



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) NR. 152603

(51) Int. Cl.⁴ C 07 C 121/80

(21) Patentsøknad nr. 822220
(22) Inngivelsesdag 29.06.82
(24) Løpedag 29.06.82
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 28.02.83
(44) Utlegningsdag 15.07.85

(71)(73) Søker/Patenthaver BOEHRINGER INGELHEIM KG,
D-6507 Ingelheim am Rhein,
BRD.

(72) Oppfinner HERBERT KÖPPE, Ingelheim,
WERNER KUMMER, Ingelheim,
HELMUT STÄHLE, Ingelheim,
GOJKO MUACEVIC, Ingelheim,
WERNER TRAUNECKER, Münster-
Sarmsheim, BRD.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

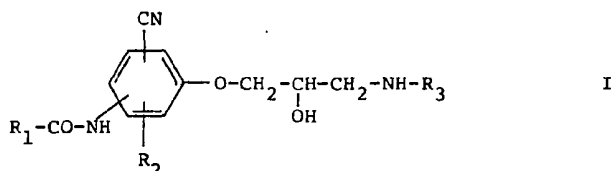
(30) Prioritet begjært 26.08.81, BRD, nr P 31 33 678.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE 1-ARYLOKSY-3-ALKYL-
AMINO-2-PROPANOL-DERIVATER.

(56) Anførte publikasjoner
Norsk (NO) alment tilgjengelig
patentsøknad nr. 811366.

(57) Sammendrag

Terapeutisk aktive 1-aryloksy-3-alkylamino-2-propanol-
derivater med den generelle formel I



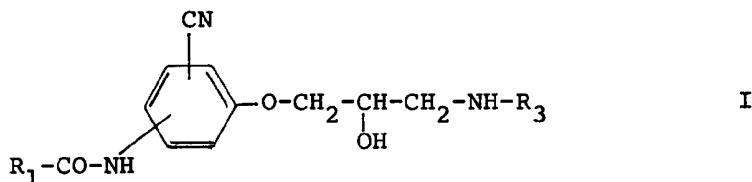
hvor R_1 betyr en cykloalkylrest med 3 til 10 C-atomer; en fenylrest som eventuelt kan være substituert med ett eller flere halogenatomer, lavere alkyl-, alkoksy-, alkenyl-, alkynyl-, alkynyloksy-, cykloalkyl-, acyl-, acyloksy-, alkoksykarbonyl-, hydroksyalkyl- eller alkoksyalkylrester eller de ringbindende grupper $(-CH=CH)_2$, $-O-CH_2-O-$, med binding av de frie valenser i o-stilling til hverandre; eller en aryloksyalkylenrest som eventuelt kan være substituert med ett eller flere halogenatomer, lavere alkyl-, alkoksy-, alkenyl-, alkynyl-, alkenyloksy-, alkynyloksy, hydroksyalkyl-, alkoksyalkyl-, acyl-, acyloksy- eller alkoksykarbonylrester eller de ringbindende grupper $(-CH=CH)_2$ - eller $-OCH_2-O-$ med binding av de frie valenser i o-stilling til hverandre;

R_2 betyr et hydrogen- eller halogenatom, en alkyl- eller alkoksygruppe med 1 til 4 C-atomer eller de ringdannende grupper $(-CH=CH)_2$ - eller $(-CH_2)_n-$ ($n =$ et helt tall fra 3 til 5) med binding av de frie valenser i o-stilling til hverandre; og R_3 betyr en lineær eller forgrenet alkylrest med 1 til 10 C-atomer, og deres syreaddisjonssalter.

De nye forbindelser er særlig anvendelige som hjerte- og coronar-terapeutika og for senkning av blodtrykket.

Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye forbindelser med formelen



hvor

R_1 betyr en cykloalkylrest med 3 til 10 C-atomer; en fenyl- eller fenoksy-lavere-alkyl-rest som eventuelt kan være substituert med ett eller flere halogenatomer, lavere alkyl- eller alkoksygrupper,

R_3 betyr en lineær eller forgrenet alkylrest med 1 til 10 C-atomer,

og deres syreaddisjonssalter.

