliów lub wymieniaczy jonowych, w wolne zasady.

Z tych ostatnich można uzyskać sole na drodze reakcji z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami, zwłaszcza takimi, które nadają się do otrzymania farmakologicznie dopuszczalnych soli, na przykład takimi jak kwasy chlorowcowodorowe, siarkowe, fosforowe, azotowy, nadtlenowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne karboksylowe lub sulfonowe, jak mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub pirogronowy: fenylooctowy, benzoesowy, p-amino-benzoesowy, antranilowy, b-hydroksybenzoesowy, p-salicylowy lub p-aminosalicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy; halogenobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy; metionina lub tryptofan, lizyna lub arginina.

Sole mogą być również stosowane do oczyszczania nowych związków, na przykład za pomocą przeprowadzenia wolnych związków w ich sole, wyodrębnienie soli i ponowne przeprowadzenie soli w wolne związki. Ze względu na ścisłą zależność między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci ich soli w niniejszym opisie określenie wolny związek obejmuje również odpowiednie sole tego związku.

Zależnie od zastosowanych produktów wyjściowych jak i drogi postępowania sposobem według wynalazku, oraz ilości asymetrycznych atomów węgla, można wytworzyć nowe związki w postaci enancjomerów, racematów lub mieszanin izomerów (np. mieszaniny racematów).

Otrzymane mieszaniny izomerów (racematów) można rozdzielić na podstawie różnic fizyczno-chemicznych ich składników w znany sposób na oba stereoizomeryczne (diastereoizomeryczne) czyste izomery (na przykład racematy), na przykład za pomocą chromatografii i/lub frakcjonowanej krystalizacji.

Otrzymane racematy można rozszczepić według znanych metod, na przykład przez krystalizację z rozpuszczalnika optycznie czynnego, za pomocą mikroorganizmów, lub na drodze reakcji wolnego kwasu karboksylowego z optycznie czynną zasadą, zdolną do tworzenia z związkiem racemicznych soli i rozdzielenia w ten sposób otrzymanych soli, na przykład na podstawie ich różnych rozpuszczalności, na diastereoizomery, z których można uwolnić antypody na drodze działania odpowiednich środków. Szczególnie stosowną zasadą optycznie czynną jest na przykład D- lub L-cynchonina. Korzystne jest wyodrębnienie aktywniejszego z obu antypodów.

Otrzymane racematy zasadowych związków rozszczepić można także na drodze reakcji z optycznie czynnym kwasem tworzącym sole ze związkiem racemicznym i rozdzielania w ten sposób otrzymanych soli, na przykład na podstawie ich różnych rozpuszczalności, na diastereoizomery, z których uwolnić można antypody, działając odpowiednimi środkami. Szczególnie stosowanymi optycznie czynnymi kwasami są na przykład postacie -D lub L-kwasu winowego, o-toluenowinowego, jabłkowe-

go, migdałowego, kamforosulfonowego lub kwasu chinowego.

Wynalazek dotyczy również tych postaci postępowania, w których jako substrat stosuje się związek otrzymany jako produkt pośredni na jakimkolwiek etapie procesu i przeprowadza brakujące etapy sposobu, albo przerywa się postępowanie na jakimkolwiek etapie, albo wytwarza się substancję wyjściową w warunkach reakcji, albo składnik reakcji wprowadza się ewentualnie w postaci jego soli.

I tak nowe związki można również otrzymać poddając reakcji zamiast ketonu kwasu o wzorze 2 odpowiedni dwuazoketon, na przykład reakcji Arndta-Eistert'a z alkoholem, amoniakiem, pierwszo- lub drugorzędowymi aminami. Tworzą się przy tym pośrednie ketony wywodzące z kwasów o wzorze 2, które następnie reagują w omówiony sposób. Korzystnie poddaje się reakcji dwuazoketon o wzorze 3, w którym R i Ph mają wyżej podane znaczenie, w obecności katalizatora, takiego jak katalizator metaliczny, a zwłaszcza koloidalne srebro, i w podwyższonej temperaturze, w roztworze alkoholowym lub w środowisku amoniakalnym (lub amino-zasadowym).

W sposobie według wynalazku celowo stosuje się takie substraty, które prowadzą do otrzymania wyżej omówionych grup produktów końcowych, zwłaszcza do otrzymania specjalnie korzystnych produktów końcowych.

Produkty wyjściowe są albo znane albo jeżeli są nowe, to mogą być otrzymane znanymi sposobami.

Stosowane jako substrat nitryle o wzorze 4, można otrzymać na przykład ze związku o wzorze 5, w którym Hal oznacza atom chlorowca, taki jak chloru, bromu, na drodze przeprowadzenia tego związku w odpowiedni ketal, względnie acetal, na przykład etylenoketal, a następnie przeprowadzenia otrzymanego związku w odpowiedni odczynnik Crignarda, i poddania reakcji tego odczynnika z odpowiednim cykloalkanem. W tak otrzymanym związku 1-hydroksycykloalkilowym odszepcza się grupę hydroksylową, korzystnie w obecności kwasu, wobec utworzenia podwójnego wiązania I, 2 i w tak otrzymanym związku o wzorze 6 redukuje się grupę keto w znany sposób do grupy hydroksylowej.

Grupę hydroksylową przekształca się następnie w znany sposób, na przykład na drodze reakcji z halogenkami fosforu lub siarki, takimi jak tlenochlorek fosforu lub chlorek tionylu lub z podobnymi bromkami, w odpowiedni atom chlorowca, który następnie można na drodze reakcji z solą kwasu cyjanowodorowego, taką jak cyjanek sodu, przeprowadzić w grupę cyjanową. Związki w których R₂ ma inne znaczenie niż atom wodoru, można otrzymać wprowadzając rodnik R₂ na przykład do nitrylu, na przykład w podobny sposób, jak opisano wyżej dla estrów i amidów poprzez α-sól metalu i reakcję z reaktywnym estrem odpowiedniego alkoholu.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają je w postaci wodnej lub ewentualnie w postaci ich soli, zwłaszcza dopuszczalnych far-

makologicznie soli metali alkalicznych, w mieszaninie na przykład z nadającym się do stosowania dojelitowego i pozajelitowego lub miejscowego, nośnikiem organicznym lub nieorganicznym, stałym lub ciekłym. W celu otrzymania takich preparatów stosuje się takie nośniki, które nie reagują z nowymi związkami, jak na przykład woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikole propylenowe, wazelina lub inne znane nośniki leków.

