

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148444 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **0529/77**

(22) Indleveringsdag: **08 feb 1977**

(41) Alm. tilgængelig: **10 aug 1977**

(44) Fremlagt: **08 jul 1985**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **09 feb 1976 GB 4929/76** **24 aug 1976 GB 35182/76**

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 C 91/34**

C 07 C 91/44

C 07 C 93/14

C 07 C 103/44

C 07 D 317/66

(71) Ansøger: ***ALLEN & HANBURY'S LIMITED; London, GB.**

(72) Opfinder: **Ian *Collins; GB, Philip David *Wicks; GB.**

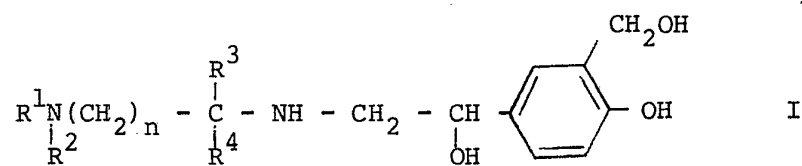
(74) Fuldmægtig: **Plougmann & Vingtoft Patentbureau**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl)ethylaminer eller salte deraf eller hydrater af forbindelserne eller salte deraf**

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte forbindelser med stimulerende virkning på β -adrenoreceptorer.

- 5 De pågældende hidtil ukendte β_2 -adrenoreceptorstimulanter er 2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]ethylaminerne med den almene formel I eller salte deraf

10



hvor R^1 betegner hydrogen eller en lige eller forgrenet C_{1-6} -alkyl-
 gruppe eller en acylgruppe med formelen $-COR^5$, hvor R^5 betegner et
 hydrogenatom eller en lige eller forgrenet C_{1-6} -alkylgruppe, R^2
 5 betegner phenyl eventuelt substitueret med én eller to grupper
 valgt fra klassen bestående af hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyl,
 halogen, C_{1-6} -dialkylamino og trifluormethyl, eller med en 3,4-
 methylenedioxygruppe $\begin{smallmatrix} O \\ \diagup \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} O \\ \diagdown \end{smallmatrix} CH_2$, R^3 og R^4 hver for sig betegner hydro-
 gen eller en lige eller forgrenet C_{1-4} -alkylgruppe, og n betegner
 10 1, 2 eller 3, eller salte deraf eller hydrater af forbindelserne
 eller salte deraf.

I en foretrukken klasse af forbindelser er R^1 hydrogen, methyl,
 ethyl eller acetyl, R^2 er phenyl, p-methoxyphenyl, p-fluorphenyl,
 o- eller p-tolyl, p-hydroxyphenyl eller methylenedioxyphenyl, R^3 er
 15 hydrogen eller især methyl, og R^4 er hydrogen eller især methyl.

I en særlig foretrukken gruppe af forbindelser er R^1 hydrogen, me-
 thyl, ethyl eller acetyl, R^2 er phenyl eller o- eller p-tolyl, R^3
 er methyl, og R^4 er hydrogen eller methyl.

20 Særlig foretrukne forbindelser er 4-hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-2-
 (methylphenylamino)ethyl]amino]methyl]-1,3-benzendimethanol,
 4-hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-3-(methylphenylamino)propyl]amino]me-
 thyl]-1,3-benzendimethanol og 4-hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-3-(me-
 25 thylphenylamino)propyl]amino]methyl]-1,3-benzendimethanol-di-
 hydrochlorid-hydrat, da disse forbindelser har særdeles nyttig
 aktivitetsprofil.

De omhandlede forbindelser har almindeligvis en selektiv stimule-
 30 rende virkning på β_2 -adrenergiske receptorer, således at de kan
 anvendes som bronchodilatatorer uden at give nogen væsentlig for-
 øgelse af pulsen. Ligesom kendte β_2 -selektive stimulanter er for-
 bindelserne også virksomme som inhibitorer af mavesyresekretion og
 som relaxanter af uterus Musklen til undgåelse af for tidlige veer.

35 Nogle af forbindelserne med den almene formel I og deres farmaceu-
 tisk acceptable salte afviger fra kendte selektive β_2 -adrenorecep-
 torstimulanter ved, at de er mere aktive på respiratorisk glatmu-
 skulatur end på skeletmuskulatur, og at de således virker som bron-
 chodilatatorer ved doser, som mindsker de uønskede tremoreffekter,

der kan forekomme med kendte selektive β_2 -adrenoreceptorstimulanter. Forbindelserne er især nyttige ved behandling af bronchospasma.

5 β_2 -stimulantvirkningen er vist ved forbindelsernes evne til at inducere relaxation af den spontane tonus i isoleret marsvineluftrør med ledsagende minimal virkning på isoleret marsvineatrium.

Den relative virkningsselektivitet, som forbindelserne med den almene formel I viser på respiratorisk glatmuskulatur i modsætning til skeletmuskulatur, påvises tydeligt i anæstetiserede katte. Forbindelsen injiceres gennem en med kanyler forsynet halsvene i en anæstetiseret kat, som har undergået bilateral vagotomi. Effekterne på respiratorisk glatmuskulatur, skeletmuskulatur, blodtryk og hjertehastighed måles samtidigt. Bronchodilatatoraktiviteten på respiratorisk glatmuskulatur bestemmes ved måling af forbindelsernes virkninger med hensyn til at hindre de forøgelser i trykket i luftvejene, som induceres af 5-hydroxytryptamin. Trykket i luftvejene måles under anvendelse af en modifikation af Dixon og Brodie-metoden (J. Physiology, 31, 97-173, 1903). β -Stimulantvirkningen på skeletmuskulatur bestemmes ved bestemmelse af forbindelsernes virkninger med hensyn til at nedsætte den spænding i den venstre soleusmuskel, som udvikles under submaksimal tetanus. Metoden er beskrevet af Bowman og Nott, Br. J. Pharmac., 38, 37 - 49, 1970. Blodtrykket overvåges fra en fælles halspulsåre, og hjerteslaget måles med et øjeblikkeligt virkende hastighedsmåleapparat, som udløses af pulstrykket.

(-)-Isoprenalin anvendes som referenceforbindelse ved alle forsøgene.

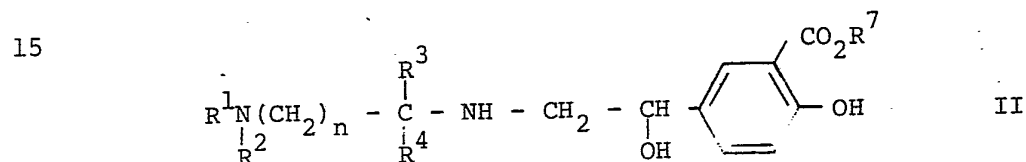
En yderligere nyttig virkning, som har vist sig hos nogle af de omhandlede forbindelser, er, at de har en nedsat virkning på blodtrykket, således at forekomsten af reflekstachycardi kan reduceres i ved bevidsthed værende dyr, hos hvilke barostatiskke reflekser er usvækkede.

35 Da forbindelserne med den almene formel I indeholder mindst ét asymmetrisk carbonatom, kan de foreligge i optisk aktive former og som racemiske blandinger. Blandinger af racemiske forbindelser kan adskilles ved fraktioneret krystallisation af baserne eller deres syreadditionssalte, og hvert racemat kan derefter opspaltes ved konventionelle metoder, f.eks. ved saltdannelse med en optisk aktiv syre og efterfølgende fraktioneret krystallisation.

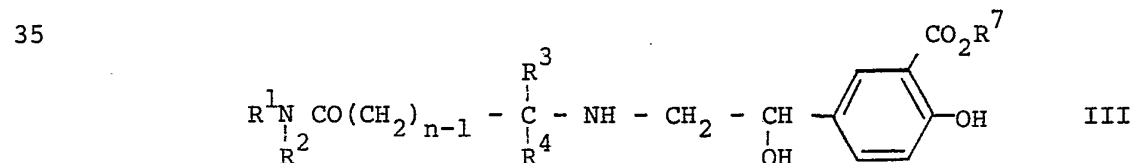
Frengangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Opfindelsen omfatter også fremstillingen af salte og hydrater af forbindelserne med den almene formel I. Som eksempler på sådanne salte kan nævnes syreadditionssalte, f.eks. salte med uorganiske syrer såsom hydrochlorider og sulfater og salte med organiske syrer såsom acetater. Man kan også udnytte forbindelsernes amfotere karakter til at danne salte med alkalimetaller, f.eks. natriumsalte.

Reduktionen af forbindelser med den almene formel II

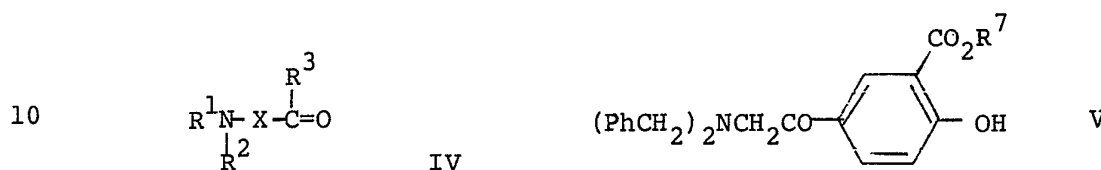


hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og n har de ovenfor anførte betydninger, og R^7 betegner en alkylgruppe indeholdende 1 - 4 carbonatomer, med et reduktionsmiddel, f.eks. ved fremgangsmådevariant a) kan f.eks. foretages ved et complext metalhydrid såsom lithium-aluminiumhydrid i et aprot opløsningsmiddel såsom en ether, f.eks. diethylether, dioxan, tetrahydrofuran eller diglyme. Alternativt kan forbindelserne med den almene formel I fremstilles ved reduktion af esterne med den almene formel II med sådanne reagenser som natrium-dihydro-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminat i et aprot opløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, eller et carbonhydrid såsom benzen, eller med calcium- eller natriumborhydrid i et egnet opløsningsmiddel, f.eks. en lavere alkanol såsom ethanol. Forbindelser med den almene formel II kan i sig selv fremstilles ud fra forbindelser med den almene formel III



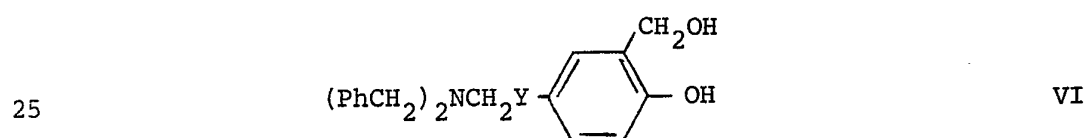
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n og R^7 har de ovenfor anførte betydninger, ved indvirkning af et reduktionsmiddel såsom diboran.

Forbindelserne med de almene formler II eller III, hvor R^4 er hydrogen, fremstilles ved reduktiv alkylering af en amin med den almene formel V med en keton eller et aldehyd med den almene formel IV



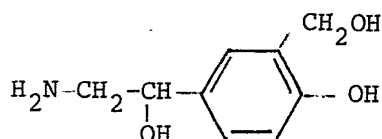
15 hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^7 og n har de ovenfor anførte betydninger, og X betegner $-(CH_2)_n-$ eller $-CO(CH_2)_{n-1}-$, med hydrogen i nærværelse af en katalysator, f.eks. en ædelmetalkatalysator såsom palladium, platin eller blandinger deraf, i nærværelse af et opløsningsmiddel, f.eks. en alkanol, fortrinsvis ethanol.

20 Forbindelserne med den almene formel I kan ved fremgangsmådevariant b) også fremstilles ved reduktiv alkylering af en amin med den almene formel VI



30 hvor Y betegner $-CHOH$ eller $C=O$ og Ph betegner phenyl, med en keton eller et aldehyd med den almene formel IV, hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger, og X betegner $-(CH_2)_n-$, hvor n har den ovenfor anførte betydning, med hydrogen i nærværelse af en katalysator, f.eks. en ædelmetalkatalysator såsom palladium og platin eller blandinger deraf, i et opløsningsmiddel, f.eks. alkanol, fortrinsvis ethanol.

35 Forbindelserne med den almene formel I kan ved fremgangsmådevariant c) også fremstilles ved reduktiv alkylering af en amin med den almene formel VII



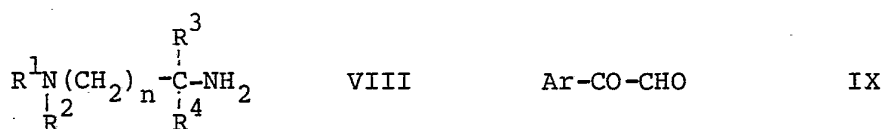
VII

- 5 med en keton eller et aldehyd med den almene formel IV, hvor X betegner $(CH_2)_n$, ved 1) en katalytisk hydrogeneringsprocedure som beskrevet i forbindelse med fremgangsmådevariant a) eller b), eller ved 2) anvendelse af et reduktionsmiddel såsom et komplext metalhydrid, især natrium- eller kaliumborhydrid, eller natrium-
- 10 cyanoborhydrid, i et opløsningsmiddel, f.eks. en alkanol, fortrinsvis methanol eller ethanol. Fremgangsmåde 1) er beslægtet med den ovenfor angivne fremgangsmådevariant b), da forbindelserne med den almene formel VII kan fremstilles ved debenzyle-
- 15 ring af forbindelsen med den almene formel VI, f.eks. med hydrogen i nærværelse af en ædelmetalkatalysator. Ved fremgangsmåderne 1) og 2) kan de phenoliske grupper i forbindelserne VI og VII beskyttes, f.eks. som estere såsom et acetat, som senere kan fjernes ved hydrolyse med syre eller alkali, eller som ethere, f.eks. methyl- eller benzylether, hvilken gruppe senere kan fjernes ved
- 20 behandling med f.eks. mineralsyre såsom brombrintesyre. Hvis der vælges en benzylether som beskyttelsesgruppe, vil gruppen ved fremgangsmåde 1) blive fjernet under hydrogeneringstrinnet. Ved fremgangsmåde 2) vil benzylgruppen blive fjernet senere ved katalytisk hydrogenering eller mineralsyre, f.eks. brombrintesyre.

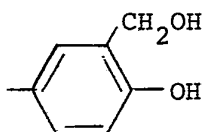
25

Forbindelserne med den almene formel I kan også (ved fremgangsmådevariant d)) fremstilles ved kondensation af en amin med den almene formel VIII med en glyoxal med den almene formel IX

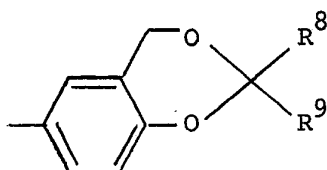
30



- 35 hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og n har de ovenfor anførte betydninger, og Ar betegner gruppen

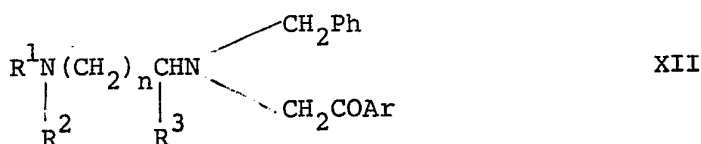


eller en gruppe,



5 hvor R^8 og R^9 har ens eller forskellig betydning og betegner
lige eller forgrenede alkylgrupper eller tilsammen udgør en me-
thylengruppe $-(CH_2)_m-$, hvor m betegner 3, 4 eller 5, som kan
10 omdannes dertil, såsom ved hydrolyse. Den på denne måde dannede
Schiff'ske base reduceres derefter med et reduktionsmiddel,
f.eks. et komplext metalhydrid såsom lithiualuminiumhydrid,
i et egnet opløsningsmiddel eller i nærværelse af hydrogen og
en katalysator, f.eks. en ædelmetalkatalysator såsom palladium,
15 platin eller blandinger deraf, i et opløsningsmiddel, f.eks.
en alkanol, fortrinsvis ethanol.

Forbindelser med den almene formel I, hvor R^4 er hydrogen, kan
også (ved fremgangsmådevariant e)) fremstilles ved hydrogen-
20 ring af benzylderivatet med den almene formel XII



25 hvor R^1 , R^2 , R^3 , n og Ar har den ovenfor anførte betydning, i nær-
værelse af en katalysator, f.eks. en ædelmetalkatalysator såsom
platin, palladium eller blandinger deraf, i et opløsningsmiddel
såsom en alkanol, f.eks. ethanol.

30 Forbindelserne med den almene formel XII kan fremstilles ved kon-
densation af N-benzylaminen med den almene formel XIII med en halo-
genketon med den almene formel XIV



5

10



20

25

30

Denne syntesevej er særlig anvendelig til fremstilling af optisk aktive aminer, hvor R^3 og R^4 er forskellige. Benzyloxycarbonyl-gruppen er en foretrukken beskyttelsesgruppe, men der kan også anvendes andre egnede beskyttelsesgrupper.

5

Der kan fremstilles farmaceutiske præparater, som indeholder en ifølge opfindelsen fremstillet forbindelse, fortrinsvis i kombination med en farmaceutisk acceptabel bærer eller et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel. Præparaterne kan f.eks. være faste eller flydende præparater til oral anvendelse, eller de kan være i form af suppositorier, injektionspræparater eller i en form, der egner sig til administration ved inhalation.

15

Den dosis, i hvilken de aktive bestanddele administreres, kan variere inden for et bredt område. Et hensigtsmæssigt interval for doseringen pr. dag til systemisk anvendelse er almindeligvis fra 0,5 til 100 mg. De farmaceutiske præparater kan med fordel formuleres således, at der tilvejebringes en dosis i dette område, enten som en enkelt enhed eller som et antal enheder.

20

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de følgende eksempler:

25

Eksempel 1.

4-Hydroxy- α^1 [[[1-methyl-2-(methylphenylamino)ethyl]amino]methyl]-1,3-benzendimethanol.

30

(a) 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-2-(methylphenylamino)ethyl]amino]ethyl]benzoesyremethylester-dihydrochlorid.

- 2-Hydroxy-5-[[bis(phenylmethyl)amino]acetyl]benzoesyremethylester fremstilles ud fra hydrochloridsaltet (10,44 g) med 8%'s natriumbicarbonat og ekstraheres over i ethylacetat. En opløsning af den frie base og 1-(N-methyl-N-phenylamino)-2-propanon (4,0 g) i 400 ml ethanol hydrogeneres ved stuetemperatur og atmosfæretryk over i forvejen reduceret 10%'s palladiumoxid/kul-katalysator (2,0 g) og 5%'s platinoxid/kul-katalysator (2,0 g). Hydrogenoptagelsen er tilendebragt efter 72 timers forløb.
- 10 Katalysatorerne frafiltreres, opløsningsmidlet fjernes i vakuum, og remanensen opløses i tør ether. Opløsningen filtreres og behandles med etheropløsning af hydrogenchlorid, hvorved produktet fås i form af et næsten hvidt fast stof (9,3 g).
- 15 Ved omkrystallisation af ethylacetat og petroleumsether fås et næsten hvidt pulver med smeltepunkt 155 - 160°C.

(b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-2-(methylphenylamino)ethyl]amino]methyl]-1,3-benzendimethanol.

- 20 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-2-(methylphenylamino)ethyl]amino]ethyl]benzoesyremethylester fremstilles ud fra dihydrochloridsaltet (3,5 g) med natriumbicarbonat og ekstraheres over i ethylacetat. En opløsning af den frie base i tetrahydrofuran (20 ml) sættes dråbevis til 1,0 g lithialuminiumhydrid i 100 ml tetrahydrofuran ved 0°C. Blandingen omrøres derefter natten over ved stuetemperatur.

- Der tilsættes forsigtigt 5 ml vand og derefter ca. 30 ml 5M salt-syre, indtil suspensionen er gået i opløsning. Den omrørte blanding indstilles på pH-værdi 9 med natriumbicarbonat, og suspensionen filtreres. Filtratet inddampes i vakuum, og remanensen fordeles mellem natriumbicarbonat og ethylacetat. Den organiske fase tørres over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Remanensen omrøres med tør ether, og væskerne dekanteres fra den tilbageværende gummiagtige remanens og lades henstå. Produktet krystalliserer i form af et hvidt pulver (700 mg), smeltepunkt 102 - 107°C.

Analyse:

- 40 Beregnet for $C_{19}H_{26}N_2O_3$: C 69,1 H 7,9 N 8,5
Fundet: C 69,2 H 7,9 N 8,7.

Eksempel 2.

N-[2-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]-2-methylethyl]-N-phenylacetamid.

- 5 En opløsning af N-(2-oxopropyl)-N-phenylacetamid (3 g) og 4-hydroxy- α^1 -[[bis(phenylmethyl)amino]methyl]-1,3-benzendimethanol (5,7 g) i 400 ml ethanol hydrogeneres ved stuetemperatur og atmosfæretryk over 10%^s palladiumoxid/kul-katalysator (2 g) og 5%^s platinoxid/kul-katalysator (2,0 g). Hydrogenoptagelsen er tilendebragt i løbet af 48 timer.

Katalysatorerne frafiltreres, og opløsningsmidlet indampes i vakuum, hvorved fås en gul gummi, som tritureres med tør ether, hvilket giver et gulbrunt pulver (2,1 g), smeltepunkt 120 - 128°C (af ethylacetat).

Eksempel 3.

- 20 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-2-(phenylamino)ethyl]amino]methyl]-1,3-benzendimethanol-dihydrochlorid.

En opløsning af 1,95 g 1-(phenylamino)-2-propanon og 4,75 g 4-hydroxy- α^1 -[[bis(phenylmethyl)amino]methyl]-1,3-benzendimethanol i 250 ml ethanol hydrogeneres ved stuetemperatur og atmosfæretryk over 1,5 g 10%^s palladiumoxid/kul-katalysator og 1,5 g 5%^s platinoxid/kul-katalysator. Hydrogenoptagelsen er tilendebragt efter 27,5 timers forløb. Katalysatorerne frafiltreres, og opløsningsmidlet afdampes i vakuum, hvorefter remanensen opløses i ethylacetat. Opløsningen filtreres gennem "Hyflo" og behandles med etheropløsning af hydrogenchlorid. Bundfaldet vaskes med tør ether, og produktet fås i form af et flødefarvet pulver (4,6 g), smeltepunkt >200° (sønderdeling).

35

Eksempel 4.

4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-3-(phenylamino)propyl]amino]methyl]-1,3-benzendimethanol-dihydrochlorid-hemihydrat.

(a) 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-2-[(phenylamino) carbonyl]-ethyl]amino]ethyl]benzoesyremethylester.

2-Hydroxy-5-[[bis(phenylmethyl) amino]acetyl]benzoesyremethylester
5 fremstilles ud fra hydrochloridsaltet (14,42 g) med 8%'s natrium-
bicarbonat og ekstraheres over i ethylacetat. En opløsning af den
frie base og 6,0 g acetoacetanilid i 400 ml ethanol hydrogeneres
ved stuetemperatur og atmosfæretryk over i forvejen reduceret 10%'s
palladiumoxid/kul-katalysator (2,5 g) og 5%'s platinoxid/kul-kata-
10 lysator (2,5 g). Hydrogenoptagelsen er tilendebragt efter 72 timers
forløb.

Katalysatorerne frafiltreres, opløsningsmidlet fjernes i vakuum,
og remanensen opløses i tør ether. Produktet udfælder af ether-
15 opløsningen i form af et hvidt pulver (7,2 g), smeltepunkt 124 -
128°C.

(b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-3-(phenylamino) propyl] amino]methyl]-
-1,3-benzendimethanol-dihydrochlorid-hemihydrat.

20 2,85 g 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-2-[(phenylamino) carbonyl]-
ethyl]amino]ethyl]benzoesyremethylester i 30 ml tetrahydrofuran
sættes dråbevis til 1,5 g lithiualuminiumhydrid i 150 ml tetra-
hydrofuran ved 0°C under omrøring.

25 Den omrørte blanding opvarmes derefter under tilbagesvaling i 8
timer og afkøles. Der tilsættes forsigtigt 7,5 ml vand, hvorefter
der tilsættes 5M saltsyre (ca. 45 ml), indtil suspensionen er op-
løst, således at der fås to faser. Den omrørte blanding indstilles
30 på pH-værdi 9 med natriumbicarbonat, og suspensionen filtreres.
Filtratet inddampes i vakuum, og remanensen fordeles mellem ethyl-
acetat og 8%'s natriumbicarbonatopløsning. Den organiske fase tør-
res over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Remanensen omrøres
med tør ether, og væskerne dekanteres fra den gummiagtige remanens,
35 filtreres og behandles med etheropløsning af hydrogenchlorid. Pro-
duktet isoleres som et gulbrunt pulver (1,1 g), smeltepunkt 90 -
95°C.

Eksempel 5.

α^1 -[[[2-(Ethylphenylamino)-1-methylethyl]amino]methyl]-4-hydroxy-1,3-benzendimethanol-dihydrochlorid-hydrat.

5

6,9 g 4-hydroxy- α^1 -[[bis(phenylmethyl)amino]methyl]-1,3-benzendimethanol i 250 ml ethanol hydrogeneres ved stuetemperatur og atmosfæretryk over i forvejen reduceret 10%'s palladiumoxid/kul (1,0 g) og 5%'s platinoxid/kul (1,0 g). Hydrogenoptagelsen er tilendebragt efter 17 timers forløb. Der tilsættes 2,44 g 1-(ethylphenylamino)-2-propanon og 1,9 ml eddikesyre i 60 ml ethanol, og blandingen hydrogeneres ved 40°C ved atmosfæretryk. Hydrogenoptagelsen er tilendebragt efter 6 timers forløb.

15 Katalysatorerne frafiltreres, opløsningsmidlet afdampes i vakuum, og remanensen opløses i 150 ml vand. Opløsningen indstilles til pH-værdi 9 med natriumbicarbonat og ekstraheres med 3 x 100 ml ethylacetat. De kombinerede ekstrakter tørres over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes i vakuum.

20

Det rå produkt renses ved søjlechromatografi på siliciumdioxid. Med methanol:ethylacetat (1:9) elueres en mindre urenhed, og med methanol:ethylacetat (3:7) fås produktet i form af et fast skum (3,12 g).

25

Den frie base opløses i ethylacetat og behandles med etheropløsning af hydrogenchlorid, hvorved fås produktet i form af et hvidt pulver (3,4 g), smeltepunkt 88 - 93°C (blødgøres ved 78°C).

30

Eksempel 6.

4-Hydroxy- α^1 -[[[2-[(4-methoxyphenyl)methylamino]-1-methylethyl]amino]methyl]-1,3-benzendimethanol-sulfat (1:2).

35

En opløsning af 5,5 g 4-hydroxy- α^1 -[[bis(phenylmethyl)amino]methyl]-1,3-benzendimethanol i 250 ml ethanol hydrogeneres ved 40°C og atmosfæretryk over i forvejen reduceret 10%'s palladiumoxid/kul-katalysator (1,0 g) og 5%'s platinoxid/kul-katalysator (1,0 g).

