

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

99397

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 05.03.76 (P. 199470)

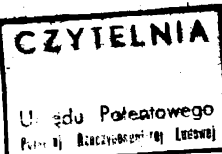
Pierwszeństwo: 06.03.75 dla zastrz. 1–3
23.12.75 dla zastrz. 4–6
Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 17.01.77

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1978

Int. Cl².

C07D 209/46



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych podstawionych aryloalkiloamin

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych aryloalkiloamin oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Nowym związkom odpowiada wzór ogólny 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, atom chloru lub grupę metoksyłową, R_2 oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową lub razem z R_1 oznacza grupę metylenodwuoksyłową lub etylenodwuoksyłową, R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższą grupę alkilową, R_5 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkoksylową, R_6 oznacza niższą grupę alkoksylową lub razem z R_5 oznacza grupę metylenodwuoksyłową lub etylenodwuoksyłową i n oznacza liczbę 2 lub 3.

Jako grupy alkilowe R_3 i R_4 występuje w szczególności grupa metylowa, etylowa, propylowa lub izopropylowa, a jako grupa alkoksylowa R_5 i R_6 występuje w szczególności grupa metoksyłowa, etoksyłowa, propoksyłowa lub izopropoksyłowa.

Związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole addycyjne posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, w szczególności działanie obniżające częstotliwość bicia serca.

Według wynalazku nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez redukcję związku o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i R_6 i n mają wyżej podane znaczenie. Redukcję prowadzi się zwłaszcza w rozpuszczalniku, takim jak kwas octowy lodowaty, woda lub etanol, skutecznie wodorem in statu nascendi, np. układem cynk–kwas octowy lodowaty, cyna–kwas solny lub chlorek cynawy–kwas solny lub katalitycznie aktywowanym wodorem w temperaturze 0° – 250°C , zwłaszcza 50° – 100°C .

Jeżeli otrzymuje się związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru, wówczas można go alkilować np. przez reakcję z odpowiednim halogenkiem alkilu lub siarczanem dwualkilowym lub przez reakcję z układem formaldehyd/kwas mrówkowy metylować.

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

Stosowane jako związki wyjściowe związki o wzorze ogólnym 2 można wytwarzać znanymi jako takie sposobami.

Jak wyżej wspomniano, nowe związki o wzorze ogólnym I i ich sole addycyjne wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, mają one oprócz łagodnego działania obniżającego ciśnienie krwi w szczególności selektywne działanie obniżające częstotliwość bicia serca.

Tytułem przykładu poddano badaniom biologicznym następujące związki:

A = chlorowodorek 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/- fenyloetylo-metylo-amino]-propylo/-ftalimidyny,

B = chlorowodorek 5,6-metylenodwuoksy-2N-3-[2-/3,4-metylenodwuoksy/- fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny,

C = chlorowodorek 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4-metylenodwuoksy/- fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

1. Działanie na częstotliwość bicia serca u poddanych narkozie świnek morskich

Świnkom morskim poddanym narkozie uretanowej rejestrowano częstotliwość bicia serca elektrokardiogramem. Poddawane badaniu substancje stosowano w zwiększających się dawkach od 0,5 do 20 mg/kg dożylnie.

Następująca tablica 1 zawiera zmiany częstotliwości bicia serca:

Tablica 1.

Substancja	Dawka mg/kg dożylnie	n	Procent we zmniejszenie częstotliwości bicia serca
A	0,5	3	-23,5
	1,0	3	-36,1
	2,0	3	-47,2
	5,0	3	-51,6
	10,0	3	-59,1
	20,0	3	-67,2

2. Działanie na częstotliwość bicia serca na przedsionki u świnek morskich.

Wyizolowane, spontanicznie bijące przedsionki świnek morskich obu rodzajów, o ciężarze ciała 300–400 g poddano badaniom w roztworze Tyrode'a w kąpeli organowej. Pożywkę zaopatruje się karbogenem (95% O₂ + 5% CO₂) i utrzymuje się stałą w temperaturze 30°C. Skurcze rejestrowano za pomocą pasm pomiarowych wydłużania na poligrafie Grass'a. Poddawanie badaniom substancje dodawano do kąpeli organowej, tak że końcowe rozcieńczenia wynosiły 10⁻⁵ g/ml. Stosowano 5 przedsionków do badania jednej substancji.

W tablicy 2 podane są dane dotyczące procentowego zmniejszenia częstotliwości bicia serca 5 przedsionków serca, przy stężeniu substancji wynoszącym 10⁻⁵ g/ml.

Tablica 2.

Substancja	Zmniejszenie częstotliwości bicia serca w %
A	-52
B	-51
C	-48

3. Ostra toksyczność.

Ostrą toksyczność poddawanych badaniom substancji oznaczano na myszach (czas oznaczania: 14 dni) po doustnym lub dożylnym podawaniu. LD₅₀ obliczano z procentowej ilości zwierząt, które po różnych dawkach padły w ciągu czasu obserwacji (J.Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949):

Tablica 3.

Substancja	LD ₅₀
A	98 mg/kg dożylnie
A	1570 mg/kg doustnie

Do farmaceutycznego stosowania można związki o wzorze ogólnym I oraz ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami czynnymi przerabiać w zwykłe stosowane galenowe formy użytkowe, takie jak tabletki, drażetki, proszki, zawiesiny, roztwory i czopki. Dawka jednostkowa wynosi 20–300 mg, zwłaszcza 25–200 mg.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. Chlorowodorek 2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenylo-etylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

a) 2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenyloetylo-metyloamino]- propylo/-ftalimid
5,04 g (0,02 mola) 1-[2-/3,4-dwumetoksy-fenylo/-etylometyloamino]- 3-amino-propanu i 2,06 g (0,02 mola) bezwodnika kwasu ftalowego rozpuszcza się w 100 ml kwasu octowego lodowatego i ogrzewa przez 4 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie zatęża się w próżni, pozostałość rozpuszcza w chloroformie i roztwór chloroformowy przemywa kolejno nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą. Po wysuszeniu siarczanem sodowym oddestylowuje się rozpuszczalnik i otrzymuje pożądaną substancję jako bezpostaciowy produkt. Wydajność: 6,1 g (79,8% wydajności teoretycznej), wartość R_f (benzen-aceton=1/1): 0,4.

b). Chlorowodorek 2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenyloetylo-metyloamino]- propylo/-ftalimidyny
6,1 g (159 mmoli) 2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenyloetylo- metyloamino]-propylo/-ftalimidu, rozpuszczonego w 80 ml kwasu octowego lodowatego, zadaje się 10 g pyłu cynkowego i redukuje przez 3 godzinne ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Pył cynkowy oddziela się przez przefiltrowanie gorącego jeszcze roztworu i przesącz zatęża w próżni. Następnie pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i fazę chloroformową wytrząsa się z nasyconym roztworem węglanu sodowego i wodą, suszy siarczanem sodowym i zatęża. Surowy produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym (chloroform/metanol=19/1). Przez wytrącenie eterowym roztworem kwasu solnego otrzymuje się chlorowodorek, który po wyługowaniu octanem etylowym wykazuje temperaturę topnienia 146–148°C. Wydajność: 2,25 g (35% wydajności teoretycznej).

Przykład II. Chlorowodorek 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4- dwumetoksy/-fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

a) 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenyloetylo- metyloamino]-propylo/-ftalimid
Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I pod a) przez kondensację bezwodnika kwasu 4,5-dwumetoksy-ftalowego z 1-[2-/3,4-dwumetoksy-fenylo/-etylo- metyloamino]-3-amino-propanu w kwasie octowym lodowatym. Temperatura topnienia: 91–93°C.

b) Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I pod b) przez redukcję 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenyloetylo-metyloamino]- propylo/-ftalimidu pyłem cynkowym w kwasie octowym lodowatym. Temperatura topnienia: 170–172°C.

Przykład III. Chlorowodorek 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4- dwumetoksy/-fenyloetyloamino]-propylo/-ftalimidyny

a) 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenyloetyloamino]- propylo/-ftalimid
Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I pod a) przez kondensację bezwodnika kwasu 4,5-dwumetoksy-ftalowego z 1-[2-/3,4-dwumetoksy-fenylo/-etyloamino]-3-amino- propanem w kwasie octowym lodowatym. Wartość R_f (chloroform/metanol=9/1): 0,25.

b) Chlorowodorek 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenyloetyloamino]- propylo/-ftalimidyny
Przykład IV. Chlorowodorek 5,6-metylenodwuoksy-2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

a) 4,5-metylenodwuoksy-2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/fenyloetylo-metyloamino]- propylo/-ftalimid
23,5 g (18 mmoli) bezwodnika kwasu 4,5-metylenodwuoksy-ftalowego i 4,5 g (18 mmoli) 1-[2-/3,4-dwumetoksy-fenylo/-etylometyloamino]-3- aminopropanu ogrzewa się w 100 ml kwasu octowego lodowatego przez 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie zatęża się w próżni, pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i roztwór chloroformowy przemywa się kolejno nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą. Po wysuszeniu siarczanem sodowym oddestylowuje się rozpuszczalnik i otrzymuje pożądaną substancję w postaci amorficznego produktu. Wydajność: 4,8 g (63% wydajności teoretycznej). Wartość R_f (chloroform/metanol=9/1): 0,6.

b) Chlorowodorek 5,6-metylenodwuoksy-2N-3-[2-/3,4- dwumetoksy/fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

4,8 g (11 mmoli) 5,6-metylenodwuoksy-2N-3-[2-/3,4- dwumetoksy/-fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidu, rozpuszczonego w 40 ml kwasu octowego lodowatego, zadaje się 5 g pyłu cynkowego i ogrzewa przez 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po zakończonej reakcji pył cynkowy odsąca się z gorącego roztworu i prze-

sącz zateża w próżni. Następnie pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i fazę chloroformową wytrząsa z nasyconym roztworem węgla sodowego i wodą, suszy siarczanem sodowym i zateża. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i wytrąca chlorowodorek, przez dodanie eterowego roztworu kwasu solnego, który wykazuje temperaturę topnienia: 237–239°C. Wydajność: 1,5 g (30 wydajności teoretycznej).

Wyliczono:	C 61,53	H 6,51	N 6,24	Cl 7,90
znaleziono:	C 62,50	H 6,49	N 6,24	Cl 7,85

P r z y k ł a d V. Chlorowodorek 5,6-etylenodwuoksy-2N-/3-[2-/3,4- dwumetoksy/-fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

a) 4,5-etylenodwuoksy-2N-/3-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenyloetylo-metyloamino]- propylo/-ftalimid

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie IV pod a) przez kondensację bezwodnika kwasu 4,5-etylenodwuoksy-ftalowego z 1-[2-/3,4-dwumetoksy-fenylo/-etylo- metyloamino]-3-amino-propanem w kwasie octowym lodowatym. Wartość R_f (chloroform/metanol=9/1): 0,5.

b) Chlorowodorek 5,6-etylenodwuoksy-2N-/3-[2-/3,4-dwumetoksy/- fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie IV pod b) przez redukcję 4,5-etylenodwuoksy-2N-/3-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenyloetylo-metyloamino]-propylo- ftalimidu pyłem cynkowym w kwasie octowym lodowatym.

Temperatura topnienia: 208–210°C.

Wyliczono:	C 62,26	H 6,75	N 6,05	Cl 7,66
znaleziono:	C 62,10	H 6,84,	N 5,90	Cl 7,67

P r z y k ł a d VI. Chlorowodorek 5,6-metylenodwuoksy-2N-/3-[2-/3,4-metylenodwuoksy/-fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

a) 4,5-metylenodwuoksy-2N-/3-[2-/3,4-metylenodwuoksy/-fenylo- etylometyloamino]-propylo/-ftalimid

2,7 g (10 mmoli) 4,5-metylenodwuoksy-N-/3-chloropropylo/-ftalimidu i 1,8 g (10 mmoli) 3,4-metylenodwuoksy-fenyloetylo-N-metyloaminy rozpuszcza się w 20 ml chlorobenzenu i po dodaniu 2,8 g (20 mmoli) sproszkowanego węgla potasowego ogrzewa się przez 8 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór sący się i zateża w próżni do sucha. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym (chloroform/metanol=19/1) i po odparowaniu otrzymuje z frakcji głównej 2,1 g (51% wydajności teoretycznej) pożądaną związek. Wartość R_f (chloroform/metanol=9/1): 0,6.

b) Chlorowodorek 5,6-metylenodwuoksy-2N-/3-[2-/3,4-metylenodwuoksy/- fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie IV pod b) przez redukcję 4,5-metylenodwuoksy-2N-/3-[2-/3,4-metylenodwuoksy/- fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidu pyłem cynkowym w kwasie octowym lodowatym. Temperatura topnienia: 206–208°C.

Wyliczono:	C 61,04	H 5,82	N 6,47	Cl 8,19
znaleziono:	C 61,10	H 6,07	N 6,74	Cl 8,45

P r z y k ł a d VII. Chlorowodorek 5,6-etylenodwuoksy-2N-/3-[2-/3,4- metylenodwuoksy/-fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

a) 4,5-etylenodwuoksy-2N-/3-[2-/3,4-metylenodwuoksy/- fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimid

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie VI pod a) przez reakcję 4,5-etylenodwuoksy-N-/3-chloropropylo/-ftalimidu z 3,4-metylenodwuoksy-fenyloetylo- N-metyloaminą w chlorobenzenu w obecności węgla potasowego. Wartość R_f (chloroform/metanol=9/1): 0,5.

b) Chlorowodorek 5,6-etylenodwuoksy-2N-/3-[2-/3,4-metylenodwuoksy/- fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie IV pod b) przez reakcję 4,5-etylenodwuoksy-2N-/3-[2-/3,4-metylenodwuoksy/-fenyloetylo-metyloamino]-propylo/- ftalimidu pyłem cynkowym w kwasie octowym lodowatym. Temperatura topnienia: 180–182°C.

Wyliczono:	C 61,81	H 6,09	N 6,27	Cl 7,93
znaleziono:	C 61,70	H 6,12	N 6,12	Cl 7,94

P r z y k ł a d VIII. Chlorowodorek 5,6-dwumetoksy-2N-/3-[2-/3,4- metylenodwuoksy/-fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

a) 4,5-dwumetoksy-2N-/3-[2-/3,4-metylenodwuoksy/-fenyloetylo- metyloamino]-propylo/-ftalimid

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie VI pod a) przez reakcję 4,5-dwumetoksy-N-/3-chloropropylo/-ftalimidu z 3,4-metylenodwuoksy-fenyloetylo-N-metyloaminą w chlorobenzenu w obecności węgla potasowego. Wartość R_f (chloroform/metanol=19/1): 0,7.

b) Chlorowodorek 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4-metylenodwuoksy/- fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie IV pod b) przez redukcję 4,5-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4-metylenodwuoksy/-fenyloetylo- metyloamino]-propylo/- ftalimidu pyłem cynkowym w kwasie octowym lodowatym. Temperatura topnienia: 235–237°C.

Wyliczono:	C 61,35	H 6,51	N 6,24	Cl 7,90
znaleziono:	C 61,45	H 6,63	N 6,27	Cl 7,92

Przykład IX. Chlorowodorek 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4- dwumetoksy/-fenyloizopropylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

a) 4,5-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenyloizopropylo- metyloamino]-propylo/-ftalimid

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie VI pod a) przez reakcję 4,5-dwumetoksy-N-3-chloropropylo/-ftalimidu z 3,4-dwumetoksy-fenyloizopropylo- N-metyloaminą w chlorobenzenie w obecności węgla potasowego. Wartość R_f (chloroform/metanol=9/1): 0,9.

b) Chlorowodorek 5,6-dwumetoksy-2N-3-[3,4-dwumetoksy/-fenyloizopropylo- metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie IV pod b) przez redukcję 4,5-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/- fenyloizopropylo-metyloamino]- propylo/-ftalimidu pyłem cynkowym w kwasie octowym lodowatym. Temperatura topnienia: 183–185°C.

Wyliczono:	C 62,68	H 7,36	N 5,85	Cl 7,40
znaleziono:	C 62,50	H 7,42	N 5,92	Cl 7,30

Przykład X. Chlorowodorek 5,6-metylenodwuoksy-2N-2-[2-/3,4- dwumetoksy/-fenyloetylo-metyloamino]-etylo/-ftalimidyny

a) 4,5-metylenodwuoksy-2N-2-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenyloetylo- metyloamino]-etylo/-ftalimid

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie IV pod a) z bezwodnika kwasu 4,5-metylenodwuoksy-ftalowego i 1-[2-/3,4-dwumetoksy-fenylo/- etylo-metyloamino]-2- amino-etanu. Wartość R_f (chloroform/metanol=9:1): 0,55.

b) Chlorowodorek 5,6-metylenodwuoksy-2N-2-[3,4-dwumetoksy/- fenyloetylo-metyloamino]-etylo/-ftalimidyny

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie IV pod b) przez redukcję 4,5-metylenodwuoksy-2N-2-[2-/3,4-dwumetoksy/- fenyloetylo-metyloamino]-etylo/-ftalimidu pyłem cynkowym w kwasie octowym lodowatym. Wartość R_f (chloroform/metanol=9:1): 0,4.

Przykład XI. Chlorowodorek 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4- dwumetoksy/-fenyloetylo-metyloamino]-propylo/-ftalimidyny

5 g (12,1 mola) związku otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie III ogrzewa się do temperatury 100°C przez 1 godzinę, w mieszaninie 1,38 g (30 mmola) kwasu mrówkowego i 1,5 g (20 mmola) formaliny. Po oziębieniu roztwór reakcyjny alkaliczuje się dodając 2 n ług sodowy, ekstrahuje chloroformem i roztwór chloroformowy przemycza wodą, suszy i zatęża w próżni. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym (eluent:chloroform/metanol=45/1), zatęża frakcję główną i wytrząsa zasadę z eterowego roztworu kwasu solnego w postaci chlorowodoru. Temperatura topnienia: 170–172°C.

Przykład XII. Chlorowodorek 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4- dwumetoksy/-fenyloetylo-n-propyloamino]-propylo/-ftalimidyny

Roztwór 25 g (5,5 mmola) 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4- dwumetoksy/-fenyloetyloamino]-propylo/-ftalimidyny w 100 ml acetonu, po dodaniu 20 ml 1-bromopropanu i 5 g węgla potasowego ogrzewa się przez 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu odsącza się stałą substancję i przesącza zatęża. Rozpuszcza w eterze, odsącza znowu cząstki nierozpuszczalne i wytrąca po zatężeniu chlorowodorek z eterowego roztworu kwasu solnego. Temperatura topnienia: 120–122°C (aceton/metanol).

Przykład XIII. Chlorowodorek 5,6-dwumetoksy-2N-2-[2-/3,4- dwumetoksy/-fenyloetylo-metyloamino]-etylo/-ftalimidyny

3,81 g (15 mmoli) N-2-bromoetylo/-5,6-dwumetoksy-ftalimidu ogrzewa się z 6 g 3,4-dwumetoksyfenyloetylo-N-metyloaminy w 40 ml ksyleny przez 10 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po zatężeniu w próżni olejową pozostałość bez dalszego oczyszczania, analogicznie jak w przykładzie I pod b) przeprowadza się w pożądaną związek przez redukcję pyłem cynkowym w lodowatym kwasie octowym. Temperatura topnienia: 149–151°C.

Analogicznie jak w przykładzie I – XIII wytwarza się chlorowodorek 5,6-dwumetoksy-2N-3-[2-/3,4-dwumetoksy/-fenyloetylo-n- propyloamino]-propylo/- ftalimidyny. Temperatura topnienia: 120–122°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych aryloalkiloamin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub chloru albo grupę metoksyłową, R_2 oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową, R_3 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, R_4 oznacza atom wodoru, R_5 i R_6 oznaczają grupę metoksyłową i n oznacza liczbę 2 lub 3, 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 $R_1 - R_6$ i n mają wyżej podane znaczenie, redukuje się i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru ewentualnie alkiluje się i/lub związek o wzorze 1 przeprowadza w sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

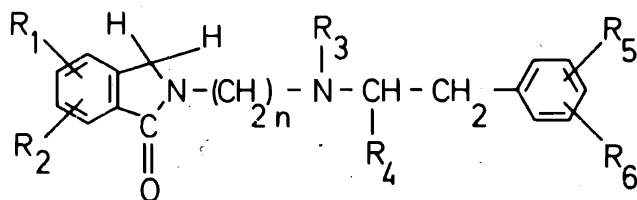
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się w rozpuszczalniku, w temperaturze 0–250°C.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się wodorem in statu nascendi lub katalitycznie aktywowanym wodorem.

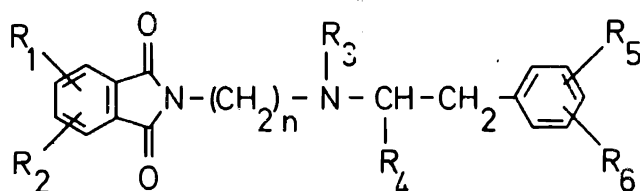
4. Sposób wytwarzania nowych podstawionych aryloalkiloamin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają grupy metyloksyłowe w pozycji 5 lub 6 lub razem oznaczają grupę metylenodwuoksyłową lub etylenodwuoksyłową, R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższą grupę alkilową, jeden z symboli R_5 lub R_6 oznacza niższą grupę alkosyłową, a drugi z symboli R_5 i R_6 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkosyłową, przy czym R_5 i R_6 nie mogą jednocześnie stanowić niższej grupy alkosyłowej w pozycji 3 i 4 lub R_5 i R_6 razem oznaczają grupę metyleno- lub etylenodwuoksyłową w pozycji 2 i 3 lub w pozycji 3 i 4 i n oznacza liczbę 2 lub 3, 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 $R_1 - R_6$ i n mają wyżej podane znaczenie, redukuje się i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru, ewentualnie alkiluje się i/lub otrzymany związek o wzorze 1, przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

5. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się w rozpuszczalniku, w temperaturze 0–250°C.

6. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się wodorem in statu nascendi lub wodorem aktywowanym katalitycznie.



WZOR 1



WZOR 2