



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 142076

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 C 93/14



(21) Ansøgning nr. 5271/78 (22) Indleveret den 27. nov. 1978

(24) Lebedag 11. apr. 1973

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelseesskriftet offentliggjort den 25. aug. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(30) Prioritet begæret fra den
12. apr. 1972, 243466, US

(71) ELI LILLY AND COMPANY, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana, US.

(72) Opfinder: Ronald Ralph Tuttle, 4115 Morrison Place, Indianapolis, Indiana, US: Jack Mills, 7902 Timberhill Drive, Indianapolis, Indiana, US.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard.

(54) Sekundære 3,4-dimethoxyphenethylamin-forbindelser til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af dopaminderivater.

Opfindelsen angår hidtil ukendte sekundære 3,4-dimethoxyphenethylamin-forbindelser til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af hidtil ukendte terapeutisk aktive dopaminderivater med den i kravets indledning angivne almene formel I, hvilke sekundære aminforbindelser er ejendommelige ved, at de er forbindelser med den i kravets kendetegnende del anførte almene formel II eller syreaditionssalte deraf.

Det kliniske syndrom shock fremkommer som følge af en lang række årsager; imidlertid er depression af hjertets sammentrækningssevne hyppigt en medvirkende faktor. Shock på grund af utilstrækkelig hjertesammentrækningssevne kaldes et cardiogent shock og er en førende årsag til døden. Et middel til behandling af cardiogene

shock skal have en kraftig inotropisk virkning, således at det fuldstændigt kan genoprette den normale hjertesammentrækning.

De sympathomimetiske midler norepinephrin og isoproterenol, der sædvanligvis anvendes for at genvinde sammentrækningsevnen efter cardiogene shock, har bivirkninger, der er livsfarlige.

Norepinephrin forårsager en vasosammentrækning, der kan formindske blodtilførselen til vitale organer, og som abnormt kan forøge det aortiske tryk, hvorved hjertets arbejdskrav og oxygenkrav forøges. Derimod forårsager isoproterenol en vasodilation i skeletmusklerne, hvorved blodstrømmen dirigeres til den region på bekostning af blod til de vitale organer. Både norepinephrin og isoproterenol kan inducere fatale arrhythmier.

Andre sympathomimetiske midler, dopamon, (3,4-dihydroxyphenethylamin), har også været anvendt klinisk til behandling af akut nedsat hjertesammentrækning og shock. Denne medicin forårsager imidlertid frigørelse af det endogene norepinephrin og udsætter patienten for livsfarlig hjerte-arrhythmia.

Det har nu overraskende vist sig, at N-substitution af dopamin eller α -methyldopamin ved hjælp af en mono- eller dihydroxyphenylalkyl-gruppe tilvejebringer forbindelser, der er direkte virkende β -agonister, dvs. forbindelser, der forøger hjertesammentrækningsevnen uden at frigøre norepinephrin. Med samme dosis, som frembringer en ækvivalent forøgelse af sammentrækningsevnen, er faren for arrhythmia betydelig mindre end med norepinephrin, isoproterenol eller dopamin.

Disse hjertestimulerende dopaminderivater med den i kravets indledning angivne formel I viser en positiv inotropisk virkning på hjertemusklen uden en signifikant forøgelse af hjertehastigheden. Med ækvivalente doser er forøgelsen af hjertehastigheden mindre end den, der frembringes ved hjælp af isoproterenol.

Forbindelserne med ovennævnte formel I i form af et farmaceutisk acceptabelt salt, f.eks. hydrogenchloridsaltet, indgives i en mængde på 0,5 - 10 $\mu\text{g/kg/min.}$ ved intravenøs infusion til en patient, der lider af akut nedsat hjertesammentrækningsevne. De således indgivne forbindelser viser en positiv inotropisk virkning uden at inducere arrhythmia og med minimal virkning på blodtrykket. De forøger

hjertermuskulens sammentrækningsevne uden at forøge hjertets bankehastighed, demonstreret ved et højt forhold mellem sammentrækningskraften og hjertehastigheden. Derudover forhindrer forbindelserne ikke blodtilførsel til vitale organer, og de påvirker ej heller det centrale nervesystem. De er stærke β -agonister, der virker direkte på hjertermusklen med en øjeblikkelig begyndelse af virkningen, og de inaktiveres hurtigt. Forbindelserne virker direkte på hjertermusklen, dvs. de er ikke afhængige af frigørelse af norepinephrin for at kunne virke.

De foregående egenskaber og den inotropiske specificitet af de omhandlede forbindelser gør det muligt præcist at regulere hjertesammentrækningen ved omhyggelig indstilling af den intravenøse infusionsmængde.

