



Patent dodatkowy
do patentu _____

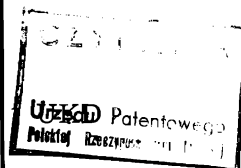
Zgłoszono: 31.I.1966 (P 112 710)

Pierwszeństwo: 01.II.1965 dla zastrz. 2, 3,
14.V.1965 dla zastrz. 4, 20.V.1965 dla
zastrz. 7, 8, 22.IX.1965 dla zastrz. 5, 9,
05.X.1965 dla zastrz. 6, Szwajcaria

Opublikowano: 5.X.1968

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 c 87/28



Współtwórcy wynalazku: dr Franz Trexler, dr Albert Hofmann

Własciciel patentu: Sandoz A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych hydrindenu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych hydrindenu o wzorze 1, w którym A oznacza wiązanie bezpośrednie lub grupę metylenową, R_1 oznacza wodór lub grupę metylową, R_2 oznacza wodór, grupę wodorotlenową lub metoksyłową, a jeden z symboli R_3 i R_5 tworzy razem z R_4 łańcuch trójmetylenowy, podczas gdy drugi z tych symboli oznacza wodór.

Sposób według wynalazku polega na tym, że aminoalkilohydrinden o wzorze 2, w którym A, R_1 , R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza wodór lub grupę metoksyłową poddaje się acylowaniu ze zdolną do reakcji pochodną kwasu dwufenylopropionowego o wzorze 3, w którym X oznacza atom halogenu lub grupę azydową — w obecności środka wiążącego kwasy, po czym powstały amid o wzorze 4 redukuje się i odszczepia się ewentualnie grupę metoksyłową R_2 , albo na drodze redukcji równocześnie z redukcją grupy amidowej albo po redukcji amidu za pomocą kwasu i uzyskany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

Jako pochodne aminoalkilohydrindenu o wzorze 2 stosuje się na przykład: 4- lub 5-(2-amino-propylo)-hydrinden, 5-(2-aminoetylo) lub 5-amino-metylo-hydrinden, 5-metoksy-6-(2-aminopropylo)-hydrinden, 5-metoksy-6-(2-aminoetylo)-hydrinden, 5-metoksy-4-aminometylohydrinden lub 4-(1-ami-noetylo)-hydrinden, a jako zdolna do reakcji po-

2

chodna kwasowa o wzorze 3 odpowiedni jest zwią-szcza chlorek lub azyd kwasu 3,3-dwufenylopropionowego.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1 po-lega na tym że związek o wzorze 2 poddaje się 5 reakcji w ciągu jednej do kilku godzin z 1—5 równoważnikami zdolnej do reakcji pochodnej kwasu dwufenylopropionowego o wzorze 3. Jako związek o wzorze 3 korzystnie stosuje się chlorek 10 kwasowy, przy czym temperatura reakcji wynosi 40—100°C, jeśli się natomiast zastosuje odpowiedni azyd, wtedy reakcja przebiega korzystnie w tem-peraturze pokojowej. Jako środek wiążący kwas 15 stosuje się na przykład: węglan potasu, trzecio-rzędową zasadę organiczną taką jak pirydyna, dwuetyloanilina, trójetyloamina itd. lub też nadmiar związku 2, przeznaczonego do acylowania. Reak-cję prowadzi się korzystnie w obojętnym w wa-runkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, ta- 20 kim jak benzen lub toluen, jednakże może rów-nież trzeciorzędowa zasada organiczna, stosowana jako środek wiążący kwas, służyć równocześnie jako rozpuszczalnik. Po ukończonym acylowaniu mieszaninę reakcyjną wytrząsa się z wodnym roz-tworem kwasu winowego, po rozwarstwieniu od-dziela się fazę organiczną, wytrząsa z roztworem 25 sody, a następnie z wodą, suszy i odparowuje. Po-zostałość oczyszcza się przez krystalizację i/albo przez chromatografowanie, jednakże najczęściej przerabia się dalej wprost jako produkt surowy. 30

Redukcję amidu najkorzystniej prowadzi się za pomocą wodoru litowo-glinowego w obojętnym rozpuszczalniku takim, jak czterohydrofuran lub dioksan w podwyższonej temperaturze. W zależności od temperatury reakcji i czasu reakcji następuje przy tym równocześnie odszczepienie ewentualnie istniejącej grupy metoksylowej; w przypadku przeprowadzania redukcji we wrzącym czterohydrofuranie (to znaczy w temperaturze około 65°C) pozostaje ona praktycznie nienaruszona; przy wyższej temperaturze natomiast, na przykład we wrzącym dioksanie (temperatura wrzenia 101°C) następuje w zależności od czasu reakcji mniej lub więcej całkowite odszczepienie tej grupy. Po 3—24 godzinnym ogrzewaniu do wrzenia rozkłada się nadmiar środka redukcyjnego i powstaje związek kompleksowy przez wkraplanie metanolu, a następnie nasyconego roztworu siarczanu sodu, po czym odsącza się wytrącony osad, a przesącz odparowuje się do sucha. Uzyskany w postaci suchej pozostałości surowy produkt oczyszcza się drogą destylacji, krystalizacji i/lub drogą chromatografowania lub rozdzielania na jego składniki ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

W przypadku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę wodorotlenową, a grupa metoksylova R'_2 nie została odszczepiona już w czasie redukcji amidu odszczepienie eteru przeprowadza się w następnej kolejności, na przykład przez ogrzewanie produktu redukcji ze suchym chlorowodorowem pirydyny lub z kwasem bromowodorowym, na przykład w lodowatym kwasie octowym.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki występują w postaci bezbarwnych substancji krystalicznych lub w postaci olejów, nierozpuszczalnych w wodzie natomiast najczęściej dobrze lub bardzo dobrze rozpuszczalnych w rozpuszczalnikach organicznych. Z kwasami nieorganicznymi, takimi jak kwas chlorowodorowy, kwas bromowodorowy lub kwas siarkowy oraz kwasami organicznymi takimi jak kwas fumarowy, maleinowy, malonowy, bursztynowy, glutarowy, piwalinowy, winowy, jabłkowy, cytrynowy, benzoowy metylo-etylo lub p-toluenosulfonowy, związki te tworzą trwałe, najczęściej dobrze krystalizujące sole.

Nowe związki odznaczają się przy nieznacznej toksyczności, cennymi własnościami farmakodynamicznymi. Powodują one rozszerzenie naczyń, a tym samym zwiększenie ukrwienia obwodowego, a zwłaszcza znaczne rozszerzenie naczyń wieńcowych serca, które bardzo szybko następuje i utrzymuje się przez dłuższy czas. Wykazują one ponadto działanie obniżające ciśnienie krwi.

Związki te nadają się przeto do leczenia nadciśnienia i schorzeń krążenia, przede wszystkim anginy pectoris i innych niedomagań wynikających ze stenokardii, jak również do leczenia organicznej czynnościowo niewydolności naczyń wieńcowych oraz zaburzeń w ukrwieniu obwodowym. Przeciętą dawkę dzienną wynosi 10—200 mg. Jako leki można te nowe związki lub ich sole addycyjne z kwasami, rozpuszczalne w wodzie i dobrze znoszone pod względem fizjologicznym, stosować bezpośred-

nie oraz w postaci preparatów dojelitowo lub pozajelitowo. W przypadku wytwarzania preparatu substancję czynną miesza się z nieorganicznymi lub organicznymi materiałami pomocniczymi, obojętnymi pod względem farmakologicznym. Na przykład do wyrobu tabletek i drażetek stosuje się dodatki w postaci cukru mlekowego, skrobi, talku, kwasu stearynowego i tak dalej, do iniekcji stosuje się wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne i tak dalej. Poza tym mieszaniny te mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące lub zwilżające, środki ułatwiające rozpuszczanie, środki słodzące, aromatyzujące lub barwiące itd.

Dla wytwarzania potrzebnych, jako produkty wyjściowe pochodnych aminoalkilohydrindenu o wzorze 2 wychodzi się z odpowiednich aldehydów i metyloketonów hydrindenu, a mianowicie z 4-lub 5-formylo- i acetylo-hydrindenu, z 5-metoksy-4-formylo- i acetylo-hydrindenu, i z 5-metoksy-6-formylo- i acetylo-hydrindenu. Metyloketony, w których R'_2 oznacza grupę metoksylova uzyskuje się drogą metylowania odpowiednich związków hydroksylowych, na przykład za pomocą siarczanu dwumetylu. Przez reakcję z chlorowodorowem hydroksyloaminy i z octanem sodu uzyskuje się oksymy wyżej wymienionych aldehydów i metyloketonów, które w wyniku redukcji, na przykład za pomocą wodoru litowo-glinowego w absolutnym eterze lub w czterohydrofuranie dają pochodne aminoalkilohydrindenu o wzorze 2, w którym A oznacza wiązanie bezpośrednie. Pochodne aminoalkilohydrindenu o wzorze 2, w którym A oznacza grupę metylenową uzyskuje się drogą kondensacji aldehydów z nitroalkanem o wzorze $R_1-CH_2-NO_2$ w obecności środka odszczepiającego wodę takiego, jak octan amonu, a następnie drogą redukcji uzyskanych związków nitrowinylo-owych za pomocą wodoru litowo-glinowego we wrzącym czterohydrofuranie.

W niżej podanych przykładach, których celem jest wyjaśnienie wynalazku bez ograniczenia jednak jego zakresu, wszystkie temperatury podane są w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia i wrzenia są korygowane.

Przykład I. 5-[N-(3,3-dwufenylopropylo)-2-aminopropylo]-hydrinden.

Do 14,4 g 5-(2-aminopropylo)-hydrindenu, rozpuszczonego w 3,25 ml pirydyny i 75 ml toluenu dodaje się roztwór, złożony z 10 g chlorku kwasu 3,3-dwufenylopropionowego w 75 ml toluenu po czym mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 14 godzin. Następnie ekstrahuje się czterokrotnie 1 n roztworem kwasu winowego, warstwę toluenową suszy się nad siarczanem magnezu, po czym rozpuszczalnik odparowuje się w próżni. 5-[N-(3,3-dwufenylopropionylo)-2-aminopropylo]-hydrinden krystalizuje się z mieszaniny benzenu i ligroiny, wykazuje on temperaturę topnienia 129—131°C. Do wrzącego roztworu złożonego z 7,85 g wodoru litowo-glinowego w 120 ml absolutnego dioksanu wkrapla się roztwór złożony z 15,8 g 5-[N-(3,3-dwufenylopropionylo)-2-aminopropylo]-hydrindenu w 170 ml absolutnego dioksanu. W ciągu 15 godzin utrzymuje się roztwór w tempe-

raturze wrzenia, a następnie dodaje się, oziębiając lodem, najpierw 70 ml metalonu, następnie 70 ml nasyconego roztworu siarczanu sodu, po czym odsąca się wytrącony osad. Po odparowaniu przesącza pozostaje 5-[N-(3,3-dwufenylopropylo)-2-aminopropylo]-hydrinden w postaci oleju, którego chlorowodorek krystalizuje w postaci igieł z mieszaniny metalu i octanu metylu wykazując temperaturę topnienia 198—200°C. Związek ten tworzy pomadto następujące sole addycyjne z kwasami, które krystalizują z octanu etylu w postaci igieł: wodorobursztynian (kwaśny bursztynian), temperatura topnienia 147—149°; piwalan, temperatura topnienia 89—92°; wodoromaleinian, temperatura topnienia 112—114°; wodoroglutaran, temperatura topnienia 110—112°; wororojablczan, temperatura topnienia 98—101°. Potrzebny jako materiał wyjściowy 5-(2-aminopropylo)-hydrinden otrzymuje się drogą kondensacji 5-formylohydrindenu z nitroetanem w obecności octanu amonu i następującej po tym redukcji uzyskanego 5-(2-metylonitrowinylo)-hydrindenu (temperatura wrzenia 130—131° przy ciśnieniu 0,01 mm Hg, temperatura wrzenia 34—36°) za pomocą wodoru litowo-glinowego we wrzącym czterohydrofuranie. Temperatura wrzenia 60—65° przy ciśnieniu 0,01 mm Hg.

Przykład II. 4-[N-(3,3-dwufenylopropylo)-2-aminopropylo]-hydrinden.

Do roztworu złożonego z 7,6 g 4-(2-aminopropylo)-hydrindenu w 3,5 ml pirydyny i w 40 ml toluenu dodaje się roztwór złożony z 10,6 g chlorku kwasu 3,3-dwufenylopropionowego w 40 ml toluenu po czym postępuje tak, jak podano w przykładzie I. 4-[N-(3,3-dwufenylopropionylo)-2-aminopropylo]-hydrinden krystalizuje z mieszaniny benzenu i ligroiny w postaci igieł o temperaturze topnienia 109—111°.

Do wrzącego roztworu 8 g wodoru litowo-glinowego w 150 ml absolutnego dioksanu wkrępla się roztwór, złożony z 16,2 g 4-[N-(3,3-dwufenylopropionylo)-2-aminopropylo]-hydrindenu w 200 ml absolutnego dioksanu. Roztwór utrzymuje się w ciągu 3 godzin w temperaturze wrzenia po czym postępuje tak jak podano w przykładzie I. Oleisty 4-[N-(3,3-dwufenylopropylo)-2-aminopropylo]-hydrinden tworzy chlorowodorek, który krystalizuje z mieszaniny metanolu i octanu etylu w postaci igieł, o temperaturze topnienia 195—197°. Potrzebny jako materiał wyjściowy 4-(2-aminopropylo)-hydrinden uzyskuje się drogą kondensacji 4-formylohydrindenu z nitroetanem w obecności octanu amonu i następującej po tym redukcji uzyskanego oleistego 4-(2-metylonitrowinylo)-hydrindenu (temperatura wrzenia 110—115° przy ciśnieniu 0,01 mm Hg) za pomocą wodoru litowo-glinowego na wrzącym czterohydrofuranie, temperatura wrzenia 85—90° przy ciśnieniu 0,02 mm Hg.

Przykład III. 5-[N-(3,3-dwufenylopropylo)-2-aminoetylo]-hydrinden.

Do roztworu złożonego z 4,8 g 5-(2-aminoetylo)-hydrindenu w 2,64 ml pirydyny i w 20 ml toluenu dodaje się roztwór złożony z 8 g chlorku kwasu 3,3-dwufenylopropionowego w 25 ml toluenu i po-

stępuje tak, jak podano w przykładzie I. 5-[N-(3,3-dwufenylopropionylo)-2-aminoetylo]-hydrinden krystalizuje z mieszaniny eteru naftowego w postaci igieł o temperaturze topnienia 100—102°. Do wrzącej zawiesiny złożonej z 5,15 g wodoru litowo-glinowego w 70 ml absolutnego czterohydrofuranu wkrępla się roztwór złożony z 10,0 g 5-[N-(3,3-dwufenylopropionylo)-2-aminoetylo]-hydrindenu w 90 ml absolutnego hydrofuranu. Roztwór uzyskuje się w ciągu 15 godzin w temperaturze wrzenia i postępuje dalej tak, jak opisano w przykładzie I. Z surowego produktu uzyskuje się drogą chromatografii na 50 częściach tlenku glinu i po eluacji chlorkiem metylenu 5-[N-(3,3-dwufenylopropylo)-2-aminoetylo]-hydrinden w postaci oleju, którego chlorowodorek krystalizuje z mieszaniny metanolu i eteru w postaci igieł o temperaturze topnienia 183—185°. Potrzebny jako materiał wyjściowy 5-(2-aminoetylo)-hydrinden otrzymuje się drogą kondensacji 5-formylohydrindenu z nitrometanem w obecności octanu amonu i następującej po tym redukcji uzyskanego 5-(2-nitrowinylo)-hydrindenu (temperatura topnienia 73—75°, żółte igły z ligroiny) za pomocą wodoru litowo-glinowego we wrzącym czterohydrofuranie. Temperatura wrzenia 100—105° przy ciśnieniu 0,01 mm Hg.

Przykład IV. 5-[N-(3,3-dwufenylopropylo)-aminometylo]-hydrinden.

Do roztworu złożonego z 15,3 g 5-aminometylohydrindenu i z 9,8 ml pirydyny w 65 ml toluenu dodaje się roztwór złożony z 28,6 g chlorku kwasu 3,3-dwufenylopropionowego w 100 ml toluenu, po czym postępuje tak, jak podano w przykładzie I. 5-[N-(3,3-dwufenylopropionylo)-aminometylo]-hydrinden krystalizuje z octanu etylu w postaci igieł, o temperaturze topnienia 130—132°. Do wrzącej zawiesiny, złożonej z 5,0 g wodoru litowo-glinowego w 200 ml absolutnego czterohydrofuranu wkrępla się roztwór złożony z 17,0 g 5-[N-(3,3-dwufenylopropionylo)-aminometylo]-hydrindenu w 250 ml absolutnego czterohydrofuranu. Roztwór utrzymuje się w ciągu 8 godzin w temperaturze wrzenia, po czym postępuje tak, jak opisano w przykładzie I. Oleisty 5-[N-(3,3-dwufenylopropionylo)-aminometylo]-hydrinden wrze w temperaturze 205—210° przy ciśnieniu 0,01 mm Hg (temperatura mierzona w łaźni powietrznej). Potrzebny jako materiał wyjściowy 5-aminometylohydrinden uzyskuje się drogą kondensacji 5-formylohydrindenu z chlorowodorkiem hydroksyloaminy i następującej po tym redukcji uzyskanego 5-hydroksyamino-metylohydrindenu (temperatura wrzenia 110—115° przy ciśnieniu 0,01 mm Hg; temperatura topnienia 58°) za pomocą wodoru litowo-glinowego we wrzącym czterohydrofuranie. Temperatura wrzenia 90—95° przy ciśnieniu 0,02 mm Hg.

Przykład V. 5--metoksy-6-[N-(3,3-dwufenylopropylo)-2-aminopropylo]-hydrinden i 5-hydroksy-6-[N-(3,3-dwufenylopropylo)-2-aminopropylo]-hydrinden

Do roztworu złożonego z 11,7 g 5-metoksy-6-(2-aminopropylo)-hydrindenu w 4,6 ml absolutnej pirydyny i w 50 ml toluenu dodaje się roztwór

złożony z 13,9 g chlorku kwasu 3,3-dwufenylopropionowego w 50 ml toluenu i postępuje tak, jak podano w przykładzie I. 5-metoksy-6-[N-(3,3-dwufenylopropionylo)-2-aminopropilo]-hydrinden topnieje po wykrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i ligroiny w temperaturze 134—135°. Do wrzącego roztworu, złożonego z 10 g wodoru litowo-glinowego w 120 ml absolutnego dioksanu wkrapla się roztwór złożony z 21,7 g 5-metoksy-6-[N-(3,3-dwufenylopropionylo)-2-aminopropilo]-hydrindenu 180 ml absolutnego dioksanu. Roztwór utrzymuje się w ciągu 17 godzin w temperaturze wrzenia, następnie dodaje ziębiąc lodem, najpierw 30 ml metanolu, następnie 30 ml nasyconego roztworu siarczany sodu, po czym odsąca od wytrąconego osadu. Przesącz odparowuje się, a pozostałość poddaje chromatografii na 50-krotnej ilości tlenku glinu z chloroformem i z 0,3% metanolu. Oleisty 5-metoksy-6-[N-(3,3-dwufenylopropilo)-2-aminopropilo]-hydrinden zostaje wymyty z kolumny jako pierwszy związek; jako następny uzyskuje się z 5-hydroksy-6-[N-(3,3-dwufenylopropilo)-2-aminopropilo]-hydrinden, który krystalizuje z mieszaniny benzenu i ligroiny w postaci igieł, o temperaturze topnienia 128—130°. Potrzebny jako materiał wyjściowy 5-metoksy-6-(2-aminopropilo)-hydrinden otrzymuje się drogą kondensacji 5-metoksy-6-formylohydrindenu z nitroetanem w obecności octanu amonu i następującej po tym redukcji uzyskanego 5-metoksy-6-(2-metylo-2-nitrowinylo)-hydrindenu, żółte słupki po krystalizacji z mieszaniny eteru i eteru naftowego, temperatura topnienia 88—91°, za pomocą wodoru litowo-glinowego we wrzącym szterohydrofuranie; temperatura wrzenia 125—135° przy ciśnieniu 0,1 mm Hg.

