



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 133755

(51) Int. Cl.² C 07 C 101/04

(21) Patentsøknad nr. 1332/71

(22) Inngitt 06.04.71

(23) Løpedag 06.04.71

(41) Alment tilgjengelig fra 12.10.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 15.03.76

(30) Prioritet begjært 09.04.70, 16.07.70, 09.03.71, Sveits, nr. 5273/70,
10819/70, 3415/71

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåter til fremstilling
av (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-
propionsyre og dens salter.

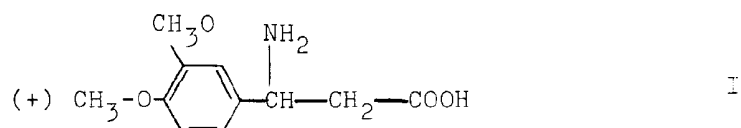
(71)(73) Søker/Patenthaver CIBA-GEIGY AG,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basel,
Sveits.

(72) Oppfinner EICHENBERGER, KURT, Therwil/BL,
EGLI, CHRISTIAN, Magden/AG,
Sveits.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner BRD off. skrift nr. 1931240
Chemical Abstracts: vol. 53 (1959), 2106 d.

Oppfinnelsen vedrører analogifremgangsmåter til fremstilling av antihypertensivt virksomt (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre med formel I

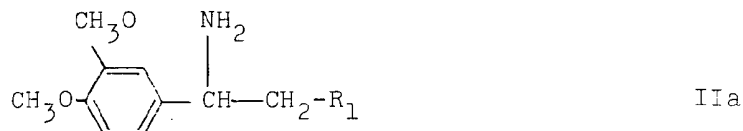


samt dens salter.

(+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre har verdifulle farmakologiske egenskaper. Således viser den spesielt blodsukkersenkende effekt, som lar seg påvise i dyreforsøk, f.eks. på renalt hypertoniske rotter og hunder ved oral eller subkutan inngivning i doser på fra ca. 30 mg/kg til ca. 300 mg/kg. (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre kan således i første rekke anvendes som antihypertensivt virksomt middel. Racemisk amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre er kjent fra C.A. 53, 2106 d.

(+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre fåes etter i og for seg kjente metoder.

Således kan man f.eks. få (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyre ved at man i en forbindelse med formel IIa



med den samme absolutte konfigurasjon som (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre, hvori R_1 betyr en funksjonelt modifisert karboksylsyre, overfører resten R_1 ved hydrolyse i en karboksylgruppe.

En funksjonelt modifisert karboksylgruppe er f.eks. en cyanogruppe eller en modifisert karboksylgruppe inneholdende

en karbonylgruppe.

Hydrolysen av en cyanogruppe foregår på vanlig måte, eksempelvis i nærvær av en sterk syre, f.eks. en mineral-syre, som saltsyre, og eventuelt under tilsetning av et oksy-dasjonsmiddel, som salpetersyring.

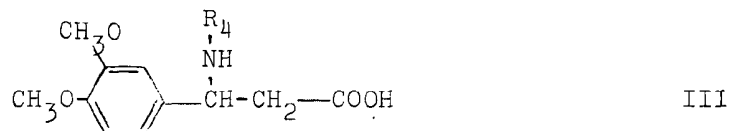
En okso-gruppeholdig funksjonelt modifisert kar-boksylgruppe er f.eks. en forestret eller amidert karboksyl-gruppe, som f.eks. ved behandling med vann kan omdannes i en karboksylgruppe. Omsetningen foregår på vanlig måte, hvis ønsket i nærvær av syrebindende midler, som organiske eller uorganiske baser, eller eventuelt av katalysatorer og/eller oksydasjonsmidler, eventuelt i surt eller nøytralt miljø.

Videre kan man få (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre ved at man fra DL- β -amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre adskiller (+)-formen.

Adskillelsen av (+)-formen kan gjennomføres på vanlig måte for oppdeling av racemater.

For dette formål kan racematet f.eks. overføres til salter som i salter med egnede optisk aktive baser eller i syreaddisjonssalter med egnede optisk aktive syrer, som op-tisk aktiv kamfersulfonsyre. De dannede blandinger av de diastereoisomere salter oppdeles deretter på grunn av fysi-kalsk-kjemiske forskjeller, f.eks. i oppløselighet, krystalli-sasjonsevne etc., i de enkelte diastereoisomere salter og eventuelt frigjøres (+)-aminosyren, f.eks. ved behandling med egnede syrer resp. baser. Man kan imidlertid også f.eks. fra en oppløsning av racemater ved omsetning med egnede optisk aktive baser eller syrer, som de ovennevnte, felle ut (-)-aminosyren som salt, adskille og fra moderluten utvinne den ønskede (+)-aminosyre.

Videre kan man få (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre ved at man i en forbindelse med formel III



med den samme absolutte konfigurasjon som (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre, hvor R_4 betyr et ved hydrolyse avspaltbart radikal, avspalter resten R_4 ved hydrolyse.

Reduktivt avspaltbare rester R_4 er f.eks. α -aral-

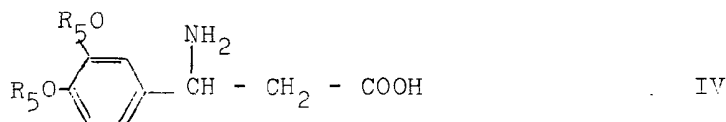
koksy-karbonylrester, som benzyloksykarbonylrester. Reduksjonen kan gjennomføres på vanlig måte, spesielt ved hydrogenolyse, f.eks. ved hydrogen i nærvær av en hydrogeneringskatalysator, f.eks. palladium eller platina. Videre egnede slike rester er β -halogen-etoksykarbonylrester, som 2,2,2-trikloretoksykarbonylresten, 2,2,2-tribrometoksykarbonylresten, 2-brom-etoksykarbonylresten, 2-jodetoksykarbonylresten og benzoylmetoksykarbonylresten. Reduksjonen kan foregå på vanlig måte, spesielt ved metallisk reduksjon (såkalt nascerende hydrogen). Nascerende hydrogen kan derved fåes ved innvirkning av metall eller metallegeringer på hydrogenavgivende midler som karboksylsyrer, alkoholer eller vann, idet det spesielt kommer i betraktning sink eller sinklegeringer sammen med eddiksyre. Reduksjonen av β -halogenetoksykarbonylrester kan fortrinnsvis foregå ved hjelp av krom-II-forbindelser, som krom-II-klorid eller -acetat.

Hydrolytisk avspaltbare rester R_4 er f.eks. acylgruppen.

Acylgrupper er f.eks. oksykarbonylrester, som alkoksykarbonylrester, f.eks. tertiært-butoksykarbonylrester, aralkoksykarbonylrester, f.eks. karbobenzoksyrester, og spesielt lavere alkanoylrester eller aroylrester, f.eks. acetylrester, benzoylrester eller ftaloylrester.

Hydrolysen foregår på vanlig måte ved hydrolyserende midler og eksempelvis i nærvær av sure midler. Egnede sure midler er f.eks. fortynnede uorganiske syrer, som svovelsyre eller en halogenhydrogensyre, som klor- eller bromhydrogensyre. En tert.-butoksykarbonyl-amino-rest kan imidlertid også under vannfrie betingelser, f.eks. ved behandling med en egnet syre, som trifluoreddiksyre, overføres i en aminogruppe.

Videre kan man få (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyren ved at man i en forbindelse med formel IV



med samme absolutte konfigurasjon som (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyre, hvori begge radikalene R_5 betyr hydrogen, eller hvori et radikal R_5 betyr hydrogen og det andre betyr metyl, erstatter R_5 hydrogen med metyl.

