



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2686/79

(22) Indleveringsdag: 26 jun 1979

(41) Alm. tilgængelig: 04 jan 1980

(44) Fremlagt: 06 maj 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 03 jul 1978 US 921670

(51) Int.Cl.⁵ C 07 C 215/54
C 07 C 219/26
C 07 C 237/30

(71) Ansøger: *Eli Lilly and Company; 307 East McCarty Street; Indianapolis; Indiana 46204, US

(72) Opfinder: Jack *Mills; US, Klaus Kurt *Schmiegel; US, Walter Norman *Shaw; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

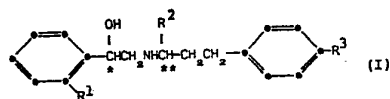
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive phenethanolaminer

(56) Fremdragne publikationer

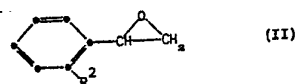
(57) Sammen drag:

2686-79

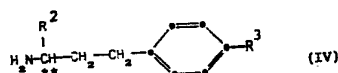
Optisk aktive phenethanolaminer med formlen



hvor R^1 er hydrogen eller fluor, R^2 er methyl eller ethyl, R^3 er hydroxy, alkanoyloxy med 1-4 C-atomer, aminocarbonyl, methylaminocarbonyl eller alkoxy carbonyl med 1-2 C-atomer, C er et asymmetrisk C-atom med R-konfiguration og C er et asymmetrisk C-atom med S-konfiguration, samt syreadditionssalte deraf, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder, f.eks. ved omsætning af et styrenoxid med formlen



med et hidtil ukendt, optisk aktivt propylaminderivat med formlen



Forbindelserne med formel I fremkalder vægttab hos pattedyr og kan derfor anvendes til vægtkontrol.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive phenethanolaminer med den i krav 1's indledning anførte almene formel I samt farmaceutisk acceptable salte deraf, og analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte. Forbindelserne har vægtkontrollerende virkning på pattedyr.

I de senere år har β -phenylethylamin-derivaterne, eksempelvis catecholaminerne, været genstand for en omfattende forskning. For eksempel har der været foretaget mange undersøgelser af den naturligt forekommende catecholamin epinephrin. Epinephrin er et stærkt sympathomimetisk medikament og et kraftigt hjertestimulerende middel. Imidlertid er anvendelsen af epinephrin begrænset på grund af forbindelsens uønskede bivirkninger, som omfatter frygt, angst, rysteanfald, anspændthed, bankende hovedpine, stigende blodtryk, svimmelhed, åndedrætsbesvær og hjertebanken, og anvendelsen af forbindelsen er ligeledes begrænset på grund af den kortvarige virkning.

Anvendelsen af midler, som har mere end en biologisk virkning, er altid potentielt farlig. Som et eksempel herpå kan man nævne, at den brede gruppe af receptorer, der er kendt som β -receptorer, bevirker såvel bronchodilation som hjertestimulation, og et medikament, som indvirker på sådanne β -receptorer, vil derfor ikke kun fremkalde bronchodilation, men vil tillige kunne fremkalde påviselige indvirkninger på hjertet. Faktisk er mennesker angiveligt døde af ventrikelfibrillering fremkaldt af en for kraftig β -stimulering efter anvendelse af bronchie-udvidende midler (se Greenburg og Pines, Br. Med. J. 1, 563 (1967)).

Phenethanolaminernes indvirkning på hjertet har været kendt i lang tid og er veldokumenteret. I denne forbindelse kan for eksempel henvises til U.S.A.-patentskrift nr. 3 816 516.

Det har nu overraskende vist sig, at den R,S-enantiomere form af visse N-substituerede 3-phenylpropylamin-derivater er virksomme som vægtkontrollerende midler hos stærkt overvægtige pattedyr, idet forbindelserne bevirker en fjernelse af overskydende fedtvæv, og det har yderligere vist sig, at disse forbindelser har minimal indvirkning på hjertet.

En foretrukken gruppe af forbindelser med formel I består af forbindelser, hvori R^2 er methyl. Andre foretrukne forbindelser med formel I er sådanne, i hvilke R^1 er hydrogen, R^2 er methyl, og R^3 er hydroxy, methoxycarbonyl, aminocarbonyl eller methylaminocarbonyl. De mest foretrukne forbindelser med formel I er de forbindelser, hvori R^1 er hydrogen, R^2 er methyl, og R^3 er hydroxy eller aminocarbonyl, samt de farmaceutisk acceptable salte heraf.

Mens forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen generisk betegnes phenethanolaminer, vil de i denne beskrivelse blive navngivet som N-substituerede 3-phenylpropylaminer. Den stereokemiske konfiguration af forbindelserne ifølge opfindelsen er anført i overensstemmelse med R- og S-nomenclaturen. En fyldestgørende beskrivelse af dette nomenclatursystem er fremført af Cahn et al. i Experientia, Vol. XII, side 81-124 (1956). Carbonatomet, som er mærket "C", har stereokemisk R-konfiguration og vil ved navngivning af forbindelserne ifølge opfindelsen blive anført først. Det asymmetriske carbonatom, som er mærket "C*", har den absolute stereokemiske S-konfiguration. Disse konfigurationer er anført i den systematiske navngivning af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen. En forbindelse med formel I, hvori R^1 er hydrogen, R^2 er methyl, og R^3 er aminocarbonyl, har således det systematiske navn: R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)-propylamin.

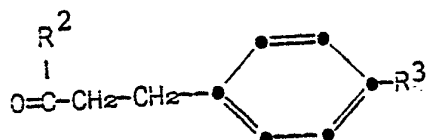
De omhandlede forbindelser kan fremstilles på en række forskellige måder, som omfatter velkendte og hyppigt

anvendte kemiske processer. En foretrukken fremgangsmåde omfatter omsætning af et optisk aktivt styrenoxid med en optisk aktiv 1-alkyl-3-phenylpropylamin.

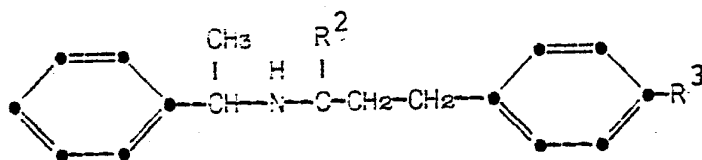
5 Ved en udførelsesform for analogifremgangsmåde ifølge opfindelsen (alternativ a) omsættes et styrenoxid med den i krav 1's kendetegnende del anførte formel II med et propylamin-derivat med den i krav 1's kendetegnende del anførte formel IV. Denne omsætning efterfølges af en resolution i de tilfælde, hvor styrenoxidet ikke er optisk aktivt, hvilket i
10 dette tilfælde vil sige, at det ikke er et R-styrenoxid.

De optisk aktive aminer med formel IV er hidtil ukendte. Disse aminer kan fremstilles ud fra de tilsvarende ketoner med formelen

15



ved reaktion med (-)- α -methylbenzylamin i nærværelse af en syre, såsom p-toluensulfonsyre, til opnåelse af den tilsvarende S-N-(α -methylbenzyl)-1-(R²)-3-(4-R³)phenyl-propylamin. Ved reduktion af denne imin med Raney-nikkel fås
20 forbindelsen:



Denne amin omdannes til et salt, f.eks. ved hjælp af HCl, og saltet renses ved gentagne krystallisationer fra et egnet organisk opløsningsmiddel. Det således fremstillede optisk

- aktive S,S-N-(α -methylbenzyl)-1-(R²)-3-(4-R³)-phenyl)-propylaminiumsalt kan derefter hydrogeneres ved anvendelse af palladium-på-carbon til fjernelse af α -methylbenzylgruppen og frigørelse af aminen med formel IV på saltform. For
- 5 eksempel kan man ifølge opfindelsen omsætte et optisk aktivt styrenoxid, såsom R-o-fluorstyrenoxid, med en tilnærmelsesvis ækvimolær mængde af en optisk aktiv phenylpropylamin, såsom S-1-methyl-3-(4-methylaminocarbonylphenyl)-propylamin, hvorved man opnår den tilsvarende optisk aktive phenethanolamin,
- 10 nærmere bestemt R,S-N-[2-(2-fluorphenyl)-3-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-methylaminocarbonylphenyl)-propylamin. Kondensationsreaktioner af denne type kan gennemføres i et ikke-reaktivt polært organisk opløsningsmiddel, såsom ethanol, dioxan, toluen eller dimethylformamid, og
- 15 reaktionen gennemføres sædvanligvis ved en temperatur på mellem cirka 20 og cirka 120°C, fortrinsvis 50 - 110°C. Under disse reaktionsbetingelser er kondensationen sædvanligvis i det væsentlige fuldstændig efter omkring 6 - 10 timers forløb, og den opnåede phenethanolamin kan isoleres ved
- 20 simpel fjernelse af opløsningsmidlet, f.eks. ved inddampning under reduceret tryk. Om ønsket kan man foretage en yderligere rensning af det fremstillede produkt ved velkendte metoder, såsom kromatografi, krystallisation og saltdannelse.
- 25 Ved en anden udførelsesform for fremstillingen af forbindelserne ifølge opfindelsen omsætter man et optisk aktivt mandelsyrederivat med en phenylpropylamin til opnåelse af et amid, hvis carbonylgruppe man derefter ifølge opfindelsen reducerer. Denne fremstillingsmetode er særdeles velegnet
- 30 til fremstilling af forbindelser med formel I, hvori R³ er en hydroxy- eller alkoxycarbonyl-substituent, men metoden er ikke så hensigtsmæssig ved fremstilling af forbindelser, hvori R³ er en aminocarbonyl- eller methylaminocarbonylgruppe, da metoden i dette tilfælde kan resultere i en
- 35 blanding af produkter.

Alternativ b) ved analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen er således en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formel I, ved hvilken man reducerer en forbindelse med den i krav 1's kendetegnende del anførte almene formel III. I de tilfælde, hvor R^3 er benzyl, underkastes benzylgruppen en hydrogenolyse til opnåelse af en forbindelse med formel I, hvori R^3 er hydroxyl, og i de tilfælde, hvor carbonatomet ved gruppen $-CHOH-$ ikke er opdelt, underkastes den fremstillede forbindelse en resolution til
10 opnåelse af R-enantiomeren.

Reaktionen mellem mandelsyrederivatet og phenylpropylaminen gennemføres bedst ved anvendelse af koblingsreagenser af den type, der hyppigt anvendes ved peptidsynteser. Sådanne hyppigt anvendte koblingsreagenser omfatter carbodiimider, 15 såsom N,N'-dicyclohexylcarbodiimid (DCC) og N,N'-diisopropylcarbodiimid, såvel som N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinolin (EEDQ). Almindeligvis er dicyclohexylcarbodiimid et foretrukket koblingsreagens. Om ønsket kan man tilføre en substitueret eller ikke-substitueret l-
20 hydroxybenzotriazol med henblik på at accelerere reaktionen. Den generelle fremgangsmåde til fremstilling af peptider ved anvendelse af dicyclohexylcarbodiimid og l-hydroxybenzotriazol er beskrevet i detaljer af König og Geiger i Chem. Ber., 103, 788-798 (1970). Ifølge denne foretrukne fremgangsmåde kan man omsætte enten R^2 -phenyl-2-hydroxyeddikesyre eller R-2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyeddikesyre med en tilnærmelsesvis ækvimolær mængde af en optisk aktiv S-l-alkyl-3-phenylpropylamin i nærværelse af en i det væsentlige
30 ækvimolær mængde af såvel dicyclohexylcarbodiimid som l-hydroxybenzotriazol. Koblingsreaktionen gennemføres bedst i et organisk opløsningsmiddel, såsom dimethylformamid, hexamethylfosfortriamid, acetonitril, dichlormethan eller et lignende opløsningsmiddel. Normalt gennemføres reaktionen
35 ved reducerede temperaturer, f.eks. under cirka 50°C. Almindeligvis anvendes reaktionstemperaturer på omkring

0 - 10°C. Normalt er reaktionen i det væsentlige fuldstændig i løbet af omkring 2 - 20 timer, men man kan om nødvendigt anvende længere reaktionstider, da sådanne ikke synes at virke skadelige på det ønskede produkt.

- 5 Sammenkoblingen af en syre og en amin i nærværelse af dicyclohexylcarbodiimid til dannelse af et amid bevirker en omdannelse af dicyclohexylcarbodiimidet til dicyclohexylurinstof. Denne sidste forbindelse udmærker sig ved at
- 10 være fuldstændig uopløselig i organiske opløsningsmidler, og den kan derfor fjernes ved reaktionsblandingen ved simpel filtrering. Når dicyclohexylurinstoffet er fjernet fra reaktionsblandingen, kan det ønskede amid isoleres ved fjernelse af opløsningsmidlet, hvilket for eksempel kan
- 15 ske ved inddampning under reduceret tryk. Det således fremstillede produkt kan opløses i et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel, såsom ethylacetat, hvorefter det kan vaskes med vandig natriumhydrogencarbonat til fjernelse af eventuel tiloversbleven 1-hydroxybenzotriazol. Herefter kan amidet om ønsket underkastes en yderligere
- 20 rensning ved velkendte metoder, herunder krystallisation og kromatografi.

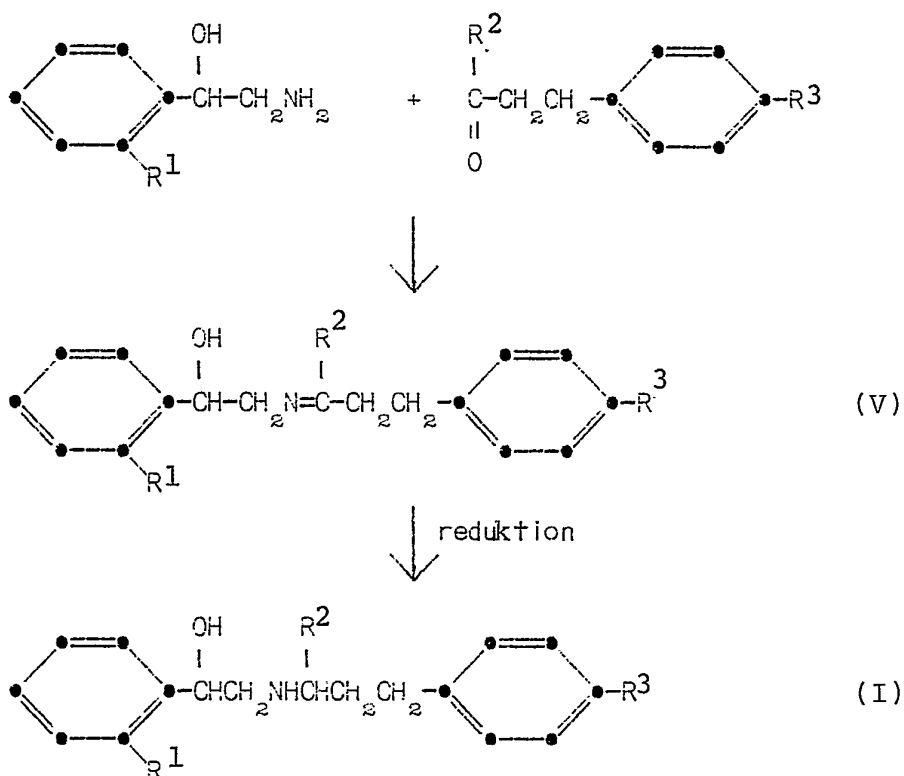
- Derefter reduceres amidet ifølge opfindelsen til opnåelse af den tilsvarende optisk aktive N-phenylpropylphenethanolamin. Reduktionen af amidet kan
- 25 gennemføres ved hjælp af en række forskellige velkendte reduktionsmetoder, f.eks. ved omsætning med et reducerende metalhydrid. En foretrukken reduktionsmetode består i at omsætte amidet med diboran. Man kan for eksempel reducere et amid, såsom R,S-N-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxy-1-oxo-
- 30 ethyl]-1-ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin med diboran til opnåelse af en forbindelse med formel I. I denne reduktion anvendes diboran typisk i et overskud i forhold til amidet på mellem cirka 1 og cirka 4 mol. Almindeligvis gennemføres reduktionen i et inert organisk opløsningsmiddel,
- 35 såsom tetrahydrofuran, diethylether, benzen, dichlor-

methan, toluen eller dioxan. Sådanne reduktioner er normalt fuldstændige på mellem cirka 2 og cirka 20 timer, når de gennemføres ved en temperatur på omkring 0 - 100°C. Et eventuelt overskud af diboran eller borankomplekser, som er til stede i reaktionsblandingen efter fuldstændig reduktion af amidet, kan dekomponeres ved at tilsætte en alkohol, f.eks. methanol eller ethanol, og en syre, f.eks. saltsyre, til reaktionsblandingen. Det reducerede produkt kan isoleres ved fjernelse af opløsningsmidlet, f.eks. ved indampning. Produktet, som er en optisk aktiv phenethanolamin med formel I, forefindes almindeligvis som et fast stof, og det kan derfor yderligere renses ved krystallisation eller kromatografi. Alternativt kan den dannede amin omdannes til et syreadditionssalt, hvilket vil blive nærmere uddybet i det følgende.

Det bemærkes, at de ovenfor beskrevne processer til fremstilling af forbindelser med formel I kan gennemføres ved anvendelse af udgangsmaterialer, der ikke er opdelt ved C^* , hvorved man opnår blandinger af diastereomere af S,N-phenylpropyl-phenethanolaminer. En adskillelse af de således dannede diastereomere kan gennemføres ved velkendte metoder, når dette er påkrævet. For at opnå den nyttige biologiske virkning er det nødvendigt, at R-isomeren af phenethanol-delen af forbindelsen med formel I (dvs. ved C^*) er til stede, men det er ikke nogen væsentlig ulempe, at R-isomeren forefindes i blanding med den tilsvarende S-isomer, da denne i det væsentlige er uden biologisk aktivitet og ikke bevirker nogen uønskede bivirkninger i biologiske systemer ved de terapeutiske doseringer. Det skal imidlertid understreges, at den foreliggende opfindelse kun omfatter forbindelser med formel I, hvori det asymmetriske center, som er mærket C^* , har den absolutte S-konfiguration, da de optiske R-isomere (ved C^*) er kraftige, inotrope midler og derfor ikke kan anvendes til behandling af fedme uden samtidig at have en signifikant indvirkning på hjertet.

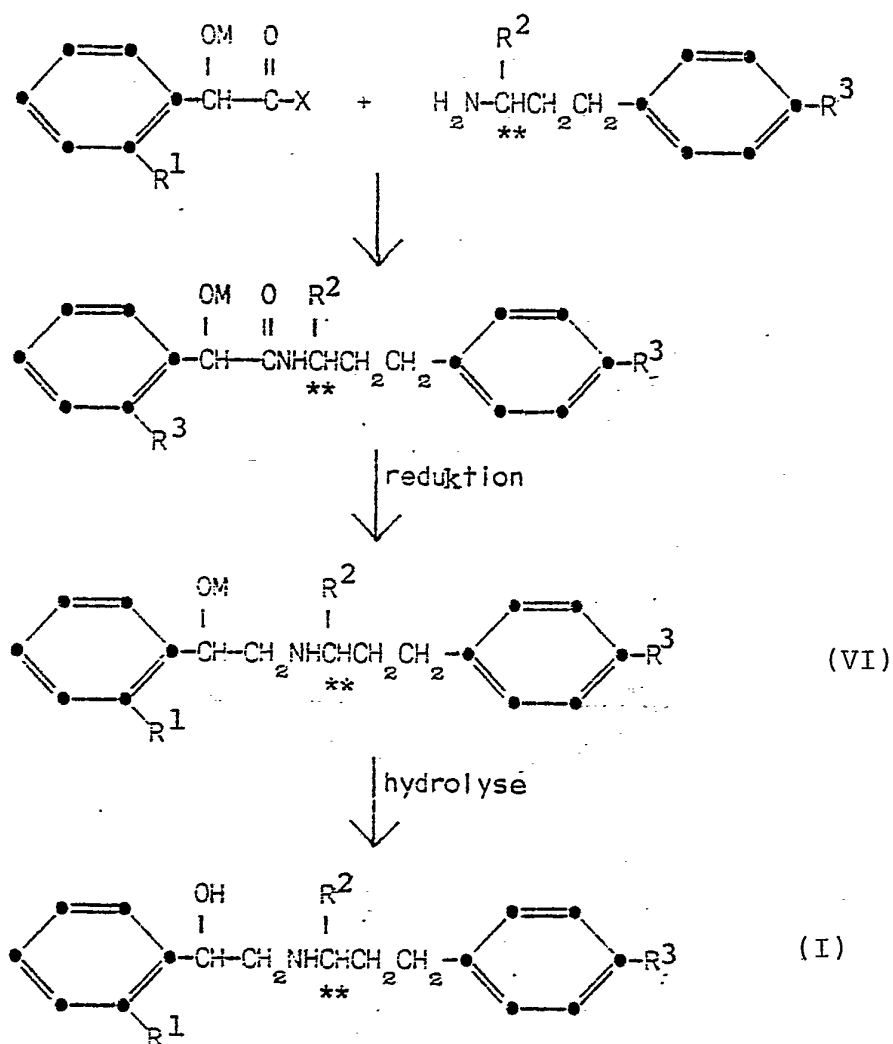
Anvendelsen af ikke-opdelte forbindelser (ved C_α) kan specielt være ønskelig, hvis forbindelserne skal anvendes til forbedring af kødkvaliteten hos husdyr-
 besætninger, f.eks. kvæg, grise og får, ved at fjerne (el-
 5 ler forhindre dannelse af) overskydende fedtvæv hos dyrene. Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen er særligt værdifulde til forbedring af svinekroppes kvalitet, da svin hører til de dyr, der har tendens til fedme. Til denne anven-
 delse indgives den ikke-opdelte forbindelse fortrinsvis
 10 i en mængde på mellem 5 og 250 mg pr. kg pr. dag, idet forbindelsen normalt iblandes dyrets foder.

Et tredje alternativ til fremstilling af de omhandlede forbindelser består i at omsætte en phenethanolamin med
 et aldehyd eller en keton til opnåelse af den tilsvarende
 15 Schiff-base, efterfulgt af en reduktion af den dannede Schiff-base. Denne proces kan illustreres ved følgende reaktionsskema:



Almindeligvis bør man anvende optisk aktive R-phenethanol-
aminer i denne reaktion. For eksempel kan man kondensere
en forbindelse, såsom R-2-phenyl-2-hydroxyethylamin, med
en ækvimolær mængde af en keton, såsom methyl-2-(4-ethoxy-
5 carbonylphenyl)ethylketon. En sådan kondensation af en
phenethanolamin og en phenethylketon kan gennemføres i et
organisk opløsningsmiddel, såsom toluen, almindeligvis i
nærværelse af en katalytisk virkende syre, såsom p-toluen-
sulfonsyre. Produktet af denne kondensation er en imin,
10 dvs. en Schiff-base, som ved reduktion giver den tilsvarende
phenethanolamin. En sådan reduktion kan typisk gennemføres
med hydrogen eller med et metalhydrid, såsom natriumcyano-
borhydrid. Reduktionen af iminen giver en blanding af op-
tiske isomere ved C, hvilke isomere kan adskilles ved an-
15 vendelse af kendt resolutionsteknik, såsom fraktioneret
krystallisation.

De omhandlede forbindelser kan alternativt fremstilles ved at
omsætte en hydroxy-beskyttet 2-phenyl-2-hydroxy-eddikesyre,
der virker som acyleringsmiddel, med en optisk aktiv
20 1-alkyl-3-phenylpropylamin, hvorved man opnår et amid, hvis
carbonylgruppe derefter reduceres, og hydroxybeskyttelses-
gruppen ifølge opfindelsen hydrolyseres til dannelse af en
forbindelse med formel (I). Denne proces kan illustreres
ved følgende reaktionsskema:



R^1 , R^2 og R^3 i de viste formler har de i krav 1's indledning anførte betydninger, X er en egnet leaving-gruppe, og M er en let fjernelig hydroxy-beskyttende gruppe. Hyppigt anvendte hydroxy-beskyttende grupper omfatter acylgrupper, såsom acetyl, chloracetyl og dichloracetyl, og etherdannende grupper, såsom trimethylsilyl og lignende. Sådanne let fjernelige hydroxy-beskyttende grupper er beskrevet mere indgående af E. Haslam i Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, 3. kapitel. Som anført ovenfor er X defineret som en egnet leaving-gruppe, og X omfatter således halogen-grupper, såsom chlorid og bromid, såvel som acyloxygrupper,

såsom acetoxy og dichloracetoxy. Som eksempel på fremstillingen af en forbindelse med formel I ved anvendelse af en hydroxy-beskyttet mandelsyre som acyleringsmiddel, kan man omsætte en forbindelse, såsom R-2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyeddikesyre med dichloracetylchlorid, hvorved man opnår R-2-(2-fluorphenyl)-2-dichloracetoxy-eddikesyre. Ved at omsætte denne sidste forbindelse med et halogeneringsmiddel, såsom thionylchlorid eller oxalylchlorid, opnår man det tilsvarende syrechlorid, nærmere bestemt R-2-(2-fluorphenyl)-2-dichloracetoxyacetylchlorid. Ved omsætning af dette syrechlorid med en phenylpropylamin, f.eks. S-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin, opnås det tilsvarende amid, som i dette tilfælde vil være R,S-N-[2-(2-fluorphenyl)-3-dichloracetoxy-1-oxoethyl]-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-propylamin. Det således fremstillede amid reduceres derefter, f.eks. med diboran, og den hydroxy-beskyttende gruppe fjernes, f.eks. ved hydrolyse, hvorved man opnår en optisk aktiv forbindelse med formel I.

Forbindelserne med formel I kan alternativt fremstilles ved indledningsvis at omsætte et phenacylhalogenid med en optisk aktiv S-1-alkyl-3-phenylpropylamin. Således kan man f.eks. omsætte et phenacylhalogenid, såsom 2-fluorphenacylbromid, med tilnærmelsesvis en ækvimolær mængde af en amin, såsom S-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin. Sådanne alkyleringer gennemføres normalt i et organisk opløsningsmiddel, såsom ethanol, og i nærværelse af en base, såsom natriumcarbonat eller triethylamin. Reaktionen er fuldstændig i løbet af omkring 6 timer, når den gennemføres ved en temperatur på omkring 50°C, og der dannes et keton-mellemprodukt, f.eks. S-N-[2-(2-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-propylamin. Den således fremstillede keton kan isoleres i form af den fri amin eller i form af et syreadditions-salt. Reduktion af ketonen, f.eks. med natriumborhydrid, giver en forbindelse med formel I, almindeligvis i form af en blanding af optiske isomere ved χ . En sådan blanding af optiske R-, S- og S,S-isomere kan adskilles ved standard-

metoder, eller blandingen kan om ønsket anvendes direkte, da S,S-isomeren i det væsentlige er uden biologisk virkning.

Forbindelser med formel I, hvori R^3 er hydroxyl, dvs. forbindelser, som indeholder en phenolisk hydroxylgruppe, kan
5 let acyleres til opnåelse af forbindelser med formel I, hvori R^3 er alkanoyloxy med 1-4 carbonatomer. Betegnelsen "alkanoyloxy med 1-4 carbonatomer" omfatter formyloxy, acet-
oxy, propionoxy, butyroxy og isobutyroxy. Acyleringen af en
forbindelse med formel I, som indeholder en phenolisk
10 hydroxylgruppe, gennemføres typisk ved at omsætte hydroxylforbindelsen med et acyleringsmiddel, såsom et egnet syreanhydrid eller syrehalogenid, f.eks. et syrechlorid eller syrebromid. Blandt de acyleringsmidler, der hyppigt anvendes, kan anføres eddikesyreanhydrid, propionylchlorid, isobutyrylbromid og det blandede anhydrid af myresyre og eddikesyre.
15

Det kan være ønskeligt at beskytte hydroxyl- og amino-grupperne i phenethanolamin-delen af forbindelsen, inden den fri phenoliske hydroxylgruppe underkastes acylering.
20 Herved kan man undgå eventuelle uønskede sidereaktioner. Man kan for eksempel omsætte en forbindelse med formel I, såsom R,S-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-1-ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin med thionylchlorid i nærværelse af en base, såsom triethylamin, og i et opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, til dannelselse af en
25 cyclisk oxathiazol, hvorved man effektivt beskytter såvel hydroxylgruppen som aminogruppen i phenethanolamin-delen af molekylet. En sådan reaktion omdanner den ovenfor nævnte forbindelse til R,S-N-[1-ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propyl]-
30 5-(2-fluorphenyl)-1-oxo-4,5-dihydro-1,2,3-oxathiazol. Denne sidste forbindelse kan derefter acyleres ved den fri phenoliske hydroxylgruppe uden risiko for, at andre grupper i molekylet påvirkes heraf. For eksempel kan man omsætte R,S-N-[1-ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propyl]-5-(2-
35 fluorphenyl)-1-oxo-4,5-dihydro-1,2,3-oxthiazol med et acyle-

ringsmiddel, såsom eddikesyreanhydrid eller acetylchlorid, i et opløsningsmiddel, såsom benzen, xylen eller toluen, og i nærværelse af en base, såsom triethylamin, almindeligvis ved en temperatur på omkring 50 - 100°C. Denne reaktion

5 bevirker acylering af den phenoliske hydroxylgruppe, hvorved man opnår R,S-N-[1-ethyl-3-(4-acetoxyphenyl)propyl]-5-(2-fluorphenyl)-1-oxo-4,5-dihydro-1,2,3-oxathiazol. Den således fremstillede oxathiazol behandles med en syre, f.eks. en fortyndet mineralsyre, hvorved man fjerner de

10 beskyttende grupper og opnår den ønskede phenethanolamin. Den ovenfor anførte oxathiazol kan således behandles med 1N saltsyre ved en temperatur på omkring 30°C, hvorved der dannes R,S-N-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-1-ethyl-3-(4-acetoxyphenyl)propylamin i form af syreadditionssaltet,

15 som efter behandling med en base, f.eks. natriumcarbonat, giver en fri amin med formel I.

Forbindelser med formel I, hvori R^3 er aminocarbonyl, kan enten fremstilles direkte ved at omsætte en passende phenylpropylamin med et styrenoxid, eller de kan alternativt afledes af de forbindelser, hvori R^3 betegner alkoxy-

20 carbonyl med 1-2 carbonatomer, dvs. methoxycarbonyl eller ethoxycarbonyl. For eksempel kan man sammenkoble R-mandelsyre med S-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin. Herved opnår man, efter reduktion af amidets carbonylgruppe,

25 pe, den tilsvarende amin med formel I, nærmere bestemt R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin. Denne amin kan omsættes med hydrazin i omkring 2 - 40 timer ved en temperatur på omkring 50 - 100°C, hvorved alkoxy-carbonylgruppen omsættes

30 til en hydrazinocarbonylgruppe. Den opnåede forbindelse omdannes ved hydrogenering til det tilsvarende aminocarbonyl-derivat, idet man anvender en almindelig hydrogeneringskatalysator, såsom Raney-nikkel.

Forbindelser med formel I, hvori R^3 er methylaminocarbonyl, fremstilles fortrinsvis ved at omsætte et styrenoxid med en

- 3-(4-methylaminocarbonylphenyl)propylamin. Den krævede phenylpropylamin, der anvendes som udgangsmateriale, kan fremstilles ved på simpel måde at omsætte methylamin med et passende benzoylchlorid-derivat. For eksempel kan man omsætte S-1-ethyl-3-(4-chlorcarbonylphenyl)propylaminium-chlorid med methylamin til opnåelse af S-1-ethyl-3-(4-methylaminocarbonylphenyl)propylamin. Omsætning af den sidstnævnte forbindelse med et styrenoxid giver en forbindelse med formel I.
- 10 De omhandlede forbindelser er aminer og er som sådanne basiske af natur. Det betyder, at de let kan omdannes til syreadditionssalte ved omsætning med organiske eller uorganiske syrer. Opfindelsen angår derfor ligeledes de farmaceutisk acceptable salte af N-phenylpropyl-phenethanol-
- 15 aminerne med formel I. Valget af syre til fremstilling af syreadditionssalte ifølge opfindelsen er ikke kritisk, og de omhandlede salte omfatter sådanne salte, som fremstilles ved omsætning af en amin ifølge opfindelsen med en syre valgt blandt hyppigt anvendte syrer, såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, fosforsyre, salpetersyre, perchlorsyre, myresyre, eddikesyre, smørsyre, citronsyre, maleinsyre, ravsyre, oxalsyre, fumarsyre, mælkesyre, methansulfonsyre, p-toluensulfonsyre og lignende syrer. De således fremstillede farmaceutisk acceptable syreadditionssalte forefindes typisk som udpræget krystallinske faste stoffer, og de kan således let renses ved omrøstallisation fra almindeligt anvendte opløsningsmidler, såsom methanol, ethanol, ethylacetat og lignende. Desuden kan sådanne salte let formuleres til bekvem indgivelse, specielt ad oral
- 20 vej. Om ønsket kan sådanne syreadditionssalte let omdannes til den tilsvarende fri amin ved omsætning med en egnet basisk forbindelse, f.eks. natriumhydroxid, kaliumhydroxid, natriumcarbonat, triethylamin, natriumhydrogencarbonat eller lignende.
- 25
- 30
- 35 I det følgende er anført et antal forbindelser, som er il-

lustrative for den foreliggende opfindelse:

- R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxy-phenyl)propylamin
- 5 R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocar-bonylphenyl)propylamin
- R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-ethyl-3-(4-hydroxy-phenyl)propylamin
- R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-ethyl-3-(4-aminocar-bonylphenyl)propylamin
- 10 R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methyl-aminocarbonylphenyl)propylamin
- R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-acetoxy-phenyl)propylamin
- 15 R,S-N-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-ethoxycarbonylphenyl)propylamin
- R,S-N-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-ethyl-3-(4-meth-oxycarbonylphenyl)propylamin
- R-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-3-(4-methylaminocarbonyl-phenyl)propylamin
- 20 R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-isobutyr-oxyphenyl)propylamin
- R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-ethyl-3-(4-methylamino-carbonylphenyl)propylamin
- 25 R-N-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-3-(4-ethoxycarbonyl-phenyl)propylamin
- R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-ethoxycar-bonylphenyl)propylamin
- R-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-3-(4-aminocarbonylphenyl)-propylamin
- 30 R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxy-phenyl)propylaminiumchlorid
- R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methyl-aminocarbonylphenyl)propylaminiumbromid
- 35 R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxy-phenyl)propylaminiumbutyrat og
- R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocar-bonylphenyl)propylaminiumsuccinat.

- Stærk fedme er en meget alvorlig lidelse, som til stadighed er genstand for betydelig opmærksomhed, specielt fordi der hidtil ikke er fundet nogen virkelig effektiv behandlingsmetode. En omfattende omtale af ernæringssygdomme og fedme-
- 5 lidelser i almindelighed er fremført af Albrink i Text-book of Medicine, 12th Ed., 1969, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pa., side 1164-1174, og af Salans i Current Therapy, 1977, W.B. Saunders Company, side 455-460. Forbindelserne med formel I er specielt nyttige på
- 10 grund af deres evne til at fremkalde en faktisk reduktion i vægten, når de indgives til et voksent, overvægtigt dyr. Denne vægtreduktion sker, uden at der sker en ledsagende reduktion af den daglige foderindtagelse. Når forbindelserne med formel I indgives til uudviklede, overvægtige
- 15 dyr, reduceres graden af vægtstigningen betydeligt, når man sammenligner med den vægtstigning, der forekommer hos unge, overvægtige dyr, som ikke behandles med en forbindelse med formel I.
- Den_g fedme-begrænsende virkning af de omhandlede forbindelser
- 20 er eftervist i et antal biologiske forsøg ved anvendelse af mus, rotter og hunde. En af de væsentligste virkninger, som de omhandlede forbindelser udøver på et biologisk system, synes at være mobiliseringen af fedtsyrer fra depoter i fedtvævet. Denne mobilisering blev eftervist i et forsøg,
- 25 ved hvilket forbindelser med formel I blev indgivet til i alt normalt opfodrede rotter af stammen Charles River. Hver rotte vejede omkring 180 - 200 g. Der blev udtaget en blodprøve fra hvert dyr umiddelbart før indgivelsen af testforbindelsen, og denne blodprøve tjente som kontrol for
- 30 hvert af de otte dyr. En forbindelse med formel I blev derefter indgivet subcutant til hvert dyr i en dosis på 10 mg pr. kg legemsvægt. Fra hvert dyr blev der derefter udtaget blodprøver i intervaller på 30, 60, 90 og 120 minutter efter doseringen, og de serum-fri fedtsyreniveauer
- 35 blev bestemt for hver blodprøve. I den efterfølgende tabel I er anført resultaterne af et sådant forsøg udført med to

forbindelser med formel I. Resultaterne viser, at de omhandlede forbindelser fremkalder en dramatisk stigning i de serum-fri fedtsyreniveauer.

TABEL I

5		Gennemsnitlig stigning i niveauet af serum-fri fedtsyrer efter dosering
10	R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-(hydroxyphenyl)-propylamin	425%
	R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyk-3-(4-aminocarbonyl-phenyl)propylamin	350%

I et forsøg, der tjente til at eftervise de omhandlede forbindelsers vægtreducerende virkning, blev levedygtige gule mus, der var genetisk fede, udvalgt som model. Alle dyrene fra 6,5 måneder gamle ved begyndelsen af undersøgelsen. Dyrene blev fodret med Purina laboratoriefoder og vand ad libitum igennem hele undersøgelsen. Fem af disse fede dyr blev tilfældigt udvalgt og modtog 10 mg pr. kg legemsvægt af forbindelsen R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin, som blev indgivet subcutant to gange dagligt, og fem dyr modtog placebo. Legemsvægten for hvert dyr blev bestemt på undersøgelsens dag 1 forud for de første injektioner. Den følgende tabel II viser resultaterne af denne undersøgelse. De anførte data angiver den gennemsnitlige legemsvægt i gram for musene i kontrolgruppen og for musene, som modtog testforbindelsen. Denne gennemsnitlige legemsvægt i gram er anført i kolonne I under hver af de anførte dage. Kolonne II under hver af de anførte dage angiver den gennemsnitlige foderindtagelse i gram for kontrolgruppen og for testgruppen. De i tabel II anførte resultater viser, at reduktion af legemsvægten hos voksne overvægtige dyr,

uden at der samtidig viser sig en formindskelse af fødeindtagelsen.

TABEL II

	Dag 1		Dag 10		Dag 20		Dag 30		Dag 40		Dag 50	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
5												
	Kontrolgruppe indgivet placebo											
	50	3,2	40	4,8	51	5,1	50	5,0	50	4,0	51	4,0
	Testgruppe indgivet forbindelse											
10	med formel I											
	48	3,0	43	4,8	40	5,0	37	5,0	36,5	4,4	37	4,5

Et lignende forsøg udførtes ved anvendelse af genetisk overfede Zucker-rotter. Når en forbindelse med formel I blev indgivet til sådanne voksne rotter (6 måneder eller ældre), kunne man iagttage en dramatisk reduktion i rotternes vægt, uden at den daglige foderindtagelse blev formindsket.

Når forbindelserne blev indgivet til uudviklede rotter (fra 2 til 5 måneder), virkede de hindrende på den overskydende vægtstigning, som kunne observeres hos lignende rotter, som ikke modtog forbindelser med formel I.

Tabel III viser resultaterne af et forsøg, ved hvilket forsøgsdyrene blev indgivet forbindelsen R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-propylamin i en dosis på 10 mg/kg legemsvægt to gange pr. dag. Alle dyrene fik lov til at indtage så meget foder og så meget vand, som de ønskede. Foderindtagelsen hos de dyr, der var indgivet en forbindelse med formel I, viste ingen væsentlig afvigelse fra foderindtagelsen hos de kontrol-dyr, som modtog placebo. Hver af de i tabellen anførte legemsvægte er en gennemsnitsvægt for fem dyr i hver af forsøgsgrupperne.

TABEL III

		Dag 1 legems- vægt i g	Dag 20 legems- vægt i g	Dag 40 legems- vægt i g	Dag 60 legems- vægt i g	Dag 80 legems- vægt i g
5	Uudviklede Zucker-rotter Kontrol	490	500	525	550	570
	Uudviklede Zucker-rotter indgivet forbindelse med formel I	475	480	482	478	485
10	Voksne Zucker-rotter kontrol	629	631	630	625	629
	Voksne Zucker-rotter indgivet forbindelse	632	625	595	575	560
15	De fedme-modvirkende forbindelser med formel I har li- geledes vist sig egnede til at fremkalde vægttab hos overfede hunde. Til forsøget udvalgte overvægtige avlshunde af beagle-racen fra the Pin Oak colony, der var mellem 4 og 9 år gamle og vejede fra 15,4 til 29,0 kg. Hundene blev fod-					
20	ret ad libitum med en Eucanuba-diæt, som indeholdt 16% fedt. Hundene fik denne diæt i 6 måneder før forsøgets begyndelse for at stabilisere deres fedme. Ved forsøget modtog dyrene R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-					
25	3-(4-hydroxyphenyl)propylaminiumchlorid i en subcutan dosis på 3,2 mg pr. kg legemsvægt to gange pr. dag. Forbindelsens indvirkning på legemsvægten blev bestemt ved at måle legems- vægten i kg. Der observeredes ingen nedgang i foderindta- gelsen. Resultaterne af fem ugers behandling er anført i tabel IV.					

TABEL IV

	<u>Vægt i kg</u>	<u>Vægt i kg</u>	<u>Vægttab i kg</u>	<u>Vægttab i pct.</u>	
	Dag 1	Dag 35			
	Hund 1	17,2	15,8	1,4	8
5	Hund 2	29,2	25,5	3,7	12.5
	Hund 3	18,7	16,5	2,2	12
	Hund 4	16,2	15,0	1,2	7,5

- I et tilsvarende forsøg anvendtes voksne overvægte beagle-hunde, som blev fodret ad libitum med et standard-hundefoder.
- 10 Hundene fik oralt indgivet forbindelsen R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propyl-aminiumchlorid i en dosis på 15 mg pr. kg legemsvægt to gange pr. dag i 27 dage. Forbindelsens indvirkning på legemsvægten blev bestemt ved at måle legemsvægten i kg
- 15 og livvidden i tommer. To hunde blev udvalgt som kontrol-dyr, og de fik foder og vand ad libitum, men blev ikke indgivet nogen forbindelse ifølge opfindelsen. Tabel V viser resultaterne af forsøget. Som det fremgår af de anførte data, udviste kontroldyrene ikke nogen større ud-
- 20 sving i vægt eller livvidde. Derimod tabte de hunde, som blev behandlet med en forbindelse med formel I, fra 1,8 til 2,9 kg i løbet af en behandlingsperiode på 27 dage, og livvidden hos disse hunde blev formindsket med op til 2" (ca. 5 cm) i samme periode.

TABEL V

	<u>Dag 1</u>		<u>Dag 7</u>		<u>Dag 14</u>		<u>Dag 21</u>		<u>Dag 27</u>	
	Vægt kg	Livvidde	Vægt kg	Livvidde	Vægt kg	Livvidde	Vægt kg	Livvidde	Vægt kg	Livvidde
Kontrol dyr	16,7	24,0 in (61,0 cm)	16,2	24,5 in (62,2 cm)	16,9	24,5 in (62,2 cm)	16,2	25,0 in (63,5 cm)	16,4	25,0 in (63,5 cm)
Kontrol dyr	16,3	25,0 in (63,5 cm)	16,4	25,0 in (63,5 cm)	16,5	24,0 in (61,0 cm)	16,5	24,0 in (61,0 cm)	16,5	25,0 in (63,5 cm)
Test dyr	20,4	27,5 in (69,9 cm)	20,5	27,0 in (68,6 cm)	19,5	27,0 in (68,6 cm)	18,1	27,0 in (68,6 cm)	17,5	25,5 in (64,9 cm)
Test dyr	17,7	26,9 in (66,0 cm)	16,9	26,0 in (66,0 cm)	16,7	25,5 in (64,9 cm)	15,9	26,0 in (66,0 cm)	15,9	25,0 in (63,5 cm)
Test dyr	20,7	26,0 in (66,0 cm)	20,0	26,0 in (66,0 cm)	19,7	25,5 in (64,9 cm)	19,8	25,0 in (63,5 cm)	18,6	25,0 in (63,5 cm)

- De enestående fysiologiske virkninger af forbindelserne med formel I ligger, som allerede nævnt, i deres stærkt fedme-modvirkende aktivitet sammenholdt med deres fysiologisk acceptable grad af cardiovasculær aktivitet.
- 5 Denne særdeles specifikke virkning opnås ved at udvælge den korrekte stereokemi ved begge de asymmetriske carbon-atomer i forbindelsen med formel I, dvs. R,S-konfiguration.

- Den fremragende fysiologiske virkning af R,S-isomerene af de omhandlede forbindelser sammenholdt med de tilsvarende
- 10 R,R-isomere (som er stærke inotrope midler) er eftervist ved hjælp af hunde. Forbindelserne, som skulle undersøges, blev indgivet intravenøst til hunde med implanterede cardiovascular transducere til måling af trykændringen i den venstre hjerteventrikel, som også betegnes hjertets kontrak-
- 15 tilitetsindeks. En dosis af forbindelsen, som var tilstrækkelig til at bevirke en forøgelse af den kontraktile kraft på 25 pct., blev indgivet. Den dosis, som krævedes for at opnå en sådan forøgelse af den kontraktile kraft, er anført i tabel VI som en ED₂₅-værdi i mikrogram pr. kg. Resulta-
- 20 terne viser, at der kun kræves ganske små mængder af de inotropt virksomme R,R-isomere for at fremkalde en forøgelse af den kontraktile kraft på 25 pct., hvorimod der kræves en væsentlig større dosis af den tilsvarende R,S-isomer for at fremkalde samme virkning.

25 TABEL VI

Indgivet forbindelse	Kontraktil kraft ED ₂₅ µg/kg
R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin	100,0
30 R,R-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin	2,5
R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin	100,0
R,R-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin	3,0

- På grund af den overraskende lave inotrope virkning af forbindelserne med formel I kan disse indgives til dyr i doser, der er store nok til at fremkalde en frigørelse af fri fedtsyrer fra fedtdepoterne uden at bevirke nogen væsentlig forøgelse af hjertets pumpekraft. Dette enestående biologiske spektrum for de omhandlede forbindelser gør dem specielt velegnede til vægtkontrol hos overvægtige dyr. Ved vægtkontrol hos overvægtige dyr forstås forbindelsernes evne til at fremkalde en faktisk reduktion af dyrenes vægt, når disse forbindelser indgives til et voksent, overvægtigt dyr, hvortil kommer, at forbindelserne er virksomme til forebyggelse af overdrevne vægtstigninger, når de indgives til uudviklede dyr. Ved "voksen" og "uudviklet" forstås de alment accepterede definitioner på alder og vækst.
- 15 Det vil på baggrund af ovenstående forstås, at de omhandlede forbindelser er velegnede til vægtkontrol hos overvægtige dyr. Den effektive dosering af en forbindelse med formel I til kontrol af fedme vil variere i afhængighed af den anvendte forbindelse og sværhedsgraden af det tilfælde, der skal behandles. Den sædvanlige dosering af en forbindelse med formel I vil imidlertid være på mellem cirka 1,0 og cirka 25 mg pr. kg legemsvægt. Forbindelserne indgives fortrinsvis oralt i en dosering på mellem cirka 1 og cirka 5 mg pr. kg legemsvægt, og doseringerne indgives almindeligvis i individuelle doser fra 1 til 4 gange pr. dag. Om ønsket kan forbindelsen indgives oralt i form af tabletter eller kapsler, eller de kan alternativt indgives i en sådan form, at den aktive forbindelse gradvist frigøres. Ved denne behandlingsmetode indgives en forbindelse med formel I til et voksent, overvægtigt dyr, således at der fremkaldes en faktisk reduktion i vægten, uden at den daglige foderindtagelse formindskes. Forbindelsen indgives dagligt, om ønsket i stigende doseringer, indtil den ønskede vægtreduktion er opnået. Forbindelserne kan indgives til et uudviklet, overvægtigt dyr til fremkaldelse af en reduktion af vægtstigningen, uden at der samtidig sker

en formindskelse af den daglige foderindtagelse. Når det uudviklede dyr når det voksne stadium, fremkaldes en vægtreduktion, indtil der i det væsentlige er opnået normal vægt.

- 5 Forbindelserne med formel I kan formuleres ved velkendte metoder til bekvem indgivelse ad en række forskellige veje. Det foretrækkes, at forbindelserne formuleres til oral indgivelse. Der kan på denne måde opnås farmaceutiske formuleringer, som er anvendelige til vægtkontrol hos over-
- 10 vægtige dyr.

- De farmaceutiske midler kan som aktiv bestanddel indeholde en eller flere forbindelser med formel I, om ønsket i kombination med en af de inaktive isomere som beskrevet i det foregående, såvel som i kombination med farmaceutisk
- 15 acceptable bærestoffer eller fortyndingsmidler. Blandt de hyppigt anvendte fortyndingsmidler og bærestoffer kan nævnes gelatine, stivelse, dextrose, saccharose, lactose, cel-lulosederivater, stearater, polyvinylpyrrolidin, glycerin, ethyllactat, sorbitol, mannitol og lignende. Et farmaceutisk
- 20 middel kan desuden indeholde en række forskellige konserveringsmidler, stabilisatorer, antioxidant, smagsforbedrende midler og lignende. Eksempler på sådanne additiver omfatter ascorbinsyre, sorbinsyre, estere af p-hydroxybenzoesyre og lignende.

- 25 Typiske farmaceutiske midler, som kan anvendes til behandling af fedme, indeholder almindeligvis mellem 1 og 50 vægtprocent af en forbindelse med formel I som aktiv bestanddel. Resten af den farmaceutiske sammensætning omfatter egnede bærestoffer og fortyndingsmid-
- 30 ler samt eventuelt inaktive optiske isomere, såfremt dette ønskes. Et farmaceutisk middel, der som aktiv bestanddel indeholder mindst en forbindelse med formel I, kan støbes til tabletter, fyldes på tomme gelatinekapsler eller formuleres som en opløsning eller en suspension. Sådanne

farmaceutiske midler kan indgives ad en række forskellige veje, som bl.a. omfatter oral og parenteral indgivelse. En foretrukken formulering består for eksempel af 250 mg R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonyl-phenyl)-propylaminiumchlorid, blandet med passende bærestoffer og støbt til tabletter til oral indgivelse i en mængde på omkring 1 - 4 tabletter pr. dag til effektiv vægtskontrol.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere ved de følgende eksempler.

10

FREMSTILLING 1

Fremstilling af R-styrenoxid

Til en kold omrørt opløsning af 300 g R-mandelsyre i 2.000 ml tetrahydrofuran blev dråbevis i løbet af 2 timer sat 3.000 ml af en 1 molar opløsning af diboran i tetrahydrofuran. Efter fuldstændig tilsætning blev reaktionsblandingen omrørt i 12 timer ved 25°C, hvorefter den blev afkølet til 0°C i et bad med isvand. I løbet af 30 minutter blev der dråbevis sat 600 ml methanol til den kolde opløsning, og reaktionsblandingen blev derefter omrørt yderligere 3 timer.

20 Fjernelse af opløsningsmidlet ved inddampning under reduceret tryk gav 260 g produkt som et fast stof. Det faste stof krystalliseredes fra diethylether til opnåelse af R-2-phenyl-2-hydroxyethanol.

En opløsning af 256,7 g R-2-phenyl-2-hydroxyethanol i 1.000 ml toluen indeholdende 50 ml pyridin blev omrørt ved 0°C, mens der dråbevis i løbet af 2 timer blev tilsat en opløsning af 372,1 g p-toluensulfonylchlorid i 400 ml toluen. Reaktionsblandingen blev omrørt ved 0°C i 48 timer og derefter filtreret til fjernelse af det udskilte pyridin-hydrochlorid. Filtratet blev koncentreret til tørhed ved inddampning under reduceret tryk, hvilket efterlod produktet i form af en olie. Denne olie blev opløst i frisk toluen, vasket

med fortyndet saltsyre og vand og derefter tørret. Inddampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk efterfulgt af en krystallisation af produktet fra diethylether og hexan gav 435 g R-2-phenyl-2-hydroxy-1-p-toluensulfonyl-
 5 oxyethan. Det således fremstillede produkt blev opløst i 1.000 ml dimethylsulfoxid indeholdende 418 ml 5 N natriumhydroxid. Den basiske opløsning blev omrørt ved 0°C i 12 timer, hvorefter den blev udhældt i isvand. Produktet ekstraheredes over i en blanding af lige dele diethylether
 10 og pentan, og den organiske fase blev skilt fra, vasket med vand og tørret. Fjernelse af opløsningsmidlet ved indampning gav, efter destillation, 165 g R-styrenoxid med et kogepunkt på 55 - 56°C ved 0,6 torr.

$$[\alpha]_D = 23,7^\circ \text{ (chloroform).}$$

15

FREMSTILLING 2

Fremstilling af R-o-fluorstyrenoxid

103 g d,l-o-fluormandelsyre blev opdelt ved omsætning med (+)- α -methylbenzylamin til dannelse af et salt, og krystallisation af dette salt fra ethanol og ethylacetat gav det
 20 optisk aktive α -methylbenzylaminium-2-(2-fluorphenyl-2-hydroxy)acetat med smeltepunkt 155 - 157°C.

$$[\alpha]_D = -43,1^\circ \text{ (MeOH).}$$

Det således fremstillede salt blev hydrolyseret til den fri R-o-fluormandelsyre med smeltepunkt 88-90°C.

25 $[\alpha]_D = -138^\circ \text{ (MeOH).}$

Syren blev derefter omdannet til R-o-fluorstyrenoxid ved den i fremstilling 1. beskrevne procedure. Kogepunkt 58 - 61°C (3 torr), $[\alpha]_D = -32,7^\circ \text{ (chloroform).}$

FREMSTILLING 3Fremstilling af S-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)-
propylamin

Olien fra 280 g af en 50 pct. dispersion af natriumhydroxid
5 i mineralolie blev fjernet ved hjælp af adskillige udvask-
ninger med hexan. Derefter blev hexanen udskiftet med
1,5 liter dimethylformamid, og blandingen blev omrørt og
afkølet i et isbad, mens der langsomt blev tilsat 950 g
ethylacetoacetat. Efter at natriumhydridet havde reageret,
10 tilsattes en opløsning af 314 g α -brom-p-methylbenzoesyre
i 500 ml dimethylformamid. Isbadet blev fjernet, og blan-
dingen blev omrørt ved 25°C i 18 timer, hvorefter den blev
udhældt i vand, gjort sur med 3 N saltsyre og ekstraheret
med ethylacetat. De kombinerede organiske faser blev va-
15 sket med vand og mættet saltopløsning og tørret over vand-
fri natriumsulfat. Opløsningsmidlet og overskydende ethyl-
acetoacetat blev fjernet ved reduceret tryk, hvilket efterlod
500 g af en olie.

Den rå olie blev kombineret med 1,2 liter iseddike, 140 ml
20 koncentreret saltsyre og 750 ml vand, og der opvarmedes til
tilbagesvaling i 3,5 timer. Opløsningsmidlerne blev fjer-
net under reduceret tryk, og indampningsresten blev opløst
i en blanding af ether og xylen og vasket med vand. Det fa-
ste stof, som opnåedes efter fjernelse af opløsningsmidlerne,
25 krystalliseredes to gange fra en blanding af ethanol og vand,
hvilket gav 111 g 4-(4-carboxyphenyl)-2-butanon med smelte-
punkt 120,5 - 123°C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{12}O_3$:

Teoretisk: C 68,74 - H 6,29

30 Fundet : C 68,99 - H 6,10.

En blanding af 9,50 g 4-(4-carboxyphenyl)-2-butanon, 100 ml
benzen, 15,7 g oxalylchlorid og en dråbe dimethylformamid

blev omrørt og opvarmet til 50°C i 2 timer. Derefter blev reaktionsblandingen omrørt i 18 timer ved 25°C og koncentreret under reduceret tryk. Inddampningsresten blev opløst i 50 ml dioxan og langsomt, under omrøring, sat til 300 ml
5 kold (0°C) koncentreret ammoniumhydroxid. Blandingen blev omrørt i 75 minutter og derefter fortyndet til 1 liter med vand. Det faste stof blev fjernet ved filtrering, vasket med vand, tørret og omkrystalliseret fra en blanding af methanol og ether, hvilket gav 4,1 g 4-(4-aminocarbonylphenyl)-
10 2-butanon med smeltepunkt 144 - 146°C. En analytisk prøve med smeltepunkt 149 - 150°C blev opnået ved at omkrystallisere to gange fra en blanding af methanol og ether.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{13}NO_2$

Teoretisk: C 69,09 - H 6,85 - N 7,32

15 Fundet : C 68,98 - H 7,10 - N 6,99.

En opløsning af 45,7 g 4-(4-aminocarbonylphenyl)-2-butanon i 400 ml toluen indeholdende 29,0 g (-)- α -methylbenzylamin og 1,0 g p-toluensulfonsyre blev opvarmet til tilbagesvaling i 4 timer under fjernelse af vand via en Dean Stark-fælde
20 Efter afkøling af reaktionsblandingen til stuetemperatur blev opløsningsmidlet fjernet ved indampning under reduceret tryk, hvilket gav S-N-(α -methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)-propylamin. Denne imin blev hydrogeneret i 625 ml methanol ved anvendelse af 15 g Raney-nikkel som katalysator
25 til opnåelse af en blanding af optiske isomere af N-(α -methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin. Aminen blev omsat med hydrogenchlorid til opnåelse af det tilsvarende syreadditionsalt som et fast stof. Blandingen blev rensat ved gentagne krystallisationer af saltet fra
30 methanol og acetonitril, hvilket gav 23,6 g optisk aktivt S,S-N-(α -methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)-propylaminiumchlorid. Smeltepunkt 256 - 258°C.

$[\alpha]_D = -80,1^\circ$ (MeOH).

- En opløsning af 16,3 g af saltet i 480 ml ethanol indeholdende 3,0 g 5 pct. palladium suspenderet på carbon blev hydrogeneret i 22 timer ved 50°C under et tryk på 60 psi. Derefter blev reaktionsblandingen filtreret, og opløsningsmidlet blev fjernet fra filtratet ved inddampning under reduceret tryk, hvilket efterlod produktet som et fast stof. Det faste stof blev omkrystalliseret tre gange fra ethanol og ethylacetat, hvilket gav 9,4 g S-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylaminiumchlorid. Smeltepunkt: 237 - 240°C.
- 10 $[\alpha]_D = -8,2$ (MeOH).

Analyse beregnet for $C_{11}H_{17}ClN_2O$:

Teoretisk: C 57,76 - H 7,49 - N 12,25

Fundet : C 57,65 - H 7,57 - N 12,10.

FREMSTILLING 4

- 15 Fremstilling af S-1-methyl-3-(4-methylaminocarbonyl)-propylamin

Optisk aktiv S,S-N-(α -methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin blev hydrolyseret ved reaktion med 10 pct. saltsyre til opnåelse af optisk aktivt S,S-N-(α -methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-hydroxycarbonylphenyl)propylaminiumchlorid med smeltepunkt 234 - 237°C. Den således dannede syre blev omsat med oxalylchlorid i benzen til opnåelse af det tilsvarende optisk aktive syrechlorid. Dette syrechlorid blev opløst i dioxan og dråbevis sat til en omrørt opløsning af methylamin i 50 ml dioxan. Reaktionsblandingen blev omrørt i 12 timer ved stuetemperatur og derefter fortyndet med 100 ml vand. Den vandige reaktionsblanding blev ekstraheret med ethylacetat, og den organiske fase blev skilt fra, vasket med vand og tørret. Opløsningsmidlet blev fjernet ved inddampning under reduceret tryk, hvorved der, efter kromatografi over silicagel, blev opnået den optisk aktive S,S-N-(α -methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-methylaminocarbonylphenyl)propylamin. Hydrogenering af

det således fremstillede produkt ifølge den i fremstilling 3 beskrevne metode bevirkede en de-benzylering, hvilket gav S-1-methyl-3-(4-methylaminocarbonylphenyl)propylaminium-chlorid.

$$\begin{aligned} 5 \quad [\alpha]_D &= -6^\circ \\ [\alpha]_{365} &= -42,3^\circ \quad (\text{MeOH}). \end{aligned}$$

FREMSTILLING 5

S-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin

- Til 213 g S-(-)- α -methylbenzylamin i 1 liter benzen blev
10 sat 290 g 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanon og 0,5 g p-toluen-sulfonsyre. Reaktionsblandingen blev omrørt og opvarmet til tilbagesvaling. Vandet, som dannedes under reaktionen, blev fjernet azeotropt. Efter at den teoretiske mængde vand var blevet skilt fra, blev benzenen fjernet ved redu-
15 ceret tryk, og inddampningsresten blev opløst i methanol og hydrogeneret i nærværelse af Raney-nikkel ved omgivelses-temperatur over en periode på 16 timer. Katalysatoren blev fjernet ved filtrering, og methanolen og eventuel uom-
20 sat α -methylbenzylamin blev fjernet ved reduceret tryk. Inddampningsresten blev opløst i 500 ml ethanol, og der til-sattes et overskud af hydrogenchlorid i ether. Det her-ved dannede faste stof blev filtreret fra, vasket med ether og omkrystalliseret fra en blanding af ethanol og acetone. En række yderligere omkrystallisationer fra en blanding af
25 methanol og acetonitril gav 263 g S,S-N-(α -methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin-hydrochlorid med smeltepunkt 180 - 182°C.

$$\begin{aligned} [\alpha]_D &= -72,2^\circ; \\ [\alpha]_{365} &= -257,5^\circ \quad (\text{MeOH}). \end{aligned}$$

En blanding af 258 g af dette hydrochlorid, 26 g 5 pct. palladium-på-carbon og 1700 ml ethanol blev hydrogeneret

ved 60° C i 8,5 timer. Katalysatoren blev fjernet ved filtrering, og opløsningsmidlet blev bortdampet. Inddampningsresten blev opløst i varm ethanol, der tilsattes ether, og 149 g af det krystallinske titelprodukt blev skilt fra ved filtrering. Smp. 198-202°C.

$$[\alpha]_D = -8,5^\circ;$$

$$[\alpha]_{365} = -23,5^\circ \quad (\text{MeOH}).$$

EKSEMPEL 1

10 R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methylaminocarbonylphenyl)propylamin

Til en opløsning af 3,6 g S-1-methyl-3-(4-methylaminocarbonylphenyl)propylamin i 50 ml ethanol, opvarmet til tilbagesvaling, blev dråbevis i løbet af 10 minutter sat en opløsning af 2,1 g R-styrenoxid i 20 ml ethanol. Efter fuldstændig tilsætning af styrenoxidet blev reaktionsblandingen opvarmet til tilbagesvaling i 4 timer og derefter afkølet til 25°C og omrørt ved denne temperatur i 12 timer. Derpå blev opløsningsmidlet fjernet ved inddampning under reduceret tryk, hvilket gav en olie, som blev krystalliseret fra diethylether til opnåelse af 3,5 g produkt som et fast stof. Dette faste stof blev omkrystalliseret fra ethylacetat og diethylether til opnåelse af 1,7 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methylaminocarbonylphenyl)propylamin med smeltepunkt 158 - 160°C.

25 Den således fremstillede amin blev omdannet til det tilsvarende hydrochlorid ved reaktion med hydrogenchlorid i diethylether, hvilket, efter krystallisation fra methanol og ethylacetat, gav 1,2 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methylaminocarbonylphenyl)propylaminiumchlorid. Smeltepunkt 179 - 182°C.

Analyse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$:

Teoretisk: C 66,19 - H 7,50 - N 7,72

Fundet : C 66,40 - H 7,82 - N 7,49.

EKSEMPEL 2R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-ethyl-3-(4-hydroxy-phenyl)propylamin

- En opløsning af 7,16 g S-1-ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propyl-
 5 amin i 50 ml N,N-dimethylformamid (DMF) blev afkølet i et
 bad med isvand og omrørt under en nitrogenatmosfære, mens
 der på en gang blev tilsat en opløsning af 6,08 g R-man-
 delsyre og 5,41 g 1-hydroxybenzotriazol i 15 ml DMF.
 Til den omrørte reaktionsblanding blev dråbevis i løbet af
 10 30 minutter sat en opløsning af 8,24 g dicyclohexylcarbo-
 diimid i 10 ml DMF. Reaktionsblandingen blev omrørt i 2
 timer ved 5°C og derefter hensat i 12 timer ved 0°C.
 Herved udfældede dicyclohexylurinstof fra opløsningen, og
 det faste produkt blev skilt fra reaktionsblandingen ved
 15 filtrering. Fjernelse af opløsningsmidlet fra filtratet ved
 inddampning under reduceret tryk gav en fast inddampnings-
 rest. Denne blev rensat ved udvaskning med natriumcarbonat
 og derefter krystalliseret fra acetonitril til opnåelse af
 7,31 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxy-1-oxoethyl)-1-ethyl-3-(4-
 20 hydroxyphenyl)propylamin. Smeltepunkt 116 - 118°C.

$$[\alpha]_D = -61^{\circ} \quad (\text{MeOH}).$$

Analyse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$:

Teoretisk: C 72,82 - H 7,40 - N 4,47

Fundet : C 72,73 - H 7,22 - N 4,77.

- 25 En opløsning af 6,17 g af det således fremstillede amid
 i 70 ml tetrahydrofuran (THF) blev dråbevis i løbet af 1 time
 sat til en omrørt opløsning af 60 ml 1 molær diboran i THF.
 Efter denne tilsætning blev reaktionsblandingen omrørt ved
 24°C under en nitrogenatmosfære i 48 timer. Med henblik
 30 på at dekomponere eventuel uomsat diboran sættes et overskud
 af methanol til reaktionsblandingen. Opløsningsmidlerne blev
 fjernet fra blandingen ved inddampning under reduceret tryk,

hvilket efterlod produktet i form af en olie. Denne olie blev opløst i ethanol og diethylether, og der blæstes et overskud af gasformig hydrogenchlorid igennem reaktionsblandingen til dannelse af syreadditionssaltet. Dette salt udfældede fra opløsningen og blev fjernet derfra ved filtrering. Det herved opnåede faste produkt blev omkrySTALLISERET flere gange fra ethylacetat til opnåelse af 171 mg R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminiumchlorid.

10 Smeltepunkt: 148 - 151°C.

$[\alpha]_D = -25,0^\circ$ (MeOH).

Analyse beregnet for $C_{19}H_{26}ClNO_2$:

Teoretisk: C 67,94 - H 7,80 - N 4,17

Fundet : C 67,97 - H 7,72 - N 4,45.

15

EKSEMPEL 3

R,S-N-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin

En opløsning af 15,05 g S-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)-propylamin i 50 ml DMF blev afkølet i isvand og omrørt under nitrogenatmosfære, mens der på én gang blev tilsat en opløsning af 10,0 g R-2-(2-fluorphenyl-2-hydroxy)eddikesyre og 7,97 g 1-hydroxybenzotriazol i 50 ml DMF. Reaktionsblandingen blev omrørt ved 5°C, mens der dråbevis i løbet af 30 minutter blev tilsat en opløsning af 12,15 g dicyclohexylcarbodiimid i 20 ml DMF. Reaktionsblandingen blev omrørt ved 5°C i 1 time, hvorefter den blev hensat ved 9°C i 12 timer. Herved udfældede dicyclohexylurinstof fra opløsningen, og det udfældede stof blev fjernet fra reaktionsblandingen ved filtrering. Filtratet blev fortyndet med ethylacetat, vasket med natriumcarbonat og derefter koncentreret ved inddampning af opløsningsmidlet under re-

duceret tryk, hvilket gav 23,0 g R,S-N-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxy-1-oxoethyl]-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin i form af en olie.

- Til en omrørt opløsning af 15,2 g lithiumaluminiumhydrid
5 i 800 ml diethylether blev dråbevis i løbet af 1 time sat en opløsning af 23,0 g af det således fremstillede amid i 100 ml THF. Efter fuldstændig tilsætning blev reaktionsblandingen opvarmet til tilbagesvaling i 6 timer og derefter omrørt i yderligere 12 timer ved 24°C. Eventuel uomsat
10 lithiumaluminiumhydrid i reaktionsblandingen blev dekomponeret ved dråbevis tilsætning af 16 ml vand efterfulgt af tilsætning af 12 ml 20 pct. vandig natriumhydroxid og 56 ml vand. Filtrering og fjernelse af opløsningsmidlerne fra reaktionsblandingen ved inddampning under reduceret tryk
15 gav R,S-N-[2-(2-fluorphenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin. Denne inddampningsrest blev opløst i ethanol og diethylether, og der blæstes et overskud af gasformig hydrogenchlorid igennem opløsningen. Det dannede bundfald blev opsamlet ved filtrering og omkrystalliseret to gange fra ethanol og diethylether, hvilket gav 10,0
20 g R,S-N-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylaminiumchlorid. Smeltepunkt: 162 - 163°C.

Analyse beregnet for $C_{25}H_{29}ClFNO_2$:

- 25 Teoretisk: C 69,84 - H 6,80 - N 3,26
Fundet : C 70,04 - H 6,95 - N 3,41.

- En opløsning af 10,0 g af det således fremstillede salt i 190 ml ethanol indeholdende 2,0 g af en suspension af 5 pct. palladium-på-carbon blev opvarmet til 50°C og omrørt
30 i 2 timer under en hydrogenatmosfære på 50 psi. Derefter blev blandingen afkølet til stuetemperatur og filtreret. Filtratet blev koncentreret ved inddampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk, hvilket, efter to krystallisationer fra ethanol og ether, gav 6,9 g R,S-N-[2-(2-fluor-

phenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propyl-aminiumchlorid. Smeltepunkt: 180 - 183°C.

$$[\alpha]_D = -40,6^{\circ} \quad (\text{MeOH}).$$

Analyse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$:

- 5 Teoretisk: C 63,62 - H 6,82 - Cl 10,43 - F 5,54 - N 4,12
Fundet : C 63,44 - H 6,81 - Cl 10,63 - F 5,38 - N 4,27.

EKSEMPEL 4

R,S-N-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-1-ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin

- 10 En opløsning af 11,62 g S-1-ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin i 50 ml DMF blev afkølet i isvand og omrørt under en nitrogenatmosfære, mens der på én gang blev tilsat en opløsning af 11,0 g R-2-(2-fluorphenyl-2-hydroxy)eddikesyre i 20 ml DMF indeholdende 8,78 g 1-hydroxybenzotriazol.
- 15 Reaktionsblandingen blev omrørt ved 5°C, mens der dråbevis i løbet af 30 minutter blev tilsat 13,39 g dicyclohexylcarbodiimid i 15 ml DMF. Efter fuldstændig tilsætning af dicyclohexylcarbodiimid-opløsningen blev reaktionsblandingen omrørt ved 5°C i 2 timer, hvorpå den blev hensat ved 0°C
- 20 i yderligere 72 timer. Herved udskiltes dicyclohexylurinstof fra opløsningen og blev fjernet fra reaktionsblandingen ved filtrering. Filtratet blev koncentreret ved inddampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk, hvilket efterlod en olie. Denne olie blev opløst i 200 ml ethylacetat og
- 25 vasket med fortyndet saltsyre, med vandig natriumcarbonat og med vand. Opløsningen blev tørret, og opløsningsmidlet blev fjernet derfra ved inddampning under reduceret tryk, hvilket gav R,S-N-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxy-1-oxoethyl]-1-ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin som et fast stof med smelte-
- 30 punkt 114 - 118°C.

En opløsning af 13,0 g af det ovenfor anførte amid-derivat

i 100 ml tetrahydrofuran blev dråbevis i løbet af 1 time sat til en omrørt opløsning af 105 ml 1 molær diboran i tetrahydrofuran. Efter fuldstændig tilsætning af amid-derivatet blev reaktionsblandingen omrørt i 6 timer ved 24°C, hvorefter den blev afkølet til 0°C og hensat i 12 timer. Efter denne henstand blev reaktionsblandingen opvarmet til stuetemperatur og omrørt, mens der tilsattes et overskud af methanol til dekomponering af eventuel uomsat diboran i reaktionsblandingen. Ved inddampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk opnåedes R,S-N-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-1-ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin som en olie. Denne olie blev opløst i ethanol, og der tilsattes diethylether indeholdende et overskud af opløst gasformig hydrogenchlorid. Hydrochloridsaltet af den ovennævnte amin fældede ud fra opløsningen og blev opsamlet ved filtrering. Omkrystallisation af det således dannede faste stof fra ethanol og diethylether gav R,S-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-1-ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminiumchlorid.

Smeltepunkt: 121 - 124°C.

$[\alpha]_D = -27,3^\circ$ (MeOH).

Analyse beregnet for $C_{19}H_{25}ClFNO_2$:

Teoretisk: C 64,49 - H 7,12 - Cl 10,02 - F 5,37 - N 3,96

Fundet : C 64,58 - H 6,91 - Cl 10,16 - F 5,47 - N 4,11.

25

EKSEMPEL 5

R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin

En opløsning af 122,0 g S-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-propylamin i 300 ml DMF blev afkølet til 5°C i isvand og omrørt, mens der i én portion blev tilsat en opløsning af 112,6 g R-mandelsyre og 100,0 g 1-hydroxybenzotriazol i 300 ml DMF. Reaktionsblandingen blev omrørt ved 5°C, mens

der dråbevis i løbet af 2 timer blev tilsat en opløsning af 156,0 g dicyclohexylcarbodiimid i 500 ml DMF. Efter fuldstændig tilsætning af dicyclohexylcarbodiimid blev reaktionsblandingen omrørt i yderligere 15 minutter, hvorefter den blev hensat ved 0°C i 12 timer. Derpå blev reaktionsblandingen filtreret til fjernelse af det udskilte dicyclohexylurinstof. Opløsningsmidlet blev fjernet fra reaktionsblandingen ved inddampning under reduceret tryk, hvilket efterlod en olieagtig rest. Denne olie blev opløst i 1000 ml ethylacetat og vasket med vandig natriumcarbonat og vand. Efter tørring af opløsningen blev opløsningsmidlet fjernet derfra ved inddampning under reduceret tryk, hvilket gav 205,8 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxy-1-oxoethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin. Det således fremstillede amid blev omkrystalliseret fra ethylacetat og hexan.

Smeltepunkt: 219 - 223°C.

$[\alpha]_D = -54,1^\circ$ (MeOH).

Analyse beregnet for $C_{18}H_{21}NO_3$:

Teoretisk: C 72,22 - H 7,07 - N 4,68
20 Fundet : C 71,98 - H 6,79 - N 4,89.

En opløsning af 168,2 g af amidet og 170 ml triethylamin i 3.000 ml benzen og 700 ml THF blev omrørt ved 24°C, mens der portionsvis blev tilsat 143 ml trimethylchlorsilan. Reaktionsblandingen blev omrørt i 30 minutter og derefter filtreret til fjernelse af det udfældede triethylaminhydrochlorid. Filtratet blev koncentreret ved inddampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk, hvilket efterlod en olieagtig rest. Olien blev opløst i 1.000 ml THF, og opløsningen blev omrørt ved 24°C under en nitrogenatmosfære, mens der portionsvis blev tilsat 1300 ml 1 molær diboran i THF. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 16 timer, hvorefter der tilsattes et overskud af methanol for at fjerne eventuel uomsat diboran og for at hydrolysere trimethylsilylesteren. Fjernelse af opløsningsmidlet ved

inddampning under reduceret tryk gav en olie, som blev opløst i diethylether indeholdende hydrogenchlorid. Det her-
ved dannede salt blev opsamlet ved filtrering og omkrystal-
liseret fra ethanol og diethylether, hvilket gav 131,0 g
5 R,S-N-(2-phenyl-3-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-
propylaminiumchlorid. Smeltepunkt: 149 - 150,5°C.

$$[\alpha]_D = -51,7^\circ \quad (\text{MeOH}).$$

EKSEMPEL 6

10 R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydro-
xyphenyl)propylamin

En opløsning af 10,4 g S-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)-
propylamin i 150 ml DMF blev omrørt ved stuetemperatur under
nitrogenatmosfære, mens der blev tilsat 6,35 g R-mandelsyre
og 5,63 g 1-hydroxybenzotriazol. Reaktionsblandingen blev
15 afkølet til -5°C i etbad med is og methanol og omrørt,
mens der dråbevis i løbet af 30 minutter blev tilsat en
opløsning af 9,03 g dicyclohexylcarbodiimid i 70 ml DMF.
Reaktionsblandingen blev omrørt ved 5°C i 1 time og deref-
ter hensat ved 0°C i 12 timer. Derpå blev reaktionsblan-
20 dingen filtreret, og hvorved det udskilte dicyclohexylurin-
stof blev fjernet. Filtratet blev koncentreret ved ind-
dampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk, hvil-
ket efterlod en olieagtig rest. Denne olie blev opløst i
400 ml benzen og vasket med vandig natriumcarbonat, 1N
25 saltsyre og vand. Efter tørring af reaktionsblandingen
blev opløsningsmidlet fjernet ved inddampning under re-
duceret tryk, hvilket gav 13,6 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxy-
1-oxoethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin som
et krystallinsk faststof. Smeltepunkt: 102 - 104,5°C.

30 $[\alpha]_D = -48,98^\circ \quad (\text{MeOH}).$

Analyse beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3$:

Teoretisk: C 77,09 - H 6,99 - N 3,60

Fundet : C 76,87 - H 7,03 - N 3,65.

En opløsning af 110 ml 1 molær diboran i THF blev fortyn-
det med yderligere 100 ml THF. Opløsningen blev afkølet i
et bad med is og acetone og omrørt under en nitrogenatmos-
fære, mens der dråbevis i løbet af 20 minutter blev tilsat
5 en opløsning af 12,3 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxy-1-oxoethyl)-
1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin i 75 ml THF. Re-
aktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling i 4 timer,
hvorefter den blev afkølet til stuetemperatur og omrørt i
yderligere 12 timer. Der sattes et overskud af methanol
10 til reaktionsblandingen for at dekomponere eventuel uomsat
diboran. Ved at koncentrere reaktionsblandingen ved ind-
dampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk opnåedes
en olieagtig rest, som opløstes i 100 ml methanol og 100 ml
diethylether. Opløsningen blev omrørt, og der blæstes gas-
15 formig hydrogenchlorid igennem opløsningen til dannelse af
et bundfald. Dette bundfald blev skilt fra ved filtrering og
omkrystalliseret fra acetonitril. Det herved dannede kry-
stallinske stof blev suspenderet i ethylacetat og vasket
med natriumcarbonat og vand. Efter tørring af ethylacetat-
20 opløsningen blev opløsningsmidlet fjernet ved inddampning
under reduceret tryk, hvilket gav R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxy-
ethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin. Smeltepunkt:
113 - 115,5°C.

25 $[\alpha]_D = -17,5^\circ$ (MeOH).

Analyse beregnet for $C_{25}H_{29}NO_2$

Teoretisk: C 79,96 - H 7,78 - N 3,73

Fundet : C 79,94 - H 7,82 - N 3,43

30 En opløsning af 5,9 g af den således fremstillede amin i
50 ml methanol blev omrørt ved 24°C, mens der i én portion
blev tilsat en opløsning af et overskud af gasformig hydro-
genchlorid i diethylether. Det faste stof, som øjeblikkelig
35 udfældede, blev opsamlet ved filtrering og omkrystalliseret

fra acetonitril og diethylether, hvilket gav 6,39 g af aminen i form af hydrochloridsaltet. Smeltepunkt: 158,0 - 160,5°C.

$[\alpha]_D = -36,1^\circ$ (MeOH).

5 Analyse beregnet for $C_{25}H_{30}ClNO_2$:

Teoretisk: C 72,89 - H 7,34 - N 3,40

Fundet : C 72,91 - H 7,34 - N 3,27.

10 En opløsning af 10,6 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylaminiumchlorid i 140 ml methanol blev omrørt, mens der portionsvis blev tilsat 1,0 g af en 5 pct. suspension af palladium-på-carbon. Derefter blev reaktionsblandingen omrørt i 4 timer ved 60°C under en hydrogenatmosfære på 50 psi. Reaktionsblandingen
15 blev filtreret, og filtratet blev koncentreret ved inddampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk, hvilket gav 10,6 g af et lyserødt skum. Dette skum blev opløst i 600 ml vand og omrørt, mens der portionsvis i løbet af 10 minutter blev tilsat en opløsning af 35 g natriumcarbonat i 300
20 ml vand. Produktet fældede ud fra den vandige basiske opløsning og blev opsamlet ved filtrering. Ved at omkrystallisere det herved dannede faste produkt to gange fra 450 ml varm ethylacetat opnåedes 6,63 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin. Smeltepunkt: 169,5 - 173°C.
25 $[\alpha]_D = -24,5^\circ$ (MeOH).

Analyse beregnet for $C_{18}H_{23}NO_2$:

Teoretisk: C 75,76 - H 8,12 - N 4,91

30 Fundet : C 75,99 - H 8,11 - N 4,68.

EKSEMPEL 7

R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminiumchlorid

En opløsning af 6,63 g af den fri amin fra eksempel 6 i
 5 200 ml methanol blev omrørt, mens der i én portion blev
 tilsat en opløsning af hydrogenchlorid i diethylether.
 Opløsningsmidlet blev fjernet ved inddampning under redu-
 ceret tryk, hvilket efterlod produktet i form af et hvidt
 fast stof. Dette stof blev opsamlet ved filtrering og om-
 10 krystalliseret fra acetone og diethylether til opnåelse af
 R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-
 propylaminiumchlorid med smeltepunkt 150 - 159°C.
 $[\alpha]_D = -47,0^\circ$ (MeOH).

15 Analyse beregnet for $C_{18}H_{24}ClNO_2$:

Teoretisk: C 67,17 - H 7,52 - N 4,35 - Cl 11,02
 Fundet : C 66,97 - H 7,29 - N 4,50 - Cl 11,32.

20

EKSEMPEL 8

R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-acetoxyphenyl)propylamin

En opløsning af 6,03 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-
 25 methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin opløst i 350 ml tetrahy-
 drofuran og 200 ml benzen omrørtes ved stuetemperatur, mens
 der i én portion tilsattes 9,05 g triethylamin. Reaktions-
 blandingen blev omrørt, mens der dråbevis i løbet af 8 mi-
 nutter blev tilsat en opløsning af 4,97 g thionylchlorid
 30 i 100 ml benzen. Til reaktionsblandingens sættes yderligere
 3,62 g triethylamin opløst i 50 ml benzen, og reaktionsblan-
 dingen omrørtes i 2 timer ved stuetemperatur. Derpå vaskedes
 reaktionsblandingens flere gange med mættet vandig natriumhy-
 drogencarbonat og derefter med vand. Opløsningsmidlet blev
 35

fjernet fra reaktionsblandingen ved inddampning under reduceret tryk, hvilket gav 8,1 g R,S-N-[1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propyl]-5-phenyl-1-oxo-4,5-dihydro-1,2,3-oxathiazol som en orange olie.

- 5 En opløsning af 3,6 g af den ovennævnte olie i 20 ml benzen blev omrørt ved stuetemperatur, mens der til reaktionsblandingen blev tilsat 1,5 ml pyridin efterfulgt af 1,15 ml eddikesyreanhydrid. Reaktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling og omrørt i 1 time, hvorefter den blev afkølet
- 10 til stuetemperatur og hensat i 12 timer. Derpå blev reaktionsblandingen udhældt i 50 ml xylen, og opløsningsmidlerne blev fjernet ved inddampning under reduceret tryk, hvilket efterlod en olie. Denne olie blev kromatograferet over 25 g aluminiumoxid, idet der elueredes med benzen og 80 pct. benzen i ethylacetat. Opsamling af de passende fraktioner og
- 15 inddampning af opløsningsmidlet derfra gav 2,41 g af en olie. En opløsning af de 2,41 g olie i 50 ml ethanol indeholdende 4,5 ml 3 N saltsyre blev omrørt i 15 minutter ved stuetemperatur. Derefter blev reaktionsblandingen udhældt i 50 ml
- 20 xylen, og opløsningsmidlerne blev fjernet ved inddampning under reduceret tryk, hvilket gav 2,17 g af en fast inddampningsrest. Ved krystallisation af denne inddampningsrest fra ethylacetat opnåedes 1,77 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-acetoxyphenyl)propylaminiumchlorid med smeltepunkt 160 - 161°C.
- 25 $[\alpha]_D = -44^\circ$ (MeOH).

Analyse beregnet for $C_{20}H_{26}ClNO_3$:

- Teoretisk: C 66,02 - H 7,20 - N 3,85 - Cl 9,74
- 30 Fundet : C 65,92 - H 7,31 - N 3,86 - Cl 9,78.

EKSEMPEL 9

R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-iso-
butyroxylphenyl)propylamin

- 5 En opløsning af 4,5 g R,S-N-[1-methyl-3-(4-hydroxy-phenyl)propyl]-5-phenyl-1-oxo-4,5-dihydro-1,2,3-oxathiazol i 40 ml benzen blev omrørt ved stuetemperatur, mens der i én portion blev tilsat 4,0 ml pyridin og 2,85 g isosmørsyre-anhydrid. Reaktionsblandingen blev omrørt og opvarmet til
- 10 tilbagesvaling i 16 timer. Derefter blev blandingen afkølet og fortyndet med xylene, og opløsningsmidlerne blev fjernet ved indampning under reduceret tryk, hvilket gav 4,36 g af en olie. Denne olie blev opløst i 8 ml 3N saltsyre, og blandingen blev omrørt i 15 minutter ved stuetemperatur. Der-
- 15 på blev reaktionsblandingen udhældt i 50 ml xylene og koncentreret til tørhed under reduceret tryk, hvilket gav 4,34 g af en fast indampningsrest. Dette faste stof krystalliseredes fra acetonitril til opnåelse af 3,75 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-isobutyroxylphenyl)propyl-
- 20 aminiumchlorid med smeltepunkt 158,5 - 160°C.
 $[\alpha]_D = -41,6^{\circ}$ (MeOH).

Analyse beregnet for $C_{22}H_{30}ClNO_3$:

- Teoretisk: C 67,42 - H 7,72 - N 3,57 - Cl 9,05
- 25 Fundet : C 67,61 - H 8,01 - N 3,74 - Cl 9,16.

EKSEMPEL 10

- 30 R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-meth-
oxycarbonylphenyl)propylamin

- Methyl-2-(4-hydroxycarbonylphenyl)ethylketon blev forestret ved reaktion med methanol og saltsyre til opnåelse af methyl-2-(4-methoxycarbonylphenyl)ethylketon. Denne keton blev kon-
- 35 denseret med optisk aktiv S- α -methylbenzylamin, og den herved

dannede imin blev reduceret til opnåelse af N-(α -methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin. Aminen blev omdannet til det tilsvarende hydrochlorid, og ved fraktioneret krystallisation af dette salt opnåedes det optisk aktive S,S-N-(α -methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylaminiumchlorid. Smeltepunkt_ 198 - 205°C.

$$[\alpha]_D = -81,2^\circ \quad (\text{MeOH}).$$

Det opdelte α -methylbenzyl-beskyttede aminiumchlorid blev hydrogeneret i nærværelse af Raney-nikkel til fjernelse af den beskyttende α -methylbenzylgruppe, hvilket gav det optisk aktive S-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylaminiumchlorid. Smeltepunkt: 165 - 172°C.

$$[\alpha]_D = -6,7^\circ \quad (\text{MeOH}).$$

En opløsning af denne forbindelse i ethylacetat blev omsat med vandig natriumcarbonat til opnåelse af 4,8 g S-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin. Den optisk aktive fri amin blev opløst i en opløsning af 150 ml N,N-dimethylformamid indeholdende 3,52 g R-mandelsyre og 3,4 g 1-hydroxybenzotriazol. Reaktionsblandingen blev omrørt, mens der dråbevis i løbet af 20 minutter blev tilsat en opløsning af 4,78 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimid i 50 ml DMF. Efter fuldstændig tilsætning af dicyclohexylcarbodiimid blev reaktionsblandingen afkølet til omkring 10°C og hensat ved denne temperatur i 12 timer. Det herved udskilte dicyclohexylurinstof blev fjernet fra opløsningen ved filtrering, og filtratet blev koncentreret til tørhed ved inddampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk, hvilket efterlod en olie. Denne olie blev opløst i ethylacetat og vasket med vandig natriumcarbonat og vand, hvorefter den blev tørret. Ved inddampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk opnåedes en olie, som krystalliseredes fra diethylether og hexan til opnåelse af 6,27 g R,S-(2-phenyl-2-hydroxy-1-oxoethyl)-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin. Smeltepunkt: 99 - 101°C.

$$[\alpha]_D = -59,2^\circ \quad (\text{MeOH}).$$

Analyse beregnet for $C_{20}H_{23}NO_4$:

Teoretisk: C 70,36 - H 6,79 - N 4,10

Fundet : C 70,57 - H 6,85 - N 4,21.

- 5 De ovenfor beskrevne reaktioner blev gentaget flere gange til opnåelse af yderligere mængder af amidet. Til en omrørt opløsning af 26,2 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxy-1-oxoethyl)-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin i 300 ml tetrahydrofuran blev portionsvis i løbet af 1 time sat 400 ml
10 af en 1,02N opløsning af diboran i tetrahydrofuran. Efter tilsætningen blev reaktionsblandingen omrørt ved 25°C i 26 timer. Derefter blev reaktionsblandingen fortyndet ved tilsætning af 250 ml methanol. Fjernelse af opløsningsmidlet ved inddampning under reduceret tryk gav produktet i form af
15 en rå olie. Denne olie blev opløst i 50 ml frisk methanol, og opløsningen blev fortyndet med 100 ml diethylether mættet med hydrogenchlorid, hvorved hydrochloridsaltet af produktet dannedes som et hvidt, fast stof. Dette faste stof blev omkrystalliseret fra 100 ml acetonitril, hvilket gav 15,60
20 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylaminiumchlorid. Smeltepunkt: 141 - 155°C. Saltet blev omdannet til den fri amin, som krystalliseredes fra ethylacetat. Smeltepunkt: 125- 128°C. Den fri base blev omdannet til hydrochloridsaltet, som efter krystallisation fra acetonitril og diethylether gav det ønskede produkt
25 med smeltepunkt 149 - 154°C.
[α]_D = - 48,8° (MeOH).

Analyse beregnet for $C_{20}H_{26}ClNO_3$:

30 Teoretisk: C 66,02 - H 7,20 - N 3,85

Fundet : C 65,91 - H 6,96 - N 3,78.

EKSEMPEL 11R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-amino-
carbonylphenyl)propylamin

En opløsning af 1,21 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)propylamin i 60 ml ethanol indeholdende 20 ml vandfri hydrazin blev omrørt og opvarmet til tilbagesvaling i 28 timer. Derefter blev reaktionsblandingen afkølet til stuetemperatur, og opløsningsmidlet blev fjernet ved inddampning under reduceret tryk til opnåelse af et produkt, som krystalliseredes fra isopropanol til opnåelse af 940 mg R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydrazinocarbonylphenyl)propylamin. Smeltepunkt 134-142°C. $[\alpha]_D = -27,9^\circ$ (MeOH).

Analyse beregnet for $C_{19}H_{25}N_3O_2$:

Teoretisk: C 69,70 - H 7,70 - N 12,83
Fundet : C 69,72 - H 7,44 - N 12,97.

En opløsning af 720 mg R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydrazinocarbonylphenyl)propylamin i 100 ml ethanol indeholdende 8 g Raney-nikkel blev hydrogenet i et Brown-hydrogeneringsapparat ved anvendelse af 4 g natriumborhydrid som hydrogenkilde. Reaktionsblandingen blev omrørt ved 25°C i 12 timer, hvorefter den blev filtreret igennem en hyflo supercelle. Filtratet blev inddampet til tørhed under reduceret tryk, hvilket gav et fast stof.

30

35

- Dette faste stof blev opløst i 50 ml vand indeholdende 25 ml 3N saltsyre. Den sure vandige opløsning blev vasket med ethylacetat og derefter gjort basisk ved gradvis tilsætning af ammoniumhydroxid. Den vandige basiske opløsning blev
- 5 ekstraheret flere gange med frisk ethylacetat. De organiske ekstrakter blev kombineret, vasket med vand og tørret. Fjernelse af opløsningsmidlet ved inddampning under reduceret tryk gav R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin som et hvidt, fast stof.
- 10 Det faste stof blev opløst i methanol, og opløsningen blev fortyndet med 30 ml diethylether mættet med hydrogenchlorid. Frafiltrering af det udfældede produkt gav 72,6 mg R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylaminiumchlorid. Smeltepunkt 229-230°C.
- 15 $[\alpha]_D = -51,6^\circ$ (MeOH).

Analyse beregnet for $C_{19}H_{25}ClN_2O_2$:

Teoretisk: C 65,41 - H 7,22 - N 8,03 - Cl 10,16

Fundet : C 65,29 - H 7,14 - N 8,24 - Cl 10,04.

EKSEMPEL 12

- 20 R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-amino-
carbonylphenyl)propylaminiumchlorid

- Til en opløsning af 109,6 g S-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin i 600 ml ethanol og 200 ml methanol, opvarmet til tilbagesvaling, blev dråbevis i løbet af 1 time
- 25 sat en opløsning af 68,4 g R-styrenoxid i 100 ml ethanol. Efter fuldstændig tilsætning blev reaktionsblandingen opvarmet til tilbagesvaling i 3 timer, hvorefter den blev afkølet til stuetemperatur og koncentreret ved inddampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk. Reaktionsblandingen
- 30 fortyndedes ved tilsætning af 200 ml diethylether, hvorefter den filtreredes. Bundfaldet blev udrørt i vand, tørret og omkrystalliseret fra acetonitril til opnåelse af 72,6 g af

den fri amin som et fast stof. Den således fremstillede amin blev omdannet til det tilsvarende hydrochlorid ved reaktion med hydrogenchlorid i diethylether, hvorved der opnåedes 64,0 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylaminiumchlorid. Smeltepunkt: 229 - 231°C.
 $[\alpha]_D = -52,1^\circ$ (MeOH).

Analyse beregnet for $C_{19}H_{25}ClN_2O_2$:

Teoretisk: C 65,41 - H 7,22 - N 8,03
 10 Fundet : C 65,17 - H 7,10 - N 8,03.

EKSEMPEL 13

R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxy-phenyl)propylamin

En blanding af 100 g R-mandelsyre og 244 ml dichloracetylchlorid blev opvarmet ved 60°C og omrørt i 3 timer. Blandingen blev derefter afkølet til stuetemperatur og koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav en gul olie. Denne olie blev opløst i 200 ml thionylchlorid, og reaktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling og omrørt i 4 timer.
 20 Reaktionsblandingen blev derefter afkølet til stuetemperatur, og overskydende thionylchlorid blev fjernet ved inddampning under reduceret tryk. Produktet blev rensat ved destillation, hvilket gav 180,9 g R-(2-phenyl-2-dichloracetoxy)acetylchlorid. Smeltepunkt 112,5°C (0,08 torr).
 25 $[\alpha]_D = 191^\circ$ (toluen).

En opløsning af 4,3 g S-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)-propylamin i 70 ml dichlormethan blev på én gang sat til en omrørt suspension af 5,5 g natriumhydrogencarbonat og 5,02 g R-(2-phenyl-2-dichloracetoxy)acetylchlorid i 100 ml
 30 dichlormethan. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 16 timer, hvorefter den blev filtreret. Filtratet koncentreredes ved inddampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk, hvilket gav en fast rest. Denne rest kry-

stalliseredes fra 75 ml diethylether, hvilket gav 6,70 g R,S-N-(2-phenyl-2-dichloracetoxy-1-oxoethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylamin. Smeltepunkt: 110 - 111,5°C.
 $[\alpha]_D = -41,7^\circ$ (MeOH).

5 Analyse beregnet for $C_{27}H_{27}Cl_2NO_4$:

Teoretisk: C 64,80 - H 5,44 - N 2,80 - Cl 14,17

Fundet : C 64,66 - H 5,61 - N 2,94 - Cl 14,42.

En opløsning af 6,70 g af det således dannede amid i 130 ml tetrahydrofuran indeholdende 50 ml 1 N diboran i tetrahydrofuran blev opvarmet til tilbagesvaling og omrørt i 20 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet til 60°C og dekomponeret ved dråbevis tilsætning af 2 ml vand og 35 ml 3 N saltsyre. Den sure vandige blanding blev opvarmet til tilbagesvaling i 2 timer, på ny afkølet til omkring 40°C og derefter gjort basisk ved tilsætning af 100 ml 5N natriumhydroxid. Efter omrøring af den basiske blanding i 2 timer ved stuetemperatur blev den organiske fase skilt fra, og den vandige basiske fase blev ekstraheret med ethylacetat. De organiske faser blev kombineret, vasket med en mættet natriumchloridopløsning og tørret, og opløsningsmidlet blev fjernet ved indampning, hvilket gav 5,1 g af en fast indampningsrest. Det faste stof blev opløst i 100 ml varm ethanol og gjort surt ved tilsætning af en opløsning af hydrogenchlorid i diethylether. Det krystallinske bundfald, som herved dannedes, blev opsamlet ved filtrering og tørret, hvilket gav 4,40 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)propylaminiumchlorid. Smeltepunkt: 160 - 162,5°C.
 $[\alpha]_D = -37,8^\circ$ (MeOH).

Analyse beregnet for $C_{25}H_{30}ClNO_2$:

30 Teoretisk: C 72,89 - H 7,34 - N 3,40 - Cl 8,61

Fundet : C 73,02 - H 7,58 - N 3,64 - Cl 8,96.

4,28 g af det således dannede salt blev underkastet hydro-

- genolyse i nærværelse af 500 mg 5 pct. palladium-på
i methanol i 3 timer ved 40°C, hvilket bevirkede fjernelse
af den beskyttende benzylgruppe. Herved opnåedes, efter
rensning ved krystallisation fra acetone og diethylether,
5 2,79 g R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxy-
phenyl)propylaminiumchlorid. Smeltepunkt 153 - 154°C.
[α]_D = -49,9° (MeOH).

Analyse beregnet for C₁₈H₂₄ClNO₂

- Teoretisk: C 67,17 - H 7,52 - N 4,35 - Cl 11,02
10 Fundet : C 67,08 - H 7,33 - N 4,51 - Cl 11,37.

EKSEMPEL 14

Fremstilling af 250 mg tabletter

- | | | |
|----|--|--------|
| | R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-amino-carbonylphenyl)propylaminiumchlorid | 250 mg |
| 15 | Lactose | 200 mg |
| | Majsstivelse | 300 mg |
| | Majsstivelsespasta | 50 mg |
| | Calciumstearat | 5 mg |
| | Dicalciumphosphat | 45 mg |
| 20 | Den aktive forbindelse blandes ensartet med majsstivelse, lactose og dicalciumphosphat. Majsstivelsespastaen fremstilles som en 10 pct. vandig pasta og iblandes til opnåelse af en ensartet blanding. Denne blandes med calciumstearat og presses derefter til tabletter. Disse tabletter kan | |
| 25 | indgives til et overvægtigt dyr i en mængde på 1 til omkring 4 tabletter pr. dag eller efter behov. | |

EKSEMPEL 15

Fremstilling af stikpiller

- | | | |
|----|---|---------|
| 30 | R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxy-phenyl)propylaminiumchlorid | 500 mg |
| | Theobromolie | 1500 mg |

De ovennævnte ingredienser blandes til ensartethed ved en temperatur på omkring 60°C, hvorefter man lader blandingen afkøle i en tilspidset form. Hver stikpille vejer omkring 2 g og kan indgives til et voksent dyr til vægtreduktion 5 indtil 2 gange pr. dag eller til et umodent dyr til kontrol af vægtstigningen.

EKSEMPEL 16

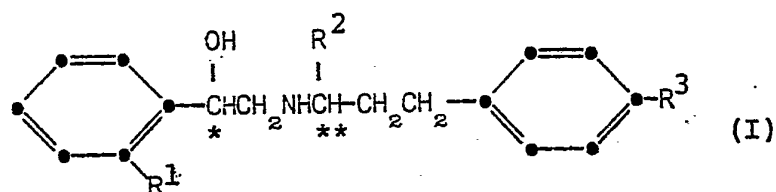
Fremstilling af suspension til oral indgivelse

10	R,S-N-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]- 1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylaminium- acetat	5000 mg
	Sorbitolopløsning (70% N.F.)	40 mg
	Natriumbenzoat	150 mg
	Lactose	10 mg
15	Kirsebæraroma	50 mg
	Destilleret vand op til	100 ml

Sorbitolopløsningen sættes til 40 ml destilleret vand, og den aktive forbindelse opløses deri. Til opløsningen sættes lactose, natriumbenzoat og aromastof, og opløsningens 20 volumen indstilles til 100 ml med destilleret vand. Hver ml af den fremstillede suspension indeholder 50 mg aktiv forbindelse. Et voksent overvægtigt dyr indgives omkring 5-20 ml suspension pr. dag til fremkaldelse af et effektivt vægttab.

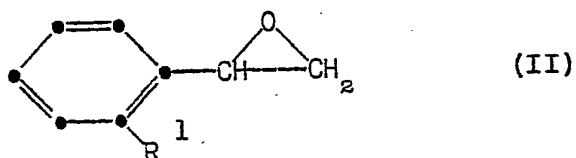
P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive phenethanolaminer med den almene formel:

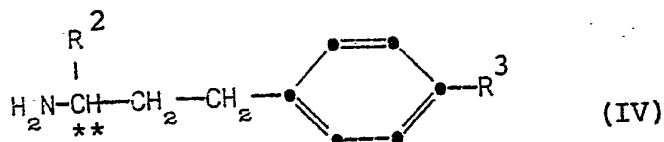


hvor R^1 er hydrogen eller fluor, R^2 er methyl eller ethyl, R^3 er hydroxy, alkanoyloxy med 1-4 C-atomer, aminocarbonyl, methylaminocarbonyl eller alkokycarbonyl med 1-2 C-atomer, C^* er et asymmetrisk C-atom med R-konfiguration, og C^{**} er et asymmetrisk C-atom med S-konfiguration, samt farmaceutisk acceptable salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man

10 (a) omsætter et styrenoxid med formelen:



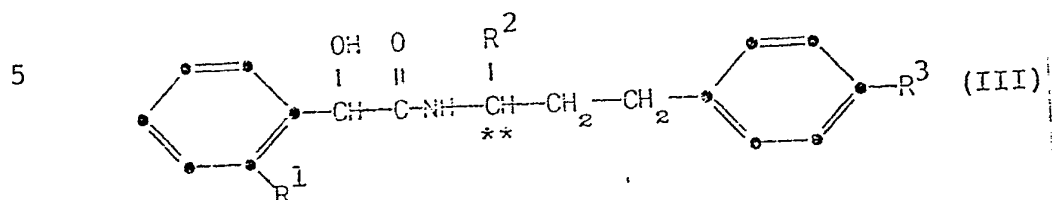
hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, med et propylamin-derivat med formelen:



hvor R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger,

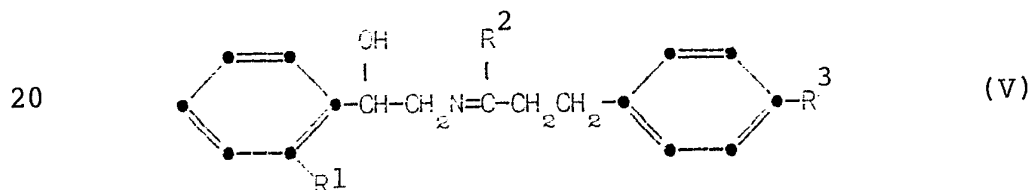
eller at man

(b) reducerer en forbindelse med den almene formel



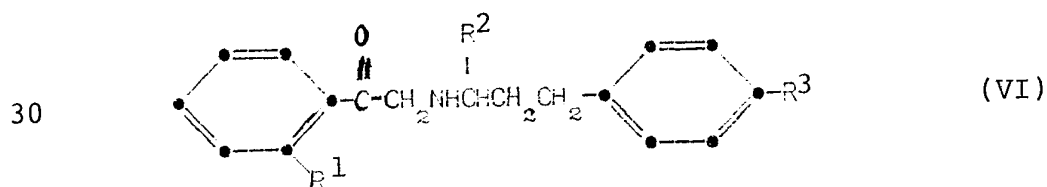
10 hvori R^1 og R^2 har de ovenfor anførte betydninger, og
 hvori R^3 har den ovenfor anførte betydning eller
 betegner benzyl, hvorefter man, når R^3 er benzyl,
 underkaster benzylgruppen hydrogenolyse til opnåelse
 af en forbindelse med formel I, hvori R^3 er hydroxyl,
 15 eller at man

(c) reducerer en Schiff-base med den almene formel



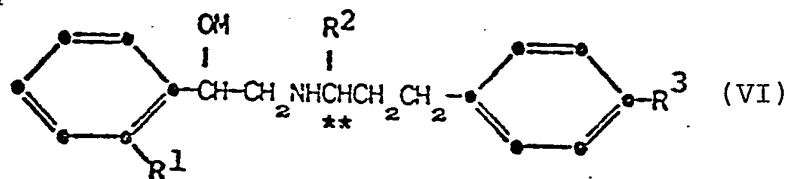
25 hvori R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger,
 eller at man

(d) reducerer en ketonforbindelse med den almene formel



35 hvori R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger,
 eller at man

(e) hydrolyserer en forbindelse med formelen:



hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger, og M er en let fjernelig hydroxybeskyttende gruppe, og

(f) om ønsket opdeler et ifølge (a), (b), (c), (d) eller (e) opnået reaktionsprodukt med formel I, som er en blanding af R,S- og S,S-enantiomere, til opnåelse af R,S-enantiomeren, og/eller om ønsket omdanner en forbindelse med formel I til et farmaceutisk acceptabelt salt.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegn et ved, at R^1 er hydrogen.

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegn et ved, at R^2 er methyl.

4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegn et ved, at man fremstiller R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin.

5. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegn et ved, at man fremstiller R,S-N-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamin.