



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.03.69 (P. 132594)

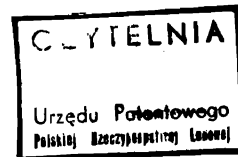
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.73

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1977

MKP C07c 91/16

Int. Cl.² C07C 91/16



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych α -podstawionych alkoholi 2-aminometylobenzylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych α -podstawionych alkoholi 2-aminometylobenzylowych oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Nowym związkom odpowiada wzór ogólny 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupę acylową, albo alkoksykARBONYLOWĄ, R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub hydroksyalkilową o 1—5 atomach węgla, grupę N,N-dwualkiloHYDRAZYNOALKILOWĄ lub CYKLOHEKSYLOWĄ albo BENZYLOWĄ, jednakże tylko jeden z symboli R_1 lub R_2 może oznaczać atom wodoru, R_3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową, alkoksykARBONYLOWĄ lub acylową, Z oznacza grupę fenyLOWĄ o wzorze 5, grupę CYKLOHEKSYLOWĄ lub grupę BENZYLOWĄ ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, R_4 oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę trójfluorometyLOWĄ, R_5 oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę metylową lub metylomerkapto, R_6 oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę metoksyLOWĄ, a x oznacza liczbę 1 albo 2.

Nowe związki odznaczają się wybitnym działaniem hamującym apetyt. Niepożądane w znanych środkach zmniejszających apetyt, silne działanie stymulujące na centralny układ nerwowy, występuje w związkach otrzymywanych sposobem według wynalazku tylko w słabym stopniu.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się

2

przez otwarcie pierścienia ftalimidu za pomocą aminy i następnie redukcję powstającego amidu kwasu. Proces przedstawia schemat podany na rysunku, w którym we wzorze 1, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie z wyjątkiem grupy zawierającej grupę karbonyLOWĄ.

Według wynalazku ftalid o wzorze 2, w którym Z, R_6 i x mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak np. alkohol, benzen, toluen lub ksylen, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, z wyjątkiem grupy zawierającej grupę karbonyLOWĄ.

W przypadku stosowania ciekłej aminy o wzorze 3 reakcję można prowadzić również bez dodatkowego rozpuszczalnika.

Reakcja często zachodzi już w temperaturze pokojowej, na ogół jednak korzystnie jest prowadzić ją w temperaturze podwyższonej, ewentualnie w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

Otrzymany w ten sposób związek aminokarbonyLOWY o wzorze 4 poddaje się redukcji za pomocą kompleksowego wodoru, takiego jak wodorek litowoglinowy, redukując grupę karbonyLOWĄ do grupy CH_2 .

Dla wytworzenia związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i/lub R_3 oznacza grupę acylową działa się następnie, dla uzyskania R_1 =acyl, obliczoną ilością, a dla uzyskania jednocześnie R_1 i R_3 =acyl,

nadmiarem bezwodnika kwasu karboksylowego lub halogenku kwasu karboksylowego, zwłaszcza w obecności organicznej zasady.

Związek o wzorze 1, w którym R_1 i/lub R_2 oznacza grupę alkoksycarbonylową otrzymuje się przez reakcję związku o wzorze 1, w którym R_1 i/lub R_2 oznacza wodór z estrem kwasu chlorowcomrówkowego.

Do związków o wzorze 1, w którym R_1 lub R_2 oznaczają atomy wodoru, można wprowadzić grupę alkilową, np. przez reakcję z halogenkiem alkilu lub siarczanem dwualkilowym.

Związek, w którym R_2 oznacza grupę alkilową można otrzymać przez zeteryfikowanie związku, w którym R_2 oznacza wodór przez reakcję z odpowiednim alkoholem w obecności kwasu chlorowcomrówkowego.

Związki, w których R_1 i/lub R_2 oznaczają grupy alkoksycarbonylowe, otrzymuje się przez reakcję odpowiednich związków, w których R_1 i/lub R_2 oznacza wodór z estrem kwasu chlorowcomrówkowego.

W razie życzenia można ze związku o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę benzylową grupę tę usunąć przez uwodornienie i/lub alkilować przez działanie halogenkiem alkilu lub siarczanem dwualkilu.

Produkty końcowe o wzorze ogólnym 1, ewentualnie przeprowadza się znanym sposobem w sole addycyjne z kwasami. Odpowiednimi kwasami do wytworzenia soli są np. kwasy nieorganiczne, /chlorowcomrówkowe, następnie kwas siarkowy, azotowy, fosforowy lub nadchlorowy/ oraz kwasy organiczne /kwas mrówkowy, octowy, propionowy, szczawiowy, bursztynowy, winowy, cytrynowy, maleinowy, askorbinowy, salicylowy, metanosulfonowy lub toluenosulfonowy/.

Produkty końcowe o wzorze ogólnym 1, posiadają asymetryczny atom węgla: w przypadku, gdy nie wprowadza się optycznie czynnego związku wyjściowego otrzymuje się je w postaci racematów. Rozdzielenie racematów można przeprowadzić znanym sposobem, np. przez utworzenie soli z optycznie czynnym kwasem pomocniczym, np. dwubenzol-D-winowym lub /+/-3-bromokamforo-8-sulfonowym i następnie frakcjonowaną krystalizację diastereoizomerycznych soli i uwolnienie zasad. Również w operacjach dodatkowych podanych wyżej można stosować zarówno racemiczne, jak i optycznie czynne substancje wyjściowe.

Według wyżej podanego sposobu można wytworzyć, korzystnie w postaci soli z wyżej podanymi kwasami, następujące produkty końcowe:

alkohol 2-aminometylo- α -fenylobenzylowy,
alkohol 2-metyloaminometylo- α -fenylobenzylowy,
alkohol 2-metyloaminometylo- α -4-fluorofenylo/-benzylowy,
alkohol 2-metyloaminometylo- α -2-chlorofenylo/-benzylowy,
alkohol 2-metyloaminometylo- α -3-chlorofenylo/-benzylowy,
alkohol 2-metyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,
alkohol 2-metyloaminometylo- α -4-bromofenylo/-benzylowy,

alkohol 2-metyloaminometylo- α -4-jodofenylo/-benzylowy,

alkohol 2-metyloaminometylo- α -3-trójfliuorometylofenylo/-benzylowy,

5 alkohol 2-metyloaminometylo- α -3-trójfliuorometylo-4-chlorofenylo/-benzylowy,

alkohol 2-etyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

10 alkohol 2-n-butyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

alkohol 2-izobutyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

alkohol 2-n-butyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-nylo/-benzylowy,

15 alkohol 2-benzyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

alkohol 2-dwumetyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

20 alkohol 2-2-hydroksyetylo/-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

alkohol 2-2-aminometylo/-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

alkohol 2-2-metyloaminoetylo/-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

25 alkohol 2-2-dwumetyloaminoetylo/-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

alkohol 2-2-metyloacetyloaminoetylo/-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

30 alkohol 2-[1-/metyloamino/-etylo]- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

alkohol 2-[1-/metyloamino/-etylo]- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

alkohol 2-[1-/metyloamino/-butylo]- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

35 alkohol 2-/N-metylo-N-etoksykarbonylo/-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

alkohol 2-/N-metylo-N-etoksykarbonylo/-aminometylo- α -4-fluorofenylo/-benzylowy,

40 alkohol 2-metyloaminometylo- α -4-chlorobenzyl/-benzylowy,

alkohol 2-metyloaminometylo- α -cykloheksan-1-ylobenzylowy,

alkohol 2-/N-metylo-N-acetylo/-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-0-acetylobenzylowy,

45 alkohol 2-/N-metylo-N-acetylo/-aminometylo- α -4-fluorofenylo/-0-acetylobenzylowy,

eter etylowy alkoholu 2-metyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowego,

50 alkohol 2-/N-metylo-N-acetylo/-aminometylo- α -3-trójfliuorometylo-4-chlorofenylo/-0-acetylobenzylowy,

alkohol 2-[2-/N,N-dwumetylohydrazyno/-etylo]-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

55 alkohol 2-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,

alkohol 2-n-butyloaminometylo- α -4-chlorobenzyl/-benzylowy,

alkohol 2-izobutyloaminometylo- α -4-chlorobenzyl/-benzylowy,

60 alkohol 2-izopropyloaminometylo-2-/4-chlorobenzyl/-benzylowy,

alkohol 2-etoksykarbonyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-0-etoksykarbonylobenzylowy,

65 alkohol 2-aminometylo-5-chloro- α -fenylobenzylowy,

alkohol 2-metyloaminometylo- α -metylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy,
alkohol 2-metyloaminometylo- α -4-metylomerkaptofenylo/-benzylowy.

Związki o wzorze 2, stosowane jako substancje wyjściowe, można otrzymać znanym sposobem, np. przez traktowanie kwasu 0-acylobenzoowego pyłem cynkowym w kwasie octowym przy ogrzewaniu.

W celu zastosowania w leczeniu miesza się nowe związki, korzystnie w postaci soli addycyjnych z kwasami, ze stosowanymi w farmacji wypełniaczami, nośnikami, środkami rozkruszającymi, wiążącymi, poślizgowymi, zagęszczającymi, rozcieńczalnikami, rozpuszczalnikami lub środkami ułatwiającymi rozpuszczanie lub środkami do uzyskania przedłużonego działania, umożliwiającymi stosowanie dojelitowe lub pozajelitowe. Jako preparaty farmaceutyczne wytwarza się, np. tabletki, drażetki, pigułki, kapsułki, roztwory, zawiesiny lub emulsje do których oprócz nowych substancji czynnych można wprowadzić środki konserwujące lub stabilizujące, emulgatory, substancje buforowe oraz inne terapeutyki, np. laktantia. Preparaty farmaceutyczne zawierają przeważnie 10–100 mg, korzystnie 20–50 mg substancji czynnej w dawce.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczające jego zakresu.

Przykład I. 12,3 g /0,05 mola/ 3-4-chlorofenylo/-ftalidu rozpuszczono w 500 ml benzenu nasyconego metyloaminą. Mieszaninę pozostawiono w kolkcie, zaopatrzonej w rurkę z chlorkiem wapnia, na 48 godzin w temperaturze pokojowej, następnie odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, wytworzonym pompką wodną. Otrzymano jako pozostałość alkohol 2-metyloaminokarbonylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy przekrystalizowano z mieszaniny etanol/eter naftowy; temperatura topnienia 150–152°C, wydajność 3,2 g /97%.

Roztwór 13,2 g /0,048 mola/ otrzymanego związku 2-metyloaminokarbonylowego w 100 ml czterowodorofuranu, 50 ml eteru wprowadzono do wrzącej pod chłodnicą zwrotną zawiesiny 3,8 g /0,1 mola/ wodoru litowoglinowego w 200 ml eteru. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożono roztworem wodorotlenku potasu. Składniki stałe odsączono, warstwę eterową osuszono nad siarczanem magnezu i następnie przesączono. Eter usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, wytworzonym pompką wodną. Pozostałość rozpuszczono w etanolu, a do otrzymanego roztworu znajdującego się pod chłodnicą wprowadzono chlorowodor do słabo kwaśnego odczynu. Po dodaniu eteru produkt wykrył się. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol/eter otrzymano 9,3 g /71% chlorowodoru alkoholu 2-metyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowego, o temperaturze topnienia 224–227°C.

Przykład II. 5,1 g alkoholu 2-metyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowego rozpuszczono w 50 ml bezwodnej pirydyny i dodano 2,1 g chloromrówczanu etylu przy chłodzeniu zewnętrznym. Mieszaninę pozostawiono na 24 godziny w

temperaturze pokojowej, a następnie odparowano do sucha. Pozostałość rozpuszczono w octanie etylu, roztwór przemyto najpierw rozcieńczonym kwasem solnym, następnie wodą, po czym roztworem węglanu sodu i osuszono nad siarczanem magnezu. Oleistą pozostałość wykrył się. Mieszaninę cykloheksan/eter naftowy /40–60°C/. Otrzymano 3,6 g /55% alkoholu 2-N-metylo-N-etoksykarbonylo/aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowego, o temperaturze topnienia 87–88°C.

Przykład III. Mieszaninę, składającą się z 12 g alkoholu 2-metyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowego, 5 ml 40% roztworu wodnego formamidu i 40 ml 98% kwasu mrówkowego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Po ochłodzeniu wylano do mieszaniny składającej się z lodu i stężonego amoniaku, po czym produkt reakcji ekstrahowano 3-krotnie eterem po 100 ml. Połączono wyciągi eterowe przemyto wodą, osuszono nad siarczanem magnezu i odparowano do sucha. Pozostałość przeprowadzono w chlorowodorek za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego i przekrystalizowano z mieszaniny etanol/eter.

Otrzymano 11,5 g /80% chlorowodoru alkoholu 2-dwumetyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowego, o temperaturze topnienia 203°C.

Przykład IV. Roztwór 6 g chlorowodoru alkoholu 2-metyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowego w 200 ml etanolu nasyconego w temperaturze pokojowej chlorowodorem, następnie mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Roztwór pozostawiono w temperaturze 0°C w ciągu 2 godzin. Krystaliczny osad odsączono i przekrystalizowano z wody. Otrzymano 4,5 g /69% chlorowodoru alkoholu 2-metyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-0-etylobenzylowego, o temperaturze topnienia 231°C.

Przykład V. a/ 17 g 3-4-bromofenylo/-ftalidu rozpuszczono w 500 ml benzenu. Przez spiek szklany wprowadzono metyloaminę w temperaturze 10°C w ciągu 1/1,5 godziny. Mieszaninę pozostawiono przez 3 dni w temperaturze pokojowej. Większość rozpuszczalnika usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymaną pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny eter/eter naftowy. Otrzymano 18,5 g /96% alkoholu 2-metyloaminokarbonylo- α -4-bromofenylo/-benzylowego, o temperaturze topnienia 144–145°C. b/ Roztwór 18,5 g związku 2-metyloaminokarbonylowego w 100 ml czterowodorofuranu i 50 ml eteru wprowadzono do wrzącej pod chłodnicą zwrotną zawiesiny 3,8 g wodoru litowoglinowego w 200 ml eteru. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożono nadmiarem roztworu wodorotlenku potasu. Składniki stałe odsączono, warstwę eterową osuszono nad siarczanem magnezu i przesączono, a eter odpędzono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w etanolu i przy chłodzeniu wprowadzono chlorowodor do słabo kwaśnego odczynu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol/eter otrzymano 12,7 g /65% chlorowodoru alkoholu 2-metyloaminometylo- α -4-bromofenylo/-benzylowego, o temperaturze topnienia 206–207°C.

Przykład VI. 13,5 g 3-/4-chlorofenylo-/ftalidu i 17 g cykloheksyloaminy ogrzewano w ciągu 6 godzin do temperatury 180°C. Po ochłodzeniu mieszaninę wylano na nadmiar mieszaniny składającej się z 4 n kwasu solnego i lodu i ekstrahowano eterem. Połączone wyciągi eterowe osuszono nad siarczanem sodu, odparowano do sucha. Pozostałość /15 g/ rozpuszczono w 150 ml czterowodorofuranu i otrzymany roztwór dodano do wrzącej pod chłodnicą zwrotną zawiesiny 5 g wodoru litowoglinowego w 500 ml czterowodorofuranu, następnie mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożono nadmiarem roztworu wodorotlenku potasu. Składniki stałe odsączono i przeemyto kilkakrotnie czterowodorofuranem. Przesącz i popłuczyny połączone i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadano 2n kwasem solnym i chloroformem. Warstwę wodną zalkalizowano nasyconym roztworem węgla i zasadę ekstrahowano chloroformem. Wyciągi chloroformowe osuszono nad siarczanem sodu i odparowano do sucha. Pozostałość rozpuszczono w etanolu i przeprowadzono w chlorowodorek za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol/eter naftowy otrzymano 9,6 g /47% chlorowodoru alkoholu 2-cykloheksyloaminometylo- α -/4-chlorofenylo-/benzylowego, o temperaturze topnienia 198—201°C.

Przykład VII. Roztwór 24,4 g 3-/4-chlorofenylo-/ftalidu i 40 g benzyloaminy w 150 ml etanolu pozostawiono w ciągu 10 dni w temperaturze pokojowej. Alkohol odpędzono pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zadano eterem i nadmiarem 4n kwasu solnego. Wyciągi eterowe osuszono i następnie odparowano do sucha. Pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny etanol/eter naftowy. Otrzymano 22,5 g /64% alkoholu 2-benzyloaminokarbonylo- α -/4-chlorofenylo-/benzylowego o temperaturze topnienia 106—110°C.

11 g związku 2-benzyloaminokarbonylowego rozpuszczono w 150 ml czterowodorofuranu i wkropiono do zawiesiny 5 g wodoru litowoglinowego w 500 ml czterowodorofuranu wrzącej pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożyło nadmiarem roztworu wodorotlenku potasu. Składniki stałe odsączono i przeemyto kilkakrotnie czterowodorofuranem. Przesącz i popłuczyny połączone i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym. Po eluowaniu benzenem, zawierającym 20% chloroformu, wydzielono z mieszaniny etanol/eter naftowy 4,9 /42% chlorowodoru alkoholu 2-benzyloaminometylo- α -/4-chlorofenylo-/benzylowego, o temperaturze topnienia 206—208°C.

Przykład VIII. 8 g alkoholu 2-benzyloaminometylo- α -/4-chlorofenylo-/benzylowego rozpuszczono w 600 ml etanolu, dodano 2 g palladu osadzonego na węglu /5% i mieszaninę wstrząsano w atmosferze wodoru w temperaturze pokojowej. Po ustaniu pobierania wodoru, co nastąpiło po około 48 go-

dzinach, katalizator odsączono, roztwór odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość chromatografowano na kwasie krzemowym przy stosowaniu jako eluentu mieszaniny chloroform/metanol/amoniak /90:9,5:0,5/.

Frakcję główną przeprowadzono w chlorowodorek i przekrystalizowano z mieszaniny eter/etanol. Otrzymano 3,5 g chlorowodoru alkoholu 2-amino-metylo- α -fenylobenzylowego, o temperaturze topnienia 216°C.

Przykład IX. 15 g 3-/3-trójsfluorometylofenylo-/ftalidu rozpuszczono w alkoholu etylowym nasyconym metyloaminą i pozostawiono na godzinę w temperaturze 20°C. Następnie mieszaninę odparowano do sucha, a pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny benzen/eter naftowy. Otrzymano 15 g /90% alkoholu 2-metyloaminokarbonylo- α -/3-trójsfluorometylofenylo-/benzylowego o temperaturze topnienia 99—100°C. 14,3 g alkoholu 2-metyloaminokarbonylo- α -/3-trójsfluorometylofenylo-/benzylowego rozpuszczono w 100 ml czterowodorofuranu, otrzymany roztwór wkropiono do chłodzonego i mieszanego roztworu 3,5 g wodoru litowoglinowego w 100 ml suchego czterowodorofuranu. Mieszaninę przy mieszanii ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, następnie ochłodzono. Nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożyło przez wkraplanie wody, a osad nieorganiczny odsączono. Przesącz osuszono nad siarczanem magnezu i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przeprowadzono w chlorowodorek przez dodanie eterowego roztworu kwasu solnego i przekrystalizowano z mieszaniny etanol/eter naftowy. Otrzymano 8,0 g /53% chlorowodoru alkoholu 2-metyloaminometylo- α -/3-trójsfluorometylofenylo-/benzylowego o temperaturze topnienia 160—162°C.

Przykład X. 50 g 3-/4-chlorofenylo-/ftalidu i 100 ml etanoloaminy ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozpuszczono w octanie etylu i roztwór przeemyto kolejno wodą, 2 n kwasem solnym i nasyconym roztworem węgla sodu, osuszono nad siarczanem magnezu i odparowano do sucha. Pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny octan etylu/eter naftowy. Wydajność 35 g /56% temperatura topnienia 98—100°C.

8 g alkoholu 2-hydroksyetyloaminokarbonylo- α -/4-chlorofenylo-/benzylowego rozpuszczono w 200 ml suchego czterowodorofuranu i przy mieszanii dodano w atmosferze azotu 3 g wodoru litowoglinowego. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin. Nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożyło wkraplając przy chłodzeniu wodę, następnie mieszaninę przesączono, osad nieorganiczny przeemyto kilkakrotnie wodą. Połączone przesącze organiczne osuszono i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość przeprowadzono w chlorowodorek przez dodanie eterowego roztworu kwasu solnego i przekrystalizowano z mieszaniny etanol/eter. Otrzymano 4,5 g /42% chlorowodoru alkoholu 2-/2-hydroksyetylo-/aminometylo- α -/4-chlorofenylo-/benzylowego.

Przykład XI. 42 g 3-fenylotfalu rozpoczono w 1500 ml etanolu. Roztwór przy chłodzeniu lodem nasycono metyloaminą i pozostawiono przez 4 dni w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik odpędzono pod zmniejszonym ciśnieniem, następnie alkohol 2-metyloaminokarbonylo- α -fenylobenzylowy przekrystalizowano z mieszaniny etanol/eter naftowy. Wydajność 41,5 g /74,5%/. Substancję rozpuszczono w 150 ml czterowodorofuranu i wkroplono do zawiesiny 16 g wodoru litowoglinowego i 350 ml czterowodorofuranu wrzającej pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożono nadmiarem roztworu wodorotlenku potasu. Składniki stałe odsączono i przemyto kilkakrotnie czterowodorofuranem. Przesącz i popłuczyny połączone, osuszono nad węglanem potasu i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w etanolu i wprowadzono chlorowód przy chłodzeniu lodem. Po przekrystalizowaniu wytrąconych kryształów z etanolu otrzymano 28,7 g /73%/. chlorowodoru alkoholu 2-metyloaminometylo- α -fenylobenzylowego.

Przykład XII. Do roztworu 24,4 g 3-4-chlorofenylotfalu w 100 ml benzenu dodano 15,5 g N,N-dwumetylohydrazynoetyloaminy, mieszaninę pozostawiono przez 8 godzin w temperaturze pokojowej, następnie usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 150 ml czterowodorofuranu i wkroplono do wrzającej pod chłodnicą zwrotną zawiesiny 16 g wodoru litowoglinowego w 350 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 9 godzin, następnie pozostawiono 4 dni w temperaturze pokojowej. Nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożono nadmiarem roztworu wodorotlenku potasowego. Składniki stałe odsączono i przemyto kilkakrotnie czterowodorofuranem. Przesącz i popłuczyny połączone i ekstrahowano trzykrotnie 2n kwasem solnym w ilości po 100 ml. Kwaśne wyciągi zalkalizowano nadmiarem nasyconego roztworu węgla sodu i ekstrahowano kilkakrotnie eterem. Połączone wyciągi eterowe osuszono nad węglanem potasu, następnie odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w etanolu i przy chłodzeniu wprowadzono chlorowód. Po dodaniu eteru wytrąciły się kryształy, które przekrystalizowano z mieszaniny etanol/eter. Otrzymano 16,1 g /40%/. chlorowodoru alkoholu 2-[2-N,N-dwumetylohydrazyno-etylo]- α -4-chlorofenylotfalu, o temperaturze topnienia 184—187°C.

Przykład XIII. Roztwór 50 g 3-(cykloheksan-1-ylotfalu w 750 ml benzenu i 500 ml etanolu nasycono metyloaminą przy chłodzeniu lodem.

Mieszaninę pozostawiono przez 7 dni w temperaturze pokojowej, następnie odpędzono rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny eter/eter naftowy. Wydajność 45 g /78%/. temperatura topnienia 102—106°C.

36 g alkoholu 2-metyloaminokarbonylo- α -cykloheksen-19-ylotfalu rozpoczono w 200 ml czterowodorofuranu i wkroplono do zawiesiny 17 g wodoru litowoglinowego w 500 ml czterowodoro-

furanu wrzającej pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę ogrzewano w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożono nadmiarem roztworu wodorotlenku potasu. Substancję stałe odsączono i przemyto kilkakrotnie czterowodorofuranem. Przesącz i popłuczyny połączone i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w etanolu i przy chłodzeniu lodem wprowadzono chlorowód. Kryształy, wytrącone po dodaniu eteru, przekrystalizowano z mieszaniny etanol/eter. Otrzymano 28 g /72%/. chlorowodoru alkoholu 2-metyloaminometylo- α -cykloheksen-19-ylotfalu, o temperaturze topnienia 161—163°C.

Przykład XIV. Roztwór 35 g 3-4-chlorobenzylotfalu w 1000 ml etanolu nasycono metyloaminą przy chłodzeniu lodem i pozostawiono w ciągu 3 dni w temperaturze pokojowej, następnie przy chłodzeniu lodem ponownie nasycono metyloaminę. Mieszaninę pozostawiono na przeciąg tygodnia w temperaturze pokojowej, następnie odpędzono rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny etanol/eter naftowy. Wydajność 28,8 g /63,5%/. 17 g alkoholu 2-metyloaminokarbonylo- α -4-chlorobenzylotfalu rozpoczono w 200 ml czterowodorofuranu i wkroplono do zawiesiny 12 g wodoru litowoglinowego w 600 ml czterowodorofuranu, wrzającej pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę ogrzewano w ciągu 10 godzin pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożono nadmiarem roztworu wodorotlenku potasu. Substancję stałe odsączono i przemyto dwukrotnie czterowodorofuranem. Przesącz połączone z popłuczynami i osuszono nad węglanem potasu i następnie odparowano do sucha. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol/eter naftowy otrzymano 10,2 g /63,5%/. alkoholu 2-metyloaminometylo- α -4-chlorobenzylotfalu o temperaturze topnienia 98—100°C.

Przykład XV. Według przykładu II, przy stosowaniu 5,8 g alkoholu 2-metyloaminometylo- α -4-fluorofenylotfalu jako substancji wyjściowej, otrzymano 4 g /wydajność 53%/. czystego alkoholu 2-(N-metylo-N-etoksykarbonylo)-amino-metylo- α -4-fluorofenylotfalu. Olej nie wykrywał, ale wykazywał odpowiednie dla pochodnych chlorowych widma podczerwieni i rezonansu jądrowego.

Przykład XVI. 18,5 g alkoholu 2-etyloaminokarbonylo- α -4-chlorofenylotfalu, wytworzonego według przykładu V, rozpuszczono w 120 ml suchego czterowodorofuranu i wkroplono w atmosferze azotu przy chłodzeniu i mieszaniu do roztworu 5 g wodorotlenku litowoglinowego w 120 ml czterowodorofuranu. Następnie mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, ochłodzono, utworzony związek kompleksowy rozłożyło wodą, odsączono składniki nieorganiczne, osuszono nad siarczanem magnezu i odparowano do sucha. Oleistą pozostałość rozpuszczono w eterze i zobojętniono eterowym roztworem kwasu solnego. Krystaliczny chlorowodorek przekrystalizowano z mieszaniny metanol/eter. Otrzymano 13 g

/65% wydajności teoretycznej/ chlorowodoru alkoholu 2-etyloaminometylo- α -/4-chlorofenyl/-benzylowego, o temperaturze topnienia 209°C.

Przykład XVII. 13,5 g alkoholu 2-metyloaminokarbonylo- α -/4-metylomerkaptofenyl/-benzylowego, wytworzonego według przykładu Va, zredukowano za pomocą 4,5 g wodoru litowoglinowego, sposobem podanym w przykładzie XVI, następnie produkt reakcji wykrystalizowano w postaci chlorowodoru. Otrzymano 9,0 g /62% chlorowodoru alkoholu 2-metyloaminometylo- α -/4-metylomerkaptofenyl/-benzylowego o temperaturze topnienia 184°C.

Przykład XVIII. a/ 27 g 3-/4-chlorobenzyl/-ftalidu rozpuszczono przy mieszaniu w 100 ml n-butyloaminy, pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej. Klarowny roztwór odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość, którą stanowił alkohol 2-n-butyloaminokarbonylo- α -/4-chlorobenzyl/-benzylowy przekrystalizowano z mieszaniny eter/eter naftowy. Wydajność 31,5 g /91% wydajności teoretycznej/; temperatura topnienia 110—112°C. b/ 31,5 g otrzymanego amidu rozpuszczono w 100 ml czterowodorofuranu wkropiono do wrzącej pod chłodnicą zwrotną zawiesiny 11,4 g wodoru litowoglinowego w 250 ml eteru. Mieszaninę utrzymano przy wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 25 godzin, nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożono nadmiarem ługu sodowego, składniki stałe odsączono i ponownie przemyto czterowodorofuranem. Przesącz i popłuczyny połączono, osuszono nad węglanem sodu i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w etanolu i przeprowadzono w chlorowodorek przez dodanie eterowego roztworu kwasu solnego. Substancja krystalizowała po dodaniu eteru naftowego. Oczyszczono ją przez przekrystalizowanie z mieszaniny etanol/eter naftowy. Otrzymano 14,6 g /44% wydajności teoretycznej/ chlorowodoru alkoholu 2-n-butyloaminometylo- α -/4-chlorobenzyl/-benzylowego. Temperatura topnienia: 119,5—122°C.

Przykład XIX. a/ 50 g 3-/4-chlorobenzyl/-ftalidu rozpuszczono w 200 ml izobutyloaminy, roztwór utrzymano w temperaturze pokojowej w ciągu nocy. Klarowny roztwór odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 53 g /83% wydajności teoretycznej/ alkoholu 2-izobutyloaminokarbonylo- α -/4-chlorobenzyl/-benzylowego.

b/ Otrzymany amid rozpuszczono w 250 ml czterowodorofuranu i wkropiono do zawiesiny 19 g wodoru litowoglinowego w 100 ml eteru, wrzącej pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożono nadmiarem ługu sodowego składniki stałe odsączono, przemyto kilkakrotnie czterowodorofuranem. Przesącz i popłuczyny połączono, osuszono nad węglanem sodu i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowano na kwasie krzemowym. Pożądany produkt eluowano mieszaniną, składającą się z 5% metanolu i chloroformu, zakwaszono eterowym roztworem kwasu solnego i przekrystalizowano z mieszaniny izopropanol/eter. 65

Otrzymano 17,2 g /55% wydajności teoretycznej/ chlorowodoru alkoholu 2-izobutyloaminometylo- α -/4-chlorobenzyl/-benzylowego, o temperaturze topnienia 130—132°C.

Przykład XX. a/ 27 g 3-/4-chlorobenzyl/-ftalidu rozpuszczono w 200 ml izopropylaminy, pozostawiono w temperaturze pokojowej w ciągu 2 tygodni. Roztwór odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowano z eteru naftowego. Otrzymano 32,5 g /98% wydajności teoretycznej/ alkoholu 2-izopropylaminokarbonylo- α -/4-chlorobenzyl/-benzylowego, o temperaturze topnienia 137—139°C.

b/ Otrzymany amid /32,5 g/ rozpuszczono w 100 ml czterowodorofuranu i wkropiono do zawiesiny 11,4 g wodoru litowoglinowego w 250 ml eteru wrzącego pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 64 godzin, nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożono nadmiarem ługu sodowego, składniki stałe odsączono i przemyto kilkakrotnie czterowodorofuranem. Przesącz i roztwory połączono, osuszono nad węglanem sodu i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w metanolu i przeprowadzono w chlorowodorek przez dodanie eterowego roztworu kwasu solnego, który wykrystalizowano przez dodanie eteru. Substancję przekrystalizowano z mieszaniny metanol/eter. Otrzymano 11,7 g /71,5% wydajności teoretycznej/ chlorowodoru alkoholu 2-izopropylaminometylo- α -/4-chlorobenzyl/-benzylowego, o temperaturze topnienia 192—194°C.

Przykład XXI. 14,7 g alkoholu 2-aminometylo- α -/4-chlorofenyl/-benzylowego rozpuszczono w 200 ml bezwodnej pirydyny i, przy zewnętrznym chłodzeniu, wkropiono 11 ml chloromrówczanu etylu. Mieszaninę pozostawiono w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Pirydynę odpędzono pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowano na kwasie krzemowym. Frakcje główne eluowano mieszaniną, składającą się z 2,5% chloroformu i benzenu, połączono, przesączono przez filtr ze spieku szklanego, odparowano do sucha, osuszono pod wysoką próżnią.

Oleju nie udało się wykrystalizować. Otrzymano 11,9 g /59% wydajności teoretycznej/ alkoholu 2-etoksykarbonyloamino- α -/4-chlorofenyl/-o-etoksykarbonylobenzylowego.

Przykład XXII. 11,7 g alkoholu 2-etoksykarbonyloamino- α -/4-chlorofenyl/-o-etoksykarbonylobenzylowego rozpuszczono w 100 ml eteru i wkropiono do zawiesiny 4 g wodoru litowoglinowego w 200 ml eteru wrzącej pod chłodnicą zwrotną. Wkrapianie zakończono po 1 godzinie, następnie mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Nadmiar wodoru litowoglinowego rozłożono nadmiarem ługu sodowego. Substancję stałe odsączono i przemyto dwukrotnie eterem. Przesącz połączony z popłuczynami osuszono nad węglanem potasu i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci żywicy rozpuszczono w małej ilości etanolu i przeprowadzono w sól przez dodanie eterowego roztworu kwasu solnego. Substancję przekrystalizowano z mieszaniny etanol/woda. Otrzymano 10,2 g

/92% wydajności teoretycznej/ alkoholu 2-metyloaminometylo- α -4-chlorofenilo/-benzylowego, o temperaturze topnienia 224–225°C.

Przykład XXIII. Rozdzielenie alkoholu 2-metyloaminometylo- α -4-chlorofenilo/-benzylowego na antypody optyczne.

Do gorącego stężonego roztworu alkoholu 2-metyloaminometylo- α -4-chlorofenilo/-benzylowego w etanolu wprowadzono gorący stężony roztwór 90 g kwasu dwu-p-toluilo-1-winowego w etanolu. Mieszanie pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej w celu krystalizacji. Krysztaly odsączono, ług macierzysty zateżono, przy czym otrzymano drugą frakcję krystaliczną. Pierwszą frakcję przekrystalizowano z etanolu. Ług macierzysty tej frakcji stosowano do przekrystalizowania drugiej frakcji.

Sposób ten powtórzono czterokrotnie. Obie końcowe frakcje krystaliczne połączono, uwolniono zasadę za pomocą 2n ługu sodowego i rozpuszczono w eterze. Roztwór osuszono, eter odparowano, a pozostałość czterokrotnie przekrystalizowano z mieszaniny eter/eter naftowy. Wydajność 13 g /43% wydajności teoretycznej/, temperatura topnienia 71–74°C [α]_D²⁵C = +78,4° /z etanolu/. Ługi macierzyste z wymienionych przekrystalizowań połą-

kojowej, następnie zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem również w temperaturze pokojowej. Kryształiczną pozostałość ługowano na ciepło eterem naftowym i przesączono. Surowy alkohol 2-metyloaminokarbonylo- α -4-chlorofenilo/-4,5-dwumetoksybenzylowy, o temperaturze topnienia 180°C /wydajność 11,5 g = 83% wydajności teoretycznej/ bez oczyszczania wprowadzono do następnej operacji.

3 g wodoru litowoglinowego rozpuszczono w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu, w ciągu 30 minut wprowadzono w atmosferze azotu papkę, otrzymaną z 11,5 g alkoholu benzylowego i 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszaninę ogrzewano przy mieszaniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, ochłodzono i rozłożono przez wkroplenie wody. Składniki nieorganiczne odsączono, przemyto czterowodorofuranem, roztwór osuszono nad siarczanem magnezu i odparowano do sucha. Pozostałość rozpuszczono w eterze etylowym i wytrącono chlorowodorek przez dodanie eterowego kwasu solnego. Sól przekrystalizowano z mieszaniny etanol/eter. Otrzymano 7,5 g /60% wydajności teoretycznej/ alkoholu 2-metyloaminometylo-4,5-dwumetoksy- α -4-chlorofenilo/-benzylowego.

Opisanymi wyżej sposobami otrzymuje się również następujące związki:

Przykład	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Temperatura topnienia °C
XXV	—COCH ₃	—CH ₃	—COCH ₃	4—Cl	H	H	135
XXVI	—COCH ₃	—CH ₃	—COCH ₃	4—F	H	H	106
XXVII	H	—CH ₃	H	4—F	H	H	231
XXVIII	H	—CH ₃	H	2—Cl	H	H	205
XXIX	H	n—C ₄ H ₉	H	4—Cl	H	H	102–105
XXX	H	i—C ₄ H ₉	H	4—Cl	H	H	154
XXXI	—COCH ₃	—CH ₃	—COCH ₃	3—CF ₃	4—Cl	H	olej
XXXII	H	—CH ₃	H	3—CF ₃	4—Cl	H	253
XXXIII	—COCH ₃	—Cl ₂	—COCH ₃	H	4—CH ₃	H	96
XXXIV	H	—CH ₃	H	H	4—CH ₃	H	218–219
XXXV	H	H	H	4—Cl	H	H	194–196
XXXVI	H	H	H	H	5—Cl	5—Cl	169–170
XXXVII	—COOC ₂ H ₅	H	—COOC ₂ H ₅	H	H	5—Cl	olej
XXXVIII	—COOC ₂ H ₅	H	H	H	H	5—Cl	olej
XXXIX	H	—CH ₃	H	H	H	5—Cl	190–192

czono, odparowano do sucha, zasadę uwolniono 2n ługiem sodowym i rozpuszczono w eterze. Eter osuszono nad węglanem sodu i następnie odparowano. Otrzymano 27 g żywicy.

Do gorącego etanolowego roztworu tej żywicy dodano gorący stężony roztwór 40 g kwasu dwu-p-toluilo-1-winowego w etanolu. Sposób podany przy otrzymaniu prawoskrętnego enancjomeru powtórzono, przy czym otrzymano 10,6 g produktu /35% wydajności teoretycznej/ o temperaturze topnienia 71–74°C [α]_D²⁵C = —80,1° /z etanolu/.

Przykład XXIV. a/ 12,5 g 1-4-chlorofenilo/-5,6-dwumetoksyftalimidu o temperaturze topnienia 175°C wprowadzono, przy mieszaniu, do 100 ml etanolu i przy chłodzeniu wprowadzono metyloaminę do nasycenia roztworu. Klarowny roztwór pozostawiono w ciągu 3 godzin w temperaturze po-

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych α -podstawionych alkoholi 2-aminometylobenzylowych, o wzorze ogólnym I, w którym R₁ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub hydroksyalkilową o 1–5 atomach węgla, grupę N,N-dwualkilohydrazynoalkilową lub cykloheksylową albo benzylową, jednakże tylko jeden z symboli R₁ lub R₂ może oznaczać atom wodoru, R₃ oznacza atom wodoru, Z oznacza grupę fenyłową o wzorze 5, grupę cykloheksylową lub grupę benzylową ewentualnie podstawioną chlorowcem, R₄ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę trójkfluorometylową, R₅ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę metylową, lub metylomerkapto, R₆ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę metoksyłową i x oznacza liczbę

1 lub 2, w postaci racematu lub izomeru optycznie czynnych, jak również soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że ftalid o wzorze ogólnym 2, w którym Z, R₆ i x mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obojętnym rozpuszczalniku, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny i w otrzymanym związku o wzorze ogólnym 4, w którym R₁, R₂, R₆, x i Z mają wyżej podane znaczenie, redukuje się grupę karbonylową za pomocą kompleksowego wodorku i otrzymany w postaci zasady związek o wzorze ogólnym 1, ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem i/lub rozdziela na optyczne antypody.

2. Sposób wytwarzania nowych α-podstawionych alkoholi 2-aminometylobenzylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę acylową, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub hydroksyalkilową o 1–5 atomach węgla, grupę N,N-dwualkilohydrazynoalkilową lub cykloheksyloową, albo benzylową, R₃ oznacza atom wodoru, Z oznacza grupę fenyloową o wzorze 5, grupę cykloheksyloową lub grupę benzylową ewentualnie podstawioną chlorowcem, R₄ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę trójfluorometylową, R₅ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę metylową lub metylomerkapto, R₆ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę metoksylową, i x oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci racematu lub izomeru optycznie czynnych, jak również soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że ftalid o wzorze ogólnym 2, w którym Z, R₆ i x mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obojętnym rozpuszczalniku poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ oznacza atom wodoru, a R₂ ma wyżej podane znaczenie w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny i w otrzymanym związku o wzorze ogólnym 4, w którym R₁ oznacza atom wodoru, R₂, R₆, x i Z mają wyżej podane znaczenie, redukuje się grupę karbonylową za pomocą kompleksowego wodorku, a następnie otrzymany związek acyluje się stechiometryczną ilością bezwodnika kwasu karboksylowego lub halogenku kwasu karboksylowego i otrzymany w postaci zasady związek o wzorze ogólnym 1, ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem i/lub rozdziela na optyczne antypody.

3. Sposób wytwarzania nowych α-podstawionych alkoholi 2-aminometylobenzylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę acylową, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub hydroksyalkilową o 1–5 atomach węgla, grupę N,N-dwualkilohydrazynoalkilową lub cykloheksyloową, albo benzylową, R₃ oznacza grupę acylową, Z oznacza grupę fenyloową o wzorze 5, grupę cykloheksyloową lub grupę benzylową, ewentualnie podstawioną chlorowcem, R₄ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę trójfluorometylową, R₅ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę metylową lub metylomerkapto, R₆ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2 w postaci racematu lub izomerów optycznie czynnych,

jak również soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że ftalid o wzorze ogólnym 2, w którym Z, R₆ i x mają wyżej podane znaczenie ewentualnie w obojętnym rozpuszczalniku, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ oznacza atom wodoru, a R₂ ma wyżej podane znaczenie, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny, i w otrzymanym związku o wzorze ogólnym 4, w którym R₁ oznacza atom wodoru, R₂, R₆, x i Z mają wyżej podane znaczenie, redukuje się grupę karbonylową za pomocą kompleksowego wodorku, a następnie otrzymany związek acyluje się nadmiarem bezwodnika kwasu karboksylowego lub halogenku kwasu karboksylowego i otrzymany w postaci zasady związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem i/lub rozdziela na optyczne antypody.

4. Sposób wytwarzania nowych α-podstawionych alkoholi 2-aminometylobenzylowych, o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę alkoksylkarbonylową, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub hydroksyalkilową o 1–5 atomach węgla, grupę N,N-dwualkilohydrazynoalkilową lub cykloheksyloową albo benzylową, R₃ oznacza atom wodoru, Z oznacza grupę fenyloową o wzorze 5, grupę cykloheksyloową lub grupę benzylową ewentualnie podstawioną chlorowcem, R₄ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę trójfluorometylową, R₅ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę metylową lub metylomerkapto, R₆ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci racematu lub izomerów optycznie czynnych, jak również soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że ftalid o wzorze ogólnym 2, w którym Z, R₆ i x mają wyżej podane znaczenie ewentualnie w obojętnym rozpuszczalniku, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ oznacza atom wodoru, a R₂ ma wyżej podane znaczenie, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny i w otrzymanym związku o wzorze ogólnym 4, w którym R₁ oznacza atom wodoru, a R₂, R₆, x i Z mają wyżej podane znaczenie, redukuje się grupę karbonylową za pomocą kompleksowego wodorku, a następnie otrzymany związek, w którym R₁ oznacza wodór poddaje się reakcji z estrem kwasu chlorowcomrówkowego i otrzymany w postaci zasady związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem i/lub rozdziela na optyczne antypody.

5. Sposób wytwarzania nowych α-podstawionych alkoholi 2-aminometylobenzylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę alkoksylkarbonylową, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub hydroksyalkilową o 1–5 atomach węgla, grupę N,N-dwualkilohydrazynoalkilową lub cykloheksyloową albo benzylową, R₃ oznacza grupę alkoksylkarbonylową, Z oznacza grupę fenyloową o wzorze 5, grupę cykloheksyloową lub benzylową, ewentualnie podstawioną chlorowcem, R₄ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę trójfluorometylową, R₅ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę metylową lub metylomerkapto, R₆ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub

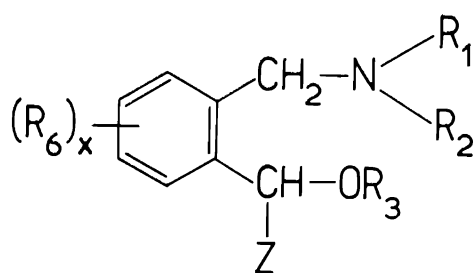
2, w postaci racematu lub izomerów optycznie czynnych, jak również soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że ftalid o wzorze ogólnym 2, w którym Z, R₆ i x mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obojętnym rozpuszczalniku, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ oznacza atom wodoru, a R₂ ma wyżej podane znaczenie, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny i w otrzymanym związku o wzorze ogólnym 4, w którym R₁ oznacza atom wodoru, a R₂, R₆, x i Z mają wyżej podane znaczenie, redukuje się grupę karbonylową za pomocą kompleksowego wodorku, a następnie otrzymany związek, w którym R₁ i R₃ oznaczają atomy wodoru, poddaje się reakcji z estrem kwasu chlorowcomrówkowego i otrzymany w postaci zasady związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem i/lub rozdziela na optyczne antypody.

6. Sposób wytwarzania nowych α-podstawionych alkoholi 2-aminometylobenzylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub hydroksyalkilową o 1–5 atomach węgla, grupę N,N-dwualkylhydroksyalkilową lub cykloheksyloową albo benzylową, jednakże tylko jeden z symboli R₁ lub R₂ może oznaczać atom wodoru, R₃ oznacza grupę alkilową, Z oznacza grupę fenyloową o wzorze 5, grupę cykloheksyloową lub benzylową ewentualnie podstawioną chlorowcem, R₄ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę trójfluorometylową, R₅ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę metylową lub metylomerkapto, R₆ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę metoksylową i X oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci racematu lub izomerów optycznie czynnych, jak również soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że ftalid o wzorze ogólnym 2, w którym Z, R₆ i x mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obojętnym rozpuszczalniku, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny i w otrzymanym związku o wzorze ogólnym 4, w którym R₁, R₂, R₆, x i Z mają wyżej podane znaczenie redukuje się grupę karbonylową za pomocą kompleksowego wodorku i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym R₃ oznacza atom wodoru eteryfikuje się przez reakcję z alkoholem w obecności kwasu chlorowcowodorowego i uzyskany w postaci zasady związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem i/lub rozdziela na optyczne antypody.

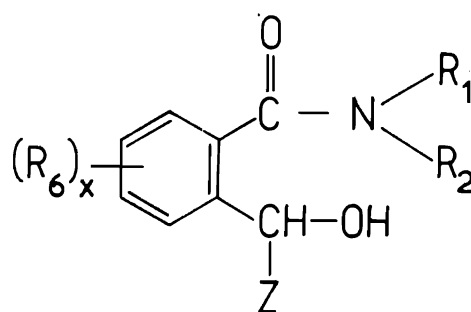
7. Sposób wytwarzania nowych α-podstawionych alkoholi 2-aminometylobenzylowych o wzorze ogólnym

1, w którym R₁ oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, R₂ oznacza atom wodoru, R₃ oznacza atom wodoru, Z oznacza grupę fenyloową o wzorze 5, grupę cykloheksyloową lub grupę benzylową ewentualnie podstawioną chlorowcem, R₄ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę metylową lub metylomerkapto, R₅ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci racematu lub izomerów optycznie czynnych, jak również soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że ftalid o wzorze ogólnym 2, w którym Z, R₆ i x mają wyżej podane znaczenie ewentualnie w obojętnym rozpuszczalniku, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, a R₂ oznacza grupę benzylową, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny i w otrzymanym związku o wzorze ogólnym 4, w którym R₁, R₂, R₆, x i Z mają wyżej podane znaczenie, redukuje się grupę karbonylową za pomocą kompleksowego wodorku i w otrzymanym związku o wzorze ogólnym 1, w którym R₃ oznacza grupę benzylową, grupę tę usuwa się przez uwodornienie i uzyskany w postaci zasady związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem i/lub rozdziela na optyczne antypody.

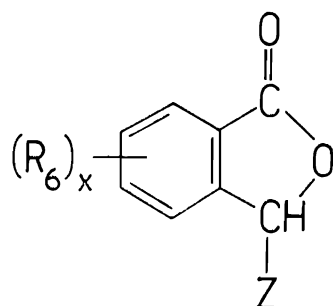
8. Sposób wytwarzania nowych α-podstawionych alkoholi 2-aminometylobenzylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, R₂ oznacza grupę alkilową, R₃ oznacza atom wodoru, Z oznacza grupę o wzorze 5, grupę cykloheksyloową lub grupę benzylową ewentualnie podstawioną chlorowcem, R₄ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę metylową lub metylomerkapto, R₅ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci racematu lub izomerów optycznie czynnych, jak również soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że ftalid o wzorze ogólnym 2, w którym Z, R₆ i x mają wyżej podane znaczenie ewentualnie w obojętnym rozpuszczalniku poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, a R₂ oznacza grupę benzylową, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny i w otrzymanym związku o wzorze ogólnym 4, w którym R₁, R₂, R₆, x i Z mają wyżej podane znaczenie, redukuje się grupę karbonylową za pomocą kompleksowego wodorku i następnie grupę tę usuwa się przez uwodornienie, po czym alkiluje się działając halogenkiem alkilu lub siarczanem dwualkylowym, a otrzymany w postaci zasady związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem i/lub rozdziela na optyczne antypody.



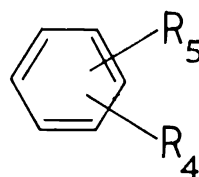
WZÓR 1



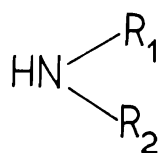
WZÓR 4



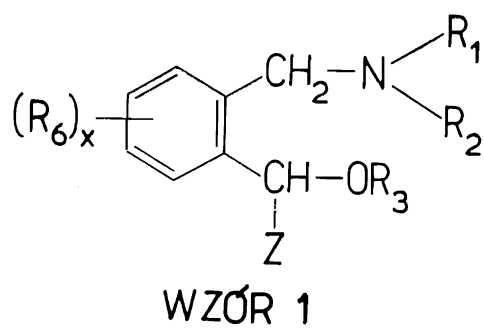
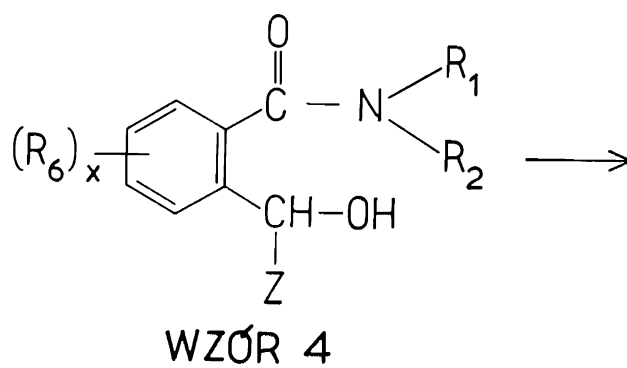
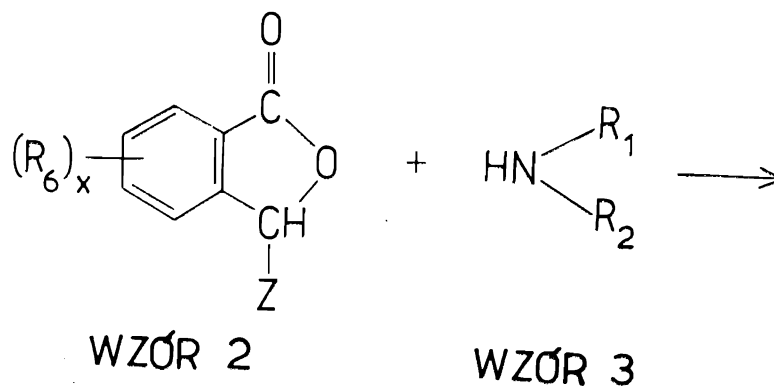
WZÓR 2



WZÓR 5



WZÓR 3



SCHEMAT