Metyleringen foregår på vanlig måte, spesielt med en reaksjonsdyktig ester av metanol eller et diazometan. En egnet, reaksjonsdyktig ester av metanol er spesielt forestret med en sterk uorganisk eller organisk syre, f.eks. med halogenhydrogensyre, som brom- og jodhydrogensyre, svovelsyre eller med en organisk sulfonsyre, som en aromatisk sulfonsyre, f.eks. benzen- eller toluensulfonsyre. Spesielt egnet er f.eks. dimetylsulfat. Fordelaktig tilsetter man ved ovennevnte omsetninger med en reaksjonsdyktig ester av metanol et kondensasjonsmiddel, spesielt et alkali- eller jordalkalikarbonat eller -bikarbonat, f.eks. kaliumkarbonat eller -bikarbonat, f.eks. diazometan anvendes fortrinnsvis i et egnet oppløsningsmiddel, som eter, etanol eller benzen. Eventuelt beskyttes ved disse reaksjoner aminogruppen, spesielt som angitt nedenfor.

De nevnte reaksjoner gjennomføres på vanlig måte i fravær eller nærvær av fortynnings-, kondensasjons- og/eller katalytiske midler, ved lav, vanlig eller forhøyet temperatur og eventuelt i lukket kar og/eller under en inertgassatmosfære. Hvis nødvendig kan funksjonelle grupper beskyttes under gjennomføringen av en av de nevnte reaksjoner. Således kan spesielt aminogruppene f.eks. beskyttes ved acylering, f.eks. som ftalimidorester, fremfor alt ved oksydasjonsreaksjoner, hvorpå aminogruppene deretter igjen frigjøres, spesielt som nevnt ovenfor.

Ved de nevnte reaksjoner endrer ikke den absolutte konfigurasjon seg.

Utgangsstoffene kan fremstilles etter i og for seg kjente metoder.

Således kan man spesielt fra de til utgangsstoffene tilsvarende racemater etter i og for seg kjente fremgangsmåter adskille (+)- resp. (-)-formen. Disse racemater kan f.eks. overføres i salter med optisk aktive baser, som optisk aktivt α -fenyletylamin, α -(1-naftyl)-etylamin, kinin, cinchonidin eller brucin, samt også syreaddisjonssalter med egnede optisk aktive syrer, som D- og L- formene av vinsyre, di-*o*-toluylvinsyre, eplesyre, mandelsyre, kamfersulfonsyre, kanasyre eller melkesyre, de dannede blandinger av de tilsvarende salter oppdeles på grunn av fysikalsk-kjemiske forskjeller, f.eks. oppløselighet, krystallisasjonsevne etc., i de diastereoisomere salter, og de optisk aktive antipoder frigjøres fra

saltene.

Videre kan man omsette et racemat i saltform med et optisk aktivt metall-komplekssalt eller et racemat i fri form med et optisk aktivt metall-kompleks-hydroksyd og adskille det mindre oppløselige produkt og frigjøre det ønskede utgangsstoff. Egnede optisk aktive metallkomplekser er f.eks. optisk aktive koboltnitratkompleksforbindelser.

Videre kan man f.eks. få utgangsstoffer med formel IIa med samme absolutte konfigurasjon som (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyre, hvori R_1 er en forestret karboksylgruppe, når man forestrer DL- β -amino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyren eller et derivat herav, som f.eks. et syrehalogenid eller anhydrid, med en optisk aktiv alkohol og adskiller de ønskede esterantipoder.

Videre kan man fra disse racemater også ved fraksjonert krystallisering fra et egnet oppløsningsmiddel, eventuelt også fra et optisk aktivt oppløsningsmiddel eller ved kromatografi, spesielt tynnsjikt-kromatografi, på et optisk aktivt bæremateriale adskille (+)- resp. (-)-formen av utgangsstoffene.

Alt etter fremgangsmåtebetingelser og utgangsstoffer får man (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyren i fri form eller i form av dens salter.

Salter kan på i og for seg kjent måte overføres til den frie forbindelse, syreaddisjonssalter f.eks. ved reaksjon med et basisk middel, salter med baser f.eks. ved reaksjon med sure midler, disse utvekslingsreaksjoner kan også foretas i ioneutvekslere (i fast form på søyler eller i flytende form med motstrømsfordeling).

På den annen side kan de dannede frie forbindelser med uorganiske eller organiske syrer eller metallsalter som alkali- eller jordalkalimetallsalter, med ammoniakk eller egnede aminer, danne salter, fortrinnsvis ikke-toksiske, farmasøytiske anvendbare salter. Til fremstilling av syreaddisjonssaltene kan det spesielt anvendes uorganiske syrer, f.eks. halogenhydrogensyrer, som saltsyre eller bromhydrogensyre, perklor-syre, salpetersyre eller tiocyan-syre, svovel- eller fosfor-syrer, eller organiske karboksyl- eller sulfonsyrer, som maur-syre, eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, melkesyre, pyrodrue-syre, oksalsyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, hydroksymaleinsyre, dihydroksy-

maleinsyre, benzosyre, fenyleddiksyre, 4-amino-benzoesyre, 4-hydroksybenzoesyre, antranilsyre, kanelsyre, mandelsyre, salicylsyre, 4-amino-salicylsyre, 2-fenoksy-benzoesyre, 2-acetoksy-benzoesyre, nikotinsyre, isonikotinsyre, embonsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, hydroksyetansulfonsyre, benzonsulfonsyre, p-toluensulfonsyre, naftalinsulfonsyre, N-cykloheksyl-sulfaminsyre eller sulfanilsyre, samt askorbinsyre, til fremstilling av salter med baser, f.eks. alkalimetall-, som natrium- eller kaliumkarbonater, -hydrogenkarbonater eller -hydroksyder, eller tilsvarende jordalkalimetall-, som kalsium- eller magnesiumforbindelser, eller ammoniakk, samt aminer, som alifatiske, f.eks. laverealkylaminer, som trimetyl- eller trietylamin. Aluminiumsalter, f.eks. salter av to mol aminosyre (I) og ett mol aluminiumhydroksyd, er likeledes egnet, spesielt på grunn av deres langsommere resorpsjon, luktfrihet og de mindre gastrointestinale forstyrrelser.

Salter, som f.eks. syreaddisjonssalter, med de ovennevnte såvel som andre syrer, som mineralsyrer eller sure nitroforbindelser, kan også anvendes for rensningsformål, idet man adskiller salter fra reaksjonsblandingen og herav får de frie forbindelser. På grunn av de snevre forhold mellom den nye forbindelse i fri form og i form av dens salter, er det i det foregående og i det følgende med frie forbindelser eller salter også å forstå også eventuelt tilsvarende salter resp. de frie forbindelser.

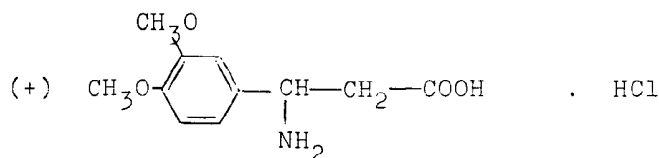
De farmasøytiske preparater inneholdende de nye forbindelser fremstilles på i og for seg kjent måte, vanligvis idet man blander det virksomme stoff med farmasøytiske, organiske eller uorganiske, faste eller flytende bærestoffer, som er egnet for enteral, f.eks. oral, eller parenteral administrering. Som bærestoffer kommer det på tale slike som ikke reagerer med de nye forbindelser, som f.eks. vann, gelatin, sukker, som melkesukker eller glukose, stivelse, som hvete-, mais- eller risstivelse, stearinsyre eller salter herav, som kalsium- eller magnesiumstearat, talkum, planteolje, benzylalkoholer, gummi, polyalkylenglykoler eller andre kjente legemiddelbærere. De farmasøytiske preparater kan eventuelt være sterilisert og/eller inneholde hjelpestoffer, som konserverings-, stabiliserings-, fukte- eller emulgeringsmidler, salter for forandring av det osmotiske trykk eller puffere.

