



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 259 848 A5

4(51) C 07 C 97/065

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C / 293 146 8
(31) P3527355.0
P3530789.7

(22) 30.07.86
(32) 31.07.85
29.08.85

(44) 07.09.88
(33) DE

(71) sloha (73)

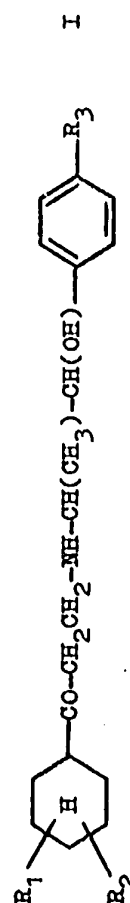
(72) Engel, Jürgen, Dr.; Kutschor, Bernhard, Dr.; Oopon, Gerhard, Dr.; Niebch, Georg, Dr.; Metzner, Peter, Dr., DE

(73) Degussa AG, 6000 Frankfurt (M.), DE

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

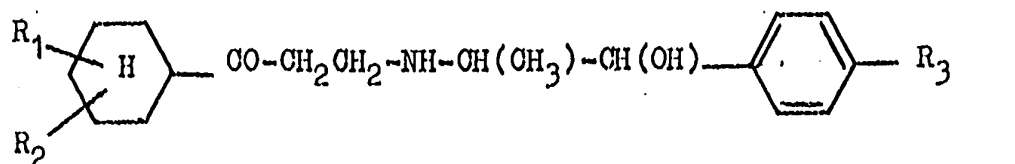
(54) Verfahren zur Herstellung von neuen cycloaliphatischen Ketoaminen

(55) herzwirksame Verbindungen, Verwendung als Arzneimittel, bewirken Verbesserung der Kontraktion des Herzens ohne Frequenz und Blutdruck zu beeinflussen
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen cycloaliphatischen Ketoaminen. Erfindungsgemäß werden neue Verbindungen der Formel I hergestellt, worin R_1 Wasserstoff, eine Hydroxygruppe oder eine C_2-C_{13} -Alkanoyloxygruppe, R_2 eine Hydroxygruppe oder eine C_2-C_{13} -Alkanoyloxygruppe und R_3 Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, eine C_2-C_{13} -Alkanoyloxygruppe oder eine Benzyloxygruppe ist und deren Säureadditionssalze.
Formel I

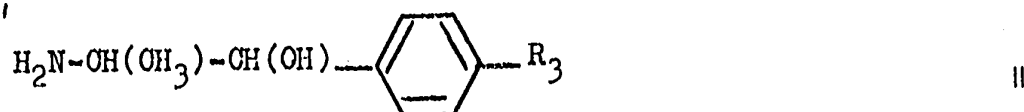


Patentansprüche:

Verfahren zur Herstellung von neuen cycloaliphatischen Ketoaminen der Formel I,



wobei R₁ Wasserstoff, eine Hydroxygruppe oder eine C₂-C₁₃-Alkanoyloxygruppe, R₂ eine Hydroxygruppe oder eine C₂-C₁₃-Alkanoyloxygruppe und R₃ Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, eine C₂-C₁₃-Alkanoyloxygruppe oder eine Benzyloxygruppe ist und deren Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amin der allgemeinen Formel II,



worin R₃ die angegebenen Bedeutungen hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



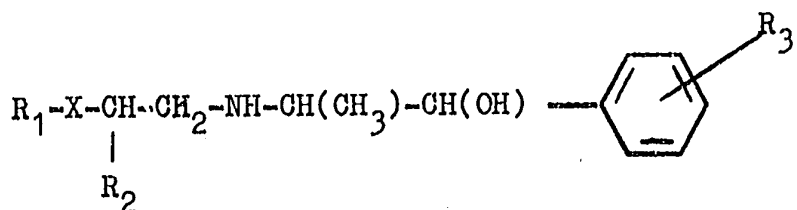
umsetzt, wobei R₁ und R₂ die angegebenen Bedeutungen haben und E eine Methylengruppe oder ein Wasserstoffatom plus die Gruppe -CH₂-NR_aR_b ist und R_a und R_b niedrigmolekulare Alkylreste sind, die auch zu einem Ring geschlossen sein können, oder wobei E zwei Wasserstoffatome bedeutet, wenn in Gegenwart von Formaldehyd oder eines formaldehydliefernden Stoffes gearbeitet wird, gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen acyliert und/oder vorhandene Schutzgruppen abspaltet und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt und gegebenenfalls eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmittel beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form bringt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen cycloaliphatischen Ketoaminen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel. Sie bewirken eine Verbesserung der Kontraktilität des Herzens ohne dabei die Frequenz und den Blutdruck zu beeinflussen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der DE-OS 29 19 495 werden Verbindungen der Formel



beschrieben, worin X die Gruppe $> \text{CO}$ oder $> \text{CH}(\text{OH})$, R_2 Wasserstoff oder eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe und R_3 Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe ist und R_1 den Adamantylrest oder einen gesättigten oder einfach ungesättigten C_3 - C_{16} -Cycloalkylrest bedeutet, wobei dieser C_3 - C_{16} -Cycloalkylrest auch durch eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder ein Halogenatom substituiert sein kann. Diese Verbindungen verbessern die coronale oder periphere Durchblutung.

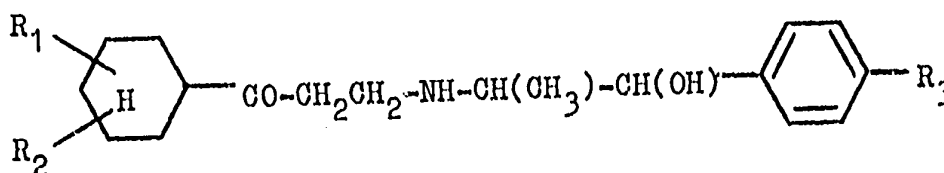
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu deren Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue Verbindungen der Formel I

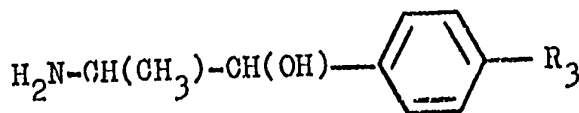


hergestellt, worin R_1 Wasserstoff, eine Hydroxygruppe oder eine C_2 - C_{13} -Alkanoyloxygruppe, R_2 eine Hydroxygruppe oder eine C_2 - C_{13} -Alkanoyloxygruppe und R_3 Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, eine C_2 - C_{13} -Alkanoyloxygruppe oder eine Benzyloxygruppe ist und deren Säureadditionssalze.

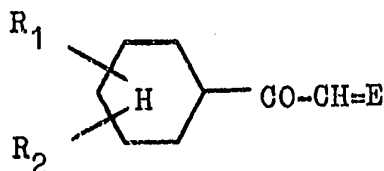
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind pharmakologisch wirksam und bewirken eine Verbesserung der Kontraktilität des Herzens ohne dabei die Frequenz und den Blutdruck zu beeinflussen.

Falls die Reste R_1 , R_2 und/oder R_3 eine C_2 - C_{13} -Alkanoyloxygruppe bedeuten, kann der Alkanoylteil dieser Gruppe gerade oder verzweigt sein. Vorzugsweise handelt es sich um C_2 - C_7 -Alkanoyloxygruppen. Die Reste R_1 , R_2 und R_3 können gleich oder verschieden sein. Wenn die Reste R_1 , R_2 und R_3 Alkanoyloxygruppen darstellen, kann es sich ebenfalls um gleiche oder verschiedene Alkanoyloxygruppen handeln.

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der Formel I in der Weise hergestellt, daß man ein Amin der allgemeinen Formel



worin R_3 die angegebenen Bedeutungen hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



umsetzt, wobei R_1 und R_2 die angegebenen Bedeutungen haben und E eine Methylengruppe oder ein Wasserstoffatom plus die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$ ist und R_a und R_b niedrigmolekulare Alkylreste sind, die auch zu einem Ring geschlossen sein können, oder wobei E zwar Wasserstoffatome bedeutet, wenn in Gegenwart von Formaldehyd oder eines formaldehydliefernden Stoffes gearbeitet wird, gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen acyliert und/oder vorhandene Schutzgruppen abgespalten und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

Bei dem angegebenen Herstellungsverfahren ist es häufig zweckmäßig, in den Ausgangsstoffen die phenolische Hydroxylgruppe durch an sich bekannte Schutzgruppen zu schützen. Manchmal sind solche Schutzgruppen bereits schon für die Herstellung der Ausgangsverbindungen selbst erforderlich. Diese Schutzgruppen sind aus den Endprodukten leicht abspaltbar. Es handelt sich entweder um leicht solvolytisch abspaltbare Acylgruppen oder hydrierend abspaltbare Gruppen, wie zum Beispiel den Benzylrest. Die solvolytisch abspaltbaren Schutzgruppen werden beispielsweise durch Verseifung mit verdünnten Mineralsäuren in einem Lösungs- oder Suspensionsmittel (niedere Alkohole) bei Temperaturen zwischen 10 und 150°C abgespalten. Je nach Art der Schutzgruppe erfolgt bereits aber auch Abspaltung während der Verfahrensreaktion. Letzteres ist beispielsweise dann der Fall, wenn die phenolische Hydroxylgruppe durch eine Benzylgruppe oder den Carbobenzoylrest geschützt ist und das Verfahren einen Hydrierungsschritt enthält. Wird die Schutzgruppe nicht während der Reaktion abgespalten, so ist eine einfache Nachbehandlung des Reaktionsproduktes erforderlich, wobei dann die Abspaltung der Schutzgruppe beispielsweise durch Bedingungen wie sie oben angegeben sind, erfolgt.

Als Schutzgruppen kommen beispielsweise in Frage: Benzylgruppe, α -Phenylethylgruppe, im Benzolkern substituierte Benzylgruppen wie zum Beispiel die p-Brom- oder p-Nitro-benzylgruppe, die Carbobenzthioxygruppe, die Carbobenzthioxygruppe, die Trifluoracetylgruppe, der Phthalylrest, der Tritylrest, der p-Toluolsulfonylrest und ähnliche, aber zusätzlich sind hier auch einfache Acylgruppen wie zum Beispiel die Acetylgruppe, Formylgruppe oder die tert.-Butylcarboxylgruppe geeignet. Vorhandene Hydroxygruppen von Verfahrensprodukten der Formel I können durch eine C_2 - C_{13} -Alkanoylgruppe acyliert werden.

Diese Acylierung kann in inerten Lösungs- beziehungsweise Suspensionsmitteln, wie Dioxan, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, bei Temperaturen zwischen 0 bis 200°C, vorzugsweise 20 bis 150°C erfolgen. Als Acylierungsmittel kommen in Betracht: Ketone sowie Säurehalogenide (Chloride, Bromide, Jodide), Säureanhydride oder Säureester aliphatischer Carbonsäuren mit 2-13 C-Atomen, gegebenenfalls unter Zusatz eines säurebindenden Mittels wie Alkalicarbonaten, Alkalihydroxyden, Alkalialkoholaten oder eines tertiären Amins, zum Beispiel Triäthylamin oder Pyridin. Pyridin kann gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden. Bei den Estern handelt es sich insbesondere um solche der obengenannten Carbonsäuren mit niederen aliphatischen Alkoholen. Bei der Acylierung kann man auch so vorgehen, daß man erst von der umzusetzenden Verbindung eine Alkaliverbindung herstellt, indem man sie in einem inerten Lösungsmittel, wie Dioxan, Dimethylformamid, Benzol oder Toluol mit einem Alkalimetall, Alkalihydriden oder Alkalamiden (insbesondere Natrium oder Natriumverbindungen) bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C umsetzt und dann das acylierende Agens zufügt. Die C₂-C₁₃-Alkanoylgruppen in den Verbindungen der Formel I können solvolytisch wieder abgespalten werden, wodurch die entsprechenden freien Hydroxy-Verbindungen der Formel I erhalten werden. Diese solvolytische Abspaltung erfolgt beispielsweise durch Verseifung mit verdünnten Säuren oder mittels basischer Substanzen (Pottasche, Soda, wäßrige Alkalilösungen, alkoholische Alkalilösungen, NH₃) bei Temperaturen zwischen 10 und 150°C, insbesondere 20-100°C. Als Lösungs- beziehungsweise Suspensionsmittel kommen hierfür beispielsweise in Betracht: Wasser, niedere aliphatische Alkohole, cyclische Äther wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, aliphatischer Äther, Dimethylformamid und so weiter sowie Mischungen dieser Mittel.

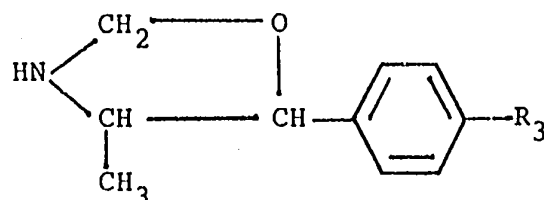
Zu dem Verfahren:

Das Herstellungsverfahren wird im allgemeinen in einem inerten Lösungs- beziehungsweise Suspensionsmittel bei Temperaturen zwischen 5 und 250°C, vorzugsweise 20-150°C, insbesondere 40-90°C durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise in Betracht: Niedere aliphatische Alkohole (Ethanol, Methanol, Isopropanol, Propanol), gesättigte alicyclische und cyclische Äther (Dioxan, Tetrahydrofuran, Diäthyläther), niedere aliphatische Ketone (Aceton), niedere aliphatische Kohlenwasserstoffe oder Halogenkohlenwasserstoffe (Benzol, Xylol, Toluol), Eisessig, Wasser beziehungsweise Mischungen dieser Mittel.

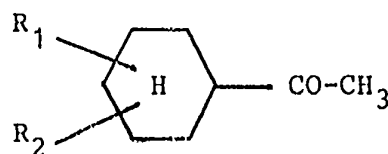
Der pH-Wert der Reaktionslösung beziehungsweise der Reaktionsmischung soll beispielsweise zwischen 1-6, vorzugsweise 2-3 liegen.

Falls als Ausgangsstoff eine Verbindung der Formel III verwendet wird, worin E die Gruppe >CH₂ ist, wird meist im unteren Teil des angegebenen Temperaturbereichs gearbeitet (5 bis 80°C), wobei hier als Lösungsmittel insbesondere niedere Alkohole, Äther, Aceton, Dioxan oder Chloroform in Betracht kommen. Bei Verwendung einer Verbindung III, worin E Wasserstoff und die Gruppe -CH₂-NR_aR_b ist, wird meist in einem höheren Temperaturbereich (80 bis 250°C, insbesondere 80 bis 150°C) gearbeitet, wobei als Lösungsmittel insbesondere Wasser Alkohol/Wasser oder ein Zweiphasensystem wie Wasser/Benzol oder Wasser/Toluol verwendet wird.

Falls ein Ausgangsstoff der Formel III verwendet wird, wo E zwei Wasserstoffatome bedeutet, wird insbesondere zwischen 20 und 150°C gearbeitet. Als formaldehydliefernde Substanzen kommen beispielsweise Formaldehydacetale in Betracht, aus denen in Gegenwart von Säuren Formaldehyd freigesetzt wird, wie zum Beispiel Polyformaldehyd, Paraformaldehyd, Hexamethylentetramin. Anstelle von Formaldehyd und dem Amin der Formel II kann auch ein zuvor aus diesen Stoffen hergestelltes Oxazolidin der Formel

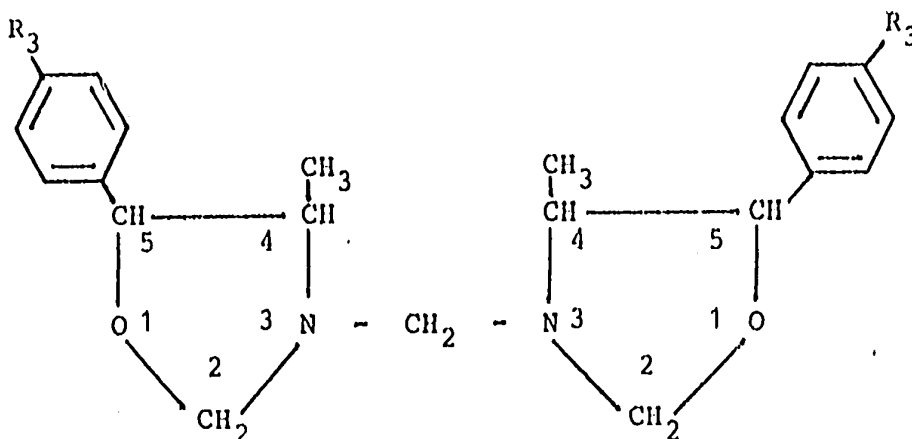


beziehungsweise ein Mineralsäureadditionssalz (zum Beispiel Hydrochlorid, Hydrobromid) hiervon mit der Verbindung der Formel



umgesetzt werden. Falls das Oxazolidinderivat nicht als Salz eingesetzt wird, ist es zweckmäßig, in Gegenwart einer Säure (zum Beispiel 20%ige alkoholische Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure) oder in Gegenwart eines sauren Ionenaustauschers zu arbeiten.

Anstelle des oben angegebenen Oxazolidins kann auch das entsprechende N,N'-Methylen-bis-oxazolidin der folgenden Formel



worin R_3 die angegebenen Bedeutungen hat, eingesetzt worden.

Im Falle der Verwendung eines N, N'-Methylen-bis-oxazolidins erfolgt das Verfahren beispielsweise durch Umsetzung von 1 Mol des Bis-oxazolidins mit 2-3 Mol, insbesondere 2,3-2,5 Mol des cycloaliphatischen Ketons in Gegenwart einer Säure oder eines sauren Ionenaustauschers in einem Lösungsmittel, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 bis 150°C.

Als Säuren kommen für das erfindungsgemäße Verfahren insbesondere Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure in Frage. Jedoch können auch organische Säuren oder saure Ionenaustauscher verwendet werden. Als organische Säuren kommen beispielsweise in Frage: Gesättigte und einfach ungesättigte C_1 - C_4 -aliphatische Mono- und Dicarbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure; aromatische Carbonsäuren wie Benzoesäure, C_1 - C_4 -Alkylbenzoesäuren oder aliphatische beziehungsweise aromatische Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure (zum Beispiel p-Toluolsulfonsäure). Es können auch Mischungen dieser Säuren verwendet werden. Als saure Ionenaustauscher kommen zum Beispiel solche in Betracht, die in dem Buch von K. Dorfner, Ionenaustauscher, Verlag De Gruyter, 3. Auflage, 1970, in Band 1 des Werkes Ionenaustauscher von E. Helfferich, Verlag Chemie, 1959 oder in Römppps Chemie Lexikon Band 3, Seiten 1616-1618 (1976) erwähnt sind. Im einzelnen handelt es sich zum Beispiel um organische Ionenaustauscher, deren aktive, das heißt Ionenbildende Gruppe die Carboxylgruppe oder eine organische saure Gruppe wie zum Beispiel die Sulfonsäuregruppe (SO_3H) oder Phosphorsäuregruppe ist, während das hochmolekulare Gerüst (Matrix) aus einem Kunstharz (Acrylharz, Polystyrolharz, Styrol-Divinylbenzol-Copolymerisat, Styrol-Acrylsäure-Copolymerisat, Divinylbenzol-Polymerisat, Vinylbenzol-Polymerisat, Kondensationsprodukte aus Phenol und Formaldehyd) besteht. Weiterhin kommen in Betracht: saure Cellulose-, Stärke- und Dextran-Ionenaustauscher, Kohle-Ionenaustauscher (aus sulfonierten hochmolekularen Humuskohlen) sowie saure anorganische Ionenaustauscher wie Zeolithe und Aluminiumsilikate.

Die Herstellung der oben angegebenen Mono-Oxazolidine und Bis-Oxazolidine ist bekannt.

Die Ausgangsstoffe der Formel III, worin die Gruppe $-CH=E$ die Methylgruppe ($-CH_3$) ist, können zum Beispiel nach der von H. Stetter und R. Hesse, Monatshefte Chemie 98, 755 ff. (1967) beschriebenen Methode aus den entsprechenden Mono- oder Dihydroxy-cyclohexancarbonsäureethylestern hergestellt werden. Hierbei werden diese Cyclohexancarbonsäureethylester zuerst mit Phenylsulfon-methylmagnesiumbromid umgesetzt und anschließend in den so erhaltenen Reaktionsprodukten mit Aluminiumamalgam die Phenylsulfongruppe abgespalten. Die Abspaltung der Phenylsulfongruppe kann zum Beispiel gemäß der folgenden allgemeinen Vorschrift erfolgen:

0,11 Mol des im Cyclohexanring entsprechend mono- oder dihydroxylierten 1-Phenylsulfon-2-oxo-2-cyclohexyl-äthans werden in 1200 ml Tetrahydrofuran gelöst, dem man 10% H_2O zugesetzt hat. Zu diesem Gemisch werden 30 g Aluminium-Amalgam zugegeben. Nach beendeter Zugabe rührt man 30 Minuten nach und kocht anschließend 75 Minuten am Rückfluß. Nach Abkühlen der Lösung wird diese im Vakuum eingedunstet. Das nach Einengen erhaltene kristalline Produkt wird nun 6mal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und dann eingedunstet. Das so erhaltene farblose Öl wird dann im Vakuum fraktioniert destilliert.

Ausgangsstoffe der Formel III, worin die Gruppe $-CH=E$ die Gruppe $-CH_2-CH_2-NR_3R_4$ ist, können zum Beispiel durch Mannichreaktion aus Ketonen der Formel III, worin $-CH=E$ die Methylgruppe ist, mit einem niederen Dialkylamin oder einem Cycloalkylamin in Anwesenheit von Formaldehyd erhalten werden. Ausgangsstoffe der Formel III, worin $-CH=E$ die Gruppe $-CH=CH_2$ ist, können zum Beispiel aus Ketonen der Formel III, worin $-CH=E$ die Gruppe $-CH_2-CH_2-NR_3R_4$ ist, durch Abspaltung des Aminteils (zum Beispiel durch Wasserdampfdestillation) oder durch thermische HCl-Abspaltung aus den entsprechenden cycloaliphatischen β -Chlor-äthylketonen (Formel III $-CH=E = -CH_2-CH_2Cl$) erhalten werden.

Diejenigen Verbindungen, die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Racemate anfallen, können in an sich bekannter Weise, zum Beispiel mittels einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomere gespalten werden. Es ist aber auch möglich, von vornherein optisch aktive beziehungsweise auch diastereomere Ausgangsstoffe einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende reine optisch aktive Form beziehungsweise diastereomere Konfiguration erhalten wird. Beispielsweise handelt es sich um Verbindungen der Norephedrin- und der Pseudonorephedrin-Konfiguration. Es können auch diastereomere Racemate auftreten, da in den hergestellten Verbindungen zwei oder mehr asymmetrische Kohlenstoffatome vorhanden sind. Trennung ist auf üblichem Weg, zum Beispiel durch Umkristallisieren, Chromatographie sowie die sonstigen üblichen Verfahren zur Diastereomerenentrennung möglich. Im allgemeinen werden die Verfahrensprodukte infolge des substituierten Cyclohexanringes als stereoisomere Gemische erhalten. Das gemäß Beispiel 1 erhaltene Verfahrensprodukt liegt beispielsweise zu 87,5% in der trans-Form und zu 12,5% in der cis-Form vor. Das gemäß Beispiel 2 erhaltene Verfahrensprodukt liegt zu 66,6% in der trans-Form und zu 33,3% in der cis-Form vor. Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die Endstoffe der Formel I in freier Form oder in Form ihrer Salze. Die Salze der Endstoffe können in an sich bekannter Weise, beispielsweise mit Alkali oder Ionenaustauschern, wieder in die Basen übergeführt werden. Von den letzteren lassen sich durch Umsetzung mit organischen oder anorganischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, Salze gewinnen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Medikamente können eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen oder auch Mischungen derselben mit anderen pharmazeutisch wirksamen Stoffen enthalten. Zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen können die üblichen pharmazeutischen Träger und Hilfsstoffe verwendet werden. Die Arzneimittel können oral, parenteral, oral oder perlingual angewendet werden. Beispielsweise kann die Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, Zäpfchen, Salben, Puder, Liquida oder Aerosolen erfolgen. Als Liquida kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder wässrige Lösungen oder Suspensionen, Emulsionen, injizierbare wässrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen.

In den Beispielen wird jeweils vom l-Norephedrin ausgegangen. Die entsprechenden d-Isomere beziehungsweise das Racemat erhält man, wenn beispielsweise anstelle der linksdrehenden Norephedrin-Ausgangsverbindung die entsprechende rechtsdrehende Form beziehungsweise das Racemat verwendet wird.

Manchmal empfiehlt es sich, zur Isolierung des Vorfahrenproduktes das meist als Hydrochlorid anfallende unmittelbare Reaktionsprodukt durch Behandeln mit beispielsweise verdünntem Ammoniak in die freie Base zu überführen und gegebenenfalls dieselbe in üblicher Weise erneut in ein Salz zu überführen.

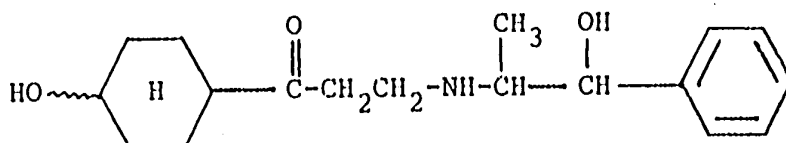
Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiele

Beispiel 1

l-[3-Hydroxy-3-phenyl-propyl-(2)]-[3-(4-hydroxy-cyclohexyl)-3-oxo-propyl]-amin

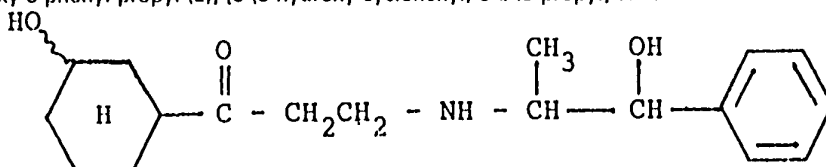


Die Reaktionsmischung aus 5g (0,03 Mol) 4-Hydroxy-1-acetyl-cyclohexan (K_p 105–106°C), 5,9g (0,018 Mol) l-N,N'-Methylen-bis-(4-methyl-5-phenyl)-oxazolidin (hergestellt aus l-Norephedrin), 40ml Isopropanol und 8ml 5,1 normale isopropanolischer Salzsäure wird 3 Stunden unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Das auskristallisierte Produkt wird abgenußt und mit Isopropanol (5ml) und 10ml Aceton gewaschen.

F. des Hydrochlorids: 196–199°C.

Beispiel 2

l-[3-Hydroxy-3-phenyl-propyl-(2)]-[3-(3-hydroxy-cyclohexyl)-3-oxo-propyl]-amin

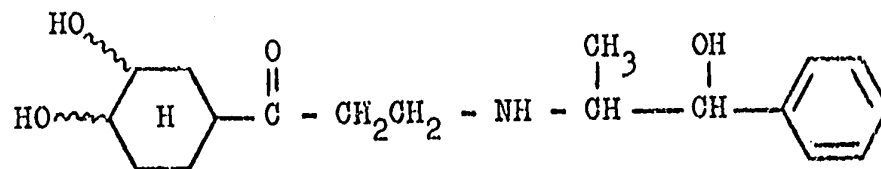


5g (0,03 Mol) 3-Hydroxy-1-acetyl-cyclohexan (K_p 116–177°C), 5,9g (0,018 Mol) l-N,N'-Methylen-bis-(4-methyl-5-phenyl)-oxazolidin (hergestellt aus l-Norephedrin), 40ml Isopropanol und 8ml 5,1 normale isopropanolische Salzsäure werden 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach beendetem Rückflußkochen wird das abgekühlte Reaktionsgemisch im Vakuum eingedunstet. Der eingedunstete Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert. Als Laufmittel dient Dichlormethan/Methanol im Verhältnis 95:5. Das chromatographierte Produkt wird durch Versetzen mit isopropanolischer HCl ins Hydrochlorid überführt.

F. des Hydrochlorids: 177–179°C.

Beispiel 3

l-[3-Hydroxy-3-phenyl-propyl-(2)]-[3-(3,4-dihydroxycyclohexyl)-3-oxo-propyl]-amin



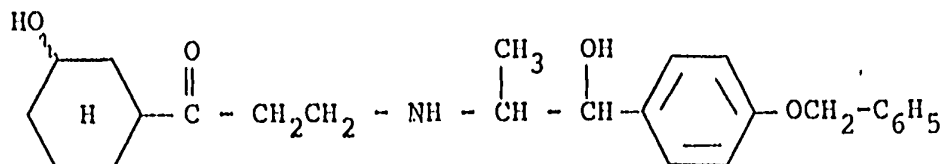
4,6g (0,03 Mol) 3,4-Dihydroxy-1-acetyl-cyclohexan, 5,9g (0,018 Mol) l-N,N'-Methylen-bis-(4-methyl-5-phenyl)-oxazolidin (hergestellt aus l-Norephedrin), 40ml Isopropanol und 8ml 5,1 normale isopropanolische Salzsäure werden 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach läßt man abkühlen und engt das erhaltene Reaktionsgemisch im Vakuum ein. Der eingedunstete Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert. Als Laufmittel wird Dichlormethan/Methanol im Verhältnis 90:10 verwendet. Das chromatographierte Produkt wird ins Hydrochlorid überführt.

F. des Hydrochlorids: 178–181°C. Kernmagnetisches Resonanzspektrum in deuteriertem Chloroform bei 60 Megahertz (chemische Verschiebung $[\delta]$ der Wasserstoffatome mit Spin $1/2$):

- $\delta = 1,1$ (Duplet der 3H der CH_3 -Gruppe)
 $\delta = 1,2-2,2$ (Multiplet der 6H der 3-Ring CH_2 -Gruppen)
 $\delta = 2,4-2,6$ (Multiplet des H des $>\text{CH}-\text{CO}$ -Teils)
 $\delta = 3,0-4,0$ (Multiplet der 7H der Strukturteile $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_3$; 2mal $>\text{CH}-\text{OH}$)
 $\delta = 5,2$ (Duplet 1H des Strukturteils $-\text{CH}-$)
 $\delta = 7,4$ (Multiplet 5H des Phenylrings).

Beispiel 4

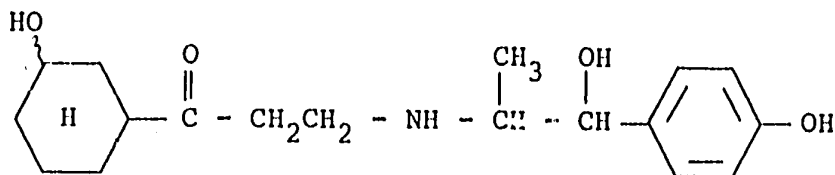
I-[3-Hydroxy-3-(4-benzyloxyphenyl)-propyl-(2)]-[3-(3-hydroxy-cyclohexyl)-3-oxo-propyl-(1)]-amin



1,42 g (0,01 Mol) 3-Hydroxy-1-acetyl-cyclohexan werden mit 2,8 g I-N,N'-Methylen-bis-[4-methyl-5-(4-benzyloxyphenyl)-oxazolidin (hergestellt aus I-4-Hydroxynorephedrin), 5 ml 5,1 normale Isopropanolische Salzsäure und 40 ml Isopropanol 6 Stunden bei 70°C erhitzt. Danach läßt man abkühlen und engt das erhaltene Reaktionsgemisch im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit wäßrigem Ammoniak neutralisiert und das erhaltene Produkt über Kieselgel chromatographiert. Als Laufmittel wird Dichlormethan/Methanol im Verhältnis 85:15 verwendet. Das erhaltene Produkt wird in Aceton in das Oxalsäuresalz überführt. F. des Oxalats: 123-126°C.

Beispiel 5 (Abspaltung einer Schutzgruppe)

I-[3-Hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-propyl-(2)]-[3-(3-hydroxy-cyclohexyl)-3-oxo-propyl]-amin



90 mg (0,0002 Mol) I-[3-Hydroxy-3-(4-benzyloxyphenyl)-propyl-(2)]-[3-(3-hydroxy-cyclohexyl)-3-oxo-propyl-(1)]-amin-oxalat werden in Methanol gelöst und mit 9 mg Pd-C (10%ig) versetzt. Es wird 1 Stunde bei 1 bar-Druck hydriert, der Katalysator abgesaugt und die Lösung eingedunstet. Das erhaltene Öl wird mit Diethylether gerührt, die resultierenden Kristalle abgesaugt und aus Isopropanol/Methanol umkristallisiert. F. des Oxalats: 195-197°C.