

PATENTSCHRIFT 139 843

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

- (11) 139 843 (44) 23.01.80 Int.Cl.³ 3(51) C 07 C 103/60
C 07 C 102/00
- (21) AP C 07 C / 209 762 (22) 14.12.78
- (31) 52 422/77 (32) 16.12.77 (33) GB

- (71) siehe (73)
- (72) Klingler, Karl H., Dr.; Thiemer, Klaus, Dr.; Stroman, Fritz, Dr., DE
- (73) Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals Roessler, Frankfurt/Main, DE
- (74) Internationales Patentbüro Berlin, 102 Berlin, Wallstraße 23/24

- (54) Verfahren zur Herstellung von Halbamiden ungesättigter aliphatischer Dicarbonsäuren

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Halbamiden ungesättigter aliphatischer Dicarbonsäuren sowie von deren Salzen, insbesondere von Salzen mit β -Phenyläthylamin. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen mit pharmakodynamischen Eigenschaften werden als Arzneimittel angewandt, beispielsweise bei Herz- und Kreislaufversagen, schockbedingten Störungen, Hypotonie, orthostatischen Störungen, Kollaps. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt, worin R_1 , R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe oder zwei dieser Reste zusammen eine Methylendioxygruppe bedeuten, R_4 Wasserstoff oder eine Methylgruppe ist, die Reste R_5 , R_6 und R_7 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkylgruppen darstellen und n 0 oder 1 ist und deren Salze, wobei im Falle der freien Säuren das N-[2-(3-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-äthyl]-maleinsäure-monoamid ausgeschlossen ist. - Formel I -

26 Seiten



Verfahren zur Herstellung von Halbamiden ungesättigter
aliphatischer Dicarbonsäuren

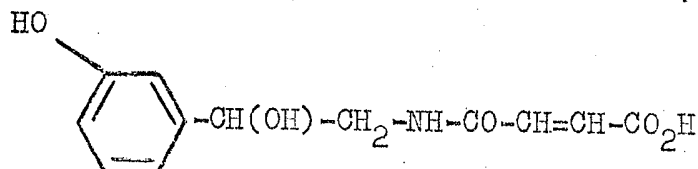
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Halbamiden ungesättigter aliphatischer Dicarbonsäuren sowie von deren Salzen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden als Arzneimittel angewandt, beispielsweise bei Herz-Kreislaufversagen, schockbedingten Störungen, Hypotonie, orthostatischen Störungen, Kollaps.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der GB-PS 1 137 596 wird in dem Beispiel 6 das N-[2-(3-Hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-äthyl]-maleinsäureamid der Formel



beschrieben. In der GB-PS 1 137 596 wird als pharmakologische Wirkung für solche Verbindungen eine Wirkung auf den Blut-

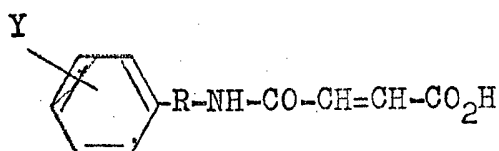
7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 2 - 209 762

kreislauf, insbesondere eine günstige Wirkung bei niedrigem Blutdruck angegeben.

Weiterhin wird in der GB-PS 901 438 angegeben, daß Maleinsäure-monoamid-Derivate der allgemeinen Formel



worin Y Wasserstoff, ein Halogenatom, eine C_1-C_{10} -Alkylgruppe oder eine C_1-C_{10} -Alkoxygruppe ist und R eine Äthylen- oder Propylengruppe darstellt, die unter anderem auch durch C_1-C_{10} -Alkylreste und/oder eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, der Ausscheidung von Penicillin im Organismus entgegenwirken. Einige Verbindungen sollen auch gegen Gicht wirksam sein und gegebenenfalls den Cholesteringehalt im Blut erniedrigen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen und wirtschaftlichen Verfahrens zur Herstellung von neuen Verbindungen mit pharmakodynamischen Eigenschaften sowie von Verbindungen, die zur Herstellung racemischer Basen geeignet sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, geeignete Aus-

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

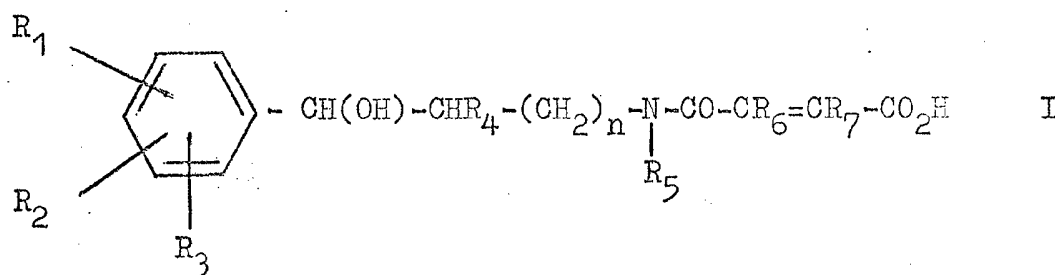
- 3 -

209 762

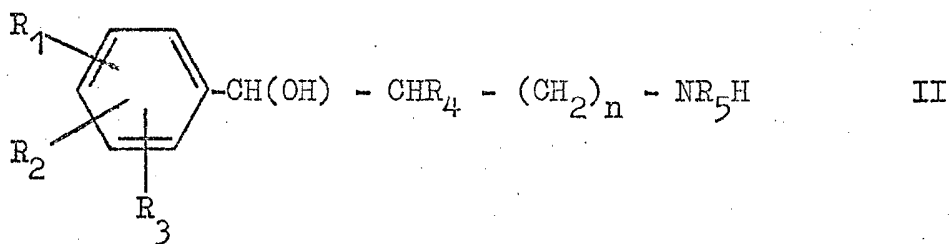
gangskomponenten und geeignete Reaktionsbedingungen zur Herstellung ungesättigter aliphatischer Dicarbonsäuren aufzufinden.

Insbesondere sollen neue Halbamide der Formel I sowie deren Salze, insbesondere die Salze mit β -Phenyläthylaminen, synthetisiert werden.

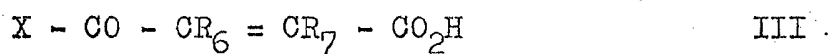
Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I



in der Weise hergestellt, daß man eine Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, wobei in den beiden Formeln die Reste $R_1 - R_7$

7. 5. 1979

AP C 07 C/209 762

- 4 - 209 762

die angegebenen Bedeutungen haben und wobei vorhandene Oxygruppen sowie die Carboxygruppe der Verbindung III auch geschützt sein können und X ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, ein Cyanmethoxyrest, ein Carboxymethoxyrest oder eine Aryloxygruppe ist oder X mit der freien Carboxygruppe einen 5gliedrigen Säureanhydridring bildet.

Erfindungsgemäß werden die erhaltenen Verbindungen durch Umsetzen mit Aminen oder basischen Metallderivaten in ihre Salze überführt.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können auch Halbamide der Formel I, worin R₃, R₅, R₆ und R₇ Wasserstoff sind, R₄ eine Methylgruppe ist und R₁ Wasserstoff und R₂ eine Hydroxygruppe oder beide Reste R₁ und R₂ eine Hydroxygruppe bedeuten und deren Salze hergestellt werden.

Weiterhin können auch Verbindungen der Formel I hergestellt werden, bei denen die Hydroxygruppen im Phenylring des B-Phenyläthylamins in 4-Stellung und/oder 2-Stellung und/oder 3,5 Stellung stehen.

Erfindungsgemäß können auch Salze der erfindungsgemäßen Halbamide in der Weise hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel I, worin R₃, R₅, R₆ und R₇ Wasserstoff sind, R₄ eine Methylgruppe ist und R₁ Wasserstoff und R₂ eine Hydroxygruppe oder beide Reste R₁ und R₂ eine Hydroxygruppe bedeuten, mit racemischem oder optisch aktivem B-Phenyläthylamin, welches auch in B-Stellung eine Hydroxygruppe, in α -Stellung eine Methylgruppe sowie im Phenylring eine oder zwei Hydroxygruppen enthalten kann, umge-

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 5 - 209 762

setzt werden.

Falls die Reste R_1 , R_2 oder R_3 Halogenatome sind, handelt es sich um Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Chlor. Falls die Reste R_5 , R_6 oder R_7 Alkylgruppen sind, handelt es sich insbesondere um Methyl- oder Äthylgruppen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind pharmakodynamisch wirksam und besitzen zum Beispiel eine antidepressive Wirkung. Darüber hinaus beobachtet man bei den Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Phenylalkylaminen, insbesondere mit Norephedrin, p-Hydroxynorephedrin und anderen Norephedrinderivaten, auffallend lang anhaltende Kreislaufwirkungen (wie zum Beispiel Blutdruckerhöhung und positiv inotrope Effekte) sowie eine Erhöhung der Nierendurchblutung und eine diuretische Wirksamkeit.

Als Salze kommen die physiologisch verträglichen Salze mit Metallen wie K, Na, Li, Mg, Ca oder NH_3 oder mit Aminen bzw. organischen Verbindungen, die ein oder mehrere basische Stickstoffatome enthalten, in Frage. Beispiele für solche Amine bzw. basisch organische Verbindungen sind

a) primäre, sekundäre oder tertiäre aliphatische Alkylamine, mit Alkylresten aus 1 - 6 C-Atomen (Triäthylamin, Diäthylamin), C_2 - C_6 -Alkylendiamine (Äthylendiamin, Propylendiamin), primäre, sekundäre oder tertiäre Alkanolamine mit Alkylenresten aus 2 - 6 C-Atomen (Äthanolamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin)

b) β -Phenyl- C_1 - C_4 -alkylamine und β -Phenyl- C_1 - C_4 -alkanol-

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 6 - 209 762

amine, wobei der Phenylrest substituiert sein kann, zum Beispiel durch C_1 - C_5 -Alkylgruppen, C_1 - C_5 -Alkoxygruppen, Hydroxylgruppen, Hydroxymethylgruppen oder Halogenatome (F, Cl, Br) und deren Aminogruppe auch durch C_1 - C_6 -Alkylreste, Phenyl- C_1 - C_4 -alkylreste (die im Phenylkern auch C_1 - C_5 -Alkylgruppen, C_1 - C_5 -Alkoxygruppen oder Hydroxylgruppen enthalten können) oder C_1 - C_5 -Alkyl- bzw. C_2 - C_5 -Alkenylreste, die durch einen heterocyclischen Rest (zum Beispiel Thienyl- oder Pyridylrest) substituiert sind und außerdem im Alkyl- bzw. Alkenylteil auch eine Oxogruppe oder eine Hydroxygruppe enthalten können. Beispiele sind: Norephedrin, Amphetamin, o-, p- oder m-Hydroxynorephedrin, 3,4-Dihydroxy- oder 3,5-Dihydroxynorephedrin, B-(2-Hydroxy-1-methyl-phenäthylamino)-3-methoxypropiophenon

- c) Diphenyl- C_2 - C_6 -alkylamine, deren Aminogruppe durch gerade oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylreste oder Phenyl- C_1 - C_4 -alkylgruppen (z. B. Phenäthylgruppe, Phenylisopropylgruppe) substituiert ist. Beispiele hierfür sind: N-(1-Methyl-phenäthyl)-3,3-diphenylpropylamin
- d) 1-Aryloxy-propanol-(2)-amine, deren Aminogruppe durch C_1 - C_6 -Alkylgruppen, Phenyl- C_1 - C_4 -alkylgruppen (z. B. Phenäthylgruppe, Phenylisopropylgruppe) oder heterocyclisch (z.B. durch einen Pyridyl-, Thienyl- oder Theophyllinyl- oder Theobrominylrest) substituierte C_2 - C_6 -Alkylgruppen substituiert sein kann und deren Arylrest (der auch substituiert sein kann) ein Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylrest oder ein mono-, di- oder tricyclisches heteroaromatisches Ringsystem (Beispiele wie auf der folgenden Seite unter f) angegeben) ist.

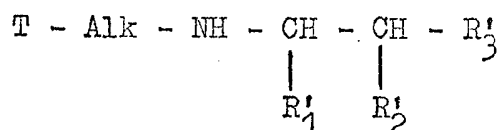
7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 7 - 209 762

Insbesondere ist der Arylrest ein α -Naphthylrest, ein Phenylrest, ein o-Allyloxyphenylrest, ein p-Allyloxyphenylrest, ein Indolyl-(4)-rest, ein 2-Methylindolyl-(4)-rest oder ein 2,3-Dimethylindolyl-(4)-rest.

- e) Alkaloide mit einem oder mehreren basischen Stickstoffatomen, wie zum Beispiel Atropin, Hyoscyamin, Scopolamin, Codein, Ajmalin, Spartein.
- f) Basisch substituierte Xanthinderivate, insbesondere Theophyllin- und Theobrominderivate der allgemeinen Formel



worin T einen Dialkylxanthinylrest, Alk eine gerade oder verzweigte C_2 - C_6 -Alkylengruppe, R'_1 Wasserstoff oder eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe, R'_2 Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe und R'_3 einen gegebenenfalls durch Hydroxygruppen (insbesondere 1- oder 2-fach), C_1 - C_5 -Alkylgruppen, C_1 - C_5 -Alkoxygruppen, Hydroxymethylgruppen oder die Methylendioxygruppe substituierten Phenylrest oder einen Aryloxymethylrest bedeutet, wobei als Arylrest der Naphthylrest, der Tetrahydronaphthylrest oder ein mono-, di- oder tricyclisches heteroaromatisches Ringsystem in Frage kommt, das gegebenenfalls auch durch niedere Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- oder Alkenyloxygruppen oder durch Halogenatome ein- bis 3fach substituiert sein kann. Beispiele für das heteroaromatische Ringsystem sind: Indol, Isoindol, Benzimidazol, Chinolin, Dihydrochinolin, Tetrahydrochinolin, Isochinolin,

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 8 - 209 762

Pyrazol, Thiazol; Methylindol, Methylisoindol, Methylbenzimidazol, Methylchinolin, Methyl-dihydrochinolin, Methyltetrahydrochinolin, Methylisochinolin, Methylpyrazol, Methylthiazol, Dimethylindol, Dimethylchinolin, Dimethylisochinolin, Dimethylbenzimidazol (die Methylgruppe bzw. -gruppen befinden sich bei den bicyclischen Resten vorzugsweise in dem Ring, der das Heteroatom enthält.)

Besonders günstige Wirkungen haben solche Salze, bei denen die basische Komponente die Formel II besitzt und die Symbole R_1 - R_5 und n die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben. Beispiele hierfür sind Norephedrin, p-Hydroxynorephedrin, m-Hydroxy-norephedrin, 3,4-Dihydroxy-norephedrin, Noradrenalin, Ephedrin, 3,4-Dihydroxyephedrin.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III mit oder ohne Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 - 200 °C, insbesondere 15 - 150 °C. Als Lösungs- oder Suspensionsmittel kommen in Betracht: Aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, aliphatische Halogenalkoholwasserstoffe wie Chloroform, Methylenchlorid, nichtcyclische oder cyclische Äther wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Diäthyläther, Diisopropyläther, Alkohole wie Äthanol, Isopropanol, Butanol, Pyridin, Tetramethylharnstoff, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidon.

