

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 92413

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 22.10.73 (P. 176690)

Pierwszeństwo: 23.10.72 dla zastrz. nr 1, 2
02.04.73 dla zastrz. nr 6-8
26.04.73 dla zastrz. nr 3-5
17.09.73 dla zastrz. nr 9-11
Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 02.11.74

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 91/30
C07c 91/14

Int. Cl². C07C 91/30
C07C 91/14

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH,
Biberach, (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych benzyloamin

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R_1 oznacza atom wodoru lub bromu, R_2 oznacza grupę morfolinokarbonylometylową, ewentualnie podstawioną 1-3 grupami hydroksylowymi rozgałęzioną grupę alkilową o 3-5 atomach węgla lub grupę o wzorze 3, przy czym R_3 oznacza grupę hydroksylową lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, n oznacza liczbę 0, 1 lub 2 i obydwa symbole A i B oznaczają atomy wodoru lub razem oznaczają grupę o wzorze 4, przy czym R_5 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1 lub 2 atomach węgla i m oznacza liczbę 1 lub 2, R_4 oznacza atom wodoru i 1 oznacza liczbę 1 lub 2, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Z opisu patentowego RFN DOS nr 2118960 znane są związki o budowie bardzo zbliżonej do związków, otrzymywanych sposobem według wynalazku. Jednakże mimo bardzo ogólnego charakteru tego wzoru w cytowanej publikacji omówione są i scharakteryzowane tylko następujące związki:

2-hydroksy-3,5,6-trójchloro-benzyloamina,

N-metylo-2-hydroksy-3,5,6-trójchloro-benzyloamina,

N-etylo-2-hydroksy-3,5,6-trójchloro-benzyloamina,

N-/2-hydroksy-3,5,6-trójchloro-benzylo/-morfolina i

N,N-dwuetylo-2-hydroksy-3,5,6-trójchloro-benzyloamina,

przy czym związki te stanowią adrdytywne do olejów smarnych, produkty pośrednie w produkcji barwników i farmaceutyków oraz wykazują działanie na układ enzymatyczny.

W odróżnieniu od tego związki otrzymywane sposobem według wynalazku stanowią grupę związków o całkowicie odmiennych właściwościach biologicznych.

Związki o wzorze ogólnym 1 i ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, w szczególności oprócz zwiększone-

go działania na wytwarzanie środka powierzchniowoczynnego lub czynnika przeciwniedodmowego pęcherzyków płucnych wykazują działanie sekretolityczne i uspokajające kaszel.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez redukcję związku o wzorze ogólnym 2 lub związku o wzorze ogólnym 2a, w których to wzorach R_1 , R_2 , Hal i 1 mają wyżej podane znaczenie, Z oznacza ewentualnie podstawioną grupę hydroksylową lub alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę cykloheksyldenową, rozgałęzioną grupę alkilidęną o 3–5 atomach węgla lub grupę morfolinokarbonylometylidenową i R_7 oznacza atom wodoru lub resztę kwasu karboksylowego.

Redukcję prowadzi się skutecznie katalitycznie aktywowanym wodorem, w przypadku gdy R_7 oznacza atom wodoru, np. wodorem w obecności niklu Raney'a lub kobaltu Raney'a, wodorem in statu nascendi, np. aktywowanym metalicznym glinem i wodą, amalgamatem sodowym i etanolem, cynkiem i kwasem solnym lub szczególnie korzystnie za pomocą kompleksowego wodorku metalu, takiego jak wodorek glinowolityowy lub bromowodorek sodowy, w odpowiednim rozpuszczalniku, jak metanol, etanol, etanol/woda, tetrahydrofuran, dioksan, dioksan/woda, pirydyna lub eter, w temperaturze do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, np. w temperaturze od -50 do 100°C . Jeżeli R_7 w związku o wzorze ogólnym 2 lub 2a oznacza resztę kwasu karboksylowego, wówczas zostaje ona podczas redukcji za pomocą wodorku in statu nascendi lub kompleksowego wodorku metalu jednocześnie odszczepiona.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki są częściowo znane z literatury lub można je znanymi z literatury metodami wytwarzać. Iminę o wzorze ogólnym 2 lub 2a otrzymuje się z odpowiednich pierwszorzędowych amin i odpowiednich związków karbonylowych.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzać z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami w ich fizjologicznie dopuszczalne sole. Odpowiednimi kwasami są, np. kwas solny, fosforowy, bromowodorowy, siarkowy, mlekowy, winowy lub maleinowy.

Jak już wyżej wspomniano nowe związki wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, oprócz zwiększonego działania na wytwarzanie czynnika powierzchniowoczynnego lub czynnika przeciwniedodmowego pęcherzyków płucnych, posiadają one działanie sekretolityczne i usmierzają kaszel.

Tytułem przykładu poddano badaniom na działanie biologiczne następujące związki:

A = chlorowodorek 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/cis-3-hydroksycykloheksylo/-benzyloaminy,

B = chlorowodorek 3-bromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloaminy,

C = chlorowodorek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzyloaminy,

D = chlorowodorek 3,5-dwubromo-N-/dwohydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksy-benzyloaminy,

E = chlorowodorek 3,5-dwuchloro-N-/dwohydroksy-III-rzęd.butylo/-4-hydroksy-benzyloaminy i

F = chlorowodorek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-III-rzęd.pentylobenzyloaminy.

1. Działanie usmierzające kaszel.

Badaniom poddano grupy szczurów białych, składające się z 10 sztuk. Każdemu szczurowi podano doustnie 50 mg/kg badanej substancji. Przez wymuszone wdychanie rozpylanego 7,5% wodnego roztworu kwasu cytrynowego, wywołano u szczurów kaszel. Następnie mierzono przeciętne procentowe zmiany ilości ataków kaszlu w 30 minut po podaniu badanej substancji w stosunku do kontrolowanej grupy zwierząt, również składającej się z 10 szczurów (Engelhon i Puschmann, *Arzneimittelforschung* 13, 474–480 /1963/).

Substancja	Przeciętne procentowe zmiany ilości ataków kaszlu po 30 minutach od zastosowania 50 mg/kg substancji doustnie
A	–35

2. Działanie wykrztuśne.

Badanie na działanie wykrztuśne prowadzono po zastosowaniu doustnym po 8 mg/kg badanej substancji 5 uśpionym świnkom morskim. Obliczenie zwiększonego wydzielania prowadzono w ciągu 5 godzin przed i po podaniu badanej substancji (Perry i Boyd, *Pharmakol. exp. Therap.* 73, 65 /L941/).

Badanie na świnkach morskich.

Substancja	Zwiększenie wydzielania
B	+66%
C	+70%
D	+88%
E	+88%
F	+80%

3. Ostra toksyczność.

Orientacyjną ostrą toksyczność oznaczono na grupach myszy, z których każda składająca się z białych myszy, po podaniu dawki 500 mg/kg – 5000 mg/kg, doustnie każdemu zwierzęciu. Czas obserwacji: 72 godziny.

Substancja	Ostra toksyczność
A	>1000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
B	>500 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
C	>5000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
D	>5000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
E	
F	>5000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzić ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami w zwykłe stosowane postaci użytkowe, przy czym dawka jednostkowa wynosi 1–20 mg, zwłaszcza jednak 2–10 mg.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Chlorowodorek 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloaminy.

19 g N-/3,5-dwubromo-4-hydroksy-benzylideno/-cis-3-amino-cykloheksanolu (temperatura topnienia: 231–233°C rozkład/) zawieszają się w 0,5 litra etanolu i zalewają 2 g borowodoru sodowego. Mieszaninę miesza się przez 1,5 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 200 ml 2 n ługu sodowego i oddestylowuje etanol w próżni. Pozostały roztwór zalewają chlorkiem amonowym, przy czym wytrąca się krystaliczny osad, który odciągają, przemywają wodą i rozpuszczają w 100 ml 2 n kwasu solnego, ogrzewając. Po krótkim czasie wykrywa się chlorowodorek 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloaminy, który odsączają i przemywają acetonem. Temperatura topnienia: 216–218°C (rozkład).

Przykład II. 2,4-dwubromo-5-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Do 3,5 g N-/2,4-dwubromo-5-hydroksy-benzylideno/-trans-4-amino-cykloheksanolu w 70 ml etanolu wkrapla się mieszając roztwór 0,4 g borowodoru sodowego w 5 ml wody. Po 1 godzinie mieszania dodaje się 10 ml 2 n ługu sodowego i 30 ml wody i roztwór zalewają do około połowy. Następnie roztwór zalewają nasyconym roztworem chlorku amonowego, przy czym wytrąca się 2,4-dwubromo-5-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina. Osad odsączają, zawieszają w acetonie, ogrzewają i zakwaszają roztworem kwasu solnego w absolutnym etanolu, przy czym zasada rozpuszcza się i chlorowodorek krystalizuje natychmiast. Temperatura topnienia: 268–270°C (rozkład).

Przykład III. 3,5-dwuchloro-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3,5-dwuchloro-2-hydroksybenzylideno/-trans-4-amino-cykloheksanolu borowodorciem sodowym, analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodoru: 216–222°C (rozkład).

Przykład IV. 3,5-dwuchloro-4-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3,5-dwuchloro-4-hydroksybenzylideno/-trans-4-amino-cykloheksanolu borowodorciem sodowym, analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodoru: 222–225°C (rozkład).

Przykład V. 3-bromo-5-chloro-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3-bromo-5-chloro-2-hydroksybenzylideno/-trans-4-amino-cykloheksanolu borowodorciem sodowym, analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodoru: 214–221°C (rozkład).

Przykład VI. 5-bromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/5-bromo-3-chloro-2-hydroksy-benzylideno/-trans-4-amino-cykloheksanolu borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 193–197°C (rozkład).

Przykład VII. 5-bromo-3-chloro-4-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/5-bromo-3-chloro-4-hydroksybenzylideno/-trans-4-amino-cykloheksanolu borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 220–226°C (rozkład).

Przykład VIII. 5-bromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/5-bromo-2-hydroksy-benzylideno/-trans-4-amino-cykloheksanolu borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 222–230°C (rozkład).

Przykład IX. 3-bromo-4-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3-bromo-4-hydroksy-benzylideno/-trans-4-amino-cykloheksanolu borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 225–227°C (rozkład).

Przykład X. 3-bromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3-bromo-2-hydroksy-benzylideno/-trans-4-amino-cykloheksanolu borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 194–196°C (rozkład).

Przykład XI. 2,6-dwubromo-3-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/2,6-dwubromo-3-hydroksybenzylideno/-trans-4-amino-cykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 269–271°C (rozkład).

Przykład XII. 3,5-dwuchloro-2-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3,5-dwuchloro-2-hydroksybenzylideno/-cis-3-amino-cykloheksanolu analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 209–214°C.

Przykład XIII. 3,5-dwuchloro-4-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3,5-dwuchloro-4-hydroksybenzylideno/-cis-3-amino-cykloheksanolu analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 219–224°C (rozkład).

Przykład XIV. 3-bromo-5-chloro-2-hydroksy-N-/cis-3-hydroksycykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3-bromo-5-chloro-2-hydroksy-benzylideno/-cis-3-amino-cykloheksanolu analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 197–201°C (rozkład).

Przykład XV. 5-bromo-3-chloro-3-hydroksy-N-/cis-3-hydroksycykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/5-bromo-3-chloro-2-hydroksy-benzylideno/-cis-3-amino-cykloheksanolu analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 219–222°C (rozkład).

Przykład XVI. 5-bromo-3-chloro-4-hydroksy-N-/cis-3-hydroksycykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/5-bromo-3-chloro-4-hydroksy-benzylideno/-cis-3-amino-cykloheksanolu analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 216–218°C (rozkład).

Przykład XVII. 5-bromo-2-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/5-bromo-2-hydroksy-benzylideno/-cis-3-amino-cykloheksanolu analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 148–151°C (rozkład).

Przykład XVIII. 2-bromo-5-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/2-bromo-5-hydroksy-benzylideno/-cis-amino-cykloheksanolu analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 245–250°C (rozkład).