40 Hydrogenoptagelsen er tilendebragt efter 3 timers forløb.

2,66 g 1-[(4-methoxyphenyl)methylamino]-2-propanon og 1,6 ml eddikesyre i 60 ml ethanol tilsættes, og blandingen omrøres under nitrogenatmosfære ved 40°C i 15 minutter, hvorpå den hydrogeneres ved 40°C og atmosfæretryk. Hydrogenoptagelsen er tilendebragt efter 2
5 timers forløb.

Katalysatorerne frafiltreres, opløsningsmidlet afdampes i vakuum, og remanensen opløses i 150 ml vand. Opløsningen indstilles på pH-værdi 9 med natriumbicarbonat og ekstraheres med 3 x 100 ml ethylacetat. De kombinerede ekstrakter tørres over magnesiumsulfat, og
10 opløsningsmidlet afdampes i vakuum.

Det rå produkt renses ved søjlechromatografi på siliciumdioxid. Med methanol:ethylacetat (1:9) elueres en mindre urenhed, og med
15 methanol:ethylacetat (3:7) fås produktet i form af en gul olie.

Produktet opløses i ethylacetat og behandles med en etheropløsning af svovlsyre. Produktet isoleres som et hvidt pulver (4,95 g), smeltepunkt >150°C (sønderdeling).
20

Eksempel 7.

4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-3-(methylphenylamino)propyl]amino]methyl]-
25 -1,3-benzendimethanol.

(a) 1-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[[1-methyl-3-(methylphenylamino)propyl](phenylmethyl)amino]ethanon.

30 En opløsning af 9,1 g 2-brom-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanon og 16,6 g N-methyl-N-phenyl-N'-(phenylmethyl)-1,3-benzendiamin i 200 ml butanon opvarmes i 4 timer under tilbagesvaling. Blandingen afkøles ved 0°C, og aminhydrobromidet frafiltreres. Filtratet inddampes, og en opløsning af remanensen i 2N saltsyre (200
35 ml) ekstraheres med ethylacetat. Den sure opløsning gøres basisk med fast natriumbicarbonat og ekstraheres derefter med ethylacetat. Opløsningsmidlerne afdampes, hvorved fås en brun gummi (10,7 g). Det rå produkt i ethylacetat filtreres gennem en søjle af 100 g siliciumdioxid, hvorved fås en lysebrun gummi (7,9 g).

(b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-3-(methylphenylamino)propyl](phenylmethyl)amino]methyl]-1,3-benzendimethanol.

En opløsning af 10 g natriumborhydrid i 30 ml vand og 10 ml 2N
 5 natriumhydroxidopløsning sættes i løbet af 10 minutter til en om-
 rørt opløsning af 7,8 g 1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-
 -[[1-methyl-3-(methylphenylamino)propyl](phenylmethyl)amino]etha-
 non i 100 ml ethanol ved 60°C. Reaktionsblandingen holdes i 0,5 ti-
 me ved 60°C. Den afkølede blanding syrnes med 2N saltsyre, og etha-
 10 nolen afdampes. Der tilsættes 150 ml vand, og opløsningen ekstra-
 heres med ethylacetat. Den vandige fase fraskilles og gøres basisk
 med fast natriumbicarbonat og ekstraheres igen med ethylacetat,
 hvorved fås et næsten hvidt fast stof (7,4 g), smeltepunkt 125°C.

15 (c) 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-3-(methylphenylamino)propyl]amino]-
 methyl]-1,3-benzendimethanol.

En opløsning af 2,1 g 4-hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-3-(methylphenyl-
 amino)propyl](phenylmethyl)amino]methyl]-1,3-benzendimethanol i
 20 100 ml ethanol indeholdende 0,65 ml eddikesyre hydrogeneres over
 0,3 g i forvejen reduceret 10%’s palladiumoxid/kul-katalysator i
 18 timer. Katalysatoren og opløsningsmidlet fjernes, og en opløs-
 ning af remanensen i vand (70 ml) ekstraheres med ethylacetat. Den
 vandige opløsning gøres basisk med fast natriumbicarbonat, og den
 25 basiske opløsning ekstraheres med ethylacetat, hvorved fås en far-
 veløs gummi (1,2 g). 1 g af den farveløse gummi krystalliseres af
 isopropylacetat (4 ml), hvorved fås 0,45 g af et hvidt fast stof,
 smeltepunkt 95 - 98°C. Ved omkrystallisation af isopropylacetat
 fås 0,27 g produkt med smeltepunkt 99 - 101°C.

30

Analyse:

Beregnet for $C_{20}H_{28}N_2O_3$: C 69,74 H 8,19 N 8,13
 Fundet: C 69,58 H 8,1 N 7,99.

35

Eksempel 8.

4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-3-(methylphenylamino)propyl]amino]methyl]-
 -1,3-benzendimethanol-dihydrochlorid-hydrat.

4,0 g 4-hydroxy- α^1 -[[bis(phenylmethyl)amino]methyl]-1,3-benzendi-
methanol og 1,95 g 4-(methylphenylamino)-2-butanon i 250 ml etha-
nol hydrogeneres ved stuetemperatur og atmosfæretryk over i for-
vejen reduceret 10%'s palladiumoxid/kul-katalysator (1,0 g) og
5 5%'s platinoxid/kul-katalysator (1,0 g). Hydrogenoptagelsen er til-
endebragt efter 24 timers forløb.

Katalysatorerne og opløsningsmidlet fjernes, og remanensen renses
ved søjlechromatografi på silicagel. Med ethylacetat:methanol
10 (7:3) elueres produktet i form af en gul olie, der omdannes til
hydrochloridsaltet i methanol.

Det gummiagtige produkt tritureres med ether, hvorved fås 0,9 g
af et gulbrunt pulver, som bliver blødt ved en temperatur over
15 50°C.

Ækvivalentvægt: fundet 238, beregnet 218.

Analyse:

20

Beregnet for $C_{20}H_{28}N_2O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C 55,2 H 7,4 N 6,4

Fundet: C 55,1 H 7,1 N 6,2.

25 Eksempel 9.

α^1 -[[[2-[N-(4-Fluorphenyl)-N-methylamino]-1-methylethyl]amino]-
methyl]-4-hydroxy-1,3-benzendimethanol-hydrochlorid (1:1,5).

30 5,0 g 4-hydroxy- α^1 -[[bis(phenylmethyl)amino]methyl]-1,3-benzendi-
methanol i 200 ml ethanol hydrogeneres ved stuetemperatur og at-
mosfæretryk over i forvejen reduceret 10%'s palladiumoxid/kul-ka-
talsator (1,0 g) og 5%'s platinoxid/kul-katalysator (1,0 g). Hy-
drogenoptagelsen er tilendebragt i løbet af 22 timer. Der tilsæt-
tes 1,45 ml eddikesyre, og den omrørte blanding opvarmes til 50°C
35 under nitrogenatmosfære. Der tilsættes 2,00 g 1-[N-(4-fluorphenyl)-
-N-methylamino]-2-propanon i 50 ml ethanol, og den omrørte blan-
ding hydrogeneres ved 50°C ved atmosfæretryk. Hydrogenoptagelsen
er tilendebragt efter 8 timer. Katalysatorerne frafiltreres, op-
40 løsningsmidlet afdampes i vakuum, og remanensen opløses i 200 ml

8%'s natriumbicarbonatopløsning og ekstraheres med 3 x 150 ml ethylacetat. De kombinerede ekstrakter tørres over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes i vakuum. Det rå produkt renses ved søjlechromatografi på siliciumdioxid. Med ethylacetat:methanol (3:1) elueres produktet i form af en gul olie. Produktet opløses i den mindst mulige mængde koldt ethylacetat, fortyndes med 200 ml ether og behandles derefter med etheropløsning af hydrogenchlorid. Hydrochloridsaltet isoleres i form af et hvidt pulver (2,3 g), smeltepunkt 88 - 93°C.

10

Eksempel 10.

4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-2-[N-methyl-N-(4-methylphenyl) amino]ethyl]-amino]methyl-1,3-benzendimethanol-dihydrochlorid.

15

5,0 g 4-hydroxy- α^1 -[[bis(phenylmethyl) amino]methyl]-1,3-benzendimethanol og 2,03 g 1-[N-methyl-N-(4-methylphenyl) amino]-2-propanon i 300 ml ethanol hydrogeneres ved stuetemperatur og atmosfæretryk over i forvejen reduceret 10%'s palladiumoxid/kul-katalysator (1,0 g) og 5%'s platinoxid/kul-katalysator (1,0 g). Hydrogenoptagelsen er tilendebragt efter 22 timers forløb. Katalysatorerne frafiltreres, opløsningsmidlet afdampes i vakuum, og remanensen renses ved søjlechromatografi på siliciumdioxid. Med ethylacetat:methanol (3:1) elueres produktet i form af en gul olie, som er forurennet med siliciumdioxid. Produktet opløses i den mindst mulige mængde koldt ethylacetat, fortyndes med 200 ml ethylacetat og behandles med hydrogenchlorid. Dihydrochloridsaltet isoleres i form af et flødefarvet pulver (2,25 g), smeltepunkt 50°C (sønderdeling).

25

30

På lignende måde alkyleres 4-hydroxy- α^1 -[[bis(phenylmethyl) amino]methyl]-1,3-benzendimethanol reduktivt med den tilsvarende keton, hvorved fås følgende forbindelser med den almene formel I:

35

4-Hydroxy- α^1 -[[[2-[(4-hydroxyphenyl) methylamino]-1-methylethyl]-amino]methyl]-1,3-benzendimethanol, smeltepunkt 80°C (sønderdeling) ud fra 1-[methyl-4-(phenylmethoxy) phenyl]amino]-2-propanon (10a).

4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-2-[(2-methylphenyl) amino]ethyl] amino]methyl]-1,3-benzendimethanol-dihydrochlorid-hemihydrat, smelte-

punkt 85°C (sønderdeling) ud fra 1-[(2-methylphenyl)(phenylmethyl)-amino]-2-propanon (10b).

5 α^1 -[[[3-(Ethylphenylamino)-1-methylpropyl]amino]methyl]-4-hydroxy-
-1,3-benzendimethanol-dihydrochlorid-hemihydrat, smeltepunkt 70°C
(sønderdeling) ud fra 4-(ethylphenylamino)-2-butanon (10c).

10 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-3-[(2-methylphenyl)amino]propyl]amino]-
methyl]-1,3-benzendimethanol-dihydrochlorid, smeltepunkt 75°C
(sønderdeling) ud fra 4-[(2-methylphenyl)amino]-2-butanon (10d).

15 α^1 -[[[2-(4-Fluorphenyl)methylamino]-1-methylpropyl]amino]methyl]-
-4-hydroxy-1,3-benzendimethanol-dihydrochlorid-hydrat, smeltepunkt
54 - 57°C ud fra 4-[(4-fluorphenyl)methylamino]-2-butanon (10e).

20 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-3-[methyl-(2-methylphenyl)amino]propyl]-
amino]methyl]-1,3-benzendimethanol-dihydrochlorid-sesquihydrat,
smeltepunkt 90 - 100°C ud fra 4-[methyl-(2-methylphenyl)amino]-
-2-butanon (10f).

25 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-3-[methyl-[3,4-[methylenbis(oxy)]phenyl]-
amino]propyl]amino]methyl]-1,3-benzendimethanol, smeltepunkt 50°C
(sønderdeling) ud fra [methylenbis(oxy)benzenamino]-2-butanon (10g).

Eksempel 11.

30 α^1 -[[[1,1-Dimethyl-2-(methylphenylamino)ethyl]amino]methyl]-4-
-hydroxy-1,3-benzendimethanol.

(a) N-Methyl-N-phenyl-2-methyl-1,2-propandiamin.

35 7,5 g kaliumcyanid sættes til 25 ml koncentreret svovlsyre, som
er afkølet i et isbad. Der tilsættes 4,7 g 2-methyl-3-(methylphe-
nylamino)-2-propanol, blandingen omrøres i 24 timer ved stuetem-
peratur. Til den afkølede reaktionsblanding sættes 25 ml vand,
og opløsningen opvarmes i 2,5 timer på dampbad, hvorpå den afkø-
les i is og gøres basisk under anvendelse af 5N natriumhydroxid
og derefter ekstraheres over i ether (4 x 100 ml), tørres og inddam-
40 pes, hvorved fås en orangefarvet olie (1,8 g). Olien destilleres

under reduceret tryk ved 100°C og 3×10^{-2} mm Hg, hvorved fås diaminen (1,6 g).

(b) α^1 -[[[1,1-Dimethyl-2-(methylphenylamino)ethyl]amino]methyl]-4-phenylmethoxy-1,3-benzendimethanol.

5

2,47 g 5-(dichloracetyl)-2-(phenylmethoxy)benzoesyre-methylester sættes til 0,38 g friskskåret natrium i 80 ml analyserent methanol, og opløsningen opvarmes i 15 minutter under tilbagesvaling. Der til-sættes 10 ml 0,5N saltsyre, og opløsningen opvarmes i 15 minutter under tilbagesvaling. Methanolet fjernes under reduceret tryk, og glyoxalen ekstraheres over i ether (2 x 25 ml) og tørres over magnesiumsulfat, og filtratet inddampes til en gul olie. Til glyoxalen i 25 ml ethanol sættes 1,2 g N-methyl-N-phenyl-2-methyl-1,2-propandiamin i 25 ml ethanol, og opløsningen opvarmes i 2 timer under tilbagesvaling. Den resulterende orange-farvede opløsning ind-dampes til en viskos olie. En opløsning af olien i 40 ml tørt tetrahydrofuran sættes til en opløsning af lithiumaluminiumhydrid (1 g) i 20 ml tørt tetrahydrofuran under nitrogenatmosfære og under isafkøling. Blandingen omrøres i 18 timer ved stue-temperatur.

20

Blandingen afkøles i et isbad, og der tilsættes 1 ml vand og derefter 2 ml 2N natriumhydroxidopløsning og 3 ml vand, og blandingen filtreres. Filtratet tørres over magnesiumsulfat og ind-dampes til tørhed, hvorved fås en gul olie. Produktet renses ved søjlechromatografi på siliciumdioxid, idet eluenten er ethylacetat/methanol 95:5. Der fås α^1 -[[[1,1-dimethyl-2-(methylphenylamino)ethyl]amino]-methyl]-4-phenylmethoxy-1,3-benzendimethanol i form af en farveløs olie, som i højvakuum giver et sprødt fast stof (1,4 g) med smeltepunkt $93 - 98^{\circ}\text{C}$.

30

(c) α^1 -[[[1,1-Dimethyl-2-(methylphenylamino)ethyl]amino]methyl]-4-hydroxy-1,3-benzendimethanol.

35

1,3 g α^1 -[[[1,1-dimethyl-2-(methylphenylamino)ethyl]amino]methyl]-4-phenylmethoxy-1,3-benzendimethanol i 60 ml ethanol hydrogeneres over 10%'s palladium/kul-katalysator (250 mg). Katalysatoren frafiltreres, og filtratet ind-dampes til en olie, som skummer under højvakuum. Produktet krystalliserer i form af et hvidt mikrokrySTALLINSK pulver af tør ether (630 mg), smeltepunkt $131 - 133^{\circ}\text{C}$.

40

Eksempel 12.

4-Hydroxy- α^1 -[[[2-(methylphenylamino)ethyl]amino]methyl]-1,3-benzendimethanol-hydrochlorid (1:1,5)-hydrat.

- 5 (a) α^1 -[[[2-(Methylphenylamino)ethyl]amino]methyl]-4-(phenylmethoxy)-1,3-benzendimethanol.

10 4,8 g 5-(dichloracetyl)-2-(phenylmethoxy)benzoesyre-methylester sættes til 0,68 g natrium i 160 ml analyserent methanol. Opløsningen opvarmes i 10 minutter under tilbagesvaling, der tilsættes 20 ml 0,5N saltsyre, og opløsningen opvarmes i 15 minutter under tilbagesvaling. Methanolen fjernes under reduceret tryk, og glyoxalen ekstraheres over i ether (2 x 50 ml), tørres over magnesiumsulfat, og filtratet inddampes til en gul olie.

15 2,04 g N-methyl-N-phenyl-1,2-ethandiamin i 50 ml ethanol sættes til glyoxalen i 50 ml ethanol, og opløsningen opvarmes i 2 timer under tilbagesvaling. Den resulterende røde opløsning inddampes til en viskos rød olie. En opløsning af olien i 80 ml tørt tetrahydrofuran sættes til en opløsning af lithiumaluminiumhydrid (2 g) i 50 ml tørt tetrahydrofuran under nitrogenatmosfære, og der isafkøles. Blandingen omrøres ved stuetemperatur natten over.

25 Blandingen afkøles i isbad. Der tilsættes forsigtigt 2 ml vand og derefter 4 ml 2N natriumhydroxidopløsning og 6 ml vand, og blandingen filtreres. Filtratet tørres over magnesiumsulfat og indampes til tørhed, hvorved fås en gul olie. Det rene produkt fås ved chromatografi på siliciumdioxid under anvendelse af ethylacetat/methanol (9:1) som elueringsmiddel. Den fra søjlen vundne olie giver ved triturering under tør ether et næsten hvidt fast stof (1,2 g), smeltepunkt 91 - 94°C.

- 35 (b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[2-(methylphenylamino)ethyl]amino]methyl]-1,3-benzendimethanol-hydrochlorid (1:1,5)-hydrat.

0,9 g α^1 -[[[2-(methylphenylamino)ethyl]amino]methyl]-4-(phenylmethoxy)-1,3-benzendimethanol i 100 ml ethanol hydrogeneres over i forvejen reduceret 10%'s palladium/kul-katalysator (250 mg). Katalysatoren frafiltreres, og filtratet inddampes til tørhed, hvor-

ved fås en gummi. Gummien opløses i ethylacetat, og der sættes etheropløsning af hydrogenchlorid til den omrørte opløsning. Produktet udfælder som et farveløst fast stof (0,72 g), smeltepunkt $90 - 104^{\circ}\text{C}$.

5

Eksempel 13.

10 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-4-(methylphenylamino)butyl]amino]methyl]-
-1,3-benzendimethanol-dihydrochlorid (1:1,5)-hydrat.

En opløsning af 1,22 g 4-hydroxy- α^1 -[[bis(phenylmethyl)amino]methyl]-
-1,3-benzendimethanol og 0,6 g 5-(methylphenylamino)-2-pentanon
i 120 ml ethanol hydrogeneres i nærværelse af 0,5 g 10%'s pälladium/kul-katalysator og 0,5 g 5%'s platin/kul-katalysator, ind-
15 til hydrogenoptagelsen er ophørt. Katalysatoren og opløsningsmid-
let fjernes, og den som remanens vundne olie chromatograferes på
siliciumdioxid (Merck 7734). Ved elueringen med ethylacetat/metha-
nol (9:1) fås produktet i form af en gummi. Denne gummi omdannes
20 til dihydrochloridsalt-sesquihydratet (0,63 g). Dette salt er et
glasagtigt stof uden nogen bestemt smeltepunkt.

Analyse:

25 Beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C 55,0 H 7,7 N 6,1
Fundet: C 55,3 H 7,2 N 5,6.

Sammenligningsafprøvning af β -stimulerende virkning

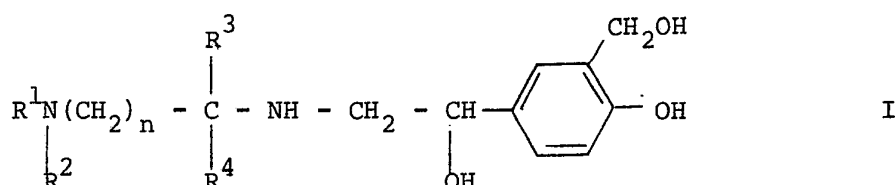
30 Den β_2 -stimulerende aktivitet i nedennævnte forbindelser blev påvist
under anvendelse af en standardtest til måling af afslapningen af den
spontane tonus af isolerede trachea på marsvin. Virkningerne af for-
bindelserne på hjerterytmen blev vist ved anvendelsen af en stan-
dardtest på isoleret hjerteatrium fra marsvin. Som reference- β -stimu-
35 lant anvendtes (-)-isoprenalin, og i tabellen viser anførte tal den
dosis af testforbindelsen, der krævedes for at give den samme virk-
ning som (-)-isoprenalin (dosis = 1).

	Eksempel	Isoleret trachea fra marsvin	Isoleret atrium fra marsvin
	1	8	135
	6	34	912
5	7	2	164
	9	11	626
	10a	11	848
	10b	14	102
	10c	1	89
	10d	7	325
	10e	2	96
	10f	3	161
10	10g	19	719
	13	21	1675

15 Det fremgår klart af resultaterne, at forbindelserne har β_2 -stimulerende aktivitet (første kolonne) i doser, hvor de ikke medfører nogen væsentlig forøgelse i hjertehastigheden (anden kolonne). Dette betyder i praksis, at forbindelserne kan anvendes som bronchodilatorer uden at medføre nogen væsentlig forøgelse af hjertehastigheden.

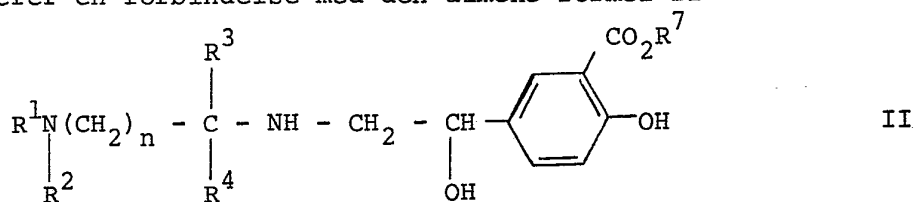
PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]ethylaminer med den almene formel I

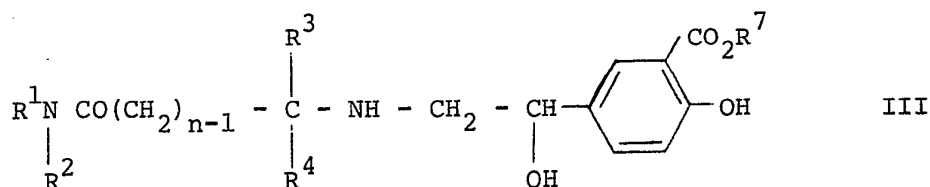


10 hvor R^1 betegner hydrogen eller en lige eller forgrenet C_{1-6} -alkyl-
 gruppe eller en acylgruppe med formlen $-\text{COR}^5$, hvor R^5 betegner et
 hydrogenatom eller en lige eller forgrenet C_{1-6} -alkylgruppe, R^2
 15 betegner phenyl eventuelt substitueret med en eller to grupper valgt
 fra klassen bestående af hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyl, halogen,
 C_{1-6} -dialkylamino og trifluormethyl, eller med en 3,4-methylen-
 dioxygruppe $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}$, R^3 og R^4 hver for sig betegner hydrogen eller en
 lige eller forgrenet C_{1-4} -alkylgruppe, og n betegner 1, 2 eller 3,
 20 eller salte deraf eller hydrater af forbindelserne eller salte der-
 af,
 k e n d e t e g n e t ved, at man

a) reducerer en forbindelse med den almene formel II



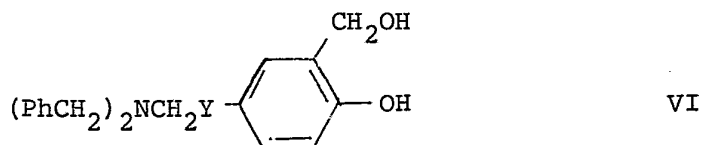
eller en forbindelse med den almene formel III



i hvilke almene formler II og III R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og n har den ovenfor anførte betydning, og R^7 betegner en alkylgruppe indeholdende 1 - 4 carbonatomer, eller

b) reduktivt alkylerer en amin med den almene formel VI

5



hvor Y betegner $-\text{CHOH}$ eller $>\text{C}=\text{O}$ og Ph betegner phenyl, med en keton eller et aldehyd med den almene formel IV

10

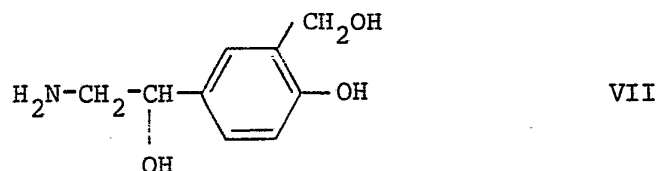


15

hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger, og X betegner en gruppe $-(CH_2)_n-$, hvor n har den ovenfor anførte betydning,

c) reduktivt alkylerer en amin med den almene formel VII

20

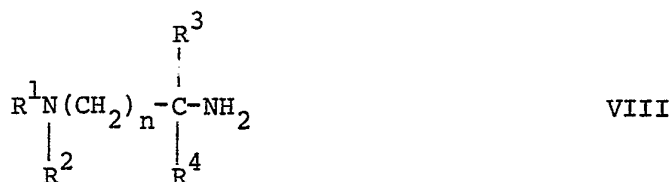


med en keton eller et aldehyd med den under b) ovenfor angivne almene formel IV, eventuelt med beskyttelse af en phenolisk gruppe og med påfølgende fjernelse af beskyttelsesgruppen, eller

25

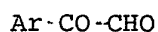
d) kondenserer en amin med den almene formel VIII

30



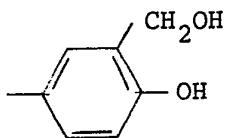
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og n har de ovenfor anførte betydninger, med en glyoxal med den almene formel IX

35

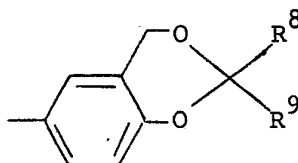


IX

hvor Ar betegner en gruppe

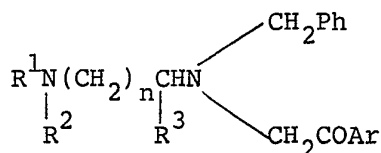


eller en gruppe



hvor R^8 og R^9 har ens eller forskellig betydning og betegner lige eller forgrenede alkylgrupper eller tilsammen udgør en methylengruppe $-(CH_2)_m-$, hvor m betegner 3, 4 eller 5, som kan omdannes dertil, især ved hydrolyse, og derefter reducerer den på denne måde dannede Schiff'ske base, eller

e) hydrogenerer et benzylderivat med den almene formel XII



XII

hvor R^1 , R^2 , R^3 , Ph, n og Ar har de ovenfor anførte betydninger,

idet den ønskede forbindelse I i alle tilfælde isoleres som sådan eller i form af et farmaceutisk acceptabelt salt eller som hydrat af en sådan forbindelse eller et sådant salt, om ønsket med efterfølgende omdannelse til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf eller omdannelse af et sådant salt til et andet sådant salt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

kendetegnet ved, at der fremstilles 4-hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-2-(methylphenylamino)ethyl]amino]methyl]-1,3-benzendimethanol.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 4-hydroxy- α^1 -[[[1-
-methyl-3-(methylphenylamino)propyl]amino]methyl]-1,3-benzendime-
thanol.

- 5 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 4-hydroxy- α^1 -[[[1-
-methyl-3-(methylphenylamino)propyl]amino]methyl]-1,3-benzendime-
thanol-dihydrochlorid-hydrat.

Fremdragne publikationer:

— —