Manchmal ist es vorteilhaft, die Reaktionskomponente III im Überschuß zu verwenden (insbesondere falls X eine Alkoxy-

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 9 - 209 762

gruppe ist). Gegebenenfalls ist der Zusatz von Kondensationsmitteln wie Dicyclohexylcarbodiimid, Tetraäthylpyrophosphit, 5-(3'-Sulfonylphenyl)-äthylisooxazol, Schwefligsäure-bis-alkyl-amiden (zum Beispiel $\text{SO}(\text{NCH}_3)_2$) oder N,N'-Carbonyldiimidazol (falls X = OH) oder der Zusatz basischer Stoffe (tertiäre Amine, Alkalicarbonat, Alkalihydrogencarbonat, Alkaliacetat, Erdalkalicarbonat, Alkalihydroxyde usw.) günstig. Die Aminkomponente II kann auch in Form eines Säureadditionssalzes eingesetzt werden; in diesem Fall ist meist der Zusatz von säurebindenden basischen Stoffen erforderlich. Falls X der Verbindung III ein Halogenatom ist, handelt es sich um Cl, Br oder J, vorzugsweise Cl oder Br. Falls X der Verbindung III eine Aryloxygruppe ist, handelt es sich zum Beispiel um eine Phenoxygruppe, wobei der Phenylrest auch durch niedere Alkylreste, niedere Alkoxyreste, Halogenatome (Cl, F, Br) Nitrogruppen oder Cyangruppen substituiert sein kann.

Vorhandene Hydroxygruppen in den Ausgangsverbindungen II, insbesondere phenolische Hydroxygruppen (falls R_1 , R_2 und/oder $\text{R}_3 = \text{OH}$ sind) sowie die Carboxygruppe der Verbindung III, können bekannte und übliche Schutzgruppen enthalten. Es handelt sich hierbei um Reste, die durch Hydrolyse leicht abspaltbar sind und gegebenenfalls bereits während der Reaktion abgespalten werden. Falls solche Schutzgruppen bei der Verfahrensreaktion nicht abgespalten werden, dann erfolgt eine Abspaltung nach der Reaktion. Häufig enthalten die Ausgangsverbindungen aufgrund ihrer Herstellung bereits derartige Schutzgruppen.

Bei diesen Schutzgruppen handelt es sich beispielsweise um leicht solvolytisch abspaltbare Acylgruppen. Die

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 10 - 209 762

solvolytisch abspaltbaren Schutzgruppen werden beispielsweise durch Verseifung mit verdünnten Säuren oder mittels basischer Substanzen (Pottasche, Soda, wäßrige Alkalilösungen, alkoholische Alkalilösungen, NH_3) bei Temperaturen zwischen 10 und 150 °C, insbesondere 20 - 100 °C, abgespalten.

Beispiele für hydrolytisch abspaltbare Reste sind: Tri-fluoracetylrest, Phthalylrest, Tritylrest, p-Toluol-sulfonylrest und ähnliche sowie niedere Alkanoylreste wie Acetylrest, Formylrest, tert.-Butylcarboxyrest und ähnliche.

Die Herstellung der Salze erfolgt durch Zusammenbringen der Säuren der Formel I mit den entsprechenden Aminen in einem üblichen Lösungsmittel (niedere aliphatische Alkohole, niedere aliphatische Ketone, Ester von niederen aliphatischen Säuren mit niederen Alkoholen) bei Temperaturen zwischen 15 bis 100 °C, insbesondere 20 - 60 °C.

Im allgemeinen werden die Komponenten in äquivalenten Mengen verwendet. Im Falle der Metallsalze wird als basische Komponente zum Beispiel das entsprechende Metallhydroxyd oder Metallcarbonat eingesetzt.

Für die Razematspaltung können äquivalente oder nicht äquivalente Mengen des optisch aktiven Halbamids (0,4 - 1,2 Mol, vorzugsweise 0,5 - 1,0 Mol Halbamid pro 1 Mol Base) und Base in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 - 100 °C, beispielsweise 10 - 40 °C,

7. 5. 1979.

AP C 07 C/ 209 762

- 11 - 209 762

vorzugsweise 15 - 30 °C, miteinander umgesetzt werden. Die Umsetzung kann mit oder ohne Rühren erfolgen. Gegebenenfalls ist langsames Abkühlen während der Kristallisation zweckmäßig. Animpfen mit dem vorher aus reinen Komponenten hergestellten gewünschten diastereoisomeren Salz kann empfohlen werden. Wie bei anderen Razematspaltungsverfahren sind die anzuwendenden Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische in weitem Bereich variierbar. Beispielsweise kommen als Lösungsmittel in Frage Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, Butanol; Ketone, wie Aceton, Methyläthylketon, Methylisobutylketon; Ester, wie Essigsäureäthylester und Essigsäurebutylester; Amide, wie Dimethylformamid und Dimethylacetamid; Äther, wie Diäthyläther und Dioxan; Wasser, insbesondere in Gemischen mit organischen Lösungsmitteln.

Die Lösungsmittelmenge, bezogen auf die Summe der eingesetzten Mengen an Säure und Base, beträgt im allgemeinen das Zwei- bis Zwanzigfache; der bevorzugte Bereich liegt etwa beim Drei- bis Achtfachen.

Die Amine können für die Umsetzung mit den Halbamiden gegebenenfalls auch als entsprechende Salze mit Säuren, vorzugsweise schwachen Säuren (zum Beispiel Acetate), eingesetzt werden. Gegebenenfalls wird in einem solchen Falle auch das Halbamid (Amidsäure) als Metallsalz (zum Beispiel Alkalisalz) eingesetzt.

In der Regel fällt bei der Umsetzung des Halbamids I mit der Base die eine reine diastereomere Form unmittelbar aus, während die andere in Lösung bleibt. Falls

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 12 - 209 762

jedoch in dem einen oder anderen Fall die ausfallende diastereomere Form durch die andere Form stärker verunreinigt ist, dann erfolgt die Reinherstellung der einen Form in der hierfür üblichen Weise durch fraktionierte Kristallisation.

Die erhaltene Diastereomere können in leichter Weise unter Verwendung von Alkali (zum Beispiel Alkalimetallhydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid), von Ammoniak oder einer Mineralsäure, wie Salz- oder Schwefelsäure, zersetzt werden. Das schwer lösliche Diastereomere wird zum Beispiel mit dem Alkali (vorzugsweise NH_3 oder NaOH) behandelt und, falls die Base nicht ausfällt, mit einem mit Wasser nicht verträglichen bzw. nicht mischbaren Lösungsmittel wie Chloroform, Methylenchlorid, Benzol oder Äther extrahiert, wobei die optisch aktive Form in großer Reinheit aus der organischen Phase isoliert werden kann. Die Mutterlauge, aus der das schwer lösliche Diastereomere abgetrennt wurde, wird im allgemeinen abdestilliert und der Rückstand in einem Lösungsmittel, in dem sich die restliche ($\pm$)-Base unlöslich abscheidet (zum Beispiel aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol, Xylol, Benzol), aufgenommen. Nach einigen Stunden wird die ($\pm$)-Base abgetrennt und das Filtrat eingedampft, wobei der andere Antipode der Base zurückbleibt.

Die wässrige Phase, aus der die optisch aktive Base extrahiert wurde, wird dann mit einer Mineralsäure (HCl , H_2SO_4) angesäuert, wobei die Amidsäure ausfällt. Die so zurückgewonnenen Amidsäuren können meistens ohne weitere Reinigung für die Razematenspaltung wieder eingesetzt werden.

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 13 - 209 762

Zerlegt man die bei der Razematspaltung erhaltenen Salze mit Säuren (Mineralsäuren wie HCl , H_2SO_4), so fällt die Amidsäure zuerst aus. Das Filtrat wird direkt oder nach Einengen alkalisch gestellt und die optisch aktive Base durch ein Lösungsmittel (niedere aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe wie Chloroform oder niedere aliphatische Dialkyläther wie Diäthyläther) extrahiert.

Im folgenden wird beispielhaft die Racematspaltung von $(\pm)$ -p-Hydroxynorephedrin beschrieben:

Ein Gemisch aus 100 g $(\pm)$ -p-Hydroxy-norephedrin, 149 g $(-)$ -NEMA (siehe Beispiel 2) und 1,25 l absoluter Äthylalkohol wird acht Stunden bei 20 °C gerührt und weitere 16 Stunden stehengelassen. Man saugt das auskristallisierte $(-)$ -NEMA-Salz des $(-)$ -p-Hydroxy-norephedrins ab und kocht zur Reinigung mit 550 ml Isopropanol aus. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und im Vakuum bei 60 °C getrocknet.

Ausbeute: 94,3 g = 75,7 % der Theorie. F: 163 - 165 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (1 % in absolutem Äthanol): +4,1°.

Gewinnung von $(-)$ -p-Hydroxy-norephedrin

94 g dieses Salzes werden ca. 1 Stunde mit 96 ml 2nNaOH bei Raumtemperatur gerührt. Man stellt über Nacht in den Kühlschrank, saugt ab, wäscht mit wenig Wasser nach und trocknet bei 40 °C im Vakuum.

Ausbeute: 72,0 %. F.: 162 - 166 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (2 % in absolutem Äthanol): -17,5°

$[\alpha]_D^{20}$ (3,5 % in 1nHCl): -40,7°

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 14 - 209 762

Gewinnung von (+)-p-Hydroxy-norephedrin

Das äthanolische Filtrat von der Razematspaltung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 127,5 g rohes (-)-NEMA-Salz des (+)-p-Hydroxy-norephedrins. Durch Verrühren mit 152 ml 2nNaOH und anschließendem zwölfstündigem Stehen im Kühlschrank wird daraus die (+)-Base abgeschieden. Man saugt ab und kristallisiert aus Isopropanol um.

Ausbeute: 60,4 % F.: 163 - 166 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (2 % in absolutem Äthanol): + 17,35 °.

Die Salze der Endstoffe können in an sich bekannter Weise beispielsweise mit stärkeren Säuren (zum Beispiel anorganische Mineralsäuren) oder Ionenaustauschern wieder in die Verbindungen I übergeführt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter den Verbindungen der allgemeinen Formel I auch die möglichen stereoisomeren und optisch aktiven Verbindungen und Mischungen davon, insbesondere die Racemate, verstanden. Gemische von Diastereoisomeren können in bekannter Weise, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation, getrennt werden. Optisch aktive Verbindungen können nach den üblichen Methoden, beispielsweise durch Umkristallisieren von Salzen der racemischen Säuren der Formel I mit optisch aktiven Basen oder gegebenenfalls durch Verwendung optisch-aktiver Ausgangsprodukte bei der Synthese erhalten werden. Auch die für die Salzbildung in Frage kommenden organischen basischen Verbindungen können als reine optisch aktive Formen, als Racemate oder als Diastereomere vorliegen.

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 15 - 209 762

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Medikamente können eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen oder auch Mischungen derselben mit anderen pharmazeutisch wirksamen Stoffen enthalten. Zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen können die üblichen pharmazeutischen Träger- und Hilfsstoffe verwendet werden.

Die Arzneimittel können enteral, parenteral, oral oder perlingual angewendet werden. Beispielsweise kann die Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen oder Liquida erfolgen. Als Liquida kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder wäßrige Lösungen oder Suspensionen, Emulsionen, injizierbare wäßrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen.

Die freien Säuren der allgemeinen Formel I stellen außerdem wertvolle Razematspaltungsreagenzien für razemische Basen dar und sind daher besonders für die Herstellung von optisch aktiven pharmazeutischen Wirkstoffen von Bedeutung.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Beispiel 1

(+)- ψ -N-(1-Methyl-2-phenyl-2-hydroxyäthyl)-maleinsäuremonoamid (Abkürzung: (+)- ψ -NEMA)

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 16 -

209 762

Man löst 165,4 g Maleinsäureanhydrid in 1250 ml warmem Toluol. Dazu tropft man unter Rühren eine 50 °C warme Lösung von 255 g (-)- ψ -Norephedrin in 1250 ml Toluol schnell zu und rührt anschließend noch eine Stunde bei 80 °C Innentemperatur. Anschließend läßt man auf Raumtemperatur abkühlen, saugt die auskristallisierte Amid-säure ab und trocknet bei 60 °C im Vakuum.

Ausbeute: 419,9 g (= 99,9 % der Theorie)

Nach Umkristallisation schmilzt das Reaktionsprodukt bei 152 - 155 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (2,5 % in 96 %igem Äthanol): +17,64°

(-)-Norephedrinsalz

25 g (-)-Norephedrin und 41,2 g (+)- ψ -NEMA werden in 200 ml Aceton heiß gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert das Salz aus. Ausbeute: 64,5 g = 97,6 % der Theorie.

F. 149 - 151 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (2,5 % in Äthanol): -64,4°

Beispiel 2

(-)-N-(1-Methyl-2-phenyl-2-hydroxyäthyl)-maleinsäuremonoamid (Abkürzung: (-)-NEMA)

16,3 g Maleinsäureanhydrid werden in 300 ml Toluol gelöst. Zu dieser Lösung wird unter Rühren eine 50 °C warme Lösung von 25,0 g (-)-Norephedrin in 50 ml Toluol getropft. Man rührt noch 1 Stunde bei dieser Temperatur,

- 17 -

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 17 - 209 762

läßt abkühlen und saugt ab. Zur Reinigung kann aus Essigsäureäthylester umkristallisiert werden.

Ausbeute: 32,6 g = 79 % der Theorie

F. 155 - 158 °C

$[\alpha]_D^{20}$ (5 % in Äthanol): -7,69°.

(-)-Ephedrinsalz

20,6 g (-)-Ephedrin und 31 g (-)-NEMA werden in 155 ml Aceton gelöst. Man versetzt mit trockenem Äther, bis eine bleibende Trübung auftritt. Man läßt mehrere Tage bei Raumtemperatur stehen, saugt dann ab und trocknet im Vakuum.

Ausbeute: 37,5 g = 73 % der Theorie; F. 118 - 122 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (1 % in 96 %igem Äthanol): -39,5°.

(-)-Norephedrinsalz.

25 g (-)-Norephedrin und 41,2 g (-)-NEMA werden in 200 ml Aceton heiß gelöst. Man läßt abkühlen und saugt das kristalline Salz ab. Ausbeute: 56,3 g = 85 % der Theorie. F. 142 - 144 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (1 % in Äthanol): +7,39°.

(-)- ψ -Norephedrinsalz

34,5 g (-)- ψ -Norephedrin und 57 g (-)-NEMA werden in 460 ml Essigester heiß gelöst. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 90,5 g = 98,4 % der Theorie. F. 153 - 155 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (1 % in Äthanol): 7,70°

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 18 - 209 762

(-)-p-Hydroxy-norephedrinsalz

10 g (-)-p-Hydroxynorephedrin und 14,9 g (-)-NEMA werden zwei Stunden in 125 ml Isopropanol verrührt. Man läßt 15 Stunden bei 20 °C stehen, saugt ab und trocknet bei 50 °C im Vakuum. Ausbeute: 23,5 g = 94,4 % der Theorie. F. 162 - 164 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (1 % in Äthanol): +3,8°

Dieses Salz kann auch aus racemischem p-Hydroxy-norephedrin unter Ausnutzung der racematspaltenden Eigenschaften des Maleinsäureamids gemäß Beispiel 2 erhalten werden:

Ein Gemisch aus 100 g (+)-p-Hydroxy-norephedrin, 149 g (-)-NEMA und 1,25 l absoluter Äthylalkohol wird acht Stunden bei 20 °C gerührt und weitere 16 Stunden stehen gelassen. Man saugt das auskristallisierte (-)-NEMA-Salz des (-)-p-Hydroxy-norephedrins ab und kocht zur Reinigung mit 550 ml Isopropanol aus. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und im Vakuum bei 60 °C getrocknet.

Ausbeute: 94,3 g = 75,7 % der Theorie. F: 163 - 165 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (1 % in absolutem Äthanol): +4,1°.

Beispiel 3

(-)- ψ -N-(1-Methyl-2-phenyl-2-hydroxyäthyl)-methylmaleinsäure-monoamid.

Ein Gemisch aus 14 g Citraconsäureanhydrid und 18,9 g (-)- ψ -Norephedrin wird in 180 ml Dimethylformamid

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 19 - 209 762

fünf Stunden bei 40 - 50 °C gerührt. Man läßt erkalten, versetzt unter Rühren mit weiteren 18,9 g (-)- ψ -Norephedrin, filtriert die erhaltene Reaktionslösung und destilliert im Vakuum das Lösungsmittel ab. Das zurückbleibende Salz wird in kaltem Wasser gelöst und nach dem Ansäuern mit Salzsäure 1 Stunde gerührt. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuum bei 60 °C. F. 137 - 140 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (2,5 % in 96 %igem Äthanol): -1,6°

Beispiel 4

(+)-N-(1-Methyl-2-phenyl-2-hydroxyäthyl)-maleinsäuremonoamid (Abkürzung: (+)-NEMA)

32,6 g Maleinsäureanhydrid werden in 600 ml Toluol gelöst, und zu dieser Lösung wird unter Rühren eine 50 °C warme Lösung von 50,0 g (+)-Norephedrin in 100 ml Toluol getropft. Nun rührt man noch 30 Minuten bei dieser Temperatur. Man läßt abkühlen, saugt ab, trocknet und kristallisiert aus Essigsäureäthylester um. Ausbeute: 63,5 g = 77,0 % der Theorie. F. 154 - 156 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (5 % in Äthanol): +7,8°

(+)-Norephedrinsalz

50 g (+)-Norephedrin und 82,4 g (+)-NEMA werden in 400 ml Isopropanol warm gelöst. Man filtriert und läßt langsam auf 5 °C abkühlen. Das auskristallisierte Salz wird ab-

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 20 - 209 762

gesaugt und im Vakuum bei 60 °C getrocknet.

Ausbeute: 118,3 g = 89,5 % der Theorie.

F.: 141 - 143 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (1 % in Äthanol): -7,40°

(+)- ψ -Norephedrinsalz

34,5 g (+)- ψ -Norephedrin und 57 g (+)-NEMA werden in 460 ml Essigester heiß gelöst. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 90,5 g = 98,4 % der Theorie.

F.: 153 - 156 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ (1 % in Äthanol): -7,70°

Beispiel 5

(-)-N-(1-Methyl-2-p-hydroxyphenyl-2-hydroxy-äthyl)-maleinsäuremonoamid (Abkürzung: (-)-p-Hydroxy-NEMA)

50 g (-)-p-Hydroxy-norephedrin werden zusammen mit 29,3 g Maleinsäureanhydrid in 100 ml Dimethylformamid verrührt. Nach Abklingen einer schwach exothermen Reaktion wird auf 80 °C erwärmt und noch eine Stunde diese Temperatur gehalten. Man versetzt mit 100 ml Wasser, rührt noch eine Stunde, saugt am nächsten Tag ab und trocknet im Vakuum.

Ausbeute: 76,1 g = 96 % der Theorie. F.: 146 - 148 °C.

Zur Reinigung wird anschließend mit kaltem Isopropanol verrührt, abgesaugt und getrocknet.

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 21 - 209 762

F.: 150 - 152 °C

$[\alpha]_D^{20}$ (2 % in Äthanol 96 %ig): -13,05°

Beispiel 6

(-)-N-(1-Methyl-2-p-hydroxyphenyl-2-hydroxy-äthyl)-maleinsäuremonoamid (Abkürzung: (+)-p-Hydroxy-NEMA)

100 g (+)-p-Hydroxy-norephedrin werden mit 60,8 g Maleinsäureanhydrid in 150 ml Dimethylformamid verrührt.

Nach Abklingen einer schwach exothermen Reaktion wird auf 80° C erwärmt und noch eine Stunde diese Temperatur gehalten. Man versetzt mit 100 ml Wasser, rührt noch eine Stunde, saugt am nächsten Tag ab und trocknet im Vakuum.

Ausbeute: 120 g reines (+)-p-Hydroxy-NEMA. F.: 151 - 153 °C

$[\alpha]_D^{20}$ (2 % in Äthanol 96 %ig): +12,9°

Anstelle von Dimethylformamid kann auch Isopropanol als Lösungsmittel verwendet werden.

Pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen:

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen kreislaufstimulierende, insbesondere blutdrucksteigernde Wirkung am narkotisierten Tier bei elektronischer Messung von Blutdruck, Kontraktilität und Herzzeitvolumen.

Die Messung des Blutdrucks erfolgte in allgemein üblicher

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 22 - 209 762

Weise mit elektronischen Druckaufnehmern (Statham) direkt (blutig). Die Kontraktilität ($dp/dt_{\max}$) wurde aus dem Druck des linken Herzventrikels ermittelt (Methode nach Schaper et al. Arch. Kreislaufforsch. 46, 27, 1965). Das Herzzeitvolumen wurde nach der Kälteverdünnungsmethode (nach Hamilton, W.F. et al., Am. J. Physiol. 99, 543, 1932) mit Hilfe eines festprogrammierten Analogrechners (Methode nach Slama, H. und Piiper, J.: Kreislaufforschung 53, 322 (1964)) bestimmt.

Beispielsweise wird bei oben genannter Versuchsmethode bei einer Dosis von 1 mg/Körpergewicht Hund der mittlere arterielle Mitteldruck um rund 20 %, das Herzzeitvolumen um rund 100 % gesteigert. Die Kontraktilität (Druckanstiegsgeschwindigkeit) wird um rund 70 % gesteigert.

Diese kreislaufstimulierende Wirkung ist mit der Wirkung des bekannten Arzneimittels Norephedrin vergleichbar.

Die niedrigste, bereits blutdrucksteigernde wirksame Dosis in dem oben angegebenen Tierversuch ist beispielsweise 0,3 mg/kg oral, 0,1 mg/kg intravenös.

Als allgemeiner Dosisbereich für die blutdrucksteigernde Wirkung (Tierversuch wie oben) kommt beispielsweise in Frage:

1 bis 10 mg/kg oral, insbesondere 3 mg/kg, 0,1 bis 1 mg/kg intravenös, insbesondere 0,3 mg/kg.

Indikationen, für die die erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht kommen können: Herz-Kreislaufversagen, schockbedingte Störungen, Hypotonie, orthostatische Störungen, Kollaps.

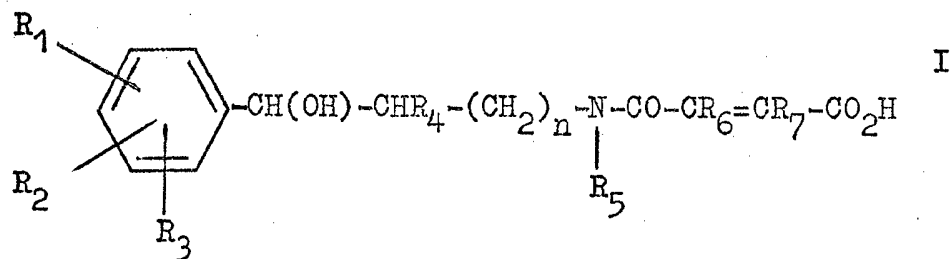
7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 23 - 209 762

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Halbamiden ungesättigter aliphatischer Dicarbonsäuren der allgemeinen Formel

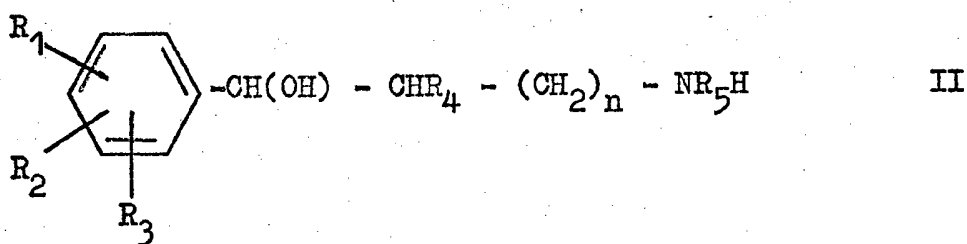


worin R_1 , R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe oder zwei dieser Reste zusammen eine Methylendioxydgruppe bedeuten, R_4 Wasserstoff oder eine Methylgruppe ist, die Reste R_5 , R_6 und R_7 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkylgruppen darstellen und n 0 oder 1 ist und deren Salze, wobei im Falle der freien Säuren das N-[2-(3-Hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-äthyl]-maleinsäure-monoamid ausgeschlossen ist, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel

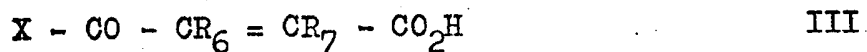
7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 24 - 209 762



mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, wobei in den beiden Formeln die Reste $R_1 - R_7$ die angegebenen Bedeutungen haben und wobei vorhandene Oxygruppen sowie die Carboxygruppe der Verbindung III auch geschützt sein können und X ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine C_1-C_6 -Alkoxygruppe, ein Cyanmethoxyrest, ein Carboxymethoxyrest oder eine Aryloxygruppe ist oder X mit der freien Carboxygruppe einen 5gliedrigen Säureanhydridring bildet.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die erhaltenen Verbindungen durch Umsetzen mit Aminen oder basischen Metallderivaten in ihre Salze überführt.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Halbamide der Formel I, worin R_3, R_5, R_6 und R_7 Wasserstoff sind, R_4 eine Methylgruppe ist und R_1 Wasserstoff und R_2 eine Hydroxygruppe oder beide

7. 5. 1979

AP C 07 C/ 209 762

- 25 - 209 762

Reste R_1 und R_2 eine Hydroxygruppe bedeuten und deren Salze hergestellt werden.

4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Hydroxygruppen im Phenylring des β -Phenyläthylamins in 4-Stellung und/oder 2-Stellung und/oder 3,5-Stellung stehen.
5. Verfahren zur Herstellung von Salzen von Halbamiden gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Verbindungen der Formel I, worin R_3 , R_5 , R_6 und R_7 Wasserstoff sind, R_4 eine Methylgruppe ist und R_1 Wasserstoff und R_2 eine Hydroxygruppe oder beide Reste R_1 und R_2 eine Hydroxygruppe bedeuten, mit racemischem oder optisch aktivem β -Phenyläthylamin, welches auch in β -Stellung eine Hydroxygruppe, in α -Stellung eine Methylgruppe sowie im Phenylring eine oder zwei Hydroxygruppen enthalten kann, umgesetzt werden.