



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 26. III. 1963 (P 101 143)

Pierwszeństwo: 30. III. 1962 (Węgry)

Opublikowano: 12. V. 1965

Kl. 12 q, 1/02

MKP C 07 c

UKD

88/28

Współtwórcy wynalazku: inż. Zoltan Rosery, inż. Erzebet Müller, Dr Józef Knoll, inż. Eva Smofai

Właściciel patentu: Chinoin Gyógyszer-és Vegyeszeti Termekek Gvara RT, Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenylo-izopropylaamín

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenylo-izopropylaamin o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza niższą grupę alkilową, R^2 oznacza grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową o 3 atomach węgla. Związki te mają właściwości farmakologiczne, działają na przykład jako środki pobudzające, środki przeciwdepresyjne, polepszające przemianę materii lub jako środki odchudzające.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega na tym, że związki o wzorze 2 wprowadza się w reakcję ze związkami o wzorze $B-R^3$, przy czym symbole A i B są grupami reaktywnymi, zawierającymi dwuwartościowy rodnik $R^1-N=$, lub mogącymi takie rodniki utworzyć przez reakcję ze sobą, podczas gdy R^3 oznacza grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową, zawierającą 3 atomy węgla, która może być podstawiona chlorowcem lub grupą hydroksylową i która jest taka sama jak grupa R^2 lub różna od niej.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związki o wzorze 1 otrzymuje się, jeżeli N-1-fenyloizopropylaaminę wprowadza się w reakcję z formaldehydem i acetylenem i w przypadku, gdy w otrzymanym związku o wzorze 3, R^3 i R^3 nie są takie same, grupę R^3 przeprowadza się w grupę R^2 .

Związki, w których R^1 oznacza grupę metylową lub etylową wykazują szczególnie korzystne

2

działanie farmakologiczne. Grupa R^3 może być również korzystnie podstawiona chlorem, bromem lub jodem. Według innej odmiany sposobu według wynalazku związek o wzorze 4 wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze $X-R^3$, w których to związkach R^1 i R^3 mają znaczenie podane wyżej, podczas gdy X jest chlorowcem lub rodnikiem estru kwasu sulfonowego.

10 Korzystne jest prowadzić reakcję z odpowiednim chlorkiem, bromkiem lub jodkiem alkilu, alkenylu lub alkinyłu. Kiedy poddaje się reakcji pochodne alkilowe, alkenylowe lub alkinyłowe, zawierające jako podstawniki 2 atomy chlorowca, otrzymuje się chlorowcowane pochodne, które w rodniku R^3 są podstawione atomem chlorowca. Reakcję prowadzi się przez ogrzewanie reagentów do temperatury 80–120°C, ewentualnie w obecności organicznych rozpuszczalników. Można również do mieszaniny reakcyjnej dodawać środek wiążący kwasy.

25 Korzystne jest stosować aminę w nadmiarze 1–1,5 mola, która wówczas jest jednocześnie rozpuszczalnikiem. Można jednak stosować również inne rozpuszczalniki jak węglowodory, takie jak benzen, heksan, toluen, ksylen, alkohole, eter, trzeciorzędowe aminy i inne organiczne rozpuszczalniki. Jako środki wiążące kwas można stosować zamiast nadmiaru fenylo-izopropylaaminy również inne organiczne i nieorganiczne

ne zasady, jak trójetylamine, N-etylopiperydynę, alkaliczne wodorotlenki i węglany, wodorotlenki metali ziem alkalicznych itd.

Po zakończeniu reakcji oddziela się ewentualnie obecny rozpuszczalnik i tak otrzymany produkt rozpuszcza w rozcieńczonym kwasie. Produkt nierozpuszczalny oddziela się lub ekstrahuje rozpuszczalnikami. Wodny roztwór alkalizuje się, po czym wytrąca zasady organiczne, które są nierozpuszczalne w wodzie. Związki te acyluje się chlorkiem acylu lub bezwodnikami kwasów, stosując metodę Schotten-Baumann, przy czym otrzymuje się pochodne acylowe niealkalilowanych drugorzędowych amin. Produkty te ekstrahuje się rozcieńczonym wodnym roztworem kwasu, przy czym do roztworu przechodzi trzeciorzędowa amina, którą w ten sposób można łatwo oddzielić od aminy drugorzędowej. Wodny roztwór alkalizuje się i wytrącony produkt oczyszcza się przez destylację lub krystalizację w postaci soli lub też przez zastosowanie obu tych metod.

