



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07c 91/30
C07c 91/14

Zgłoszono: 22.10.73 (P. 166014)

Pierwszeństwo: 23.10.72 dla zastrz. 1, 2, 3
26.07.73 dla zastrz. 4, 5, 6, 10
26.04.73 dla zastrz. 7, 8, 9
17.09.73 dla zastrz. 11, 12
Republika Federalna Niemiec

Int. Cl.²
C07C 91/30
C07C 91/14

Zgłoszenie ogłoszono: 02.11.74

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae G.m.b.H., Biberach
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych benzyloamin

1

Przedmiotem wynalazku jest 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 morfolinokarbonylometylową, z wyjątkiem grupy 2-hydroksypropylowej, ewentualnie podstawioną 1—3 grupami hydroksylowymi rozgałęzioną grupę alkilową, o 3—5 atomach węgla lub grupę o wzorze 4, w którym R₃ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, n oznacza liczbę 0, 1 lub 2, A i B oznaczają atomy wodoru, lub razem oznaczają grupę o wzorze 5, w którym R₅ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—2 atomach węgla, a m oznacza liczbę 1 lub 2, R₄ oznacza grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, o 1—4 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3 lub 4 atomach węgla lub również atom wodoru, w przypadku kiedy R₃ nie oznacza atomu wodoru lub R₂ oznacza ewentualnie podstawioną 1—3 grupami hydroksylowymi rozgałęzioną grupę alkilową o 1—3 atomach węgla i 1 oznacza liczbę 1 lub 2 oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Z opisu RFN DOS nr 2 118 960 znane są związki o budowie bardzo zbliżonej do związków, otrzymywanych sposobem według wynalazku. Jednakże mimo bardzo ogólnego charakteru tego wzoru w

2

cytowanej publikacji omówione są i scharakteryzowane tylko następujące związki:

- 2-hydroksy-3,5,6-trójkloro-benzyloamina,
- N-metylo-2-hydroksy-3,5,6-trójkloro-benzyloamina,
- 5 N-etylo-2-hydroksy-3,5,6-trójkloro-benzyloamina,
- N-(2-hydroksy-3,5,6-trójkloro-benzylo)-morfolina i
- N,N-dwuetilo-2-hydroksy-3,5,6-trójkloro-benzylo-
- amina, przy czym związki te stanowią addytywy
- co olejów smarnych, produkty pośrednie w pro-
- 10 dukcji barwników i farmaceutyków oraz wyka-
- zują działanie na układ enzymatyczny.

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

Związki o ogólnym wzorze 1 i ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z nieorganicznymi i organicznymi kwasami posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, w szczególności oprócz zwiększonego działania na wytwarzanie czynnika powierzchniowoczynnego lub czynnika przeciwniedodmowego pęcherzyków płucnych, działanie sekretolityczne i uspokajające kaszel.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, Hal i 1 mają wyżej podane znaczenie, a R₆ oznacza grupę hydroksylową, atom chloru, bromu lub jodu, grupę acyloksylową, sulfonyloksylową, alkoksylową, aryloksylową lub aralko-

ksylową, z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcja zachodzi skutecznie w rozpuszczalniku takim, jak aceton, czterochlorek węgla, chloroform, etanol, czterowodorofuran, benzen, toluen, dioksan, tetralina lub w nadmiarze stosowanej aminy o wzorze ogólnym 3 i, w zależności od zdolności reakcyjnej grupy R_6 , w temperaturze 70–200°C. Reakcję można jednak prowadzić również bez rozpuszczalnika.

Jeżeli R_6 oznacza atom chlorowca, to reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 0–150°C, np. w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika i skutecznie w obecności środka wiążącego chlorowcowodór, np. węglanu sodu lub wodorotlenku sodowego, jonitu lub trzeciorzędowej zasady organicznej, jak trójetyloamina lub pirydyna. Stosowana trzeciorzędowa amina może służyć równocześnie jako rozpuszczalnik.

Jeżeli R_6 oznacza grupę sulfonyloksylową, np. 4-metylofenylosulfonyloksylową — wówczas reakcję prowadzi się zwłaszcza w temperaturze od –70 do 50°C.

Jeżeli R_6 oznacza grupę acyloksylową, np. acetyloksylową i benzoiloksylową lub grupę alkoksylową, aryloksylową lub aralkoksylową, wówczas reakcję prowadzi się ewentualnie w obecności kwaśnego katalizatora, jak chlorek amonu, zwłaszcza w temperaturze 0–200°C.

Jeżeli R_6 oznacza grupę hydroksyloową, wówczas reakcję prowadzi się ewentualnie w obecności kwaśnego katalizatora, jak kwas bromowodorowy, p-toluenosulfonowy, masłowy lub ewentualnie w obecności katalizatora alkalicznego, jak wodorotlenek potasowy lub tlenek magnezu, zwłaszcza w temperaturze 120–180°C. Reakcję można prowadzić również bez rozpuszczalnika.

