



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.03.69 (P. 175238)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 91/16

Int. Cl.²
C07C 91/16

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

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 wodór, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę acylową lub alkoksycarbonylową, R_2 oznacza wodór, grupę alkilową lub hydroksyalkilową o 1—5 atomach węgla, grupę N,N-dwualkilohydrazynoalkilową lub cykloheksyloową, albo benzylową, R_3 oznacza wodór, grupę alkilową, alkoksycarbonylową lub acylową, Z oznacza grupę fenyloową o wzorze 3, grupę cykloheksenyloową lub benzylową, ewentualnie podstawioną chlorowcem, R_4 oznacza wodór, chlorowec lub grupę trójfluorometylową, R_5 oznacza wodór, chlorowec, grupę metylową lub metylomerkaptę, R_6 oznacza wodór, chlorowec lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2.

Nowe związki wykazują wybitne działanie hamujące apetyt, przy czym nie pożądanego działania silnie stymulującego centralny układ nerwowy, występującego u znanych środków hamujących apetyt, w związkach wytwarzanych sposobem według wynalazku występuje tylko w bardzo słabym stopniu.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym Z, R_6 i x mają wyżej podane znacze-

2

nie, za pomocą odpowiedniego środka redukującego, np. kompleksowego wodoru.

Otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru, które można alkilować, acylować, eteryfikować lub estryfikować.

Dla otrzymania związków w których R_1 i/lub R_3 oznaczają grupę acylową działa się wyliczoną ilością (R_1 = acyl) względnie nadmiarem (R_1 i R_3 = acyl) bezwodnika kwasu karboksylowego lub halogenku kwasu karboksylowego, zwłaszcza w obecności organicznej zasady.

Związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę alkoksycarbonylową, można otrzymać przez reakcję odpowiedniego związku o wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór, z estrem kwasu chlorowcomrówkowego.

Do związków o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają wodór, można w znany sposób wprowadzić grupę alkilową, np. przez reakcję z halogenkiem alkilu lub siarczany dwualkilowym.

Związek o wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę alkilową można otrzymać przez zetyfikowanie grupy hydroksylowej, przez reakcję z odpowiednim alkoholem w obecności kwasu chlorowcomrówkowego.

Związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_3 oznaczają grupy alkoksycarbonylowe, można otrzymać przez reakcję odpowiednich związków z wolną grupą aminową z estrem kwasu mrówkowego.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe związki o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzić ewentualnie w ich sole addycyjne z kwasami. Do kwasów odpowiednich do tworzenia soli zalicza się kwasy nieorganiczne, np. kwas solny, siarkowy, azotowy, fosforowy lub nadchlorowy oraz kwasy organiczne, np. kwas mrówkowy, octowy, propionowy, szczawiowy, bursztynowy, winowy, cytrynowy, maleinowy, askorbinowy, salicylowy, metanosulfonowy lub toluenosulfonowy.

Związki o wzorze ogólnym 1 posiadają asymetryczny atom węgla i w przypadku, gdy nie stosuje się optycznie czynnych związków wyjściowych, otrzymuje się je w postaci racematów. Rozdzielenie racematów przeprowadza się w znany sposób, np. przez tworzenie soli z optycznie czynnymi kwasami pomocniczymi, takimi jak kwas dwubenzoiło-D-wjnowy lub /+/-3-bromokamforo-8-sulfonowy i następnie frakcjonowaną krystalizację diastereometrycznych soli oraz uwolnienie zasad.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się, np. następujące związki końcowe, zwłaszcza w postaci soli z wyżej podanymi kwasami:

Alkohol 2-aminometylo- α -fenylo-benzylowy, alkohol 2-metyloaminometylo- α -fenylo-benzylowy, alkohol 2-metyloaminometylo- α -4-fluorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-metyloaminometylo- α -2-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, alkohol 2-metyloaminometylo- α -3-trójfliuorometylo-4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-metyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-n-butyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol izobutyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol cykloheksyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-benzyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-benzyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-dwumetyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, 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, alkohol 2-2-dwumetyloamino-etylo/-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-2-metyloacetyloamino-etylo/-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-[1/metyloamino/-etylo]-etylo/- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-[1/metyloamino/-butylo]- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-N-metylo-N-etoksykarbonylo/-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-N-metylo-N-etoksykarbonylo/-aminometylo- α -4-fluorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-metyloaminometylo- α -4-chlorobenzylowy, alkohol 2-N-metylo-N-acetylo/-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-O-acetylo-benzylowy, alkohol 2-N-metylo-N-acetylo/-aminometylo- α -4-fluorofenylo/-O-acetylo-benzylowy, eter etylowy alkoholu 2-metyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowego, alkohol 2-N-metylo-N-ace-

tylo/-aminometylo-3-trójfliuorometylo-4-chlorofenylo/-O-acetylobenzylowy, alkohol 2-2-N,N-dwumetylo-hydrazyno/-etylo/-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-n-butyloaminometylo- α -4-chlorobenzylowy/-benzylowy, alkohol 2-izopropylaminometylo-2-4-chlorobenzyl/-benzylowy, alkohol 2-etoksykarbonyloaminometylo- α -4-chlorofenylo/-O-etoksykarbonylo-benzylowy, alkohol 2-aminometylo-5-chloro- α -fenylobenzylowy, alkohol 2-metyloaminometylo- α -metylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowy, alkohol 2-metyloaminometylo- α -4-metylomerkaptofenylo/-benzylowy.

Do stosowania w terapii stosuje się zwłaszcza odpowiednie sole addycyjne z kwasami w połączeniu ze znanymi farmaceutycznymi wypełniaczami lub nośnikami, środkami rozkruszającymi, wiążącymi, poślizgowymi, zagęszczającymi lub rozcieńczającymi, rozpuszczalnikami lub środkami ułatwiającymi rozpuszczanie lub środkami powodującymi efekt przedłużonego działania, do stosowania doustnego lub pozajelitowego. Jako farmaceutyczne formy użytkowe stosuje się, np. tabletki, drażetki, pigułki, kapsułki, roztwory, zawiesiny lub emulsje, przy czym oprócz nowych substancji można dodawać środki konserwujące lub stabilizujące, emulgatory, środki buforowe oraz inne substancje czynne, np. środki przeczyszczające. Farmaceutyczne preparaty powinny na ogół zawierać 10–100 mg, zwłaszcza 20–50 mg substancji czynnej w dawce.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Chlorowodorek alkoholu 2-aminometylo- α -4-chlorofenylo/-benzylowego

3,9 g 2-cyjano-4'-chlorobenzofenonu, o temperaturze topnienia 116–119°C, wytworzonego w reakcji Sandmeyera z 2-amino-4'-chlorobenzofenonu, rozpuszcza się w 100 cm³ czterowodorofuranu i wkrapla do wrzącej pod chłodnicą zwrotną zawiesiny wodorku litowoglinowego w 150 ml eteru. Dodawanie zostaje zakończone po 1 godzinie i mieszaninę ogrzewa się przez 4 godziny pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar wodorku litowoglinowego rozkłada się nadmiarem ługu sodowego, stałą substancję odsącza się i przemywa tetrahydrofuranem. Przesącz i popłuczyny łączy się, suszy nad węglanem sodowym i odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości etanolu i zakwasza eterowym roztworem kwasu solnego. Substancja krystalizuje przy dalszym dodawaniu eteru i przekrystalizowuje się ją z układu etanol/eter. Wydajność: 3,9 g (82% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 194–196°C.

Przykład II. Alkohol 2-aminometylo-5-chloro- α -fenylo-benzylowy

18 g 2-cyjano-5-chlorobenzofenonu o temperaturze topnienia 84–85°C, wytworzonego w reakcji Sandmeyera z 2-amino-5-chlorobenzofenonu, rozpuszcza się w 200 ml eteru wkrapla do wrzącej pod chłodnicą zwrotną zawiesiny 18 g wodorku litowoglinowego w 500 ml eteru. Dodawanie jest zakończone po 1 i 1/2 godzinie, po czym rozkłada się nadmiar wodorku litowoglinowego nadmiarem

ługu sodowego, odsącza stałą substancję i prze-
mywa tetrahydrofuranem. Przesącz połączony
z popłuczynami suszy się nad węglanem potaso-
wym i odparowuje w próżni do sucha. Pozosta-
łość rozpuszcza się w małej ilości izopropanolu
i przeprowadza w sól dodając eterowy roztwór
kwasu solnego. Substancja krystalizuje po doda-
niu eteru i przekrystalizowuje się ją z układu
izopropanol/eter. Temperatura topnienia: 169—
170°C, wydajność: 11,3 g (54% wydajności teore-
tycznej).