Preparaty farmaceutyczne mogą być na przykład w postaci tabletek, drażetek-kapsulek, czopków, kremów, maści albo w postaci płynnej, jako roztwór, na przykład eliksir lub syrop, suspensji lub emulsji. W danym przypadku są one sterylizowane i/lub zawierają substancje pomocnicze, środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, pośredniczące w rozpuszczaniu lub sole dla zmiany ciśnienia osmotycznego albo substancje buforowe. Mogą też zawierać inne lecznicze cenne substancje. Preparaty farmaceutyczne sporządza się znanymi sposobami.

I tak np. tabletką, zawierającą 20 mg soli sodowej kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowego, wykazuje następujący skład:

Substancja czynna	20,0 mg
Skrobia pszeniczna	45,0 mg
Laktoza	60,0 mg
Koloidalny kwas krzemowy	5,0 mg
Talk	9,0 mg
Stearynian magnezu	1,0 mg
Razem	140,0 mg

Tabletki sporządza się w następujący sposób. Substancję czynną miesza się z częścią skrobi pszenicznej, laktozą i koloidalnym kwasem krzemowym a mieszaninę przeciera się przez sito. Drugą część skrobi pszenicznej miesza się z pięciokrotną ilością wody na łaźni wodnej sporządzając kłajster, a sproszkowaną mieszaninę zagniata z kłajstrem aż do otrzymania słabo plastycznej masy. Masę tę przetłacza się przez sito o 3 mm wielkości oczek, suszy, a suchy granulat przeciera się przez sito. Następnie dodaje się pozostałą ilość skrobi pszenicznej, talk i stearynian magnezu a z otrzymanej mieszaniny wytłacza się tabletki o ciężarze 140 mg.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku. W przykładach tych temperaturę wyrażono w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do oziębionego do temperatury 10° roztworu 10 ml pirydyny w 25 ml etanolu wkrapla się 7 g chlorku kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowego i mieszaninę reakcyjną pozostawia w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, następnie odparowuje pod obniżonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w eterze, płucze wodą, 2n kwasem solnym, nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodu i jeszcze raz wodą. Ekstrakty eterowe wysuszone siarczanem sodu i odparowane destyluje się pod wysoką próżnią, otrzymując ester etylowy kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowego o wzorze 7 w posta-

ci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 130—140° (0,1 mm Hg).

Stosowany jako substancja wyjściowa chlorek kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowy można otrzymać w następujący sposób:

Roztwór 17 g kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowego w 100 ml absolutnego benzenu zadaje się 8 ml chlorku tionylu i ogrzewa w ciągu godziny w temperaturze 80—90°, po czym odparowuje w próżni i pozostałość rozpuszcza w trzech 50 ml porcjach absolutnego benzenu, odparowuje je za każdym razem pod obniżonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się chlorek kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowego, który można bezpośrednio stosować do wytwarzania wyżej opisanego estru.

Przykład II. Do roztworu 7 g chlorku kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowego w 100 ml absolutnego benzenu mieszając wprowadza się w temperaturze pokojowej gazowy amoniak aż do nasycenia. Po tym odparowuje do suchości, zadaje 100 ml wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Stała pozostałość po odparowaniu ekstraktu w chlorku metylenowym przekrystalizowuje się z eteru naftowego-octanu etylu otrzymując amid kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowego o wzorze 8 w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 155—157°.

Przykład III. Ciekły roztwór 3 g soli sodowej kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowego w 50 ml etanolu i 20 ml dwumetyloformamidu zadaje się 3 g chlorku β -dwumetyloamino-etylu i pozostawia w ciągu 3 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, alkalizując pozostałość amoniakiem i ekstrahuje eterem. Pozostałość eterową rozpuszcza się w małej ilości etanolu, zadaje etanolem roztworem kwasu solnego i eterem, otrzymując chlorowodorek estru β -dwumetyloaminoetylowego kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowego o wzorze 9 w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 132—134°.

Przykład IV. Do roztworu 6 g β -dwumetyloaminoetyloaminy w 40 ml toluenu w temperaturze pokojowej wkrapla się mieszając, roztwór 6 g α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowego chlorku w 10 ml toluenu, miesza jeszcze w ciągu 2 godzin, a następnie ekstrahuje 2n roztworem kwasu solnego, płucze kwaśny roztwór wodny octanem etylu i alkalizuje 4n roztworem wodorotlenku sodu, ekstrahuje octanem etylu, płucze wodą, suszy siarczanem sodu i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Stałą pozostałość przekrystalizowuje z chlorku metylenu — eteru naftowego, otrzymując amid kwasu N-(β -dwumetyloamino-etylo)- α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowego o wzorze 10 w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 77—78°. Chlorowodorek topi się w temperaturze 123—126°.

Przykład V. Roztwór 23 g nitrylu kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-masłowego i 10 g wodorotlenku potasowego w 200 ml etanolu i 80 ml wody utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 36 godzin. Po odparowaniu etanolu mieszaninę zadaje się 100 ml wo-

dy, przy czym wytrąca się osad, który po odsączeniu przekształca się z eteru-eteru naftowego, otrzymując amid kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-masłowego o wzorze 11 w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 148—149°.

Stosowany jako związek wyjściowy nityl kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-masłowego można otrzymać w następujący sposób.

Roztwór 119 g p-bromopropiofenonu i 100 g glikolu etylenowego w 1000 ml benzenu zadaje się 1 ml stężonego kwasu siarkowego i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin, oddzielając tworzącą się wodę. Nadmiar glikolu etylenowego oddziela się w oddzielnym, a roztwór benzenowy przemywa roztworem sody i wodą. Po wysuszeniu roztworu benzenowego nad siarczanem sodowym odparowuje się go pod obniżonym ciśnieniem do stałej wagi. Oleistą pozostałość stanowi czysty 2-(p-bromofenylo)-2-etylo-1,3-dioksolan, który w widmie w podczerwieni nie wykazuje już pasm karbonylowych.

Do energicznie mieszanej zawiesiny 5,3 g opiłków magnezu przemytych chloroformem i aktywowanych jodem w 150 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się w temperaturze 65° roztwór 51,4 g 2-(p-bromofenylo)-2-etylo-1,3-dioksolanu w 100 ml absolutnego czterowodorofuranu. Wkraplanie reguluje się tak, aby po rozpoczęciu reakcji temperatura nie przekroczyła 65°. Na zakończenie dodaje się jeszcze 50 ml absolutnego czterowodorofuranu i ogrzewa w ciągu 1 godziny w temperaturze 70°. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury 20°, wkrapla, mieszając, 20 g cykloheksanonu i miesza jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze 35—40°, po czym odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem na wyparce rotacyjnej, traktuje lodem i nasyconym roztworem chlorku amonowego i ekstrahuje eterem.

Wyciągi eterowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Po przekształceniu stałej pozostałości z eteru-eteru naftowego otrzymuje się 2-[p-(1-hydroksy-cykloheksenylo)-fenylo]-2-etylo-1,3-dioksolan w postaci bezbarwnego krystalicznego związku o temperaturze topnienia 92—93°.

Roztwór 25 g tego związku w 200 ml lodowatego kwasu octowego, 12 ml stężonego kwasu solnego i 20 ml wody ogrzewa się w temperaturze 60—70° w ciągu 1,5 godziny. Po ochłodzeniu traktuje się 250 ml wody, przy czym wytrąca się białe osady. Sączy się, przemywa wodą, roztwarza kryształy w chlorku metylenu i suszy nad siarczanem sodowym. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu pod obniżonym ciśnieniem krystalizuje się z eteru naftowego, otrzymując p-(1-cykloheksenylo)-propiofenon w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 78—79°.

Roztwór 25 g tego ketonu w 50 ml metanolu wkrapla się, mieszając, do ochłodzonego do temperatury 0° roztworu 5 g borowodoru sodowego w 300 ml metanolu i 40 ml wody. Roztwór pozostawia się na okres 16 godzin w temperaturze pokojowej, odparowuje do połowy i zadaje 100 ml wody. Następnie ekstrahuje się chlorkiem metyle-

nu, wyciągi w chlorku metylenu przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleista pozostałość krzepnie stojąc, przy czym otrzymuje się 1-hydroksy-1-[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propan o temperaturze topnienia 46—47°.

20 g tego hydroksyzwiązku rozpuszcza się w 200 ml benzenu, zadaje 10 ml chlorku tionylu i pozostawia w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, otrzymany 1-chloro-1-[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propan rozpuszcza się w 100 ml sulfotlenku dwumetylowego, a otrzymany roztwór wprowadza do zawiesiny 10 g cyjanku sodowego w 100 ml sulfotlenku dwumetylowego, po czym mieszaninę ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 60°. Po ochłodzeniu traktuje się wodą i ekstrahuje dwukrotnie porcjami po 500 ml mieszaniny eteru i octanu etylu w stosunku 1:1. Wyciągi organiczne suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując surowy nityl kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-masłowego w postaci lekko brunatnego oleju.

Przykład VI. Roztwór 20 g kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego w 150 ml absolutnego metanolu zadaje się 8 ml stężonego kwasu siarkowego i w ciągu 2 godzin utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem na wyparce rotacyjnej, traktuje lodem i wodą, ostrożnie alkalizuje nasyconym roztworem węgla sodowego i ekstrahuje eterem. Wyciągi eterowe suszy się nad siarczanem sodowym, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i destyluje w wysokiej próżni, otrzymując ester metylowy kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o wzorze 12 o temperaturze wrzenia 140—145°/0,1 mm Hg.

W analogiczny sposób otrzymuje się również ester butylowy kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze wrzenia około 140°/0,01 mm Hg, ester III-rzęd. butylowy kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze wrzenia 160—163°/0,06 mm Hg oraz ester metylowy kwasu α -[p-(6-keto-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze wrzenia 130—135°/0,005 mm Hg.

Przykład VII. Do roztworu 50 g stężonego kwasu siarkowego w 50 ml metanolu dodaje się roztwór 10 g α -[p-(1-cyklopentenylo)-fenylo]-propionitrylu w 50 ml metanolu i mieszając ogrzewa w ciągu 10 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie całość chłodzi się do temperatury pokojowej i roztwór reakcyjny wylewa się na 500 g lodu. Całość miesza się w ciągu 20 minut w temperaturze 10° i mieszaninę reakcyjną rozdziela się trzykrotnie w warstwach po 300 ml wody i 100 ml chlorku metylenu. Warstwy organiczne przemywa się do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość po odparowaniu chromatografuje się na 200 g żelu krzemionkowego za pomocą chlorku metylenu jako eluenta, otrzymując α -[p-(1-cyklopentenylo)-fenylo]-propian metylowy o wzorze 13 w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 132—141° pod ciśnieniem 0,1 mm Hg.

Analogicznie z 11 g α -[p-(1-cyklooktenylo)-fenylo]-propionitrylu wytwarza się α -[p-(1-cyklooktenylo)-fenylo]-propionian metylowy o wzorze 14 w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 136–140° pod ciśnieniem 0,2 mm Hg.

Przykład VIII. Do roztworu 21,2 g 1,2-0-izopropylideno-gliceryny w 70 ml absolutnej pirydyny wkrapla się mieszając, w temperaturze 5° roztwór 40 g chlorku kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego w 30 ml absolutnego benzenu i pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem na wyparce rotacyjnej, pozostałość zadaje lodem, ekstrahuje eterem i fazę eterową przemywa kolejno trzykrotnie porcjami po 100 ml 2n kwasu solnego, dwukrotnie porcjami po 100 ml wody i jeden raz 100 ml nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego, po czym suszy się nad siarczanem sodowym, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i destyluje w wysokiej próżni, otrzymując ester 1,2-0-izopropylideno-3-glicerynowy kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o wzorze 15 w postaci oleju o temperaturze wrzenia 170–175°/0,01 mm Hg.

W analogiczny sposób otrzymuje się α -[p-(cykloheksenylo)-fenylo]-propionian 1-gliceryny o temperaturze wrzenia 150°/0,04 mm Hg i o temperaturze topnienia 50–52°.

Przykład IX. Analogicznie jak w przykładach I–VIII i X–XV wytwarza się następujące związki:

α -[p-(6-keto-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionian metylowy, α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionian IIIr.-butylowy o temperaturze wrzenia 160–165° pod ciśnieniem 0,06 mm Hg, α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionian butylowy o temperaturze wrzenia 139–142° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg, oraz α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-izomaślan metylowy o temperaturze wrzenia 150–155° pod ciśnieniem 0,05 mm Hg.

Przykład X. Roztwór 5 g p-(1-cykloheksenylo)-fenylo-acetonitrylu w 100 ml absolutnego etanolu chłodzi się do temperatury –10°. Mieszając wprowadza się w ciągu 1 godziny suchy gazowy chlorowodór i pozostawia na okres 16 godzin. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem na wyparce rotacyjnej do objętości 30 ml, wlewa czerwony alkoholowy roztwór do 100 ml nasyconego roztworu węglanu sodowego, zawierającego 100 g lodu i ekstrahuje dwukrotnie porcjami po 150 ml eteru. Roztwór eterowy przemywa się nasyconym roztworem soli kuchennej, po czym ekstrahuje się 100 ml lodowato zimnego 2n roztworu H_2SO_4 . Ekstrakt w kwasie siarkowym ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 30 minut w temperaturze 60°, przy czym wydziela się bezbarwny olej. Wytrząsa się z eterem, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, otrzymując ester etylowy kwasu p-(1-cykloheksenylo)-fenylo-octowego o wzorze 16 w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 130–135°/0,5 mm Hg.

Stosowany jako substancja wyjściowa p-(1-cyklo-

heksenylo)-fenylo-acetonitryl można wytworzyć w następujący sposób.

Roztwór 7 g bromku p-(1-cykloheksenylo)-fenylo-owego w 100 ml absolutnego eteru zadaje się, mieszając, w atmosferze azotu w temperaturze 5° 50 ml roztworu 4,3 g n-butyloitu w absolutnym eterze. Pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej, miesza w ciągu 30 minut w temperaturze 30°, chłodzi następnie do temperatury 20° i wkrapla roztwór 4 g N-metylo-N-formyloaniliny w 50 ml absolutnego eteru, przy czym temperatura wewnętrzna wzrasta do 30°. Mieszaninę pozostawia się do przereagowania w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, po czym wylewa do 100 ml lodowato zimnego 2n kwasu solnego i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, otrzymując p-(1-cykloheksenylo)-benzaldehyd o temperaturze wrzenia 110–120°/0,2 mm Hg.

Do ochłodzonego do temperatury 0° roztworu 5 g tego aldehydu w 30 ml metanolu i 10 ml wody wprowadza się, mieszając, 1 g borowodoru sodowego. Miesza się jeszcze w ciągu 15 minut w temperaturze 5°, zadaje 150 ml wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Pozostałość z chlorku metylenu destyluje się w wysokiej próżni, otrzymując stały alkohol p-(1-cykloheksenylo)-benzylowy o temperaturze wrzenia 120–125°/0,1 mm Hg, który po przekrystalizowaniu z eteru-eteru naftowego topnieje w temperaturze 70–71°.

Roztwór 4 g tego alkoholu w 50 ml toluenu traktuje się 1 ml chlorku tionylu i ogrzewa w ciągu 10 minut w temperaturze 80°. Następnie odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, roztwarza oleisty chlorek p-(1-cykloheksenylo)-benzylowy w 30 ml sulfotlenku dwumetylowego i wprowadza do temperatury 50° i mieszanej zawiesiny 2 g sproszkowanego suchego cyjanku sodowego w 50 ml sulfotlenku dwumetylowego, po czym pozostawia do przereagowania na okres 2 godzin w temperaturze 70°, wylewa do 150 ml wody, ekstrahuje eterem, a pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Otrzymuje się stały p-(1-cykloheksenylo)-fenylo-acetonitryl o temperaturze wrzenia 145°/0,15 mm Hg, który po przekrystalizowaniu z eteru naftowego topnieje w temperaturze 71–73°.

Opisany w tym przykładzie jako produkt pośredni (p-(1-cykloheksenylo)-benzaldehyd można wytworzyć w następujący sposób.

Do energicznie mieszanej zawiesiny 2,65 g opióków magnezu, przemytych chloroformem i aktywowanych jodem, w 100 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się w temperaturze 60° roztwór 22,9 g 2-(p-bromofenylo)-1,3-dioksolanu w 100 ml czterowodorofuranu. Wkraplanie reguluje się tak, aby po rozpoczęciu reakcji temperatura nie przekraczała 60°. Na zakończenie ogrzewa się jeszcze w ciągu 60 minut, chłodzi do temperatury 30° i wkrapla, mieszając, 11 g cykloheksanonu. Ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 50°, po czym mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem na wyparce rotacyjnej, a pozostałość traktuje lodem i nasyconym wodnym roz-

tworem chlorku amonu. Ekstrahuje się eterem, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, otrzymując 2-[p-(1-hydroksy-cykloheksylo)-fenylo]-1,3-dioksolan o temperaturze wrzenia 160—170°/0,05 mm Hg, który została się stojąc i po przekrystalizowaniu z eteru-eteru naftowego topnieje w temperaturze 95—97°.

Roztwór 10 g tego związku w 30 ml lodowatego kwasu octowego traktuje się 3 ml stężonego kwasu solnego i 5 ml wody i ogrzewa w ciągu 1 godziny w atmosferze azotu w temperaturze 100°. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej zadaje się lodem i ekstrahuje eterem. Wyciągi eterowe przemywa się nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Z pozostałości po destylacji w wysokiej próżni otrzymuje się p-(1-cykloheksenylo)-benzaldehyd o temperaturze wrzenia 110—120°/0,2 mm Hg.

Przykład XI. Roztwór 5 g nitrilu kwasu α -[3-chloro-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego i 5 g wodorotlenku sodowego w 200 ml etanolu i 50 ml wody utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Po odparowaniu etanolu pod obniżonym ciśnieniem wodną pozostałość ekstrahuje się eterem. Fazę eterową suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem, a otrzymaną stałą pozostałość przekrystalizowuje z eteru-eteru naftowego, otrzymując amid kwasu α -[3-chloro-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o wzorze 17 w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 125—126°.

Stosowany jako związek wyjściowy nitril kwasu α -[3-chloro-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego otrzymuje się w następujący sposób.

Mieszaninę 19,8 g 4-bromo-3-chloro-acetofenonu, 18,5 g glikolu etylenowego, 500 ml toluenu i 0,2 ml stężonego kwasu siarkowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin w aparaturze zaopatrzonej w oddzielacz wody, przy czym okresowo należy usuwać wytwarzaną wodę. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej roztwór toluenowy wytrząsa się z nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, otrzymując 2-(4-bromo-3-chloro-fenylo)-2-metylo-1,2-dioksolan o temperaturze wrzenia 85—93°/0,03 mm Hg w postaci lekko żółtego oleju.

Do ochłodzonego do temperatury —70° roztworu 27,7 g 2-(4-bromo-3-chloro-fenylo)-2-metylo-1,3-dioksolanu w 500 ml absolutnego eteru wkrapla się, mieszając, w atmosferze azotu w ciągu 60 minut 65 ml 1,5n eterowego roztworu butylolitu. Po upływie 30 minut reagowania w temperaturze —70°, wkrapla się w ciągu 15 minut 9,8 g cykloheksanonu. Roztwór doprowadza się do temperatury pokojowej i jeszcze miesza w ciągu 30 minut w temperaturze 30°. Następnie traktuje się lodem i nasyconym roztworem chlorku amonowego i przemywa warstwę eterową lodowatą zimnym 2n kwasem solnym. Wyciąg eterowy suszy się nad

siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym poddaje destylacji frakcjonowanej w wysokiej próżni. Frakcja destylująca w zakresie temperatury 190—210°/0,1 mm Hg stanowi surowy 2-[3-chloro-4-(1-hydroksy-1-cykloheksylo)-fenylo]-2-metylo-1,3-dioksolan.

9 g tego związku utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 150 ml lodowatego kwasu octowego i 50 ml stężonego kwasu solnego w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej rozcieńcza się 200 ml wody i ekstrahuje eterem. Wyciągi eterowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej w wysokiej próżni. Frakcja destylująca w temperaturze 140—145°/0,1 mm Hg stanowi 3-chloro-4-(1-cykloheksenylo)-acetofenon.

Do ochłodzonego do temperatury 0° roztworu 1 g borowodoru sodowego w 100 ml metanolu i 20 ml wody wprowadza się porcjami, mieszając, 7 g 3-chloro-4-(1-cykloheksenylo)-acetofenonu. Miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze 10°, zadaje lodem i wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Przemyte wodą i wysuszone nad siarczanem sodowym wyciągi w chlorku metylenu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość stanowi 1-hydroksy-1-[3-chloro-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-etan.

Roztwór 7 g tego hydrozwiązku w 150 ml absolutnego benzenu zadaje się 2 ml chlorku tionylu i w ciągu 5 minut utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Pozostawia się jeszcze na okres 2 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość stanowi 1-chloro-1-[3-chloro-4-(cykloheksenylo)-fenylo]-etan.

Roztwór 8 g tego związku w 20 ml sulfotlenku dwumetylowego wkrapla się, mieszając, do ogrzanej do temperatury 70° zawiesiny 2 g cyanku sodowego w 30 ml sulfotlenku dwumetylowego. Pozostawia się na okres 30 minut w temperaturze 110° do przereagowania, wylewa mieszaninę do 300 ml wody z lodem i ekstrahuje eterem. Wyciągi eterowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Po odparowaniu otrzymuje się surowy nitril kwasu α -[3-chloro-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego, który można bezpośrednio stosować w wyżej opisanej reakcji hydrolizy.

Przykład XII. 14 g metyloaminy wprowadza się do 24,4 g estru metylowego kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego w 100 ml absolutnego etanolu, ogrzewa w autoklawie w ciągu 30 godzin w temperaturze 140°. Następnie odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem do sucha, pozostałość rozpuszcza w 200 ml chlorku metylenu i ekstrahuje 100 ml 1n kwasu solnego. Fazę organiczną przemywa się wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się metyloamid kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o wzorze 18, który krystalizuje z metanolu — wody w postaci płytek w rodzaju miłki o temperaturze topnienia 118—120°.

Przykład XIII. Roztwór 18 g chlorku kwasu α -[4-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowego (wytworzonego z odpowiedniego kwasu i chlorku tionylu) w 70 ml chlorku metylenu wkrapla się powoli w temperaturze 5°, mieszając, do roztworu 7,3 g trójetiloaminy i 8 g 2-amino-2-metylo-propanolu w 70 ml chlorku metylenu, po czym miesza się dalej w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną rozdziela się pomiędzy wodę i chlorek metylenu. Fazę organiczną przemywa się 1n kwasem solnym, nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu z eteru-eteru naftowego otrzymuje się hydroksy-III-rzęd.-butylo-amid kwasu α -[4-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-propionowego o wzorze 19 o temperaturze topnienia 147–149°.

Przykład XIV. Do 17 g α -[4-(1-cykloheksenyl)-3-metoksy-fenyl]-propionitrylu w 300 ml etynolu wprowadza się 9 g wodorotlenku potasu w 100 ml wody i utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Następnie odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 500 ml wody i ekstrahuje trzykrotnie porcjami po 150 ml eteru (X). Fazę eterową wymywa się do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Po krystalizacji z eteru-eteru naftowego otrzymuje się amid kwasu α -[4-(1-cykloheksenyl)-3-metoksy-fenyl]-propionowego o wzorze 20 o temperaturze topnienia 128–130°.

Stosowany jako związek wyjściowy α -[4-(1-cykloheksenyl)-3-metoksyfenyl]-propionitryl można otrzymać w następujący sposób.

70 g kwasu 3-metoksy-4-bromo-benzoesowego (Beilstein, 10, II, 83) w 1 litrze benzenu traktuje się 300 ml chlorku tionylu i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin bez dostępu wody, po czym roztwór odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Po obróbce węglem aktywnym (Norit) i krystalizacji z eteru otrzymuje się chlorek kwasu 3-metoksy-4-bromo-benzoesowego o temperaturze topnienia 88–90°.

Do 16 g opiłków magnezowych aktywowanych jodem w 400 ml absolutnego eteru wprowadza się strumień bromku metylu aż do całkowitego rozpuszczenia magnezu. Strumień gazu reguluje się tak, aby roztwór eterowy miernie wrzał. Następnie chłodzi się do temperatury 20° i chłodząc zadaje porcjami 60 g suchego chlorku kadmu, po czym utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Otrzymaną mieszaninę wprowadza się powoli, mieszając i chłodząc, do 75 g chlorku kwasu 3-metoksy-4-bromo-benzoesowego w 250 ml absolutnego benzenu tak, aby temperatura nie przekroczyła 28°. Następnie miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 30°, po czym mieszaninę wylewa na 1 kg lodu, zakwasza 150 ml stężonego kwasu solnego i ekstrahuje 1 litrem eteru. Fazę eterową przemywa się 2 razy 200 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego, przemywa od odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodo-

wym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany surowy 3-metoksy-4-bromo-acetofenon przerabia się bezpośrednio dalej.

60 g surowego 3-metoksy-4-bromo-acetofenonu, 57 g glikolu etylenowego, 900 ml benzenu i 1 ml stężonego kwasu siarkowego utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin wobec oddzielacza wody. Następnie chłodzi się do temperatury pokojowej i ekstrahuje roztwór 2 razy 200 ml 2n roztworu węgla sodowego. Fazę organiczną przemywa się do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu z eteru naftowego otrzymuje się dwutlenek 3-metoksy-4-bromo-acetofenonu-etylenu o temperaturze topnienia 62–65° (po dwukrotnym przekrystalizowaniu 65–67°).

Do 3,8 g opiłków magnezu aktywowanych jodem dodaje się 20 ml absolutnego czterowodorofuranu i powoli wkrapla, mieszając, 37 g powyższego dwuoksyketalu rozpuszczonego w 200 ml absolutnego czterowodorofuranu tak, aby temperatura nie przekroczyła 40°. Po zakończeniu dodawania miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 50°. Następnie chłodzi się do temperatury pokojowej i chłodząc lodem wkrapla 13,5 g cykloheksanonu, po czym ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 40°. Następnie usuwa się rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość zadaje 500 g lodu i 50 ml nasyconego roztworu chlorku amonowego i ekstrahuje mieszaninę trzykrotnie porcjami po 500 ml eteru. Fazę organiczną przemywa się do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Z eteru-eteru naftowego krystalizuje surowy dwuoksyketal 4-(1-hydroksy-cykloheksyl)-3-metoksy-acetofenonu o temperaturze topnienia 90–100°.

Do 32 g tego ketalu w 200 ml lodowatego kwasu octowego wprowadza się 20 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa w ciągu 1 godziny w temperaturze 100°. Następnie zateża się pod obniżonym ciśnieniem do objętości 30 ml, a pozostałość rozdziela pomiędzy wodę i eter naftowy. Fazę organiczną przemywa się do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. Frakcja wrząca w temperaturze 120–130°/0,05 mm Hg zawiera 3-metoksy-4-(1-cykloheksenyl)-acetofenon.

Do 22 g 3-metoksy-4-(1-cykloheksenyl)-acetofenonu w 180 ml metanolu i 40 ml wody wprowadza się, mieszając, w temperaturze 5° porcjami 5 g borowodoru sodowego. Miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 10° i w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym roztwór zateża się pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozdziela się pomiędzy wodę i chlorek metylenu. Fazę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany oleisty 1-[3-metoksy-4-(1-cykloheksenyl)-fenyl]-etanol przerabia się bezpośrednio dalej.

Do 22 g tego karbinolu w 400 ml absolutnego benzenu wprowadza się w temperaturze 10° 8,2 ml chlorku tionylu i pozostawia się w temperatu-

rze 5° bez dostępu wilgoci w ciągu 2,5 godzin. Następnie mieszaninę odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej. Otrzymany surowy oleisty 1-[3-metoksy-4-

(1-cykloheksenylo)-fenylo]-1-chloro-etan przerabia się bezpośrednio dalej bez dalszego oczyszczania. Do 13 g cyjanku sodowego w 250 ml absolutnego sulfotlenku dwumetylowego wprowadza się 23 g powyższej chloropochodnej i miesza mieszaninę w ciągu 10 godzin w temperaturze 90° bez dostępu wilgoci. Następnie chłodzi się do temperatury pokojowej i roztwór rozdziela pomiędzy 1 litr wody z lodem i 3 porcje po 250 ml eteru. Fazy organiczne przemywa się nasyconym roztworem węglanu sodowego, 1n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość roztwarza się w 500 ml eteru naftowego. Dekantuje się znad nierozpuszczonych substancji i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość zawiera surowy α -[3-metoksy-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionitryl, który bez dalszego oczyszczania bezpośrednio stosuje się w wyżej opisanej hydrolizie.

Przykład XV. Do 11 g surowego α -[3-metylo-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionitrylu w 200 ml etanolu i 70 ml wody wprowadza się 6 g wodorotlenku potasowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Następnie pozostawia się do ochłodzenia do temperatury pokojowej i rozdziela roztwór pomiędzy eter (2 porcje po 150 ml) i wodę (2 porcje po 100 ml) (x). Fazę organiczną przemywa się do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość po odparowaniu zawiera α -[3-metylo-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionamid o wzorze 21 o temperaturze topnienia 125—127° (po dwukrotnym przekrystalizowaniu z eteru-eteru naftowego).

Stosowany jako związek wyjściowy α -[3-metylo-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionitryl można otrzymać w sposób następujący.

Do 46,4 g 3-metylo-4-bromo-acetofenonu [A. F. Dokukina i inni, Zhur. Obsheher. Khim. 26, 1651 (1956)] w 700 ml absolutnego benzenu i 40, 8 g glikolu etylenowego dodaje się 1 ml stężonego kwasu siarkowego i utrzymuje w stanie wrzenia wobec oddzielnacza wody w ciągu 6 godzin bez dostępu wilgoci. Następnie chłodzi się mieszaninę do temperatury pokojowej i rozdziela pomiędzy 200 ml benzenu i 500 ml 2n roztworu węglanu sodowego.

Fazę organiczną przemywa się do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni. Frakcja wrząca w temperaturze 84—85°/0,07 mm Hg zawiera etylenoketal 3-metylo-4-bromo-acetofenonu.

Do 14,4 g opiłków magnezu wkrapla się w temperaturze około 50° 138 g wyżej otrzymanego ketalu w 150 ml absolutnego czterowodorofuranu i pozostawia w tej temperaturze do całkowitego rozpuszczenia magnezu. Do roztworu tego wkrapla się następnie 52,5 g cykloheksanonu w 100 ml absolutnego czterowodorofuranu i pozostawia jeszcze

w ciągu 1 godziny w temperaturze 40°. Następnie chłodzi się do temperatury pokojowej, usuwa zasadniczą ilość rozpuszczalnika pod obniżonym ciśnieniem i zadaje pozostałość 1000 g mieszaniny nasyconego roztworu chlorku amonowego i lodu. Mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 500 ml eteru naftowego. Fazy organiczne przemywa się do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem.

Pozostałość roztwarza się w 700 ml lodowatego kwasu octowego i 200 ml stężonego kwasu solnego i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozdziela pomiędzy 3 porcje po 500 ml eteru naftowego i 200 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego. Fazy organiczne przemywa się do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni i jako frakcję wrzącą w temperaturze 108—110°/0,04 mm Hg otrzymuje 3-metylo-4-(1-cykloheksenylo)-acetofenon.

Do 18 g tego acetofenonu w 150 ml metanolu i 30 ml wody dodaje się, mieszając, w temperaturze 0° 5 g borowodoru sodowego, po czym miesza się dalej w ciągu 1 godziny w temperaturze 0° i w ciągu 1,5 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem do objętości około 30 ml, a pozostałość rozdziela pomiędzy wodę i chlorek metylenu. Fazę organiczną przemywa się do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Zawarty w oleistej pozostałości surowy 3-metylo-4-(cykloheksenylo-1)-fenylo-metylo-karbinol rozpuszcza się w 300 ml absolutnego benzenu i w temperaturze 10° zadaje 11 g chlorku tionylu. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu 3 godzin z wyłączeniem wilgoci w temperaturze 10°, po czym usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej.

Zawarty w oleistej pozostałości surowy chlorek 3-metylo-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo-metylo-karbinolu rozpuszcza się w 150 ml absolutnego sulfotlenku dwumetylowego, zadaje 7 g cyjanku sodowego i ogrzewa w ciągu 2 godzin, mieszając w temperaturze 100° bez dostępu wilgoci. Następnie chłodzi się do temperatury pokojowej i rozdziela mieszaninę pomiędzy 3 porcje po 300 ml wody i 3 porcje po 200 ml eteru. Fazy organiczne suszy się nad siarczanem sodu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się destylacji w wysokiej próżni, przy czym frakcja wrząca w temperaturze 90—120°/0,2 mm Hg zawiera α -[3-metylo-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo]propionitryl, który bez dalszego oczyszczania stosuje się w reakcji.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylotłuszczowych o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza zestryfikowaną lub zamidowaną grupę karboksylową, R oznacza rodnik 1-cykloalkenylowy, Ph oznacza rodnik p-fenylenowy, a

każdy z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenyloowy, alkinyloowy, aralkilowy lub aralkenyloowy albo R_1 i R_2 razem tworzą rodnik alkilidenowy, oraz ich soli, **znamienny tym**, że kwas α -fenylołuszczykowy o wzorze 2, w którym R, Ph, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo wywodzący się z tego kwasu bezwodnik, halogenek lub azydek kwasowy poddaje się reakcji z alkoholem, amoniakiem lub aminą wykazującą przy atomie azotu co najmniej jeden atom wodoru, albo wywodzący się z tego kwasu nitryl poddaje się reakcji z alkoholem i/lub z wodą, i ewentualnie otrzymane mieszaniny izomerów (mieszaniny racemiczne) rozszczepia się na czyste racematy, i/lub otrzymane racematy rozdziela się na enancjomery, i/lub otrzymane wolne związki przekształca się w ich sole lub otrzymane sole przekształca się w wolne związki.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczykowych o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza zestryfikowaną lub zamidowaną grupę karboksylową, R oznacza rodnik 1-cykloalkenyloowy, Ph oznacza rodnik o-fenylenowy, a każdy z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenyloowy, alkinyloowy, aralkilowy lub aralkenyloowy albo R_1 i R_2 razem tworzą rodnik alkilidenowy, oraz ich soli, **znamienny tym**, że kwas α -fenylołuszczykowy o wzorze 2, w którym R, Ph, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo wywodzący się z tego kwasu bezwodnik, halogenek lub azydek kwasowy lub keton, poddaje się reakcji z alkoholem, amoniakiem lub aminą wykazującą przy atomie azotu co najmniej jeden atom wodoru, albo wywodzący się z tego kwasu nitryl poddaje się reakcji z alkoholem i/lub z wodą, i ewentualnie otrzymane mieszaniny izomerów (mieszaniny racemiczne) rozszczepia się na czyste racematy, i/lub otrzymane racematy rozdziela się na enancjomery, i/lub otrzymane wolne związki przekształca się w ich sole lub otrzymane sole przekształca się w wolne związki.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że chlorek kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-pro-

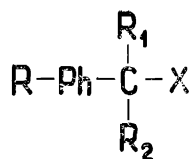
pionowego poddaje się reakcji z etanolem, otrzymując α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionian etylowy.

4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że chlorek kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego poddaje się reakcji z amoniakiem, otrzymując amid kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego.

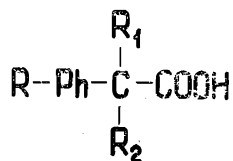
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że sól sodową kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego poddaje się reakcji z chlorkiem β -dwuetyloaminoetylu, otrzymując α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionian β -(dwuetyloamino)-etylowy.

6. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że chlorek kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego poddaje się reakcji z β -dwumetyloaminoetyloaminą, otrzymując N-(β -dwumetyloaminoetylo)-amid kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego.

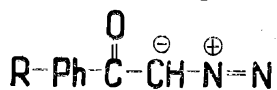
7. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczykowych o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza zestryfikowaną lub zamidowaną grupę karboksylową, R oznacza rodnik 1-cykloalkenyloowy, Ph oznacza rodnik o- lub p-fenylenowy, a R_1 i R_2 razem tworzą dwuwartościowy aralifatyczny rodnik węglowodorowy, oraz ich soli, **znamienny tym**, że kwas α -fenylołuszczykowy o wzorze 2, w którym R, Ph, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo wywodzący się z tego kwasu bezwodnik, halogenek lub azydek kwasowy lub keton poddaje się reakcji z alkoholem, amoniakiem lub aminą wykazującą przy atomie azotu co najmniej jeden atom wodoru, albo wywodzący się z tego kwasu nitryl poddaje się reakcji z alkoholem i/lub z wodą, i ewentualnie otrzymane mieszaniny izomerów (mieszaniny racemiczne) rozszczepia się na czyste racematy, i/lub otrzymane racematy rozdziela się na enancjomery, i/lub otrzymane wolne związki przekształca się w ich sole lub otrzymane sole przekształca się w wolne związki.



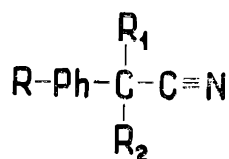
Wzór 1



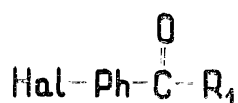
Wzór 2



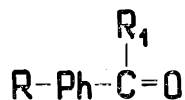
Wzór 3



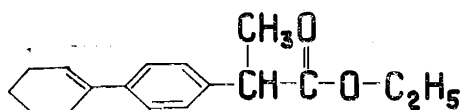
Wzór 4



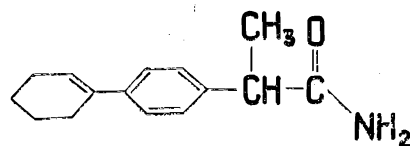
Wzór 5



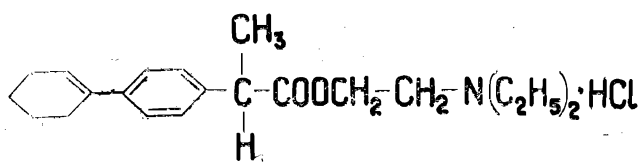
Wzór 6



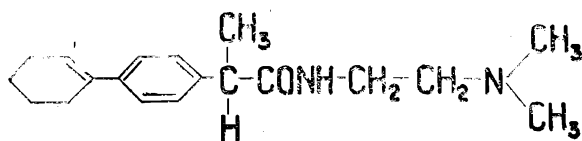
Wzór 7



Wzór 8

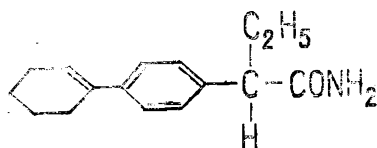


Wzór 9

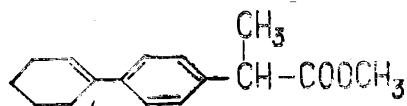


Wzór 10

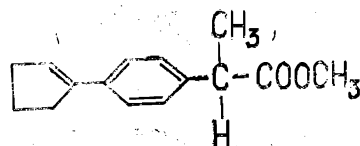
OK-12/1940B



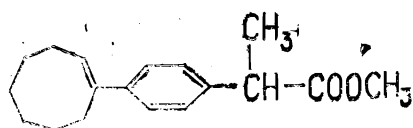
Wzór 11



Wzór 12



Wzór 13



Wzór 14