Stosowane w powyższych sposobach produkty wyjściowe w postaci związków o wzorach 2 i 3 są częściowo znane z literatury lub mogą być wytworzone znanymi z literatury metodami.

Tak, np. halogenki benzylu o wzorze ogólnym 2 można wytwarzać z odpowiednich pochodnych toluenu przez reakcję z N-bromosukcynimidem lub z chlorowcem przy naświetlaniu promieniami nadfioletowymi.

Pochodną alkoholu benzylowego o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się, np. przez reakcję odpowiedniego alkoholu benzylowego z odpowiednim kwasem w obecności kwasu solnego lub przez reakcję odpowiedniego halogenku benzylu z odpowiednim alkoholem w obecności węglanu baru i alkoholu benzylowego o wzorze ogólnym 2 przez chlorowcowanie odpowiedniego alkoholu benzylowego.

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

Tak już wyżej wspomniano, nowe związki o wzorze ogólnym 1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne — oprócz zwiększonego działania na wytwarzanie czynnika powierzchniowoczynnego lub czynnika przeciwniedodmowego pęcherzyków

płucnych, działanie sekretolityczne i uspokajające kaszel.

Przebadano działanie biologiczne następujących związków:

- A = chlorowodorek N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyloaminy,
- B = chlorowodorek N-etylo-cykloheksylo-3,5-dwubromo-4-hydroksybenzyloaminy,
- C = chlorowodorek 3,5-dwubromo-4-hydroksy-n-(cis-3-hydroksycykloheksylo)-benzyloaminy,
- D = chlorowodorek 3-bromo-2-hydroksy-N-(trans-4-hydroksycykloheksylo)-benzyloaminy,
- E = chlorowodorek 3-bromo-5-chloro-N-cykloheksylo-4-hydroksy-N-metylobenzyloaminy,
- F = chlorowodorek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-trans-hydroksycykloheksylobenzyloaminy,
- G = chlorowodorek 3,5-dwubromo-N-(dwyhydroksy-III-rzęd.butylo)-hydroksybenzyloaminy,
- H = chlorowodorek 3,5-dwuchloro-N-(dwyhydroksy-III-rzęd.butylo)-4-hydroksybenzyloaminy i
- I = chlorowodorek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-III-rzęd.pentylobenzyloaminy.

1. Działanie uspokajające kaszel:

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

Substancja	Przeciętne procentowe zmiany liczby ataków kaszlu po 30 min. od zastosowania 50 mg/kg substancji doustnie
A	—38
B	—34
C	—35

2. Działanie wykrztuśne:

Badanie na działanie wykrztuśne prowadzono po zastosowaniu doustnym po 8 mg/kg badanej substancji 8–10 uśpionym królikom lub 5 uśpionym świnkom morskim. Obliczenia zwiększonego wydzielania prowadzono w ciągu 2 godzin przed i po podaniu badanej substancji (Perry i Boyd, Pharmacol. exp. Therap. 73, 65 (1941)).

Działanie krążeniowe substancji u kółów oznaczono pod narkozą chloralozowo-uretanową po doustnym stosowaniu substancji (3 zwierzęta pro dosis).

Substancja	Wzrost wydzielania	Działanie krążeniowe
A	+ 81%	4 mg/kg: bez zmian 8 mg/kg: krótko-trwałe małe obniżenie ciśnienia krwi
B	+ 87%	8 mg/kg: bez zmian

Badanie na świnkach morskich:

Substancja	Zwiększenie wydzielania
D	+ 66%
E	+ 65%
F	+ 70%
G	+ 88%
H	+ 88%
I	+ 80%

3. Ostra toksyczność:

Orientacyjną ostrą toksyczność oznaczano na grupach, z których każda składała się z 5 białych myszy po podaniu dawki 500 mg/kg — 5 000 mg/kg doustnie każdemu zwierzęciu (czas obserwacji: 72 godziny):

Substancja	Ostra toksyczność
A	1 000 mg/kg doustnie (0—5 zwierząt padło)
B	1 000 mg/kg doustnie (0—5 zwierząt padło)
C	1 000 mg/kg doustnie (0—5 zwierząt padło)
D	500 mg/kg doustnie (0—5 zwierząt padło)
E	500 mg/kg doustnie (0—5 zwierząt padło)
F	5 000 mg/kg doustnie (0—5 zwierząt padło)
G	5 000 mg/kg doustnie (0—5 zwierząt padło)
H	—
I	5 000 mg/kg doustnie (0—5 zwierząt padło)

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

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek bliżej, nie ograniczając jednak jego zakresu.

Przykład 1. Chlorowodorek N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylaminy.

17 g bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylu i 12,7 g N-etylocykloheksyloaminy w 150 ml etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny, po czym odparowuje do sucha. Pozostałość wytrząsa się z 150 ml chloroformu i 200 ml wody. Fazę chloroformową oddziela się, sączy i zateża do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w etanolu i zakwasza etanolem kwasu solnego, przy czym krystalizuje chlorowodorek N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylaminy, o temperaturze 193—194°C (z rozkładem).

Przykład II. N-/4-III-rzęd.butylo-cykloheksylo-/3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i 4-III-rzęd.butylo-cykloheksyloaminy analogicznie, jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 229—231°C (rozkład).

Przykład III. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo-/benzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylu i trans-4-aminocykloheksanolu analogicznie, jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 212—218°C (rozkład).

Przykład IV. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/cis-3-hydroksycykloheksylo-/benzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylu i cis-3-aminocykloheksanolu analogicznie, jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku wynosi 128—136°C (rozkład).

Przykład V. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-3-hydroksycykloheksylo-/benzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylu i trans-3-aminocykloheksanolu, analogicznie, jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia 203—204°C (rozkład).

Przykład VI. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/cis-3-hydroksycykloheksylo-/N-metylobenzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylu i cis-3-metyloaminocykloheksanolu, analogicznie, jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 80—83°C (rozkład).

Przykład VII. N-etylo-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo-/benzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylu i trans-4-etyloaminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku jako etanolanu 135—137°C (rozkład).

Przykład VIII. N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-propylobenzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylu i N-propylocykloheksyloaminy analogicznie, jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 178—180°C.

Przykład IX. N-allylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylu i N-allylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku wynosi 176—178°C.

Przykład X. N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-izopropylo-benzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylu i N-izopropylo-cykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia 108—110°C.

Przykład XI. N-cykloheksylo-N-cyklopropylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylu i N-cyklopropylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 204—208°C (rozkład).

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

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylu i N-metylo-III-rzęd.butylocykloheksylo-

aminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 209—211°C (rozkład).

Przykład XIII. N-etylo-N-/trans-4-III-rzęd. butylcykloheksylo/-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyli i N-etylo-4-III-rzęd. butylcykloheksyloaminy analogicznie, jak w przykładzie 1. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 175—176°C (rozkład). Mieszaninę izomerów rozdziela się za pomocą chromatografii kolumnowej.

Przykład XIV. N-etylo-N-/cis-4-III-rzęd. butylcykloheksylo/-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyli i N-etylo-4-III-rzęd. butylcykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie XIX. Temperatura topnienia chlorowodoru 168—169°C (rozkład).

Przykład XV. N-/trans-4-III-rzęd. butylcykloheksylo/-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-propylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyli i N-propylo-4-III-rzęd. butylcykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie XIX. Temperatura topnienia chlorowodoru 173—174°C (rozkład).

Przykład XVI. N-/cis-4-III-rzęd. butylcykloheksylo/-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-propylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyli i N-propylo-4-III-rzęd. butylcykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie XIX. Temperatura topnienia chlorowodoru 148—150°C (rozkład).

Przykład XVII. N-/4-rzęd. butylcykloheksylo/-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-izopropylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyli i N-izopropilo-cyklopentylaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 152—154°C (rozkład).

Przykład XVIII. N-cyklopentyl-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-metylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyli i N-metylocyklopentylaminy, analogicznie, jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia 61—63°C.

Przykład XIX. N-etylo-N-cyklopentyl-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyli i N-etylocyklopentylaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 124—128°C (rozkład).

Przykład XX. N-cyklopentyl-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-propylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyli i N-propylocyklopentylaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 113—120°C.

Przykład XXI. N-cyklopentyl-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-izopropylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyli i N-izopropilocyklopentylaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 154—157°C (rozkład).

Przykład XXII. N-cykloheptyl-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-metylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyli i N-metylocykloheptyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 196—198°C (rozkład).

Przykład XXIII. N-etylo-N-cykloheptyl-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyli i N-etylocykloheptyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 180—183°C (rozkład).

Przykład XXIV. N-cykloheptyl-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-propylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyli i N-propylocykloheptyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 134—139°C.

Przykład XXV. N-cykloheptyl-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-izopropylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyli i N-izopropilocykloheptyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 156—159°C (rozkład).

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

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzyli i trans-4-aminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 220—225°C (rozkład).

Przykład XXVII. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/trans-3-hydroksycykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzyli i trans-3-aminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 215—215,5°C (rozkład).

Przykład XXVIII. N-cykloheksyl-3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-metylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzyli i N-metylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 168—170°C (rozkład).

Przykład XXIX. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-N-metylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzyli i trans-4-metyloaminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 160—162°C (rozkład).

Przykład XXX. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/cis-3-hydroksycykloheksylo/-N-metylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzyli i cis-3-metyloaminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia 133—136°C.

Przykład XXXI. N-etylo-3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i *trans*-4-etyloaminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 176—178°C (rozkład).

Przykład XXXII. N-etylo-3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/cis-3-hydroksycykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i *cis*-3-etyloaminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia 134—136°C (rozkład).

Przykład XXXIII. N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-propylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-propylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia 115—116°C (rozkład).

Przykład XXXIV. N-allylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-4-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-allylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 184—186°C (rozkład).

Przykład XXXV. N-cykloheksylo-N-cyklopropylo-3,5-dwubromo-4-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-cyklopropylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 197—198°C (rozkład).

Przykład XXXVI. N-/4-III-rzęd.butylo-cykloheksylo/-3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-metylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-metylo-4-III-rzęd.butylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 158—159°C (rozkład).

Przykład XXXVII. N-etylo-N-/4-III-rzęd.butylocykloheksylo/-3,5-dwubromo-4-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-etylo-4-III-rzęd.butylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 2. Temperatura topnienia chlorowodorku 170—170,5°C (rozkład).

Przykład XXXVIII. N-/4-III-rzęd.butylocykloheksylo/-3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-propylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-propylo-4-III-rzęd.butylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia 150—160°C (rozkład).

Przykład XXXIX. N-cyklopentylo-3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-metylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-metylocyklopentyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 185—188°C (rozkład).

Przykład XL. N-etylo-cyklopentylo-3,5-dwubromo-4-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-etylocyklopentyloaminy, analogicz-

nie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 164—165°C (rozkład).

Przykład XLI. N-cyklopentylo-3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-propylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-propylocyklopentyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 156—158°C (rozkład).

Przykład XLII. N-cyklopentylo-3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-izopropylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-izopropylocyklopentyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 151—152°C (rozkład).

Przykład XLIII. N-cykloheptylo-3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-metylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-metylocykloheptyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 175—179°C (rozkład).

Przykład XLIV. N-etylo-N-cykloheptylo-3,5-dwubromo-4-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-etylocykloheptyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 176—177°C (rozkład).

Przykład XLV. N-cykloheptylo-3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-propylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-propylocykloheptyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 135—136°C.

Przykład XLVI. N-/2-bicyklo[2,2,1,heptylo/-3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-metylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i 2-metyloaminobicyklo[2,2,1,heptanu, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 181—182°C (rozkład).

Przykład XLVII. N-cykloheksylo-3,5-dwuchloro-2-hydroksy-N-metylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwuchloro-2-hydroksybenzylu i N-metylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 174—178°C.

Przykład XLVIII. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwuchloro-2-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwuchloro-2-hydroksybenzylu i N-etylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 185—188°C (rozkład).

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

Wytwarza się z bromku 3,5-dwuchloro-2-hydroksybenzylu i *trans*-4-etyloaminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodorku 147—152°C.

Przykład L. N-cykloheksylo-3,5-dwuchloro-2-hydroksy-N-propylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwuchloro-2-hydroksybenzylu i N-propylocykloheksyloaminy, analo-

gicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 168—170°C.

Przykład LI. N-cykloheksylo-3,5-dwuchloro-N-izopropylbenzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwuchloro-2-hydroksybenzylu i N-izopropylcykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia 86—89°C.

Przykład LII. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwuchloro-4-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwuchloro-4-hydroksybenzylu i N-etylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 190—191°C (rozkład).

Przykład LIII. N-etylo-3-bromo-5-chloro-N-cykloheksylo-2-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z bromku 3-bromo-5-chloro-2-hydroksybenzylu i N-etylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 194—197°C (rozkład).

Przykład LIV. N-etylo-5-bromo-3-chloro-N-cykloheksylo-2-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z bromku 5-bromo-3-chloro-2-hydroksybenzylu, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 188—191°C (rozkład).

Przykład LV. 3-bromo-N-cykloheksylo-4-hydroksy-N-metylobenzylamina.

Wytwarza się z bromku 3-bromo-4-hydroksybenzylu i N-metylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia chlorowodoru 165—169°C (rozkład).

Przykład LVI. N-4-III-rzęd.butylo-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylu i 4-III-rzęd.butylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia 188—191°C.

Przykład LVII. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i N-etylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie 1. Temperatura topnienia 180—181°C (rozkład).

Przykład LVIII. N-etylo-2-bromo-N-cykloheksylo-5-hydroksybenzylamina.

54 g bromku 2-bromo-5-hydroksybenzylu w 800 ml czterochloru węgla zadaje się 51 g N-etylocykloheksyloaminy i ogrzewa do wrzenia przez 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną wytrząsa się z wodą, fazę organiczną osusza się siarczanem sodu i zateża. Pozostałość oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, eluując esterem kwasu octowego. Surową zasadę rozpuszcza się w estrze kwasu octowego i zakwasza roztworem kwasu solnego w absolutnym alkoholu, przy czym wykrystalizowuje chlorowodorek N-etylo-2-bromo-N-cykloheksylo-5-hydroksybenzylaminy. Temperatura topnienia 183—188°C (rozkład).

Przykład LIX. 2-bromo-5-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzylamina.

Wytwarza się z bromku 2-bromo-5-hydroksybenzylu i trans-4-aminocykloheksynolu, analogicznie jak w przykładzie LXXIII. Temperatura topnienia bromowodoru 220—225°C (rozkład).

Przykład LX. N-etylo-4-chloro-N-cykloheksylo-3-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z bromku 4-chloro-3-hydroksybenzylu i N-etylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 128—132°C (rozkład).

Przykład LXI. N-etylo-2-chloro-N-cykloheksylo-5-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z bromku 2-chloro-5-hydroksybenzylu i N-etylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LIX. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 210—211°C.

Przykład LXII. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-metylo-N-morfolinokarbonylometylobenzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylu i sarkozynomorfolidu, analogicznie jak w przykładzie LXXIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 196—201°C.

Przykład LXIII. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-metylo-morfolinokarbonylometylobenzylamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i sarkozynomorfolidu, analogicznie jak w przykładzie LXXIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 214—218°C.

Przykład LXIV. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylamina.

6 g estru 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego kwasu octowego i 7 g N-etylocykloheksyloaminy ogrzewa się przez 1 godzinę do temperatury 140°C. Produkt reakcji miesza się z 2n kwasem solnym i eterem, przy czym wykrystalizowuje chlorowodorek N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylaminy, który odsacza się i przemywa wodą i acetonem. Temperatura topnienia 193—194°C (rozkład).

Przykład LXV. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylamina.

7 g alkoholu 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego i 2,8 g zawiesiny wodoru sodu (50% w oleju) ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 150 ml absolutnego czterowodorofuranu, przez 6 godzin. Następnie oziębia się do temperatury od —60 do —70°C i wkrapla podczas mieszania 9,5 g chlorku kwasu p-toluenosulfonowego w 100 ml absolutnego czterowodorofuranu. Pozostawia się do ogrzania do temperatury —30°C i oziębia znowu do —70°C, po czym wkrapla się 12,7 g N-etylocykloheksyloaminy, w 100°C eteru. Miesza się dalej, pozostawia się mieszaninę reakcyjną do powolnego ogrzania do temperatury pokojowej i wytrząsa 2 razy z 200 ml wody. Połączone fazy wodne wytrząsa się raz z chloroformem. Fazę chloroformową łączy się z fazą eterowo-czterowodorofuranową i zateża do sucha. Dla oczyszczenia chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego eluując układem chloroform-ester kwasu octowego (9:1). Odpowiednie frakcje łączy się i zateża do sucha. Pozostałość miesza się z 2n kwasem solnym i eterem, przy czym krystalizuje chlorowo-

dorek N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylaminy, który odsącza się i przemycwa wodą i acetonem. Temperatura topnienia 193—194°C (rozkład).

Przykład LXVI. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylamina.

2,8 g alkoholu 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego i 3,8 g N-etylocykloheksyloaminy ogrzewa się przez 1 godzinę do temperatury 140°C. Produkt reakcji miesza się z 2n kwasem solnym i eterem, przy czym wykrystalizowuje chlorowodorek N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylaminy, który odsącza się i przemycwa wodą i acetonem. Temperatura topnienia 193—194°C (rozkład).

Przykład LXVII. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylamina.

2,8 g alkoholu 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego i 3,8 g N-etylocykloheksyloaminy i 1,2 ml 48% kwasu bromowodorowego ogrzewa się przez 1 godzinę do temperatury 140°C. Mieszaninę reakcyjną wytrząsa się z chloroformem i wodą. Fazę chloroformową oddziela się i zatęża do sucha. Pozostałość miesza się z 2n kwasem solnym i eterem, przy czym wykrystalizowuje chlorowodorek N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylaminy, który odsącza się i przemycwa wodą i acetonem. Temperatura topnienia 193—194°C (rozkład).

Przykład LXVIII. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylamina.

5,6 g alkoholu 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego, 8,8 g kwasu masłowego i 12,7 g N-etylocykloheksyloaminy ogrzewa się przez 1 godzinę do temperatury 140°C, po czym oziębia, rozpuszcza w 200 ml eteru i czterokrotnie wytrząsa z wodą. Fazę organiczną suszy się nad siarczanem sodu i zatęża. Pozostałość rozpuszcza w małej ilości absolutnego etanolu i roztwór zakwasza etanolem, w roztworze kwasu solnego i doprowadza do krystalizacji chlorowodorku N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylaminy przez dodanie eteru. Temperatura 193—194°C (rozkład).

Przykład LXIX. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylamina.

5,6 g alkoholu 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego, 12,7 g N-etylocykloheksyloaminy i 0,4 g tlenku magnezu ogrzewa się przez 8 godzin do temperatury 120°C, po czym zadaje eterem i wodą i zakwasza 2n kwasem solnym, a następnie alkalizuje znowu stężonym amoniakiem. Mieszaninę wytrząsa się, organiczną fazę oddziela, przemycwa cztery razy wodą, suszy siarczanem sodu i zatęża. Pozostałość rozpuszcza się w absolutnym etanolu, zakwasza etanolem, w roztworze kwasu solnego i, przez dodanie eteru, doprowadza do krystalizacji chlorowodorku N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylaminy. Temperatura topnienia 193—194°C (rozkład).

Przykład LXX. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylamina.

2,9 g 3,5-dwubromo- α -metoksy-o-krezolu i 3,8 g N-etylocykloheksyloaminy ogrzewa się przez 1 godzinę do temperatury 140°C. Produkt reakcji mie-

sza się z 2n kwasem solnym i eterem, przy czym krystalizuje chlorowodorek N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylaminy, który odsącza się i przemycwa wodą i acetonem. Temperatura topnienia 193—194°C (rozkład).

Przykład LXXI. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzylamina.

Wytwarza się z estru 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego kwasu octowego i trans-4-aminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie LXIV. Temperatura topnienia chlorowodorku 212—218°C (rozkład).

Przykład LXXII. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z estru 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylowego kwasu octowego i N-etylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXIV. Temperatura topnienia chlorowodorku 180—181°C (rozkład).

Przykład LXXIII. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzylamina.

Wytwarza się z estru 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylowego kwasu octowego i cis-3-aminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie LXIV. Temperatura topnienia chlorowodorku 215—215,5°C (rozkład).

Przykład LXXIV. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z estru 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego kwasu benzoowego i N-etylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXIV. Temperatura topnienia chlorowodorku 193—194°C (rozkład).

Przykład LXXV. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzylamina.

Wytwarza się z alkoholu 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego i trans-4-aminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie LXVI. Temperatura topnienia chlorowodorku 212—218°C (rozkład).

Przykład LXXVI. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzylamina.

Wytwarza się z alkoholu 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylowego i cis-3-aminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie LXVI. Temperatura topnienia chlorowodorku 215—215,5°C (rozkład).

Przykład LXXVII. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z alkoholu 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego, N-etylocykloheksyloaminy i kwasu p-toluenosulfonowego, analogicznie jak w przykładzie LXVII. Temperatura topnienia chlorowodorku 193—194°C (rozkład).

Przykład LXXVIII. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z alkoholu 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylowego, N-etylocykloheksyloaminy i kwasu masłowego, analogicznie jak w przykładzie LXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodorku 180—181°C (rozkład).

Przykład LXXIX. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzylamina.

Wytwarza się z alkoholu 3,5-dwubromo-2-hydro-

ksybenzylowego, kwasu masłowego i trans-4-aminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie LXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 212—218°C (rozkład).

Przykład LXXX. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N/-cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzylamina.

Wytwarza się z alkoholu 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylowego, cis-3-aminocykloheksanolu i kwasu masłowego, analogicznie jak w przykładzie LXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 215—215,5°C (rozkład).

Przykład LXXXI. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N/-trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzylamina.

Wytwarza się z alkoholu 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego, trans-4-aminocykloheksanolu i tlenku magnezu, analogicznie jak w przykładzie LXIX. Temperatura topnienia chlorowodoru 212—218°C (rozkład).

Przykład LXXXII. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z alkoholu 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego i wodorotlenku potasu, analogicznie jak w przykładzie LXIX. Temperatura topnienia chlorowodoru 193—194°C (rozkład).

Przykład XXXIII. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N/-cis-3-hydroksycykloheksylo/-benzylamina.

Wytwarza się z alkoholu 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylowego, cis-3-aminocykloheksanolu i tlenku magnezu, analogicznie jak w przykładzie LXIX. Temperatura topnienia chlorowodoru 215—215,5°C (rozkład).

Przykład LXXXIV. 3,5-dwubromo-2-N-hydroksy-N/-trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzylamina

Wytwarza się z 3,5-dwubromo- α -metoksy-o-krezolu i trans-4-aminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie LXX. Temperatura topnienia chlorowodoru 212—218°C (rozkład).

Przykład LXXXV. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylamina.

Wytwarza się z 3,5-dwubromo- α -metoksy-p-krezolu i N-etylocykloheksylaminy, analogicznie jak w przykładzie LXX. Temperatura topnienia chlorowodoru 180—181°C (rozkład).

Przykład XXXVI. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N/-cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzylamina.

Wytwarza się z 3,5-dwubromo- α -metoksy-p-krezolu i cis-3-aminocykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie LXX. Temperatura topnienia chlorowodoru 215—215,5°C (rozkład).

Przykład LXXXVII. 3,5-dwubromo-N/-dwyhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksybenzylamina.

5,6 g alkoholu 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego i 6,3 g dwuhydroksy-III-rzęd.butylaminy ogrzewa się przez 1 godzinę do temperatury 140°C, po czym stop rozpuszcza się w absolutnym alkoholu, zakwasza etanolem kwasu solnego i chlorowodorek 3,5-dwubromo-N/-dwyhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksybenzylaminy doprowadza do krystalizacji przez działanie eterem. Temperatura topnienia 187—189°C (z absolutnego etanolu-eteru).

Przykład LXXXVIII. 3,5-dwubromo-II/-dwyhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksybenzylamina.

21,6 g bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego, rozpuszczonego w 0,1 l czterochloru węgla 5
zadaje się roztworem 26,4 g dwuhydroksy-III-rzęd.butylaminy w 100 ml etanolu i ogrzewa do wrzenia przez 30 minut pod chłodnicą zwrotną, przy czym wytrąca się osad, który odsąca się i prze-
mywa czterochlorkiem węgla i wodą. Surowy pro-
dukt 10
rozpuszcza się w absolutnym etanolu, roztwór zakwasza etanolem kwasu solnego i wytrąca krystaliczny chlorowodorek 3,5-dwubromo-N/-dwyhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksybenzylaminy przez dodanie eteru. Tempe-
ratura 15
topnienia 187—189°C.

Przykład LXXXIX. 3,5-dwubromo-N/-dwyhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksybenzylamina.

4,0 g estru 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego kwasu octowego i 4,0 g dwuhydroksy-III-rzęd.butylaminy 20
ogrzewa się do wrzenia przez 1 godzinę do temperatury 140°C. Produkt reakcji rozpuszcza się w absolutnym etanolu, zakwasza się etanolem roztworem kwasu solnego i chlorowodorek 3,5-dwubromo-N/-dwyhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksybenzylaminy 25
doprowadza się do krystalizacji przez dodanie eteru. Temperatura topnienia 187—189°C.

Przykład XC. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N/-III-rzęd.pentylo-benzylamina.

3,5 g alkoholu 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego i 1,4 g zawiesiny 1,4 wodoru sodowego (50% w oleju) ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą 35
zwrotną przez 6 godzin w 100 ml absolutnego czterowodorofuranu. Następnie oziębia się do temperatury —60°C do —70°C i podczas mieszania 40
wkradla 4,8 g chlorku kwasu p-toluenosulfonowego w 50 ml absolutnego czterowodorofuranu. Pozwala się mieszaninie ogrzać do temperatury —30°C i oziębia znowu do —70°C. Następnie 40
wkradla się 4,4 g III-rzęd.pentyloaminy w 50 ml eteru i miesza tak długo aż mieszanina reakcyjna ogrzeje się powoli do temperatury pokojowej, po 45
czym wytrząsa się dwukrotnie z wodą, ekstrahuje fazę wodną chloroformem, łączy fazy organiczne i zateża. Po oczyszczeniu surowego produktu za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym i eluowaniu układem chloroform-
ester 50
kwasu octowego (2:1) krystalizuje chlorowodorek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N/-III-rzęd.pentyloaminy z acetonu-eteru po dodaniu etanolowego roztworu kwasu solnego. Temperatura topnienia 202—206°C (rozkład, z wody).

Przykład XCI. 3,5-dwubromo-N/-dwyhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksybenzylamina.

2,9 g eteru 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego i 3,3 g dwuhydroksy-III-rzęd.butylaminy 60
ogrzewa się do temperatury 140°C przez 1 godzinę. Surowy produkt rozpuszcza się w absolutnym etanolu, zakwasza etanolem kwasu solnego i zadaje eterem aż do rozpoczęcia się krystalizacji chlorowodoru 3,5-dwubromo-N/-dwyhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksybenzylaminy.
65
Temperatura topnienia 187—189°C.

Przykład XCII. 3,5-dwuchloro-2-hydroksy-N-izopropyl-benzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwuchloro-2-hydroksybenzylu i izopropylaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 188—189,5°C.

Przykład XCIII. N-III-rzęd.butylo-3,5-dwubromo-4-hydroksy-benzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylu i III-rzęd. butyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 234—236°C (rozkład).

Przykład XCIV. N-III-rzęd.butylo-3,5-dwuchloro-2-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwuchloro-2-hydroksybenzylowego i III-rzęd.butyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia 172—174°C.

Przykład XCV. N-III-rzęd.butylo-3,5-dwuchloro-4-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwuchloro-4-hydroksybenzylowego i III-rzęd.butyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 222—223°C (rozkład).

Przykład XCVI. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-III-rzęd.pentylbenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylowego i III-rzęd.butyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 176—180°C (rozkład).

Przykład XCVII. 3,5-dwuchloro-4-hydroksy-N-III-rzęd.pentylbenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwuchloro-4-hydroksybenzylowego i III-rzęd.pentylaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 203—207°C (rozkład).

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

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego i hydroksy-III-rzęd.butyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 189—191°C.

Przykład XCIX. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/hydroksy-III-rzęd.butylo/-benzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylowego i hydroksy-III-rzęd.butyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 200—202°C.

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

Wytwarza się z bromku 3,5-dwuchloro-4-hydroksybenzylowego i hydroksy-III-rzęd.butyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 208—212°C (rozkład).

Przykład CI. 3,5-dwubromo-N-/dwyhydroksy-III-rzęd.butylo/-4-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydroksybenzylowego i dwyhydroksy-III-rzęd.butyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 182—183,5°C.

Przykład CII. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-/trójhydroksy-III-rzęd.butylo/-benzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-4-hydro-

ksybenzylowego i trójhydroksy-III-rzęd.butyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 189—191,5°C.

Przykład CIII. 3,5-dwuchloro-N-/dwyhydroksy-III-rzęd.butylo/-4-hydroksybenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwuchloro-4-hydroksybenzylowego i dwyhydroksy-III-rzęd.butyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 166—169°C (rozkład).

Przykład CIV. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trójhydroksy-III-rzęd.butylo/-benzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwubromo-2-hydroksybenzylowego i trójhydroksy-III-rzęd.butyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 185—186°C (rozkład).

Przykład CV. 3,5-dwuchloro-4-hydroksy-N-/trójhydroksy-III-rzęd.butylo/-benzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3,5-dwuchloro-4-hydroksybenzylowego i trójhydroksy-III-rzęd.butyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 170—174°C (rozkład).

Przykład CVI. 3-bromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3-bromo-2-hydroksybenzylowego i trans-4-hydroksycykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia chlorowodoru 194—196°C (rozkład).

Przykład CVII. 3-bromo-5-chloro-N-cykloheksylo-4-hydroksy-N-metylobenzyloamina.

Wytwarza się z bromku 3-bromo-5-chloro-4-hydroksybenzylowego i N-metylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie LXXXVIII. Temperatura topnienia 136—138°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, l oznacza liczbę 1, R₁ oznacza atom wodoru lub bromu, R₂ oznacza grupę o wzorze 4, w którym R₃ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, n oznacza liczbę 0, 1, lub 2, a obydwa symbole A i B oznaczają atomy wodoru lub razem stanowią grupę o wzorze 5, w którym R₅ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1 lub 2 atomach węgla, m oznacza liczbę 1 lub 2, R₄ oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkenylową o 2—4 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3 lub 4 atomach węgla lub również atom wodoru, jeżeli R₃ nie stanowi atomu wodoru oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, Hal i l mają wyżej podane znaczenie, a R₆ oznacza atom chloru, bromu lub jodu, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₄ mają znaczenie podane wyżej i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas lub wymieniaacza jonów, w temperaturze 0–150°C.

4. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru, lub bromu, l oznacza liczbę 1, R₁ oznacza atom wodoru lub bromu, R₂ oznacza grupę o wzorze 4, w którym R₃ oznacza atom wodoru, 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 5, w którym R₅ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1 lub 2 atomach węgla, m oznacza liczbę 1 lub 2, R₄ oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę alkenylową o 2–4 atomach węgla lub również atom wodoru, w przypadku gdy R₃ nie oznacza atomu wodoru oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, Hal i l mają wyżej podane znaczenie, a R₆ oznacza grupę acyloksylową, alkiloksylową, aryloksylową, aralkiloksylową lub hydroksylową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₄ mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas lub wymieniaacza jonów, w temperaturze 0–200°C.

7. 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 grupę metylową, etylową lub również atom wodoru, gdy R₂ nie stanowi grupy cykloheksylowej i l oznacza liczbę 2 oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, Hal i l mają wyżej podane znaczenie i R₆

oznacza atom chloru, bromu lub jodu, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₄ mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w jego fizjologicznie dopuszczalną sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas lub wymieniaacza jonów, w temperaturze 0–150°C.

10. 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 grupę metylową, etylową lub również atom wodoru, gdy R₂ nie stanowi grupy cykloheksylowej i l oznacza liczbę 2 oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, Hal i l mają wyżej podane znaczenie, a R₆ oznacza grupę acyloksylową, alkiloksylową, aryloksylową, aralkiloksylową lub hydroksylową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₄ mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

11. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R₁ oznacza atom wodoru, R₂ oznacza z wyjątkiem grupy 2-hydroksypropylowej ewentualnie podstawioną 1–3 grupami hydroksylowymi rozgałęzioną grupę alkilową o 3–5 atomach węgla, R₄ oznacza atom wodoru i l oznacza liczbę 1 lub 2 oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, Hal i l mają wyżej podane znaczenie, a R₆ oznacza grupę sulfonyloksylową lub alkiloksylową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₄ mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

12. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

