

(19) DANMARK



(12) PATENTSKRIFT

(11) 168484 B1

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4521/78 (51) Int.Cl.5 C 07 C 311/17
(22) Indleveringsdag: 11 okt 1978 C 07 D 317/64
(41) Alm. tilgængelig: 13 apr 1979 C 07 D 319/20
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 05 apr 1994
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 12 okt 1977 JP 122034/77 26 okt 1977 JP 128436/77 23 dec 1977 JP 155352/77
21 jun 1978 JP 74964/78

(73) Patenthaver: *YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.; 5-1; Nihonbashi-Honcho 2-chome; Chuo-ku; Tokyo, JP
(72) Opfinder: Kazuo *Imai; JP, Kunihiro *Niigata; JP, Takashi *Fujikura; JP, Shinichi *Hashimoto; JP, Toichi *Takenaka; JP

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

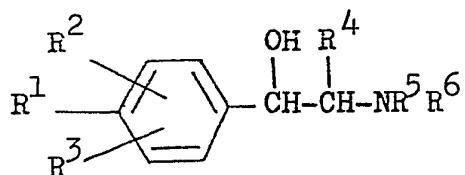
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af phenylethanolaminderivater eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf

(56) Fremdragne publikationer

GB patent nr. 1321701
US patent nr. 4034112, 4038314

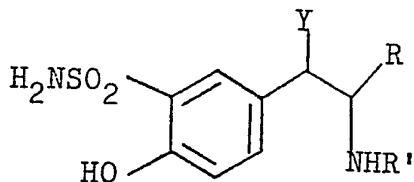
Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte phenylethanolaminderivater med den i kravets indledning angivne almene formel I eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf. Disse forbindelser udviser α - og β -adrenerg blokerende virkning og er nyttige som antihypertensive midler med ringe bivirkninger.

GB patentskrift nr. 1 321 701 omhandler en række forbindelser med formlen



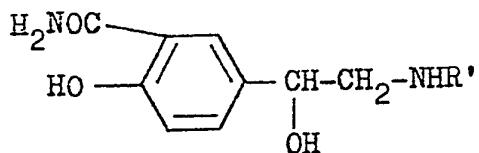
hvor R¹ betyder RS, RSO eller RSO₂ (hvor R er en alkylgruppe med 1-10 carbonatomer), R² og R³ hver for sig betyder et hydrogenatom, en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer eller en alkylthiogruppe med 1-4 carbonatomer, R⁴ betyder et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og R⁵ og R⁶ hver for sig betyder en alkylgruppe med 1-16 carbonatomer, substitueret med en phenylgruppe eller en substitueret phenylgruppe. Det angives i patentbeskrivelsen, at disse forbindelser udviser β -adrenerg blokerende virkning, perifer vasodilatende virkning, antiarrhytmisk virkning og hypotensiv virkning.

US patentskrift nr. 3 860 647 omhandler en række forbindelser med formlen



hvori R er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, R' er en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, en cycloalkylgruppe med 3-6 carbonatomer, $\text{XC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{XC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ eller $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (hvori X er et hydrogenatom, en hydroxylgruppe eller en methoxygruppe), og Y er et hydrogenatom eller en hydroxygruppe. Ifølge patentskriften udviser disse forbindelser kun β -adrenerg blokerende virkning.

Desuden omhandler GB patent nr. 1 266 058 en række forbindelser med formlen



hvori R' er en aralkyl eller aryloxyalkylgruppe, der eventuelt er substitueret med en eller flere hydroxygrupper eller O-alkylgrupper i aryldelen. Det angives i patentet, at disse forbindelser udviser α - og β -adrenerg blokerende virkning, og at de er nyttige som lægemidler til behandling af hypertension og angina pectoris.

Ved behandlingen af hypertension medfører anvendelsen af perifere vasodilatorer til hypotensivt formål en alvorlig ulempe, idet der forekommer en refleks-tachycardia induceret af nedsættelsen af blodtrykket. For nylig er der blevet gjort forsøg på at overvinde denne vanskelighed ved anvendelse af perifere vasodilatorer sammen med β -adrenerge blokeringsmidler, der har en virkning, som kontrollerer refleks-tachycardia, men dette behandlingssystem medfører den ulempe, at der kræves to forskellige medikamenter, og de må indgives separat.

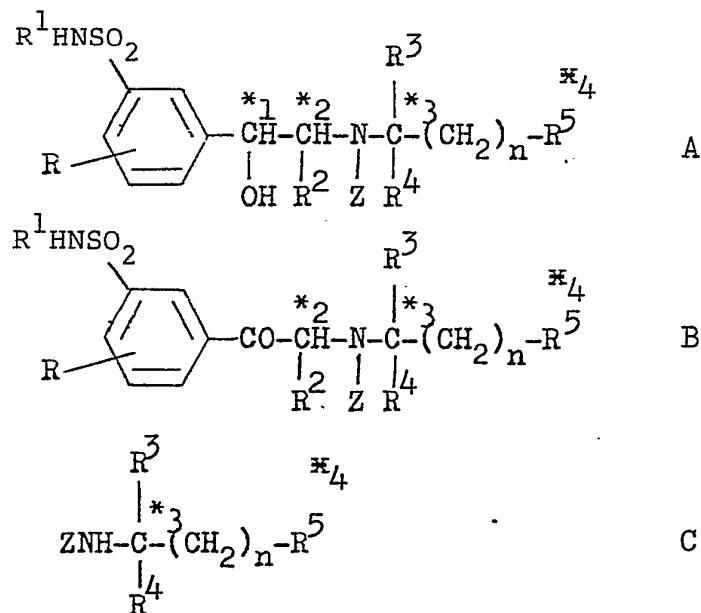
Ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes farmaceutisk nyttige forbindelser, som har hypotensiv virkning på grund af perifer vasodilation (α -adrenerg blokerende virkning) og β -adrenerg blokerende virkning, og som kan anvendes som antihypertensive midler uden den ledsagende uønskede bivirkning at frembringe refleks-tachycardia som ved anvendelse af konventionelle vasodilatorer.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendeteagnende del anførte.

Da forbindelserne med formlen I let kan danne syreadditionssalte og indeholder mindst et asymmetrisk carbonatom, omfatter opfindelsen også fremstillingen af fysiologisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne, racemiske forbindelsesblandinger og de enkelte optisk aktive stoffer.

Når i beskrivelsen carbonatomerne mærket *1 og *2 i de følgende forbindelser A, B og C er et asymmetrisk carbonatom, betegnes den racemiske forbindelse og den

racemiske blanding som i_1 og i_2 , og når carbonatomerne mærket *₃ og *₄ er asymmetriske, betegnes den racemiske forbindelse og den racemiske blanding som i_1' og i_2' ;



hvor Z betyder et hydrogenatom eller en benzylgruppe, og R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ og n har den for formel I angivne betydning.

Forbindelserne med formlen I og syreadditionssaltene deraf udviser som nævnt såvel α- som β-adrenerg blokerende virkning. De kan derfor anvendes til forskellige behandlinger. De kan f.eks. anvendes som antihypertensive midler med færre uheldige bivirkninger til behandling af perifere vasculære forstyrrelser, såsom Raynauds sygdom, og til behandling af angina pectoris, arrhytmi og migræne.

De farmakologiske virkninger af de omhandlede forbindelser blev bestemt ved hjælp af følgende forsøg. Virkningerne af forbindelser fremstillet ved fremgangsmå-

den ifølge opfindelsen blev sammenlignet med virkningserne af 5-l-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenyl-propyl) aminoethylsalicylamid (almindeligt navn: labetalol), som er en af de typiske forbindelser omhandlet i GB patentsskrift nr. 1 266 058.

A. α - og β -adrenerge blokerende virkninger.

a) α -adrenerg blokerende virkning:

Blodtrykket blev målt på rotter anæsthetiseret med urethan og behandlet med pentolinium. Virkningerne af prøverne (intravenøs injektion) med hensyn til at antagonere det hypertensive respons på phenylephrin (10 μ g/kg i.v.) blev målt og resultaterne fremgår af tabel I.

b) β -adrenerg blokerende virkning:

Den β -adrenerge blokeringsevne blev målt efter metoden beskrevet af Tachikawa, Takenaka, et al, J Yakugaku-Zasshi, 93 (12), 1573-1580 (1973). Hjertets slaghastighed blev målt på rotterne, som blev forbehandlet med reserpin (8 mg/kg i.p.) 18 timer før forsøget og anæsthetiseret med pentobarbital (55 mg/kg i.p.). Bilateral vagotomi blev foretaget ved halsen. Prøveforbindelsernes virkninger med hensyn til at antagonere den isoproterenol-inducerede (0,1 μ g/kg i.v.) tachycardia blev målt, og resultaterne fremgår af tabel I.

B. Antihypertensive virkninger på spontant hypertensive rotter.

Intravenøs indgivning: Det systoliske blodtryk og hjertets slaghastighed blev målt ved direkte registrering af blodtrykket i ved bevidsthed værende spontant hypertensive rotter med et systolisk blodtryk højere end 150 mmHg efter metoden beskrevet af Mizoguchi et al

["Nippon Taishitsugaku-Zasshi, 32, 59-63 (1969)].

Oral indgivning: Det systoliske blodtryk blev målt indirekte fra halen under anvendelse af et programmeret elektrosphygmanometer (Nacro Bio-Systems Inc., PE-300) på spontant hypertensive rotter med et systolisk blodtryk på mere end 150 mmHg, og resultatet fremgår af tabel II.

TABEL I

 α - og β -blokerende virkning

Prøve	α -blokering (rotte) ED ₅₀ (mg/kg i.v.)	β -blokering (rotte) ED ₅₀ (mg/kg i.v.)
Forbindelse ifølge op- findelsen (eks. nr.)		
2	0,69	0,69
7	0,89	0,26
9	0,23	0,014
11	0,13	0,15
15	0,14	0,65
16	0,7	0,25
19	1,3	0,035
22	1,1	0,42
24	1,8	0,052
28	0,068	0,28
30(i ₁ +i ₂)	0,43	0,095
30(i ₁)	1,2	0,071
30(i ₂)	0,093	0,41
33	0,066	0,27
35	0,66	0,044
37	0,0091	0,53
39	0,86	0,013
41	0,034	0,16
44	0,30	0,049
46	1,1	0,022
48	1,9	0,012
53	0,85	0,19
57	0,27	0,080
58	0,2	0,1
67(i ₁ +i ₂)	0,27	0,083
67(i ₁)	0,24	0,057
67(i ₂)	0,054	0,47
Kendt forbin- delse		
Labetalol	1,1	0,11

TABEL II

Antihypertensiv virkning

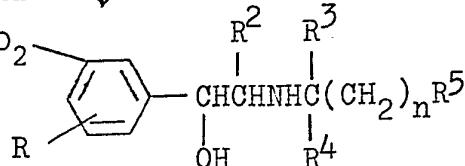
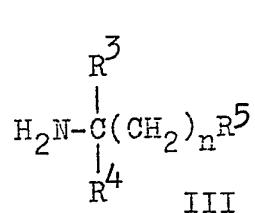
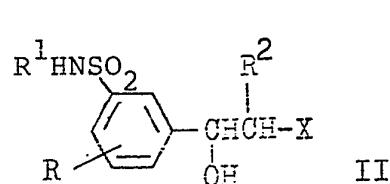
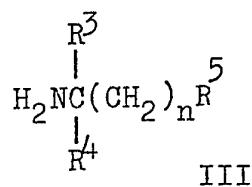
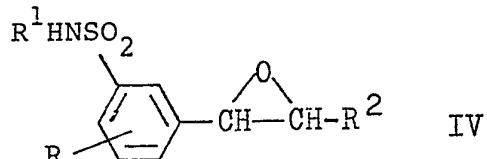
Prøve Forbindelse ifølge opfindel- sen (eks. nr.)	Ændring i systolisk blod- tryk (mmHg) ved 10 mg/kg p.o.
7	-25±4,2
11	-11±4,3
14	-34±5,2
18	-27±6,1
22 (i_1 ,)	-23±4,3
28	-20±4,3
30 (i_1+i_2)	-40±6,6
30 (i_1)	-18±6,1
30 (i_2)	-33±5,7
33	-11±5,5
35	-30±4,9
37	-33±6,9
40	-20±4,5
41	-35±6,4
42	-49±4,9
54	-31±2,8
55	-54±5,4
56	-47±6,6
67 (i_1+i_2)	-43±5,8
67 (i_1)	-28±7,7
67 (i_2)	-32±6,7
68 (i_1 ,)	-27±6,1
69	-27±6,2
70 (i_1 ,)	-30±4,3
<hr/>	
Kendt forbindelse	
Labetalol	-10±3,6

Værdierne er angivet som gennemsnit \pm usikkerheden for
for 5 til 10 dyr.

Den kliniske indgivning af de omhandlede forbindelser udføres sædvanligvis ved intravenøs injektion eller oralt i form af de frie baser eller syreadditionssaltene deraf (f.eks. hydrochlorider, sulfater, maleater, acetater, fumarater, lactater og citrater). Det er hensigtsmæssigt at indgive 10-50 mg pr. gang af forbindelsen flere gange pr. dag ved intravenøs indgivning eller 500-300 mg af forbindelsen tre gange pr. dag ved oral indgivning.

De omhandlede forbindelser kan sammensættes i sædvanlige dosisformer, som f.eks. tabletter, kapsler, piller, opløsninger, etc., og i disse tilfælde kan medikamenterne fremstilles på konventionel måde under anvendelse af sædvanlige medicinske hjælpemidler.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de følgende reaktionsligninger.

Reaktion aReaktion b

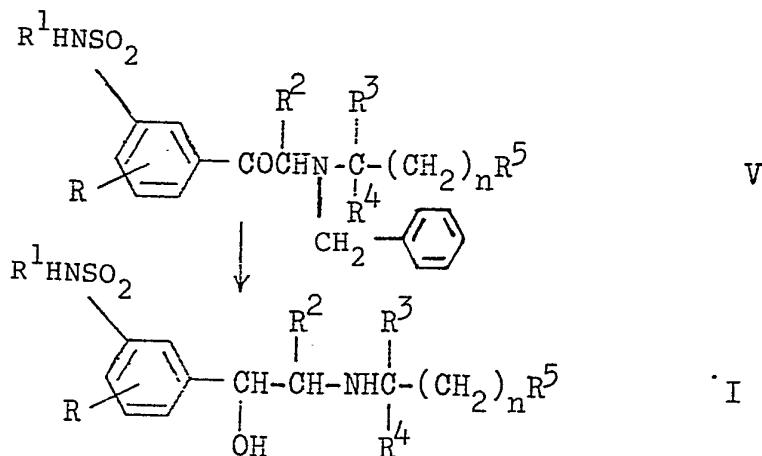
hvor X betyder et halogenatom, og R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ og n har den tidligere angivne betydning.

Ved disse reaktioner dannes den ønskede forbindelse med formlen I ved aminering af enten halogenhydrinet med formlen II (reaktion a) eller epoxidet med formlen IV (reaktion b) med aminen med formlen III. Disse reaktioner kan udføres under i det væsentlige samme betingelser.

Omsætningen udføres sædvanligvis ved at omsætte halogenhydrinet med formlen II eller epoxidet med formlen IV med en ækvimolær mængde eller et overskud af aminen med formlen III i et organisk opløsningsmiddel. Som det organiske opløsningsmiddel til anvendelse ved reaktionen kan f.eks. nævnes ethanol, toluen, methylethylketon, acetonitril og tetrahydrofuran. Reaktionen skrider frem ved rumtemperatur eller under opvarmning, men den udføres sædvanligvis ved kogning under tilbagesvaling for at fremme reaktionen.

Det dannede reaktionsprodukt kan isoleres og renses under anvendelse af en extraktion med opløsningsmiddel, adskillelse ved søjlechromatografi, krystallisering etc.

Reaktion c



hvor R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ og n har den i det foregående angivne betydning.

Ved denne reaktion dannes den ønskede forbindelse med formlen I ved reduktion af aminoketonen med formlen V. Det vil sige:

(i) Den ønskede forbindelse med formlen I opnås ved at reducere ketongruppen (-CO-) i sidekæden af aminoketonen med formlen V til gruppen -CHOH under anvendelse af et hensigtsmæssigt reduktionsmiddel, såsom en komplex metallisk hydridforbindelse, f.eks. natriumborhydrid eller diboran. Reduktionen udføres i et organisk opløsningsmiddel under afkøling eller ved rumtemperatur. Den N-beskyttende benzylgruppe påvirkes ikke ved reduktion af aminoketonen under anvendelse af det fornævnte reduktionsmiddel, og til fjernelse af benzylgruppen udføres en katalytisk hydrogenering på sædvanlig måde under anvendelse af palladium-på-kul som katalysator efter reduktionen.

(ii) I en anden udførelsesform udføres reduktionen ved, at aminoketonen med formlen V underkasten en katalytisk hydrogenering i nærvær af en konventionel hydrogeneringskatalysator, såsom palladium-på-kul, hvorved reduktionen af carbonylgruppen i sidekæden og debenzyleringen foretages på samme tid.

Den således fremstillede forbindelse med formlen I har mindst ét asymmetrisk carbonatom og højst fire asymmetriske carbonatomer (nemlig i det tilfælde, hvor carbonatomerne med markeringerne *₁,

x_2 , x_3 og x_4 som beskrevet i det foregående alle er asymmetriske carbonatomer), og derfor findes der isomere deraf. Adskillelsen af de racemiske forbindelser eller racemiske blandinger (i_1 , i_2), når carbonatomerne x_1 og x_2 er asymmetriske carbonatomer, og adskillelsen af de racemiske blandinger (i_1' , i_2'), når carbonatomerne x_3 og x_4 er asymmetriske carbonatomer, foretages på konventionel måde, såsom ved fraktioneret krystallisering, eller adskillelsen kan praktiseres på anden måde ved at adskille benzyliderivatet af forbindelsen med formlen I under anvendelse af chromatografi på en silicagel-søjle og derpå underkaste benzyliderivatet debenzylering. Adskillelsen af den racemiske blanding af den ønskede forbindelse kan også opnås ved i forvejen at udvælge en af de isomere i_1' og i_2' af råmaterialet med formlen III.

I det følgende gives typiske eksempler på forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen:

5-{1-Hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)-1-methylethylamino]-ethyl}-2-methylbenzensulfonamid.

5-{1-hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)-1-methylethylamino]-ethyl}-2-methoxybenzensulfonamid.

2-hydroxy-5-{1-hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)-1-methylethylamino]ethyl}benzensulfonamid.

5-{1-hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzen sulfonamid.

5-{1-hydroxy-2-[3-(2-methoxyphenyl)-1-methylpropylamino]-ethyl}2-methylbenzen sulfonamid.

2-hydroxy-5-{1-hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]-ethyl}benzensulfonamid.

5-{1-hydroxy-2-[2-(2-hydroxyphenoxy)-1-methylethylamino]-ethyl}-2-methylbenzenesulfonamid.

5-{1-hydroxy-2-[2-(2-ethoxyphenoxy)-1-methylethylamino]-ethyl}-2-methylbenzenesulfonamid.

5-{1-hydroxy-2-[2-(2-ethoxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamid.

5-{1-hydroxy-2-[2-(2-ethoxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methoxybenzenesulfonamid.

5-{1-hydroxy-2-[2-(2-hydroxymethylphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamid.

2-hydroxy-5-{1-hydroxy-2-[2-(2-ethoxyphenoxy)ethylamino]-ethyl}benzenesulfonamid.

5-{1-hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methoxybenzenesulfonamid.

5-{1-hydroxy-2-[2-(2-ethoxy-4-hydroxymethylphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamid.

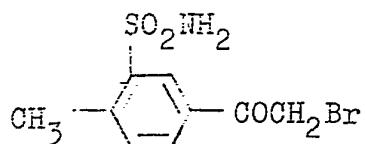
5-{1-hydroxy-2-[2-(2-hydroxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamid.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen forklares nærmere ved hjælp af de efterfølgende udførelseseksempler.

Nogle af udgangsmaterialerne med formlen III, som anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er hidtil ukendte forbindelser, og

fremstillingen af disse forbindelser belyses i de efterfølgende referenceeksempler.

Referenceeksempel 1



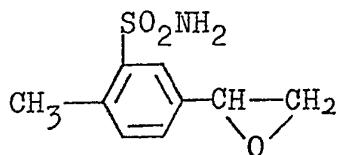
(1) Til 400 ml af en blanding af eddikesyre og koncentreret saltsyre 1:1 efter volumen blev der sat 54 g 3-amino-4-methylacetophenon. Efter afkøling af blandingen til 0°C blev der dråbevis tilsat en opløsning af 42 g natriumnitril i 100 ml vand til blandingen ved 0-2°C. Derefter blev blandingen omrørt 20 minutter ved 0°C, afkølet til -10°C til -5°C, og derpå blev der til blandingen hurtigt sat en kold opløsning af 20 g kobber(II)-chloriddihydrat og 120 g svovldioxid oplosst i 300 ml eddikesyre.

Derpå blev der efter omrøring af den resulterende blanding i 3 timer ved rumtemperatur sat 250 ml vand til blandingen, og reaktionsproduktet blev extraheret med 800 ml benzen. Det opnåede benzenlag blev vasket med vand, tørret over vandfri magnesiumsulfat, og efter fjernelse af den vandfri magnesiumsulfat blev opløsningsmidlet afdestilleret under reduceret tryk til opnåelse af et brunt olieagtigt stof. Til det olieagtige stof blev der sat 250 ml vandfri ammoniak under afkøling. Blandingen blev omrørt natten over ved rumtemperatur til udfældning af krystaller. Krystallerne blev oparbejdet ved filtrering, vasket med vand og tørret til tilvejebringelse af 61 g rå 5-acetyl-2-methylbenzensulfonamid. Det rå produkt blev afkrySTALLISERET fra isopropanol.

Smeltepunktet for det således opnåede produkt var 144-146°C.

(2) Til 480 ml eddikesyre blev der sat 50 g 5-acetyl-2-methylbenzensulfonamid. Blandingen blev opvarmet under omrøring, indtil sulfonamidet var fuldstændigt oplost. Derpå blev opvarmningen standset, der blev tilsat 38 g brom dråbevis til blandingen efterfulgt af omrøring i 20 minutter, og derpå blev eddikesyren afdestilleret under reduceret tryk. Således udfældede krystaller, og efter næsten fuldstændig afdestillering af eddikesyre blev der tilsat 50 ml ether. Efter omhyggelig vask af krystallerne blev de udvundet ved filtrering. Krystallerne blev yderligere vasket med ether og tørret til tilvejebringelse af 52 g farveløse krystaller af 5-bromacetyl-2-methylbenzensulfonamid med et smeltepunkt på 144,5-146,5°C.

Referenceeksempel 2

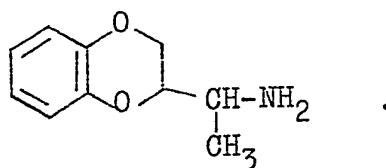


I 200 ml methanol blev der opløst 10 g 5-bromacetyl-2-methylbenzenesulfonamid. Derpå blev der gradvis sat 6,5 g natriumborhydrid til opløsningen. Efter omrøring af blandingen i 2,5 timer ved rumtemperatur blev methanol afdestilleret under reduceret tryk, der blev sat 100 ml vand til resten, og reaktionsproduktet blev extraheret 3 gange, hver gang med 100 ml ethylacetat. Det opnåede ethylacetatlag blev tørret med vandfri magnesiumsulfat, og ethylacetat blev afdestilleret under reduceret tryk til tilvejebringelse af 6,2 g bleggule krystaller af 5-epoxyethyl-2-methylbenzenesulfonamid med et smeltepunkt

på 151-153° C.

Referenceeksempel 3

Isomer af



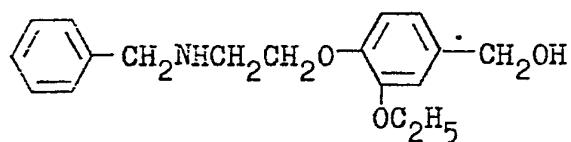
(1) I 100 ml isopropanol blev der opløst 35,4 g (0,02 mol) 2-acetyl-1,4-benzodioxan og 25,6 g (0,024 mol) benzylamin. Efter tilsætning af 0,02 g platinoxid til opløsningen, blev der foretaget hydrogenering ved en katalytisk reduktion ved normalt tryk, indtil absorptionen standsede. Platinoxidet blev frafiltreret, og filtratet blev destilleret under reduceret tryk til tilvejebringelse af 37,0 g rå N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamin med et kogepunkt på 150 til 165° C ved 0,7 mm Hg.

(2) I 200 ml ether blev der opløst 13,5 g rå N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamin. Derpå blev der til oplosningen sat 100 ml 1 N saltsyre efterfulgt af rystning. Derpå blev etherlaget øjeblikkeligt fjernet, og der blev sat 100 ml ether til opløsningen efterfulgt af omrøring ved rumtemperatur til dannelse af farveløse krystaller. Blandingen fik lov at henstå i tre dage i et isskab, og krystaller blev udvundet ved filtrering til opnåelse af rå N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylaminhydrochlorid (isomer i₁,). Ved omkrystallisering af det rå produkt fra 20 ml vand, opnåedes 4,5 g ren N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylaminhydrochlorid med et smeltepunkt på 178-180° C. Produktet blev overført i en base på sædvanlig måde efterfulgt af destillation til tilveje-

bringelse af 3 g ren N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamin (isomer i_1 ,) base.

Også det vandige lag blev udvundet fra ovennævnte filtrat og efter overføring af produktet deri i en base på konventionel måde blev opløsningen chromatograferet på en silicagel-søjle, i hvilken der var pakket 200 ml silicagel, under anvendelse af en blanding af chloroform og ethylacetat i forholdet 3:1 efter volumen som elueringsmiddel. Restbasen i_1 , blev fuldstændigt elueret, og derpå blev der elueret rå N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamin (isomer i_2 ,) base. Fraktionerne indeholdende den isomere i_2 , blev opsamlet, og efter afdestillering af opløsningsmidlet blev resten destilleret under reduceret tryk til tilvejebringelse af 2,5 g ren N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamin (isomer i_2 ,) base med et kogepunkt på 165-168°C ved 0,8 mm Hg.

(3) I 50 ml methanol blev der opløst 7 g ren N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamin (i_1 ,). Efter tilsætning af en dråbe ethanolisk saltsyre og 0,5 g 10% palladium-på-kul til opløsningen blev den katalytiske reduktion udført ved normalt tryk, indtil absorptionen af gasformig hydrogen standsede. Derpå blev palladium-på-kul frafiltreret, filtratet blev syrnet ved tilsætning af ethanolisk saltsyre, og opløsningsmidlet blev afdestilleret. Derpå blev der sat 20 ml isopropanol til resten, og det dannede produkt blev udvundet ved filtrering til tilvejebringelse af 4,4 g (75,7%) 1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamin (i_1 ,) hydrochlorid med et smeltepunkt på 234-235°C. Produktet blev derpå overført i en base på konventionel måde og destilleret under reduceret tryk til tilvejebringelse af 2,9 g (62,3%) 1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamin (i_1 ,) med et kogepunkt på 88-90°C ved 0,1 mm Hg.

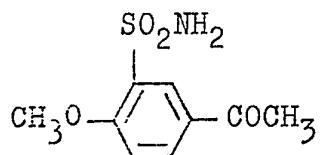
Referenceeksempel 4

(1) Under omrøring af en blanding af 30 g 3-ethoxy-4-hydroxybenzylalkohol, 125 g vandfri kaliumcarbonat, og 600 ml methylethylketon blev der sat 168 g 1,2-dibromethan til blandingen, og den resulterende blanding blev kogt under tilbagesvaling i 48 timer under omrøring. Efter afkøling blev reaktionsblandingen filtreret under sugning, og filtratet blev destilleret under reduceret tryk til tilvejebringelse af et bleggult olieagtigt stof. Produktet blev opløst i 300 ml ether, og opløsningen blev vasket to gange, hver gang med 50 ml af en vandig 5% natriumhydroxidopløsning og derpå med 50 ml vand, tørret over vandfri natriumsulfat og destilleret under reduceret tryk til tilvejebringelse af et gult olieagtigt stof. Til produktet blev der sat 100 ml af en blanding af ether og petroleumsether 1:1 efter volumen til dannelse af krystaller, som blev udvundet ved filtrering under sugning til tilvejebringelse af 39 g 3-ethoxy-4-(2-bromethoxy)benzylalkohol med et smeltepunkt på 51-53°C.

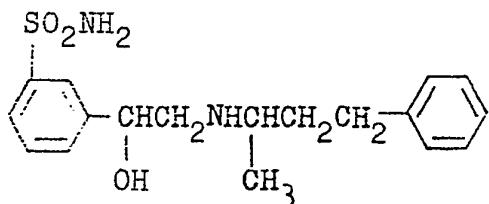
(2) En blanding af 27,5 g 3-ethoxy-4-(2-bromethoxy)-benzylalkohol og 53,5 g benzylamin blev opvarmet til 130-135°C i 1,5 timer under omrøring. Efter afkøling af reaktionsblandingen blev der tilsat 300 ml ethylacetat, og blandingen blev vasket to gange, hver gang med 50 ml vand, tørret med vandfri natriumsulfat og destilleret under reduceret tryk til tilvejebringelse af et orange-

farvet olieagtigt produkt. Til produktet blev der sat 50 ml acetone til dannelse af krystaller, som blev udvundet ved filtrering under sugning til tilvejebringelse af 22,5 g N-benzyl-2-(2-ethoxy-4-hydroxymethylphenoxy) ethylamin med et smeltepunkt på 164-167°C.

Referenceeksempel 5



Efter afkøling af 200 g chlorsulfonsyre til 0-5°C blev der gradvis sat 30 g 4-methoxyacetophenon til syren under omrøring. Blandingen blev omrørt natten over ved rumtemperatur og derpå opvarmet til 50-60°C i tre timer. Efter afkøling blev reaktionsblandingen udhældt i isstykker, og derved udfældede krystaller blev extraheret med 500 ml ethylacetat. Det dannede ethylacetatlag blev vasket med vand, tørret med vandfrit magnesiumsulfat, og efter fjernelse af det vandfri magnesiumsulfat blev opløsningsmidlet afdestilleret under reduceret tryk til tilvejebringelse af 37,1 g af et bleggult fast produkt. Produktet blev opløst i 150 ml tetrahydrofuran og efter tilsætning dertil af 300 ml vandfri ammoniak under afkøling blev blandingen omrørt natten over til dannelse af krystaller, som blev udvundet ved filtrering, vasket med vand og tørret til tilvejebringelse af 25 g 5-acetyl-2-methoxybenzensulfonamid med et smeltepunkt på 207-209°C.

EKSEMPEL 1

En blanding af 3,3 g 1-methyl-3-phenylpropylamin, 50 ml ethanol og 2,5 g 3-(2-brom-1-hydroxyethyl)benzensulfonamid blev kogt under tilbagesvaling i 4 timer under omrøring. Efter afkøling af reaktionsblandingen blev ethanol afdestilleret under reduceret tryk. Resten blev opløst i 50 ml benzen, og efter frafiltrering af de udfældede krystaller blev benzenen afdestilleret under reduceret tryk. Derpå blev det viskose olieagtige stof som således opnået underkastet chromatografi på en silicagelsøjle og elueret med en blanding af chloroform og methanol 8,5:1,5 efter volumen til tilvejebringelse af 1,1 g viskost olieagtigt stof.

Det olieagtige stof blev igen underkastet chromatografi på en silicagelsøjle og elueret med en blanding af ethylacetat og methanol i forholdet 9:1 efter volumen til tilvejebringelse af 0,4 g amorft pulver af 3-[1-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)ethyl]benzensulfonamid. Produktet havde følgende fysiske og kemiske egenskaber.

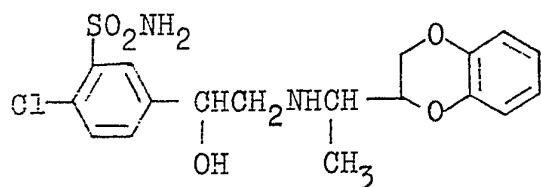
- 1) Amorf form
- 2) Elementaranalyse for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	62,04	6,94	8,04
Fundet:	62,13	6,88	8,06

- 3) NMR-spektrum (CDCl_3) ppm:

1,03 (3H, d, CHCH₃)
 4,66 (1H, m, CHOH)

EKSEMPEL 2



I 20 ml ethanol blev der opløst 2,1 g (0,012 mol) af den isomere (i_1')-af 1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamin og 1,4 g (0,006 mol) 2-chlor-5-epoxyethylbenzensulfonamid. Opløsningen blev kogt under tilbagesvaling i 3 timer under omrøring, og ethanol blev afdestilleret under reduceret tryk til tilvejebringelse af et viskost olieagtigt produkt. Produktet blev chromatograferet på en silicagel-søjle og renset under anvendelse af ethylacetat som elueringsmiddel. Derpå blev ethylacetatet afdestilleret fuldstændigt under reduceret tryk til tilvejebringelse af 1,1 g af den karamellignende isomere (i_1') af 2-chlor-5-[1-hydroxy-2-[1,4-benzodioxan-2-yl]ethylamino]ethylbenzen-sulfonamid. Produktet havde følgende fysiske og kemiske egenskaber.

- 1) Amorf form
- 2) Elementaranalyse for C₁₈H₂₁N₂O₅SCl:

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	52,36	5,13	6,78
Fundet:	52,09	5,21	6,52

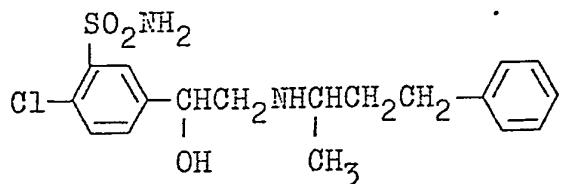
- 3) NMR-spektrum (CDCl₃) ppm:

1,12 (3H, d, CHCH₃)
 4,67 (1H, q, CHOH)

4) Massespektrum: 412 (M^+).

På tilsvarende måde som i eksempel 2 fremstilledes de efterfølgende forbindelser ifølge eksemplerne 3-7.

EKSEMPEL 3



2-Chlor-5-[1-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)-ethyl]benzenesulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

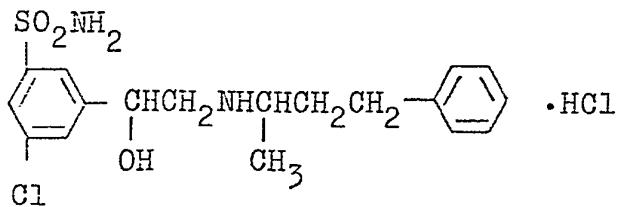
- 1) Amorf form
- 2) Anal. for ($C_{18}H_{23}N_2O_3SCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	56,46	6,05	7,32
Fundet:	56,67	6,18	7,29

(3) NMR ($CDCl_3$) ppm:
1,05 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 4,60 (1H, q, - \underline{CHOH})

(4) Massespektrum 382 (M^+)

EKSEMPEL 4



3-Chlor-5-[1-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)-ethyl]benzensulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

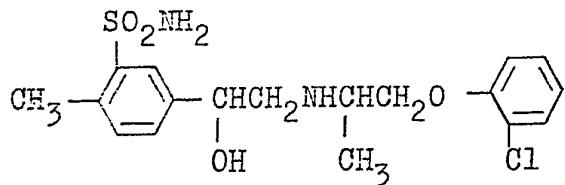
(1) Amorf form

(2) Anal. for ($C_{18}H_{23}N_2O_3SCl \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	51,55	5,77	6,68
Fundet:	51,35	5,74	6,41

(3) NMR ($CDCl_3 + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:
 $1,09$ (3H, d, $CHCH_3$), $4,72$ (1H, n, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 5



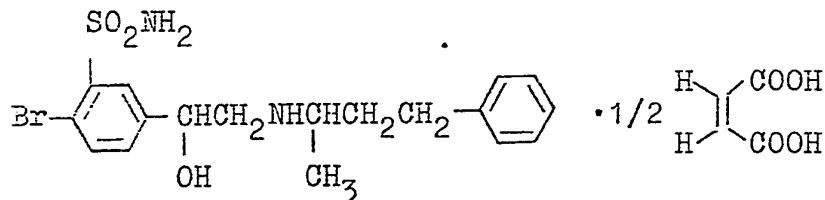
5-{1-Hydroxy-2-[2-(2-chlorophenoxy)-1-methylethylamino]-ethyl}-2-methylbenzenesulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Amorf form

(2) Anal. for ($C_{18}H_{23}N_2O_4SCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	54,20	5,81	7,02
Fundet:	54,02	5,67	6,66

(3) NMR (CDCl_3) ppm: $1,15$ (3H , d, CHCH_3), $2,60$ (3H , s, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_5$), $4,70$ (1H , m, CHOH).EKSEMPEL 6

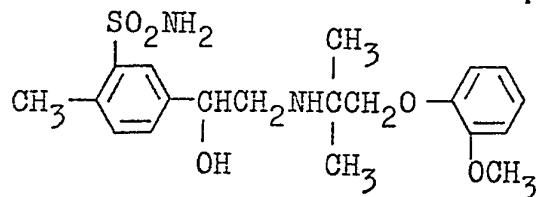
2-Bromo-5-{[1-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)-ethyl]benzen-sulfonamid}-fumarat

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Amorf form

(2) Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{BrS}$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	49,49	5,19	5,77
Fundet:	49,76	5,28	5,51

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm: $1,29$ (3H , m, CHCH_3), $5,02$ (1H , m, CHOH).EKSEMPEL 7

5-{1-Hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy-1,1-dimethylethylamino)ethyl]-2-methylbenzen-sulfonamid}

Fysiske og kemiske egenskaber

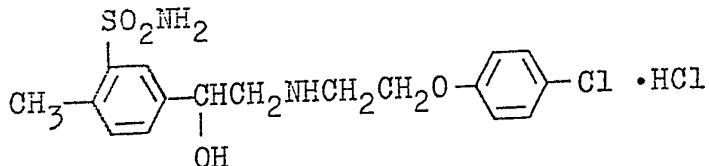
(1) smp.: $161 - 162^\circ\text{C}$

(2) Anal. ($C_{20}H_{28}N_2O_5S$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	58,80	6,91	6,86
Fundet:	58,52	7,11	6,67

(3) NMR ($CDCl_3 + d_6\text{-DMSO}$) ppm:

1,17 (6H, s, $C(CH_3)_2$), 2,64 (3H, s, $\underline{CH_3}-\text{C}_6H_4-$),
 3,79 (3H, s, OCH_3), 4,64 (1H, q, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 8

I 70 ml ethanol blev der opløst 2,53 g 2-(4-chlorphenoxy)ethylamin. Efter til opløsningen at have sat 3 g 5-epoxyethyl-2-methylbenzensulfonamid blev blandingen kogt under tilbagesvaling i 6 timer. Efter afkøling af reaktionsblandingen blev ethanol afdestilleret under reduceret tryk til tilvejebringelse af et bleggult olieagtigt produkt. Produktet blev chromatograferet på en silicagelsøjle og elueret successivt under anvendelse af en blanding af benzene og ethylacetat i volumenforholdet 1:1, ethylacetat og en blanding af ethylacetat og methanol i volumenforholdet 9:1, hvorved der blev opnået et bleggult viskøst olieagtigt produkt. Produktet blev udkrystalliseret fra en lille smule isopropylalkohol, og krystallerne blev udvundet ved filtrering under sugning og vasket med ether til opnåelse af farveløse krystaller af

5-{1-Hydroxy-2-[-2-(4-chlor phenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzen sulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber som hydrochloridet:

(1) Smp.: 169 - 172°C

(2) Anal. ($C_{17}H_{21}N_2O_4SCl \cdot HCl$)

C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet:	48,46	5,26	6,65
-----------	-------	------	------

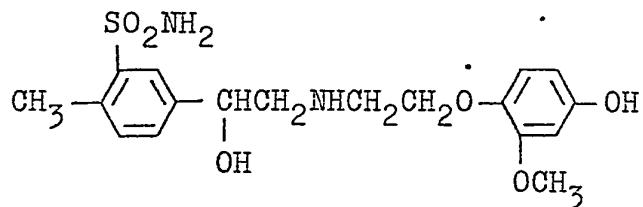
Fundet:	48,37	5,23	6,51
---------	-------	------	------

(3) NMR (d_6 -DMSO + D_2O + Na_2CO_3) ppm:

$2,64$ (3H, s, $\underline{CH_3}-\text{C}_6H_4-$), $4,80$ (1H, m, \underline{CHOH}).

På tilsvarende måde som i eksempel 8 fremstilles de efterfølgende forbindelser ifølge eksemplene 9-17.

EKSEMPEL 9



5-{1-Hydroxy-2-[-2-(4-hydroxy-2-methoxyphenoxy)ethylamino]-ethyl}-2-methylbenzen-sulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) smp.: 189 - 191°C

(2) Anal. ($C_{18}H_{24}N_2O_6S$)

C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

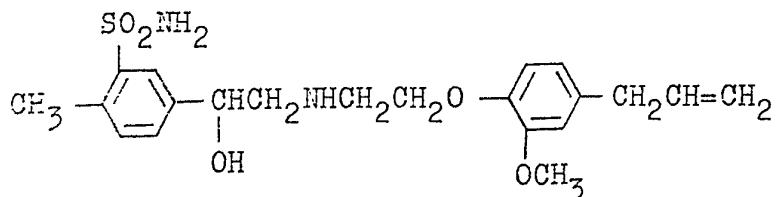
Beregnet:	54,53	6,10	7,07
-----------	-------	------	------

Fundet:	54,46	6,19	7,13
---------	-------	------	------

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

$2,58$ (3H, s, $\underline{CH_3}-\text{C}_6H_4-$), $3,68$ (3H, s, $\underline{OCH_3}$),

$4,92$ (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 10

5-[2-{2-(4-allyl-2-methoxyphenoxy)ethylamino}-1-hydroxyethyl]-2-methylbenzen-sulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

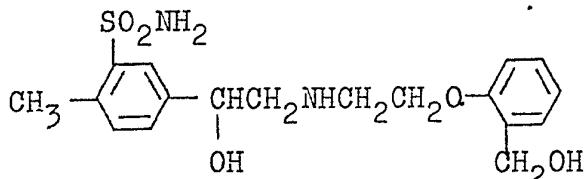
(1) smp.: 152 - 154°C

(2) Anal. (C₂₁H₂₈N₂O₅S)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	59,98	6,71	6,66
Fundet:	59,88	6,79	6,74

(3) NMR (d₆-DMSO) ppm:

2,60 (3H, s, CH₃-), 3,76 (3H, s, OCH₃),
4,76 (1H, t, CHOH).

EKSEMPEL 11

5-[1-Hydroxy-2-{2-(2-hydroxymethylphenoxy)ethylamino}]-2-methylbenzen-sulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

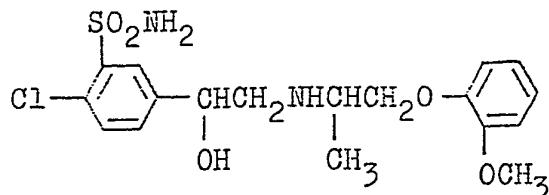
(1) smp.: 129 - 130°C

(2) Anal. (C₁₈H₂₄N₂O₅S)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	56,83	6,36	7,36
Fundet:	56,69	6,43	7,44

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

2,56 (3H, s, $\underline{\text{CH}_3}$ —), 4,03 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{O}}$),
 4,51 (2H, s, $\underline{\text{CH}_2}\text{OH}$), 4,68 (1H, t, CHOH).

EKSEMPEL 12

2-Chloro-5-{1-hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)-1-methyl-ethylamino]ethyl}benzen-sulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

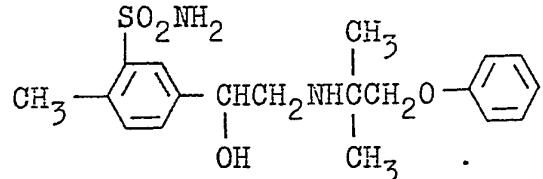
(1) smp.: 176 - 179°C

(2) Anal. ($C_{18}H_{23}ClN_2O_5S$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	52,11	5,59	6,27
Fundet:	52,19	5,66	6,09

(3) NMR (d_6 -DMSO + CDCl_3) ppm:

1,15 (3H, d, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 3,82 (3H, s, OCH_3),
 4,75 (1H, m, CHOH).

EKSEMPEL 13

2-Methyl-5-[2-(1,1-dimethyl-2-phenoxyethylamino)-1-hydroxyethyl]benzen-sulfonamid.

Fysiske og kemiske egenskaber

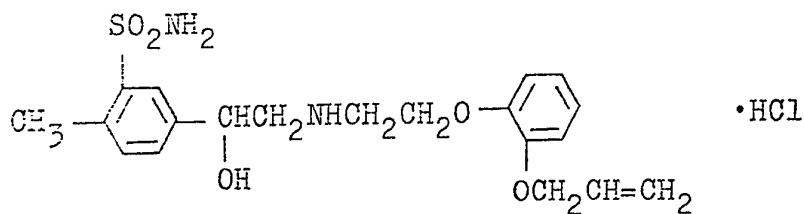
(1) smp.: 184 - 185°C

(2) Anal. ($C_{19}H_{26}N_2O_4S$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	60,30	6,92	7,40
Fundet:	60,36	7,04	7,45

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

1,12 (6H, s, $C(CH_3)_2$), 2,62 (3H, s, $CH_3-\text{C}_6H_4-$),
 3,76 (2H, s, CCH_2O), 4,68 (1H, t, $CHOH$).

EKSEMPEL 14

5-[2-{2-(2-Allyloxyphenoxy)ethylamino}-7-hydroxyethyl]-2-methylbenzen-sulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

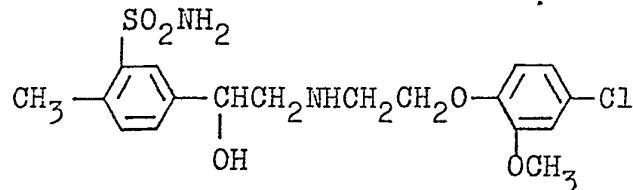
(1) smpt.: 141 - 142°C

(2) Anal. ($C_{20}H_{26}N_2O_5S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	54,23	6,14	6,32
Fundet:	53,98	6,17	6,48

(3) NMR (d_6 -DMSO + D_2O + Na_2CO_3) ppm:

2,64 (3H, s, $CH_3-\text{C}_6H_4-$), 4,78 (1H, m, $CHOH$),
 6,08 (1H, m, $OCH_2CH=CH_2$).

EKSEMPEL 15

5-{1-Hydroxy-2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamide

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) smp.: 124 - 126°C

(2) Anal. ($C_{18}H_{23}N_2O_5SCl$)

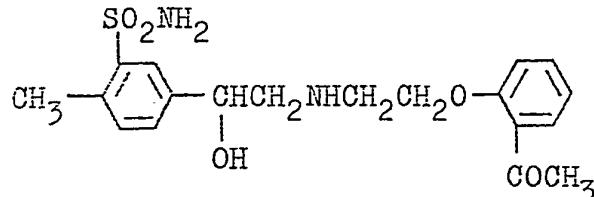
C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet:	52,11	5,59
-----------	-------	------

Fundet:	52,24	5,48
---------	-------	------

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

2,57 (3H, s, $\underline{CH_3}$ -), 3,77 (3H, s, OCH_3),
4,63 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 16

5-{2-[(2-Acetylphenoxy)ethylamino]ethyl}-1-hydroxyethyl-2-methylbenzenesulfonamide:

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) smp.: 104 - 106°C

(2) Anal. ($C_{19}H_{24}N_2O_5S$)

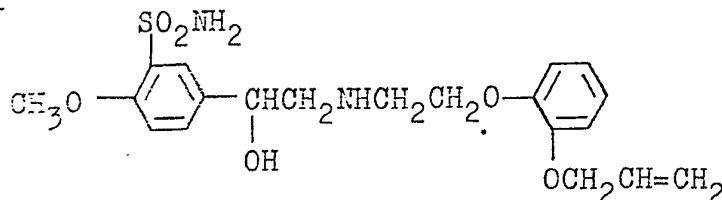
C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet:	58,15	6,16
-----------	-------	------

Fundet:	57,99	6,07
---------	-------	------

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

2,48 (6H, s, $\underline{CH_3}$ - + $COCH_3$),
4,66 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 17

5-{1-Hydroxy-2-[(2-allyloxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methoxybenzen-sulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

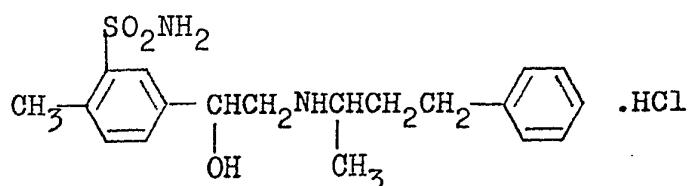
(1) smp.: 156 - 158°C

(2) Anal. ($C_{20}H_{26}N_2O_6S$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	56,86	6,20	6,63
Fundet:	56,55	6,24	6,67

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

2,72 (2H, d, $\underline{CHCH_2N}$), 2,92 (2H, t, $\underline{NCH_2CH_2}$),
 3,90 (3H, s, $\underline{OCH_3}$), 4,03 (2H, t, $\underline{CH_2CH_2O}$),
 4,40 - 4,80 (3H, $\underline{CH_2CH=CH_2}$ + \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 18

- 1). En blanding af 12 g (0,05 mol) N-benzyl-1-methyl-3-phenylpropylamin, 50 ml methylethylketon og 6,8 g (0,023 mol) 5-bromacetyl-2-methylbenzensulfonamid blev kogt under tilbagesvaling i 4 timer under omrøring. Efter afkøling af reaktionsblandingen blev ethylketon afdestilleret under reduceret tryk, og den dannede rest blev opløst i benzen. Derpå blev der sat ether til opløsningen, og efter fjernelse af hydrobromidet af aminen som udfældet blev opløsningsmidlet

afdestilleret under reduceret tryk til tilvejebringelse af et viskost olieagtigt produkt.

2). Produktet blev opløst i 50 ml ethanol, og efter til-sætning til opløsningen af et overskud af natriumbor-hydrid blev blandingen omrørt i 2 timer ved rumtemperatur efterfulgt af afdestillering af ethanol under reduceret tryk. Resten blev opløst i ethylacetat, og det opnåede ethylacetatlag blev vasket med vand, tørret over vandfri natriumsulfat og koncentreret under reduceret tryk til tilvejebringelse af ca. 9 g af et bleggult viskost olieagtigt produkt. Produktet blev underkastet chromatografi på en silicagelsøjle under eluering med benzen og derpå en blanding af benzen og ethylacetat i volumenforholdet 10:1 til tilvejebringelse af 6,9 g 5-[1-hydroxy-2-(N-benzyl-1-methyl-3-phenylpropylamino)ethyl]-2-methylbenzensulfonamid som et farveløst viskost olieagtigt produkt.

3). I 50 ml methanol blev der opløst 2,8 g af det i det foregående opnåede produkt. Efter tilsætning dertil af 1 g 10%'s palladium-på-kul blev produktet underkastet en katalytisk reduktion ved normal temperatur og normalt tryk. Efter absorbering af den teoretiske mængde hydrogen blev katalysatoren frafiltreret, og filtratet blev derpå destilleret under reduceret tryk til tilvejebringelse af et farveløst viskost olieagtigt produkt. Produktet blev behandlet med ethanolisk hydrochlorid, hvorved der opnåedes 2,34 g af et farveløst amorft fast stof (hydrochlorid). Produktet blev omksystalliseret fra isopropanol til tilvejebringelse af 1,8 g farveløse krystaller af 5-[1-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)ethyl]-2-methylbenzensulfonamidhydrochlorid. Produktet havde følgende fysiske og kemiske egenskaber.

- 1) Smp.: 169-172,5° C
- 2) Elementaranalyse for $C_{19}H_{26}N_2O_3S \cdot HCl$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	57,20	6,82	7,02
Fundet:	57,11	6,82	6,70

3) NMR-spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{CO}_3$) ppm:

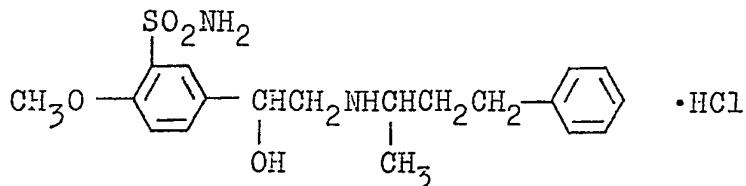
1,04 (3H, d, CHCH_3)

2,6 (3H, s, CH_3- 

4,64 (1H, q, CHOH)

EKSEMPEL 19-61

Ved at gå frem efter den i eksempel 18 angivne procedure fremstilles følgende forbindelser.

EKSEMPEL 19

5-[(1-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)ethyl]7-2-methoxybenzen-sulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Smp.: 185 - 188°C

(2) Anal. ($C_{19}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$)

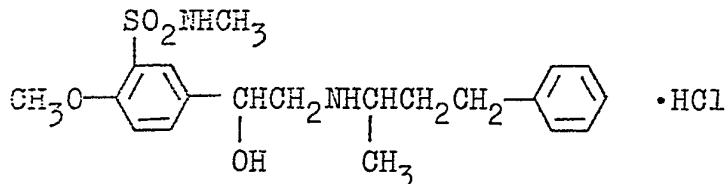
	C(%)	H(%)	N(%)
--	------	------	------

Beregnet:	55,00	6,56	6,75
-----------	-------	------	------

Funnet:	54,15	6,56	6,58
---------	-------	------	------

(3) NMR ($CDCl_3 + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

1,03 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 3,90 (3H, s, OCH_3),
4,55 (1H, q, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 20

5-[(1-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)ethyl]7-2-methoxy-N-methylbenzen-sulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Smp.: 162 - 164°C

(2) Anal. ($C_{20}H_{28}N_2O_4S \cdot HCl$)

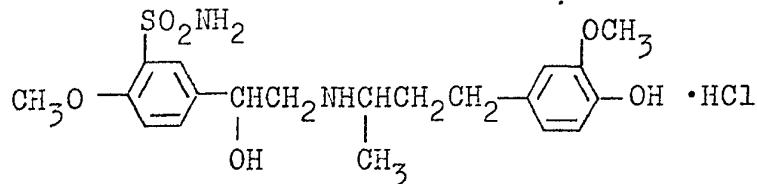
	C(%)	H(%)	N(%)
--	------	------	------

Beregnet:	56,00	6,81	6,53
-----------	-------	------	------

Funnet:	56,65	6,87	6,38
---------	-------	------	------

(3) NMR ($CDCl_3 + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

1,08 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 2,54 (3H, s, $\underline{NHCH_3}$),
3,94 (3H, s, OCH_3), 4,62 (1H, q, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 21

5-{1-Hydroxy-2-[-]3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-methylpropylamino7ethyl}-2-methoxybenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

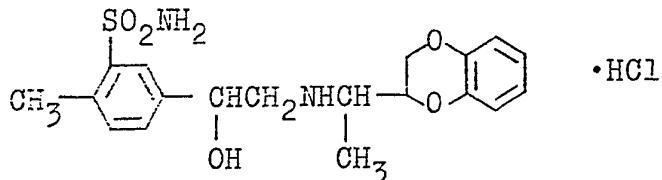
(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{20}H_{28}N_2O_6S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	52,11	6,34	6,08
Fundet:	52,01	6,28	5,98

(3) NMR (D_2O) ppm:

1,41 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 3,83 (3H, s, OCH_3),
3,97 (3H, s, OCH_3), 5,21 (1H, m, \underline{CHOH})

EKSEMPEL 22

5-{1-Hydroxy-2-[-]1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino7ethyl}-2-methylbenzenesulfonamidhydrochlorid (i_{1'}). (Denne forbindelse blev fremstillet under anvendelse af én (i_{1'}) af de to isomere (i_{1'}, i_{2'}) af N-benzyl-1-methyl-3-phenylpropylamin.)

Fysiske og kemiske egenskaber

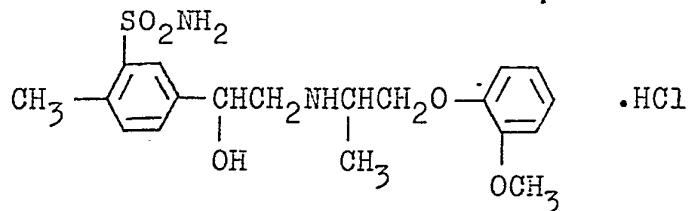
(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{19}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	53,20	5,88	6,53
Fundet:	53,31	5,76	6,44

(3) NMR ($CDCl_3 + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

1,14 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 2,6 (3H, s, $\underline{CH_3 - \text{Cyclohexyl}}$),
4,68 (1H, q, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 23

5-{1-Hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)-1-methylethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamidhydrochlorid

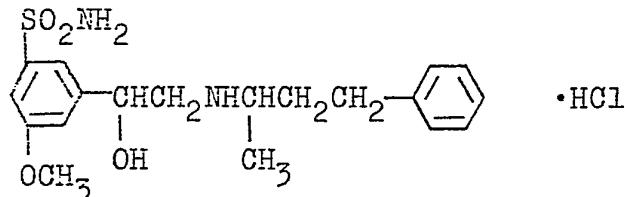
Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{19}H_{26}N_2O_5S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	52,95	6,32	6,50
Fundet:	52,51	6,49	6,45

(3) NMR (d_6 -DMSO + CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:
 1,2 (3H, d, CHCH₃), 2,64 (3H, s, CH₃-C₆H₄),
 3,8 (3H, s, OCH₃), 4,75 (1H, m, CHOH).

EKSEMPEL 24

3-{1-Hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)ethyl}-5-methoxybenzen-sulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

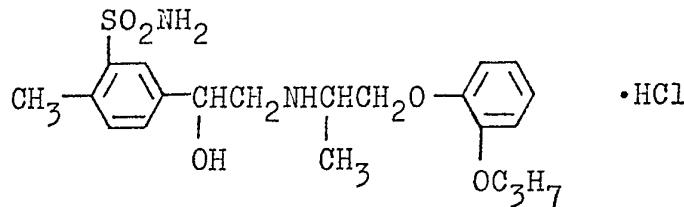
(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{19}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	55,00	6,56	6,75
Fundet:	54,97	6,60	6,59

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

1,34 (3H, d, CHCH₃), 3,85 (3H, s, OCH₃),
 5,16 (1H, m, CHOH).

EKSEMPEL 25.

5-[1-Hydroxy-2-(2-propoxyphenoxy)-1-methylethylamino]ethyl-2-methylbenzen-sulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{21}H_{30}N_2O_5S \cdot HCl$)

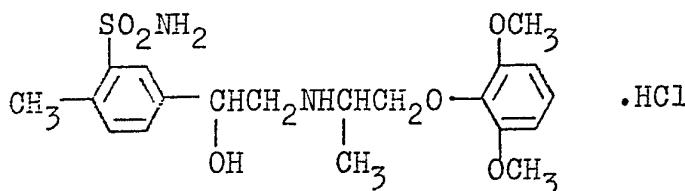
C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet:	54,95	6,81
-----------	-------	------

Fundet:	54,76	6,91
---------	-------	------

(3) NMR ($CDCl_3 + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

0,96 (3H, t, $OCH_2CH_2CH_3$), 1,12 (3H, d, $CHCH_3$),
2,56 (3H, s, CH_3 — C_6H_4), 4,70 (1H, m, $CHOH$).

EKSEMPEL 26.

5-[1-Hydroxy-2-(2,6-dimethoxyphenoxy)-1-methylethylamino]ethyl-2-methylbenzen-sulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{20}H_{28}N_2O_6S \cdot HCl$)

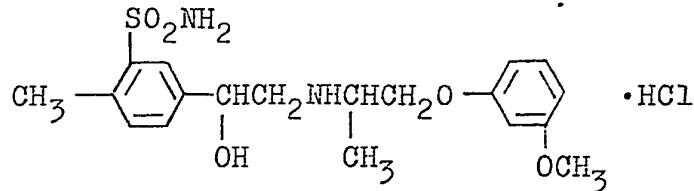
C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet:	52,11	6,34
-----------	-------	------

Fundet:	51,89	6,54
---------	-------	------

(3) NMR ($d_6-DMSO + CDCl_3 + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

1,12 (3H, d, $CHCH_3$), 2,64 (3H, s, CH_3 — C_6H_4),
3,80 (6H, s, OCH_3), 4,72 (1H, m, $CHOH$).

EKSEMPEL 27

5-{1-Hydroxy-2-[2-(3-methoxyphenoxy)-1-methylethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

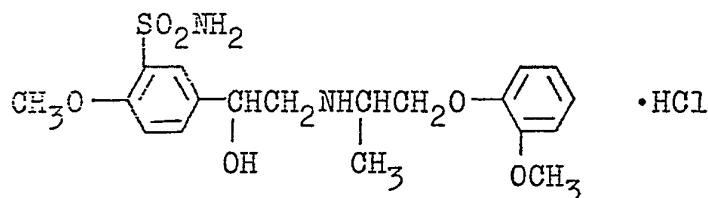
(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{19}H_{26}N_2O_5S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	52,95	6,32	6,50
Fundet:	52,73	6,23	6,40

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

1,36 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 2,61 (3H, s, $\underline{CH_3-\text{phenyl}}$),
3,76 (3H, s, $\underline{OCH_3}$), 5,08 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 28

5-{1-Hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)-1-methylethylamino]ethyl}-2-methoxybenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

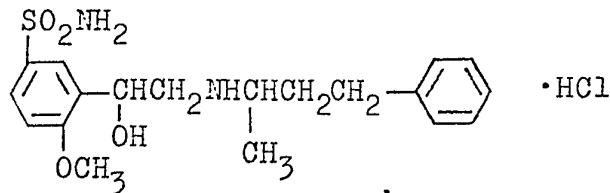
(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{19}H_{26}N_2O_6S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	51,06	6,09	6,27
Fundet:	50,81	6,02	6,25

(3) NMR ($CDCl_3 + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

1,12 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 3,75 (3H, s, $\underline{OCH_3}$),
3,87 (3H, s, $\underline{OCH_3}$), 4,62 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 29

3-[1-Hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)ethyl]4-methoxybenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

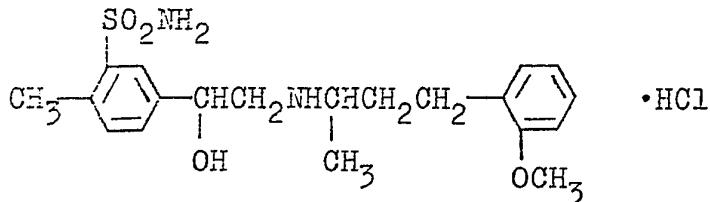
(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{19}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	55,00	6,56	6,75
Fundet:	54,61	6,57	6,54

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

1,33 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 3,88 (3H, s, OCH_3),
5,25 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 30

5-[1-Hydroxy-2-{3-(2-methoxyphenyl)-1-methylpropylamino}ethyl]-2-methoxybenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

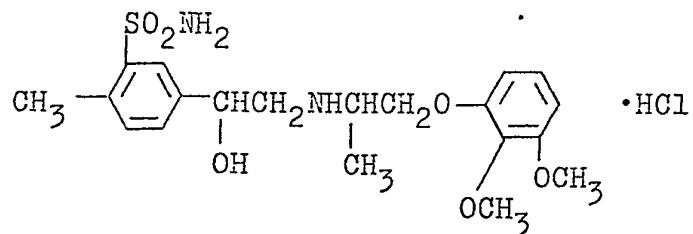
(1) Smp.: 164 - 165°C

(2) Anal. ($C_{20}H_{28}N_2O_4S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	56,00	6,81	6,53
Fundet:	55,83	6,90	6,66

(3) NMR ($CDCl_3 + d_6$ -DMSO + $D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

1,10 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 2,65 (3H, s, $\underline{CH_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - }$),
4,70 (1H, q, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 31

5-{1-Hydroxy-2-[2-(2,3-dimethoxyphenoxy)-1-methylethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{20}H_{28}N_2O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$)

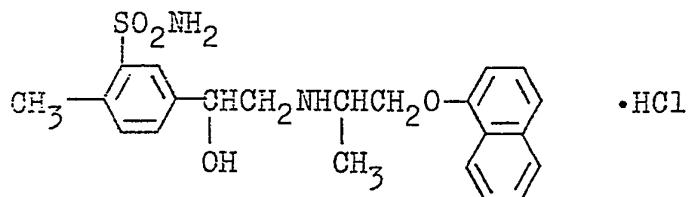
C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet: 50,15 6,52 5,85

Fundet: 49,74 6,18 5,26

(3) NMR (d_6 -DMSO + CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

1,18 (3H, d, CHCH₃), 2,65 (3H, s, CH₃-, 3,94 (3H, s, OCH₃), 4,78 (1H, t, CHOH).

EKSEMPEL 32

5-{1-Hydroxy-2-[1-methyl-2-(alpha-naphthoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$)

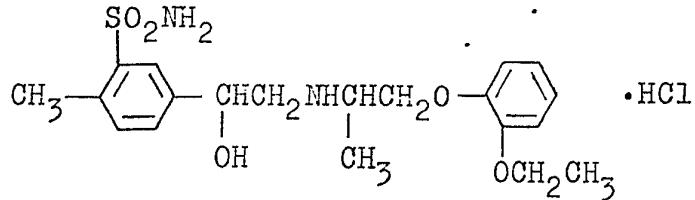
C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet: 58,59 6,04 6,21

Fundet: 57,99 6,31 6,08

(3) NMR (d_6 -DMSO + CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

1,28 (3H, d, CHCH₃), 2,64 (3H, s, CH₃-, 4,76 (1H, m, CHOH).

EKSEMPEL 33

5-[1-Hydroxy-2-(2-ethoxyphenoxy)-1-methylethylamino]benzenesulfonamidehydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

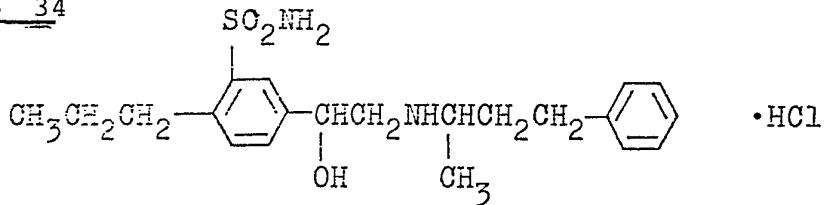
(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	53,99	6,57	6,30
Funnet:	53,67	6,77	6,39

(3) NMR ($CDCl_3 + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

1,07 - 1,15 (3H, d, $CHCH_3$), 1,34 (3H, t, CH_3CH_2O),
 2,56 (3H, s, $CH_3-\text{phenyl}$), 4,02 (2H, q, CH_3CH_2O),
 4,70 (1H, m, $CHOH$).

EKSEMPEL 34

5-[1-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)ethyl]benzenesulfonamidehydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

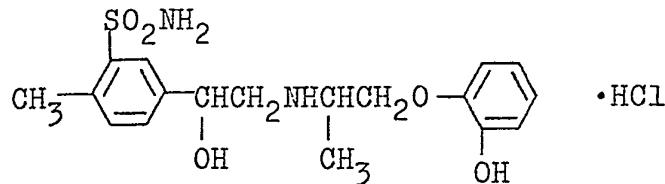
(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{21}H_{30}N_2O_3S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	59,07	7,32	6,56
Funnet:	58,79	7,21	6,35

(3) NMR ($d_6-DMSO + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

1,0 (3H, t, $CH_2CH_2CH_3$), 1,08 (3H, d, $CHCH_3$),
 4,76 (1H, m, $CHOH$).

EKSEMPEL 35

5-[1-Hydroxy-2-[(2-hydroxyphenoxy)-1-methylethylamino]ethyl]-2-methylbenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

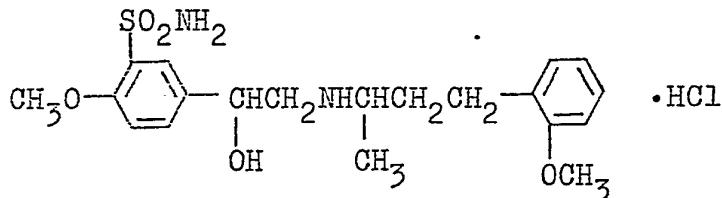
(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{18}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	51,86	6,04	6,72
Fundet:	51,92	6,14	6,66

(3) NMR (d_6 -DMSO + D_2O + Na_2CO_3) ppm:

1,12 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 2,65 (3H, s, $\underline{CH_3}-\underline{\text{phenyl}}$),
4,34 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 36

5-[1-Hydroxy-2-[(3-(2-methoxyphenyl)-1-methylpropylamino)ethyl]-2-methoxybenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

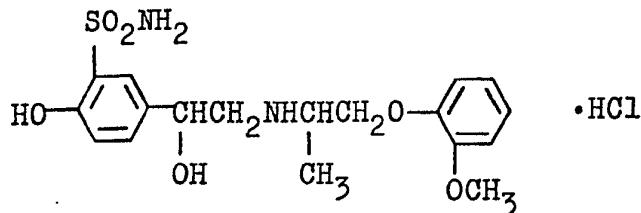
(1) Smp.: 180 - 185°C

(2) Anal. ($C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	53,98	6,57	6,30
Fundet:	54,02	6,62	6,27

(3) NMR ($CDCl_3$ + D_2O + Na_2CO_3) ppm:

1,09 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 4,57 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 37

2-Hydroxy-5-{1-hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)-1-methyl-
ethylamino]ethyl}benzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

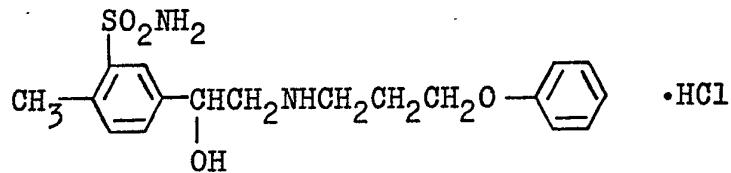
(1) Smp.: 194 - 196°C

(2) Anal. ($C_{18}H_{24}N_2O_6S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Beregnet:	49,92	5,82	6,47	7,41
Fundet:	49,94	5,91	6,27	7,15

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

1,38 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 3,63 (3H, s, $\underline{OCH_3}$),
5,00 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 38

5-{1-Hydroxy-2-(3-phenoxypropylamino)ethyl}-2-methyl-
benzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

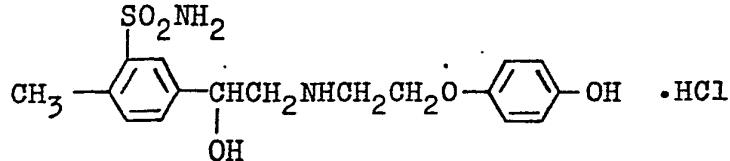
(1) Smp.: 149 - 151°C

(2) Anal. ($C_{18}H_{24}N_2O_4S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	53,93	6,29	6,99
Fundet:	53,69	6,31	6,53

(3) NMR ($CDCl_3 + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

1,84 (2H, m, $\underline{CH_2CH_2CH_2}$), 2,56 (3H, s, $\underline{CH_3-\text{phenyl}}$),
3,90 (2H, t, $\underline{CH_2CH_2O}$), 4,71 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 39

5-{1-Hydroxy-2-[2-(4-hydroxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzensulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

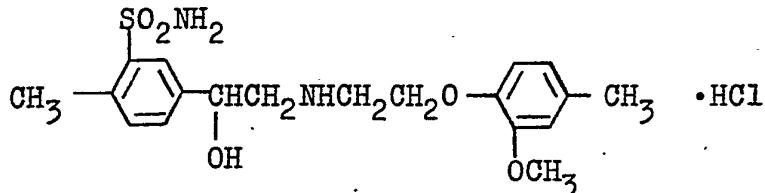
(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{17}H_{22}N_2O_5S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	50,68	5,75	6,95
Fundet:	50,32	5,89	6,78

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

2,65 (3H, s, $\underline{CH_3-C_6H_4}$), 5,17 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 40

5-{1-Hydroxy-2-[2-(2-methoxy-4-methylphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzensulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

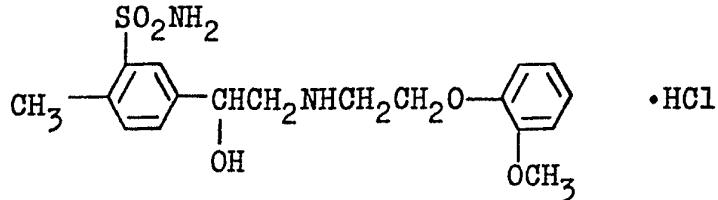
(1) Smp.: 198 - 200°C

(2) Anal. ($C_{19}H_{26}N_2O_5S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	52,96	6,31	6,50
Fundet:	52,61	6,36	6,56

(3) NMR (d_6 -DMSO + $CDCl_3$ + D_2O + Na_2CO_3) ppm:

2,26 and 2,6 (3H + 3H, s, $\underline{CH_3-C_6H_3(OCH_3)}$ x 2),
3,78 (3H, s, OCH_3), 4,76 (1H, t, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 41

5-{1-Hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

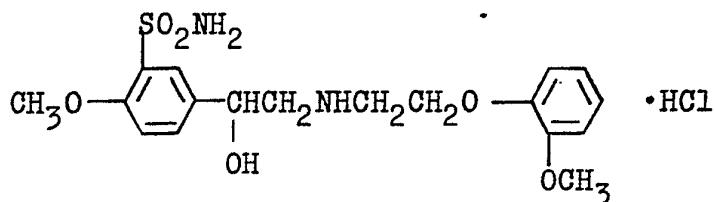
(1) Smp.: 166 - 169°C

(2) Anal. ($C_{18}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	50,76	6,15	6,58
Fundet:	51,02	6,22	6,33

(3) NMR ($CDCl_3 + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

2,68 (3H, s, $\underline{CH_3}-\underline{\text{phenyl}}$), 3,84 (3H, s, OCH_3),
4,12 (2H, t, $NHCH_2\underline{CH_2O}$), 4,83 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 42

5-{1-Hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methoxybenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

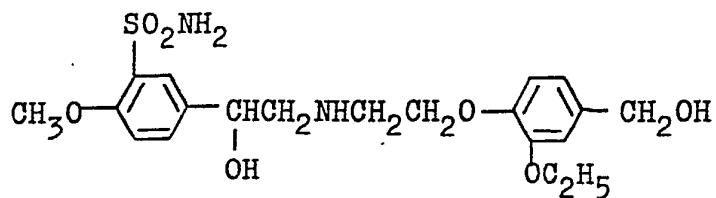
(1) Smp.: 179 - 180°C

(2) Anal. ($C_{18}H_{24}N_2O_6S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	49,94	5,82	6,47
Fundet:	49,62	5,85	6,54

(3) NMR (d_6-DMSO) ppm:

3,72 and 3,93 (3H + 3H, s, $\underline{CH_3O}-\underline{\text{phenyl}}$ or $O-\underline{\text{phenyl}}$),
5,10 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 43

5-[1-Hydroxy-2-[(2-ethoxy-4-hydroxymethylphenoxy)ethylamino]ethyl]-2-methoxybenzenesulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

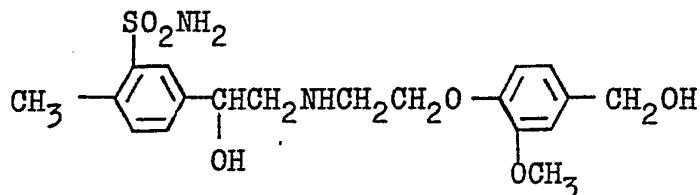
(1) Smp.: 175 - 178°C

(2) Anal. (C₂₀H₂₈N₂O₇S)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	54,53	6,41	6,36
Fundet:	54,43	6,37	6,31

(3) NMR (d₆-DMSO) ppm:

1,21 (3H, t, CH₃CH₂O), 3,94 (3H, s, OCH₃),
4,48 (2H, s, -CH₂OH), 5,06 (1H, m, CHOH).

EKSEMPEL 44

5-[1-Hydroxy-2-[(2-(4-hydroxymethyl-2-methoxyphenoxy)ethylamino]ethyl]-2-methylbenzenesulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

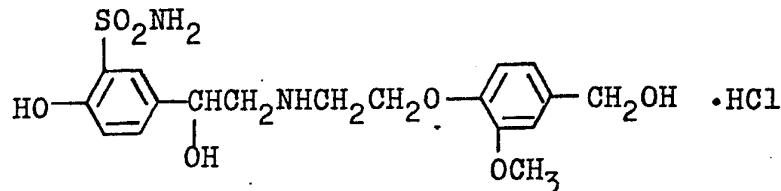
(1) Smp.: 137 - 139°C

(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₆S)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	55,60	6,38	6,82
Fundet:	55,56	6,56	6,76

(3) NMR (d₆-DMSO) ppm:

2,56 (3H, s, CH₃-) , 2,75 (2H, d, CHCH₂N),
2,92 (2H, t, NCH₂CH₂), 3,73 (3H, s, OCH₃),
4,00 (2H, t, CH₂CH₂O), 4,40 (2H, s, -CH₂OH),
4,70 (1H, t, CHOH).

EKSEMPEL 45

2-Hydroxy-5-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxymethyl-2-methoxyphenoxy)ethylamino]ethyl}benzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

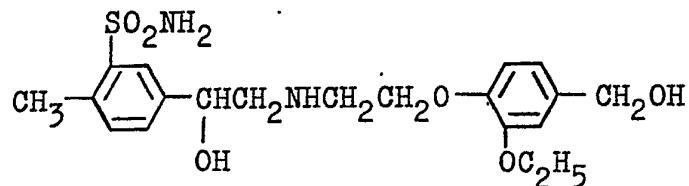
(1) Smp.: 161 - 162.5°C

(2) Anal. ($C_{18}H_{24}N_2O_7S \cdot HCl \cdot H_2O$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	46,30	5,83	6,00
Fundet:	46,38	5,73	5,66

(3) NMR (d_6 -DMSO + D_2O) ppm:

2,92 (2H, d, $\underline{CHCH_2N}$), 3,10 (2H, t, $\underline{NCH_2CH_2}$),
3,70 (3H, s, $\underline{OCH_3}$), 4,10 (2H, t, $\underline{CH_2CH_2O}$),
4,42 (2H, s, $\underline{\text{C}_6H_4-CH_2OH}$), 4,72 (1H, t, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 46

5-{1-Hydroxy-2-[2-(2-ethoxy-4-hydroxymethylphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

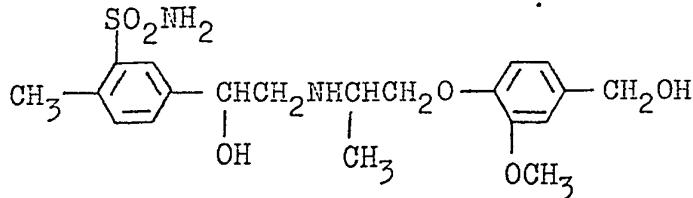
(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{20}H_{28}N_2O_6S$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	56,59	6,65	6,60
Fundet:	56,48	6,71	6,49

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

1,21 (3H, t, $\underline{CH_3CH_2O}$), 2,61 (3H, s, $\underline{CH_3-\text{C}_6H_4-}$),
4,42 (2H, s, $\underline{\text{C}_6H_4-CH_2OH}$), 5,03 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 47

5-[1-Hydroxy-2-{2-(4-hydroxymethyl-2-methoxyphenoxy)-1-methylethylamino}ethyl]-2-methylbenzenesulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{20}H_{28}N_2S$)

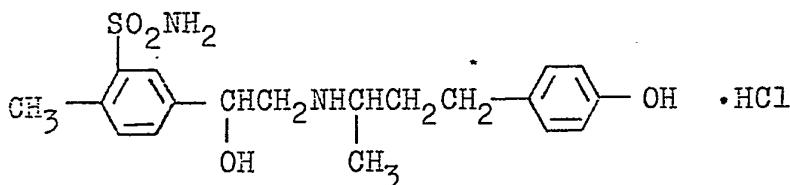
C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet:	56,59	6,65	6,60
-----------	-------	------	------

Funnet:	56,79	6,50	6,46
---------	-------	------	------

(3) NMR (d_6 -DMSO + D_2O) ppm:

1,00 - 1,16 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 2,57 (3H, s, $\underline{CH_3}-\text{phenyl}$),
3,72 (3H, s, OCH_3), 4,45 (2H, s, $\text{phenyl}-\underline{CH_2OH}$),
4,72 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 48

5-[1-Hydroxy-2-{3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino}ethyl]-2-methylbenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{19}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$)

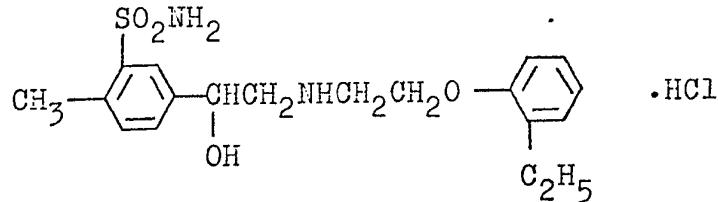
C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet:	55,00	6,56	6,75
-----------	-------	------	------

Funnet:	55,19	6,47	6,55
---------	-------	------	------

(3) NMR (d_6 -DMSO + D_2O + Na_2CO_3) ppm:

1,10 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 2,61 (3H, s, $\underline{CH_3}-\text{phenyl}$),
4,66 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 49

5-{1-Hydroxy-2-[2-(2-ethylphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Smp.: 153 - 155°C

(2) Anal. ($C_{19}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$)

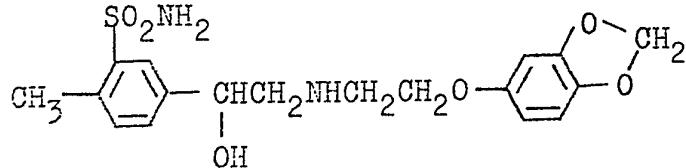
	C(%)	H(%)	N(%)
--	------	------	------

Beregnet:	55,00	6,56	6,75
-----------	-------	------	------

Fundet:	54,91	6,48	6,70
---------	-------	------	------

(3) NMR (d_6 -DMSO + D_2O + Na_2CO_3) ppm:

1,12 (3H, t,) , 2,59 (3H, s,) ,
4,72 (1H, t, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 50

5-{1-Hydroxy-2-[2-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Smp.: 131 - 133°C

(2) Anal. ($C_{18}H_{22}N_2O_6S$)

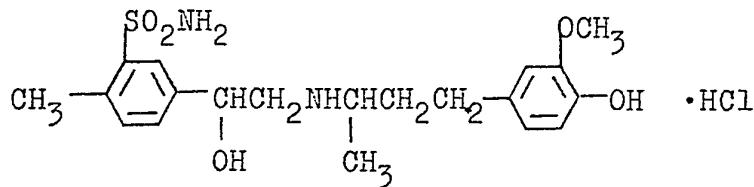
	C(%)	H(%)	N(%)
--	------	------	------

Beregnet:	54,81	5,62	7,10
-----------	-------	------	------

Fundet:	54,74	5,58	7,26
---------	-------	------	------

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

2,58 (3H, s,) , 4,68 (1H, t, \underline{CHOH}) ,
5,94 (2H, s) .

EKSEMPEL 51

5-{1-Hydroxy-2-[3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-methylpropylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$)

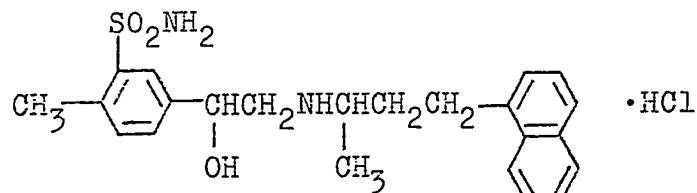
C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet: 53,98 6,57 6,30

Funget: 53,57 6,72 6,15

(3) NMR ($CDCl_3 + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

1,00 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 2,60 (3H, s, $\underline{CH_3 - \text{phenyl}}$),
3,80 (3H, s, OCH_3), 4,58 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 52

5-{1-Hydroxy-2-[1-methyl-3-(1-naphthyl)propylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{23}H_{28}N_2O_3S \cdot HCl$)

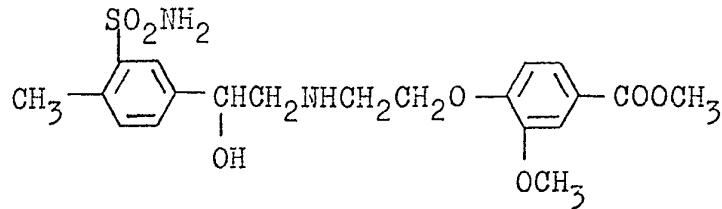
C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet: 61,52 6,51 6,24

Funget: 61,48 6,62 6,21

(3) NMR ($d_6\text{-DMSO} + CDCl_3 + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

1,15 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 2,62 (3H, s, $\underline{CH_3 - \text{naphyl}}$),
4,70 (1H, m, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 53

5-{2-[2-(2-methoxy-4-methoxycarbonylphenoxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl}-2-methylbenzenesulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

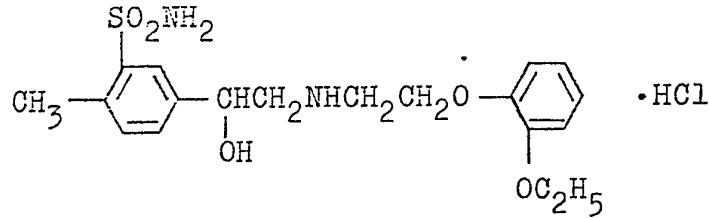
(1) Smp.: 142 - 144°C

(2) Anal. (C₂₀H₂₆N₂O₇S)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	54,78	5,98	6,39
Fundet:	54,91	5,92	6,27

(3) NMR (CDCl₃) ppm:

2,64 (3H, s, CH₃-2CH₂),
3,88 (6H, s, COOCH₃ + OCH₃), 4,17 (2H, t, CH₂CH₂O),
4,76 (1H, t, CHOH).

EKSEMPEL 54

5-{1-Hydroxy-2-[2-(2-ethoxyphenoxy)ethylamino]-2-methylbenzenesulfonamid} hydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

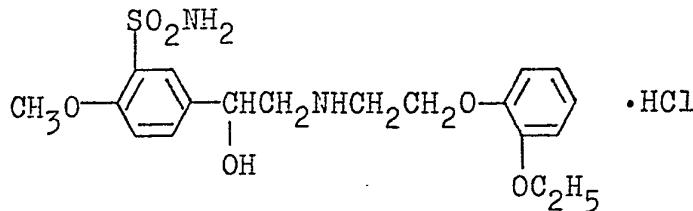
(1) Smp.: 155 - 157°C

(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₅S·HCl)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	52,96	6,31	6,50
Fundet:	52,67	6,38	6,37

(3) NMR (¹³C-DMSO) ppm:

1,15 (3H, t, CH₃CH₂O), 2,60 (3H, s, CH₃-3,96 (2H, q, CH₃CH₂O), 5,12 (1H, t, CHOH).

EKSEMPEL 55

5-{1-Hydroxy-2-[2-(2-ethoxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methoxybenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

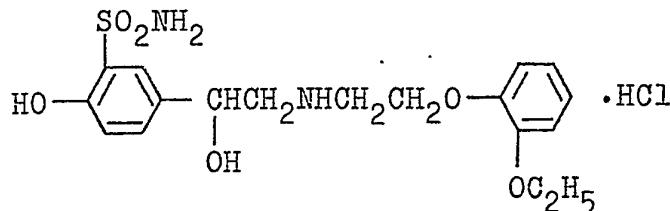
(1) Smp.: 183 - 184.5°C

(2) Anal. ($C_{19}H_{26}N_2O_6S \cdot HCl$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	51,06	6,09	6,27
Fundet:	50,70	6,14	6,05

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

1,16 (3H, t, $\underline{CH_3CH_2O}$), 3,80 - 4,10 (5H, $OCH_3 + CH_3\underline{CH_2O}$),
5,12 (1H, t, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 56

2-Hydroxy-5-{1-hydroxy-2-[2-(2-ethoxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methoxybenzenesulfonamidhydrochlorid

Fysiske og kemiske egenskaber

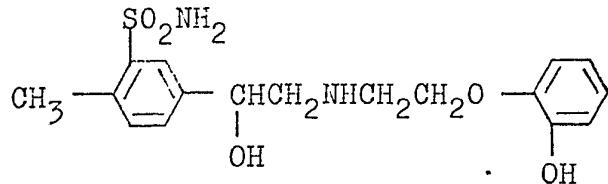
(1) Smp.: 199 - 200.5°C

(2) Anal. ($C_{18}H_{24}N_2O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	47,94	6,04	6,21
Fundet:	47,94	5,75	6,21

(3) NMR (d_6 -DMSO) ppm:

1,10 (3H, t, $\underline{CH_3CH_2O}$), 3,96 (2H, q, $CH_3\underline{CH_2O}$),
5,00 (1H, t, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 57

5-{1-Hydroxy-2-[2-(2-hydroxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Smp.: 102 ~ 104°C

(2) Anal. ($C_{17}H_{22}N_2O_5S$)

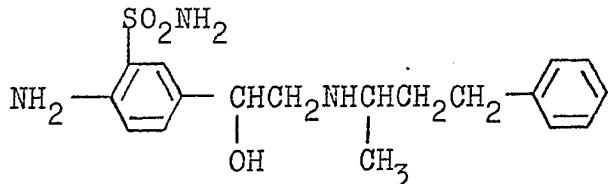
	C(%)	H(%)	N(%)
--	------	------	------

Beregnet:	55,72	6,05	7,64
-----------	-------	------	------

Fundet:	55,61	6,21	7,59
---------	-------	------	------

(3) NMR ($CDCl_3$) ppm:

2,59 (3H, s, $\underline{CH_3}$ - $\underline{\text{phenyl}}$), 2,90 (2H, t, $CH_2\underline{CH_2}N$),
4,02 (2H, t, $CH_2\underline{CH_2}O$), 4,79 (1H, t, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 58

2-Amino-5-{1-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)ethyl}benzenesulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

(1) Amorf form

(2) Anal. ($C_{18}H_{25}N_3O_3S$)

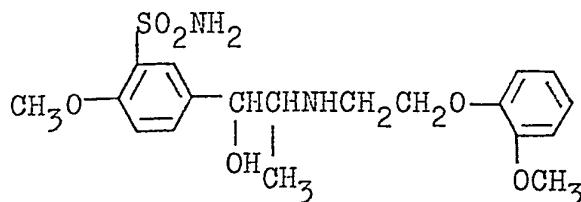
C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet:	59,48	6,93	11,56
-----------	-------	------	-------

Fundet:	59,69	7,02	11,48
---------	-------	------	-------

(3) NMR ($CDCl_3$) ppm:

1,11 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$), 4,59 (1H, t, \underline{CHOH}).

EKSEMPEL 59

5-[1-Hydroxy-2-[(2-methoxyphenoxy)ethylamino]propyl]-2-methoxybenzenesulfonamide

Fysiske og kemiske egenskaber

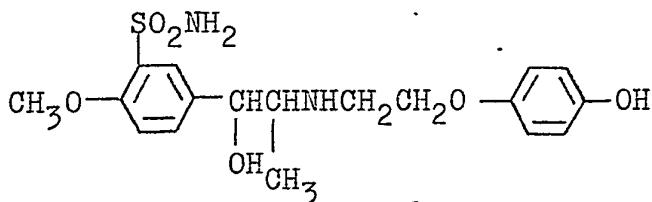
(1) Smp.: 151 - 153°C

(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₆S)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	55,60	6,38	6,82
Fundet:	55,25	6,38	6,66

(3) NMR (d₆-DMSO) ppm:

0,79 (3H, d, CHCH₃),
3,76 and 3,90 (3H+3H, s, CH₃O-C₆H₄-O-C₆H₄-OCH₃),
4,30 (1H, d, CHOH).

EKSEMPEL 60

5-[1-Hydroxy-2-[(4-hydroxyphenoxy)ethylamino]propyl]-2-methoxybenzenesulfonamide

Fysiske og kemiske egenskaber

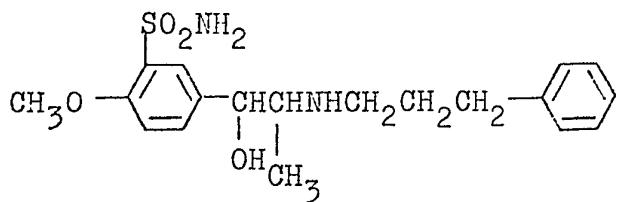
(1) Smp.: 166 - 168°C

(2) Anal. (C₁₈H₂₄N₂O₆S)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	54,53	6,10	7,07
Fundet:	54,31	6,16	6,94

(3) NMR (d₆-DMSO) ppm:

0,76 (3H, d, CHCH₃), 4,26 (1H, d, CHOH).

EKSEMPEL 61

5-{1-hydroxy-2-(3-phenylpropylamino)propyl}-2-methoxybenzenesulfonamid

Fysiske og kemiske egenskaber

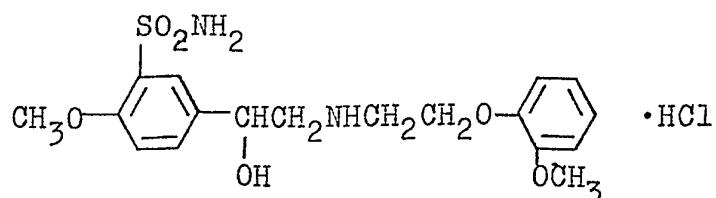
(1) Smp.: 130 - 132°C

(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₄S)

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	60,30	6,92	7,40
Fundet:	60,16	6,96	7,15

(3) NMR (d₆-DMSO) ppm:

0,73 (3H, d, CHCH₃), 3,88 (3H, s, OCH₃),
4,26 (1H, d, CHOH).

EKSEMPEL 62

I en autoklav blev der anbragt 10 g 5-{N-benzyl-N-[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]aminoacetyl}-2-methoxybenzenesulfonamid, 100 ml methanol, 1,85 ml koncentreret saltsyre og 1 g 10 %'s palladium-på-kul, og blandingen blev omrørt i 6 timer ved rumtemperatur under hydrogentryk. Derpå blev palladium-på-kul frafiltreret, en lille smule koncentreret saltsyre blev sat til filtratet, og opløsningsmidlet blev afdestilleret under reduceret tryk, hvorpå der blev sat 50 ml ethanol til den således opnåede rest til dannelsen af krystaller, som blev udvundet ved filtrering under sugning og tørret til tilvejebringelse af 8,28 g af de farveløse krystaller af 5-{1-hydroxy-

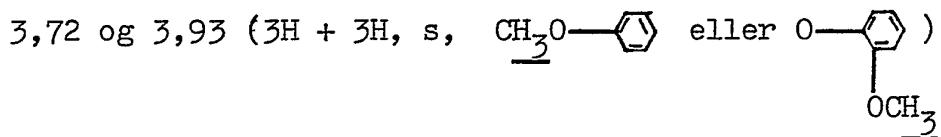
2-[2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methoxybenzen-sulfonamidhydrochlorid. Produktet blev derpå omkristalliseret fra ethanol. Produktet havde følgende fysiske og kemiske egenskaber.

1) Smp.: 179-181° C.

2) Elementaranalyse for $C_{18}H_{24}N_2O_6S \cdot HCl$:

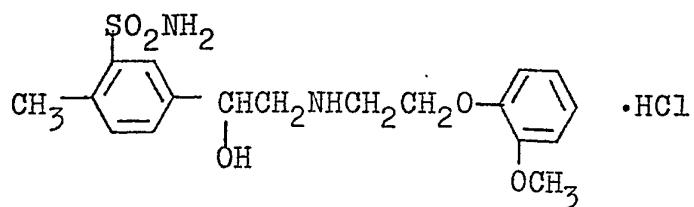
	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	49,94	5,82	6,47
Fundet:	49,85	5,79	6,43

3) NMR-spektrum (d_6 -DMSO) ppm:



5,10 (1H, m, CHOH)

EKSEMPEL 63



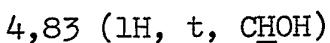
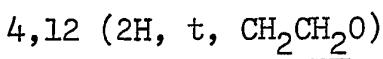
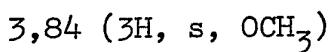
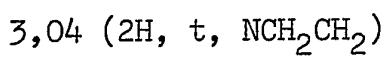
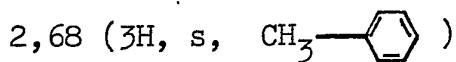
1). I 200 ml methanol blev der opløst 20 g 5-{1-hydroxy-2-[N-benzyl-2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]ethyl}-2-methylbenzensulfonamid. Efter tilsetning dertil af 20 ml ethanol indeholdende ca. 10 % hydrogenchlorid og 1 g 10 %'s palladium-på-kul blev blandingen rystet i en hydrogenstrøm. Efter endt hydrogenabsorption blev katalysatoren frafiltreret, og filtratet blev destilleret under reduceret tryk. Resten blev opløst i 100 ml varm methanol, og opløsningen fik lov at henstå natten over i et isskab, hvorved der opnåedes

12.8 g α -krystaller af 5-[1-hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]ethyl]-2-methylbenzensulfonamidhydrochlorid som farveløse krystaller. De fysiske og kemiske egenskaber af produktet var som følger:

- 1) Smp.: 169-171° C.
- 2) Elementaranalyse for $C_{18}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	51,86	6,04	6,72
Fundet:	51,65	6,23	6,64

- 3) NMR-spektrum (d_6 -DMSO + $CDCl_3$ + D_2O + Na_2CO_3) ppm:



- 4) Røntgen-diffraktion (elektrisk kraft Cu-K α 40 kV, 30 mA, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$)

<u>Afstand (Å)</u>	<u>Relativ intensitet (I)*</u>
15,50	meget stærk
7,76	meget stærk
6,07	svag
5,40	svag
5,16	meget stærk
4,67	svag
4,53	stærk
3,87	medium
3,60	medium
3,58	medium

*)

Den relative intensitet blev vist ved eventuel anvendelse af standard.

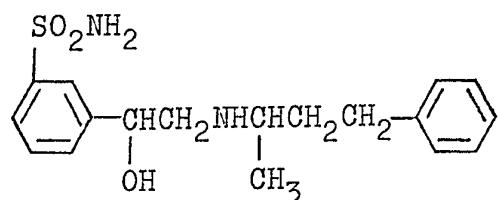
2). I 250 ml ethanol blev der opløst en rest opnået ved reduktion af 58 g 5-[1-hydroxy-2-[N-benzyl-2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]ethyl]-2-methylbenzensulfonamid som under trin 1) i varm tilstand. Opløsningen blev omrørt kraftigt under iskøling til udfældning af farveløse fine krystaller, som blev udvundet ved filtrering under sugning og vasket med en lille smule ethanol til tilvejebrinngelse af 46 g krystaller af β -typen. Produktet havde følgende egenskaber.

- 1) Smp.: 158-160° C.
- 2) Elementaranalyse for $C_{18}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	51,86	6,04	6,72
Fundet:	51,71	6,13	6,59

- 3) NMR-spektrum: de samme som for α -typen.
- 4) Røntgen-diffraktion (elektrisk kraft Cu-K α 40 kV, 30 mA,
 $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$)

<u>Afstand (Å)</u>	<u>Relativ intensitet (I)*</u>
8,67	medium
6,76	medium
6,33	svag
5,90	svag
4,90	medium
4,74	medium
4,67	stærk
4,46	stærk
4,29	stærk
3,92	meget stærk
3,72	stærk
3,20	stærk
3,12	svag

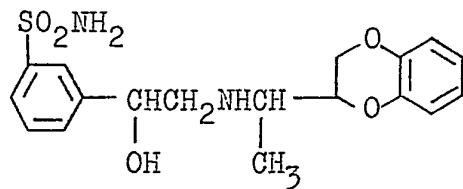
EKSEMPEL 64

I 50 ml methanol blev der opløst 1,5 g 2-chloro-5-[1-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)ethyl]benzenesulfonamid. Efter tilsætning dertil af 0,5 g 10 %'s palladium-på-kul blev den katalytiske reduktion udført ved normal temperatur og normalt tryk. Efter absorption af hydrogen, indtil hydrogenabsorptionen standsede, blev katalysatoren skilt fra ved filtrering og vasket med 200 ml methanol. Methanolopløsningen blev kombineret med filtratet, og kombinationen blev destilleret under reduceret tryk. Resten blev opløst i 30 ml vand, og efter fjernelse af uopløst stof blev opløsningen gjort basisk ved tilsætning af en vandig natriumhydroxidopløsning. Reaktionsblandingen blev derpå ekstraheret med 100 ml ethylacetat under afkøling. Ekstrakten blev vasket med vand, tørret over vandfri magnesiumsulfat, og derpå blev opløsningsmidlet afdestilleret under reduceret tryk. Resten blev chromatograferet på en silicagelsøjle, idet produktet blev elueret med en blanding af ethylacetat og methanol i et volumenforhold på 9:1, og fraktionerne indeholdende det ønskede produkt blev samlet og tørret under reduceret tryk til tilvejebringelse af 0,72 g karamellignende fast 3-[1-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)ethyl]benzensulfonamid.

Den i dette eksempel opnåede forbindelse stemte overens med den i eksempel 1 opnåede forbindelse i henseende til NMR-spektra, IR-absorptionsspektra og tyndtlagschromatografi.

På lignende måde som i eksempel 64 fremstilledes forbindelsen ifølge eksempel 65.

EKSEMPEL 65



3-{1-hydroxy-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl}-benzensulfonamid

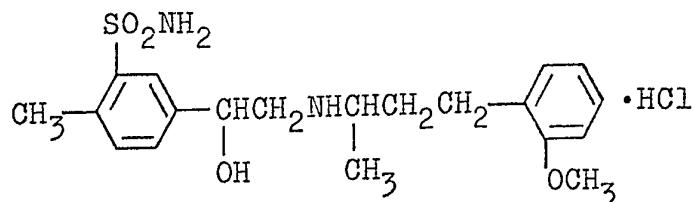
Fysiske og kemiske egenskaber

- 1) Amorf form
- 2) Anal. C₁₈H₂₂N₂O₅S·HCl

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	51,97	5,57	6,74
Fundet:	51,76	5,63	6,61

- 3) NMR (CDCl₃) ppm:

1,25 (3H, d, CHCH₃), 5,13 (1H, m, CHOH).

EKSEMPEL 66

(1). I 1000 ml methanol blev opløst 110 g 5-[N-benzyl-3-(2-methoxyphenyl)-1-methylpropylamino]acetyl]-2-methylbenzensulfonamid. Efter tilsætning dertil af 10,2 g natriumborhydrid efterfulgt af omrøring natten over ved rumtemperatur blev methanol afdestilleret under reduceret tryk. Resten blev opløst i ethylacetat, og opløsningen blev vasket med vand, tørret over vandfri magnesiumsulfat og destilleret under reduceret tryk til tilvejebringelse af ca. 114 g af en diastereomer blanding af i_1 og i_2 af 5-[1-hydroxy-2-[N-benzyl-3-(2-methoxyphenyl)-1-methylpropylamino]ethyl]-2-methylbenzen sulfonamid som et viskost olieagtigt produkt. Produktet blev underkastet chromatografi på en silica-gel-søjle, i_1 -delen og i_2 -delen blev udvundet hver for sig under anvendelse af benzen og ethylacetat i volumenforholdet 5:1, og hver isomer blev renset igen med en blanding af benzen og ethylacetat i volumenforholdet 9:1, hvorved i_1 -forbindelsen og i_2 -forbindelsen blev opnået hver for sig som farveløse viskose olieagtige materialer.

(2). I 200 ml methanol blev der opløst 8,5 g af den i det foregående opnåede i_1 -forbindelse. Efter tilsætning dertil af 1,0 g 10%'s palladium-på-kul og 0,1 ml koncentreret saltsyre blev den katalytiske reduktion udført ved normal temperatur og normalt tryk. Efter absorbering af en teoretisk mængde hydrogen blev katalysatoren frafiltreret, og filtratet blev destilleret under reduceret tryk. Resten blev underkastet chromatografi på en silica-gel-søjle, og produktet blev ellueret under anvendelse af en blanding af chloroform og methanol i volumenforholdet 9:1 til tilvejebrin-

gelse af et viskost olieagtigt produkt. Produktet blev krystalliseret fra isopropanol til tilvejebringelse af 4,95 g af det hvide krystallinske produkt af i_1 -forbindelsen 5-{1-hydroxy-2-[3-(2-methoxyphenyl)-1-methylpropylamino]ethyl}-2-methylbenzensulfonamidhydrochlorid. Produktet havde følgende egenskaber:

- 1) Smeltepunkt: 176,5-177,5°C.
- 2) Elementaranalyse for $C_{20}H_{29}N_2O_4SCl$:

C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet:	56,00	6,81	6,53
-----------	-------	------	------

Fundet :	55,90	6,89	6,48
----------	-------	------	------

- 3) NMR-spektrum ($CDCl_3 + d_6\text{-DMSO} + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

1,10 (3H, d, \underline{CHCH}_3)
2,66 (3H, s, $\underline{CH}_3-\text{C}_6H_4-$)
3,82 (3H, s, OCH_3)
4,72 (1H, q, \underline{CHOH})

(3). Ved at gå frem efter samme metode som i det foregående trin (1) under anvendelse af 8,0 g af i_2 -forbindelsen opnåedes 4,6 g hvide krystaller af i_2 -forbindelsen af 5-{1-hydroxy-2-[3-(2-methoxyphenyl)-1-methylpropylamino]ethyl}-2-methylbenzensulfonamidhydrochlorid. Produktet havde følgende egenskaber:

- 1) Smeltepunkt: 151,5-153,5°C.
- 2) Elementaranalyse for $C_{20}H_{29}N_2O_4SCl$:

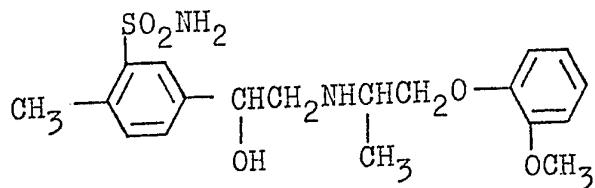
C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Beregnet:	56,00	6,81	6,53
-----------	-------	------	------

Fundet :	55,91	7,11	6,49
----------	-------	------	------

- 3) NMR-spektrum ($CDCl_3 + d_6\text{-DMSO} + D_2O + Na_2CO_3$) ppm:

1,08 (3H, d, \underline{CHCH}_3)
2,64 (3H, s, $\underline{CH}_3-\text{C}_6H_4-$)
3,80 (3H, s, OCH_3)
4,68 (1H, q, \underline{CHOH})

EKSEMPEL 67

(1). I 1000 ml methanol blev der opløst 166,4 g 5-{1-hydroxy-2-[N-benzyl-2-(2-methoxyphenoxy)-1-methylethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamid. Efter tilsetning dertil af 13 g 10%'s palladium-på-kul absorberedes en teoretisk mængde hydrogen. Derpå blev katalysatoren frafiltreret, og methanol blev fradestilleret under reduceret tryk. Resten blev neddykket i 200 ml ethanol, og krystallerne blev udvundet ved filtrering til tilvejebringelse af 26,6 g af de rå krystaller af den i_2 -isomere af 5-{1-hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)-1-methylethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamid. Produktet blev omkrystalliseret 4 gange fra ethanol til tilvejebringelse af den i_2 -isomere af 5-{1-hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)-1-methylethylamino]ethyl}-2-methylbenzenesulfonamid. Produktet havde følgende fysiske og kemiske egenskaber:

- 1) Smeltepunkt: 153-154°C.
- 2) Elementaranalyse for $C_{19}H_{26}N_2O_2S$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	57,85	6,64	7,10
Fundet :	57,72	6,60	6,98

- 3) NMR-spektrum (d_6 -DMSO) ppm:

1,10 (3H, d, CHCH_3)
 2,62 (3H, s, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$)
 3,72 (3H, s, OCH_3)
 4,74 (1H, m, CHOH)

(2). Filtratet fik lov at henstå natten over ved rumtemperatur, og de dannede krystaller blev udvundet ved filtrering til tilvejebringelse af 72,1 g rå krystaller af den i_1 -isomere af 5-{1-hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)-1-methylethylamino]ethyl}-2-methylbenzensulfonamid. Ved gentagelse af omkrystalliseringen af produktet 4 gange fra ethanol opnåedes den i_1 -isomere af 5-{1-hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)-1-methylethylamino]ethyl}-2-methylbenzensulfonamid. Produktet havde følgende fysiske og kemiske egenskaber:

1) Smeltepunkt: 145-147°C.

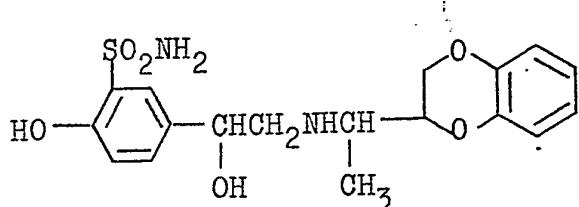
2) Elementaranalyse for $C_{19}H_{26}N_2O_5S$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	57,85	6,64	7,10
Fundet :	57,75	6,66	7,06

3) NMR-spektrum (d_6 -DMSO) ppm:

- 1,06 (3H, d, \underline{CHCH}_3)
- 2,59 (3H, s, $\underline{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$)
- 3,76 (3H, s, OCH_3)
- 4,66 (1H, m, \underline{CHOH})

EKSEMPEL 68



Fremstilling af (i_1 - i_1') og (i_2 - i_1') af 2-hydroxy-5-{1-hydroxy-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl}-benzenesulfonamid.

(1). En blanding af 10,76 g (0,04 mol) N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamin (i_1'), 7,68 g (0,02 mol) 2-benzyloxy-5-bromacetylbenzensulfonamid og 50 ml methylketon blev kogt under tilbagesvaling i 2 timer under omrøring, og derpå blev methylethylketon afdestilleret under reduceret tryk. Resten blev underkastet chromatografi på en silica-gel-søjle og ellueret under anvendelse af en blanding af chloroform og ethylacetat i volumenforholdet 2:1 til tilvejebringelse af 9,6 g af den i_1' -isomere af 2-benzyloxy-5-[N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylaminoacetyl]benzensulfonamid.

(2). Produktet blev opløst i 300 ml methanol, og efter tilsætning dertil af 3 g natriumborhydrid ved rumtemperatur blev blandingen omrørt i 2 timer. Derpå blev methanol afdestilleret, der blev tilsat 100 ml vand, og produktet blev extraheret med 300 ml ethylacetat. Ethylacetatlaget blev udvundet, vasket med vand, tørret over vandfri magnesiumsulfat, og ethylacetat blev afdestilleret under reduceret tryk. Resten blev underkastet chromatografi på en silica-gel-søjle og ellueret under anvendelse af en blanding af chloroform og ethylacetat i volumenforholdet 2:1 til tilvejebringelse af først 4,0 g ($i_1 - i_1'$) af 2-benzyloxy-5-{1-hydroxy-2-[N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)-ethylamino]ethyl}benzensulfonamid og derpå 1,2 g af ($i_2 - i_1'$) af 2-benzyloxy-5-{1-hydroxy-2-[N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl}benzensulfonamid.

NMR-spektrum (CDCl_3) for ($i_1 - i_1'$) opnået i det foregående ppm:

1,19 (3H, d, CHCH_3)
4,60 (1H, q, CHOH)

NMR-spektrum (CDCl_3) for ($i_2 - i_1'$) ppm:

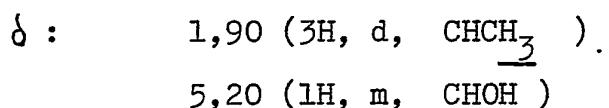
1,16 (3H, d, CHCH_3)
4,42 (3H, t, CHOH)

(3a). I 100 ml methanol blev der opløst 4,0 g 2-benzyl-oxy-5-{1-hydroxy-2-[N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethyl]amino}ethylbenzensulfonamid (i_1 - i_1') og efter tilsætning dertil af 0,5 g 10%'s palladium-på-kul og én dråbe alkoholisk hydrogenchlorid absorberedes en teoretisk mængde hydrogen deri ved rumtemperatur. Derpå blev katalysatoren frafiltreret, og efter tilsætning til filtratet af et lille overskud af alkoholisk hydrogenchlorid blev methanol afdestilleret under reduceret tryk. Der blev sat ether til resten, hvorved denne størknede. Det ved filtrering under sugning opnåede faste stof blev omkrystalliseret fra methanol til tilvejebringelse af 2,5 g farveløse krystaller af 2-hydroxy-5-{1-hydroxy-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl}benzensulfonamidhydrochlorid (i_1 - i_1') med et smeltepunkt på 132-134°C.

Elementaranalyse for $C_{18}H_{22}N_2O_6S \cdot HCl$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	50,17	5,38	6,50
Fundet :	50,23	5,41	6,45

NMR-spektrum ($CDCl_3 + d_6\text{-DMSO}$):



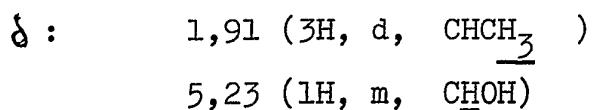
(3b). I 50 ml methanol blev der opløst 1 g 2-benzyloxy-5-{1-hydroxy-2-[N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl}benzensulfonamid (i_2 - i_1') og efter tilsætning dertil af 0,5 g 10%'s palladium-på-kul og 1 dråbe alkoholisk hydrogenchlorid blev der absorberet en teoretisk mængde hydrogen ved rumtemperatur. Derpå blev katalysatoren frafiltreret og efter tilsætning til filtratet af et lille overskud alkoholisk hydrogenchlorid blev methanol afdestilleret under reduceret tryk. Der blev sat ether til resten, hvorved denne størknede. Det ved filtrering under sugning opnåede faste stof blev omkrystalliseret fra isopropanol til tilvejebringelse af 0,4 g farveløse krystal-

ler af 2-hydroxy-5-{1-hydroxy-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl}benzensulfonamid (i₂-i₁'), som havde et smeltepunkt på 205-210°C.

Elementaranalyse for C₁₈H₂₂N₂O₆S•HCl:

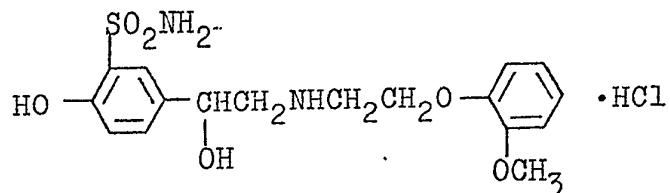
	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	50,17	5,38	6,50
Fundet :	49,96	5,35	6,56

NMR-spektrum (CDCl₃ + d₆-DMSO):



På lignende måde som i eksempel 74 fremstilledes følgende forbindelse ifølge eksempel 75.

EKSEMPEL 69



2-hydroxy-5-{1-hydroxy-2-[2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]ethyl}benzensulfonamidhydrochlorid. Produktet havde følgende fysiske og kemiske egenskaber:

- 1) Smeltepunkt: 192-197°C
- 2) Elementaranalyse for C₁₇H₂₂N₂O₆S•HCl:

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	48,74	5,53	6,69
Fundet :	48,57	5,65	6,44

- 3) NMR-spektrum (CDCl₃ + d₆-DMSO) ppm:
- 3,76 (3H, s, OCH₃),
 5,09 (1H, m, CHOH).

EKSEMPEL 70

(1). I 300 ml methylethylketon blev der opløst 7,3 g 5-bromacetyl-2-methoxybenzensulfonamid og 12,4 g N-benzyl-1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamin, og efter kogning under tilbagesvaling af opløsningen i 1 time blev opløsningsmidlet afdestilleret. Der blev sat ether til resten, og efter frafiltrering af hydrobromidet af sekundær amin som således udfældet blev filtratet inddampet til tørhed. Den opnåede klæbrige rest blev chromatograferet på en silicagel-søjle og ellueret under anvendelse af en blanding af benzen og ethylacetat i volumenforholdet 95:5. Derpå blev produktet underkastet tyndlags-chromatografi på silicagel under anvendelse af en blanding af benzen og ethylacetat i volumenforholdet 2:1, og der blev opnået 4,7 g af den i_1' -isomere af 5-{N-benzyl-N-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]acetyl}-2-methoxybenzensulfonamid, som udviste en R_f -værdi på 5,7, og 4,2 g af den i_2' -isomere af samme forbindelse, som udviste en R_f -værdi på 4,1, hvilke isomere begge blev opnåede som olieagtige materialer.

(2). I 80 ml methanol blev der opløst 4 g af fornævnte i_1' -isomere af aminoketonen, og efter tilsætning dertil af 0,8 g natriumborhydrid under omrøring og iskøling blev blandingen omrørt yderligere 3 timer ved rumtemperatur. Derpå blev opløsningsmidlet afdestilleret, og resten blev extraheret 3 gange, hver gang med 200 ml chloroform. Extrakterne blev kombineret, vasket med vand, tørret over vandfri magnesiumsulfat og inddampet til tørhed til tilvejebringelse af 3,2 g af en klæbrig rest. Produktet blev chromatograferet på en silicagel-søjle og ellueret under anvendelse af chloroform og methanol i volumenforholdet 95:5 til tilvejebringelse af 2,5 g af pulveret af den i_1' -isomere af 5-{1-hydroxy-2-[N-benzyl-N-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl]-2-methoxybenzensulfonamid.

Ved at gå frem efter samme procedure som ved fremstillin-

gen af fornævnte i_1' -isomere under anvendelse af 4 g af den i_2' -isomere af aminoketonen opnås 2,8 g karamellignende pulver af de i_2' -isomere af 5-{1-hydroxy-2-[N-benzyl-N-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl]-2-methoxybenzensulfonamid.

NMR-spektrum (CDCl_3) for (i_1') ppm:

1,14 (3H, d, CHCH_3)
4,00 (3H, s, OCH_3)
4,65 (1H, m, CHOH)

NMR-spektrum (CDCl_3) for (i_2') ppm:

1,07 (3H, d, CHCH_3)
3,94 (3H, s, OCH_3)
4,57 (1H, m, CHOH)

(3). En blanding af 2 g af den i_1' -isomere af 5-{1-hydroxy-2-[N-benzyl-N-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl]-2-methoxybenzensulfonamid, 400 mg 10%'s palladium-på-kul, 40 ml methanol og 0,4 mg koncentreret saltsyre blev underkastet katalytisk reduktion ved normal og temperatur og normalt tryk, og efter absorption af den teoretiske mængde hydrogen blev katalysatoren frafiltreret. Derpå blev filtratet inddampet til tørhed. Den således dannede karamellignende rest blev udkrystalliseret fra isopropanol til tilvejebringelse af 1,2 g af det ønskede 5-{1-hydroxy-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl}-2-methoxybenzensulfonamidhydrochlorid (i_1'), som har et smeltepunkt på 201-202°C.

Elementaranalyse for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	51,29	5,66	6,30
Fundet :	50,81	5,55	6,11

NMR-spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{CO}_3$) ppm:

1,16 (3H, d, CHCH_3)

3,94 (3H, s, OCH_3)

4,66 (1H, m, CHOH)

Ved at gå frem efter samme måde som i det foregående til fremstilling af den i_1' -isomere under anvendelse af 2 g af den i_2' -isomere af 5-{1-hydroxy-2-[N-benzyl-N-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl]-2-methoxybenzensulfonamid opnåedes 1,5 g af den ønskede 5-{1-hydroxy-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl}-2-methoxybenzensulfonamidhydrochlorid (i_2'), der havde et smeltepunkt på 215-217°C.

Elementaranalyse for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Beregnet:	51,29	5,66	6,30
Fundet :	50,88	5,64	6,14

NMR-spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{CO}_3$) ppm:

1,14 (3H, d, CHCH_3)

3,96 (3H, s, OCH_3)

4,59 (1H, m, CHOH)

I det følgende angives fremgangsmåder til at adskille den racemiske blanding (i_1') baseret på de asymmetriske carbonatomer \ddagger_3 og \ddagger_4 opnået i eksempel 76 og endvidere den isomere ($i_1'-i_1$) og den isomere ($i_1'-i_2$) baseret på de asymmetriske carbonatomer \ddagger_1 og \ddagger_3 som vist i (4) og fremgangsmåden til yderligere reduktion af hver enkelt isomer som således fraskilt er vist under (5).

(4). 9 g af den i_1' -isomere af 5-{1-hydroxy-2-[N-benzyl-N-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl]-2-methoxybenzensulfonamid som fremstillet under trin (2) blev chro-

matograferet på en silica-gel-søjle og ellueret under anvendelse af en blanding af benzen og ethylacetat i volumenforholdet 8:2 til tilvejebringelse af 3,7 g af den isomere ($i_1'-i_1$) og 1,5 g af den isomere ($i_1'-i_2$) såvel som 3,2 g af en blanding af isomere ($i_1'-i_1$) og ($i_1'-i_2$), der hver især er pulvere.

NMR-spektrum (CDCl_3) for ($i_1'-i_1$) ppm:

1,20 (3H, d, CHCH_3)
 3,94 (3H, s, OCH_3)
 4,60 (1H, m, CHOH)

NMR-spektrum (CDCl_3) for ($i_1'-i_2$) ppm:

1,16 (3H, d, CHCH_3)
 3,90 (3H, s, OCH_3)
 4,44 (1H, m, CHOH)

(5). En blanding af 1,5 g af den isomere ($i_1'-i_1$) af 5-{1-hydroxy-2-[N-benzyl-N-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]-ethyl}-2-methoxybenzensulfonamid, 300 mg 10%'s palladium-på-kul, 30 ml methanol og 0,3 ml koncentreret saltsyre blev underkastet katalytisk reduktion ved normal temperatur og normalt tryk, og efter absorption af en teoretisk mængde hydrogen blev katalysatoren frafiltret. Derpå blev filtratet inddampet til tørhed. Den sirupagtige rest blev udkrystalliseret fra isopropanol til tilvejebringelse af 1,2 g af det ønskede 5-{1-hydroxy-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl}-2-methoxybenzen-sulfonamidhydrochlorid ($i_1'-i_1$) med et smeltepunkt på 209-211°C.

Elementaranalyse for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} \cdot \text{HCl}$:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
Beregnet:	51,29	5,66	6,30	7,97
Fundet :	51,00	5,74	6,47	7,92

NMR-spektrum (d_6 -DMSO) ppm:

1,37 (3H, d, CHCH_3)

3,91 (3H, s, OCH_3)

5,16 (1H, m, CHOH)

Massespektrum: 408 (M^+).

Ved at gå frem efter samme procedure som ved fremstilling af den i det foregående angivne isomere ($i_1'-i_1$) under anvendelse af 0,5 g af den isomere 5-[1-hydroxy-2-[N-benzyl-N-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamino]ethyl]-2-methoxybenzensulfonamid opnåedes 0,35 g af det ønskede 5-[1-hydroxy-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)-ethylamino]ethyl]-2-methoxybenzensulfonamidhydrochlorid ($i_1'-i_2$), der havde et smeltepunkt på 186-188°C.

Elementaranalyse for $C_{19}H_{24}N_2O_6S \cdot HCl$:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
--	------	------	------	-------

Beregnet:	51,29	5,66	6,30	7,97
-----------	-------	------	------	------

Fundet :	51,08	5,71	6,43	7,90
----------	-------	------	------	------

NMR-spektrum (d_6 -DMSO) ppm:

1,34 (3H, d, CHCH_3)

3,90 (3H, s, OCH_3)

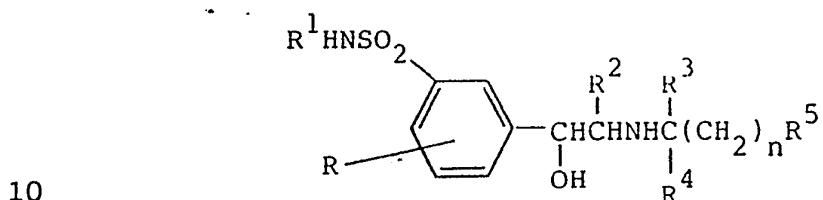
5,14 (1H, m, CHOH)

Massespektrum: 408 (M^+).

P a t e n t k r a v :

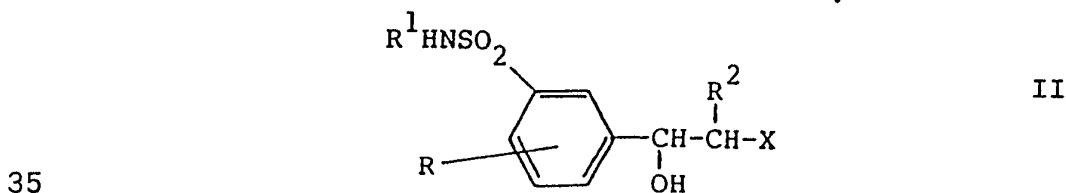
Analogifremgangsmåde til fremstilling af phenylethanol-amin-derivater med den almene formel

5



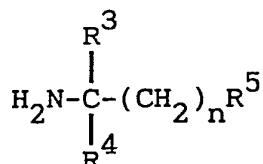
hvor R betyder hydrogen, halogen, en hydroxygruppe, en C₁₋₅-alkylgruppe, en C₁₋₅-alkoxygruppe eller en aminogruppe, R¹, R², R³ og R⁴, som er ens eller forskellige, hver for sig betyder hydrogen eller en C₁₋₅-alkylgruppe, R⁵ betyder en phenylgruppe, som eventuelt har en substituent valgt blandt hydroxy og C₁₋₅-alkoxy, en 1,4-benzodioxan-2-yl-gruppe, en phenoxygruppe, som eventuelt har én eller to substituenter valgt blandt halogen, hydroxy, C₁₋₅-alkyl, hydroxymethyl, allyl, C₁₋₅-alkoxy, allyloxy, acetyl og 3,4-methylendioxy, eller en naphthyl- eller naphthyl-oxygruppe, og n er 0 eller et helt tal fra 1 til 3, idet R⁵ er en 1,4-benzodioxan-2-yl-gruppe, en eventuelt substitueret phenoxygruppe som ovenfor eller en naphthyl- eller naphthyloxygruppe, når R er en hydroxygruppe, eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf, kendtegenet ved, at

30 (a) en halogenhydrin med formlen:



hvor X betyder halogen, og R, R¹ og R² har den ovenstående betydning, omsættes med en amin med formlen:

5



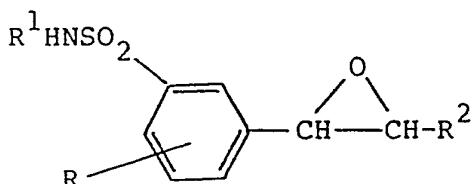
III

10

hvor R³, R⁴, R⁵ og n har den ovenstående betydning,
eller

(b) et epoxid med formlen

15



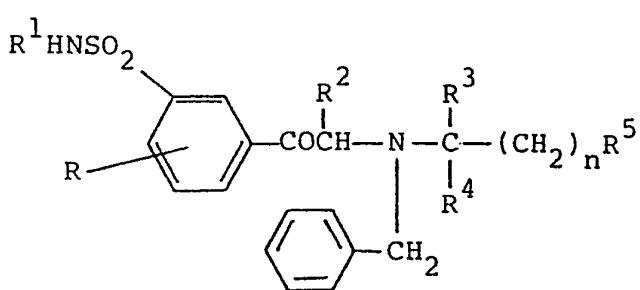
IV

20

hvor R, R¹ og R² har den ovenstående betydning, omsættes
med en amin med den ovenstående formel III, eller

(c) en aminoketon med formlen:

25



V

30

hvor R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ og n har den ovenstående be-
tydning, reduceres, og hvis den N-beskyttende benzylgrup-
pe ikke er fjernet ved reduktionen, fjernes den fra re-
duktionsproduktet,

35

hvorpå, om ønsket, en dannet forbindelse med formlen I,
hvori R er chlor i 2-stilling på phenylgruppen, R^1 , R^2 og
 R^3 er hydrogen, R^4 er methyl, og enten n er 2, og R^5 er
phenyl, eller n er 0, og R^5 er 1,4-benzodioxan-2-yl, re-
5 duceres katalytisk til dannelse af den tilsvarende for-
bindelse, hvor R er hydrogen, og den dannede forbindelse,
om ønsket, omdannes til et fysiologisk acceptabelt syre-
additionssalt deraf.

10

15

20

25

30

35