Visse af forbindelserne med formlen I er særlig anvendelige, idet de udviser en relativt ringe hypotensiv virkning. Disse foretrukne forbindelser er sådanne med den almene formel I, hvori:

R	R ¹	n	R ²	R ³
H	H	1	H	OH
H	H	1	OH	H
H	H	2	OH	OH
H	CH ₃	2	H	OH
CH ₃	H	2	OH	OH

Dopamin-derivaterne med formlen I fremstilles ved omsætning af de tilsvarende methylether-derivater, som er genstand for den foreliggende opfindelse, med 48% hydrogenbromidsyre.

Methylether-mellemprodukterne ifølge opfindelsen kan fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne ifølge opfindelsen med formlen II, hvori R er methyl, og R¹ er hydrogen, kan fremstilles ved reduktiv alkylering af en methoxyleret phenethylamin eller en methoxyleret phenylpropylamin med 3,4-dimethoxyphenylacetone. Den reduktive alkylering udføres ved, at ækvivalente mængder af aminen og ketonen opløses i et egnet opløsningsmiddel, f.eks. ethanol, methanol eller ethylacetat, og derefter

hydrogeneres ved et hydrogentryk på 172 - 1720 kPa i nærvær af en hydrogeneringskatalysator, f.eks. 5 % palladium på carbon eller Raney-nikkel. Den reduktive alkylering kan udføres ved eller over stuetemperatur, når der anvendes 5 % palladium på carbon som katalysator eller ved temperaturer op til 150° C, hvis Raney-nikkel anvendes som katalysator. Mængden af katalysator der anvendes ved reaktionen, er ikke kritisk og ligger normalt mellem ca. 5 og ca. 20 % af aminens vægt. Reduktionen stoppes, når en ækvivalent mængde hydrogen er absorberet. Katalysatoren frafiltreres, og filtratet inddampes. Koncentratet opløses dernæst i ether, og etheropløsningen mættes med vandfrit hydrogenchlorid til udfældelse af den sekundære 3,4-dimethoxyphenethylamin-forbindelse som hydrogenchloridsaltet.

Ifølge en anden fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne, hvori R er methyl, og R¹ er hydrogen, omsættes 3,4-dimethoxyphenylacetone med en methoxyleret phenethylamin eller methoxyleret phenylpropylamin i nærvær af p-toluensulfonsyre til dannelse af iminen. Iminen reduceres derefter til den sekundære amin. Ved denne fremgangsmåde opløses aminen og ketonen i ækvimolære mængder i toluen eller benzen, og der tilsættes en lille mængde p-toluensulfonsyre. Opløsningen opvarmes dernæst til kogning med tilbagesvaling, medens vandet fra reaktionen opsamles i en Dean-Stark-vandfælde. Kondensationen resulterer i dannelse af iminen på ca. 4 timer som angivet ved den opsamlede mængde vand. Reaktionsblandingen hældes over i en hydrogeneringsbeholder af rustfrit stål, og der tilsættes 5% palladium på carbon til blandingen. Opløsningen hydrogeneres dernæst under et hydrogentryk på 172 - 1380 kPa ved en temperatur på 35 - 55° C. Når reduktionen er tilendebragt, indikeret ved den absorberede hydrogenmængde, frafiltreres katalysatoren, og filtratet mættes med vandfrit hydrogenchlorid. Reaktionsproduktet udfældes som hydrogenchloridsaltet.

Forbindelserne med formlen II, hvori R er hydrogen, og R¹ er methyl, kan fremstilles ved reduktiv alkylering af 3,4-dimethoxyphenethylamin med den ønskede mono- eller dimethoxylerede phenylbutan-3-on (n=2) eller mono- eller dimethoxylerede phenylacetone (n=1). Den reduktive alkylering udføres ifølge den ovenfor beskrevne metode til fremstilling af forbindelserne, hvori R er methyl. Ifølge en alternativ metode fremstilles forbindelserne ifølge opfindelsen, hvori R er hydrogen, og R¹ er methyl, ved kondensation af 3,4-dimethoxyphenyleddikesyre med en methoxyleret 1-phenyl-3-aminobutan (n=2) eller med en methoxyleret 1-phenyl-2-aminopropan (n=1) til dannelse

af det methoxylerede amid som mellemprodukt. Ved denne fremgangsmåde kondenseres aminen og syren til dannelsen af amidet ved omrøring af en blanding af de to forbindelser ved en temperatur på ca. 200° C. Amidreaktionsproduktet reduceres derefter under nitrogen med boran til opnåelse af den sekundære amin. Boranreduktionen udføres ved tilsætning af en opløsning af boran i tetrahydrofuran indeholdende et overskud af boran til en opløsning af methoxyleret amid i tetrahydrofuran. Reaktionen udføres først ved en temperatur på 0 - 5° C. Reaktionsblandingen holdes på reaktionstemperaturen i 3 timer, hvorefter den opvarmes til kogning med tilbagesvaling i ca. 4 timer. Reduktionsproduktet, den sekundære 3,4-dimethoxyphenethylaminforbindelse, isoleres som hydrogenchloridsaltet på følgende måde: Reduktionsblandingen afkøles i et isbad, og der sættes 3N saltsyre til opløsningen. Den sure reaktionsblandning indampes dernæst til opnåelse af hydrogenchloridsaltet af reduktionsproduktet som remanens. Denne omkrystalliseres til opnåelse af det rene salt.

