

X-4937-(P)

Verfahren zur Herstellung von Phenethanolaminen

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer Phenethanolamine, die außergewöhnlich starke inotrope Mittel sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Ein Teil der Grundlagenforschung hat sich in letzter Zeit sehr stark auf das Gebiet der β -Phenethylaminderivate konzentriert, von denen manche Catecholamine darstellen. Diese Verbindungen zeigen eine Vielfalt pharmakologischer Wirksamkeiten. So ist beispielsweise das in der Natur vorkommende Catecholamin Epinephrin ein starker symphatomimetischer Wirkstoff und ein sehr gutes herzanregendes Mittel. Dem Einsatz von Epinephrin zur Wiederherstellung von einer Herzfunktion in Fällen eines Herzstillstands sind jedoch Grenzen gesetzt, obwohl es eines der bisher bekannten stärksten vasopressiven Arzneimittel ist und den systolischen Blutdruck stark erhöht. Wie der Großteil der Arzneimittel aus dieser Klasse wird die Verwendung von Epinephrin, nämlich wegen seiner unerwünschten Nebeneffekte, beschränkt, zu denen Furchtzustände, Angstgefühle,

Tremor, Spannungszustände, klopfende Kopfschmerzen, erhöhter Blutdruck, Schwindelgefühle, Atmungsschwierigkeiten und Palpitation gehören, wobei Epinephrin zudem auch nur über eine kurze Wirkungsdauer verfügt.

Zu anderen Arzneimitteln, die dem Epinephrin sowohl in ihrer Struktur als auch in ihren physiologischen Eigenschaften ähnlich sind, gehören zwei weitere in der Natur vorkommende Catecholamine, nämlich Norepinephrin und Dopamin, und ferner auch ein synthetisches Arzneimittel, nämlich Isoproterenol. Diese sympathomimetischen Mittel werden gegenwärtig zur Wiederherstellung einer Kontraktivität bei einem Herzschock verwendet. Wie andere Arzneimittel aus dieser Klasse haben jedoch auch diese Mittel lebensgefährliche Nebenwirkungen, so daß ihre klinische Eignung stark eingeschränkt ist.

Von bestimmten Catecholaminen wurde in jüngerer Zeit gefunden, daß sie einen positiven inotropen Effekt auf den Herzmuskel ohne die nachteiligen Nebenwirkungen einer beträchtlichen Erhöhung der Herzgeschwindigkeit, einer Zerstörung des Herzrythmus und einer starken Erhöhung des Blutdruckes ausüben. US-PS 3 987 200 bezieht sich auf ein Verfahren zur Erhöhung der Herzkontraktionsfähigkeit unter Verwendung von Verbindungen, wie dl-3,4-Dihydroxy-N-/3-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-n-propyl/-β-phenethylamin-hydrochlorid, welches zur Zeit generell als Dobutamin bezeichnet wird. Dobutamin eignet sich gut zur Behandlung von Myocardinfarkt mit von durch Perfusionsstörungen verursachtem Herzversagen bei der Herzumgehungschirurgie und der Unfallchirurgie. Wie die meisten anderen Catecholderivate wird es jedoch

in biologischen Systemen durch die Wirkung von Catechol-O-methyltransferase rasch inaktiviert. Dobutamin und verwandte Arzneimittel sind somit auf die intravenöse Infusion bei Krankenhauspatienten beschränkt.

Es sind demnach zwar zahlreiche Verbindungen mit inotropen Eigenschaften bekannt, doch ist ihre Anwendung infolge ihrer nachteiligen Nebenwirkungen und ihrer raschen Inaktivierung in biologischen Systemen ernsten Beschränkungen unterworfen. In vielen Fällen kann die wirksame Behandlung von Herzversagen aufgrund einer Perfusionsstörung mit älteren Arzneimitteln, wie Digitalis und verwandten Herzglycosiden, erreicht werden. Die pharmakodynamische Wirksamkeit von Digitalis besteht in erster Linie in seiner Fähigkeit, die Myocardkontraktion zu verstärken. Digitalis wird daher in großem Umfang bei der Behandlung von Herzversagen verwendet. Trotz dieses verbreiteten Einsatzes von Digitalis und der ihm nahestehenden Glycoside gehören diese Stoffe jedoch nach wie vor zu den gefährlichsten Arzneimitteln. Alle digitalisartigen Präparate sind in höheren Dosen toxisch. Im Herzen kann sich die Digitalistoxizität letal auswirken, wobei die Giftigkeit von Digitalis hauptsächlich auf die kumulative Wirkung der über verhältnismäßig lange Zeiträume genommenen Aufrechterhaltungsdosen zurückzuführen ist oder von der Verabreichung einer großen Dosis bei der Behandlung schwerer Arrhythmien herrührt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die positive inotrope Aktivität einer speziellen Klasse von Phenethanolaminen nahezu ausschließlich bei einem optischen Isomer liegt, während andere unerwünschte biologische Effekte auf die

anderen optisch aktiven Isomeren zurückzuführen sind. Die Erfindung ermöglicht somit eine Behandlung von Zuständen einer erniedrigten Herzkontraktionsfähigkeit unter Einsatz optisch aktiver Phenethanolaminderivate, die positive inotrope Mittel darstellen, welche praktisch keine anderen biologischen Eigenschaften aufweisen.

Ziel der Erfindung:

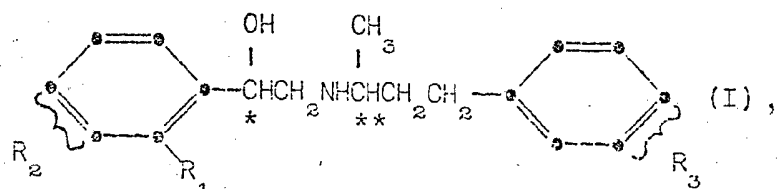
Aufgabe der Erfindung ist daher die Schaffung neuer Verbindungen, die positiv inotrope Mittel sind, jedoch nur geringe oder überhaupt keine unerwünschten Nebeneffekte hervorrufen. Weiter soll erfindungsgemäß ein Verfahren zur Behandlung von Herzversagen unter Einsatz von Verbindungen bereitgestellt werden, die direkt wirken, ihre Aktivität sofort entfalten und in biologischen Systemen nicht rasch inaktiviert werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen ergeben nur sehr selten Arrhythmien und verursachen keine Vasokonstriktion. Schließlich soll erfindungsgemäß eine brauchbare Alternative zur Therapie mit Digitalis geschaffen werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die Erfindung befaßt sich mit bestimmten Phenethanolaminderivaten, die sich besonders gut zur Behandlung von Zuständen einer verminderten Herzkontraktionsfähigkeit eignen, mit pharmazeutischen Formulierungen, die solche Phenethanolamine enthalten, und mit Verfahren zur Behandlung von Zuständen bei einer verminderten Herzkontraktionsfähigkeit, nämlich einer ungenügenden Pumpfunktion, sowie einem Verfahren zur physikalischen Konditionierung eines biologischen Systems.

Insbesondere betrifft die Erfindung optisch aktive positive inotrope Mittel in Form von Phenethanolaminen

der allgemeinen Formel (I)



worin

R₁ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

R₂ Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R₃ Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Methoxycarbonyl oder Acetoxy darstellt und

C und C jeweils asymmetrische Kohlenstoffatome mit
* **
der absoluten stereochemischen Konfiguration
R sind,

mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R_1 oder R_2 Wasserstoff ist,

und ihren pharmazeutisch unbedenklichen Salzen.

Erfindungsgemäß werden solche Verbindungen der obigen Formel bevorzugt, worin R_3 Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl oder Methoxycarbonyl bedeutet. Weiter werden erfindungsgemäß auch Verbindungen der obigen Formel bevorzugt, worin R_2 für Hydroxy steht und

R₃ Hydroxy, Aminocarbonyl oder Methoxycarbonyl ist.

Ganz besonders werden erfindungsgemäß Verbindungen der obigen Formel bevorzugt, bei denen

R₁ Wasserstoff ist,

R₂ Wasserstoff oder 4-Hydroxy bedeutet und

R₃ für 4-Hydroxy oder 4-Aminocarbonyl steht,

sowie die pharmazeutisch unbedenklichen Salze hiervon.

Zur Erfindung gehört weiter eine pharmazeutische Zusammensetzung aus wenigstens einem pharmazeutischen Verdünnungsmittel oder Träger und einem Wirkstoff, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie als Wirkstoff ein Phenethanolamin der allgemeinen Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz hiervon enthält. Besonders bevorzugt wird dabei eine Formulierung, die neben irgendeinem pharmazeutisch unbedenklichen Verdünnungs- oder Trägermittel R,R-N-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminchlorid als Wirkstoff enthält. Eine solche Formulierung eignet sich besonders für eine Verabreichung in einer bukkalen Dosierungsform oder für eine transdermale, orale oder rektale Verabfolgung.

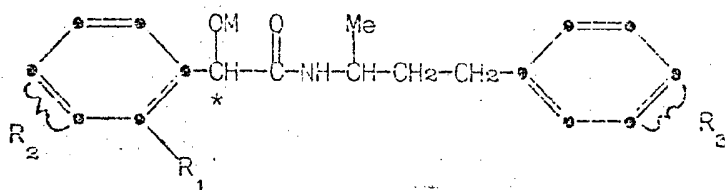
Weiter gehört zur Erfindung ein Verfahren zur Verbesserung der körperlichen Kondition eines biologischen Systems durch Verabreichung einer wirksamen Dosis eines Phenethanolamins der oben angeführten allgemeinen Formel I. Bei einem Lebewesen, das eine derartige

Konditionierung empfängt, können die günstigen Wirkungen körperlicher Übungen erwartet werden, wenn man eine wirksame Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht, wodurch die sonst erforderliche körperliche Anstrengung umgangen wird.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um Verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel (I). Solche Verbindungen werden zwar allgemeinen Phenethanolamine genannt, jedoch systematisch als Propylaminderivate bezeichnet, insbesondere als N-(2-Phenyl- oder Substituierte -phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(substituierte-phenyl)propylamine. Wie in der obigen Formel (I) angegeben, haben die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, die in der allgemeinen Formel durch C und C kenntlich gemacht sind. Die Erfindung bezieht
* **
sich auf die Herstellung solcher optisch aktiver Isomere der obigen allgemeinen Formel (I), bei der beide asymmetrischen Kohlenstoffatome die absolute stereochemische Konfiguration R haben. Eine erschöpfende Erörterung der absoluten stereochemischen Konfiguration und Nomenklatur geht aus Experientia, Band XII, Seiten 81 - 124 (1956) hervor. Die stereochemische Konfiguration der beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome in den erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen wird zum ersten Mal bei der Bezeichnung der Verbindungen angegeben, und dementsprechend ist die oben genannte Verbindung genauer als R,R-N-2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin zu bezeichnen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach mehreren, in der synthetischen organischen Chemie allgemein üblichen Verfahren und ausgehend von leicht erhältlichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden. Ein hierzu geeignetes Verfahren besteht in einer Kupplung eines optisch aktiven Mandelsäurederivats mit einem optisch aktiven 1-Methyl-3-(substituierten-phenyl)propylamin unter Bildung eines Amins, dessen nachfolgende Reduktion zu einem erfindungsgemäßen Phenethanolamin führt.

Eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung von Phenethanolaminen der allgemeinen Formel (I) besteht darin, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und M für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht, reduziert und von den dabei erhaltenen Verbindungen, bei denen M nicht für Wasserstoff steht, die Schutzgruppe hydrolytisch abspaltet.

Das als Zwischenprodukt erhaltene Amid läßt sich durch Umsetzen eines Phenylpropylamins mit einem hydroxygeschützten Mandelsäurehalogenid herstellen, oder es wird vorzugsweise durch direkte Kupplung unter Einsatz von in der Peptidchemie üblichen Kupplungsmitteln, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Carbonyldiimidazol, N-Ethyl-5-phenylisoxazolinium-3'-sulfonat und N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin, welches gewöhnlich

EEDQ bezeichnet wird, gebildet. Bei einer derartigen Kupplungsreaktion können gewünschtenfalls auch Beschleuniger verwendet werden, wie 1-Hydroxybenzotriazol. Im einzelnen vermischt man hierzu eine optisch aktive Mandelsäure, wie R-2-(3-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyessigsäure, mit etwa äquimolaren Mengen eines optisch aktiven Phenylpropylamins, wie R-1-Methyl-3-(3-fluorphenyl)-propylamin, und einem Kupplungsmittel, wie DCC oder EEDQ.

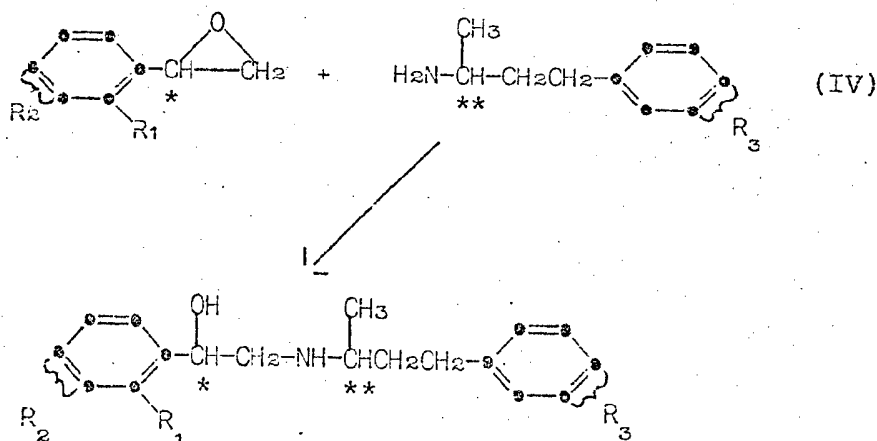
Die Kupplungsreaktion wird im allgemeinen in einem Lösungsmittel, wie Benzol, Dimethylformamid oder Dichlormethan, und bei Temperaturen von etwa -30 °C bis etwa 100 °C durchgeführt. Unter solchen Bedingungen ist die Reaktion in den meisten Fällen innerhalb von etwa 2 bis 48 Stunden vollständig abgelaufen. Das entstandene Amid wird einfach durch Filtrieren des Reaktionsgemisches und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels durch Verdampfen isoliert.

Das so hergestellte Amid wird dann zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) reduziert. Die Reduktion des Amids kann unter Verwendung bekannter Reduktionsmittel, wie Diboran, erreicht werden. So kann man hierzu beispielsweise ein Amid, wie R,R-N-2-(3-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-1-oxoethyl/-1-methyl-3-(3-fluorphenyl)-propylamin, mit einer äquimolaren oder überschüssigen Menge an Diboran in einem organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Diethylether oder Dichlormethan, umsetzen. Die Umsetzung wird normalerweise bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 60 °C durchgeführt und ist gewöhnlich innerhalb von etwa 6 bis 72 Stunden beendet. Im Reaktionsgemisch evtl. noch vorhandenes überschüssiges Diboran kann durch

Zusatz eines Alkohols, wie Methanol oder Ethanol, und einer Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, zersetzt werden. Das als Produkt erhaltene Amin läßt sich durch Entfernen des Lösungsmittels durch Verdampfen ohne weiteres gewinnen, wobei man das hierbei erhaltene Produkt dann gewünschtenfalls durch übliche Methoden weiter reinigen kann, beispielsweise durch Chromatographieren, Kristallisieren oder Salzbildung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) lassen sich auch nach einem anderen Verfahren herstellen, nämlich durch direkte Umsetzung eines Styroloxids, vorzugsweise eines optisch aktiven Styroloxids, mit einem optisch aktiven 1-Methyl-3-phenylpropylamin. Zu diesem Zweck setzt man beispielsweise ein Styroloxid, wie R-2-Fluorstyroloxid, mit etwa einer äquimolaren Menge einesamins, wie R-1-Methyl-3-(4-methylaminocarbonylphenyl)propylamin, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Ethanol, Dioxan, Toluol oder Dimethylformamid, um. Die Umsetzung wird allgemein bei Temperaturen zwischen etwa 50 und 120 °C durchgeführt und ist bei einem Arbeiten bei solchen Temperaturen gewöhnlich innerhalb von etwa 6 bis 10 Stunden beendet. Das hierbei anfallende Produkt, nämlich eine optisch aktive erfindungsgemäße Verbindung, läßt sich durch Entfernen des Lösungsmittels einfach isolieren und kann zur weiteren Reinigung gewünschtenfalls üblichen Methoden unterzogen werden, wie einer Chromatographie oder einer Kristallisation.

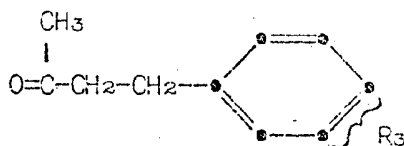
Die soeben beschriebene Umsetzung läuft formelmäßig wie folgt ab:



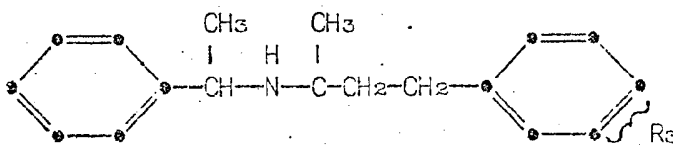
Hierin haben R_1 , R_2 und R_3 die oben genannten Bedeutungen.

Die optisch aktiven Amine der allgemeinen Formel (IV) sind neue Verbindungen und gehören ebenfalls zur Erfindung.

Diese Verbindungen können aus den entsprechenden Ketonen der allgemeinen Formel



hergestellt werden, indem man letztere mit (+)-alpha-Methylbenzylamin in Gegenwart einer Säure, wie p-Toluolsulfonsäure, zum entsprechenden R-N-(alpha-Methylbenzyl)-1-methyl-3-(R_3)phenyl)propylimin umsetzt. Durch Reduktion dieses Imins mit Raney-Nickel erhält man eine Verbindung der allgemeinen Formel



Das obige Amin wird dann in ein entsprechendes Salz überführt, beispielsweise durch Umsetzen mit HCl in das entsprechende Hydrochlorid, und das hierbei erhaltene Salz wird zur Reinigung wiederholt aus einem geeigneten organischen Lösungsmittel umkristallisiert. Im Anschluß daran läßt sich das hierbei entstandene optisch aktive R,R-N-(alpha-Methylbenzyl)-1-methyl-3-(R₃)-phenyl)propylaminiumsalz mit Palladium-auf-Kohle hydrieren, wodurch die alpha-Methylbenzylgruppe abgespalten wird und das Amin der allgemeinen Formel (IV) in Salzform entsteht.

Ein anderes Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer Phenethanolamine besteht darin, daß man ein optisch aktives R-1-Methyl-3-(substituiertes-phenyl)propylamin mit einem Benzoylmethylalkylierungsmittel, wie einem Benzoylmethylhalogenid, umsetzt. Durch eine solche Alkylierungsreaktion erhält man ein N-Benzoylmethyl-3-phenylpropylaminderivat. Durch übliche Reduktion dieser Verbindung, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, gelangt man zu einem erfindungsgemäßen Phenethanolamin. So erhält man beispielsweise durch herkömmliche Alkylierung einer Verbindung, wie R-1-Methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin, mit einem Alkylierungsmittel, wie 3-Hydroxybenzoylmethylbromid, das R-N-2-(3-Hydroxyphenyl)-2-oxoethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin. Die Reduktion der Oxo-gruppe dieser Verbindung, beispielsweise durch Umsetzen mit Natriumborhydrid oder durch katalytische Hydrierung, führt zu einem Gemisch aus R,R-N-2-(3-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin und dem entsprechenden optischen S,R-Isomer. Die hierbei erhaltenen Diastereomeren lassen sich durch übliche Methoden, beispielsweise durch Chromatographie, voneinander trennen. Wahlweise

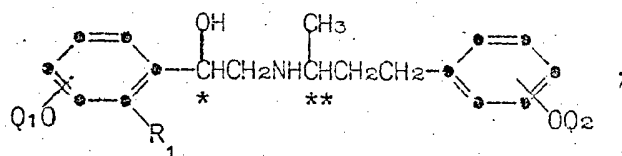
kann man das Gemisch dieser Diastereomeren auch direkt verwenden, da die S,R-Isomeren praktisch keine biologische Wirkung aufweisen.

Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche Phenethanolamine der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), bei denen einer oder beide Phenylringe eine Hydroxylgruppe enthält. Zur Herstellung solcher Phenethanolamine, die über eine oder mehrere phenolische Hydroxylgruppen verfügen, kann es zweckmäßig sein, diese Gruppen in Derivate zu überführen, um die Hydroxylgruppen während der chemischen Umsetzungen zu schützen und dadurch etwaige Störungen zu vermeiden, die durch freie phenolische Hydroxylgruppen verursacht werden. Phenolische Hydroxylgruppen können mit beliebigen üblicherweise verwendeten Hydroxylschutzgruppen geschützt werden. Die Verwendung solcher Gruppen wird im einzelnen von E. Haslam in Protective Groups In Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Kapitel 3, beschrieben. Zu Beispielen für üblicherweise verwendete Schutzgruppen gehören etherbildende Gruppen, wie Benzyl, Methyl, Methoxymethyl oder Trimethylsilyl, und esterbildende Gruppen, wie Acetat, Benzoat, 2,2,2-Trichloracetat oder Phenylsulfonat.

Zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Phenethanolamins, bei dem einer oder beide Substituenten R_2 und R_3 für Hydroxy stehen, bildet man in einer ersten Stufe zunächst ein hydroxygeschütztes Phenylpropylaminderivat. Zu diesem Zweck setzt man beispielsweise eine Verbindung, wie Methyl-2-(3-hydroxyphenyl)ethylketon, mit Benzylchlorid unter üblichen Alkylierungsbedingungen zu einem Methyl-2-(3-benzyloxyphenyl)ethylketon um. Durch anschließende Umsetzung dieses

Ketons mit Ammoniak erhält man ein Imin, dessen nachfolgende Reduktion zum entsprechenden Propylamin führt, nämlich zu 1-Methyl-3-(3-benzyloxyphenyl)propylamin. Durch anschließende Auftrennung dieses Amins in üblicher Weise gelangt man zum optisch aktiven R-Isomer. Das hierdurch erhaltene R-1-Methyl-3-(3-benzyloxyphenyl)propylamin wird dann mit einem optisch aktiven Mandelsäurederivat gekuppelt, wie R-2-(4-Benzyloxyphenyl-2-hydroxy)-essigsäure. Als Produkt dieser Kupplungsreaktion erhält man das entsprechende Amid, nämlich R,R-N-2-(4-Benzyl-oxyphenyl)-2-hydroxy-1-oxoethyl/-1-methyl-3-(3-benzyloxyphenyl)propylamin. Die nachfolgende Reduktion der Amidcarbonylgruppe unter Verwendung von Diboran oder einem ähnlichen Reduktionsmittel führt zu einem doppelt geschützten Phenethanolamin. Die daran vorhandenen beiden Benzylschutzgruppen lassen sich ohne weiteres entfernen, beispielsweise durch Hydrieren in Gegenwart von Raney-Nickel, wodurch man zu einem erfindungsgemäßen Phenethanolamin gelangt, nämlich zu R,R-N-2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(3-hydroxyphenyl)propylamin.

Eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht in einem Verfahren zur Herstellung von Phenethanolaminen der allgemeinen Formel (I), worin R_2 und/oder R_3 für Hydroxy stehen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man von einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



worin R_1 die oben angegebene Bedeutung hat und Q_1 sowie Q_2 gleiche oder verschiedene Hydroxyschutzgruppen sind,

oder einer der Substituenten Q_1 oder Q_2 Wasserstoff bedeutet, die Schutzgruppen abspaltet.

Die Art der hierzu geeigneten Schutzgruppen ist dem Fachmann bekannt. Im einzelnen wird auch hierzu wiederum auf das erwähnte Buch Protective Groups in Organic Chemistry verwiesen. Die Substituenten Q_1 und Q_2 bedeuten vorzugsweise Benzylgruppen, die sich durch übliche Hydrogenolyse abspalten lassen.

Die erfindungsgemäßen Phenethanolamine sind aufgrund ihrer Aminogruppe basischer Natur. Diese Verbindungen sind daher zur Salzbildung mit den verschiedensten anorganischen und organischen Säuren fähig. Im Rahmen der Erfindung liegt daher auch die Herstellung pharmazeutisch unbedenklicher Salze durch Umsetzen eines Phenethanolamins der oben angegebenen allgemeinen Formel (I) mit einer Säure. Unter pharmazeutisch unbedenklichen Salzen werden dabei solche Phenethanolaminsäureadditionssalze verstanden, die bei Einsatz in einem biologischen System keine unerwünschten Nebeneffekte hervorrufen, welche auf die zur Salzbildung verwendete jeweilige Säure zurückzuführen wären. Die Identität der im einzelnen zur Salzbildung eingesetzten Säure ist zwar nicht von ausschlaggebender Bedeutung, doch muß das unter Verwendung dieser Säure gebildete Salz pharmazeutisch unbedenklich sein. Zu im Rahmen der Erfindung üblicherweise zur Salzbildung eingesetzten Säuren gehören Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Perchlorsäure oder Salpetersäure. Zu üblicherweise verwendeten organischen Säuren gehören u.a. Essigsäure, Buttersäure, Citronensäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure.