Przykład III. Rozdzielenie alkoholu 2-mety-
loaminometylo- α -4-chlorofenilo/-benzylowego na
optyczne antypody

Do gorącego stężonego roztworu 61 g alkoholu
2-metyloaminometylo- α -4-chlorofenilo/-benzyl-
owego w etanolu dodaje się stężony gorący roz-
twór 90 g kwasu dwu-p-toluilo-1-winowego w eta-
nolu. Mieszaninę pozostawia się przez noc do
krystalizacji. Następnie kryształki odsącza się i ług
macierzysty zatęża się, przy czym otrzymuje się
drugą frakcję krystaliczną.

Pierwszą frakcję przekrystalizowuje się z eta-
nolu. Ług macierzysty z tej frakcji stosuje się do
przekrystalizowania drugiej frakcji. Takie postę-
powanie powtarza się czterokrotnie. Obie krysta-
liczne frakcje końcowe łączy się, uwalnia zasadę
za pomocą 2n ługu sodowego i rozpuszcza
w eterze. Po wysuszeniu i odparowaniu eteru po-
zostałość przekrystalizowuje się czterokrotnie
z układu eter/eter naftowy. Temperatura topnie-
nia: 71—74°C, wydajność: 13 g (43% wydajności
teoretycznej) $\cdot$ (α)_D²⁵ = +78,4°C (z etanolu).

Ługi macierzyste z powyższych przekrystalizo-
wań łączy się, odparowuje do sucha, uwalnia za-
sadę 2n ługiem sodowym i rozpuszcza w eterze.
Roztwór eterowy suszy się węglanem sodowym,
po czym odparowuje. Otrzymuje się 27 g żywicy.

Do gorącego stężonego roztworu etanolowego
tej żywicy dodaje się gorący, stężony roztwór
40 g kwasu dwu-p-toluilo-d-winowego w etanolu.
Opisane w związku z prawoskrętnym enancjo-
merem postępowanie powtarza się, przy czym
otrzymuje się 10,6 g (35% wydajności teoretycz-
nej) produktu o temperaturze wrzenia 71—74°C.
(α)_D²⁵ = -80,1°C (z etanolu).

Przykład IV. Alkohol 2-/N-etoksykarbonylo/
-/aminometylo/-5-chloro- α -fenylo-O-etoksykarbony-
lo-benzylowy

25 g alkoholu 2-aminometylo-5-chloro- α -fenylo-
benzylowego, wytworzonego, jak w przykładzie
II, rozpuszcza się w 200 ml bezwodnej pirydyny
i przy zewnętrznym chłodzeniu wkrapla 18 ml

estru etylowego kwasu chloromrówkowego. Mie-
szaninę pozostawia się przez 2 godziny w tempe-
raturze pokojowej, pirydynę usuwa się w próżni
i pozostałość chromatografuje na kolumnie z że-
łu krzemionkowego. Frakcję główną eluuje się
układem 5% metanol/benzen, oczyszcza węglem
kostnym, sączy przez spiek szklany, odparowuje
do sucha i suszy w wysokiej próżni. Wydajność:
30,1 g (77% wydajności teoretycznej).

Przykład V. Alkohol 2-/N-etoksykarbonylo/-
aminometylo-5-chloro- α -fenylo-benzylowy

17,3 g alkoholu 2-/N-etoksykarbonylo/-aminome-
tylo-5-chloro- α -fenylo-O-etoksykarbonylo-benzyl-
owego, wytworzonego analogicznie, jak w przykła-
dzie IV, rozpuszcza się w 25 ml 95% 2n alkoh-
lowego roztworu ługu sodowego. Po pozostawieniu
przez 2 godziny w temperaturze pokojowej mie-
szaninę rozcieńcza się wodą i 1n kwasem solnym
doprowadza do wartości pH = 6. Roztwór wielo-
krotnie ekstrahuje się chloroformem, połączone
ekstrakty chloroformowe suszy siarczanem sodo-
wym i odpędza w próżni rozpuszczalnik. Pozosta-
łość chromatografuje się na kolumnie z żelu krze-
mionkowego, frakcję główną eluuje się układem
1% metanol/benzen, oczyszcza węglem kostnym,
sączy przez spiek szklany, usuwa rozpuszczalnik
i suszy w wysokiej próżni. Wydajność: 10,7 g
(76% wydajności teoretycznej).

Przykład VI. Alkohol 2-metyloaminometylo-
5-chloro- α -fenylobenzylowy

12,8 g alkoholu 2-/N-etoksykarbonylo/-aminome-
tylo-5-chloro- α -fenylo-O-etoksykarbonylo-benzyl-
owego, wytworzonego analogicznie, jak w przy-
kładzie IV rozpuszcza się w 100 ml eteru i wkra-
pla do wrzącej pod chłodnicą zwrotną zawiesiny
3,8 g wodoru litowoglinowego w 300 ml eteru.
Po 1 godzinie wkraplanie jest zakończone, mie-
szanie dalej ogrzewa się przez 1 godzinę
pod chłodnicą zwrotną, po czym rozkła-
da nadmiar wodoru litowoglinowego nadmia-
rem ługu sodowego, stałą substancję od-
dziela się przez odfiltrowanie i przeżywa eterem.
Przesącz i popłuczyny łączy się, suszy nad wę-
glanem potasowym i odpędza w próżni rozpuszczal-
nik. Pozostałą żywicę rozpuszcza się w małej ilo-
ści etanolu i przez dodanie eterowego roztworu
kwasu solnego przeprowadza w sól, którą prze-
krystalizowuje się z układu etanol/eter. Wydaj-
ność: 7,9 g (81% wydajności teoretycznej), tempe-
ratura topnienia: 190—192°C.

Opisanymi w powyższych przykładach sposobami
wytwarza się następujące związki o wzorze 1:

Przykład	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tempera- tura
1	2	3	4	5	6	7	8
VII	-COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	4-Cl	H	H	87—88
VIII	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	4-Cl	H	H	231
IX	H	CH ₃	H	4-Br	H	H	144—145
X	H	wzór 4	H	4-Cl	H	H	198—199
XI	H	wzór 5	H	4-Cl	H	H	206—208
XII	H	H	H	H	H	H	216

1	2	3	4	5	6	7	8
XIII	H	CH ₃	H	3-CF ₃	H	H	160—162
XIV	H	HO—CH ₂ —CH ₂	H	4-Cl	H	H	157—161
XV	H	CH ₃	H	H	H	H	224—225
XVI	H	wzór 6	H	4-Cl	H	H	184—187
XVII	H	CH ₃	H	Z = wzór 7		H	161—163
XVIII	H	CH ₃	H	Z = wzór 5		H	98—100
XIX	—COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	4-F	H	H	olej
XX	H	C ₂ H ₅	H	4-Cl	H	H	209
XXI	H	CH ₃	H	H	—SCH ₃	H	184
XXII	H	n-C ₄ H ₉	H	Z = Cl	wzór 5	H	119,5—122
XXIII	H	i-C ₄ H ₉	H	Z = Cl	wzór 5	H	130—132
XXIV	H	I-C ₃ H ₇	H	Z = Cl	wzór 5	H	192—194
XXV	—COOC ₂ H ₅	H	—COOC ₂ H ₅	4-Cl	H	H	olej
XXVI	H	CH ₃	H	4-Cl	H	4,5-dwu- metoksy	190—192
XXVII	—COCH ₃	CH ₃	—COCH ₃	4-Cl	H	H	135
XXVIII	—COCH ₃	CH ₃	—COCH ₃	4-F	H	H	106
XXIX	H	CH ₃	CH	4-F	H	H	231
XXX	H	CH ₃	H	4-Cl	H	H	226—227
XXXI	H	CH ₃	H	2-Cl	H	H	205
XXXII	H	n-C ₄ H ₉	H	4-Cl	H	H	102—105
XXXIII	H	i-C ₄ H ₉	H	4-Cl	H	H	154
XXXIV	—COCH ₃	CH ₃	—COCH ₃	3-CF ₃	4-Cl	H	olej
XXXV	H	CH ₃	H	3-CF ₃	4-Cl	H	253
XXXVI	—COCH ₃	CH ₃	—COCH ₃	H	4-CH ₃	H	96
XXXVII	H	CH ₃	H	H	4-CH ₃	H	218—219

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych α -podstawio-
nych alkoholi 2-aminometylobenzylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R₁, R₂ i R₃ oznaczają atomy wodoru, Z oznacza grupę fenyłową, o wzorze 3, grupę cykloheksenyłową lub benzyłową ewentualnie podstawioną chlorowcem, R₄ oznacza wodór, chlorowiec lub grupę trójfluorometyłową, R₅ oznacza wodór, chlorowiec, grupę metylową lub metylomerkapto, R₆ oznacza wodór, chlorowiec lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci racematów lub izomerów optycz-
nie czynnych oraz soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Z, R₆ i x mają wyżej podane znaczenie, redukuje się odpowiednim środkiem redukującym, takim jak kompleksowy wodorek, zwłaszcza wodorek litowoglinowy i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem i/lub rozdziela na optyczne antypody.

2. Sposób wytwarzania nowych α -podstawio-
nych alkoholi 2-aminometylobenzylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę acylową, R₂ i R₃ oznaczają atomy wodoru, Z oznacza grupę fenyłową o wzorze 3, grupę cykloheksenyłową lub benzyłową ewentualnie podstawioną chlorowcem, R₄ oznacza wodór, chlorowiec lub grupę trójfluorometyłową, R₅ oznacza wodór, chlorowiec, grupę metylową lub metylomerkapto, R₆ oznacza wodór, chlorowiec lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci racematu lub optycznych antypodów oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek

o wzorze ogólnym 2, w którym Z, R₆ i x mają wyżej podane znaczenie redukuje się środkiem redukującym takim jak kompleksowy wodorek, zwłaszcza wodorek litowoglinowy, a otrzymany związek następnie poddaje się reakcji z obliczoną ilością bezwodnika lub halogenku kwasu karboksylowego, zwłaszcza w obecności organicznej zasady i uzyskany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem i/lub rozdziela na optyczne antypody.

3. Sposób wytwarzania nowych 2 α -podstawio-
nych alkoholi 2-aminometylobenzylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę acylową, R₂ oznacza atom wodoru, R₃ oznacza grupę acylową, Z oznacza grupę fenyłową o wzorze 3, grupę cykloheksenyłową lub benzyłową ewentualnie podstawioną chlorowcem, R₄ oznacza wodór, chlorowiec lub grupę trójfluorometyłową, R₅ oznacza wodór, chlorowiec, grupę metylową lub metylomerkapto, R₆ oznacza wodór, chlorowiec lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci racematu lub optycznych antypodów oraz soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Z, R₆ i x mają wyżej podane znaczenie, redukuje się środkiem redukującym, takim jak kompleksowy wodorek, zwłaszcza wodorek litowoglinowy i otrzymany związek następnie poddaje się reakcji z nadmiarem bezwodnika lub halogenku kwasu karboksylowego, zwłaszcza w obecności organicznej zasady i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem i/lub rozdziela na optyczne antypody.

4. Sposób wytwarzania nowych α -podstawio-

ných alkoholi 2-aminometylobenzylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkoksykarbonylową, R_2 oznacza wodór, R_3 oznacza wodór, Z oznacza grupę fenylovą o wzorze 3, grupę cykloheksenylovą lub benzylovą ewentualnie podstawioną chlorowcem, R_4 oznacza wodór, chlorowiec lub grupę trójfluorometylową, R_5 oznacza wodór, chlorowiec, grupę metylową lub grupę metylomerkapto, R_6 oznacza wodór, chlorowiec lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci racematu lub optycznych antypodów oraz soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Z , R_6 i x mają wyżej podane znaczenie, redukuje się środkiem redukującym, takim jak kompleksowy wodorek, zwłaszcza wodorek litowoglinowy i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór poddaje się reakcji z estrem kwasu chlorowcomrówkowego i uzyskany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w 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 R_1 oznacza grupę alkoksykarbonylową, R_2 oznacza wodór, R_3 oznacza grupę alkoksykarbonylową, Z oznacza grupę fenylovą o wzorze 3, grupę cykloheksenylovą lub benzylovą ewentualnie podstawioną chlorowcem, R_4 oznacza wodór, chlorowiec lub trójfluorometylową, R_5 oznacza wodór, chlorowiec, grupę metylową lub metylomerkapto, R_6 oznacza wodór, chlorowiec lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci racematu lub optycznych antypodów oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Z , R_6 i x mają wyżej podane znaczenie, redukuje się środkiem redukującym, takim jak kompleksowy wodorek, zwłaszcza wodorek litowoglinowy i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_3 oznaczają atomy wodoru, poddaje się reakcji z estrem kwasu chlorowcomrówkowego i uzyskany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w 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 R_1 oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, R_2 oznacza wodór, R_3 oznacza wodór, Z oznacza grupę fenylovą o wzorze 3, grupę cykloheksenylovą lub benzylovą, ewentualnie podstawioną chlorowcem, R_4 oznacza wodór, chlorowiec lub grupę trójfluorometylową, R_5 oznacza wodór, chlorowiec, grupę metylową lub metylomerkapto, R_6 oznacza wodór, chlorowiec lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci racematu lub optycznych antypodów oraz soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Z , R_6 i x mają wyżej podane znaczenie, redukuje się środkiem redukującym, takim jak kompleksowy wodorek, zwłaszcza wodorek litowoglinowy i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, poddaje

się reakcji z halogenkiem alkilu lub z siarczanem dwualkilowym i uzyskany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem i/lub rozdziela na optyczne antypody.

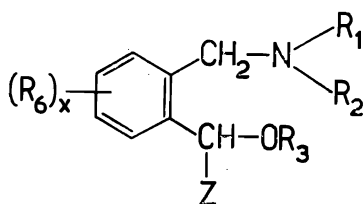
7. Sposób wytwarzania α -podstawionych alkoholi 2-aminometylobenzylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, R_2 oznacza grupę alkilową, R_3 oznacza wodór, Z oznacza grupę fenylovą o wzorze 3, grupę cykloheksenylovą lub benzylovą ewentualnie podstawioną chlorowcem, R_4 oznacza wodór, chlorowiec lub grupę trójfluorometylową, R_5 oznacza wodór, chlorowiec, grupę metylową lub metylomerkapto, R_6 oznacza wodór, chlorowiec lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci racematu lub optycznych antypodów, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Z , R_6 i x mają wyżej podane znaczenie, redukuje się środkiem redukującym, takim jak kompleksowy wodorek, zwłaszcza wodorek litowoglinowy i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_2 oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji z halogenkiem alkilu lub z siarczanem dwualkilowym i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w 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 R_1 oznacza wodór, R_2 oznacza wodór, R_3 oznacza grupę alkilową, Z oznacza grupę fenylovą o wzorze 3, grupę cykloheksenylovą lub benzylovą ewentualnie podstawioną chlorowcem, R_4 oznacza wodór, chlorowiec lub grupę trójfluorometylową, R_5 oznacza wodór, chlorowiec, grupę metylową lub metylomerkapto, R_6 oznacza wodór, chlorowiec lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci racematu lub optycznych antypodów oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Z , R_6 i x mają wyżej podane znaczenie, redukuje się środkiem redukującym, takim jak kompleksowy wodorek, zwłaszcza wodorek litowoglinowy i otrzymany związek o wzorze 1 z wolną grupą hydroksylową eteryfikuje się przez reakcję z odpowiednim alkoholem w obecności kwasu chlorowcowodorowego.

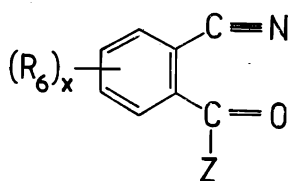
9. Sposób wytwarzania α -podstawionych alkoholi 2-aminometylobenzylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę acylową lub alkoksykarbonylową, R_2 oznacza wodór, R_3 oznacza wodór, grupę alkilową, alkoksykarbonylową lub acylową, Z oznacza grupę fenylovą o wzorze 3, grupę cykloheksenylovą lub benzylovą ewentualnie podstawioną chlorowcem, R_4 oznacza wodór, chlorowiec lub grupę trójfluorometylową, R_5 oznacza wodór, chlorowiec, grupę metylową lub metylomerkapto, R_6 oznacza wodór, chlorowiec lub grupę metoksylową i x oznacza liczbę 1 lub 2 w postaci racematu lub optycznych antypodów oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny**

11

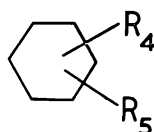
tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Z, R₆ i x mają wyżej podane znaczenie, redukuje się środkiem redukującym, takim jak kompleksowy wodorek, zwłaszcza wodorek litowoglinowy i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R₂



WZÓR 1



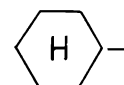
WZÓR 2



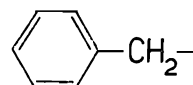
WZÓR 3

12

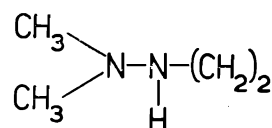
oznacza atom wodoru benzyluje się, a następnie odbenzylowuje się przez uwodornienie i uzyskany związek o wzorze ogólnym 1, ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem i/lub rozdziela na optyczne antypody.



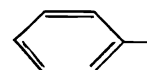
WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7

Cena 10 zł