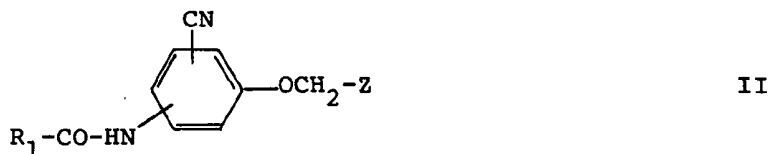
De nye forbindelser kan anvendes som hjerte- og coronarterapeutika og også til senkning av blodtrykket.

Foretrukne betydninger for R_1 er substituerte fenoksymetylrester og lavere cykloalkylrester, særlig en cyklobutylrest.

En foretrukket betydning for R_3 er en alkylrest som er forgrenet i nærheten av aminogruppen, særlig en isopropyl- eller tert.butylrest.

De nye forbindelser kan ifølge oppfinnelsen fremstilles som følger:

Omsetning av en forbindelse med den generelle formel II

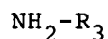


hvor

R_1 er som angitt under formel I, og Z betyr gruppen $-\text{CH}-\text{CH}_2$ eller $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ (Hal = halogen),

152603

med et amin med den generelle formel III



III

hvor R_3 har den under formel I angitte betydning.

De nye forbindelser har et asymmetrisk C-atom i CHOH-gruppen og forekommer således som racemat og i form av de optiske antipoder. Sistnevnte kan foruten ved racematspaltning med vanlige hjelpesyreer så som dibenzoyl- (resp. di-p-toluyl-) D-vinsyre eller D-3-bromkamfer-8-sulfonsyre også fremstilles ved anvendelse av optisk aktivt utgangsmateriale.

De nye 1-aryloksy-3-alkylamino-2-propanol-derivater med den generelle formel I kan på vanlig måte overføres til sine fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter. Egnede syrer er f.eks. saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, metansulfonsyre, maleinsyre, eddiksyre, oksalsyre, melkesyre, vinsyre eller 8-klorteofyllin.

Forbindelsene med den generelle formel I og deres fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter har ved dyreforsøk vist verdifulle terapeutiske, særlig β -adrenolytiske egenskaper, og kan således f.eks. for behandling eller forebygging av coronare hjertelidelser, særlig av angina pectoris, og for behandling av hjertearytmier, særlig av tachykardier, anvendes i humanmedisinen.

Terapeutisk særlig interessante er de blodtrykksenkende egenskaper og kalsiumantagonistiske virkninger av forbindelsene med formel I. Dessuten har de gunstige metaboliske egenskaper. Forbindelsene har i forhold til kjente β -reseptor-blokkere, f.eks. det strukturelt beslektede handelsprodukt 1-(2-acetyl-4-butyroylaminofenoksy)-3-isopropylamino-2-propanol (acebutolol) den fordel at de har betraktelig mindre toksisitet, bedre virkning og fremragende organsелеktivitet.

Målingen av disse parametere ble foretatt som følger:

1. Hemming av isoprenalin-tachykardi

(aludrinantagonistisk virkning)

Metode: Hemning av den tachykarde reaksjon på en standard-dose av isoprenalin og innvirkning på den basale hjertefrekvens ved stigende i.v.-doser av et β -adrenolytisk middel.

Dyremateriale: Marsvin av begge kjønn med kroppsvekt 270-350 g, holdt i grupper, standard kost og vann til forsøket begynnelse etter ønske. 16 timer før igangsettelse av forsøket ble maten tatt vekk.

Narkose: etyluretan 1,75 g/kg som 20%ig oppløsning intraperitonealt, eventuelt ble efterinjisering foretatt.

Preparering: kanylering av en Vena jugularis exterior for intravenøse injeksjoner: Innbinding av en luftrørkanyle og kunstig åndedrett; subkutane nålelektroder for opptagelse av EKG, vanligvis ekstremitetavledning II, registrerings-hastighet 25 mm/sek; rektaltermometer for kontroll av kroppstemperaturen, som med en varmelampe (infrarød stråler) holdes konstant på 34 til 36°C ved hjelp av en elektronisk automatikk-innretning.

Forsøksforløp: Hjerterefrekvensen bestemmes ved opptelling av R-taggene i EKG, i hvert tilfelle efter en registrerings-tid på 3 til 4 sekunder, ca. 30 minutter efter prepareringen måles og nedtegnes den normale hjerterefrekvens 5 ganger med 2 minutters mellomrom. Derefter injiseres som adrenerg stimulan 1 μ g/kg isoprenalin i.v., og derefter registreres hjerterefrekvensen påny i 3 minutter hvert 30. sekund. Isoprenalin-injeksjonene gjentas under hele forsøket med 30 minutters mellomrom. Hvis spontanfrekvensen forblir forholdsvis konstant og hvis den tachykarde reaksjon på de første to til tre isoprenalin-administreringer er ensartet, injiseres derefter i.v. 15 minutter efter den siste og 15 minutter før den neste isoprenalin-reaksjon den første dose av prøveforbindelsen. Ytterligere doser av prøveforbindelsen i stigende geometrisk rekke følger i avstander på 60 minutter inntil det er oppnådd en markant hemning av isoprenalin-tachykardien.

152603

2. Undersøkelse av kardioselektivitet på våkne marsvin

Prinsipp: Ifølge metoden etter D. Dunlop og R.G. Shanks (brit. J. Pharmacol. 32, 201 (1968)) utsettes våkne marsvin for en dødelig dose av en histamin-aerosol. Ved forhåndsbehandling med isoprenalin beskyttes dyrene mot den dødelige virkning av histaminet. Et β -adrenolytikum opphever isoprenalin-virkningen, slik at beskyttelsen mot histaminbronkospasmen går tapt, hvis det er tale om et ikke-kardioselektivt stoff. Hvis en hjertevirksom, β -adrenolytisk forbindelse ved denne undersøkelse ikke viser noen antagonisme mot isoprenalin, kan man regne med kardioselektivitet (for såkalte β_1 -reseptorer).

Dyremateriale: Marsvin av begge kjønn (6 dyr pr. dose), med 350 til 400 g kroppsvekt, holdt i grupper. Standard fôr og vann efter ønske til forsøkets begynnelse. 16 timer før igangsettelsen ble føret tatt vekk.

Forsøksforløp: Grupper på hver 6 dyr (3 hanndyr + 3 hunndyr) behandles subkuttant med 5 eller mer forskjellige doser av det β -adrenolytiske middel. 15 minutter senere får de 0,1 mg/kg isoprenalin injisert kontralateralt s.c. Etter ytterligere 15 minutter anbringes dyrene i sylindriske kammere med volum 2 liter og utsettes i 45 sekunder for en vandig histaminaerosol (1,25%ig) og derefter beregnes dødeligheten.

Bedømmelse: Dødeligheten settes opp som funksjon av logaritmen av dosen, og LD_{50} beregnes etter J. Litchfield og F. Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Therap. 96, 99-113, 1949). Med LD_{50} fra dette forsøk og den kardiale ED_{50} fra forsøket med hemning av isoprenalintachykardi (narkotiserte marsvin) får man

en selektivitetskvotient ($\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$). En forbindelse ansees som kardioselektiv når kvotienten er større enn 1.

Særlig verdifulle forbindelser med den generelle formel I har vist seg å være slike hvor R_3 betyr en isopropyl- eller en tertiær butylamino-rest (substituerte p-acylamino-1-fenoksy-3-isopropyl- resp. tert.butyl-amino-2-propanoler). Spesielt verdifull er særlig 1-[2-cyano-4-(3'-metylfenoksyacetyl-amino)-fenoksy]-3-tert.butyl-amino-2-propanol og 1-(2-cyano-4-cyklobutankarbonylamino-fenoksy)-3-tert.butylamino-2-propanol og deres salter.

Enkeltdosen av de nye forbindelser ligger ved 1 til 300 mg, fortrinnsvis 5 til 100 mg (oral) resp. 1 til 20 mg (parenteral).

De nye forbindelser kan tilberedes i de vanlige galeniske anvendelsesformer så som tabletter, dragéer, oppløsninger, emulsjoner, pulvere, kapsler eller depotformer, idet det ved deres fremstilling anvendes de vanlige farmasøytiske hjelpestoffer og de vanlige tilberedelsesmetoder. Passende tabletter kan f.eks. fremstilles ved å blande virkestoffene med kjente hjelpestoffer som f.eks. inerte fortynningsmidler så som kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller melkesukker, sprengmidler så som maisstivelse eller alginsyre, bindemidler så som stivelse eller gelatin, smøremidler så som magnesiumstearat eller talk, og/eller midler som medfører en depotvirkning, så som karboksypolymetylen, karboksymetylcellulose, cellulose-acetatftalat eller polyvinylacetat.

Tablettene kan også bestå av flere skikt. Tilsvarende kan dragéer fremstilles ved at kjernen fremstilt analogt med tablettene overtrekkes med midler som vanligvis anvendes i dragéovertrekk, f.eks. kollidon eller skjellakk, gummi arabicum, talk, titandioksyd eller sukker. For å oppnå en depotvirkning eller for å unngå uforlikeligheter kan kjernen også bestå av flere skikt. Videre kan også dragéovertrekket bestå av flere skikt for å oppnå en depotvirkning, idet de ovenfor nevnte hjelpestoffer for tabletter kan anvendes.

Safter av de nye virkestoffer eller virkestoffkombinasjoner kan dessuten inneholde et søtningsmiddel så som sakkarin, cyklammat, glycerol eller sukker, såvel som et smaksforbedrende middel, f.eks. aromastoffer så som vanillin eller appelsinekstrakt. De kan dessuten inneholde suspenderingshjelpestoffer eller fortykningsmidler så som natriumkarboksymetylcellulose, fuktemidler så som kondensasjonsprodukter av

fettalkoholer med etylenoksyd, eller beskyttelsesstoffer så som p-hydroksybenzoater.

Injeksjonsoppløsninger fremstilles på vanlig måte f.eks. under tilsetning av konserveringsmidler så som p-hydroksybenzoater, eller stabilisatorer, så som kompleksoner, og fylles i injeksjonsflasker eller ampuller.

Kapsler inneholdende virkestoffene eller virkestoffkombinasjonene kan f.eks. fremstilles ved at virkestoffene blandes med inerte bæremidler så som melkesukker eller sorbitol og innkapsles i gelatinkapsler.

Egnede stikkpiller kan f.eks. fremstilles ved å blande de passende virkestoffer eller virkestoffkombinasjoner med vanlige bæremidler så som nøytrale fett-typer eller polyetylen-glykol eller derivater derav.

De nye forbindelser er også egnet til å bli kombinert med andre farmakodynamisk aktive stoffer som f.eks. coronar-dilatorer, sympatikomimetika, hjerteglykosider eller beroligende midler.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere:

Eksempel 1

1-[2-cyano-4-(3'-metylfenoksyacetylamino)-fenoksy]-3-tert.butylamino-2-propanol

7 g (0,021 mol) 1-[2-cyano-4-(3'-metylfenoksyacetylamino)-fenoksy]-2,3-epoksypropan oppløses i 80 ml etanol, og etter tilsetning av 2,2 ml (0,021 mol) tert.butylamin oppvarmes blandingen til kokning under tilbakeløpskjøling i 90 minutter. Etter avdestillering av oppløsningsmidlet oppsluttes den gjenværende rest med etylacetat, og den faste andel avsuges. Den finkrystallinske base omkrystalliseres to ganger fra etylacetat under tilsetning av heksan.

Utbytte 2,6 g, sm.p. 130-131°C.

Eksempel 21-(2-cyano-4-cyklobutankarbonylamino-fenoksy)-3-tert.butylamino-2-propanol

7,5 g (0,024 mol) 1-(2-cyano-4-cyklobutankarbonylamino-fenoksy)-3-klor-2-propanol blandes med 8,7 g (0,12 mol) tert.butylamin efter oppløsning i 80 ml etanol og oppvarmes til kokning under tilbakeskjøling i 4 timer. Oppløsningsmidlet avdestilleres i vakuum, den gjenværende rest ristes med fortynnet saltsyre under tilsetning av eter, og den organiske fase fraskilles. Den vandige fase vaskes med eter og gjøres alkalisk med NH_4OH . Den utfelte base ekstraheres med etylacetat, og den organiske fase tørres over MgSO_4 . Etylacetat avdestilleres, og den krystallinske rest omkrystalliseres to ganger fra acetonitril.

Utbytte: 5,7 g, sm.p.: 110-113°C.

Eksempel 31-[2-cyano-4-(4'-klorbenzoylamino)-fenoksy]-3-tert.butylamino-2-propanol

12 g 1-[2-cyano-4-(4'-klorbenzoyl-amino)-fenoksy-3-klor-2-propanol oppløses i 100 ml etanol, 15 ml tert.butylamin tilsettes, og blandingen oppvarmes til kokning under tilbakeskjøling i 3 timer. Etter avdestillering av etanolen surgjøres residuet med fortynnet saltsyre, den vandige oppløsning utristes med eter, og den vandige fase gjøres alkalisk med NaOH. Basen opptas i etylacetat, den organiske fase vaskes med vann, tørres over Na_2SO_4 , og oppløsningsmidlet avdestilleres. Residuet renses over en silikagelkolonne. Den faste base omkrystalliseres fra isopropanol.

Utbytte 4 g, sm.p.: 182-183°C.

Eksempel 41-[2-cyano-4-(4'-metylbenzoylamino)-fenoksy]-3-isopropylamino-2-propanol-hydroklorid

3 g (0,009 mol) 1-[2-cyano-4-(4'-metylbenzoylamino)-fenoksy]-3-klor-2-propanol oppløses i 80 ml etanol, tilsettes 3,8 ml (0,045 mol) isopropylamin og oppvarmes til kokning under tilbakeskjøling i 2 timer. Etter avdestillering av metanolen oppløses residuet i saltsyre, ekstraheres med etyl-

acetat, og derefter gjøres den vandige fase alkalisk med NaOH. Den frie base ekstraheres flere ganger med etylacetat, og efter vasking med vann tørres den over Na_2SO_4 . Ved avdestillering av etylacetat får man et residuum som oppsluttes med acetonitril, avsuges og oppslemmes i acetonitril. Efter tilsetning av alkoholisk HCl finner oppløsning sted. Tilsetning av eter innleder krystallasjonen av hydrokloridet, som fremskyndes ved avkjøling. Hydrokloridet omkrystalliseres ved oppløsning i etanol og tilsetning av eter.

Utbytte: 2 g, sm.p.: $193-195^\circ\text{C}$.







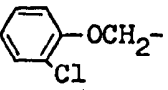
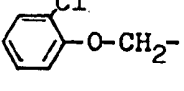
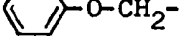
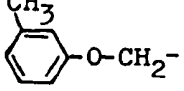
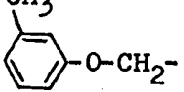
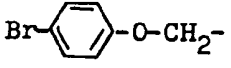
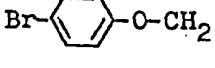
Eksempel 5


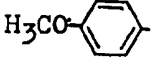







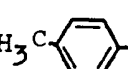
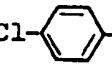




1-[2-cyano-4-(4'-metoksybenzoylamino)-fenoksy]-3-tert.butylamino-2-propanol

14 g 1-[2-cyano-4-(4'-metoksybenzoylamino)-fenoksy]-3-klor-2-propanol oppvarmes til kokning under tilbakeløpskjøling i 4 timer efter oppløsning i 100 ml etanol og tilsetning av 20 ml tert.butylamin. Efter avdestillering av etanolen oppløses det gjenværende residuum i fortynnet saltsyre og utristes med eter, den vandige fase gjøres alkalisk med NaOH, og den frie base opptas i etylacetat. Den organiske fase vaskes med vann, tørres over Na_2SO_4 , etylacetat avdestilleres, og det gjenværende residuum renses over en silikagelkolonne (etylacetat/isopropanol/ NH_4OH 70/30/5). Den således isolerte base omkrystalliseres fra etylacetat under tilsetning av petroleter (kp. 40°C).

Utbytte: 3,2 g, sm.p.: $108-110^\circ\text{C}$.

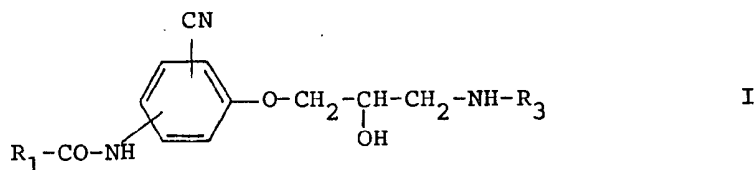
Ved å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 2 ble ved å gå ut fra det passende p-acylamino-1-fenoksy-2-hydroksey-3-klorpropan med formel II og det passende alkylamin med formel III i etanol under tilbakeløpskjøling, de følgende forbindelser med formel I syntetisert: (CN i 2-stilling, acylaminorest i 4-stilling i fenoksygruppen)

Eksempel Nr.	R ₁	R ₃	Sm.p. °C (hydrokloridet når ikke annet er angitt)
6		tert.C ₄ H ₉	165-166
7		tert.C ₄ H ₉	117-120
8		iso C ₃ H ₇	159-162 (Base)
9		sek.C ₄ H ₉	127-130 (Base)
10		iso C ₃ H ₇	214-216
11		tert.C ₄ H ₉	151-152 (Base)
12		tert.C ₄ H ₉	124-125 (Base)
13		iso C ₃ H ₇	130-131 (Base)
14		sek.C ₄ H ₉	139-140 (Base)
15		iso C ₃ H ₇	172-173
16		sek.C ₄ H ₉	134-135 (Base)
17		iso C ₃ H ₇	240-242
18		sek.C ₄ H ₉	216-218

Eksempel Nr.	R ₁	R ₃	Sm.p. °C (hydrokloridet når ikke annet er angitt)
19		iso C ₃ H ₇	142-143 (Base)
20		iso C ₃ H ₇	157-159 (Base)
21		tert.C ₄ H ₉	143-144
22		iso C ₃ H ₇	120-123 (Base)
23		iso C ₃ H ₇	158-159 (Base)
24		tert.C ₄ H ₉	121-124 (Base)
25		sek.C ₄ H ₉	83- 86 (Base)
26		tert. C ₄ H ₉	182-184
27		iso C ₃ H ₇	194-196
28		tert.C ₄ H ₉	155-158
29		iso C ₃ H ₇	164-165 (Base)
30		iso C ₃ H ₇	154-155 (Base)
31		tert.C ₄ H ₉	126-127 (Base)
32		tert.C ₄ H ₉	191-193 (Base)
33		iso C ₃ H ₇	203-205

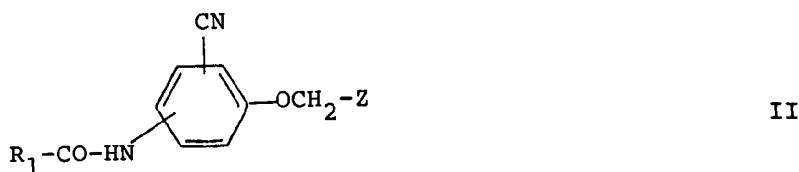
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel I



hvor R_1 betyr en cykloalkylrest med 3 til 10 C-atomer; en fenyl- eller fenoksy-lavere-alkylrest som eventuelt kan være substituert med ett eller flere halogenatomer, lavere alkyl- eller lavere alkoksy-gruppe, og

R_3 betyr en lineær eller forgrenet alkylrest med 1 til 10 C-atomer, og dere syreaddisjonssalter, karakterisert ved at en forbindelse med den generelle formel II



hvor R_1 er som angitt i ingressen, og Z betyr gruppen $-\text{CH}-\text{CH}_2$ eller $-\text{CHOH}-\text{CH}_2$ -Hal (Hal = halogen), omsettes med et

amin med den generelle formel III



hvor R_3 er som angitt i ingressen, og eventuelt overføres en ifølge ovenstående fremgangsmåte fremstilt forbindelse til sine syreaddisjonssalter.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 1-[2-cyano-4-(3'-metylfenoksyacetylamino)-fenoksy]-3-tert.butylamino-2-propanol, karakterisert ved at det anvendes utgangsmaterialer hvor R_1 er m-metylfenoksymetyl, R_3 er tert.butyl, og cyanogruppen og aminofunksjonen er i henholdsvis 2- og 4-stilling til oksyfunksjonen.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 1-(2-cyano-4-cyklobutankarbonylamino-fenoksy)-3-tert.butylamino-2-propanol, karakterisert ved at det anvendes utgangsmaterialer hvor R_1 er cyklobutyl, R_3 er tert.butyl, og cyano-gruppen og aminofunksjonen er i henholdsvis 2- og 4-stilling til oksyfunksjonen.