



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.07.72 (P. 175466)

Pierwszeństwo: 30.07.71 dla zastrz. nr 1
23.08.71 dla zastrz. nr 2
03.02.72 dla zastrz. nr 3
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1977

MKP C07c 91/34

Int.Cl.² C07C 91/34

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych bis [4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/etanolo]-dwuaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych bis-[(4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo)etanolo]-dwuaminy o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2/\text{n}-$, w którym n jest liczbą całkowitą 0—8, albo grupę o wzorze 9, w którym m oznacza 1 lub 2, oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Według wynalazku nowe związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami wytwarza się w ten sposób, że uwodornia się związki o wzorze 2, w którym A ma wyżej podane znaczenie, R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik benzyłowy, a R_2 oznacza rodnik benzyłowy lub, jeżeli R_1 oznacza rodnik benzyłowy, to R_2 oznacza również atom wodoru i otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

W przypadku, gdy A w związkach o ogólnym wzorze 1 oznacza łańcuch alkilenowy, to zawiera on korzystnie 2—6 atomów węgla, zwłaszcza 4 atomy węgla. Jeżeli A w związkach o ogólnym wzorze 1 oznacza łańcuch dwualkilenofenyłowy, to grupy alkilenowe w nim oznaczają korzystnie grupy metylenowe.

Proces uwodorniania można prowadzić na przykład w obecności katalizatora, korzystnie katalizatora palladowego, w rozpuszczalnikach obojętnych w warunkach reakcji, takich jak octan etylowy, niższe alkanole, na przykład metanol lub etanol, ewentualnie z dodatkiem kwasu, takiego jak kwas

2

solny, kwas octowy i inne, w temperaturze 20—100°C i pod ciśnieniem wodoru 1—200 atmosfer.

5 Związki o ogólnym wzorze 1 można wydzielać z mieszaniny reakcyjnej i oczyszczać w znany sposób, wolne zasady można przeprowadzać w znany sposób w sole addycyjne z kwasami i odwrotnie z soli addycyjnych z kwasami można wydzielać wolne zasady.

10 Związki wyjściowe można otrzymać na przykład w sposób następujący:

a) Związki o wzorze 2a, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a R_1^{I} oznacza rodnik benzyłowy, można wytwarzać na przykład drogą redukcji 15 związków o wzorze 3, w którym R_1^{I} i A mają wyżej podane znaczenie, za pomocą ewentualnie kompleksowych wodorków metali. Odpowiednimi wodorkami metali są na przykład ewentualnie kompleksowe wodorki glinu i innego metalu, takie jak 20 wodorek litowoglinowy, wodorek glinowy, wodorek dwuizobutylo-glinowy, wodorek trójalkoksy-litowo-glinowy, bis-/2-metoksyetoksy/-glinian dwuwodorosodowy, boroetan albo borowodorek litowy. Redukcję można prowadzić na przykład w rozpuszczalnikach obojętnych w warunkach reakcji, takich jak etery, na przykład eter etylowy, czterowodorofuran, dioksan, lub dwumetoksyetan, korzystnie w 25 temperaturze od temperatury pokojowej do około 30

100°C. Czas reakcji wynosi korzystnie 1/2 — 5 godzin.

b) Związki o wzorze 2b, w którym R_1 i A mają wyżej podane znaczenie, a R_2^I oznacza rodnik benzytowy, można wytwarzać na przykład przez redukcję związków o wzorze 4, w którym R_1 , R_2^I i A mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, za pomocą ewentualnie kompleksowych wodoroków metali, na przykład w warunkach reakcji opisanych dla wariantu a).

c) Związki o wzorze 3 można otrzymywać na przykład drogą reakcji związków o wzorze 5, w którym R_1^I posiada wyżej podane znaczenie, ze związkami o wzorze 6, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru lub bromu. Reakcję można prowadzić za pomocą metod zwykle stosowanych do wytwarzania amidów kwasowych. Reakcja może przebiegać na przykład w obecności organicznego rozpuszczalnika obojętnego w warunkach reakcji takiego, jak chlorowane węglowodory, na przykład chloroform lub chlorek metylenu, alifatyczne ketony, na przykład aceton lub metyloetyloketon albo dwumetyloformamid, korzystnie w obecności zasadowego środka kondensującego, takiego jak węglany metali alkalicznych, na przykład węglan sodowy lub potasowy albo zasada organiczna, na przykład trójetyleaminy, w temperaturze około 0—50°.

d) Związki o wzorze 4, można wytwarzać na przykład drogą reakcji związków o wzorze 7, w którym R_1 , R_3 i X mają wyżej podane znaczenie, ze związkami o wzorze 8, w którym R_2^I i A mają wyżej podane znaczenie. Reakcję można prowadzić na przykład w rozpuszczalnikach obojętnych w warunkach reakcji, na przykład w węglowodarach aromatycznych, takich jak toluen lub benzen, w cyklicznych eterach, takich jak dioksan, w chlorowanych węglowodarach, takich jak chloroform, w dwumetyloformamidzie lub w alifatycznych ketonach, takich jak aceton lub metyloetyloketon, korzystnie w obecności zasadowego środka kondensującego, na przykład węglanu metalu alkalicznego, takiego jak węglan sodowy lub potasowy lub zasady organiczne, takiej jak trójetyleamina lub pirydyna, w temperaturze około 50—150°, w ciągu 1—10 godzin. Reakcja może przebiegać jednak również bez rozpuszczalnika w stopie, w temperaturze około 80—200°C, w ciągu około 1/2—5 godzin.

e) Związki o wzorze 5 można wytwarzać na przykład drogą reakcji związków o wzorze 7a, w którym R_1^I , R_3 i X mają wyżej podane znaczenie, z amoniakiem, na przykład w warunkach opisanych dla wariantu d), i następnej redukcji produktu reakcji za pomocą ewentualnie kompleksowych wodoroków metali tak, jak opisano w wariantie c).

Związki o wzorze 1 oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami nie były dotychczas opisane. Wykazują one interesujące właściwości farmakodynamiczne i dlatego można

je stosować jako środki lecznicze. Jak wykazały badania na zwierzętach, posiadają one zwłaszcza działanie bronchospazmolityczne. U kotów w dawkach około 0,0002—0,01 mg/kg wstrzykniętych dożylnie, hamują wywołany przez histaminę skurcz oskrzeli.

Ze względu na ich działanie bronchospazmolityczne można stosować związki o wzorze 1 do leczenia przewlekłych chorób dróg oddechowych, takich jak skurcze oskrzeli, na przykład astma ostrzelowa (Asthma bronchiale). Stosowane dawki zmieniają się zależnie od rodzaju substancji, sposobu podawania i leczonego stanu. Ogólnie jednak uzyskuje się zadowalające wyniki u zwierząt doświadczalnych przy dawkach podawanych doustnie 0,05—0,15 mg/kg ciężaru ciała. Dawki te można podawać w razie potrzeby w dwóch lub trzech częściach albo także w postaci o przedłużonym działaniu. Dla większych ssaków dawka dzienna wynosi około 2—10 mg. Dawki częściowo do stosowania doustnego zawierają 0,5—5 mg związków o wzorze 1 obok stałych lub ciekłych nośników.

Do inhalacji stosuje się ciecz do rozpylania, które zawierają około 1% związków o wzorze 1 obok odpowiedniego nośnika. Szczególnie skutecznym związkiem okazała się na przykład N,N'-bis-[2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-2-hydroksyetylo]-sześciometylenodwuamina.

Związki o wzorze 1 lub ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami można podawać same lub pod postacią odpowiedniej formy leku z farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi. Jeżeli sposób wytwarzania związków wyjściowych nie został opisany, to znaczy, że związki te są znane lub można je wytwarzać w znany sposób lub analogicznie do opisanych tu lub analogicznie do znanych sposobów.

W następujących przykładach bliżej wyjaśniających wynalazek, ale nie ograniczających jego zakresu, wszystkie dane temperaturowe podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. N,N'-bis[2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-2-hydroksyetylo]-sześciometylenodwuamina.

26,8 g N,N'-dwubenzylu-N,N'-bis-[2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-3-hydroksyetylo]-sześciometylenodwuaminy rozpuszcza się w 120 ml etanolu i po dodaniu 1,0 g palladu osadzonego na węglu, uwodornia się w temperaturze 50° i pod ciśnieniem wodoru 4 atm aż do zakończenia pobierania wodoru. Mieszaninę reakcyjną sączy się, przesącza, odparowuje, a pozostałość, stanowiącą związek wymieniony w tytule, przeprowadza w dwuchlorowodorek. Temperatura topnienia związku przekształconego z etanolu wynosi powyżej 350° (z rozkładem).

Poniżej podano sposób wytwarzania związku wyjściowego:

a) 57,8 g bromku 3-karboetoksy-4-hydroksyfenacylu i 54,0 g N,N'-dwubenzylsześciometylenodwuaminy w 250 ml metyloetyloketonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się w kąpeli lodowej, sączy, odparowuje przesącza, a pozostałość stanowiącą N,N'-dwubenzylu-N,N'-bis[3-karboetoksy-

-4-hydroksyfenacylo/-sześciometylenodwuaminę przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując związek o temperaturze topnienia 109—111°.

b) 54,3 g poprzednio opisanego produktu w 1500 ml czterowodorofuranu redukuje się za pomocą 13,7 g wodorku glinowo-litowego w ciągu dwugodzinnego ogrzewania pod chłodnicą zwrotną. Nieprzereagowany wodorek rozkłada się niewielką ilością wody, odsącza, a pozostałość na sączku rozpuszcza w 2n roztworze kwasu solnego. Przez dodanie kwaśnego węglanu sodowego doprowadza się wartość pH roztworu do 6 i następnie ekstrahuje wyczerpująco izobutanołem. Ekstrakt suszy się siarczanem sodowym i zateża. N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-[2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-2-hydroksyetylo]-sześciometylenodwuamina krystalizuje pod postacią dwuchlorowodorku o temperaturze topnienia 131—133°.

Przykład II. N,N'-bis-[2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-2-hydroksyetylo]-czterometylenodwuamina

20 g N,N'-bis-[2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-2-hydroksyetylo]-N,N'-dwubenzylczterometylenodwuaminy rozpuszcza się w 150 ml metanolu i po dodaniu 3 g 10% palladu osadzonego na węglu uwodornia się w temperaturze 50° i pod ciśnieniem wodoru 5 atn, aż do zakończenia pobierania wodoru. Mieszaninę reakcyjną sączy się, przesącz odparowuje, a pozostałość stanowiącą związek wymieniony w tytule przeprowadza się w naftaleno-1,5-dwusulfonian. Temperatura topnienia związku po przekrystalizowaniu z metanolu wynosi powyżej 194° (z rozkładem).

Związek wyjściowy wytwarza się w sposób następujący:

a) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-3-karboetoksy-4-hydroksyfenacylo/-czterometylenodwuaminę wytwarza się analogicznie do przykładu I a) z 57,2 g bromku 3-karboetoksy-4-hydroksyfenacylowego i 53,7 g N,N'-dwubenzylczterometylenodwuaminy w 250 ml etylometyloketonu w ciągu 3 godzin. Temperatura topnienia produktu przekrystalizowanego z mieszaniny chloroform/eter wynosi 140—142°.

b) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-[2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-2-hydroksyetylo]-czterometylenodwuaminę wytwarza się analogicznie do przykładu I b) przez redukcję 23 g wyżej opisanego produktu w 500 ml czterowodorofuranu za pomocą 8,5 g wodorku litowoglinowego. Otrzymany olej o dużej lepkości można bezpośrednio przerabiać dalej.

Przykład III. N,N'-bis-[2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-2-hydroksyetylo]-pięciometylenodwuamina

W sposób opisany w przykładzie II uwodornia się 20 g N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-[2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-2-hydroksyetylo]-pięciometylenodwuaminy w 200 ml metanolu i w obecności 3 g 10% palladu osadzonego na węglu.

Temperatura topnienia naftaleno-1,5-dwusulfonianu związku wymienionego w tytule i przekrystalizowanego z etanolu wynosi powyżej 300° (z rozkładem).

Związek wyjściowy wytwarza się w następujący sposób.

a) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-/3-karboetoksy-4-hydroksyfenacylo/-pięciometylenodwuaminę wytwarza się analogicznie do przykładu I a) z 57,2 g bromku 3-karboetoksy-4-hydroksyfenacylu i 56,5 g N,N'-dwubenzylpięciometylenodwuaminy w 750 ml etylometyloketonu. Otrzymany olej o dużej lepkości można bezpośrednio przerabiać dalej.

b) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-[2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-2-hydroksyetylo]-pięciometylenodwuaminę wytwarza się analogicznie do przykładu Ib) przez redukcję 68,0 g wyżej opisanego produktu w 1500 ml czterowodorofuranu za pomocą 30,0 g wodorku litowoglinowego. Otrzymany olej o dużej lepkości można bezpośrednio przerabiać dalej.

Przykład IV. N,N'-bis-[2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-2-hydroksyetylo]-ośmiometylenodwuamina

W sposób opisany w przykładzie II uwodornia się 20 g N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-[2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-2-hydroksyetylo]-ośmiometylenodwuaminy w 250 ml metanolu i w obecności 3 g 10% palladu osadzonego na węglu. Temperatura topnienia przekrystalizowanego z metanolu naftaleno-1,5-dwusulfonianu związku wymienionego w tytule wynosi powyżej 300° (z rozkładem).

Związek wyjściowy wytwarza się w sposób następujący:

a) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-/3-karboetoksy-4-hydroksyfenacylo/-ośmiometylenodwuaminę wytwarza się analogicznie do przykładu Ia) z 57,2 g bromku 3-karboetoksy-4-hydroksyfenacylu i 59,2 g N,N'-dwubenzyl-ośmiometylenodwuaminy w 750 ml etylometyloketonu. Otrzymany olej o dużej lepkości można bezpośrednio przerabiać dalej.

b) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-[2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-2-hydroksyetylo]-ośmiometylenodwuaminę wytwarza się analogicznie do przykładu Ib) przez redukcję 71,7 g wyżej opisanego produktu w 1500 ml czterowodorofuranu za pomocą 30,0 g wodorku litowoglinowego. Otrzymany olej o dużej lepkości można bezpośrednio przerabiać dalej.

Przykład V. N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-etylo]-2,2'-p-fenyleno/-bis-/etyloaminy/

17,4 g N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-etylo]-2,2'-p-fenyleno/-bis-/etyloaminy/ rozpuszcza się w 350 ml etanolu i po dodaniu 2,5 g palladu osadzonego na węglu uwodornia się w temperaturze 50° i pod ciśnieniem wodoru 4 atn aż do zakończenia pobierania wodoru. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się w 500 ml etanolu, ogrzewa do wrzenia i na gorąco sączy. Przesącz zateża się do objętości 200 ml, przy czym wykrystalizowuje produkt reakcji. Osad odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu. Temperatura topnienia związku wymienionego w tytule wynosi 152—154°.

Związek wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący:

a) N,N'-dwubenzyl-bis-/3-karboetoksy-4-hydroksyfenacylo/-2,2'-p-fenyleno/-bis-/etyloaminy/ wytwarza się analogicznie do przykładu Ia) z 48,7 g

bromku 3-karboetoksy-4-hydroksyfenacylu i 58,5 g 1,4-bis-/N-benzyl-2-aminoetylo/-benzenu w 250 ml metyloetyloketonu w ciągu 30 godzin w temperaturze 60°. Temperatura topnienia produktu przekrystalizowanego z etanolu wynosi 103–106°.

b) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenilo/-etylo]-2,2'-/p-fenyleno/-bis-/etyloaminy/ wytwarza się analogicznie do przykładu Ib) przez redukcję 37,1 g wyżej opisanego produktu w 500 ml czterowodorofuranu za pomocą 9,2 g wodorku litowoglinowego. Otrzymaną żółtawą żywicę można dalej przerabiać bez oczyszczania.

Przykład VI. N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenilo/-etylo]-2,2'-/o-fenyleno/-bis-/etyloamina)

15,6 g N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenilo/-etylo]-2,2'-/o-fenyleno/-bis-/etyloaminy/, rozpuszcza się w 250 ml etanolu i po dodaniu 2,3 g palladu osadzonego na węglu uwodornia się w temperaturze 50° i pod ciśnieniem wodoru 4 atn w ciągu 8 godzin. Następnie odsąca się katalizator, odparowuje przesącz, a otrzymany jako pozostałość związek wymieniony w tytule doprowadza do krystalizacji przez roztarcie z octanem etylowym. Temperatura topnienia produktu wynosi 67–70°.

Związek wyjściowy wytwarza się w sposób następujący:

a) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-/3-karboetoksy-4-hydroksyfenacylo/-2,2'-/o-fenyleno/-bis-/etyloaminy/ wytwarza się analogicznie do przykładu I a) z 48,7 g bromku 3-karboetoksy-4-hydroksyfenacylu i 58,5 g N,N'-dwubenzyl-1,2-bis-/2-aminoetylo/-benzenu w 250 ml metyloetyloketonu w ciągu 3 godzin w temperaturze 60°.

Związek można przeprowadzić w dwuchlorowodorek za pomocą etanolowego roztworu kwasu solnego. Temperatura topnienia produktu przekrystalizowanego z mieszaniny etanol/eter wynosi 204–205°.

c) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenilo/-etylo]-2,2'-/o-fenyleno/-bis-/etyloaminy/ wytwarza się analogicznie do przykładu Ib) przez redukcję 55,2 g uprzednio opisanego produktu w 700 ml czterowodorofuranu za pomocą 13,7 g wodorku litowoglinowego. Otrzymana żółtawa żywica jest dostatecznie czysta dla dalszego przerobu. Działając kwasem naftaleno-1,5-dwusulfonowym wytwarza się naftaleno-1,5-dwusulfonian związku, który krystalizuje z etanolu. Temperatura topnienia wynosi powyżej 250° (z rozkładem).

Przykład VII. N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenilo/-etylo]-2,2'-/m-fenyleno/-bis-/etyloamina/

15,8 g N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenilo/-etylo]-2,2'-/m-fenyleno/-bis-/etyloaminy/ rozpuszcza się w 350 ml etanolu i po dodaniu 2,5 g palladu osadzonego na węglu uwodornia się w temperaturze 50° i pod ciśnieniem wodoru 4 atn w ciągu 6 godzin.

Następnie odsąca się katalizator i przesącz odparowuje. Do pozostałości dodaje się etanolowego roztworu kwasu szczawowego. Szczawian wykry-

stalizowuje pod dwoma postaciami z etanolu oraz z mieszaniny etanol/eter, które odpowiadają szczawianowi racematu oraz odmiany mezo związku wymienionego w tytule. Temperatury topnienia wynoszą odpowiednio 150° i 130–131° (z rozkładem).

Związek wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący:

a) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-/3-karboetoksy-4-hydroksyfenacylo/-2,2'-/m-fenyleno/-bis-/etyloaminy/ wytwarza się analogicznie do przykładu Ia z 48,7 g bromku 3-karboetoksy-4-hydroksyfenacylu i 58,5 g N,N'-dwubenzyl-1,3-bis-/2-aminoetylo/-benzenu w 250 ml metyloetyloketonu. Surowy produkt wydzielony pod postacią oleju można bezpośrednio przerabiać dalej.

b) N,N'-dwubenzyl-N,N'-[2-hydroksy-2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenilo/-etylo]-2,2'-/m-fenyleno/-bis-/etyloaminy/ wytwarza się analogicznie do przykładu Ib przez redukcję 55,2 g wyżej opisanego produktu w 700 ml czterowodorofuranu za pomocą 13,7 g wodorku litowoglinowego. Produkt wydziela się pod postacią jasno żółtej żywicy i jest dostatecznie czysty do dalszego przerobu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych bis-[-(4-hydroksy-3-hydroksymetylofenilo)-etanol]-dwuaminy o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę alkilenową o 0–8 atomach węgla, **znamienny tym**, że uwodornia się związki o wzorze 2, w którym, A ma wyżej podane oznaczenie, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik benzyłowy, a R₂ oznacza rodnik benzyłowy lub, jeżeli R₁ oznacza rodnik benzyłowy, to R₂ oznacza również atom wodoru, i otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

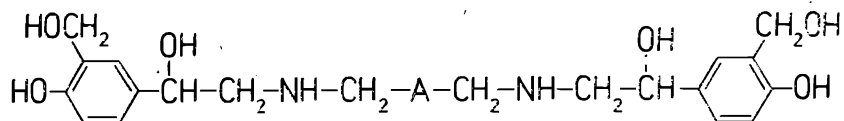
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związki o wzorze 2 stosuje się związki, w których A oznacza grupę czterometylenową.

3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych bis-[-(4-hydroksy-3-hydroksymetylofenilo)etanol]-dwuaminy o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 9, w której m oznacza 1 lub 2, a obydwa podstawniki w pierścieniu fenylenowym znajdują się w stosunku do siebie w położeniu orto lub meta, **znamienny tym**, że uwodornia się związki o wzorze 2, w którym A oznacza grupę o wzorze 9, w której m oznacza 1 lub 2, a obydwa podstawniki w pierścieniu fenylenowym znajdują się w stosunku do siebie w położeniu orto lub meta, a R₁ i R₂ mają znaczenie wyżej podane, i otrzymane związki w ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

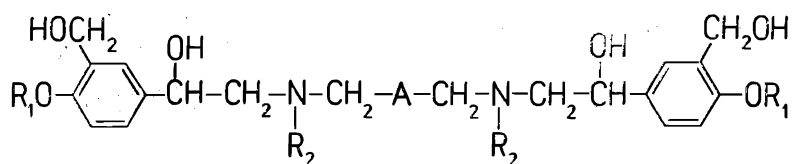
4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych bis-[-(4-hydroksy-3-hydroksymetylofenilo)etanol]-dwuaminy o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 9, w której m oznacza 1 lub 2, a obydwa podstawniki w pierścieniu fenylenowym znajdują się w stosunku do siebie w położeniu para, **znamienny tym**, że uwodornia się związki o wzorze 2, w którym A oznacza grupę o wzorze 9,

w której m oznacza 1 lub 2, a obydwie podstawniki w pierścieniu fenylenowym znajdują się w stosunku do siebie w położeniu para, a R_1 i R_2 mają

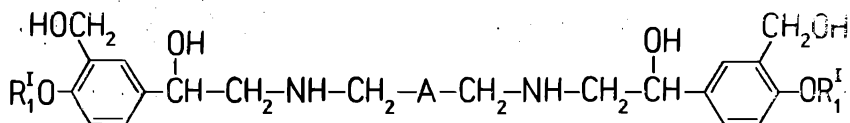
znaczenie wyżej podane, i otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.



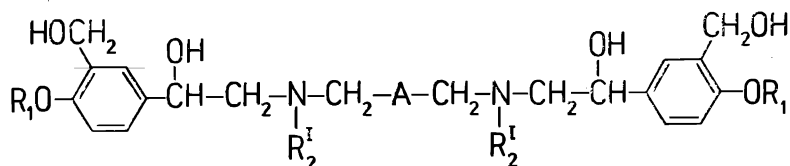
WZÓR 1



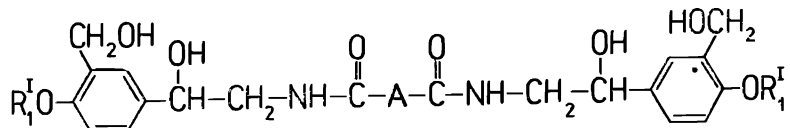
WZÓR 2



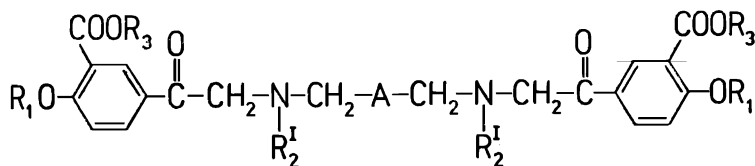
WZÓR 2a



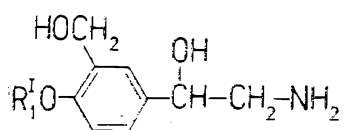
WZÓR 2b



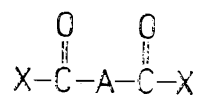
WZÓR 3



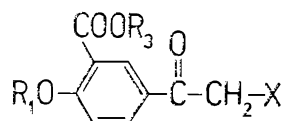
WZÓR 4



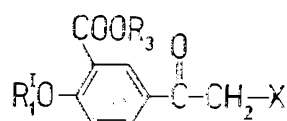
WZÓR 5



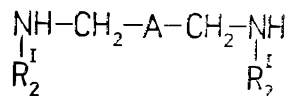
WZÓR 6



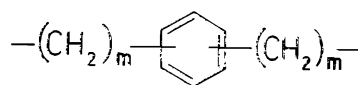
WZÓR 7



WZÓR 7a



WZÓR 8



WZÓR 9