Przykład XIX. 2,4-dwubromo-5-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/2,4-dwubromo-5-hydroksy-benzylideno/-cis-3-amino-cykloheksanolu analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 278–280°C (rozkład).

Przykład XX. 3-bromo-2-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3-bromo-2-hydroksy-benzylideno/-cis-3-amino-cykloheksanolu analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 163–167°C (rozkład).

Przykład XXI. 2,6-dwubromo-3-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/2,6-dwubromo-3-hydroksy-benzylideno/-cis-3-amino-cykloheksanolu analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 255–259°C (rozkład).

Przykład XXII. 3-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-2,4,6-trójbromo-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3-hydroksy-2,4,6-trójbromo-benzylideno/-cis-3-amino-cykloheksanolu borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 228–228,5°C (rozkład).

Przykład XXIII. 3-hydroksy-N-/trans-4-cykloheksylo/-2,4,6-trójbromo-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3-hydroksy-2,4,6-trojbromo-benzylideno/-trans-4- amino-cykloheksanolu borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodorku: 259–261°C (rozkład).

Przykład XXIV. N-/4-III-rzęd.-butylo-cykloheksylo/-3,5-dwubromo-2-hydroksy-benzyloamina.

2,8 g 3,5-dwubromo-2-hydroksy-benzyloaminy i 1,6 g 4-III-rzęd.butylo-cykloheksanolu ogrzewa się w 250 ml toluenu przez 4 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu rozcieńcza się 250 ml metanolu i zadaje mieszając porcjami 2,8 g borowodorku sodowego. Po 1 godzinie zatęża się w próżni do sucha. Pozostałość wytrząsa się z 2 n ługiem sodowym, wytrącony osad odciaga się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z metanolem. Mieszanie izomerów można rozdzielić za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, eluując układem chloroform/octan etylu (2 : 1). Temperatura topnienia postaci cis: 159–160°C, postaci trans: 186–189°C (rozkład).

Przykład XXV. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się z 3,5-dwubromo-2-hydroksy-benzyloaminy, 4-hydroksy-cykloheksanolu i borowodorku sodowego, analogicznie jak w przykładzie XXIV. Temperatura topnienia chlorowodorku: 212–218°C (rozkład).

Przykład XXVI. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/- benzyloamina.

Wytwarza się z 3,5-dwubromo-4-hydroksy-benzyloaminy, 3-hydroksy-cykloheksanolu i borowodorku sodowego, analogicznie jak w przykładzie XXIV. Temperatura topnienia chlorowodorku: 216–218°C (rozkład).

Przykład XXVII. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/trans-3-hydroksy- cykloheksylo/-benzyloaminy.

Wytwarza się z 3,5-dwubromo-4-hydroksy-benzyloaminy-3-hydroksy-cykloheksanolu i borowodorku sodowego, analogicznie jak w przykładzie XXIV. Temperatura topnienia chlorowodorku: 215–215,5°C (rozkład).

Przykład XXVIII. 3,5-dwubromo-N-/dwohydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksy-benzyloamina.

7,3 g N-/3,5-dwubromo-2-hydroksy-benzylideno/-dwohydroksy-III-rzęd.- butyloaminy miesza się z 1 g borowodorku sodowego w 200 ml etanolu przez 2 godziny, po czym dodaje nieco acetonu dla rozłożenia nadmiaru borowodorku sodowego, zakwasza 2 n kwasem solnym i zatęża do małej objętości. Po dodaniu 2n amoniaku do alkalicznej reakcji odsąca się żółtawy osad. Pozostałość rozpuszcza się w absolutnym etanolu, zakwasza etanolem kwasu solnego i doprowadza do krystalizacji chlorowodorku 3,5-dwubromo-N-/dwohydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksy-benzyloaminy przez dodanie eteru. Temperatura topnienia: 187–189°C.

Przykład XXIX. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-izopropylo-benzyloamina.

16 g N-izopropylideno-/3,5-dwubromo-2-hydroksy-benzyloaminy/ w 120 ml etanolu zadaje się 2 g borowodorku sodowego, miesza przez 3 godziny, po czym sączy, zadaje 40 ml 2 n ługu sodowego i 200 ml wody i zatęża do około połowy objętości. Roztwór zadaje się nasyconym roztworem chlorku amonowego, przy czym wytrąca się surowa zasada. Osad odciaga się i dobrze przemywa wodą. Produkt rozpuszcza się w acetonie i zakwasza etanolem kwasu solnego. Krystalizuje przy tym chlorowodorek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-izopropylo-benzyloaminy. Temperatura topnienia: 195–199°C (rozkład).

Przykład XXX. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-izopropylo-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3,5-dwubromo-4-hydroksy-benzylideno/-izopropyloaminy borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie XXVIII. Temperatura topnienia chlorowodorku: 229–233°C (rozkład).

Przykład XXXI. 3,5-dwuchloro-4-hydroksy-N-izopropylo-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3,5-dwuchloro-4-hydroksy-benzylideno/-izopropyloaminy borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie XXVIII. Temperatura topnienia chlorowodorku: 223–231°C (rozkład).

Przykład XXXII. 3,5-dwuchloro-2-hydroksy-N-III-rzęd.pentylobenzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3,5-dwuchloro-2-hydroksy-benzylideno/-III-rzęd.pentyloaminy borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie XXVIII. Temperatura topnienia chlorowodorku: 211–213°C (rozkład).

Przykład XXXIII. 3,5-dwuchloro-2-hydroksy-N-/hydroksy-III-rzęd.butylo/- benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3,5-dwuchloro-2-hydroksy-benzylideno/-hydroksy-III- rzęd.butyloaminy borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie XXVIII. Temperatura topnienia chlorowodorku: 200–204,5°C (rozkład).

Przykład XXXIV. 3,5-dwuchloro-N-/dwohydroksy-III-rzęd.butylo/- 2-hydroksy-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3,5-dwuchloro-2-hydroksybenzylideno/- dwohydroksy-III-rzęd.butyloaminy borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie XXVIII. Temperatura topnienia chlorowodorku: 184–188°C (rozkład).

Przykład XXXV. 3,5-dwuchloro-2-hydroksy-N-/trójhydroksy-III-rzęd, butylo/- benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3,5-dwuchloro-2-hydroksybenzylideno/-trójhydroksy- III-rzęd, butyloaminy borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie XXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru: 172–176°C (rozkład).

Przykład XXXVI. 5-bromo-N-III-rzęd, butylo-2-hydroksy-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/5-bromo-2-hydroksy-benzylideno/-III- rzęd, butyloaminy borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie XXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru: 255–258°C (rozkład).

Przykład XXXVII. 3,5-dwuchloro-N-/dwuhydroksy-III-rzęd, butylo/- 4-hydroksy-benzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3,5-dwuchloro-4-hydroksybenzylideno/-dwuhydroksy-III- rzęd, butyloaminy borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie XXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru: 166–169°C (rozkład).

Przykład XXXVIII. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-III-rzęd, pentylobenzyloamina.

Wytwarza się przez redukcję N-/3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylideno/-III-rzęd, pentyloaminy borowodorkiem sodowym, analogicznie jak w przykładzie XXVIII. Temperatura topnienia: 202–206°C (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, 1 oznacza liczbę 1, R₁ oznacza atom wodoru lub bromu, R₂ oznacza grupę o wzorze 3, w którym R₃ oznacza grupę hydroksylową lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, n oznacza liczbę 0, 1 lub 2 i obydwa symbole A i B oznaczają atomy wodoru lub razem stanowią grupę o wzorze 4, w którym R₅ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1 lub 2 atomach węgla i m oznacza liczbę 1 lub 2 i R₄ oznacza atom wodoru oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₂, Hal i 1 mają wyżej podane znaczenie, a R₇ oznacza atom wodoru, redukuje się i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

3. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R₁ oznacza atom wodoru lub bromu, R₂ oznacza grupę cykloheksylową, hydroksycykloheksylową lub morfolinokarbonylometylową, R₄ oznacza atom wodoru i 1 oznacza liczbę 2 oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2 lub 2a, w których to wzorach R₁, R₂, Hal i 1 mają znaczenie podane wyżej, Z oznacza grupę cykloheksylidenową, hydroksycykloheksylidenową lub morfolinokarbonylometylidenową i R₇ oznacza atom wodoru lub resztę kwasu karboksylowego, redukuje się i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

5. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się za pomocą katalitycznie aktywowanego wodoru w przypadku, gdy R₇ oznacza atom wodoru, wodorem in statu nascendi lub kompleksowym wodorkiem metalu, w przypadku gdy R₇ oznacza atom wodoru lub resztę kwasu karboksylowego, w temperaturze od –50° do 100°C.

6. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, 1 oznacza liczbę 1, R₁ oznacza atom wodoru lub bromu, R₂ oznacza grupę o wzorze 3, przy czym R₃ oznacza grupę hydroksylową lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, n oznacza liczbę 0, 1 lub 2 i obydwa symbole A i B oznaczają atomy wodoru lub razem oznaczają grupę o wzorze 4, przy czym R₅ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1 lub 2 atomach węgla i m oznacza liczbę 1 lub 2 i R₄ oznacza atom wodoru oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2a, w którym R₁, Hal i 1 mają wyżej podane znaczenie, Z oznacza ewentualnie podstawioną grupę hydroksylową lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla grupę cykloheksylidenową i R₇ oznacza atom wodoru lub resztę kwasu karboksylowego redukuje się i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

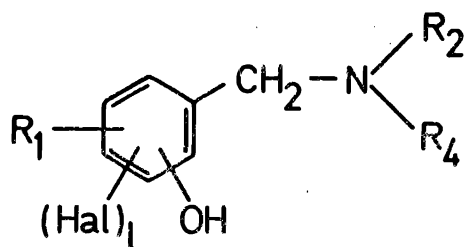
7. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

8. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się za pomocą aktywowanego wodoru, w przypadku, gdy R₇ oznacza atom wodoru, wodorem in statu nascendi w przypadku, gdy R₇ oznacza atom wodoru lub resztę kwasu karboksylowego, w temperaturze od –50° do 100°C.

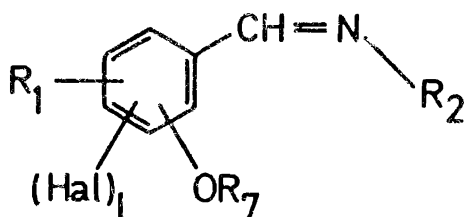
9. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o ogólnym wzorze 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R_1 oznacza atom wodoru lub bromu, R_2 z wyjątkiem grupy 2-hydroksypropylowej oznacza ewentualnie podstawioną 1–3 grupami hydroksylowymi rozgałęzioną grupę alkilową o 3–5 atomach węgla i 1 oznacza liczbę 1 lub 2, R_4 oznacza atom wodoru oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2 lub 2a, w których to wzorach R_1 , R_2 , Hal i 1 mają wyżej podane znaczenie, Z oznacza rozgałęzioną grupę alkilidenową o 3–5 atomach węgla i R_7 oznacza atom wodoru lub resztę kwasu karboksylowego, redukuje się i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

10. Sposób według zastrz. 9, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

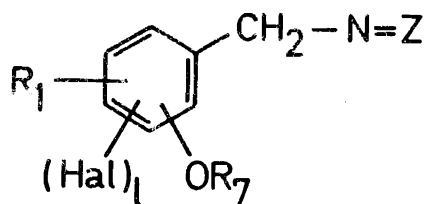
11. Sposób według zastrz. 9, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się za pomocą katalitycznie aktywowanego wodoru, w przypadku gdy R_7 oznacza atom wodoru, wodorem in statu nascendi lub kompleksowym wodorkiem metalu, w przypadku gdy R_7 oznacza atom wodoru lub resztę kwasu karboksylowego, w temperaturze od -50 do 100°C .



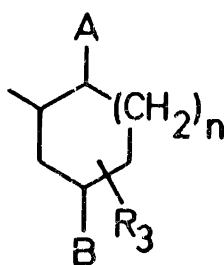
Wzór 1



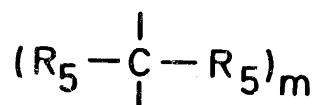
Wzór 2



Wzór 2a



Wzór 3



Wzór 4