Forbindelserne ifølge opfindelsen med formelen II, hvori R og R¹ begge er hydrogen, fremstilles ved alkylering af 3,4-dimethoxyphenethylamin med et methoxyleret phenyl-n-propylbromid (n=2) eller med et methoxyleret phenethylbromid (n=1). Alkyleringen udføres ved opvarmning af en blanding af aminen og bromidet på dampbad i 8 - 18 timer. Aminen anvendes i overskud, og der anvendes normalt et overskud på 4 - 5 mol. Den sekundære amin isoleres ved at behandle reaktionsproduktet med en base og ekstrahere den basiske amin i ether. Etheren og overskud af primær amin destilleres af i vakuum, og den sekundære 3,4-dimethoxyphenethylaminforbindelse opsamlles som hydrogenchloridsaltet, der yderligere renses ved omkrystallisation fra ethanol/ether.

3,4-Dimethoxyphenethylamin-forbindelsen med formelen II, fremstillet som ovenfor, omdannes som nævnt til forbindelsen med formelen I ved omsætning af methyletherforbindelsen som hydrochloridsalt eller som fri amin med 48 % hydrogenbromidsyre. Etherspaltningsreaktionen udføres ved at opløse den frie base eller hydrogenchloridsaltet i iseddike indeholdende overskud af 48 % hydrogenbromidsyre. Reaktionsblandingen opvarmes dernæst til kogning med tilbagesvaling i 3 - 6 timer. Reaktionsproduktet indampes i vakuum til fjernelse af flygtige syrer og til opnåelse af reduktionsproduktet som en rå remanens. Denne omkrystalliseres til opnåelse af den sekundære 3,4-dihydroxyphenethylamin-forbindelse som hydrogenbromidsalt. Det således op-

nåede hydrogenbromidsalt kan omdannes til den frie amin på konventionel måde, og denne kan dernæst omdannes til det ønskede salt, f.eks. hydrochloridet eller sulfatet.

En særlig anvendelig reduktiv alkyleringsmetode til fremstilling af en forbindelse med formlen II, hvori R er hydrogen, R^1 er methyl, R^2 er hydrogen, og R^3 er methoxy, nemlig forbindelsen 3,4-dimethoxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]- β -phenethylamin, består i at omsætte 4-methoxyphenylpropenylketon med 3,4-dimethoxyphenethylamin efterfulgt af reduktion af aminoketonmellemproduktet til den sekundære 3,4-dimethoxyphenethylamin-forbindelse. Fremstillingen af aminoketon-mellemproduktet udføres ved dråbevis tilsætning af propenylketonen til en opløsning af homoveratrylamin i toluen. Tilsætningen udføres ved en temperatur på fra omkring 0 til omkring 5° C. Reaktionsblandingen får derpå lov at stå ved stuetemperatur i ca. 2 dage. Herefter afkøles reaktionsblandingen i et is-vandbad og gøres sur med 1N saltsyre. Reaktionsproduktet, 3-(3,4-dimethoxyphenethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-on, udfældes herved fra reaktionsblandingen som hydrochloridsaltet. Aminoketon-hydrochloridet, reduceres dernæst katalytisk til opnåelse af den sekundære amin. Hydrogeneringen udføres ved at opløse aminoketon-hydrochloridet i ethanol indeholdende svovlsyre. Der sættes 5% palladium på carbon til opløsningen, og denne hydrogeneres under et hydrogentryk på ca. 345 kPa. Reduktionen foregår ved en temperatur på ca. 60°, indtil den beregnede mængde hydrogen er absorberet. Det hydrogenerede produkt isoleres ved filtrering og inddampning af filtratet i vakuum til opnåelse af reduktionsproduktblandingen som en tiloversbleven fast masse. Denne krystalliseres fortrinsvis fra methanol til opnåelse af et oprenset produkt, 3,4-dimethoxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]- β -phenethylamin-hydrochlorid.

De ovenfor beskrevne fremgangsmåder til fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen og omdannelse af disse til de terapeutisk aktive dopaminderivater belyses nærmere i de efterfølgende eksempler.

Nogle af forbindelserne ifølge opfindelsen besidder et asymmetri-centrum. Hver af de ovenfor beskrevne metoder til fremstilling af disse forbindelser frembringer dl-racemater af forbindelserne. De asymmetriske forbindelser kan adskilles i deres respektive optisk aktive d- og l-isomere. Særlig anvendelige adskillelsesmidler for

de methoxylerede sekundære aminer er dibenzoyl-d-og -l-vinsyre. For eksempel opløses dl-3,4-dimethoxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)-l-methyln-propyl]phenethylamin i benzen, og opløsningen blandes med en opløsning af adskillelsesmidlet, dibenzoyl-d-vinsyre i benzen. Blandingen får lov at stå natten over ved stuetemperatur, hvorunder et krystallinsk bundfald udfældes, hvilket bundfald er saltet af d-aminen. Dette oprenses ved omkrystallisation fra 95 % ethanol, indtil der opnås et konstant smeltepunkt. Den frie d-amin opnås fra saltet ved at opløse dette i vand og tilsætte en egnet base, såsom 5 % natriumhydroxid. Den frie base ekstraheres fra den vandige alkaliske opløsning. Ekstrakten tørres og inddampes til opnåelse af d-aminen d-3,4-dimethoxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)-l-methyln-propyl]phenethylamin.

Den oprindelige modervæske, indeholdende saltet af l-amin-d-syren, inddampes i vakuum, og remanensen opløses i vand. Den vandige fase gøres basisk ved tilsætning af 5 % natriumhydroxid. l-aminen udfældes som en olie og ekstraheres med diethylether. Etherekstrakten tørres, hvorefter der inddampes til tørhed til opnåelse af l-aminen som en olieagtig remanens. l-aminen opløses i benzen, og opløsningen blandes med en benzenopløsning af dibenzoyl-l-vinsyre til opnåelse af et krystallinsk bundfald af l-amin-l-syresaltet. Saltet filtreres fra og omkrystalliseres fra et egnet opløsningsmiddel, såsom 95 % ethanol, indtil der opnås et konstant smeltepunkt. Herefter opnås l-aminen ved en procedure, der svarer til den, der er omtalt ovenfor.

De adskilte d- og l-aminer kan derpå individuelt omsættes med 48 % hydrogenbromidsyre ifølge den ovenfor beskrevne fremgangsmåde til opnåelse af d- og l-phenolaminerne med formelen I.

Hydroxyphenylalkyl-dopaminderivaterne med den almene formel I har som nævnt en positiv inotropisk virkning på hjertet uden risiko for at inducere arrhythmia, og de er relativt ugiftige med et højt terapeutisk indeks. Deres fordelagtige biologiske virkninger er dokumenteret i dansk patentansøgning nr. 1967/73.

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af opfindelsen, idet eksempel 1 - 7 viser fremstillingen af de sekundære 3,4-dimethoxyphenethylamin-forbindelser ifølge opfindelsen, og eksempel 8 - 11 viser deres anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af de farmakologisk aktive dopaminderivater.

EKSEMPEL 1

I en rustfri stål-hydrogeneringsbeholder anbragtes 17,6 g (0,1 mol) 4-(p-methoxyphenyl)-3-buten-2-on, 80 ml ethylacetat og 1 g Raney-nikkel-katalysator. Beholderen blev forbundet med et Parr-lavtryks-hydrogeneringsapparat, og opløsningen hydrogeneredes under et begyndelsestryk på 345 kPa. Hydrogeneringen udførtes ved stuetemperaturer, og efter 12 timer var der absorberet en ækvivalent hydrogen. Katalysatoren frafiltreredes, og der tilsattes 18,1 g (0,1 mol) homovera-trylamin. Reduktionsblandingen tilsattes dernæst 3,5 g 5 % palladium på carbon-katalysator, og blandingen hydrogeneredes under et hydrogentryk på 345 kPa ved stuetemperatur i 12 timer. Katalysatoren fjernedes ved filtrering, og filtratet inddampedes til et lille volumen. Det koncentrerede filtrat opløstes i diethylether, og etheropløsningen mættedes med vandfri hydrogenchlorid. Reduktionsproduktet, 3,4-dimethoxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]-β-phenethylamin, udfældedes som hydrogenchloridsaltet. Dette filtreredes og omkrystalliseredes fra ethanol, og havde et smeltepunkt på 147 - 149° C.

Grundstofanalyse beregnet for $C_{21}H_{30}NO_3Cl$:

Teoretisk: C 66,39 - H 7,96 - N 3,69.

Fundet: C 66,36 - H 8,07 - N 3,78.

EKSEMPEL 2

I en rundbundet trehalset kolbe, forsynet med en tilbagesvaler, en omrører og en Dean-Stark-vandseparator, anbragtes 100 g 1-(4-methoxyphenyl)-3-butanon, 1 g p-toluensulfonsyre, 110 g homovera-trylamin og 400 ml toluen. Opløsningen opvarmedes til kogning med tilbagesvaling i 3 timer. Herunder opnåedes det teoretiske udbytte af vand i vandfælden. Reaktionsblandingen omrørtes natten over. Reaktionsblandingen hældtes dernæst i en rustfri hydrogeneringsbeholder, og der tilsattes 20 g 5 % palladium-på-carbon-katalysator. Reaktionsblandingen hydrogeneredes ved en temperatur på ca. 50° C under et nitrogentryk på 345 kPa. Reduktionen fortsatte i 16 timer, hvorunder der observeredes det teoretiske forbrug af hydrogen. Katalysatoren filtreredes fra, og vandfri hydrogenchlorid passeredes igennem filtratet, indtil mætningspunktet var nået. Det sure filtrat afkøledes, og reduktionsproduktet begyndte at udfælde som hy-

drogenchloridsaltet. Tilsætning af ether til det sure filtrat lettede udfældningen af produktet. Det krystallinske bundfald filtreredes fra til opnåelse af 148,3 g af reduktionsproduktet, dl-3,4-dimethoxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]- β -phenethylamin, hydrochlorid.

EKSEMPEL 3

En blanding af 143,4 g 3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-n-propylamin og 157,0 g 3,4-dimethoxyphenyleddikesyre omrørtes og opvarmedes ved en temperatur på ca. 200° C. Opvarmningen fortsattes ved denne temperatur i 4 timer, og der blev opnået en mørk opløsning, som derefter hældtes i et bæger og henstod til afkøling. Det afkølede reaktionsprodukt opløstes i 3 l ethylacetat, og opløsningen blev derefter vasket med en liter vand, en liter 1N hydrogenchloridsyre, en liter vand, en liter 1N natriumhydroxid og endelig med en liter af en mættet opløsning af natriumchlorid. Ethylacetatopløsningen af reaktionsproduktet tørredes dernæst og inddampedes til en lille mængde. Koncentratet opløstes i petroleumsether, og ved afkøling opnåedes 236,2 g af reaktionsproduktet 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-(4-methoxyphenyl-1-methyl-n-propyl)acetamid, hvilket produkt havde et smeltepunkt på 93 - 95°C.

En opløsning af 232,5 g af amidet, fremstillet som beskrevet ovenfor, i en liter tetrahydrofuran tilsattes under nitrogen ved dråbevis tilsætning under omrøring til en en molar opløsning af boran i 1,3 liter kold tetrahydrofuran. Reaktionen og tilsætningen udførtes ved en temperatur på 0 - -5° C. Tilsætningen krævede ca. 3 timer. Herefter opvarmedes reaktionsblandingen til kogetemperaturen i 4 timer. Derefter afkøledes til stuetemperatur, og blandingen henstod natten over. Reaktionsblandingen afkøledes i et isbad til 10° C, og der tilsattes dråbevis 420 ml 3N hydrogenchloridsyre. Den sure opløsning inddampedes til opnåelse af en gummiagtig remans. Denne opløstes i en lille mængde ethanol, og ethanol-opløsningen fortyndedes med diethylether under afkøling. Bundfaldet, der dannedes, frafiltreredes og vaskedes med ethylacetat og dernæst med diethylether. Det udfældede produkt, dl-3,4-dimethoxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]- β -phenethylamin, hydrochlorid, omkrystalliseredes fra ethanol til opnåelse af 10,30 g, med et smeltepunkt på 148 - 150° C.

EKSEMPEL 4

I en rundbundet, trehalset kolbe, forsynet med en omrører, en tilbagesvaler og en tildrypningstragt, anbragtes 583 g anisol, 720 g aluminiumchlorid og 2,37 liter carbondisulfid. Reaktionsblandingen omrørtes, og der tilsattes 565 g crotonylchlorid ved dråbevis tilsætning med en sådan hastighed, at der opnåedes kontinuerlig reflux. Da reaktionsblandingen blev mere viskøs, tilsattes yderligere 2,37 liter carbondisulfid. Den fremkomne reaktionsblanding, der havde konsistens som en opslæmning, kogtes med tilbagesvaling i 4 timer, hvorefter den udhældtes i en blanding af 9 kg is, 2 liter vand og 900 ml koncentreret hydrogenchloridsyre. Carbondisulfidet fjernes fra den fortyndede sure reaktionsblanding under vakuum. Den vandige remanens ekstraheredes effektivt med dichlormethan. Ekstraktet blev vasket med vand og tørret og inddampedes derefter i vakuum til opnåelse af kondensationsproduktet, p-methoxyphenyl-propenylketon som en olie med et kogepunkt på 135° C (0,5 mm).

En opløsning af 90 g homoveratrylamin i 300 ml toluen holdt ved en temperatur på -5° C sættes dråbevis til 88 g p-methoxyphenylpropenylketon. Reaktionsblandingen henstod ved stuetemperatur i 3 dage. Reaktionsblandingen afkøledes dernæst i et isbad, og der tilsattes tre 100 ml portioner 1N hydrogenchloridsyre. Der udfældedes 158 g af reaktionsproduktet, 3-(3,4-dimethoxyphenylethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-on, som hydrogenchloridsalt. Det krystallinske hydrogenchloridsalt omkrystalliseredes fra en blanding af methanol og ethylacetat.

Grundstofanalyse beregnet for $C_{21}H_{29}ClNO_4$:

C 63,87 - H 7,40 - Cl 8,98 - N 3,55 - O 16,20.

Fundet: C 63,76 - H 7,67 - Cl 9,25 - N 3,53 - O 16,44.

En opløsning af 39,3 g af den således opnåede aminoketon i 700 ml ethanol indeholdende 3,5 ml koncentreret svovlsyre og 10 g 5 % palladium på carbon-katalysator hydrogeneredes i en rustfri beholder under et begyndelseshydrogentryk på 345 kPa. Hydrogeneringen udførtes ved en temperatur på 60° C i 2 timer, hvorunder to ækvivalenter hydrogen absorberedes. Katalysatoren filtreredes fra, og filtratet indampedes i vakuum, og remanensen opløstes i ethanol. Ethanolopløsningen filtreredes, og filtratet koncentreredes i vakuum. Vand

tilsattes, og den vandige opløsning blev gjort basisk med kaliumcarbonat og ekstraheredes med ether. Ekstrakten tørredes og mættedes dernæst med vandig hydrogenchlorid til udfældelse af 32 g krystallinsk produkt, dl-3,4-dimethoxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]- β -phenethylamin, hydrochlorid, der smeltede ved ca. 147° C.

EKSEMPEL 5

En blanding af 50 g 3,4-dimethoxyphenethylamin og 15 g 3-(3-methoxyphenyl)-n-propylbromid opvarmedes natten over på dampbad. Medens blandingen endnu var varm, hældtes den i et 10 % natriumhydroxidopløsning under omrøring. Den basiske opløsning ekstraheredes to gange med ether, og ekstrakten blandedes og vaskedes med vand og tørredes. Den tørrede ekstrakt inddampedes til opnåelse af en delvis krystallinsk remanens. Ureageret primær amin destilleredes fra remanensen i vakuum (0,3 mm Hg), og remanensen opløstes i ether. Etheropløsningen mættedes med hydrogenchlorid til udfældning af 3,4-dimethoxy-N-[3-(3-methoxyphenyl)-n-propyl]- β -phenethylamin-hydrochlorid. Saltet omkrystalliseredes en gang fra acetone/ether og tre gange fra ethanol/ether til opnåelse af 12 g rensat salt med et smeltepunkt på 117 - 124° C. NMR-spektrum af hydrogenchloridsaltet stemte med produktets struktur.

EKSEMPEL 6

3,4-dimethoxyphenethylamin omsattes med β -(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsyre, og reaktionsproduktet N-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-3,4-dimethoxyphenylpropionamid reduceredes under nitrogen med boran i vandfrit tetrahydrofuran. Der blev opnået 3,4-dimethoxy-N-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-n-propyl]- β -phenethylamin.

EKSEMPEL 7

Optisk adskillelse af 3,4-dimethoxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]- β -phenethylamin

Til en opløsning af 448 g (1,19 mol) dibenzoyl-D-vinsyre-monohydrat i 500 ml varmt 90 % ethanol sattes 409,8 g (1,19 mol) 3,4-dimethoxy-

N-[3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]- β -phenethylamin. Ved afkøling dannedes et krystallinsk bundfald af d-amin-d-syresaltet. Saltet blev frafiltreret, vasket to gange med 1500 ml portioner ethylacetat og tørret til opnåelse af 245,8 g med et smeltepunkt på 169 - 171° C.

Modervæsken blev indampet til tørhed, og remanensen suspenderet i en blanding af vand og ethanol. Suspensionen blev gjort stærkt basisk ved tilsætning af natriumhydroxid, og den dannede frie amin ekstraheredes med ether. Ekstrakten blev tørret over natriumsulfat og indampet til tørhed til opnåelse af 236,4 g fri sekundær amin.

Hele mængden af fri amin sættes til en opløsning af 258 g dibenzoyl-l-vinsyre-monohydrat i 3 liter 90 % ethanol. Det krystallinske salt af l-amin-l-syren udfældedes og filtreredes fra. Stoffet blev omkrystalliseret seks gange fra ca. 11 liter alkohol til opnåelse af 189,5 g med et smeltepunkt 177° C.

1-3,4-dimethoxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]- β -phenethylamin-dibenzoyl-l-vinsyresalt, opnået som beskrevet ovenfor, blev opløst i en blanding af vand og ethanol, og opløsningen blev gjort stærkt basisk ved tilsætning af natriumhydroxid. Den frie l-amin blev ekstraheret med ether, og ekstrakten blev tørret og indampet til opnåelse af 121,3 g af den frie amin.

d-Amin-d-syresaltet, opnået som beskrevet ovenfor, omdannedes til methoxy-d-aminen med base efter den ovenfor beskrevne fremgangsmåde for l-isomeren. Den frie amin opløstes i ether og omdannedes til hydrogenchloridet med hydrogenchlorid. Hydrogenchloridsaltet filtreredes fra og omkrystalliseredes fire gange fra ethanol/ether til opnåelse af oprenset d-3,4-dimethoxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]- β -phenethylamin, hydrochlorid, der havde et smeltepunkt på 147 - 148° C.

Grundstofanalyse for $C_{21}H_{29}NO_3 \cdot HCl$:

Beregnet: C 66,39 - H 7,96 - N 3,69

Fundet: C 66,52 - H 7,70 - N 3,84

EKSEMPEL 8

Til en opløsning af 101,2 g 3,4-dimethoxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)-1-

methyl-n-propyl]- β -phenethylamin, fremstillet i eksempel 1, i 3060 ml iseddike tilsattes 1225 ml 48% hydrogenbromidsyre, og reaktionsblandingen opvarmedes til kogning med tilbagesvaling i 4 timer. Reaktionsblandingen afkøledes og indampedes til et lille volumen. Den krystallinske remanens, der dannedes, filtreredes fra og tørredes i vakuum. Den tørre krystallinske remanens findeltes med ethylacetat og tørredes igen til opnåelse af 97,3 g rå krystallinsk materiale. Det rå produkt opløstes i 970 ml varmt vand til opnåelse af en gul opløsning. Denne tilsattes successivt dråbevis 75 ml 1N og 75 ml 2N saltsyre. Herefter henstod opløsningen under omrøring og isafkøling. De urenheder, der udfældedes, blev fjernet ved filtrering igennem et gazefilter. Derefter tilsattes koncentreret saltsyre dråbevis. Når der cirka var tilsat 50 - 75 ml koncentreret syre, udfældedes en lysegul olie sammen med et hvidt fast stof. Den kolde opløsning omrørtes stadigvæk, og den lysegule olie krystalliserede. Den kolde opløsning henstod natten over, og alt krystallinsk materiale filtreredes igennem et sinterglasfilter. Filtratet behandledes med yderligere 300 ml koncentreret saltsyre til opnåelse af et tungt hvidt bundfald. Bundfaldet filtreredes, tørredes og kombineredes med det oprindelige bundfald som beskrevet ovenfor. Produktet, 3,4-dihydroxy-N-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]- β -phenethylamin, hydrochlorid, havde et smeltepunkt på 184 - 186° C efter omkrystallisation fra kogende 4N saltsyre.

Grundstofanalyse beregnet for $C_{18}H_{24}ClNO_3$:

C 63,99 - H 7,16 - N 4,15 - Cl 10,49.

Fundet: C 63,79 - H 7,06 - N 4,42 - Cl 10,55.

EKSEMPEL 9

12 g 3,4-dimethoxy-N-[3-(3-methoxyphenyl)-n-propyl]- β -phenethylaminhydrochlorid, fremstillet i eksempel 5, opløstes i en blanding af 175 ml 48 % hydrogenbromidsyre og 470 ml iseddike, og opløsningen opvarmedes til kogning med tilbagesvaling i 3 timer. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur og indampedes i en rotationsinddamper. Remanensen tørredes med ethanol-benzen (80:20), og opløsningsmidlerne dekanteredes fra den olieagtige remanens. Denne opløstes i ethylacetat, og opløsningen ekstraheredes en gang med 40 ml vand og en gang med 20 ml vand. De brune, vandige ekstrakter

blandedes og titreredes successivt ved dråbevis tilsætning af 30 ml 1N saltsyre og 30 ml 2N saltsyre. Der udfældedes en brun olie, og modervæsken dekanteredes fra. Under omrøring tilsattes 18 ml koncentreret saltsyre til modervæsken, og reaktionsproduktet, 3,4-dihydroxy-N-[3-(3-hydroxyphenyl)-n-propyl]-β-phenylthylamin, hydrochlorid, dannedes som en lysegul olie. Blandingen afkøledes, og den ovenstående væske dekanteredes fra produktet. Dette opløstes i ethanol, og opløsningen inddampedes til tørhed. Produktet, der forelå som en gul olie, vaskedes gentagne gange med en blanding af alkohol og benzen, tørredes grundigt og krystalliseredes dernæst fra acetone, hvorved der opnåedes et produkt med et smeltepunkt på 142-144°C. NMR-spektret af det krystallinske produkt stemte med produktets struktur.

EKSEMPEL 10

3,4-Dimethoxy-N-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-n-propyl]-β-phenethylamin, fremstillet i eksempel 6, omsattes med 48 % hydrogenbromidsyre i iseddike ved opvarmning til kogepunktet i 3 timer til opnåelse af 3,4-dihydroxy-N-[3-(3,4-dihydroxyphenyl)-n-propyl]-β-phenethylamin, hydrobromid med et smeltepunkt på 176 - 178° C.

Grundstofanalyse beregnet for $C_{17}H_{22}BrNO_4$:

C 53,14 - H 5,77 - N 3,65.

Fundet: C 52,96 - H 5,56 - N 3,42.

EKSEMPEL 11

1-3,4-Dimethoxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]-β-phenethylamin, isoleret i eksempel 7, opløstes i en blanding af 1455 ml 48% hydrogenbromidsyre og 3639 ml iseddike, og blandingen opvarmedes til tilbagesvalingstemperatur i 5 timer. Reaktionsblandingen indampedes til tørhed i vakuum, og remanensen vaskedes fire gange med ethanol/benzen, før den tørredes, til opnåelse af 1-3,4-dihydroxy-N-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]-β-phenethylamin-hydrobromid.

Den phenoliske amin som hydrogenbromidsalt oprensedes og omdannedes til hydrogenchloridsaltet ved omkrystallisation fra kogende 4N saltsyre. Hydrogenbromidsaltet opløstes i kogende 4N saltsyre, og

der sættes aktivkul til opløsningen: Efter omrøring frafiltreredes aktivkullet, og det varme filtrat opvarmedes igen til kogepunktet for at genopløse bundfaldet. Efter afkøling opnåedes 123,5 g 1-3,4-dihydroxy-N-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-n-propyl]-β-phenethylamin-hydrochlorid med et smeltepunkt på 197 - 198° C efter tørring.

Grundstofanalyse beregnet for $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$:

C 63,99 - H 7,16 - N 4,15 - Cl 10,49.

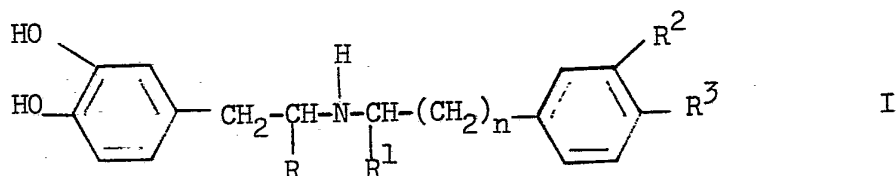
Fundet: C 63,69 - H 7,12 - N 4,09 - Cl 10,55.

Specifik drejning $[\alpha]_{365}^{30} = -39,4$ (C = 8,8154 mg pr. 1 methanol).

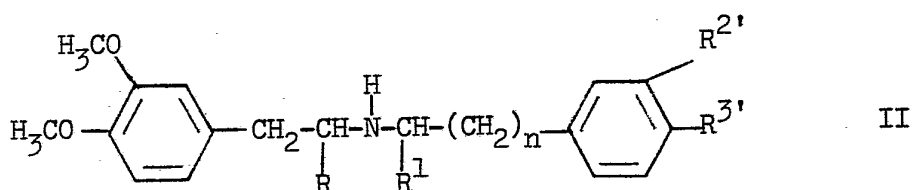
Den i eksempel 7 isolerede d-methoxyamin omdannedes til phenolaminen med hydrogenbromidsyre i iseddike, og opnåedes som rent hydrogenchloridsalt ved omkrystallisation fra kogende 4N saltsyre ifølge fremgangsmåden beskrevet ovenfor for l-isomeren. Det krystallinske hydrochloridsalt af d-isomeren smeltede ved 197 - 198° C og havde en specifik drejning $[\alpha]_{365}^{30} = +38,4$.

P a t e n t k r a v :

Sekundære 3,4-dimethoxyphenethylamin-forbindelser til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af dopaminderivater med den almene formel



hvor R og R^1 betyder hydrogen eller methyl, hvor mindst én af R og R^1 er hydrogen, R^2 og R^3 betyder hydrogen eller hydroxy, hvor mindst én af R^2 og R^3 er hydroxy, og n er 1 eller 2, idet enten R eller R^1 er methyl, når n er 1, og R^2 og R^3 begge er hydroxy, og idet R^2 og R^3 begge er hydroxy, når R er methyl, k e n d e t e g - n e t ved, at de er forbindelser med den almene formel



hvor R og R^1 betyder hydrogen eller methyl, hvor mindst én af R og R^1 er hydrogen, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ betyder hydrogen eller methoxy, hvor mindst én af $R^{2'}$ og $R^{3'}$ er methoxy, og n er 1 eller 2, idet enten R eller R^1 er methyl, når n er 1, og $R^{2'}$ og $R^{3'}$ begge er methoxy, og idet $R^{2'}$ og $R^{3'}$ begge er methoxy, når R er methyl, eller syre-additionssalte deraf.

Fremdragne publikationer: