

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 144246 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

- (21) Ansøgning nr. 1238/75 (51) Int.Cl.³ C 07 C 147/06
(22) Indleveringsdag 24. mar. 1975
(24) Løbedag 24. mar. 1975
(41) Alm. tilgængelig 28. sep. 1975
(44) Fremlagt 25. jan. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 27. mar. 1974, 455099, US

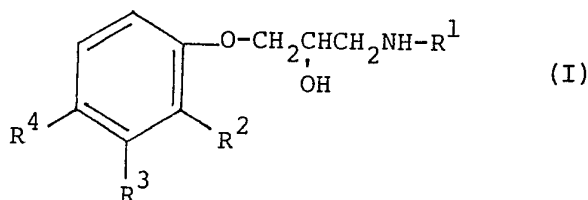
(71) Ansøger BRISTOL-MYERS COMPANY, New York, US.

(72) Opfinder William T. Comer, US: William E. Kreighbaum, US.

(74) Fuldmægtig Th. Ostenfeld Patentbureau A/S.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af alkylsulfonylphenoxypropanolaminer eller syreadditionssalte deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte alkylsulfonylphenoxypropanolaminer med den almene formel



hvori R¹ betegner en forgrenet alkylgruppe med 3 eller 4 carbonatomer eller cycloalkyl med fra 3 til 6 carbonatomer, R² betegner hydrogen eller alkylsulfonyl med fra 1 til 4 carbonatomer, R³ betegner hydrogen eller alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer, R⁴ betegner hydrogen eller alkylsulfonyl med fra 1 til 4 carbonatomer,

144246 B

under den forudsætning, at R^3 og R^4 begge er forskellige fra hydrogen, når R^2 er hydrogen, og at R^3 og R^4 begge er hydrogen, når R^2 er forskellig fra hydrogen, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Disse forbindelser besidder cardioselektive β -adrenergisk blokerende egenskaber og er værdifulde til behandling af hjertesygdomme.

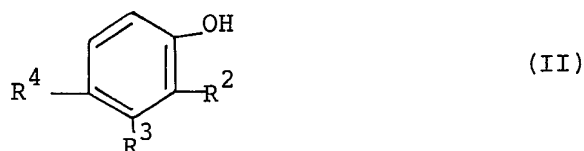
Det antages, at der findes mindst to undergrupper af β -adreneriske receptorer, nemlig β_1 -receptorer, der formodes at bevirke cardial stimulering, og β_2 -receptorer, der formentlig bevirker relaksation af glat muskulatur, der er årsag til vasodilaterende og bronchodilaterende virkninger (se C.G. Dollery, et al., *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 10(6), 765-799 (1969) og D. Jack, *the Pharmaceutical Journal*, 237-240 (august 29, 1970)). Den kendte teknik omhandler β -adrenergisk blokerende egenskaber hos visse derivater af phenoxypropanolaminer (se f.eks. hollandsk patentskrift nr. 69.07700 og belgisk patentskrift nr. 762629). Selv om det nævnte hollandske patentskrift har en generel omtale af farmaceutiske præparater, som indeholder forskellige substituerede (herunder alkylsulfonyl) phenoxypropanolaminer, er der dog ikke en specifik omtale af den gruppe alkylsulfonylphenoxypropanolaminer, som fremstilles ifølge den foreliggende opfindelse. Desuden beskriver det belgiske patentskrift blot en gruppe alkylsulfonylalkylphenoxypropanolaminderivater.

Når udtrykket "alkyl" indgår i definitionerne for R^2 , R^3 og R^4 , kan det være såvel ligekædede som forgrenede grupper med fra 1 til 4 carbonatomer, som fx. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 1-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, og tert-butyl. Eksempler på cycloalkylgrupper med fra 3 til 6 carbonatomer er cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl og cyclohexyl.