Dalsza odmiana sposobu według wynalazku polega na kondensacji związków o wzorze 4 z aldehydami o wzorze R^4-CHO , w którym R^4 oznacza grupę etylową, winylową lub etynylową, a następnie na poddawaniu redukcji uzyskanego produktu kondensacji. Redukcję można prowadzić podczas reakcji lub po dokonanej kondensacji wodorem in statu nascendi lub za pomocą katalitycznego uwodorniania. W tym przypadku stosuje się katalizatory: platynę, nikiel Raneya, lub pallad. Przy stosowaniu wodoru in statu nascendi, korzystnie jest stosować aktywny glin w środowisku alkoholowym. Kiedy wódor wywiązuje się pod wpływem działania metali lub stopów, które są rozpuszczalne w alkalicznym środowisku, można stosować również alkaliczne środowisko np. w przypadku aktywnego glinu, cynku, stopu Dewarda, amalgamatu itd. Stosownie do tych metod można korzystnie wytwarzać pochodne, z których łatwo otrzymuje się pochodną aldehydową grupy R^3 . W ten sposób można prowadzić reakcję fenylo-izopropylu-metylo- lub etyloaminy z aldehydem propargilowym lub aldehydem propionowym.

Jeszcze inna odmiana sposobu według wynalazku polega na poddawaniu reakcji aminy o wzorze R^1-NH-R^3 z fenyloacetonem przy równoczesnej lub bezpośrednio następującej redukcji. W tym przypadku można prowadzić redukcję katalityczną, na przykład w obecności palladu, platyny lub niklu Raneya lub wodorem in statu nascendi.

Kondensację korzystnie prowadzi się w organicznych rozpuszczalnikach, na przykład w eterze, tetrahydrofuranie lub dioksanie w obecności alkalicznych katalizatorów na przykład węglanów alkalicznych. Reakcja przebiega korzystnie w temperaturze 0—40°C. Jeśli redukcja następuje po zakończeniu kondensacji, rozpuszczalnik, w którym zachodziła kondensacja, oddziela się i do produktu kondensacji ewentualnie dodaje się rozpuszczalnik organiczny taki jak alkohol lub

octan etylu i redukuje produkt reakcji. Uwodornianie przebiega korzystnie w obecności niklu Raneya jako katalizatora. Produkt oczyszcza się przez destylację lub krystalizację w postaci soli. Jeśli kondensacja i redukcja odbywają się jednocześnie, redukcję można prowadzić wodorem in statu nascendi lub przy związkach nasyconych także za pomocą katalitycznego uwodorniania.

Według dalszej odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze 5 poddaje się reakcji z aminami o wzorze R^1-NH-R^3 , przy czym R^1 , R^3 i X mają wyżej podane znaczenie. Związki reagujące alkalicznie mogą być dodawane jako środki wiążące kwas lub można w tym celu stosować nadmiar aminy.

Według jeszcze innej odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze 4 i paraformaldehyd rozpuszcza się w wysokowrzących eterach jak eter butylowy lub dioksan, po czym do roztworu wprowadza acetylen w obecności związków miedzi. Stosuje się 1,5—3 moli paraformaldehydu i 0,05—0,1 mola związku miedzi w przeliczeniu na 1 mol fenylo-izopropylu-alkilaminy. Jako związki miedzi można stosować acetylenek miedzi lub inne sole miedzi, np. chlorek miedzi. Reakcja następuje podczas dłuższego ogrzewania do temperatury 50—110°C.

Według wyżej wymienionych sposobów można otrzymywać bezpośrednio związki końcowe z pożądanymi podstawnikami, ewentualnie z nienasyconymi wiązaniami w grupie R^2 pod warunkiem, że wiązania takie występują już w rodniku R^3 związków wyjściowych.

Za pomocą metod poniżej podanych można wprowadzać modyfikację w grupie R^3 . Tak więc z odpowiednich chlorowcopodstawionych pochodnych alkilowych przez odszczepienie chlorowodoru powstają związki nienasycone, lub można je również otrzymać przez odszczepienie wody z pochodnych hydroksylowych. W podobny sposób można otrzymywać pochodne alkinyłowe z pochodnych alkenyłowych, podstawionych chlorowcem lub grupą hydroksylową. Korzystne jest odszczepiać chlorowódor za pomocą alkalicznie reagujących czynników, takich jak wodorotlenki alkaliczne lub wodorotlenki ziem alkalicznych. Tak otrzymane produkty można oczyszczać przez destylację wolnej zasady lub przez krystalizację w postaci soli.

Związki, które posiadają podwójne lub potrójne wiązania, można przeprowadzać w związki nasycone przez katalityczne uwodornienie. Można je również przeprowadzić w pochodne chlorowcowe (chlor, brom) przez reakcję z chlorowcowodorem lub chlorowcem.

Do wysycenia związków nienasyconych stosuje się jako katalizator przy katalitycznej redukcji pallad lub nikiel Raneya. W przypadku palladu korzystne jest stosować produkt wyjściowy w postaci soli kwasu mineralnego. Uwodornienie korzystnie prowadzi się w rozpuszczalniku polarnym takim jak alkohol. Można również uzyskać częściowe lub całkowite uwodornienie.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami, przy czym stosuje się w tym celu kwasy, posiadające korzystne lub obojętne właściwości biologiczne. Jeśli oczyszczanie produktu następuje przez tworzenie soli, można sole przeprowadzić w wolne zasady. Do tworzenia soli stosuje się korzystnie kwasy mineralne takie jak kwas solny, siarkowy, fosforowy, lub alifatyczne kwasy organiczne takie jak kwas maleinowy, mlekowy, cytrynowy itd.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować w postaci preparatów farmaceutycznych do celów terapeutycznych. Preparaty farmaceutyczne wytwarza się w znany sposób w postaci tabletek, drażetek, kapsułek, czopków, mieszanin proszków, roztworów lub zawiesin. Doustnie stosuje się korzystnie dawki od 20—100 mg.

Chlorowodorek fenylo-izopropiło-metylo-propinylo-aminy można stosować jako środek przeciwdepresyjny, który ma dwukrotnie silniejsze działanie niż 2-fenylo-3-metylo-czterowodoro-1,4-ok-sazyna i 4—5 słabsze niż fenylo-izo-propylo-amina. Związek ten pobudza przemianę materii w takim stopniu jak wymienione oksazyny, przy czym wpływ jego na stan zwierząt doświadczalnych (zwiększenie ruchliwości) jest znacznie mniejszy niż w przypadku wymienionej pochodnej oksazyny. Przy stosowaniu dawek powodujących zmniejszenie apetytu i działanie przeciwdepresyjne, nie zaobserwowano zwiększenia ruchliwości.

Sposób według wynalazku opisano bliżej w następnych przykładach.

Przykład I. 40 g 1,3 dwubromopropanu wkrapla się do 59,6 g fenylo-izopropiło-metylo-aminy, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa w ciągu 7 godzin do temperatury 100°C. Następnie ochładza się do temperatury pokojowej i rozpuszcza w 5% wodnym roztworze kwasu solnego. Kwaśny roztwór ekstrahuje się dwukrotnie eterem i alkalinizuje 40% wodnym roztworem wodorotlenku sodu. Wytrąca się oleisty osad, który oddziela się od fazy wodnej. Następnie roztwór wodny ekstrahuje się trzykrotnie eterem, połączone wyciągi eterowe miesza się z olejem i suszy nad bezwodnym węglem potasu. Wysuszony roztwór oddziela się od węglanu potasu i zateża.

W celu benzoilowania nieprzereagowanej fenylo-izopropiło-metyloaminy dodaje się do pozostałego brunatnego oleju mieszając 240 ml 40% roztworu wodorotlenku sodu i 140 ml chlorku benzoilu. Obie substancje doprowadza się jednocześnie w ciągu 30—45 minut, przy czym temperatura podnosi się do 50—60°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu godziny w temperaturze 50—60°C, ochładza do temperatury pokojowej, po czym zadaje się roztwór benzenem i oddziela fazę benzenową od fazy wodnej. Roztwór benzenowy ekstrahuje się 5% roztworem kwasu solnego. N-1-fenylo-izopropiło-N-metylo-2-bromopropenylo-amina przechodzi

do wodnego roztworu kwasu solnego, podczas gdy N-benzoilo-fenylo-izopropiło-metyloamina pozostaje w fazie benzenowej i może być otrzymana przez oddzielenie benzenu.

Fenylo-izopropiło-metyloaminę odzyskuje się przez ogrzanie z wodnym roztworem kwasu solnego. Następnie roztwór kwasu solnego alkalinizuje się, po czym wytrąconą fenylo-izopropiło-N-metylo-2-bromo-propenyloaminę ekstrahuje benzenem. Roztwór benzenu suszy się nad węglanem potasu i zateża. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 31,5 g N-1-fenylo-izopropiło-N-metylo-2-bromopropenylo-aminy, którą odbiera się w temperaturze 100—101°C i przy ciśnieniu 1 mm Hg.

Przykład II. 21,92 g N-1-fenylo-izopropiło-N-metylo-2-bromo-propenyloaminy rozpuszcza się w 320 ml alkoholu, po czym dodaje się 40 ml 50% wodnego roztworu wodorotlenku potasu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Następnie odpędza się alkohol, a pozostałość zadaje wodą i ekstrahuje benzenem. Roztwór benzenowy suszy się nad węglanem potasu i zateża. Pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 15 g N-1-fenyloizopropiło-N-metylo-propinyloaminy w temperaturze 104—110°C i przy ciśnieniu 5 mm Hg $n_D^{20,4} = 1,5229$.

Chlorowodorek otrzymuje się przez działanie na zasadę alkoholowym roztworem kwasu solnego. Sól wykryształizowuje z mieszaniny alkoholu i eteru. Temperatura topnienia: 131—131,5°C.

Analiza: C% = 69,2; H% = 7,8; N% = 6,05; Cl% = 16,40;
Wyliczono: C% = 69,8; H% = 7,66; N% = 6,26; Cl% = 16,30;

Przykład III. 17,9 g bromku allilu wprowadza się w ciągu pół godziny do 44,1 g N-1-fenylo-izopropiło-metylo-aminy. Temperatura podnosi się do 90°C, roztwór miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 100°C, po czym mieszaninę reakcyjną przerabia się dalej według przykładu I, otrzymując po destylacji pod próżnią 20,5 g N-1-fenylo-izopropiło-N-metylo-alliloaminy. Temperatura wrzenia 117—121°C przy 1 mm Hg.

Chlorowodorek zasady można otrzymać przez dodanie alkoholowego roztworu kwasu solnego. Sól przekryształizowuje się z mieszaniny alkoholu i eteru. Temperatura topnienia 134—135°C.
Analiza: C% = 69,13; H% = 8,98; N% = 6,5; Cl% = 16,07.
Wyliczono: C% = 69,15; H% = 8,49; N% = 6,2; Cl% = 15,71.

Przykład IV. 17 g jodku propyłu dodaje się do 29,8 g N-1-fenylo-izopropiło-metyloaminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 2 godzin do temperatury 100°C. Dalszą obróbkę mieszaniny prowadzi się jak w przykładzie I. Otrzymuje się 16 g N-1-fenylo-izopropiło-N-metylo-N-propyloaminy w temperaturze 106—110°C i

przy ciśnieniu 5 mm Hg. $n_D^{20,9} = 1,5225$. Temperatura topnienia chlorowodoru 131°C.

Przykład VI. 21,4 g fenyloacetonu i 11,6 g metylopropyloaminy rozpuszcza się w 150 ml eteru i dodaje 30 g węglanu potasu w temperaturze 10–15°C. Po 12 godzinach mieszania w tej temperaturze odsąca się węglan potasu i zateża przesącz. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml alkoholu. Po dodaniu 5 g niklu Raney'a mieszaninę reakcyjną miesza się w atmosferze wodoru. 3200 ml wodoru zostaje pobrane. Produkt reakcji zateża się pod próżnią. Otrzymuje się 15 g N-1-fenylo-izopropilo-N-metylo-propyloaminy w temperaturze 101–103°C przy ciśnieniu 4 mm Hg. $n_D^{22} = 1,4971$. Temperatura topnienia chlorowodoru 119°C.

Przykład VII. 14,9 g N-1-fenylo-izopropilo-N-metyloaminy i 7 g aldehydu propargilowego rozpuszcza się w 100 ml alkoholu. 3,5 g dobrze rozdrobnionych wiórków aluminiowych oddłuszcza się alkoholem i dodaje 1 g sublimatu i 30 ml wodnego roztworu 15 chlorku sodu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, przy czym następuje wywiązywanie się gazu. Po 6–8 minutach roztwór oddziela się, po czym wiórki aluminiowe przemywa wodą.

Tak otrzymany glin dodaje się do otrzymanego w powyżej opisanym sposobie roztworu, miesza i za pomocą chłodzenia utrzymuje w temperaturze 15–30°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 24 godzin, po czym dodaje 30 ml 40% wodorotlenku sodu i miesza dalej w ciągu godziny. Obie fazy oddziela się i fazę wodną trzykrotnie ekstrahuje benzenem. Wyciągi benzenowe łączy się z roztworem alkoholowym i zateża. Następnie oddziela się fazę olejową od fazy wodnej, po czym fazę wodną ekstrahuje benzenem. Wyciąg benzenowy łączy się z fazą olejem, następnie suszy nad węglanem potasu. Po oddzieleniu benzenu, pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. W temperaturze 103–110°C zbiera się 9,1 g N-1-fenylo-izopropilo-N-metylo-propyloaminy (ciśnienie 5 mm Hg) $n_D^{20,4} = 1,5224$. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 130°C.

Przykład VIII. 14,9 g N-1-fenylo-izopropilo-metylo-aminy rozpuszcza się w 80 ml dioksanu, następnie dodaje 6 g paraformaldehydu i 1 g Cu_2Cl_2 . Do mieszaniny reakcyjnej doprowadza się acetylen w temperaturze 80°C w ciągu 30 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zateża się, po czym pozostałość przemywa wodą. Otrzymany olej frakcjonuje pod próżnią przy 5 mm Hg. W temperaturze 102–107°C przechodzi 10,1 g N-1-fenylo-izopropilo-N-metylo-propyloaminy. $n_D^{20,4} = 1,5220$. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 131°C.

Przykład IX. 0,381 g chlorowodoru fenylo-izopropilo-N-metylo-propyloaminy roz-

puszcza się w 10 ml alkoholu. Dodaje się 0,05 g węgla palladowego (zawierającego 10% palladu), po czym mieszaninę wytrząsa w atmosferze wodoru. W ciągu pół godziny zostaje pobrane 55,8 n ml wodoru. Katalizator odsąca się i przesącz zateża. Wytrącone kryształy odsąca się, przemywa alkoholem i przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholu z eterem. Otrzymuje się chlorowodorek N-1-fenylo-izopropilo-N-metylo-propyloaminy. Temperatura topnienia 115–119,5°C.

Przykład X. 5 g chlorowodoru N-1-fenylo-izopropilo-N-metylo-alliloaminy rozpuszcza się w 50 ml alkoholu. Dodaje się 0,5 g węgla palladowego, po czym związek wytrząsa się w atmosferze wodoru. Zostaje pobrane 505 n ml wodoru w ciągu pół godziny. Katalizator odsąca się, przesącz zateża i wydzielone kryształy odsąca. Otrzymuje się 4,9 g chlorowodoru N-1-fenylo-izopropilo-N-metylo-propyloaminy. Temperatura topnienia: 110–115°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu z eterem produkt topnieje w temperaturze 119–120°C.

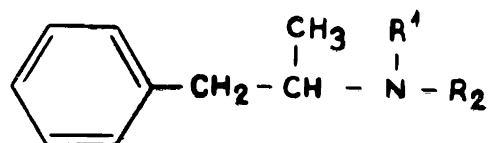
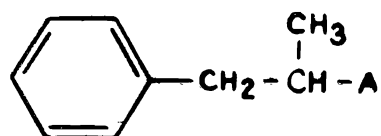
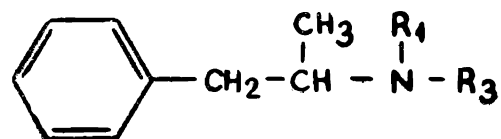
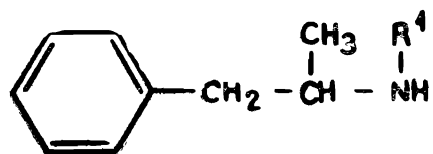
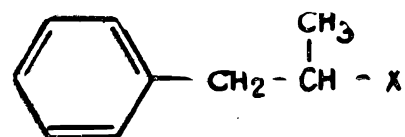
Przykład XI. 15,15 g chlorku 1-fenylo-izopropylowego i 15 g N-metylo-propyloaminy ogrzewa się w zamkniętej rurze w temperaturze 68,80°C w ciągu 4 godzin. Następnie dodaje się 30 ml 40% wodnego roztworu wodorotlenku sodu, wydzielony olej oddziela się od warstwy wodnej, którą następnie ekstrahuje się benzenem. Wyciągi benzenowe łączy się z olejem. Wytworzony roztwór benzenowy suszy się nad węglanem potasu, po czym benzen odpędza się i pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji. Otrzymuje się 14 g N-1-fenylo-izopropilo-N-metylo-propyloaminy, która przechodzi przy ciśnieniu 8 mm Hg w temperaturze 110–114°C. $n_D^{20,4} = 1,5228$. Temperatura topnienia chlorowodoru 131°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenylo-izopropiloaminy o wzorze 1, w którym R^1 oznacza niższą grupę alkilową, a R^2 oznacza grupy: alkilową, alkenylową lub alkinyłową ewentualnie o 3 atomach węgla ewentualnie podstawione atomem chlorowca lub grupą wodorotlenową, znamieny tym, że związki o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkami o wzorze $B-R^3$, przy czym A i B oznaczają grupy reaktywne, z których jedna zawiera dwuwartościową grupę $R^1-N=$, lub które przez reakcję ze sobą mogą tworzyć taką grupę, zaś R^3 oznacza grupy alkilową, alkenylową, lub grupę alkinyłową o 3 atomach węgla, ewentualnie podstawione atomem chlorowca lub grupą hydroksylową, R^3 może być takie same lub różne od R^2 , podczas gdy R^1 ma znaczenie podane powyżej, i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w sole za pomocą kwasów organicznych lub nieorganicznych.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że N-1-fenilo-izopropilo-metyloaminę poddaje się reakcji z formaldehydem i acetylenem i w przypadku, gdy w otrzymanym związku o wzorze 3 R^3 jest różne od R^2 , R^3 przeprowadza się w R^2 . 5
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związki o wzorze 4 poddaje się reakcji ze związkami o wzorze $x - R^3$, przy czym X oznacza atom chlorowca lub grupę estrową kwasu sulfonowego, zaś R^1 i R^3 mają podane wyżej znaczenie. 10
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związki o wzorze 4 poddaje się reakcji ze związkami o wzorze $R^4 - CHO$ z równoczesną lub bezpośrednio następującą redukcją, przy czym R^1 ma wyżej podane znaczenie, zaś R^4 oznacza grupę etylową, winylową lub etynyłową. 15
5. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że N-1-fenilo-izopropilo-metyloaminę poddaje się reakcji z 1,3-dwuchlorowcopropanem, 1,3-dwuchlorowcopropenem lub halogenkami allylu, propylu lub propenylu. 20
6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że N-1-izopropilo-metyloaminę poddaje się reakcji z aldehydem propargilowym. 25
7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że feniloaceton poddaje się reakcji z związkami o wzorze R^1-NH-R^3 przy rów- 30

- noczesnej lub bezpośrednio następującej redukcji, przy czym R^1 i R^3 mają wyżej podane znaczenie.
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że prowadzi się redukcję katalityczną lub wodorem in statu nascendi.
9. Sposób według zastrz. 7 — 8, **znamienny tym**, że feniloaceton poddaje się reakcji z N-metylo-propyloaminą lub N-metylo-allyloaminą lub N-metylo-propinyloaminą.
10. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związki o wzorze 5 poddaje się reakcji ze związkami o wzorze R^1-NH-R^3 , przy czym R^1 , R^3 i X mają wyżej podane znaczenie.
11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że halogenek 1-fenilo-izopropylu poddaje się reakcji z N-metylo-propionyloaminą.
12. Odmiana sposobu według zastrz. 1 — 11, **znamienna tym**, że ze związków o wzorze 3 znanymi metodami odszczepia się wodę lub chlorowcowodór, przy czym otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R^2 oznacza grupę alkilową o podwójnym lub potrójnym wiązaniu.
13. Sposób według zastrz. 1 — 11, **znamienny tym**, że w związkach w których grupa R^3 posiada nienasycone wiązanie, wiązanie to wysyca się częściowo lub całkowicie na drodze katalitycznego uwodornienia.

**Wzór 1****Wzór 2****Wzór 3****Wzór 4****Wzór 5**