Foruten den ovennevnte, farmakologiske virksomme forbindelse kan de farmasøytiske preparater inneholde andre terapeutisk verdifulle stoffer, som f.eks. andre antihypertensive midler, spesielt Rauwolfia-alkaloider, som reserpin, rescinnamin eller deserpidin og lignende forbindelser, som syrotingopin, veratrumalkaloider, som germin eller protoveratrin, eller fremfor alt syntetiske, antihypertensivt og/eller diuretisk virkende midler, som klortiazid, hydroklortiazid, cyklopentiazid eller analoge forbindelser, 3-(3-sulfamyl-4-klor-fenyl)-3-hydroksy-isoindolin-1-on, hydralazin, dihydralazin, guanetidin eller ganglien-blokkerende stoffer, som klorisondamin.

Oppfinnelsen skal forklares nærmere ved hjelp av noen eksempler.

Eksempel 1.

1 g (-)- β -acetylamino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre oppvarmes i 15 ml 2 N saltsyre i 6 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling ekstraherer man reaksjonsoppløsningen med metylenklorid. Den vandige sure fase behandles med kull og filtreres. Filtratet inndampes til tørrhet. Man får som residuum (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre-hydroklorid med formelen



Det som utgangsmateriale anvendte (-)- β -acetylamino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyre kan fremstilles som følger:

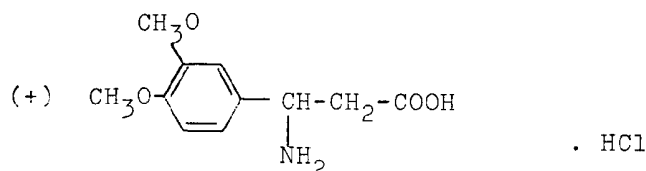
Til en oppløsning av 2,67 g β -acetylamino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre i 80 ml metanol setter man en oppløsning av 1,21 g (-)-1-fenyletylamin i 2 ml metanol. Ved tilsetning av eter begynner krystalliseringen. De utfelte krystaller omkrystalliseres flere ganger fra etanol/eter. 1,5 g av de således dannede krystaller opptas i 8 ml vann og 2,1 ml 2 N natronlut. Den dannede alkaliske oppløsning utryster man med kloroform. Deretter surgjør man med fortynnet saltsyre og ekstraherer igjen med kloroform. Kloroformoppløsningen tørkes og inndampes. Det således dannede residuet vaskes med vann og omkrystalliseres fra eddikester. Man får

således (-)- β -acetylamino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre.

Eksempel 2.

27,7 g (-)- β -acetylamino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyre oppvarmes i 280 ml 1 N saltsyre i 6 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling ekstraherer man med metylenklorid.

- Den vandige sure fase behandles med aktivkull og filtreres. Filtratet inndampes i vakuum ved ca. 10°C til tørrhet. Residuet omkrystalliseres fra 95%-ig etanol-eter. Man får således hydrokloridet av (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre med formelen



med smeltepunkt 204-206°C. $[\alpha]_D^{20} = 6^\circ \pm 1^\circ$; $[\alpha]_{31m,u}^{20} = +43^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1% i 0,1 N HCl). 22,7 g (+)- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre-hydroklorid oppløses i 1,2 l absolutt etanol og blandes med 8,7 g trietylamin. Man omrører 2 timer ved 20°C og frasuger de utfelte krystaller. Man får således (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre med smeltepunkt 224-225°C (decomp.). $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ \pm 1^\circ$; $[\alpha]_{31m,u}^{20} = 49^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1% i 0,1 N HCl).

Den som utgangsstoff anvendte (-)- β -acetylamino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre kan fremstilles på følgende måte:

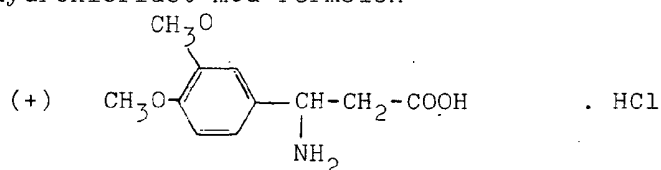
Til en suspensjon av 400 g β -acetylamino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre i 3 ml metanol setter man 183 g (-)-1-fenyletylamin, hvorpå det oppstår en klar oppløsning. Under omrøring innføres 4,5 l eter. Deretter lar man det henstå ca. 60 timer ved en temperatur fra 0 til -5°C. Deretter dekanteres den resterende oppløsning. Krystallmassen opprøres med aceton, frasuges og vaskes med eter. Man får således (-)-1-fenyletylaminsaltet av (-)- β -acetylamino- β -(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre med smeltepunkt 165-167°C; $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1% i metanol).

58,4 g av dette salt oppløses i 75 ml vann og gjøres alkalisk med 28 ml konsentrert natronlut. Man ekstraherer med petroleter og gjør den vandige alkaliske fase sur

med 28 ml konsentrert saltsyre. Etter avkjøling i isbad frasuges de utfelte krystaller og vaskes med vann. Man får (-)- β -acetylamino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyre med smeltepunkt $157-158^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D = -93^{\circ}$ ($c = 1\%$ i metanol). Etter omkrystallisering fra vann øker smeltepunktet til $159 - 160^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D = -96^{\circ} + 1^{\circ}$ ($c = 1\%$ i metanol).

Eksempel 3.

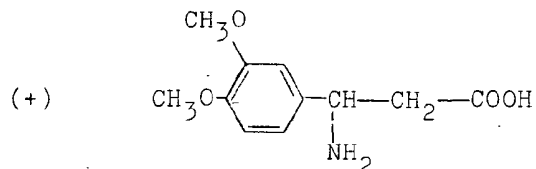
2,2 g (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyremetylester-hydroklorid ($[\alpha]_D = +14^{\circ}$, $c = 1\%$ i 0,1 N HCl) oppvarmes i 22 ml 2 N saltsyre i 2 timer under tilbakesløp. Deretter inndamper man reaksjonsoppløsningen i vakuum, blander residuet med 95%-ig etanol og filtrerer. Ved tilsetning av eter utkrystalliserer (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyre-hydrokloridet med formelen



med smeltepunkt $202-203^{\circ}\text{C}$ (under spaltning). $[\alpha]_D = +7^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1\%$ i 0,1 N HCl).

Eksempel 4.

22,5 g av (+)-antipoden av 3-hydroksy-4-metoksy- β -amino-hydrokannelsyre oppløses i 100 ml 1 N kalilut. Til denne oppløsning har man under omrøring samtidig 38 ml dimetylsulfat og 115 ml 4 N kalilut således at temperaturen ikke overstiger 20°C . Etter tilsetning videreomrøres ennu 1 time. Reaksjonsoppløsningen ekstraheres med kloroform. Den vandige fase nøytraliseres med 6 N saltsyre. Derved utskiller det seg (+)- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyre med formel

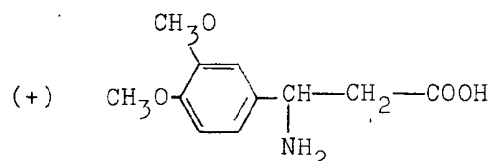


med smeltepunkt $228-230^{\circ}\text{C}$ ($\alpha_D = +70 \pm 1^{\circ}$, $c = 1\%$ i 0,1 N HCl).

Eksempel 5.

45 g 3,4-dimetoksy- β -amino-hydrokannelsyre i 360 ml metanol blandes med en oppløsning av 50 g (+) kamfer-10-sulfon-

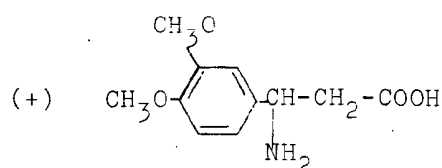
syremonohydrat i 200 ml metanol. Den dannede klare oppløsning inndampes og blandes med eter, hvorpå det utkrystalliserer det kamfersulfonsure salt av (-)-3,4-dimetoksy-β-amino-hydrokaneltsyre av smeltepunkt 220-222°C ($\alpha_D = +19^\circ$ i metanol). Fra moderluten kunne det ved ytterligere krystallisering etter nøytralisering med 2 N natronlut fåes (+)-β-amino-β-(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre med formel



av smeltepunkt 228-230°C under spaltning. $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ \pm 1^\circ$ (0,1 N HCl).

Eksempel 6.

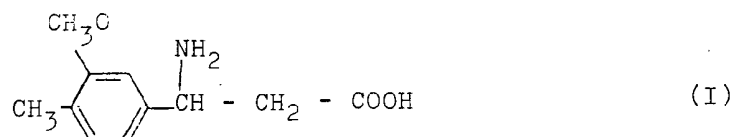
718 mg (-)-β-(benzyloksykarbonylamino)-β-(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre hydrogeneres i 70 ml metanol med 70 mg 10%-ig palladiumkull under CO₂-absorpsjon. Etter avsluttet hydrogenopptak frasuges fra katalysatoren og filtratet inndampes til tørrhet. Det således dannede residuet oppløses i 10 ml 80%-ig etanol og behandles med kull. Etter frafiltrering av kull og avkjøling utkrystalliserer (+)-β-amino-β-(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyre med formel



med smeltepunkt 224-225°C under spaltning. $[\alpha]_D^{20} = +8^\circ \pm 1^\circ$; $[\alpha]_{313}^{20} = +50^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1% i 0,1 N HCl).

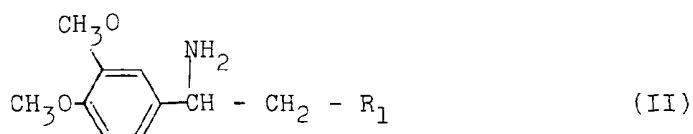
P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåte til fremstilling av den antihypertensive virksomme (+)-β-amino-β-(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre med formel I



og salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n
enten

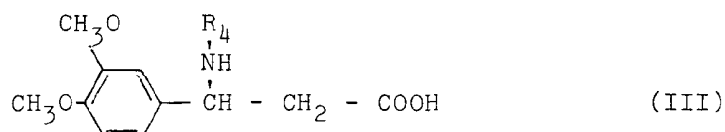
a) i en forbindelse med formel II



med samme absolutte konfigurasjon som (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyre, hvori R_1 betyr en funksjonelt modifisert karboksylgruppe, overfører resten R_1 ved hydrolyse i en karboksylgruppe, eller

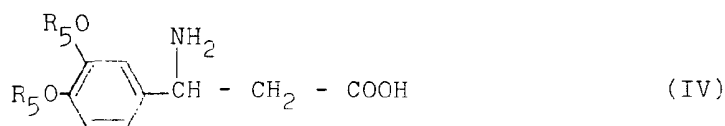
b) fra DL- β -amino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyre adskiller (+)-formen, eller

c) i en forbindelse med formel III



med samme absolutte konfigurasjon som (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyre, hvori R_4 betyr et ved hydrolyse eller reduksjon avspaltbart radikal, avspalter R_4 ved hydrolyse eller reduksjon, eller

d) i en forbindelse med formel IV



med samme absolutte konfigurasjon som (+)- β -amino- β -(3,4-dimetoksyfenyl)-propionsyre, hvori begge radikaler R_5 betyr hydrogen, eller hvori ett radikal R_5 betyr hydrogen og det andre metyl, erstatter hydrogen R_5 med metyl, og hvis ønsket, overfører dannede salter i den fri forbindelse eller den fri forbindelse i dennes salter.