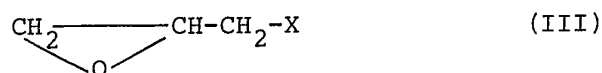
Udtrykket "farmaceutisk acceptable syreadditionssalte" skal betegne salte af forbindelser med formlen I dannet med en uorganisk eller organisk syre, som f.eks. eddikesyre, mælkesyre, ravsyre, maleinsyre, vinsyre, citronsyre, gluconsyre, ascorbinsyre, benzoesyre, kanelisyre, fumarsyre, svovlsyre, fosforsyre, hydrogenchloridsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, sulfamsyre, sulfonsyrer, såsom methansulfon-, benzensulfon-, p-toluensulfonsyre og beslægtede syrer. De omhandlede syreadditionssalte fremstilles på konventionel måde, som f.eks. ved behandling af en opløsning eller suspension af den frie base i et for reaktionen inert organisk opløsningsmiddel med den ønskede syre og påfølgende udvinding af det dannede salt ved koncentreret under reduceret tryk eller ved krystallisationsmetoder.

Den omhandlede fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formlen I eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, er karakteriseret ved, at man

(i) omsætter en phenol med formlen II



hvor R^2 , R^3 og R^4 har den ovenfor anførte betydning, med en forbindelse med formlen III



hvor X betegner halogen eller en gruppe med formlen



hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, og R^5 betegner en hydrogenolyserbar gruppe (såsom benzyl eller benzhydryl),

(ii) hvorefter man, når X betegner halogen (fortrinsvis chlor eller brom), kondenserer reaktionsproduktet fra trin (i) med en amin med formlen IV



hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, eller når X betegner gruppen med formlen



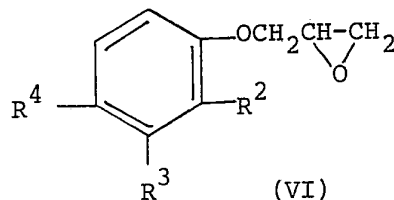
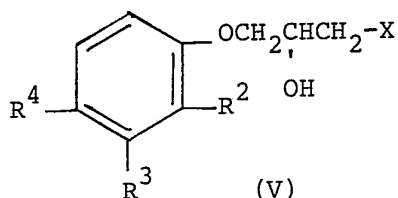
hydrogenerer reaktionsproduktet fra trin (i) til fjernelse af den hydrogenolyserbare blokerende gruppe, og

(iii) om ønsket omsætter den frie baseform af forbindelsen med formlen I fremstillet i trin (ii) med en farmaceutisk acceptabel syre.

Alkylsulfonylphenoler med formlen II fremstilles ved oxidation af de tilsvarende alkylthiophenoler med hydrogenperoxid i overensstemmelse med standardmetoder, se R.B. Wagner og H.D. Zook, *Synthetic Organic Chemistry*, side 801 (1953 Wiley).

Da epihalohydrinmolekylet med formlen III har to reaktionsdygtige positioner, kan omsætningen med en phenol med formlen II føre til en

blanding af reaktionsprodukter med nedenstående formler V og VI, hvori R^2 , R^3 , R^4 og X har den ovenfor anførte betydning.



Under det videre reaktionsforløb giver de to mulige mellemprodukter med formlen V og VI imidlertid ved kondensation med en amin med formlen IV det samme slutprodukt i henhold til opfindelsen. Derfor er det ikke nødvendigt at foretage en adskillelse af en eventuel blanding af mellemprodukter med formlen V og VI, som kan skyldes reaktion mellem formlen II, phenolen, og formlen III, epihalohydrinen.

Om ønsket kan epihalohydrinreaktionsproduktet opsamles i et inert opløsningsmiddel, såsom chloroform, og rystes med overskud af koncentreret saltsyre til omdannelse af epoxider med formlen VI til den tilsvarende sulfonylphenoxyhalohydrin med formlen V. Omvendt kan om ønsket halohydriner med formlen V omdannes til det tilsvarende epoxid med formlen VI på konventionel måde, f.eks. ved behandling med base i overensstemmelse med anvisningen af O. Stephenson i J. Chem. Soc., 1574 (1954).

Reaktionen mellem phenolen med formlen II og epihalohydriner med formlen III udføres ved anvendelse af et overskud af epihalohydrinen og en katalytisk mængde af en base-katalysator, såsom N-benzylisopropylamin, hydrochlorid eller pyrrolidinbase. Andre katalysatorer, såsom pyridin, piperidin, piperidinacetat eller piperidinhydrochlorid er omtrentlig lige så effektive.

Reaktionen mellem phenolen med formlen II og epihalohydrinen med formlen III kan også udføres i et basisk medium, fx. natriumhydroxid, og ved omgivelsernes temperatur i overensstemmelse med anvisningen af Y.M. Beasley, et al., i J. Pharm. Pharmacol., 10, 47-59 (1958).

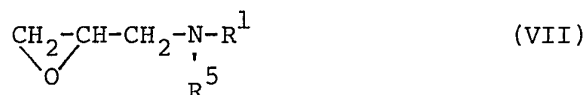
Kondensation af epihalohydrinreaktionsproduktet med en amin med formlen IV udføres fortrinsvis i et organisk opløsningsmiddel, der er inert under reaktionsbetingelserne, f.eks. ethanol, toluen, dioxan. Kondensationen kan også udføres i fraværelse af et opløsningsmiddel ved anvendelse af overskud af amin, såsom isopropylamin eller tert-butylamin.

Når forbindelsen med formlen II omsættes med en forbindelse med

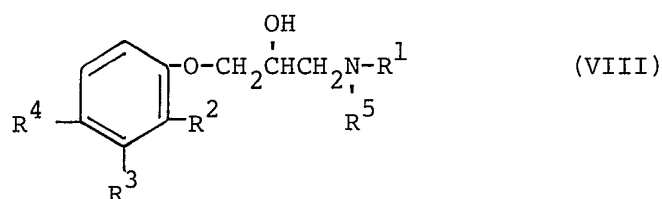
formlen III, hvori X betegner gruppen med formelen



d.v.s.



fremstilles et reaktionsprodukt med formelen VIII



hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor anførte betydning.

Forbindelsen med formelen VIII omdannes til en forbindelse med formelen I ved hydrogenering. Fjernelse af den hydrogenolyserbare blokerende gruppe R^5 kan udføres ved katalytisk hydrogenering, f.eks. ved hydrogenering i nærværelse af palladium-på-trækul katalysator, i et inert opløsningsmiddel, f.eks. ethanol eller vandig ethanol.

Forbindelserne med formelen VII kan fremstilles på kendt måde. F.eks. fremstilles 1-[(N-benzyl)-isopropylamino]-2,3-epoxypropan ved omsætning af N-benzylisopropylamin og epichlorhydrin i basisk medium (f.eks. vandig kaliumhydroxid) som beskrevet af L. Villa, et al., *Farmaco., Ed. Sci.*, 24(3), 349-357 (1969).

Den cardioselektive β_1 -adrenergisk blokerende virkning af de omhandlede forbindelser kan påvises i standard in vitro farmakologiske test-systemer, såsom den spontant bankende kanin-atriale præparation og den marsvin-tracheale præparation. Til belysning af de omhandlede forbindelsers cardiale selektivitet er i nedenstående tabel I sammenlignet styrkeforholdene mellem 1-(isopropylamino)-3-[4-(methylsulfonyl)-3-tolyloxy]-2-propanol,hydrochlorid og den klinisk værdifulde β -adrenergiske receptor-antagonist propranolol.

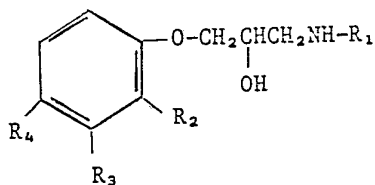
Tabel I


Sammenligning af β -adrenergiske receptor-antagonist molære styrkeforhold bestemt på kanin-atriale og marsvin-tracheale præparater

<u>Forbindelse</u>	<u>Styrkeforhold atrium</u>	<u>Styrkeforhold trachea</u>	<u>Cardio-selektivitetsforhold atrium/trachea</u>
propranolol	1	1	1
1-(isopropylamino)-3-[4-(methylsulfonyl)-3-tolyloxy]-2-propanol hydrochlorid	0,37	0,01	37

De omhandlede forbindelsers cardioselektive β_1 -adrenergisk blokerende virkning undersøgtes også ved den isolerede marsvine-trachea- og atrium-test og resultaterne fremgår af tabel II nedenfor, hvor forbindelserne nr. 1, 2, 3 og 4 er forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen, mens forbindelser nr. 5, 6 og 7 er kendte forbindelser.

Tabel II



<u>Forb. nr.</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>
1	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃ SO ₂
2	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃	CH ₃ SO ₂
3		H	CH ₃	CH ₃ SO ₂
4	CH(CH ₃) ₂	CH ₃ SO ₂	H	H
5 ^a	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H
6 ^b	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃ SO ₂ CH ₂
7	Propranolol, 1-isopropyl-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol			

Tabel II (fortsat)

Forb. nr.	ATRIUM		TRACHEA		Cardioselectivt
	IC ₅₀ µg/ml.	Styrke- forhold ^c	IC ₅₀ µg/ml.	Styrke- forhold ^c	Styrkeforhold ^d
1	0.4	0.01	1.0	0.004	2.5
2	0.2	0.02	0.2	0.02	1.0
3	1.0	0.004	1.0	0.004	1.0
4	0.1	0.04	0.1	0.04	1.0
5	0.02	0.2	0.007	0.57	0.35
6	2.0	0.002	40.0	0.0001	20
7	0.004	1.0	0.004	1.0	1.0

a. British J. Pharmacology Chemotherapeutics 30, 23-29 (1967)

b. Belgisk patent nr. 762.629 (s. 12, eksempel 5)

c. Gange propanolol

d. Relativ styrke atrium/relativ styrke trachea

Det fremgår af tabel II, at forbindelse nr. 1 udviser større β -adrenergisk blokerende virkning for hjertemuskelatur (atrium) end for bronchial glat muskulatur (trachea), hvilket indikerer β_1 -receptor selektivitet, dvs. cardioselektiv virkning. Det fremgår endvidere af de relative atrium/trachea styrkeforhold, at forbindelserne nr. 1-4 er fra ca. 2,8 til ca. 7,1 gange mere cardioselektive (β_1) som β -blokerende midler end den kendte forbindelse nr. 5. I forhold til den kendte forbindelser nr. 6 er de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser nr. 1-4 fra 2 til 20 gange kraftigere med hensyn til hæmning af virkningen af isoproterenol på atrial glat muskulatur samtidig med, at de udviser mindre cardioselektivitet.

1-(isopropylamino)-3-[4-(methylsulfonyl)-3-tolyloxy]-2-propanol, hydrochlorid hæmmer den forhøjede kontraktile kraft og hjertehastighed, som induceres i en anæstetiseret hund ved en standardpåvirkningsdosis på 0,2 µg/kg (intravenøs) isoproterenol indgivet intravenøst ved en ED₅₀-værdi på henholdsvis 0,71 mg/kg legemsvægt og 2,02 mg/kg legemsvægt.

En anden vigtig egenskab ved de omhandlede forbindelser er, at de har ringe toxicitet i pattedyr og mennesker. Med hensyn til 1-(isopropylamino)-3-[4-(methylsulfonyl)-m-tolyloxy]-2-propanol, hydrochlorid er eksempelvis de orale LD₅₀-værdier i mus og rotte henholdsvis 1504 og 1792 mg/kg legemsvægt, og den intraperitoneale LD₅₀-værdi i mus er 339 mg/kg legemsvægt.

Forbindelserne med formlen I er værdifulde i den forebyggende og helbredende behandling af hjertesygdomme, såsom angina pectoris, cardial arrhythmias, kardiovaskulær nervøsitet (neurasthenia) og hypertension. Alkylsulfonylphenoxysteraminerne med formlen I er særligt værdifulde til behandlingen af hjertesygdomme, fordi de besidder selektiv β_1 -adrenergisk blokerende aktivitet. Forbindelser, som udviser denne selektive virkning blokerer fortrinsvis den cardiale inotropiske og chronotropiske virkning af catecholaminer, såsom epinephrin og isoproterenol uden i væsentlig grad at indvirke på de β_2 -adrenergiske receptorer i den bronchiale og vaskulære muskulatur.

Til udøvelse af en cardioselektiv β_1 -adrenergisk blokerende virkning kan alkylsulfonylphenoxysteraminerne med formlen I indgives et pattedyr oralt eller parenteralt i doser på fra 0,05 mg til 20 mg pr. kg legemsvægt. Fortrinsvis indgives de omhandlede forbindelser et pattedyr i en mængde, der er tilstrækkelig til at reducere den inotropiske, chronotropiske virkning af β -adrenergiske agonister uden i væsentlig grad at indvirke på de β -adrenergiske receptorer i dyrets glatte muskelvæv.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

De i disse eksempler anførte kernemagnetiske spektraldata omfatter den kemiske "shift" (δ) i dele pr. million, multipliciteten for dette "shift" omfatter koblingskonstanten (Hz = J-værdi), hvor dette er hensigtsmæssigt og det relative areal under kurven for hvert kemisk "shift", som svarer til antallet af protoner. Multiplicitetssymbolerne er: s, singlet; bs, bred singlet; d, dublet; og m, multiplet. Tetramethylsilan anvendes som intern reference.

Eksempel 1

(a) En blanding af 18,6 g (0,1 mol) 4-(methylsulfonyl)-m-cresol, 60 g (0,65 mol) epichlorhydrin og 0,6 g pyrrolidin opvarmes på dampbad i 12 timer. Overskud af epichlorhydrin fjernes under reduceret tryk. Det resulterende chlorhydrinderivat opsamles i 50 ml absolut ethanol og filtreres igennem diatoméjord. 50 g (0,85 mol) isopropylamin og 0,1 g kaliumiodid sættes til ethanolfiltratet af epichlorhydrin-

derivatet. Den resulterende blanding tilbagesvales i 18 timer og filtreres dernæst. Koncentrering af filtratet under reduceret tryk giver en remanens, der opsamles i 70 ml 1N saltsyre og 300 ml absolut ethanol. Der destilleres under reduceret tryk, og den resulterende remanens omrøres med ether til frembringelse af et fast råprodukt. Omkrystallisation af råproduktet fra butanon-methanol efterfulgt af omkrystallisation fra 95% ethanol-ether giver 1-(isopropylamino)-3-[4-(methylsulfonyl)-m-tolyloxy]-2-propanol,hydrochlorid, smeltepunkt 177,0-179,0°C (korrigeret) i et totalt udbytte på 62%. En prøve med smeltepunkt 176,0-178,0°C (korrigeret) gav følgende analyse:

Analyse beregnet for $C_{14}H_{23}NO_4, HCl$: C, 49,77; H, 7,16; N, 4,15.

Fundet: C, 49,72; H, 7,16; N, 4,08.

Kernemagnetisk resonans, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1,28 [d, 6,5 Hz, 6H]; 2,58 [s, 3H]; 3,11 [s, 3H]; 3,13 [m, 3H]; 4,11 [m, 3H]; 7,01 [m, 2H]; 7,77 [d, 9,2 Hz, 1H]; 8,9 [bs, 2H].

(b) 1-(isopropylamino)-3-[4-(methylsulfonyl)-m-tolyloxy]-2-propanol fremstilles ved anvendelse af vandig natriumhydroxid som reaktionsmedium ved hjælp af følgende modificerede metode: 37 g (0,4 mol) epichlorhydrin tilsættes portionsvis i løbet af en periode på 5 minutter til en opløsning af 37,2 g (0,2 mol) 4-(methylsulfonyl)-m-cresol og 13 g (0,32 mol) natriumhydroxid i 250 ml vand ved 30°C. Omrøring fortsættes i 24 timer. Den endelige pH-værdi af opløsningen er 8 til 8,5. Reaktionsblandingen ekstraheres med to 250 ml portioner chloroform. Chloroformekstrakten tørres over natriumcarbonat og filtreres. Filtratet koncentrerer under reduceret tryk til frembringelse af det rå epichlorhydrinderivat. Epichlorhydrinderivatet opsamles i 150 ml ethanol og behandles med 17 g (0,286 mol) isopropylamin i 20 ml vand. Efter omrøring i 10 minutter tilbagesvales blandingen i 4 timer og der destilleres under reduceret tryk. Den resulterende remanens opsamles i ethanol og syrnes med ethanolisk hydrogenchlorid, hvorved der opnås 1-(isopropylamino)-3-[4-(methylsulfonyl)-m-tolyloxy]-2-propanol,hydrochlorid.

(c) En yderligere modifikation af metoden til fremstilling af 1-(isopropylamino)-3-[4-(methylsulfonyl)-m-tolyloxy]-2-propanol, hvor et epihalohydrinderivat med formlen VII indeholdende en hydrogenolyserbar blokerende gruppe anvendes er følgende: 1-[(N-benzyl)isopropylamino]-2,3-epoxypropan omsættes med 4-(methylsulfonyl)-m-cresolnatriumsalt i ethanol til fremstilling af 1-[(N-benzyl)isopropylamino]-3-[4-(methylsulfonyl)-m-tolyloxy]-2-propanol.

Reaktionsblandingen filtreres, gøres sur med ethanolisk hydrogenchlorid og den blokerende benzylgruppe fjernes ved katalytisk hydrogenering under anvendelse af palladium-på-trækul katalysator. Katalysatoren opsamles, og filtratet koncentrerer til tilvejebringelse af 1-(isopropylamino)-3-[4-(methylsulfonyl)-m-tolyloxy]-2-propanol,hydrochlorid.

Eksempel 2

Omsætning af chlorhydrinderivatet af 4-(methylsulfonyl)-m-cresol med tert-butylamin i overensstemmelse med fremgangsmåden i eksempel 1 (a) giver ved omkrystallisation fra acetonitril 1-(tert-butylamino)-3-[4-(methylsulfonyl)-m-tolyloxy]-2-propanol,hydrochlorid, smeltepunkt 175,0-176,0°C (størkner og smelter igen ved 197,0°C) (korrigeret).

Analyse beregnet for $C_{15}H_{25}NO_4S, HCl$: C, 51,20; H, 7,45; N, 3,98

Fundet: C, 50,99; H, 7,72; N, 4,20.

Kernemagnetisk resonans, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1,31 [s, 9H]; 2,59 [s, 3H]; 3,02 [m, 2H]; 3,11 [s, 3H]; 4,10 [m, 3H]; 6,97 [m, 2H]; 7,75 [d, 9,5 Hz, 1H]; 8,7 [bs, 2H].

Eksempel 3

Omsætning af chlorhydrinderivatet af 4-(methylsulfonyl)-m-cresol med cyclopropylamin i overensstemmelse med fremgangsmåden i eksempel 1 (a) giver 1-(cyclopropylamino)-3-[4-(methylsulfonyl)-m-tolyloxy]-2-propanol som den frie base. Den frie base omdannes til hydrochloridsaltet, smeltepunkt 144,5-147,5°C.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{21}NO_4, HCl$: C, 50,07; H, 6,60; N, 4,17.

Fundet: C, 50,23; H, 6,76; N, 4,02.

Eksempel 4

Omsætning af chlorhydrinderivatet af 2-(methylsulfonyl)phenol med isopropylamin i overensstemmelse med fremgangsmåden i eksempel 1 (a) giver 1-(isopropylamino)-3-[2-(methylsulfonyl)phenoxy]-2-propanol som den frie base. Den frie base omdannes til hydrochloridsaltet, smeltepunkt 187,5-189,5°C.

Analyse beregnet for $C_{13}H_{21}NO_4S, HCl$: C, 48,22; H, 6,85; N, 4,32.

Fundet: C, 48,19; H, 7,05; N, 4,37.

Eksempel 5

Omsætning af chlorhydrinderivatet af 4-(methylsulfonyl)-m-cresol med cyclopentylamin i overensstemmelse med fremgangsmåden i eksempel

1 (a) giver 1-(cyclopentylamino)-3-[4-(methylsulfonyl)-m-tolyloxy]-2-propanol,hydrochlorid, smeltepunkt 183,0-185,0°C. (korrigeret).

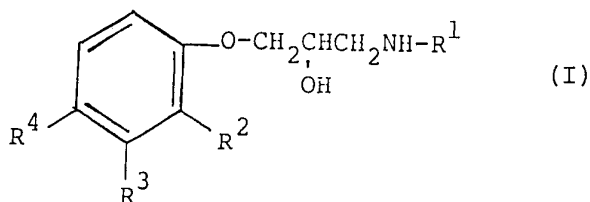
Analyse beregnet for $C_{16}H_{25}NO_4S, HCl$: C, 52,81; H, 7,20; N, 3,85.

Fundet: C, 53,04; H, 7,37; N, 3,69.

Kernemagnetisk resonans, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1,70 [m, 9H]; 2,58 [s, 3H]; 3,12 [s, 3H]; 3,15 [m, 3H]; 4,10 [m, 3H]; 5,84 [bs, 1H]; 6,94 [m, 2H]; 7,76 [d, 9,5 Hz, 1H]; 9,0 [bs, 2H].

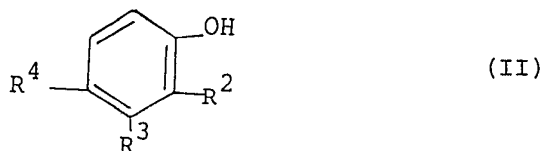
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af alkylsulfonylphenoxypropanolaminer med den almene formel I

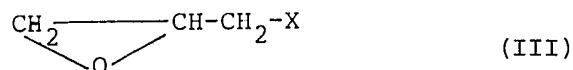


hvori R^1 betegner en forgrenet alkylgruppe med 3 eller 4 carbonatomer eller cycloalkyl med fra 3 til 6 carbonatomer, R^2 betegner hydrogen eller alkylsulfonyl med fra 1 til 4 carbonatomer, R^3 betegner hydrogen eller alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer, R^4 betegner hydrogen eller alkylsulfonyl med fra 1 til 4 carbonatomer under den forudsætning, at R^3 og R^4 begge er forskellige fra hydrogen, når R^2 er hydrogen, og at R^3 og R^4 begge er hydrogen, når R^2 er forskellig fra hydrogen, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man

(i) omsætter en phenol med formlen II



hvori R^2 , R^3 og R^4 har den ovenfor anførte betydning, med en forbindelse med formlen III



hvori X betegner halogen eller en gruppe med formelen



hvori R^1 har den ovenfor anførte betydning, og R^5 betegner en hydrogenolyserbar gruppe,

(ii) hvorefter man, når X betegner halogen, kondenserer reaktionsproduktet fra trin (i) med en amin med formelen (IV)



hvori R^1 har den ovenfor anførte betydning, eller når X betegner gruppen med formelen



hydrogenerer reaktionsproduktet fra trin (i) til fjernelse af den hydrogenolyserbare blokerende gruppe, og

(iii) om ønsket omsætter den frie baseform af forbindelsen med formelen I fremstillet i trin (ii) med en farmaceutisk acceptabel syre.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 1-(cyclopropylamino)-3-[4-(methylsulfonyl)-m-tolyloxy]-2-propanol eller hydrochloridsaltet deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man anvender de tilsvarende udgangsmaterialer, hvori R^1 er cyclopropyl, R^2 er hydrogen, R^3 er methyl og R^4 er methylsulfonyl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 1-(isopropylamino)-3-[2-(methylsulfonyl)phenoxy]-2-propanol eller hydrochloridsaltet deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man anvender de tilsvarende udgangsmaterialer, hvori R^1 er isopropyl, R^2 er methylsulfonyl og R^3 og R^4 er hydrogen.

Fremdragne publikationer:

DK patent nr. 117640

DE offentliggørelsesskrift nr. 2106209.