Przykład VI. 5-metoksy-6-[N-(3,3-dwufenylopropilo)-2-aminometylo]-hydrinden.

Do roztworu złożonego z 5,0 g 5-metoksy-6-(2-aminometylo)-hydrindenu i z 2,32 ml pirydyny w 20 ml toluenu dodaje się roztwór złożony z 7,0 g chlorku kwasu 3,3 dwufenylopropionowego w 25 ml toluenu i postępuje tak, jak podano w przykładzie I. 5-metoksy-6-[N-(3,3-dwufenylopropionylo)-2-aminometylo]-hydrinden topnieje po wykrystalizowaniu z eteru (igły) w temperaturze 116—118°. Do wrzącego roztworu, złożonego z 4,5 g wodoru litowo-glinowego w 60 ml absolutnego szterohydrofuranu wkrapla się roztwór złożony z 9,5 g 5-metoksy-6-[N-(3,3 - dwufenylopropionylo)-2-aminometylo]-hydrindenu w 80 ml absolutnego szterohydrofuranu. Roztwór utrzymuje się w ciągu 20 godzin w temperaturze wrzenia, a następnie oziębiając lodem dodaje najpierw 30 ml metanolu, po czym 30 ml nasyconego roztworu siarczany sodu, odsąca od wytrąconego osadu, po czym odparowuje przesącz. Z pozostałości otrzymuje się drogą chromatografowania na 100-krotnej ilości tlenku glinu, po elucji metylenem 5-metoksy-6-[N-(3,3-dwufenylopropilo)-2-aminoetylo]-hydrinden w postaci oleju o temperaturze wrzenia 185—195° przy ciśnieniu 0,001 mm Hg.

Potrzebny jako materiał wyjściowy 5-metoksy-6-(2-aminoetylo)-hydrinden uzyskuje się drogą kondensacji 5-metoksy-6-formylohydrindenu z ni-

trometanem w obecności octanu amonu i w wyniku następującej po tym redukcji uzyskanego 5-metoksy-6-(2-nitrowinylo)-hydrindenu (żółte kryształy wykrystalizowane z mieszaniny eteru i eteru naftowego, temperatura topnienia 83—85°), za pomocą wodoru litowo-glinowego we wrzącym szterohydrofuranie. Temperatura wrzenia 120—125° przy ciśnieniu 0,03 mm Hg.

Przykład VII. Preparat zawierający związek o wzorze 1, jako substancję czynną w postaci tabletek

	Ilość przypadająca na jedną tabletkę
chlorowodorek 5-N-(3,3-dwufenylopropilo) - 2 - aminopropilo-hydrindenu (związek z przykładu I)	0,0550 g *)
kwas stearynowy	0,0020 g
poliwinylpirolidon	0,0050 g
talk	0,0050 g
skrobia kukurydziana	0,010 g
cukier, mlekowy	0,0830 g
	0,160 g

*) ilość odpowiadająca 0,050 g wolnej zasady

Substancję czynną miesza się na sucho z poliwinylpirolidonem, talkiem, skrobią kukurydzianą i cukrem mlekowym. Do mieszaniny dodaje się alkoholowy roztwór kwasu stearynowego i wodę, ugniatą, granuluję, suszy po czym z rozdrobnionego granulatu prasuje się tabletki. Ze 100 g masy tabletkowej uzyskuje się teoretycznie 625 sztuk, każda o ciężarze 0,169 g, zawierająca 50 mg ciała czynnego.

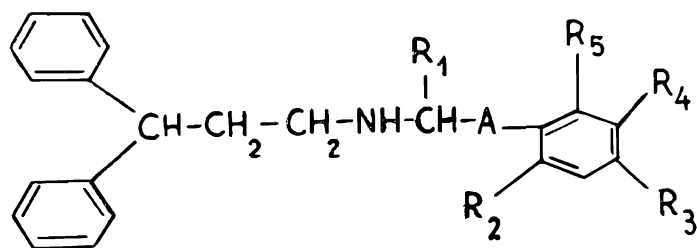
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych hydrindenu o wzorze 1, w którym A oznacza wiązanie bezpośrednie lub grupę metylenową, R₁ oznacza wodór lub grupę metylową, R₂ oznacza wodór, grupę hydroksylową lub metoksyłową, a jeden z symboli R₃ i R₅ tworzy razem z R₄ łańcuch trójmetylenowy, podczas gdy drugi z tych symboli oznacza wodór; **znamienny tym**, że aminoalkilohydrinden o wzorze 2, w którym A, R₁, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, a R₂ oznacza wodór lub grupę metoksyłową, poddaje się acylowaniu za pomocą zdolnej do reakcji pochodnej kwasu dwufenylopropionowego o wzorze 3, w którym X oznacza atom halogenu lub grupę azydową, w obecności środka wiążącego kwas, po czym powstały amid o wzorze 4, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, redukuje się, ewentualnie odłącza grupę metoksyłową R₂ na drodze re-

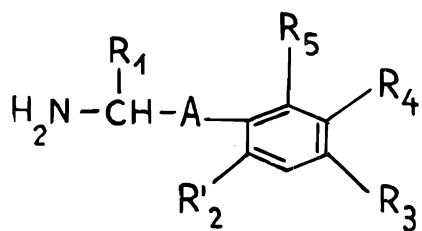
dukcji równocześnie z redukcją grupy amidowej, albo po redukcji amidu, za pomocą kwasu i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z organicznym lub nieorganicznym kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję amidu o wzorze 4 prowadzi się za pomocą wodoru litowo-glinowego.
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy o wzorze 2 stosuje się 5-(2-aminopropilo)-hydrinden. 10
4. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy o wzorze 2 stosuje się 4-(2-aminopropilo)-hydrinden.
5. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy o wzorze 2 stosuje się 5-(2-aminoetylo)-hydrinden. 15

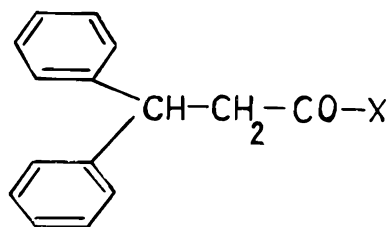
6. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy o wzorze 2 stosuje się 5-aminometylo-hydrinden.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania pochodnych hydrindenu o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę metoksyłową, amid o wzorze 4, w którym R'_2 oznacza grupę metoksyłową, poddaje się reakcji z wodorkiem litowo-glinowym w temperaturze co najmniej 65°C.
8. Sposób według zastrz. 1 i 7, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy o wzorze 2 stosuje się 5-metoksy-6-(2-aminopropilo)-hydrinden.
9. Sposób według zastrz. 1 i 7, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy o wzorze 2 stosuje się 5-metoksy-6-(2-aminoetylo)-hydrinden.



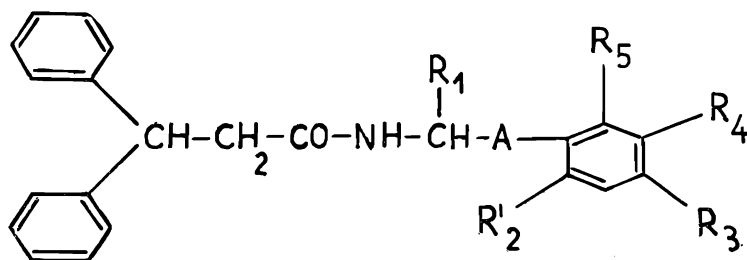
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4