Wie die meisten Aminsalze sind auch die erfindungsgemäß erhältlichen pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalze charakteristische hochkristalline Feststoffe, so daß sie sich durch Umkristallisieren aus üblichen Lösungsmitteln, wie Ethanol, Methanol, Aceton oder Wasser, leicht reinigen lassen. Wie weiter unten noch näher ausgeführt, werden die erfindungsgemäßen Phenethanolaminsalze den freien Aminbasen als Medikamente häufig vorgezogen, da sie sich leicht in oral oder parenteral verabreichbare Formulierungen einarbeiten lassen. Wie ohne weiteres ersichtlich, läßt sich ein Phenethanolaminsäureadditionssalz ohne weiteres durch Umsetzung mit einer Base, wie wäßrigem Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriumcarbonat, in das entsprechende freie Amin überführen.

Beispiele für erfindungsgemäße Phenethanolamine sind folgende Verbindungen:

R,R-N-2-(3-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin,

R,R-N-2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(3-hydroxyphenyl)propylamin,

R,R-N-2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(3-methoxycarbonylphenyl)propylamin,

R,R-N-2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin,

R,R-N-2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin,

R,R-N-2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin,

R,R-N-/2-(3-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-
(3-methoxycarbonylphenyl)propylamin,

R,R-N-/2-Phenyl-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-methyl-
3-(4-methylaminocarbonylphenyl)propylamin,

R,R-N-/2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-
(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin,

R,R-N-/2-(3-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-
(4-fluorphenyl)propylamin,

R,R-N-/2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-
(4-aminocarbonylphenyl)propylamin,

R,R-N-/2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-
3-(4-methylaminocarbonylphenyl)propylamin,

R,R-N-/2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-
(4-hydroxyphenyl)propylaminiumbromid,

R,R-N-/2-Phenyl-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-amino-
carbonylphenyl)propylaminiumacetat,

R,R-N-/2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-
(4-aminocarbonylphenyl)propylaminiumchlorid,

R,R-N-/2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-
(3-hydroxyphenyl)propylaminiumoxolat,

R,R-N-/2-(3-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-
(4-methoxycarbonylphenyl)propylaminiumphosphat,

R,R-N-/2-(3-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-
3-(4-methylaminocarbonylphenyl)propylaminiumbenzoat,

R,R-N-/2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-phenylpropylaminium-p-toluolsulfonat,

R,R-N-/2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylaminiumphosphat,

R,R-N-/2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-propylaminiumnaphthalinsulfonat,

R,R-N-/2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminium-isobutyrat,

R,R-N-/2-(3-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylaminiumpicrat,

R,R-N-(2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylaminiumbromid,

R,R-N-(2-(3-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-fluorphenyl)propylaminium-p-bromphenylsulfonat.

Zur Erfindung gehören weiter ein Verfahren zur Behandlung von Zuständen einer verminderten Herzkontraktionsfähigkeit, ein Verfahren zur Verbesserung der körperlichen Kondition eines biologischen Systems und pharmazeutische Formulierungen aus einem erfindungsgemäßen Phenethanolamin der allgemeinen Formel (I) in Kombination mit einem geeigneten Träger oder Verdünnungsmittel. Die erfindungsgemäßen Phenethanolamine sind einzigartig wirksam, da sie zu einer Erhöhung der Pumpkraft des Herzens führen, ohne daß sie hierbei die nachteiligen Wirkungen ergeben, die den herkömmlichen bekannten Herzmitteln zueigen sind. Die erfindungsgemäßen Phenethanolamine ergeben somit eine Erhöhung der Herzkontraktionsfähigkeit, ohne daß sie gleichzeitig zu einem starken Abfall des Blutdrucks oder einer wesentlichen Veränderung der Herzgeschwindigkeit führen. Die erfindungsgemäßen Phenethanolamine verfügen

insofern auch noch über andere pharmakologisch interessante Eigenschaften, da sie ihre Wirkung sofort entfalten, direkt wirksam sind, keine Vasokonstriktion hervorrufen, das Zentralnervensystem nur gering oder überhaupt nicht beeinflussen und über ein nur geringes Risiko für eventuell auftretende Arrhythmien verfügen.

Wegen ihrer hervorragenden biologischen Wirkungen können die erfindungsgemäßen Phenethanolamine auch zur Verbesserung der körperlichen Kondition eines Lebewesens verwendet werden. Eine solche Verbesserung der körperlichen Kondition ist gleichbedeutend mit einer Erhöhung der oxidativen Kapazität von Skelettmuskel. Es ist nunmehr in weitem Umfang anerkannt, daß körperliches Training gut ist für Leute mit auf Verschlüßerscheinungen der Peripherarterien oder der Coronaarterien beruhenden Erkrankungen. Das Ergebnis derartiger körperlicher Übungen besteht darin, daß sich der Skelettmuskel in einer Weise anpaßt, daß er verfügbaren Blutstrom besser zu verwerten vermag. Physiologisch betrachtet verursacht ein physikalisches Training eine Erhöhung von Anzahl und/oder Größe von Mitochondrien, wodurch die Fähigkeit von Skelettmuskel zur Sauerstoffverwertung gefördert wird. Dies wiederum versetzt den Muskel in die Lage, mehr Arbeit mit der gleichen oder einer geringeren Menge Blutstrom zu verrichten. Deshalb wird dann eine Beschränkung des Blutstroms, die durch eine erkrankte, den Skelettmuskel versorgende Arterie verursacht wird, ein geringeres Hindernis. Braucht der Skelettmuskel weniger Blutstrom, dann werden darüber hinaus die Anforderungen, die dem Herzen gestellt werden, vermindert, so daß der Bedarf des Herzens an Blutstrom gleichfalls herabgesetzt wird. Außerdem wird eine Beschränkung des Blutstroms, der durch abstruktive Coronaarterien-erkrankung im Herz verursacht wird, ein geringeres Hindernis.

Eine weitere mit körperlichem Training verbundene günstige Wirkung ist ein Sinken der Herzgeschwindigkeit. Die Herzgeschwindigkeit bestimmt die Anzahl der einzelnen Blutdruckentwicklungen des Herzens in der Minute, und eine Abnahme der Herzgeschwindigkeit erniedrigt natürlich den erforderlichen Herzblutstrom. Überraschenderweise verursachen die erfindungsgemäßen Phenethanolamine die gleichen Wirkungen, die in Verbindung mit körperlichem Training zu beobachten sind, nämlich eine erhöhte oxidative Kapazität von Skelettmuskel, verminderte Anforderungen an den Herzblutstrom und eine signifikante Verminderung der Herzgeschwindigkeit sowohl im Ruhezustand als auch während körperlicher Tätigkeit, wie Gehen oder Laufen. Die erfindungsgemäßen Phenethanolamine stellen somit einen beträchtlichen technischen Fortschritt dar, da viele Leute, die physikalisches Training brauchen, in den meisten Fällen zum Üben nicht in der Lage sind, weil sie körperlich behindert sind oder an Arthritis, peripheren Vaskulärerkrankungen oder bereits vorhandenen Herzkrankheiten leiden, so daß Übungen Symptome von Herzversagen hervorrufen oder verschlimmern können. Durch Dauerbehandlung mit einem erfindungsgemäßen Phenethanolamin lassen sich nun auch die Wirkungen von körperlichem Konditionieren ohne tatsächliche körperliche Übung erzielen.

Die erfindungsgemäßen Phenethanolamine werden zur Erhöhung der Herzkontraktionsfähigkeit in wirksamen Dosen an Lebewesen verabreicht, die an durch verminderte Herzkontraktionsfähigkeit oder ungenügende Ventrikularfunktion oder ungenügende Pumpfunktion verursachten Herzfehlern leiden oder von denen angenommen werden muß, daß sie infolge ungenügender Herzpumpfunktion zu einem Herzversagen neigen. Die Verbindungen können für eine zweckmäßige orale, topische, rektale oder parenterale

Verabreichung zubereitet werden und werden in den meisten Fällen in Form nichttoxischer pharmazeutisch unbedenklicher Säureadditionssalze verabreicht. Die jeweilige Verabreichungsart richtet sich nach dem jeweils zu behandelnden Zustand und Lebewesen. In Fällen ernsten Herzversagens infolge akut verminderter Herzkontraktionsfähigkeit kann es zweckmäßig sein, ein erfindungsgemäßes Phenethanolamin intravenös zu verabfolgen, bis die Pumpfunktion verbessert ist, wonach der Zustand des Patienten durch intramuskuläre oder orale Verabreichung aufrechterhalten werden kann. Außerdem lassen sich die erfindungsgemäßen Phenethanolamine für ihre Verabreichung zu Mund- oder Wangenplomben in Form von Sublingualkörpern, zu Rektalsuppositorien, zu dosierten Aerosolen und zu dermal anwendbaren Formulierungen verarbeiten. Die zuletzt genannten Verabreichungsformen und Verabreichungsmöglichkeiten eignen sich besonders gut für eine prophylaktische Behandlung einer ungenügenden Ventrikularfunktion, für die sich die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr gut eignen.

Für die intravenöse Verabreichung der erfindungsgemäß erhältlichen Wirkstoffe wird ein optisch aktives Phenethanolamin der oben angegebenen allgemeinen Formel (I) in einer Geschwindigkeit von etwa 0,01 bis 10 Mikrogramm pro Kilogramm und Minute verabreicht, bis die Kontraktionskraft des Herzmuskels wieder hergestellt ist. Die Infusion mit solcher Geschwindigkeit wird fortgesetzt, bis das Lebewesen Anzeichen der Erleichterung erkennen läßt, wonach die Infusionsgeschwindigkeit herabgesetzt werden kann, beispielsweise auf eine Geschwindigkeit von etwa 0,01 bis 10 Mikrogramm pro Kilogramm und pro 10 Minuten oder auf eine dem jeweiligen Bedarf entsprechende andere Geschwindigkeit.

Die Erhaltungstherapie kann, falls erwünscht, durch intramuskuläre Injektion eines erfindungsgemäßen

Phenethanolamins in einer Menge von etwa 5 bis 90 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht in zeitlichen Abständen von etwa ein- bis viermal täglich oder entsprechend der Schwere des zu behandelnden Herzzustands und der vom Patienten gezeigten Toleranz durchgeführt werden. Die Erhaltungstherapie läßt sich in einfacher Weise auch durch orale Verabreichung von Kapseln durchführen, die solche Mengen eines erfindungsgemäßen Phenethanolamins enthalten, daß sich eine wirksame Dosis von etwa 5 bis 90 mcg/kg Körpergewicht ergibt. Da die Säureadditionssalze der Phenethanolaminbasen der obigen allgemeinen Formel (I) über eine hohe Löslichkeit in Wasser verfügen, ist die Durchführung einer oralen Verabreichung bevorzugt, wobei Formulierungen verwendet werden, die ein erfindungsgemäßes Phenethanolamin in Form eines pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzes enthalten. Bei einer besonders bevorzugten Art der Behandlung mit einem erfindungsgemäßen Wirkstoff wird eine zur Erhöhung der Pumpkraft des Herzmuskels wirksame Dosis von R,R-N-2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin-hydrochlorid verabfolgt. Diese Verbindung läßt sich in idealer Weise oral, sublingual, rektal oder dermal in Dosen von etwa 5 bis 150 mcg/kg an ein an einem Herzfehler leidendes Lebewesen oder prophylaktisch an ein Lebewesen verabfolgen, von dem anzunehmen ist, daß es bei ihm infolge ungenügender Herzpumpfunktion zu einem Herzversagen kommen kann.

Wie bereits erwähnt, lassen sich die erfindungsgemäßen Phenethanolamine auch zur körperlichen Konditionierung von Lebewesen einsetzen, wozu man jeweils eine wirksame Dosis eines solchen Phenethanolamins verabreicht. Hierdurch werden physiologische Wirkungen einer körperlichen Übung bei entsprechenden Patienten hervorgerufen, die eine derartige Konditionierung durch tatsächliches

Training entweder nicht erreichen können oder dazu nicht willens sind. Zur Erzielung einer solchen Wirkung verabfolgt man das jeweilige erfindungsgemäße Phenethanolamin dem entsprechenden Patienten in einer Dosis von etwa 5 bis 200 mcg/kg. Vorzugsweise wird die Verbindung zu Anfang in einer verhältnismäßig niedrigen Dosis, beispielsweise in einer Dosis von etwa 5 bis 10 mcg/kg, ein- oder zweimal täglich, über eine Zeitdauer von ein oder zwei Wochen verabfolgt. Die wirksame Dosis wird dann auf eine Dosis von etwa 10 bis 20 mcg/kg einmal oder zweimal pro Tag während ein oder zwei Wochen erhöht. Anschließend wird die Arzneimitteldosis erneut nach gleichmäßigen Zeitabständen angehoben, bis der höchstmögliche Grad an körperlicher Konditionierung ohne nachteilige Erhöhung der Herzgeschwindigkeit eingetreten ist. Ein derartiger Dosierungsaufbau kann beispielsweise durch Verabreichung wirksamer Mengen einer Verbindung, wie R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylaminium-bromid, durchgeführt werden. Die Verabreichung erfolgt vorzugsweise oral mit einer Anfangsdosis von etwa 10 mcg/kg. Stattdessen läßt sich der jeweilige Wirkstoff auch in Form einer Salbe in einer Anfangsdosis von etwa 1,0 bis 20 mg/kg verabfolgen. Unabhängig von dem jeweiligen Verabreichungsweg wird die Dosierung allmählich erhöht, bis sich der gewünschte Grad an Konditionierung des biologischen Systems eingestellt hat. Beispielsweise kann die orale Verabfolgung von R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylaminium-bromid eine obere Grenze von etwa 60 bis 90 mcg/kg ein- oder zweimal je Tag erreichen. Eine derartige Dosierung wird entsprechend dem Bedarf zur Aufrechterhaltung ihrer gewünschten Wirkungen der körperlichen Konditionierung fortgesetzt. Diese Erhaltungstherapie kann durch Verabreichung des Arzneimittels in einer Menge von etwa 60 bis 90 mcg/kg ein- bis viermal pro Woche, je nach Bedarf, erreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Phenethanolamine können nach beliebigen üblicherweise angewandten Methoden zu Formulierungen verarbeitet werden, die sich in einfacher Weise oral, intravenös, intramuskulär, dermal, sublingual, rektal oder über Aerosole oder Bukkalkissen verabreichen lassen. Ein erfindungsgemäßes Phenethanolamin kann in Form der freien Base oder eines entsprechenden Säureadditionssalzes mit üblicherweise verwendeten Verdünnungsmitteln und Trägern vermischt werden, wie Stärkepulver, Saccharose, Dextrose, Cellulosefaser, Sorbit, Mannit, Propylenglykol, flüssigem Paraffin, Calciumsilicat, Siliciumdioxid, Polyvinylpyrrolidon, Kakaobutter, Methylcellulose, Methylhydroxybenzoat, Ethyllactat oder Sorbitantrioleat. Derartige Formulierungen können mehr als nur einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und ferner auch die pharmakologisch weniger inotrop wirksamen Isomeren enthalten, wie die S,R-Isomeren. Gewöhnlich enthalten derartige Formulierungen etwa 0,1 bis 10 Gewichtsprozent Wirkstoff. Die entsprechend formulierten Phenethanolamine können mittels eines unverdaulichen Trägers in Form von Kapseln, Kissen, Oblaten oder Mund- oder Wangenplomben verkapselt werden, wodurch sie sich gut zur oralen Verabreichung eignen. Die Formulierungen können aber auch zu Tabletten in Dosierungseinheitsform verpreßt werden. Für eine intravenöse Verabreichung werden die formulierten Phenethanolamine am besten in einem Lösungsmittel gelöst, wie isotonischer Salzlösung oder Glucose oder sterilem Wasser.

Die erfindungsgemäßen Phenethanolamine sind auf ihre inotrope Wirkungsstärke an anästhesierten Hunden

sowie an bei Bewußtsein befindlichen Hunden mit implantierten Cardiovasculärüberträgern geprüft worden. Hierbei werden Herzgeschwindigkeit, Herzleistung, systolischer Druck und das Derivat des linken Ventrikulardrucks, das den Index der Herzkontraktionsfähigkeit darstellt, bestimmt. Die erfindungsgemäßen Phenethanolamine erweisen sich dabei als stark inotrop, sind bei unmittelbarem Einsatz direkt wirksam und verfügen über eine angemessene Wirkungsdauer, wobei sie keine alpha-Rezeptorwirksamkeit zeigen. Wie bereits oben erwähnt, gehören zur Erfindung die optisch aktiven R,R-Phenethanolamine der allgemeinen Formel (I), da die R,S-Isomeren praktisch nicht inotrop wirksam sind. Die R,S-Isomeren sind jedoch insofern wirksam, da sie bei unter Fettsucht leidenden Tieren zu einem Abbau an Adipogewebe führen, ohne daß hierdurch das Herz beeinflusst wird, so daß sich diese Verbindungen als Arzneimittel gegen Fettsucht einsetzen lassen. Die einzigartige und unerwartete Aufteilung der pharmakologischen Wirksamkeit zwischen den erfindungsgemäßen R,R-Phenethanolaminen und den entsprechenden R,S-Isomeren geht aus der folgenden Tabelle I hervor.

T a b e l l e I

Stärke der Wirkung auf das Kontrak- tions- vermögen (mcg/kg)	Wirkstoff		Erhöhung der Herzge- schwindigkeit (Schläge/min)	Änderung des Blutdrucks (mm/Hg)
	ED 50			
	0,32	R,R-N-2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl-/- 1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin	15	-5
	11	R,S-N-2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl-/- 1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin	15	-2
	6	R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl- 3-(4-hydroxyphenyl)propylamin	15	-13
	350	R,S-N-2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl- 3-(4-hydroxyphenyl)propylamin	18	-20
	7	R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3- (4-aminocarbonylphenyl)propylamin	15	+3
	1984 ¹ (ED _{max})	R,S-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3- (4-aminocarbonylphenyl)propylamin	24 (ED _{max})	-30 (ED _{max})

¹ED_{max} bedeutet, daß sich eine 50-prozentige Erhöhung der Kontraktionskraft nicht erreichen läßt. Die bei der angegebenen Dosis maximal erreichbare Erhöhung beträgt etwa 45 %.

Die erfindungsgemäßen Phenethanolamine werden ferner auch bezüglich ihrer Eignung als Mittel zur körperlichen Konditionierung untersucht. Zu diesem Zweck implantiert man einer Gruppe aus zehn Hunden in die linke Herzkammer Miniaturdrucküberträger, so daß sich Messungen bezüglich Herzgeschwindigkeit, Systolendruck und Derivat des linken Ventrikulardrucks, das den Index der Herzkontraktionsfähigkeit darstellt, durchführen lassen. Die Hunde werden durch ein entsprechendes Training dazu gebracht, daß sie auf einer Tretmühle gehen. Fünf willkürlich ausgewählte Hunde erhalten ein erfindungsgemäßes Phenethanolamin, beispielsweise R,R-N-2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-propylaminium-chlorid. Die Versuchstiere erhalten während der ersten Woche des Versuchs mit Kochsalz gefüllte Kapseln. Während der zweiten und der dritten Versuchswoche gibt man den Hunden oral den jeweils zu untersuchenden Wirkstoff in einer Dosis von 10 mcg/kg zweimal täglich. Ende der vierten Versuchswoche erhöht man die Wirkstoffdosis auf 40 mcg/kg zweimal täglich, worauf man die Wirkstoffdosis dann während der fünften bis elften Woche auf 60 mcg/kg zweimal täglich anhebt. Die anderen fünf Hunde erhalten während der gesamten Versuchsdauer lediglich mit Kochsalz gefüllte Kapseln. Einmal wöchentlich wird die Reaktion der Tiere bezüglich der Übung auf der Tretmühle untersucht. Zur Ermittlung entsprechender Ruhewerte läßt man die Hunde auf der Tretmühle liegen, bevor man diese anstellt. Die Tretmühle wird dann mit einer Geschwindigkeit von 3,5 km/h betrieben, wobei man die Hunde bei dieser Geschwindigkeit zuerst ohne Steigung 5 Minuten und anschließend unter einer Steigung von 20 % ebenfalls 5 Minuten gehen läßt. Während der elften Versuchswoche läßt man die Hunde unter einer Steigung von 40 % gehen, so daß sie derart stark angestrengt werden, daß es hierdurch zu einer Erhöhung von Milchsäure und Catechoaminen im Plasma kommt. Vor jeder Übung und innerhalb von 2 Minuten nach Beendigung der einzelnen Übungen entnimmt man aus der Jugularvene entsprechende Blutproben.

Nach mehreren Wochen werden die Hunde anästhesiert, wobei man ihre Ventrikularfunktion sowie den Blutstrom im Skelettmuskel mißt und den Enzymgehalt bestimmt. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse zeigen, daß sich während der Versuchsdauer bei den lediglich mit Placebo behandelten Hunden keine wesentliche Veränderung der Herzgeschwindigkeit ergibt, während bei den unter Verwendung eines erfindungsgemäßen Phenethanolamins konditionierten Hunden die Herzgeschwindigkeit sowohl im Ruhezustand als auch im Übungszustand stark erniedrigt ist. Weiter ist auch der Blutstrom im Skelettmuskel stark herabgesetzt, da die Sauerstoffverwertung des Muskels beachtlich erhöht ist, was sich durch eine stark verbesserte Aktivität an Bernsteinsäuredehydrogenase äußert. Ein weiterer Beweis für die Wirksamkeit der vorliegenden Verbindungen als Konditionierungsmittel ergibt sich durch Messen der zirkulierenden Milchsäure und des Norepinephrins. Während der Übungen auf der Tretmühle sind die Konzentrationen an Milchsäure und Norepinephrin im Blut der mit einem erfindungsgemäßen Phenethanolamin konditionierten Hunde wesentlich niedriger als im Blut derjenigen Hunde, die lediglich Placebo erhalten haben. Die bei diesen Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle II hervor.

Die erfindungsgemäßen Phenethanolamine ergeben in einem biologischen System somit den gleichen Effekt, wie er sich durch eine körperliche Betätigung erreichen läßt, so daß sie sich zur körperlichen Konditionierung von Lebewesen verwenden lassen, die zu einer körperlichen Betätigung nicht in der Lage oder nicht willens sind. Weiter lassen sich diese Verbindungen natürlich auch zu einer zusätzlichen körperlichen Konditionierung von Lebewesen einsetzen, die sich körperlich betätigen. Zur Erzielung besonders günstiger Ergebnisse verabreicht man ein reines erfindungsgemäßes R,R'-Isomer einem entsprechenden Patienten, der körperlich konditioniert werden möchte, zweckmäßigerweise in Dosen von etwa 5 bis 90 mcg/kg ein- bis viermal täglich. Aus wirtschaftlichen Gründen kann hierbei der Einsatz aller vier möglichen optischen Isomeren in Form eines Gemisches zur Konditionierung von Tieren verwendet werden, wie Jagdhunden und Pferden.

T a b e l l e II

	Milchsäuregehalt im Blut (mg %)		Norepinephringehalt im Plasma (Picogramm/ml)	
	im Ruhe- zustand	während der Übungen	im Ruhe- zustand	während der Übungen
p < 0,01				
Mit R,R-N-/2-(4-Hydroxy- phenyl)-2-hydroxyethyl/- 1-methyl-3-(4-hydroxy- phenyl)propylaminium- chlorid behandelte Hunde	5,2	6,3	235	200
Mit Placebo behandelte Hunde	6	10	270	380

p < 0,05

T a b e l l e II (Fortsetzung)

	Blutstrom im Skelettmuskel (ml/Min./100 g)	Bernsteinsäuredehydro- genaseaktivität (μ M/mgP/Min.)	Herzgeschwindigkeit (Schläge/Min.) im Ruhe- im Gehen bei zustand 20° Steigung
	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01
Mit R,R-N-2-(4-Hydroxyphenyl)- 2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4- hydroxyphenyl)propylaminium- chlorid behandelte Hunde	2,5	3,3	55 150
Mit Placebo behandelte Hunde	3,5	2	85 170

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird anhand der folgenden Herstellungen und Beispiele weiter erläutert.

Herstellung 1

dl-4-(Benzyloxy)mandelsäure

Eine Lösung von 5,0 g dl-4-Hydroxymandelsäure, 11,0 g Benzylchlorid und 10,0 g Kaliumcarbonat in 50 ml Methanol wird unter Rühren 20 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 50 ml Wasser verdünnt. Die wäßrige Lösung wird zweimal mit jeweils 50 ml Benzol gewaschen und dann mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die wäßrige saure Lösung wird dreimal mit jeweils 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Wasser sowie mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und dann getrocknet. Durch anschließendes Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck gelangt man zu 5,7 g eines Feststoffs, der nach Umkristallisieren aus 300 ml Toluol zu 5,33 g dl-4-(Benzyloxy)mandelsäure führt. Schmelzpunkt 153 bis 155 °C.

Analyse für $C_{15}H_{14}O_4$:

berechnet: C 69,76; H 5,46;

gefunden: C 69,96; H 5,33.

Herstellung 2

Auftrennung von dl-4-(Benzyloxy)mandelsäure unter Bildung von R(-)-4-(Benzyloxy)mandelsäure

Eine Lösung von 185,6 g dl-4-(Benzyloxy)mandelsäure in 2500 ml Ethylacetat wird unter Rühren bei 80 °C in einem Guß mit 43,6 g R(+)-alpha-Methylbenzylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, worauf man den ausgefallenen Feststoff abfiltriert und mit frischem Ethylacetat wäscht. Durch anschließendes zweimaliges Umkristallisieren dieses Feststoffes aus einer Lösung von 90 % Ethanol in Wasser gelangt man zu 91,4 g R(+)-alpha-Methylbenzylaminsalz von R(-)-4-(Benzyloxy)mandelsäure. Schmelzpunkt 208,5 bis 209,5 °C. $[\alpha]_D = -38,6^\circ$, $[\alpha]_{365} = -155,3^\circ$ (MeOH).

Analyse für $C_{23}H_{25}NO_4$:

berechnet: C 72,80; H 6,64; N 3,69;

gefunden: C 72,95; H 6,83; N 3,95.

Eine Suspension von 91,4 g des oben erhaltenen Salzes in 2000 ml Ethylacetat wird unter Rühren mit 150 ml 10-prozentiger wäßriger Chlorwasserstoffsäurelösung versetzt. Die wäßrige saure Lösung wird abgetrennt, worauf man die organische Schicht mit Wasser wäscht und trocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck gelangt man zu 54,5 g R(-)-4-(Benzyloxy)mandelsäure, nämlich zu R(-)-2-(4-Benzyloxyphenyl)-2-hydroxyessigsäure. Schmelzpunkt 155 bis 161 °C. $[\alpha]_D = -102,2^\circ$; $[\alpha]_{365} = -410,6^\circ$ (MeOH).

Analyse für $C_{15}H_{14}O_4$:

berechnet: C 69,76; H 5,46;

gefunden: C 69,67; H 5,41.

Herstellung 3

dl- 1-Methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin

Eine Lösung von 40,0 g Methyl-2-(4-benzyloxyphenyl)ethylketon (hergestellt durch Benzylierung des entsprechenden 4-Hydroxyphenylderivats) und 160 ml wasserfreiem Ammoniak in 300 ml Ethanol wird unter Rühren 2 Stunden auf 75 °C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur gibt man in einem Guß 4,0 g Raney-Nickel zu und rührt das Reaktionsgemisch dann bei 25 °C 12 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre von 21 bar weiter. Das Reaktionsgemisch wird hierauf filtriert und das Filtrat durch Verdampfen des Lösungsmittel unter verringertem Druck zu einem Öl eingengt. Das Öl wird in 120 ml 3-normaler Chlorwasserstoffsäure gelöst, und aus dieser Lösung fällt dann ein Hydrochloridsalz aus. Das entstandene Salz wird abfiltriert und aus Methanol sowie Toluol umkristallisiert, wodurch man zu 36,2 g dl-1-Methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylaminium-chlorid gelangt. Schmelzpunkt 195 bis 197,5 °C.

Herstellung 4

R-1-Methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin

Eine Lösung von 1,83 g R-1-Methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylaminium-chlorid, Schmelzpunkt 176 bis 178 °C, erhalten aus der entsprechenden freien Base durch Behandlung mit Chlorwasserstoffsäure, in Ethanol wird mit 0,5 g 5-prozentigem Palladium-auf-Kohle hydriert. Nach Entfernen des Katalysators sowie des Lösungsmittels gelangt man zu 1,21 g festem Produkt. Die Umkristallisierung dieses Produkts aus Acetonitril und Ethanol führt zu 0,82 g R-1-Methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminium-chlorid. Schmelzpunkt 204 bis 206,5 °C. $[\alpha]_D^{20} = +8,1^\circ$ (MeOH).

Analyse für $C_{10}H_{16}ClNO$:

berechnet: C 59,55; H 8,00; N 6,94;

gefunden: C 59,56; H 7,88; N 7,13.

Herstellung 5

Auftrennung von
dl-1-Methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin unter Bildung von
R-(-)-1-Methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin

Eine Lösung von 629,3 g dl-1-Methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)-propylaminium-chlorid wird durch Umsetzen mit 95 g Natriumhydroxid in 400 ml Wasser in das freie Amin überführt. Das freie Amin wird in 2000 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung mit 328 g D-(-)-Mandelsäure in 1000 ml Methanol versetzt. Hierdurch fällt das Mandelsäuresalz des freien Amins aus der Lösung aus, durch dessen dreimalige Umkristallisation aus Methanol man zu 322 g des R-Mandelsäuresalzes von R-1-Methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin gelangt. Schmelzpunkt 166 bis 167 °C. $[\alpha]_D = -30^\circ$, $[\alpha]_{365} = -119^\circ$ (MeOH).

Das in obiger Weise erhaltene Salz wird durch Umsetzen mit wäßrigem Natriumhydroxid in die freie Base R-1-Methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin überführt.

Herstellung 6

R-1-Methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylaminiumchlorid

Von 280 g einer 50-prozentigen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl entfernt man durch mehrmaliges Waschen mit Hexan das Öl. Das Hexan wird in 1,5 l Dimethylformamid gegeben und das Gemisch unter Kühlen in einem Eis-Bad gerührt, während man langsam 950 g Ethylacetoacetat zusetzt. Nach Reaktion

des Natriumhydrids versetzt man das Ganze mit einer Lösung von 314 g alpha-Brom-p-tolusäure in 500 ml Dimethylformamid. Das Eisbad wird entfernt, worauf man das Gemisch noch 18 Stunden bei 25 °C rührt, in mit 3-normaler Chlorwasserstoffsäure angesäuertes Wasser gießt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit Wasser sowie Kochsalzlösung gewaschen und anschließend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels sowie des überschüssigen Ethylacetoacetats unter verringertem Druck gelangt man zu 500 g eines Öls.

Das obige rohe Öl wird mit 1,2 l Eisessig, 140 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und 750 ml Wasser vereinigt, worauf man das Ganze 3,5 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt, worauf man den erhaltenen Rückstand in einem Gemisch aus Ether sowie Xylol löst und die Lösung mit Wasser wäscht. Der nach Entfernung der Lösungsmittel anfallende Feststoff wird zweimal aus einem Gemisch aus Ethanol und Wasser umkristallisiert, wodurch man zu 111 g 4-(4-Carboxyphenyl)-2-butanon gelangt. Schmelzpunkt 120,5 bis 123 °C.

Analyse für $C_{11}H_{12}O_3$:

berechnet: C 68,74; H 6,29;

gefunden: C 68,99; H 6,10.

Ein Gemisch aus 9,50 g 4-(4-Carboxyphenyl)-2-butanon, 100 ml Benzol, 15,7 g Oxalylchlorid und einem Tropfen Dimethylformamid wird unter Rühren 2 Stunden auf 50 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf weitere 18 Stunden bei 25 °C gerührt und anschließend unter verringertem Druck konzentriert. Der hierbei anfallende Rückstand wird in 50 ml Dioxan

gelöst und die Lösung unter Rühren langsam mit 300 ml kaltem (0 °C) konzentriertem Ammoniumhydroxid versetzt. Das Gemisch wird 75 Minuten gerührt und mit 1 l Wasser verdünnt. Der angefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus einem Gemisch aus Methanol und Ether umkristallisiert, wodurch man zu 4,1 g 4-(4-Aminocarbonylphenyl)-2-butanon gelangt. Schmelzpunkt 144 bis 146 °C. Eine durch zweimaliges Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Methanol und Ether erhaltene analytische Probe schmilzt bei 149 bis 150 °C.

Analyse für $C_{11}H_{13}NO_2$:

berechnet: C 69,09; H 6,85; N 7,32;

gefunden: C 68,98; H 7,10; N 6,99.

Ein Gemisch aus 61,8 g 4-Aminocarbonylphenyl-2-butanon, 39,2 g R-(+)-alpha-Methylbenzylamin, 0,5 g p-Toluolsulfonsäure und 600 ml Toluol wird unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die während der Reaktion entstandenen 5 ml Wasser werden azeotrop entfernt.

Im Anschluß daran wird das Lösungsmittel unter verringertem Druck abgezogen, worauf man den Rückstand in 500 ml Methanol löst und die Lösung in Gegenwart von 25 g Raney-Nickel als Katalysator bei Umgebungstemperatur hydriert.

Nach Abfiltrieren des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels durch Verdampfen unter verringertem Druck gelangt man zu einem Rückstand. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und die erhaltene Lösung mit überschüssiger Chlorwasserstoffsäure behandelt. Die Umkristallisation des dabei anfallenden Feststoffes aus Methanol führt zu 42,1 g Produkt. Durch zweimaliges Umkristallisieren dieses Produkts aus einem Gemisch aus Methanol und Acetonitril erhält man 34 g R,R-N-(alpha-Methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylaminium-chlorid, Schmelzpunkt 256 bis 257 °C. $[\alpha]_D = +79,2^\circ$ (MeOH).

Eine Lösung von 33 g des obigen Salzes in 860 ml Ethanol, die 5 g 5-prozentiges Palladium-auf-Kohle enthält, wird 6 Stunden bei 50 °C hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, wodurch man zum gewünschten Produkt gelangt. Durch mehrmaliges Umkristallisieren dieses Produkts aus Ethanol und Ethylacetat erhält man 8,2 g R-1-Methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)-propylaminiumchlorid. Schmelzpunkt 241 bis 242 °C.

$[\alpha]_D = +7,9^\circ$.

Analyse für $C_{11}H_{17}ClN_2O$:

berechnet: C 57,76; H 7,49; N 12,15;

gefunden: C 58,01; H 7,32; N 12,13.

B e i s p i e l 1

R,R-N-/2-(4-Benzlyoxyphenyl)-2-hydroxy-1-oxoethyl/-1-methyl-3-(4-benzlyoxyphenyl)propylamin

Eine Lösung von 93,9 g R-1-Methyl-3-(4-benzlyoxyphenyl)-propylamin in 500 ml N,N-Dimethylformamid, die 63,0 g 1-Hydroxybenzotriazol und 104,6 g R-2-(4-Benzlyoxyphenyl)-2-hydroxyessigsäure enthält, wird auf 0 °C gekühlt und unter Rühren über eine Zeitdauer von 1 Stunde tropfenweise mit einer Lösung von 83,6 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 300 ml Dimethylformamid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann 12 Stunden bei 3 °C gerührt, worauf man es mit 10 ml Wasser verdünnt, eine weitere Stunde rührt und schließlich in einem Eis-Aceton-Bad bei -30 °C rührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Entfernung von Dicyclohexylharnstoff filtriert und das hierbei anfallende Filtrat durch Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck konzentriert. Die konzentrierte Lösung wird mit Ethylacetat verdünnt und dann der Reihe nach mit gesättigter wäßriger Natriumcarbonatlösung, mit Wasser, mit 300 ml 1-normaler Chlor-

wasserstoffsäure und erneut mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels unter verringertem Druck eingedampft, wodurch man zu einem weißem Feststoff gelangt. Der Feststoff wird einmal aus Acetonitril und dann ein weiteres Mal aus Methanol umkristallisiert, wodurch man 159,7 g R,R-N-2-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-hydroxy-1-oxoethyl/-1-methyl-3-(4-benzoyloxyphenyl)propylamin erhält. Schmelzpunkt 145 bis 148 °C. $[\alpha]_D = -15,9^\circ$, $[\alpha]_{365} = -50,1^\circ$ (MeOH).

Analyse für $C_{32}H_{33}NO_4$:

berechnet: C 77,55; H 6,71; N 2,83;

gefunden: C 77,04; H 6,84; N 2,53.

B e i s p i e l 2

R,R-N-2-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-benzoyloxyphenyl)propylamin

Eine Lösung von 10,0 g R,R-N-2-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-hydroxy-1-oxoethyl/1-methyl-3-(4-benzoyloxyphenyl)propylamin in 500 ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran wird unter Stickstoffatmosphäre sowie unter Rühren tropfenweise über eine Zeitdauer von 30 Minuten mit 41 ml einer 2-molaren Lösung von Boran-Dimethylsulfid-Komplex in Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden bei 25 °C gerührt und dann unter weiterem Rühren 3 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch auf 25 °C abgekühlt und weitere 18 Stunden gerührt, worauf man das überschüssige Boran durch langsame portionsweise Zugabe von 400 ml Methanol zersetzt. Das Lösungsmittel wird durch Verdampfen unter verringertem Druck entfernt, wodurch man zu einem Öl gelangt. Das entstandene Öl wird in 250 ml

heißem Methanol gelöst, und die erhaltene Lösung wird auf ein Volumen von 125 ml eingeeengt. Hierdurch beginnt das Produkt aus der Lösung auszukristallisieren. Das angefallene kristalline Produkt wird abfiltriert und zweimal aus Methanol umkristallisiert, wodurch man zu 6,65 g R,R-N-/2-(4-Benzyl-oxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)-propylamin gelangt. Schmelzpunkt 119 bis 123 ,5 °C.

Das in obiger Weise erhaltene Amin wird in Methanol gelöst, und die Lösung wird zu einer Lösung von etherischem Chlorwasserstoff gegeben, wodurch man 6,49 g R,R-N-/2-(4-Benzyl-oxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)-propylaminium-chlorid erhält. Schmelzpunkt 214,5 bis 216 °C. $\alpha_D = -13,4^\circ$, $\alpha_{365} = -30,2^\circ$ (MeOH).

Analyse für $C_{32}H_{36}NO_3Cl$

berechnet: C 74,19; H 7,00; N 2,70; Cl 6,84;

gefunden: C 74,20; H 6,98; N 2,65; Cl 6,3;

B e i s p i e l 3

R,R-N-/2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminium-chlorid

Ein Gemisch aus 51,6 g R,R-N-/2-(4-Benzyl-oxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylaminium-chlorid und 5,0 g Raney-Nickel in 2 l Ethanol und 2 l Ethylacetat wird 4,5 Stunden bei 25 °C unter einer Wasserstoffatmosphäre mit einem Druck von etwa 4,1 bar gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Entfernung von restlichem Raney-Nickel filtriert und das Filtrat durch Verdampfen des Lösungs-

mittels unter verringertem Druck zu einem Öl eingeeengt.
Das Öl wird aus frischem Ethanol und Diethylether kristallisiert, wodurch man zu 29,8 g R,R-N-(2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminiumchlorid gelangt. Schmelzpunkt 176 bis 176,5 °C (Zers.).
 $[\alpha]_D = -22,7^\circ$, $[\alpha]_{365} = -71,2^\circ$ (3,7 mg/ml MeOH).

Analyse für $C_{18}H_{24}NO_3Cl$:

berechnet: C 63,99; H 7,16; N 4,14;

gefunden: C 63,70; H 7,26; N 4,32.

B e i s p i e l 4

R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin

Man kuppelt R-Mandelsäure (5,58 g) an 7,6 g R-1-Methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin durch Umsetzen in 100 ml Dimethylformamid in Gegenwart von 5,2 g 1-Hydroxybenzotriazol und 7,58 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid. Das hierdurch entstandene R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxy-1-oxoethyl)-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin (9,98 g) wird in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Das Reaktionsgemisch wird bei 25 °C gerührt, während man über eine Zeitdauer von 30 Minuten portionsweise eine Lösung von 150 ml 1,02-normalem Diboran in Tetrahydrofuran zugibt. Nach beendeter Zugabe der Diboranlösung wird das Reaktionsgemisch noch 25 Stunden bei 25 °C gerührt. Das überschüssige Diboran wird durch Zusatz von 50 ml Methanol zum gerührten Reaktionsgemisch zersetzt, worauf man das Ganze durch Zugabe von 100 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Diethylether weiter verdünnt. Durch anschließendes Entfernen des Lösungsmittels unter Verringertem Druck gelangt man zu einem Öl, welches man in 100 ml Methanol löst. Die methanolische Lösung wird auf etwa 65 °C erhitzt und 20 Minuten gerührt, worauf man das

verbleibende Methanol durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wird in Methanol gelöst, welches eine verdünnte Lösung von Diethylether und Chlorwasserstoff enthält, und aus dieser Lösung fällt dann kristallines Produkt aus. Bei diesem Produkt handelt es sich aufgrund einer entsprechenden Analyse um R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylaminium-chlorid.

Analyse für $C_{20}H_{26}NO_3Cl$:

berechnet: C 66,20; H 7,20; N 3,85;

gefunden: C 66,25; H 7,16; N 4,14.

Das in obiger Weise hergestellte Aminsalz wird in 800 ml Ethylacetat gelöst, worauf man die Lösung mit 200 ml wäßrigem Natriumcarbonat sowie mit Wasser wäscht und anschließend trocknet. Durch nachfolgendes Entfernen des Lösungsmittels unter verringertem Druck gelangt man zu 2,80 g R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin. Schmelzpunkt 106 bis 110 °C. $[\alpha]_D = -6,8^\circ$, $[\alpha]_{365} = -6,1^\circ$ (MeOH).

Analyse für $C_{20}H_{25}NO_3$:

berechnet: C 73,37; H 7,70; N 4,28;

gefunden: C 73,03; H 7,77; N 3,91.

B e i s p i e l 5

R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-phenylpropylaminium-chlorid

Eine Lösung von 4,25 g Lithiumaluminiumhydrid in 500 ml Diethylether gibt man tropfenweise über eine Zeitdauer von 15 Minuten unter Rühren zu einer Lösung von 12,92 g R,R,-N-(2-Phenyl-2-hydroxy-1-oxoethyl)-1-methyl-3-phenylpropylamin in

60 ml Diethylether. Das Reaktionsgemisch wird dann 6 Stunden unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf 25 °C wird es weitere 12 Stunden gerührt und dann erneut eine weitere Stunde auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Gemisch wird dann unter sorgfältiger Kühlung mit 100 ml Wasser, 50 ml 5-normalem Natriumhydroxid und erneut mit 100 ml Wasser behandelt. Die organische Schicht wird abgetrennt, getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels unter verringertem Druck eingedampft, wodurch man zu 11,6 g festem Produkt gelangt. Das Produkt wird in Diethylether sowie Acetonitril gelöst und die Lösung mit einer etherischen Lösung von Chlorwasserstoff verdünnt. Der hierbei anfallende kristalline Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet, wodurch man zu R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-phenylpropylaminium-chlorid gelangt. Schmelzpunkt 165,5 bis 167,5 °C. $[\alpha]_D = -14,84^\circ$, $[\alpha]_{365} = -58,13^\circ$ (H₂O).

Analyse für C₁₈H₂₄NOCl:

berechnet: C 70,69; H 7,91; N 4,58; Cl 11,59;

gefunden: C 70,47; H 7,73; N 4,34; Cl 11,71.

B e i s p i e l 6

R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-propylaminium-chlorid

Man acyliert R-1-Methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin (10,0 g) durch Umsetzen mit 6,37 g R-2-Phenyl-2-dichlor-acetoxyacetyl-chlorid in Dichlormethan in Gegenwart von 5,0 g Natriumbicarbonat, wodurch man nach entsprechender chromatographischer Reinigung zu 7,5 g R,R-N-(2-Phenyl-2-dichlor-

acetoxy-1-oxoethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin gelangt. Schmelzpunkt 131 bis 134 °C.

Das in obiger Weise erhaltene Amid wird zur weiteren Reinigung aus 500 ml Diethylether und 100 ml Dichlormethan umkristallisiert und anschließend 18 Stunden unter Rückflußtemperatur mit 50 ml einer 1-molaren Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran umgesetzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur und Zersetzen des überschüssigen Diborans durch Zugabe von 4 ml Wasser wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml 3-normaler Chlorwasserstoffsäure verdünnt, worauf man es erneut unter Rühren 1 Stunde auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf 40 °C abgekühlt und durch Zusatz von 50 ml 5-normalem Natriumhydroxid alkalisch gestellt, worauf man es mit 50 ml Ethylacetat verdünnt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels unter verringertem Druck eingedampft, wodurch man zu einem Feststoff gelangt. Der Feststoff wird aus 70 ml Ethanol umkristallisiert und dann mit Chlorwasserstoff in Diethylether umgesetzt, wodurch man zu 5,72 g R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)-propylaminiumchlorid gelangt. Schmelzpunkt 188,5 bis 191 °C.

Analyse für $C_{25}H_{30}NO_2Cl$:

berechnet: C 72,89; H 7,34; N 3,40; Cl 8,61;

gefunden: C 73,12; H 7,43; N 3,57; Cl 8,84.

Eine Lösung von 5,0 g R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylaminiumchlorid in 100 ml Methanol, die 500 mg 5-prozentiges Palladium-auf-Kohle enthält, wird 3 Stunden bei Raumtemperatur unter einem Wasserstoffdruck von 3,8 bar hydriert. Das Reaktionsgemisch wird

dann filtriert und das Filtrat durch Verdampfen des Lösungsmittels unter verringerten Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Ethanol und Aceton umkristallisiert, wodurch man zu 3,08 g R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminiumchlorid gelangt. Schmelzpunkt 177,5 bis 178,5 °C. $[\alpha]_D^{27^\circ\text{C}} = -28,8^\circ$, $[\alpha]_{365}^{27^\circ\text{C}} = -67,7^\circ$ (5,980 mg/5 ml MeOH).

Analyse für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Cl}$:

berechnet: C 67,17; H 7,52; N 4,35; Cl 11,02;

gefunden: C 66,91; H 7,26; N 4,35; Cl 11,65.

B e i s p i e l 7

R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(3-hydroxyphenyl)-propylamin

Eine Lösung von 5,56 g R-1-Methyl-3-(3-hydroxyphenyl)propylamin in 80 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren zu einer Lösung von 6,0 g cyclischem Carbonatanhydrid von R-Mandelsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 23 Stunden bei 25 °C gerührt, worauf man das Lösungsmittel unter Bildung eines öligen Rückstands entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und die Lösung viermal mit 30 ml 3-normaler Chlorwasserstoffsäure und dann mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird getrocknet und anschließend zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, wodurch man zu 10,5 g R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxy-1-oxoethyl)-1-methyl-3-(3-hydroxyphenyl)propylamin gelangt.

Eine Lösung von 9,5 g des in obiger Weise hergestellten Amids in 500 ml heißem Benzol, die 50 ml Triethylamin enthält, wird unter Rühren über eine Zeitdauer von 5 Minuten portionsweise mit 11 ml Trimethylsilylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Rückflußtemperatur erhitzt und 4 Stunden gerührt. Sodann wird die Lösung abgekühlt und filtriert, worauf man das Lösungsmittel durch Verdampfen vom Filtrat entfernt. Der hierbei zurückbleibende feste Rückstand wird in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur gerührt, wobei man über eine Zeitdauer von 10 Minuten eine Lösung von 2,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Tetrahydrofuran zusetzt. Nach beendeter Zugabe des Reduktionsmittels wird das Reaktionsgemisch unter Rühren 22 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 300 ml Diethylether, welcher 5 ml Wasser enthält, verdünnt. Das Reaktionsgemisch wird durch eine Filterhilfe (Celite) filtriert, worauf man das Filtrat zur Entfernung des Lösungsmittels eindampft und den Rückstand erneut in Benzol löst. Die Benzollösung wird zu 150 ml 1-normaler Chlorwasserstoffsäurelösung gegeben und das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei 25 °C gerührt. Die organische Schicht wird abgetrennt und die wäßrige Schicht durch Zusatz von festem Natriumcarbonat basisch gestellt. Die wäßrige alkalische Lösung wird mehrmals mit frischem Benzol extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Entfernen des Lösungsmittels unter verringertem Druck gelangt man zu einem öligen Produkt. Das Öl wird in Diethylether gelöst und die Lösung durch Zusatz von Chlorwasserstoffsäure gestellt. Das hierbei anfallende kristalline Produkt wird abfiltriert und getrocknet, wodurch man zu 2,053 g R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(3-hydroxyphenyl)-propylaminium-chlorid gelangt. Schmelzpunkt 163,5 bis 165,5 °C. $\alpha_D = -17,7^\circ$, $\alpha_{365} = -52,3^\circ$ (9,65 mg/5 ml MeOH).

Analyse für $C_{18}H_{24}NO_2Cl$:

berechnet: C 67,17; H 7,52; N 4,35; Cl 11,02;

gefunden: C 67,35; H 7,36; N 4,41; Cl 11,22.

Beispiel 8

R,R-N-/2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminium-chlorid

Man kuppelt R-o-Fluormandelsäure (10,20 g) an 15,30 g R-1-Methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin durch Umsetzen in Dimethylformamid in Gegenwart von 8,10 g 1-Hydroxybenzotriazol und 12,36 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, wodurch man nach entsprechender Isolierung und Reinigung zu 24,6 g R,R-N-/2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxy-1-oxoethyl/-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin gelangt.

Das in obiger Weise hergestellte Amid reduziert man dann nach dem im obigen Beispiel 11 beschriebenen Verfahren durch Umsetzen mit 16,1 g Lithiumaluminiumhydrid in 800 ml Diethylether. Sodann wird der Überschuß an Reduktionsmittel durch Zusatz von 17 ml Wasser, 13 ml 20-prozentigem wäßrigem Natriumhydroxid und weiteren 59 ml Wasser zerstört. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat durch Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck konzentriert. Der hierdurch entstandene Rückstand wird in Diethylether und Ethanol gelöst, und die erhaltene Lösung wird zu Chlorwasserstoff in Diethylether gegeben. Der hierbei ausfallende Feststoff wird abfiltriert, getrocknet und aus Ethanol sowie Diethylether umkristallisiert, wodurch man zu R,R-N-/2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylaminiumchlorid gelangt. Schmelzpunkt 176 bis 177 °C.

Analyse für $C_{25}H_{29}NO_2FCl$:

berechnet: C 69,84; H 6,80; N 3,26; F 4,42; Cl 8,25;

gefunden: C 70,04; H 6,84; N 3,44; F 4,30; Cl 8,55.

Eine Lösung von 9,8 g des in obiger Weise hergestellten Aminhydrochlorids in 140 ml Ethanol, die 2,0 g 5-prozentiges Palladium-auf-Kohle enthält, wird 5,5 Stunden bei 25 °C unter einer Wasserstoffatmosphäre von 3,45 bar hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Lösungsmittel durch Verdampfen unter verringertem Druck entfernt, wodurch man zu 7,8 g Produkt in Form eines festen Hydrochlorids gelangt. Das feste Salz wird aus Ethanol und Diethylether sowie aus Ethylacetat und Ethanol umkristallisiert und dann durch Umsetzen mit Natriumcarbonat in das freie Amin überführt. Das freie Amin wird in frischem Diethylether gelöst und die Etherlösung mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether verdünnt. Der hierbei anfallende kristalline Feststoff wird abfiltriert, getrocknet und aus frischem Ethanol sowie Diethylether umkristallisiert, wodurch man zu R,R-N-/2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminium-chlorid gelangt. Schmelzpunkt 180 bis 183 °C. $\alpha_D = -20,1^\circ$, $\alpha_{365} = -60,6^\circ$ (149,132 mg/5 ml MeOH).

Analyse für $C_{18}H_{23}NO_2FCl$:

berechnet: C 63,62; H 6,82; N 4,12; F 5,59; Cl 10,43;

gefunden: C 63,91; H 7,12; N 4,35; F 5,36; Cl 10,63.

B e i s p i e l 9

R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylaminium-chlorid

Eine Lösung von 2,62 g R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin (hergestellt gemäß Beispiel 4) in 100 ml Ethanol, die 40 ml wasserfreies Hydrazin enthält, wird 6,5 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt und dann 12 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Durch anschließendes Entfernen des Lösungsmittels unter verringerten Druck gelangt man zu einem festen Rückstand, der aus 10 ml 2-Propanol und n-Hexan kristallisiert wird. Das kristalline Produkt wird abfiltriert und getrocknet, wodurch man zu 2,11 g R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydrazinocarbonylphenyl)propylamin gelangt. Schmelzpunkt 105 bis 108 °C. $[\alpha]_D = -7,9^\circ$, $[\alpha]_{365} = -10,1^\circ$ (MeOH).

Analyse für $C_{19}H_{25}N_3O_2$:

berechnet: C 69,70; H 7,70; N 12,83;

gefunden: C 69,59; H 7,57; N 12,56.

Eine Lösung von 1,9 g des in obiger Weise erhaltenen Hydrazinderivats in 225 ml Methanol, die 1,3 g Raney-Nickel enthält, wird in einer Brown-Hydriervorrichtung mit Wasserstoff umgesetzt. Die Reaktion wird über eine Zeitdauer von 12 Stunden bei Raumtemperatur fortgeführt, worauf man das Reaktionsgemisch mit weiteren 2 g Raney-Nickel sowie mit 3 g vorhydriertem Raney-Nickel versetzt und die Reaktion dann weitere 3 Tage fortführt. Sobald aufgrund einer entsprechenden dünnschichtchromatographischen Analyse im Reaktionsgemisch kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden ist, wird das

Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel unter ver-
ringertem Druck vom Filtrat abgetrennt. Der hierbei anfallen-
de Rückstand wird in 200 ml Wasser sowie 30 ml 3-normaler
Chlorwasserstoffsäure gelöst. Die wäßrige saure Lösung wird
mit Ethylacetat gewaschen und dann durch Zusatz von Ammonium-
hydroxid basisch gestellt. Das hierbei als freies Amin an-
fallende Produkt wird aus der alkalischen Lösung in frisches
Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird abge-
trennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Ver-
dampfen des Lösungsmittels gelangt man zu 1,3 g des gewünsch-
ten Produkts in Form des freienamins. Das Produkt wird in
Methanol gelöst und die Lösung zur Bildung des Hydrochlorid-
salzes mit einer Etherlösung von Chlorwasserstoff versetzt.
Der aus der Lösung ausfallende Feststoff wird abfiltriert
und aus 25 ml Acetonitril sowie 25 ml Methanol umkristalli-
siert, wodurch man zu 1,22 g R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-
1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylaminiumchlorid gelangt.
Schmelzpunkt 244 bis 246 °C. $[\alpha]_D = -12^\circ$, $[\alpha]_{365} =$
 $-29,6^\circ$ (MeOH).

Analyse für $C_{19}H_{25}N_2O_2Cl$:

berechnet: C 65,41; H 7,22; N 8,03; Cl 10,16;

gefunden: C 65,14; H 7,21; N 8,27; Cl 10,14.

B e i s p i e l 10

R,R-N-(2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(3-
hydroxyphenyl)propylaminium-chlorid

Eine Lösung von 19,8 g 1-Methyl-3-(3-methoxyphenyl)propyl-
amin und 11,5 g 4-Methoxybenzoylmethylbromid in 500 ml
Diethylether wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Sodann extrahiert man das Produkt in 10 ml Wasser, das

4,8 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure enthält. Der aus dem wäßrigen sauren Extrakt ausfallende kristalline Feststoff wird gesammelt und aus Methanol sowie Methylacetat umkristallisiert, wodurch man zu 10,5 g N-/2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl/-1-methyl-3-(3-methoxyphenyl)propylaminiumchlorid gelangt. Schmelzpunkt 154 bis 156 °C.

Analyse für $C_{20}H_{26}NO_3Cl$:

berechnet: C 65,90; H 6,92; N 3,86; Cl 9,74;

gefunden: C 66,28; H 7,11; N 3,78; Cl 9,88.

Eine Lösung von 10 g der obigen Verbindung in 100 ml 48-prozentiger wäßriger Bromwasserstoffsäure wird unter Rühren 45 Minuten auf Rückflußtemperatur erhitzt, worauf man die Lösung abkühlt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und in 80 ml Wasser gelöst, das 80 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure enthält. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und aus Ethanol sowie Ethylacetat umkristallisiert, wodurch man zu 5,3 g N-/2-(4-Hydroxyphenyl)-2-oxoethyl/-1-methyl-3-(3-hydroxyphenyl)-propylaminium-chlorid gelangt. Schmelzpunkt 196 bis 198 °C (Zers.).

Die in obiger Weise erhaltene Verbindung wird durch Umsetzen mit Wasserstoff bei einem Druck von 2,75 bar in Gegenwart von 500 mg 5-prozentigem Palladium-auf-Kohle in 200 ml 50-prozentigem wäßrigem Ethanol hydriert, wodurch man nach Umkristallisieren aus Ethylacetat und Methanol zu 5,3 g N-/2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(3-hydroxyphenyl)propylaminium-chlorid gelangt. Schmelzpunkt 145 bis 146,5 °C (Zers.).

Durch sorgfältige Auftrennung der in obiger Weise erhaltenen Isomeren, beispielsweise unter Einsatz einer Hochdruckflüssigchromatographie, und anschließender Auftrennung der erhaltenen racemischen Diastereomeren nach üblichen Methoden gelangt man zur gewünschten erfindungsgemäßen Verbindung, nämlich zu R,R-N-2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(3-hydroxyphenyl)propylamin.

B e i s p i e l 11

R,R-N-2-(3-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminium-fumarat

Nach dem in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren reduziert man 8,7 g R,R-N-2-(3-Benzoyloxyphenyl)-2-dichloracetoxy-1-oxoethyl/-1-methyl-3-(4-benzoyloxyphenyl)propylamin durch Umsetzen mit 65 mg einer 1-normalen Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran. Nach beendeter Reduktion des Amids, was sich durch dünnschichtchromatographische Analyse zeigen läßt, wird ein eventueller Überschuß an Diboran durch tropfenweise Zugabe von 20 ml Wasser sowie von 40 ml 3-normaler Chlorwasserstoffsäure zum Reaktionsgemisch zersetzt. Das saure Reaktionsgemisch wird dann durch Zusatz von 50 ml 5-normalem Natriumhydroxid alkalisch gestellt. Das erhaltene Produkt wird in Ethylacetat extrahiert, worauf man den Extrakt mit Kochsalzlösung sowie mit Wasser wäscht. Nach entsprechendem Trocknen wird das Lösungsmittel entfernt, wodurch man zu 7,3 g R,R-N-2-(3-Benzoyloxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-benzoyloxyphenyl)propylamin gelangt. Das erhaltene Amin wird dann in sein Hydrochlorid überführt, welches nach Umkristallisieren aus Methanol und Ethylacetat bei 138 bis 141 °C schmilzt. $[\alpha]_D = -24,9^\circ$ (MeOH).

Analyse für $C_{32}H_{36}NO_3Cl$:

berechnet: C 74,19; H 7,00; N 2,70;

gefunden: C 74,34; H 7,06; N 2,91.

Eine Lösung von 4,68 g des in obiger Weise erhaltenen Aminhydrochlorids in 120 ml Methanol, die 25 ml Ethanol enthält, wird unter einem Wasserstoffdruck von etwa 4 bar über eine Zeitdauer von 6 Stunden bei 55 °C in Gegenwart von 1,0 g 5-prozentigem Palladium-auf-Kohle hydriert. Das erhaltene Produkt wird abfiltriert und das Filtrat zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Das hierbei zurückbleibende Öl wird in Ethylacetat gelöst und die Lösung durch Zugabe von wäßrigem Kaliumcarbonat alkalisch gestellt. Die organische Schicht wird mit Kochsalzlösung sowie mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck gelangt man zu 2,5 g eines Schaums. Der Schaum wird in 600 ml Ethylacetat gelöst und die Lösung mit 800 ml Diethylether verdünnt, welches 1,10 g Fumarsäure enthält. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet, wodurch man zu 2,6 g R,R-N-[2-(3-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminium-fumarat gelangt.

Analyse für $C_{22}H_{27}NO_7$:

berechnet: C 63,30; H 6,52; N 3,36;

gefunden: C 62,02; H 7,62; N 3,03.

Beispiel 12

R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-fluorphenyl)-propylamin

Eine Lösung von 30 g dl-1-Methyl-3-(4-fluorphenyl)propylamin in 300 ml Isopropanol wird unter Rühren tropfenweise mit ei-

ner Lösung von 24 g Styroloxid in Isopropanol versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 12 Stunden unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel verdampft, wodurch ein ölförmiges Produkt zurückbleibt. Das Öl wird in Diethylether gelöst und die Lösung mit einer Etherlösung von Chlorwasserstoff versetzt. Das ausgefallene Salz wird gesammelt und mehrmals aus Aceton umkristallisiert, wodurch man zu einem weißen Feststoff von R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-fluorphenyl)propylaminiumchlorid im Gemisch mit dem entsprechenden S,S-Isomer gelangt. Schmelzpunkt 141 bis 142 °C. Das erhaltene Isomerengemisch wird biologisch untersucht und läßt sich direkt als Wirkstoff verwenden oder es kann gegebenenfalls auch in üblicher Weise weiter aufgetrennt werden.

B e i s p i e l 13

R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin

Eine Lösung von 12 g R-1-Methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin in 100 ml Ethanol wird unter Rückflußtemperatur sowie unter Rühren tropfenweise über eine Zeitdauer von 30 Minuten mit einer Lösung von 8,3 g R-Styroloxid in 25 ml Ethanol versetzt. Nach beendeter Zugabe des Styroloxids wird das Reaktionsgemisch 6 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Entfernung des Lösungsmittels durch Verdampfen unter verringertem Druck gelangt man zu 8,3 g eines festen Produkts. Der erhaltene Feststoff wird dreimal aus Methanol umkristallisiert,

wodurch man 4,5 g R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin erhält. Schmelzpunkt 150 bis 152 °C.

Analyse für $C_{19}H_{24}N_2O_2$:

berechnet: C 73,05; H 7,74; N 8,97;

gefunden: C 73,02; H 7,80; N 8,75.

Das in obiger Weise gebildete Amin wird zur Überführung in sein Hydrochlorid mit Chlorwasserstoff in Diethylether umgesetzt, wodurch man zu R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylaminium-chlorid gelangt. Schmelzpunkt 256 bis 258 °C. $[\alpha]_D = -16,3^\circ$, $[\alpha]_{365} = -38,8^\circ$ (MeOH).

Analyse für $C_{19}H_{25}N_2O_2Cl$:

berechnet: C 65,41; H 7,22; N 8,03;

gefunden: C 65,40; H 7,00; N 7,90.

B e i s p i e l 14

R,R-N-[2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin

Eine Lösung von 4,0 g R-o-Fluorstyroloxid in 25 ml Ethanol wird über eine Zeitdauer von 30 Minuten tropfenweise zu einer rückfließenden Lösung von 5,0 g R-1-Methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin in 100 ml Ethanol gegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch 7 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Sodann wird die heiße Lösung filtriert, worauf man sie aus 0 °C abkühlt und 12 Stunden bei dieser Temperatur stehen läßt. Das aus der Lösung ausgefallene Produkt wird abfiltriert und aus frischem

Ethanol umkristallisiert, wodurch man zu 2,8 g R,R-N-2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin gelangt. Schmelzpunkt 160 bis 162 °C.

$[\alpha]_D = -7,1^\circ$; $[\alpha]_{365} = -11,3^\circ$ (MeOH).

Analyse für $C_{19}H_{23}N_2O_2F$:

berechnet: C 69,07; H 7,02; N 8,48;

gefunden: C 69,02; H 6,94; N 8,21.

Die in obiger Weise entstandene Aminbase wird zur Überführung in ein pharmazeutisch unbedenkliches Säureadditionssalz mit Chlorwasserstoff in Diethylether umgesetzt, wodurch man zu R,R-N-2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylaminium-chlorid gelangt. Schmelzpunkt 228 bis 230 °C. $[\alpha]_D = -14,8^\circ$; $[\alpha]_{365} = -38,6^\circ$ (MeOH).

Analyse für $C_{19}H_{24}N_2O_2ClF$:

berechnet: C 62,38; H 6,34; N 7,44;

gefunden: C 62,19; H 6,28; N 7,55.

Beispiel 15

R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-acetoxyphenyl)propylamin-hydrochlorid

Das gemäß Beispiel 6 erhaltene Hydrochlorid wird zur Überführung in die freie Base mit wäbrigem Natriumcarbonat behandelt. Durch Extraktion mit Ethylacetat und Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck gelangt man zu R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxy-

phenyl)propylamin. Schmelzpunkt 136 bis 138 °C, $[\alpha]_D = -13^\circ$, $[\alpha]_{365} = -26,4^\circ$ (MeOH).

Eine Lösung von 5,0 g des in obiger Weise erhaltenen freien Amins in 300 ml Tetrahydrofuran, 300 ml Benzol und 20 ml Triethylamin wird unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 4,15 g Thionylchlorid in 100 ml Benzol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12,5 Stunden bei 25 °C gerührt, worauf man es dreimal mit einer wäßrigen Lösung von Natriumbicarbonat und anschließend zweimal mit Wasser wäscht. Die organische Schicht wird unter verringertem Druck eingeengt, wodurch man zu 6,7 g R,R-N-(1-Methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propyl)-5-phenyl-1-oxo-4,5-dihydro-1,2,3-oxathiazol in Form eines braunen Öls gelangt.

Eine Lösung von 6,7 g des obigen Öls in 100 ml Benzol und 2,5 ml Pyridin wird unter Rühren bei Raumtemperatur mit 1,9 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3,5 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt, worauf man das Ganze abkühlt und in 50 ml Xylol gießt. Durch nachfolgendes Entfernen des Lösungsmittels unter verringertem Druck gelangt man zu einem braunen Öl, welches man in 100 ml Ethanol sowie 10 ml 3-normaler Chlorwasserstoffsäure löst. Nach 15 Minuten langem Rühren bei Raumtemperatur wird Toluol zugesetzt, worauf man die Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt. Der erhaltene dunkle Feststoff wird in heißem Ethylacetat gelöst, worauf man die Lösung zum Kristallisieren stehen läßt. Der angefallene Feststoff (4,1 g) wird abfiltriert und in heißem Wasser gelöst, worauf man die Lösung mit Aktivkohle entfärbt, filtriert und abkühlen läßt. Durch anschließendes Filtrieren und Trocknen gelangt man zu 2,31 g R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-acetoxyphenyl)propylamin-hydrochlorid. Schmelzpunkt 173,5 bis 175,5 °C. $[\alpha]_D = -18^\circ$, $[\alpha]_{365} = -51,9^\circ$ (MeOH).

Analyse für $C_{20}H_{26}ClNO_3$:

berechnet: C 66,02; H 7,20; N 3,85; Cl 9,74;

gefunden: C 66,30; H 6,96; N 3,95; Cl 9,57.

Beispiel 16

Herstellung von 2 mg Tabletten

R,R-N-/2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminium-acetat	2 mg
Lactose	98 mg
Maisstärke	10 mg
Maisstärkepaste	5 mg
Calciumstearat	2 mg
Dicalciumphosphat	28 mg

Zur Formulierung entsprechender Tabletten vermischt man den Wirkstoff, die Maisstärke, die Lactose und das Dicalciumphosphat solange gleichförmig miteinander, bis ein einheitliches Gemisch entstanden ist. Im Anschluß daran bildet man eine Maisstärkepaste in Form einer 10-prozentigen wäßrigen Lösung, gibt diese Paste zum oben erhaltenen Gemisch und vermischt das Ganze dann gleichförmig. In ähnlicher Weise lassen sich auch Tabletten formulieren, die beispielsweise 4 mg oder 6 mg Wirkstoff enthalten.

B e i s p i e l 17

Herstellung von Bukkalplomben zur transbukkalen Verabreichung

R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)- 1-methyl-3-(4-aminocarbonyl- phenyl)propylaminiumoxalat	5 mg
Lactose	150 mg
Ethanol	5 ml

Wirkstoff und Lactose werden in Ethanol gelöst, worauf man die erhaltene Lösung in den Hohlraum einer Bukkalplombe gibt, die aus Massen hergestellt wird, wie Guargummi, Tragacanth, Akaziengummi, Methylcellulose und dergleichen. Im Anschluß daran wird das Ethanol verdampft, wodurch ein gleichförmiges Gemisch aus dem inotropen Wirkstoff und Lactose zurückbleibt, das sich in Form eines Feststoffs im Hohlraum der Bukkalplombe befindet. Die erhaltene Plombe wird dann einem Patienten verabreicht und haftet an der Innenmembran des Mundes. Auf diese Weise wird der Wirkstoff allmählich freigesetzt.

Beispiel 18

Herstellung einer topisch verabreichbaren Formulierung

R,R-N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propyl-aminium-chlorid	20 mg
Cetylalkohol	1000 mg
Natriumlaurylsulfat	50 mg
Flüssiges Silicon	600 mg
Methylparaben	30 mg
Steriles Wasser	2000 mg

Die obigen Bestandteile werden miteinander vermischt und bei etwa 50 °C gerührt, worauf man sie erstarren läßt. Die so erhaltene Formulierung läßt sich auf die Haut auftragen, wodurch das biologische System körperlich konditioniert wird.

Beispiel 19

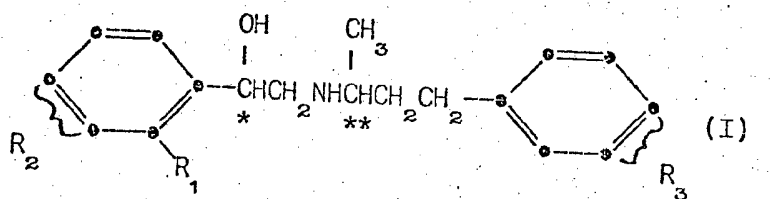
Herstellung einer für Suppositorien geeigneten Formulierung

R,R-N-2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(3-hydroxyphenyl)-propylamin	15 mg
Theobromaöl	1800 mg

Die obigen Bestandteile werden bei einer Temperatur von etwa 60 °C miteinander vermischt, worauf man das Ganze in einer verjüngten Form abkühlen läßt. Jedes Suppositorium wiegt etwa 2 g und kann einem entsprechenden Patienten einmal täglich verabreicht werden, um auf diese Weise einen Zustand einer erniedrigten Kontraktionsfähigkeit des Herzens zu behandeln.

Erfindungsansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Phenethanolaminen der allgemeinen Formel (I)



worin

R_1 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

R_2 Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R_3 Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Methoxycarbonyl oder Acetoxy darstellt und

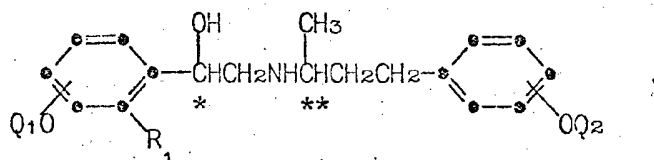
C^* und C^{**} jeweils asymmetrische Kohlenstoffatome mit der absoluten stereochemischen Konfiguration R sind,

mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R_1 oder R_2 Wasserstoff ist,

und den pharmazeutisch unbedenklichen Salzen hiervon,

dadurch gekennzeichnet, daß man

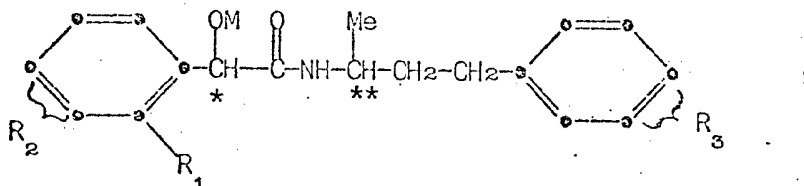
(a) von einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



worin R_1 die oben angegebene Bedeutung hat und Q_1 sowie Q_2 gleiche oder verschiedene Hydroxyschutzgruppen sind oder worin einer der Substituenten Q_1 oder Q_2 Wasserstoff bedeutet,

die Schutzgruppen abspaltet und hierdurch ein Phenethanolamin der allgemeinen Formel (I) bildet, worin R_2 und/oder R_3 Hydroxy darstellt,

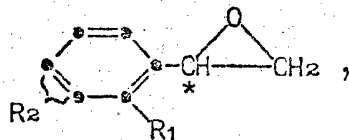
(b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



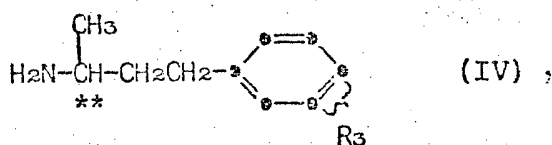
worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und M für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht,

reduziert und von den dabei erhaltenen Verbindungen, bei denen M nicht für Wasserstoff steht, die Schutzgruppe hydrolytisch abspaltet, oder

(c) ein optisch aktives Styroloxid der allgemeinen Formel

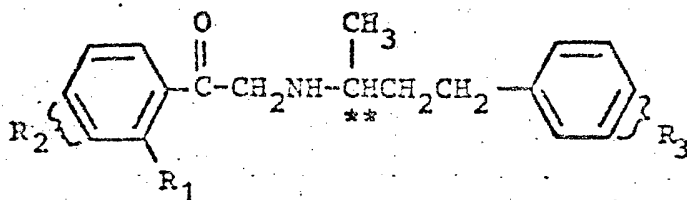


mit einem optisch aktiven 1-Methyl-3-phenylpropylamin der allgemeinen Formel (IV)



worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder

(d) ein Keton der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 und R_3 die oben genannten Bedeutungen haben, reduziert

und das dabei jeweils erhaltene razemische Gemisch an das R,R-Enantiomer auftrennt.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl oder Methoxycarbonyl bedeutet.
3. Verfahren nach Punkt 2, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 für 4-Hydroxy steht und R_3 für 4-Hydroxy- oder 4-Aminocarbonyl steht.
4. Verfahren nach Punkt 2 zur Herstellung von $R,R-N$ -2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin.
5. Verfahren nach Punkt 2 zur Herstellung von $R,R-N$ -2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl/-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin.