



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 143345

(51) Int' Cl.³ C 07, C 93/06

(21) Patentsøknad nr. 770509
(22) Inngitt 16.02.77
(23) Løpedag 16.02.77

(41) Alment tilgjengelig fra 18.08.77
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 13.10.80

(30) Prioritet begjært 17.02.76, Forbundsrepublikken Tyskland,
nr. P 26 06 140

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2-fenyl-2-hydroksyetylaminderivater.

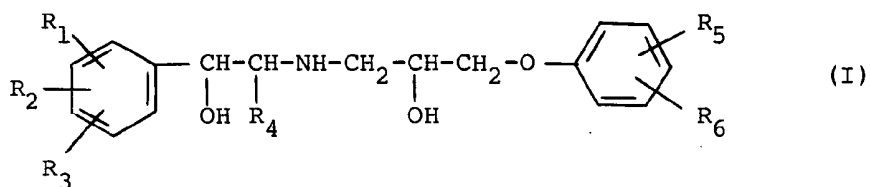
(71)(73) Søker/Patenthaver C.H. BOEHRINGER SOHN,
D-6507 Ingelheim/Rhein,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner ERNST-OTTO RENTH, Ingelheim,
ANTON MENTRUP, Mainz-Kastel,
KURT SCHROMM, Ingelheim,
HERBERT KÖPPE, Ingelheim,
RICHARD REICHL, Ingelheim,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye 2-fenyl-2-hydroksyetylaminderivater med formelen



og salter derav som kan anvendes i legemidler og som mellomprodukter for fremstilling av legemiddelforbindelser. Basene med formel I kan foreligge som racemater, som blandinger av racemater eller i form av enkelte optiske antipoder eller kan inneholdes i saltene.

Restene R_1 til R_6 i formel I har følgende betydning:

- R_1 : hydrogenatom, halogenatom, hydroksy-, amino-, lavere alkyl-, lavere alkoksy- eller lavere alkanoylamidogruppe;
- R_2 : hydrogenatom, hydroksy-, lavere alkyl-, lavere alkoksy- eller karboksamido-gruppe;
- R_3 : hydrogen- eller halogenatom, lavere alkyl- eller lavere alkoksygruppe;
- R_4 : hydrogen, metyl- eller etylgruppe;
- R_5 og R_6 : hydrogenatom, lavere alkyl-, lavere alkoksy-, cyano-, karboksamido- eller lavere alkylenkarboksamidogruppe.

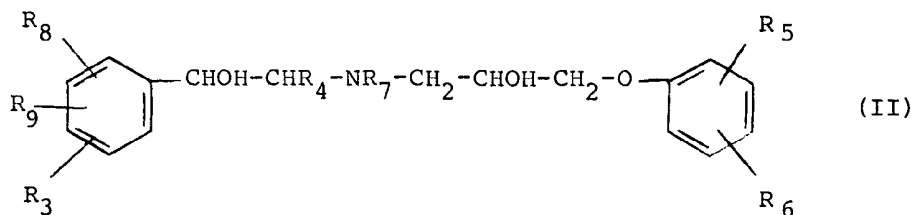
I den utstrekning alkyl- eller alkoksygrupper eller andre grupper som inneholder alkyl- eller alkoksygrupper, er nevnt i de ovenstående definisjoner, skal forstås slike alkyl- eller alkoksygrupper som inneholder 1-4 karbonatomer og kan være lineære eller forgrenede. Acylrestene i acylamidogrupperne er avledet fra lavere alifatiske karboksylsyrer eller lavere alkan-sulfonsyrer, og alkylenkarboksamidogrupperne inneholder lavere alkylengrupper.

Følgende substituentbetydninger skal særlig fremheves:

- R_1 : hydrogen-, klor- eller bromatom, hydroksygruppe, C_1 - C_2 -alkyl, særlig metyl, C_1 - C_2 -alkoksy, særlig metoksy, acetylamido eller propionylamido;
- R_2 : hydrogenatom, hydroksygruppe, C_1 - C_2 -alkyl, særlig metyl, eller C_1 - C_2 -alkoksy, særlig metoksy;
- R_3 : hydrogen-, klor- eller bromatom, hydroksygruppe, C_1 - C_2 -alkyl, særlig metyl, eller C_1 - C_2 -alkoksy, særlig metoksy;
- R_4 : hydrogenatom eller metylgruppe;
- R_5 : hydrogenatom, C_1 - C_2 -alkyl, særlig metyl, C_1 - C_2 -alkoksy, særlig metoksy, en cyano- eller karboksamidogruppe eller en alkylenkarboksamidogruppe som kan inneholde opptil 3 C-atomer.

De nye forbindelser kan i henhold til oppfinnelsen fremstilles ved følgende fremgangsmåter:

1. Avspaltning av beskyttelsesgruppen(e) fra en forbindelse med formelen



hvor

R_3 , R_4 , R_5 og R_6 har den ovenfor angitte betydning, og

R_7 betyr hydrogen eller en arylmetylrest,

R_8 betyr R_1 eller en hydroksy- eller aminogruppe som er substituert med en hydrogenolytisk eller hydrolytisk avspaltbar beskyttelsesgruppe,

R_9 betyr R_2 eller en hydroksygruppe som er substituert med en hydrogenolytisk eller hydrolytisk avspaltbar beskyttelsesgruppe,

idet minst en av restene R_7 til R_9 betyr eller inneholder en beskyttelsesgruppe.

Som beskyttelsesgrupper anvendes særlig arylmetyl-, alkanoyl- og aroylgrupper, tetrahydropyranyl og for OH-grupper i nabostilling bifunksjonelle grupper, f.eks. en diarylmetylen-gruppe. Som eksempler på de forskjellige typer beskyttelsesgrupper kan nevnes en benzylrest og substituerte benzylrester, lavere alifatiske acylrester, benzoylrester og en difenylmetylenrest.

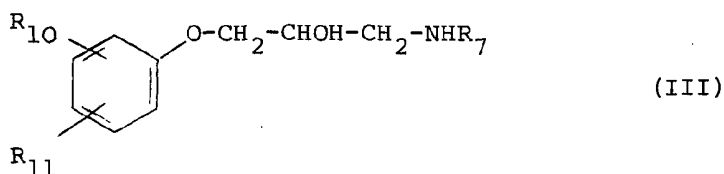
Arylmetylgrupper på nitrogen fjernes ved katalytisk hydrogenering i nærvær av vanlige hydrogeneringskatalysatorer, f.eks. platina, palladium eller Raney-nikkel. Arylmetylgrupper eller diarylmetylengrupper på oksygen fjernes ved katalytisk hydrogenering eller ved hydrolyse med syrer. Alkanoyl-, aroyl- eller tetrahydropyranylrester avspaltes ved hydrolyse.

Hvis utgangsstoffet inneholder substituenten som også skal være til stede i sluttproduktet, men som også kan forandres under betingelsene for avspaltning av beskyttelsesgruppene, må man passe på å velge tilstrekkelig milde reaksjonsbetingelser slik som det vil være kjent for en fagmann. Det er imidlertid også mulig å f.eks. gå ut fra utgangsstoffer hvor R_5 eller R_6 betyr karbalkoksy- eller karboksamidogrupper, og å omdanne disse grupper samtidig under den hydrolytiske beskyttelsesgruppe-avspaltning slik at man får de tilsvarende sluttprodukter med fri karboksygruppe. Tilsvarende gjelder dette også for de andre fremgangsmåter ifølge oppfinnelsen.

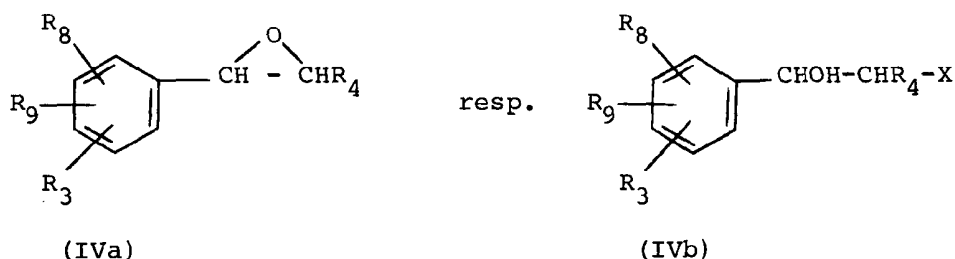
Utgangsstoffene med formel II kan fremstilles ved vanlige metoder, f.eks. ved omsetning av et amin med formelen

143345

4



hvor R_{10} og R_{11} betyr R_5 resp. R_6 eller en hydroksy- eller amino-gruppe som er substituert med en hydrogenolytisk eller hydrolytisk avspaltbar beskyttelsesgruppe, med en forbindelse med formelen

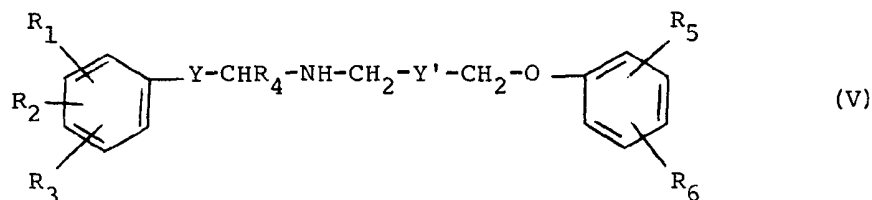


(X: halogen, f.eks. klor)

på i og for seg kjent måte.

Forbindelsene med formel II kan også fremstilles analogt med den i det følgende beskrevne fremgangsmåte 2. På denne måte kan, alt efter reduksjonsmidlene, erytro- eller treo-formen oppnås.

2. Reduksjon av karbonylgruppen i en forbindelse med formelen



hvor R_1 - R_6 har den ovenfor angitte betydning, og en av restene Y og Y' betyr gruppen -CO-, mens den andre betyr -CHOH-.

Reduksjonen av karbonylgruppen skjer

- a) med komplekse hydrider, f.eks. litiumaluminiumhydrid, natrium- eller kaliumborhydrid, natrium-bis-(2-metoksyetoksy)-aluminiumhydrid (SDMA), eller

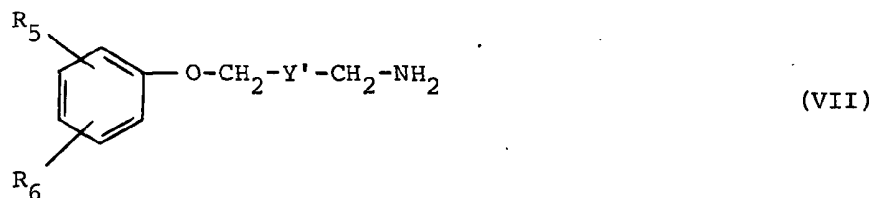
b) med hydrogen i nærvær av en hydrogeneringskatalysator, f.eks. platina, palladium eller Raney-nikkel.

Hvis man går ut fra en forbindelse med formel V hvor Y betyr en karbonylgruppe og R_4 er en alkylgruppe, kan sluttproduktene dannes i både treo- og erytro-form. Med de under a) angitte reduksjonsmidler får man forbindelsene med formel I i treo-form, mens anvendelse av de under b) angitte midler fører til erytro-formen.

Utgangsstoffene kan man fremstille på vanlig måte, f.eks. ved at en forbindelse med formelen



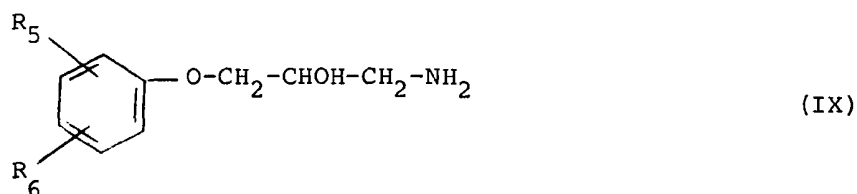
omsettes med en forbindelse med formelen



3. Omsetning av en forbindelse med formelen

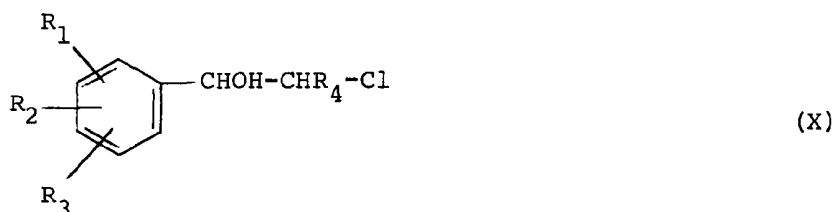


hvor R_1 - R_4 har den ovenfor angitte betydning, med en forbindelse med formelen



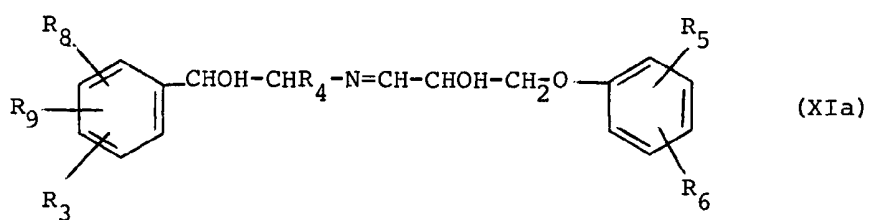
hvor R_5 og R_6 har den ovenfor angitte betydning

Istedenfor forbindelsen med formel VIII kan man også gå ut fra klorhydrinet med formel

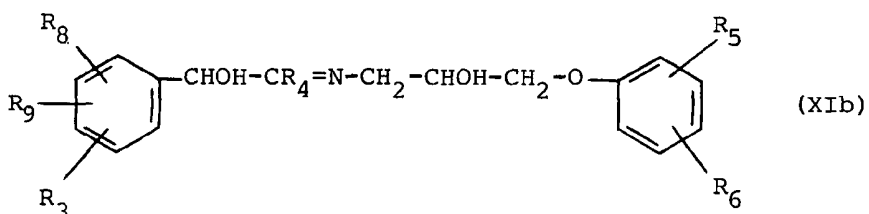


fra hvilket forbindelsen VIII dannes under reaksjonsbetingelsene.

4. Reduksjon av Schiffske baser med formelen

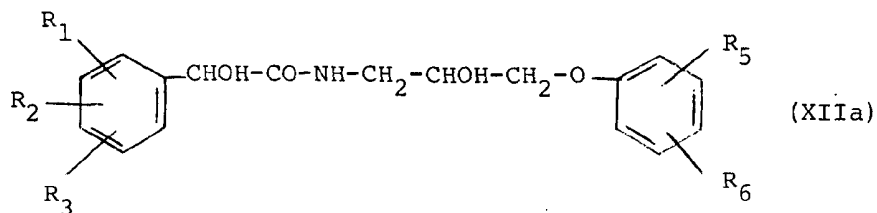


resp.

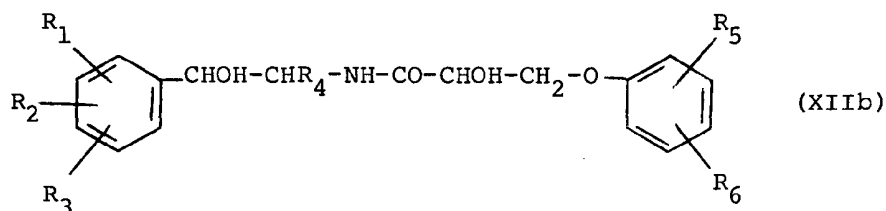


hvor R_3 - R_9 har den ovenfor angitte betydning, med hydrogen og vanlige hydrogeneringskatalysatorer eller med komplekse hydrider, og avspaltning av eventuelle beskyttelsesgrupper.

5. Reduksjon av syreamider med formlene

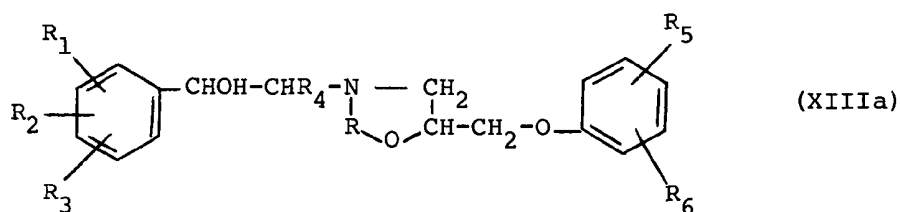


resp.



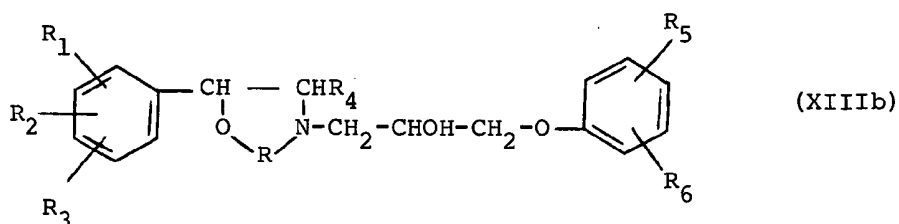
hvor R_1 - R_6 har den ovenfor angitte betydning, med komplekse hydrider, f.eks. litiumaluminiumhydrid, SDMA eller diboran.

6. Hydrolyse av oksazolidinoner resp. oksazolidiner med formelen



(R: CO, CHR', hvor R' er C_1 - C_3 -alkyl eller aryl)

resp.

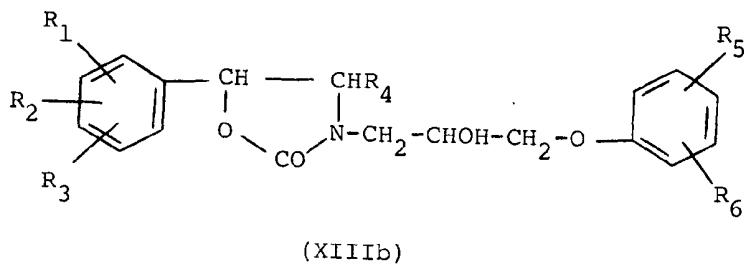
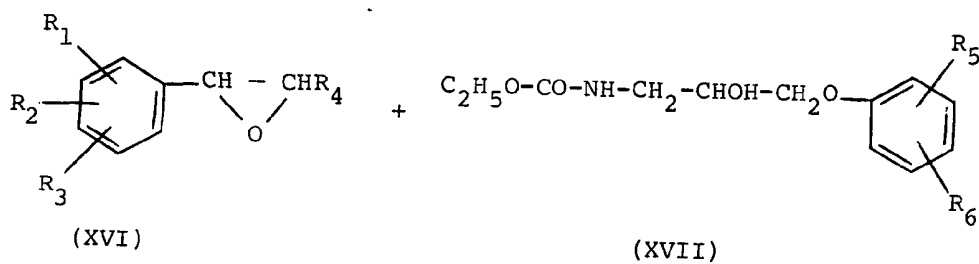
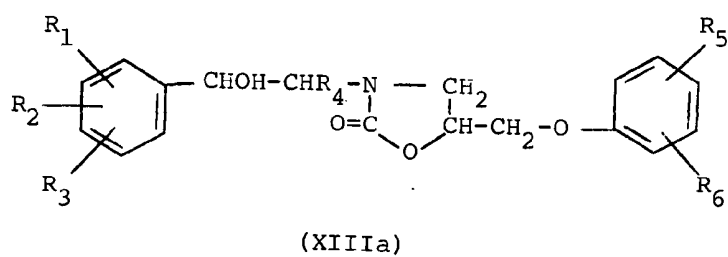
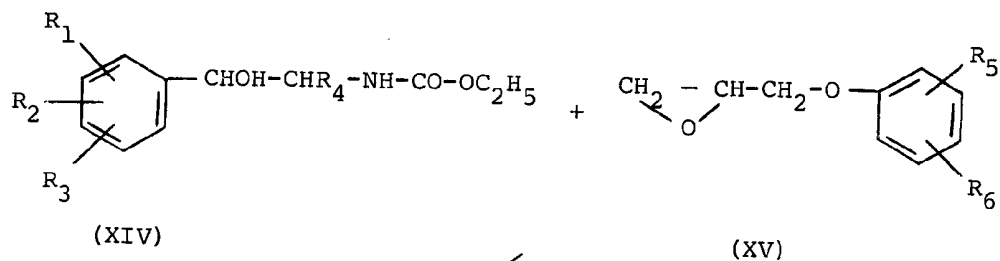


hvor R_1 - R_6 har den ovenfor angitte betydning.

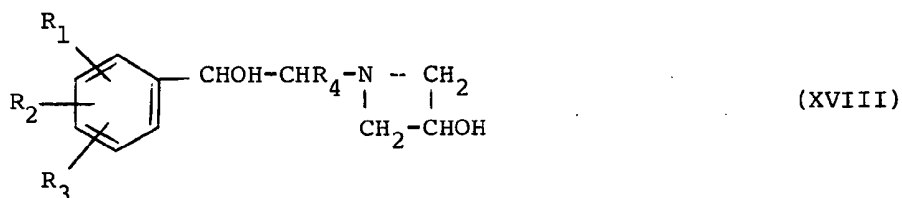
Hydrolysen foretas i alkalisk, eventuelt også surt miljø. Man arbeider hensiktsmessig ved forhøyet temperatur i en blanding av vann og et vannblandbart oppløsningsmiddel, f.eks. metanol, etanol, dioksan, i nærvær av en base, fortrinnsvis en alkalibase.

Fremgangsmåten er særlig egnet til fremstilling av slike sluttprodukter som ikke inneholder fenoliske OH-grupper. Den kan også anvendes til fremstilling av slike utgangsstoffer for Fremgangsmåte 1, som inneholder hydrolysebestandige beskyttelsesgrupper.

Oksazolidinonene med formlene XIIIa og XIIIb kan man f.eks. fremstille i henhold til det følgende reaksjonsskjema:



7. Omsetning av azetidinoler med formelen



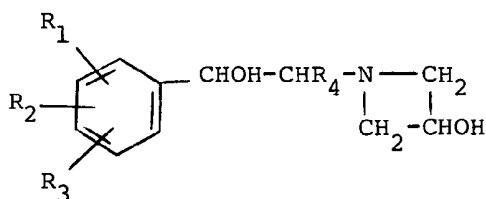
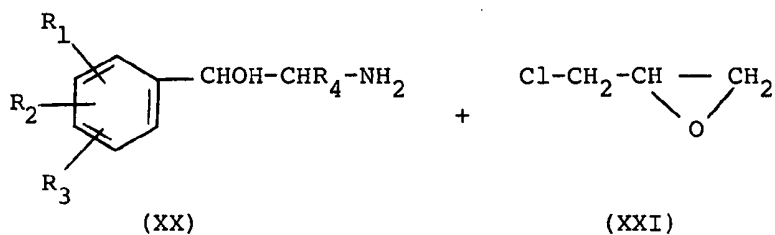
hvor R_1 - R_4 har den ovenfor angitte betydning,
med fenoler med formelen



hvor R_5 og R_6 har den ovenfor angitte betydning.

Omsetningen foretas ved forhøyet temperatur, hensiktsmessig i et høytkokende, vannfritt oppløsningsmiddel eller oppløsningsmiddelblanding, f.eks. benzylalkohol, i nærvær av et alkalihydroksyd, fortrinnsvis under nitrogenatmosfære. Fremgangsmåten tjener vanligvis til fremstilling av slike forbindelser med formel I som ikke inneholder noen fenoliske hydroksygrupper.

En mulighet for fremstilling av utgangsstoffene er angitt i det følgende reaksjonsskjema:



For fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen kan man også anvende optisk aktive for-trinn og eventuelt oppnå umiddelbart rene optiske isomerer. Racemater dannet ved fremgangsmåten kan på vanlig måte separeres i de optisk aktive forbindelser.

Hvis en antipode-adskillelse ønskes, går man f.eks. ved Fremgangsmåte 2 ut fra forbindelser med formel V i R- eller S-form, dvs. med en enhetlig konfigurasjon i CHOH-gruppen. Ved reduksjonen av karbonylgruppen dannes da, alt etter utgangsstoffet, RS- og RR-formen resp. SS- eller SR-formen.

Basene med formel I overføres eventuelt ved vanlige metoder til salter, eller, hvis de foreligger som salter, til salter av andre syrer eller til frie baser.

Alle utgangsstoffer kan fremstilles ved i og for seg kjente metoder.

Forbindelsene med formel I har kardiovaskulære virkninger, og dessuten har de karutvidende, antihypertensiv og antiarytmisk virkning. De kan f.eks. anvendes som aktive stoffer i selektivt virksomme hjertemidler, da de forener en positiv inotrop virkning med bare liten frekvensøkende virkning.

Dette viser seg f.eks. ved resultatene oppnådd ved undersøkelse på isolerte marsvin-hjerteforkammere. De verdier for amplitudeendring (A) og frekvensendring (F) som oppnås ved en vanlig prøve med 1 µg aktivt stoff/ml, utgjør for
1-[2-(4-hydroksyfenyl)-2-hydroksyetyl amino]-3-(4-cyanofenoksy)-propanol-(2) A: + 37%, F: + 7%,
og for

1-[2-(3,5-dihydroksyfenyl)-2-hydroksyetyl amino]-3-(4-tolyloksy)-propanol-2 A: + 36%, F: - 3%.

For anvendelse opparbeides de aktive stoffer sammen med vanlige hjelpestoffer i galenisk farmasi til egnede legemiddelformer, f.eks. til tabletter, dragéer, kapsler, tinkturer, injeksjonsoppløsninger eller stikkpiller.

Enkeltdosen utgjør mellom ca. 1 og 100 mg, fortrinnsvis 5-50 mg, avhengig av administreringsform, aktiv forbindelse og kroppsvekt for den person som skal behandles.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere:

Eksempel 11-[2-(4-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etyl-amino]-3-(4-tolyloksy)-propanol-2-hydroklorid

12 g α -aminometyl-4-benzyloksy-benzylalkohol og 9 g 2-(4-tolyloksymetyl)-oksiran oppløses i 60 ml alkohol og kokes i 8 timer under tilbakeløpskjøling. Man lar det hele avkjøles natten over, avsuger og tørres. Den erholdte forbindelse, 1-[2-(4-benzyloksyfenyl)-2-hydroksyetyl-amino]-3-(4-tolyloksy)-propanol-2, oppløses i 50 ml metanol og debenzyleres katalytisk etter tilsetning av 10%ig palladium/kull ved romtemperatur og normaltrykk. Etter opptagelse av den beregnede hydrogenmengde avsuges katalysatoren, og oppløsningsmidlet avdestilleres på en såkalt Rotavapor. Residuet oppløses i acetonitril og tilsettes den beregnede mengde eterisk saltsyre. Det utkrystalliserende hydroklorid av 1-[2-(4-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etyl-amino]-3-(4-tolyloksy)-propanol-2 avsuges og tørres. Forbindelsen smelter ved 146°C.

Eksempel 21-[2-(4-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etyl-amino]-3-(3-tolyloksy)-propanol-2-hydroklorid

a) 15 g 4'-benzyloksy-2-brom-acetofenon oppløses i 150 ml acetonitril. Under omrøring tilsettes 13,5 g 1-benzylamino-3-(3-tolyloksy)-propanol-2 (sm.p. 76-77°C) og 6,9 g vannfritt kaliumkarbonat. Man koker i 3 timer under tilbakeløpskjøling, avkjøler og avsuger. Den organiske fase tilsettes den beregnede mengde eterisk saltsyre. Man lar hydrokloridet av 4'-benzyloksy-N-benzyl-N-[2-hydroksy-3-(3-tolyloksy)-propyl]-2-amino-acetofenon (sm.p. 147°C) utkrystallisere natten over, avsuger og tørres.

b) 21 g av det ovennevnte HCl-salt oppløses i vann til svak alkalisk reaksjon, tilsettes ammoniakk og ekstraheres med eter. Etter avdampning av eteren i vakuum oppløses residuet i 200 ml alkohol og reduseres ved tilsetning av 1,5 g natrium-borhydrid til 1-[2-(4-benzyloksyfenyl)-2-hydroksy-N-benzyl-etyl-amino]-3-(3-tolyloksy)-propanol-2. For opparbeidelse gjøres blandingen først svakt sur med fortynnet eddiksyre, alkoholen avdestilleres i vakuum, residuet oppløses i vann og ekstraheres med eter etter tilsetning av ammoniakk. Oppløsningsmidlet avdestilleres i vakuum, residuet opptas i acetonitril og surgjøres

med eterisk saltsyre. Det dannede hydroklorid avsuges og tørres (sm.p. 128°C).

c) For å fjerne begge benzyllgrupper oppløser man det under b) erholdte hydroklorid i den 10-dobbelte mengde metanol. Etter tilsetning av palladium/kull hydrogeneres under normalbetingelser inntil den beregnede hydrogenmengde er opptatt. Man avsuger fra katalysatoren og inndamper til tørrhet i vakuum. Residuet oppløses i varm tilstand i acetonitril. Ved avkjøling får man det krystallinske 1-[2-(4-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etylaminol-3-(3-tolyloksy)-propanol-2-hydroklorid med smeltepunkt 149-150°C.

Eksempel 3

1-[2-(3-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etylaminol-3-(4-tolyloksy)-propanol-2-hydroklorid

15,4 g 3'-benzyloksy- α -brommetyl-benzylalkohol kokes sammen med 13,5 g N-benzyl-2-hydroksy-3-(4-tolyloksy)-propylamin og 6,9 g vannfritt kaliumkarbonat i 100 ml acetonitril i 5 timer under tilbakeleppskjøling. Man avsuger og tilsetter eterisk saltsyre til svakt sur reaksjon. Det utfelte hydroklorid oppløses uten videre rensning straks i metanol og debenzyleres katalytisk etter tilsetning av palladium/kull. Man avsuger katalysatoren, inndamper til tørrhet i vakuum, oppløser residuet i acetonitril og lar oppløsningen avkjøles langsomt. Neste dag avsuges hydrokloridet av 1-[2-(3-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etylaminol-3-(4-tolyloksy)-propanol-2 og tørres, sm.p. 138-140°C.

Eksempel 4

1-[2-(3-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etylaminol-3-(2-cyanofenoksy)-propanol-2-fumarat

a) 11,3 g 2-(3-benzyloksyfenyl)-etylenoksyd (k.p._{0,1} 152-155°C) og 16,8 g 1-benzylamino-3-(2-cyanofenoksy)propanol-2 (sm.p. 181-182°C) i 50 ml alkohol kokes i 8 timer under tilbakeleppskjøling. Derefter avdestilleres alkoholen i vakuum, residuet opptas i etylacetat og tilsettes eterisk saltsyre til svakt sur reaksjon. Man lar det hele stå natten over, avsuger og tørrer. Hydrokloridet av 1-[2-(3-benzyloksyfenyl)-2-hydroksy-N-benzyl-etylaminol-3-(2-cyanofenoksy)-propanol-2 smelter ved 151-152°C.

b) For debenzylering oppløses den under a) erholdte forbindelse i metanol og ristes ved romtemperatur efter tilsetning av palladium/kull inntil den beregnede hydrogenmengde er opptatt. Derefter avsuges katalysatoren, residuet oppløses i varm tilstand i alkohol og tilsettes den beregnede mengde fumarsyre. Man lar det hele avkjøles langsomt, avsuger og tørrer. Fumaratet av 1-[2-(3-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etyl-amino]-3-(2-cyano-fenoksy)-propanol-2 smelter ved 165-167°C.

Eksempel 5

1-[2-(3,5-dihydroksyfenyl)-2-hydroksy-etyl-amino]-3-(4-tolyloksy)-propanol-2-hydroklorid

5,4 g p-kresol oppløses i 50 ml acetonitril. Dertil setter man 13,8 g vannfritt kaliumkarbonat og 23,4 g 3,5-dibenzyl-oksy- α -N-(3-klor-2-hydroksy-propyl)-aminometyl-benzylalkohol-hydroklorid. Man koker i 5 timer under tilbaketilbakekjøling, avsuger og inndamper derefter til tørrhet. Residuet oppløses i metanol og debenzyleres katalytisk ved normalbetingelser. Man filtrerer og avdestillerer, oppløser residuet i varm tilstand i acetonitril, tilsetter den beregnede mengde eterisk saltsyre og lar det hele avkjøles langsomt. De dannede krystaller av 1-[2-(3,5-dihydroksyfenyl)-2-hydroksyetyl-amino]-3-[4-tolyloksy]-propanol-2-hydroklorid avsuges og tørres, sm.p. 169-170°C.

Eksempel 6

1-[2-(4-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etyl-amino]-3-[2-metoksy-fenoksy]-propanol-2-sulfat

19,9 g 1-amino-3-(2-metoksyfenoksy)-propanol-2 oppløses sammen med 28,6 g 4-benzyl-oksy-fenylglyksal-halvacetal (sm.p. 77-80°C) i 500 ml metanol ved oppvarming til 40°C. Man lar det hele stå natten over ved romtemperatur, hvorved den Schiffske base av de to forbindelser dannes. Neste dag avkjøles til -10°C, og 7,4 g natriumborhydrid tilsettes porsjonsvis. Temperaturen skal herunder og ved den påfølgende reaksjon i 5 timer ikke stige over 0°C. Man lar det hele stå natten over i kjøleskap og avsuger de dannede krystaller av 1-[2-(4-benzyl-oksy-fenyl)-2-hydroksy-etyl-amino]-3-[2-metoksyfenoksy]-propanol-2. Man oppløser disse krystaller i den 20-dobbelte mengde metanol, tilsetter palladium/kull og fjerner benzyl-beskyttelsesgruppen ved katalytisk hydrogenering. Efter avsugning av katalysator

avdestilleres oppløsningsmidlet i vakuum, residuet oppløses varmt i litt alkohol, og den beregnede mengde konsentrert svovelsyre tilsettes. Sulfatet av 1-[2-(4-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etyl-amino]-3-[2-metoksyfenoksy]-propanol-2 utkrystalliserer langsomt, avsuges og tørres, sm.p. 187-188°C.

Eksempel 7

1-[2-(4-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etyl-amino]-3-[4-karboksamido-fenoksy]-propanol-2-hydroklorid

a) 14,9 g 1-benzyl-amino-3-(4-karboksamido-fenoksy)-propanon-2 og 11,3 g 4-(benzyloksyfenyl)-etylenoksyd i 100 ml alkohol kokes i 8 timer under tilbakeløpskjøling. Man lar det hele reagere videre natten over ved romtemperatur og tilsetter derefter 2 g natriumborhydrid. Først omrører man i 2 timer ved romtemperatur og derefter i 2 timer ved 70°C. Man avdestillerer alkoholen i vakuum, setter vann til residuet og surgjør med eddiksyre. Derefter gjøres blandingen alkalisk med ammoniakk og utristes flere ganger med etylacetat. Oppløsningsmidlet avdestilleres i vakuum, residuet oppløses i isopropanol under kokning og avkjøles langsomt. De dannede krystaller av 1-[2-(4-benzyloksyfenyl)-2-hydroksy-N-benzyl-etyl-amino]-3-[4-karboksamidofenoksy]-propanol-2 avsuges etter en viss tid og tørres, sm.p. 111-112°C.

b) Den under a) erholdte dibenzylforbindelse oppløses i den 10-dobbelte mengde metanol og debenzyleres katalytisk etter tilsetning av palladium/kull. Etter opptagelse av den beregnede hydrogenmengde avsuges katalysatoren, oppløsningsmidlet avdestilleres i vakuum, residuet oppløses i alkohol, og den beregnede mengde eterisk saltsyre tilsettes. Hydrokloridet av 1-[2-(4-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etyl-amino]-3-(4-karbamido-fenoksy)-propanol-2 utkrystalliserer. Man foretar av sugning og tørring i tørreskap med tvungen luftsirkulasjon. Sm.p. 179-180°C.

Eksempel 8

1-[2-(4-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etyl-amino]-3-fenoksy-propanol-2-fumarat

10,2 g 4-benzyloksy-N-[(2-hydroksy-3-fenoksy)-propyl]-N-benzyl-mandelsyreamid oppløses i 200 ml absolutt tetrahydrofuran. Under omrøring og samtidig innføring av nitrogen tilsettes 10 g

litiumaluminiumhydrid. Man koker i 5 timer under tilbakeløpskjøling, avkjøler og spalter overskudd av litiumaluminiumhydrid ved langsom tilsetning av vann. Man dekanterer av og inndamper til tørrhet. Residuet opptas i metanol og debenzyleres katalytisk etter tilsetning av palladium/kull. Etter opptagelse av den beregnede hydrogenmengde avsuger man katalysatoren, inndamper i vakuum, opptar residuet i litt alkohol og tilsetter en varm alkoholisk oppløsning med den beregnede mengde fumarsyre. Ved avkjøling får man fumaratet av 1-[2-(4-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-etylamin]-3-fenoksy-propanol-2 (sm.p. 186°C).

Eksempel 9

1-[2-(3,4-diklorfenyl)-2-hydroksy-etylamin]-3-fenoksy-propanol-2-formiat

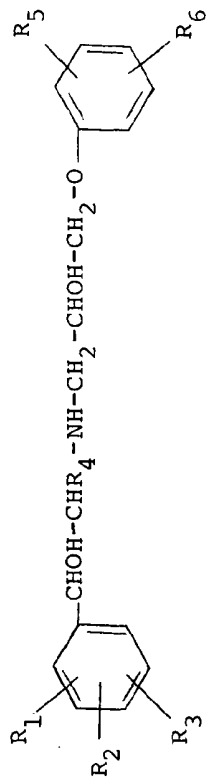
En oppløsning av 6 g 3-[2-(3,4-diklorfenyl)-2-hydroksy-etyl]-5-fenoksymetyloksazolidinon i 50 ml etanol, som tilsettes 10 g kaliumhydroksyd og 20 ml vann, oppvarmes i 30 minutter under tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling avdestilleres alkoholen i vakuum. Den vandige fase ekstraheres to ganger med eter, eterfasen vaskes med vann og tørres over magnesiumsulfat. Etter avkjøling av eteren opptar man residuet i litt etanol og tilsetter maursyre og langsomt eter. Formiatet utkrystalliserer farveløst.

Eksempel 10

1-(2-fenyl-2-hydroksy-etylamin)-3-(2-cyanofenoksy)-propanol-2-hydroklorid

2 g 1-(2-fenyl-2-hydroksyetyl)-azetidinol-3 oppløses i 15 ml benzylalkohol og tilsettes 1,25 g 2-cyanofenol og 0,1 g kaliumhydroksyd. Under omrøring oppvarmes i 5 timer til ca. 140°C. Etter avkjøling tilsettes eter, og utristing foretas tre ganger med 15 ml 2N saltsyre hver gang. Den vandige fase vaskes med eter og gjøres alkalisk med natriumhydroksyd. De basiske bestanddeler opptas i eter og vaskes med vann. Den organiske fase tørres over magnesiumsulfat, og derefter avdestilleres eteren. Det gjenværende basiske residuum oppløses i etylacetat og tilsettes eterisk saltsyre til svakt sur reaksjon. Hydrokloridet utvinnes som et farveløst krystallisat.

I henhold til de ovenstående eksempler fremstilles også de i tabellen angitte forbindelser:



Tabell Forbindelser med formelen

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Salt* / Sm.p. (°C)
1	H	H	H	CH ₃ (erytro)	2-CN	H	Cl / 169-170
2	H	H	H	CH ₃ (treo)	2-CN	H	FU / 177-179
3	4-OH	3-OH	2-CH ₃	H	4-CH ₃	H	Cl / 244 (spaltn.)
4	4-OH	H	H	H	3-CN	H	Cl / 154-156
5	4-OH	H	H	H	2-CH ₃	H	FU / 123-125
6	4-OH	H	H	H	2-CN	H	Cl / 135-136
7	4-OH	H	H	H	4-CN	H	Cl / 157-159
8	3-OH	H	H	H	2-CH ₃	H	FU / 122
9	3-OH	5-OH	H	H	4-CN	H	FU / 152-155
10	4-OH	H	H	H	4-OCH ₃	H	Cl / 142-143
11	4-OH	H	H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	Cl / 177-179
12	3-Cl	4-Cl	H	H	H	H	FO / 189-190

forts.

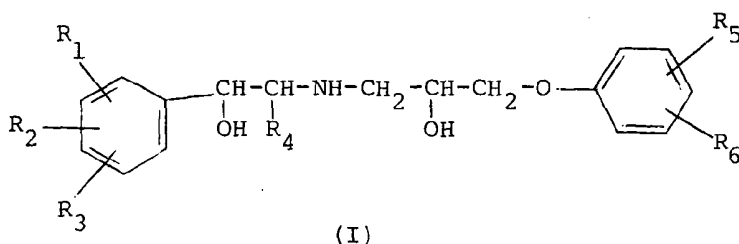
Tabell (forts.)

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Salt* / Sm.p. (°C)
13	4-OH	3-NH ₂	H	H	2-CH ₃	H	Cl / 210 (spaltn.)
14	4-OH	3-NH-COCH ₃	H	H	2-CH ₃	H	Cl / 158-159
15	4-OH	H	H	H	4-CH ₂ -CONH ₂	H	FU / 171-172
16	4-OH	3-OCH ₃	H	H	4-CH ₃	3-CH ₃	Cl / 148-149
17	4-OH	3-CONH ₂	H	H	4-CH ₃	H	Cl / 195-196
18	4-OH	H	H	CH ₃ (erytro)	4-CN	H	Cl / 161-164
19	4-OH	H	H	CH ₃ (treo)	4-CN	H	Cl / 169-171

* Cl: hydroklorid,
FU: fumarat,
FO: formiat

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2-fenyl-2-hydroksyetylamin-derivater med formelen

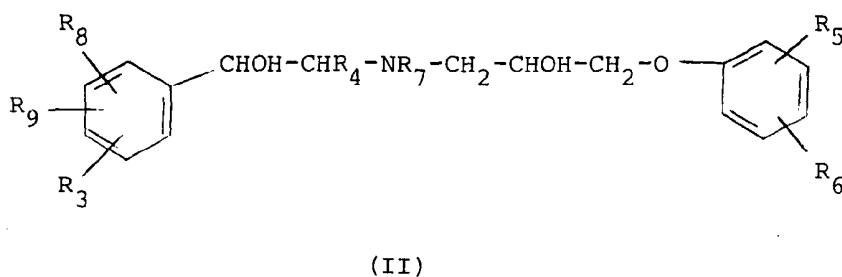


hvor

- R_1 betyr hydrogen, halogen, hydroksy, amino, lavere alkyl, lavere alkoksy eller lavere alkanoylamido,
 R_2 betyr hydrogen, hydroksy, lavere alkyl, lavere alkoksy eller karboksamido,
 R_3 betyr hydrogen eller halogen, lavere alkyl eller lavere alkoksy,
 R_4 betyr hydrogen, metyl eller etyl, og
 R_5 og R_6 betyr hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, cyano, karboksamido eller lavere alkylenkarboksamido,

i form av racemater, racematblandinger og salter derav,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

a) fra en forbindelse med formelen



hvor

R_3 , R_4 , R_5 og R_6 har den ovenfor angitte betydning, og

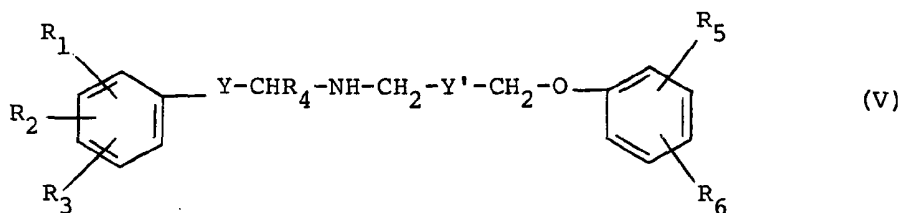
R_7 betyr hydrogen eller en arylmetylrest,

R_8 betyr R_1 eller en hydroksy- eller aminogruppe som er substituert med en hydrogenolytisk eller hydrolytisk avspaltbar beskyttelsesgruppe,

R_9 betyr R_2 eller en hydroksygruppe som er substituert med en hydrogenolytisk eller hydrolytisk avspaltbar beskyttelsesgruppe,

idet minst én av restene R_7 til R_9 betyr eller inneholder en beskyttelsesgruppe, avspalter beskyttelsesgruppen resp. beskyttelsesgruppene hydrogenolytisk eller hydrolytisk, eller

b) i en forbindelse med formelen

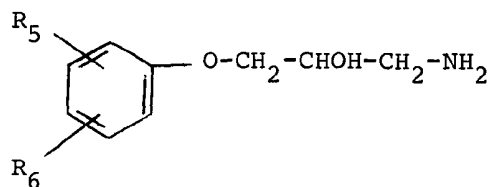


hvor R_1 - R_6 har den ovenfor angitte betydning, og hvor en av restene Y og Y' betyr gruppen $-CO-$, og den andre betyr $-CHOH-$, reduserer karbonylgruppen, eller

c) omsetter en forbindelse med formelen



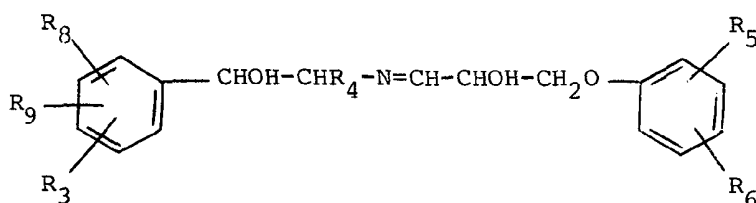
hvor R_1 - R_4 har den ovenfor angitte betydning, med en forbindelse med formelen



(IX)

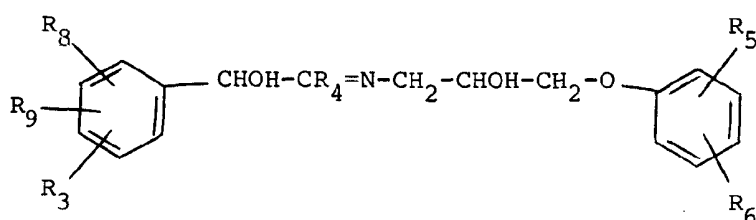
hvor R_5 og R_6 har den ovenfor angitte betydning, eller

d) reduserer en Schiffsk base med formelen



(XIa)

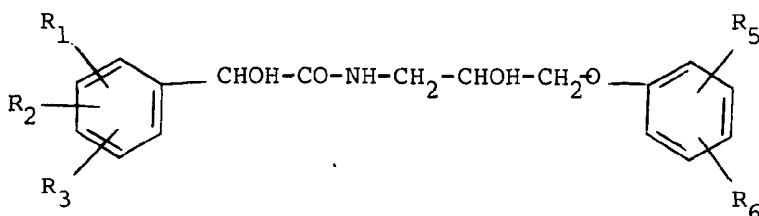
resp.



(XIb)

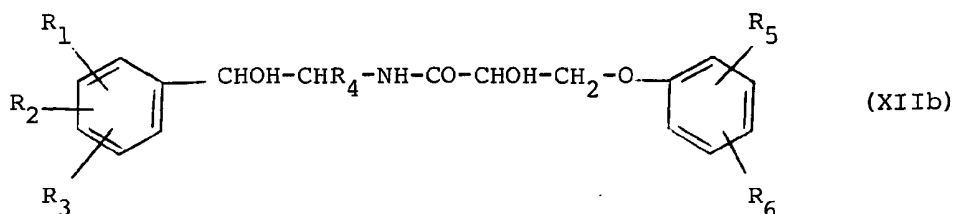
hvor R_3 - R_9 har den ovenfor angitte betydning,
med hydrogen og vanlige hydrogeneringskatalysatorer eller med
komplekse hydrider, og avspalter eventuelle beskyttelsesgrupper, eller

e) reduserer syreamider med formelen



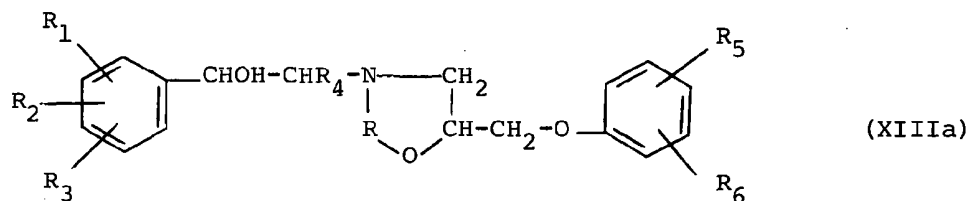
(XIIa)

resp.

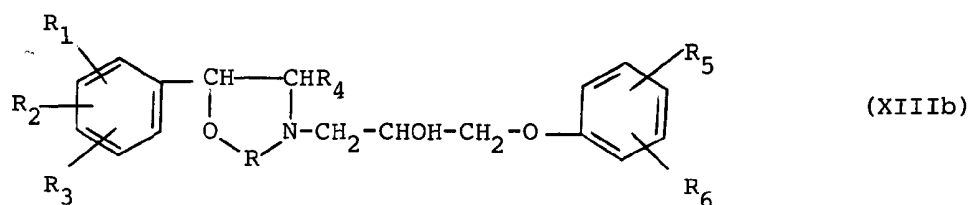


hvor R_1 - R_6 har de ovenfor angitte betydninger,
med komplekse hydrider, eller

f) hydrolyserer et oksazolidinon eller oksazolidin med
formelen

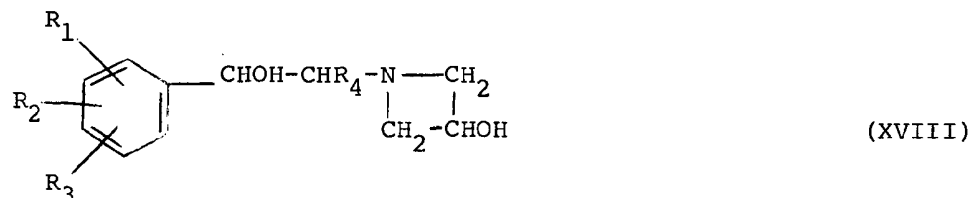


resp.



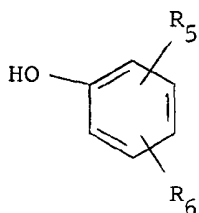
hvor R_1 - R_6 har de ovenfor angitte betydninger, og
hvor R er CO eller CHR' hvor R' er C_1 - C_3 -alkyl eller aryl,
eller

g) omsetter et azetidinol med formelen



hvor R_1 - R_4 har de ovenfor angitte betydninger,
med en fenol med formelen

143345



(XIX)

hvor R₅ og R₆ har den ovenfor angitte betydning,
i nærvær av et alkalihydroksyd,

og eventuelt overfører de først dannede baser med formel I ved
vanlige metoder til salter eller omdanner forbindelser med
formel I erholdt som salter til salter av andre syrer eller til
frie baser.