



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 145656

(51) Int. Cl.³ C 07 C 91/16, 103/44

(21) Patentsøknad nr. 782767

(22) Inngitt 15.08.78

(24) Løpedag 15.08.78

(41) Alment tilgjengelig fra 19.02.79

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 25.01.82

(30) Prioritet begjært 16.08.77, Storbritannia, nr. 34346/77

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 1-fenyletanolaminderivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,
Imperial Chemical House,
Millbank, London SW1P 3JF,
England.

(72) Oppfinner
JOHN PRESTON, Knutsford, Cheshire,
AUSTIN JOHN REEVE, Congleton, Cheshire,
England.

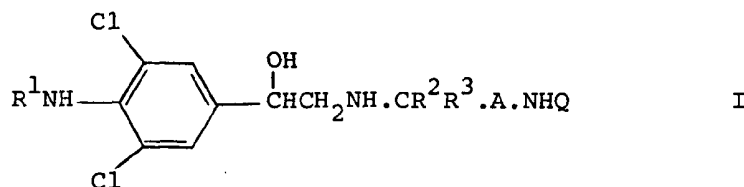
(74) Fullmektig
Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner
Ingen.

Denne oppfinnelse angår fremstilling av 1-fenyletanolamin-derivater som er i besittelse av antiinflammatorisk virkning når de påføres lokalt på et betent område.

Det er kjent at 1-fenyletanolaminderivater så som 1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-t-butylamino-etanol (som er kjent som clenbuterol) er i besittelse av kraftige adrenerge β -reseptor-stimulerende egenskaper (Von G Engelhardt, Arzneimittelforschung, 1976, 26, 1403-1420). Det er også kjent (britisk patent 1.468.156) at 1-fenyletanolaminderivater så som 1-fenyl-2-[1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)etylamin]etanol er i besittelse av adrenerge β -reseptor-stimulerende egenskaper. Vi har nu funnet at visse 1-fenyletanolaminderivater som inneholder visse strukturelle trekk ved disse kjente derivater, overraskende er i besittelse av nyttig antiinflammatorisk virkning ved lokal administrering på et betent område.

I henhold til oppfinnelsen fremstilles et 1-fenyletanolaminderivat med formelen:



hvor

R^1 er hydrogen eller et C_{2-6} -alkanoyl-radikal;

R^2 og R^3 , som kan være like eller forskjellige, er hydrogen eller

C_{1-4} -alkylradikaler;

A er et C_{1-4} -alkylendiradikal; og

Q er et C_{4-20} -alkanoylradikal, eller et fenylacetyl-, fenoksyacetyl- eller fenylaminokarbonylradikal, eller et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav.

Det vil sees, avhengig av substituentenes natur, at en forbindelse med formel I har ett eller flere asymmetriske karbonatomer og kan derfor eksistere i én eller flere racemiske og to eller flere optisk aktive former. Denne oppfinnelsen angår fremstilling av den racemiske form for en forbindelse med formel I og enhver optisk aktiv form som er besittelse av antiinflammatorisk virkning, idet det er velkjent hvordan man skal fremstille optisk aktive former ved oppspaltning av den racemiske form, eller ved syntese fra optisk aktive utgangsmaterialer, og hvordan man skal bestemme den anti-inflammatoriske aktivitet ved de standardmetoder som er beskrevet nedenfor.

En særlig betydning for R^1 når det er et C_{2-6} -alkanoylradikal, er f.eks. et 2,2-dimetylpropionyl- (pivaloyl) eller 3,3-dimetylbutyrylradikal.

En særlig betydning for R^2 eller R^3 når det er et C_{1-4} -alkylradikal, er f.eks. et metylradikal.

En særlig betydning for A er f.eks. et metylen-, etylen-, etyliden- eller isopropyliden-diradikal, av hvilke et metylen-diradikal særlig foretrekkes.

En særlig betydning for Q når den er et C_{4-20} -alkanoylradikal, er f.eks. et oktadekanoylradikal (stearoyl).

Spesielle betydninger for Q når den er forskjellig fra et C_{4-20} -alkanoylradikal, er f.eks. fenyl-acetyl, fenoksyacetyl,

eller fenylaminokarbonyl.

Særlige grupper forbindelser med formel I er de følgende:

(a) de forbindelser med formel I hvor R^1 er hydrogen, R^2 og R^3 , som kan være like eller forskjellige, er hydrogen eller metylradikaler, A er et metylen-diradikal, og Q har en hvilken som helst av de ovenfor angitte betydninger;

(b) de forbindelser med formel I hvor R^1 er hydrogen, R^2 og R^3 er begge hydrogen eller metylradikaler, A er et metylen-diradikal, og Q er et fenylacetyl-, fenoksyacetyl-, fenylamino-karbonyl- eller oktadekanoylradikal;

(c) de forbindelser med formel I hvor R^1 er et C_{2-6} -alkanoyl-radikal, og R^2 , R^3 , A og Q har hvilke som helst av de ovenfor angitte betydninger;
og de farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter av forbindelsene i hver av disse grupper.

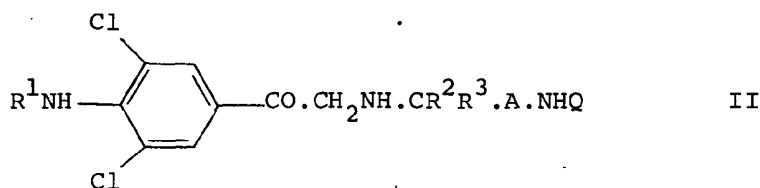
Av disse spesielle grupper, foretrekkes særlig den som er definert i (b).

Et særlig syreaddisjonssalt av en forbindelse med formel I er f.eks. et salt avledet fra en syre med et farmasøytisk godtagbart anion, f.eks. fra en uorganisk syre så som saltsyre, bromhydrogensyre, fosforsyre eller svovelsyre, eller fra en organisk syre så som oksalsyre, vinsyre, melkesyre, fumarsyre, sitronsyre, eddiksyre, salicylsyre, benzoesyre, β -naftoesyre, metansulfonsyre eller adipinsyre. Disse salter kan inneholde én eller to molekvivalenter syre.

Spesielle forbindelser med formel I er beskrevet i eksemplene. Av disse er en særlig foretrukket forbindelse 1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-[1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)-etylamin]etanol, eller et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav.

Forbindelsene med formel I fremstilles i henhold til fremgangsmåten ved metoder som er kjent for å være nyttige for fremstilling av kjemisk analoge forbindelser. Disse defineres i det følgende, hvor R^1 , R^2 , R^3 , A og Q har de ovenfor angitte betydninger.

(a) Et arylketon med formelen:

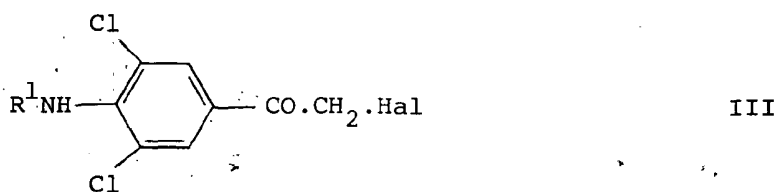


reduseres.

Reduksjonen kan utføres under anvendelse av et hvilket som helst middel som er kjent for redusering av aromatiske ketoner,

men som er forlikelig med de andre substituenten som er til stede i utgangsmaterialet med formel II. Reduksjonen kan således utføres ved hjelp av et alkalimetall-borhydrid, f.eks. natriumborhydrid, i et passende fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel, så som metanol, etanol eller 2-propanol, eller ved hjelp av katalytisk hydrogenering, f.eks. med hydrogen i nærvær av en palladium-, platina- eller nikkelkatalysator, i et fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel, f.eks. etanol eller eddiksyre, og i ethvert tilfelle ved en temperatur på f.eks. -20 til 50°C , og hensiktsmessig ved eller nær normal romtemperatur, f.eks. ved 15 til 30°C .

Utgangsmaterialene med formel II kan fremstilles ved omsetning av et fenacylhalogenid med formelen:



hvor Hal er et klor- eller bromatom, med en aminoforbindelse med formelen:

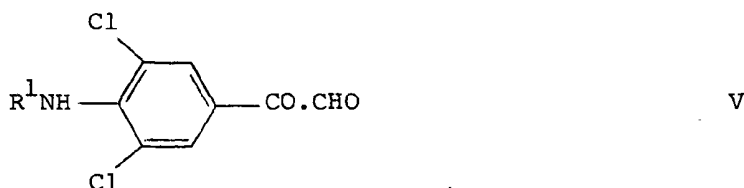


Denne omsetning foretas hensiktsmessig ved eller nær normal romtemperatur, f.eks. ved 15 til 30°C , og i et fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel, f.eks. etanol, dioksan, kloroform eller acetonitril. Den kan også utføres i nærvær av et syrebindende middel, f.eks. pyridin, trietylamin, et alkalimetallkarbonat eller -bikarbonat, eller i et overskudd av amino-forbindelsen med formel IV.

Utgangsmaterialene med formel III kan selv fremstilles ved vanlig halogenering av det tilsvarende acetofenon med formel III, men hvor Hal er erstattet med hydrogen, f.eks. som beskrevet i eksemplene. Likeledes kan amino-utgangsmaterialene med formel IV fremstilles ved vanlig selektiv acylering av et diamin med formel IV, men hvor Q er erstattet med hydrogen, med et acyleringsmiddel som er strukturelt avledet fra en syre med formelen $\text{Q}.\text{OH}$, f.eks. ved dråpevis tilsetning av diaminet til et overskudd av acyleringsmiddel i et oppløsningsmiddel, f.eks. eter, i hvilket hydrokloridet av forbindelsen med formel IV er uoppløselig.

Utgangsmaterialene med formel II kan hensiktsmessig fremstilles og anvendes ved fremgangsmåte (a) i samme reaksjonskar uten separat isolering og rensning.

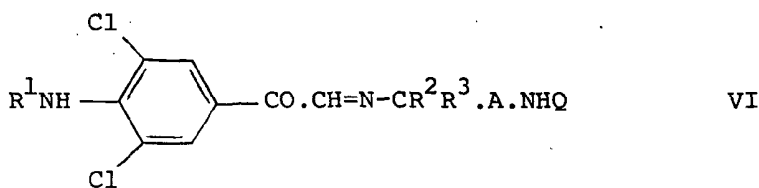
(b) Et aldehyd med formelen:



eller et hydrat eller hemiacetal derav, omsettes med et amin med formel IV under reduserende betingelser.

Særlig egnede reduserende betingelser oppnås f.eks. ved anvendelse av et alkalimetall-borhydrid eller -cyanoborhydrid, f.eks. natrium-borhydrid eller -cyanoborhydrid. Fremgangsmåten foretas hensiktsmessig i et fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel, f.eks. acetonitril, metanol, etanol eller 2-propanol og ved en temperatur f.eks. i området -20 til 30°C . Når natrium-cyanoborhydrid anvendes, foretas omsetningen fortrinnsvis ved eller nær pH 4, f.eks. i nærvær av eddiksyre.

Det skal forstås at fremgangsmåte (b) er et eksempel på den generelle fremgangsmåte som er kjent som reduktiv alkylering, og skjer i det minste delvis gjennom et mellomprodukt med formelen:



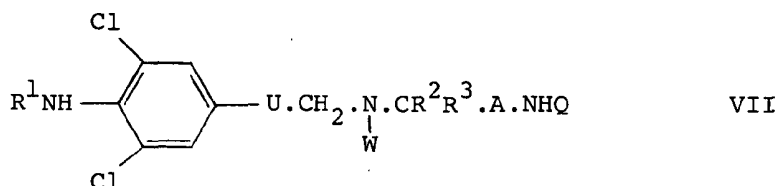
og at fremgangsmåte (b) derfor kan utføres ved separate trinn som omfatter fremstilling av og påfølgende reduksjon av et mellomprodukt med formel VI.

Utgangsaldehydene med formel V fremstilles hensiktsmessig som eksemplifisert i det følgende, ved seleniumdioksyd-oksydasjon av det passende acetofenon med formel III (Hal = H), eller ved dimetylsulfoksyd-oksydasjon av det passende fenacyl-bromid med formel III (Hal = Br), i hvert tilfelle under vanlige betingelser.

145656

6

(c) En forbindelse med formelen



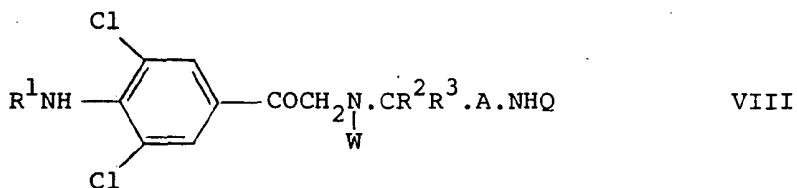
hvor U er karbonyl eller hydroksymetylen, og

W er en beskyttende gruppe som kan fjernes reduktivt, reduseres.

En særlig egnet beskyttelsesgruppe som kan fjernes reduktivt, er f.eks. et benzyllradikal. Reduksjonen utføres fortrinnsvis ved katalytisk hydrogenering, f.eks. med hydrogen i nærvær av en palladium-, platina- eller nikkel-katalysator, i et fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel, f.eks. etanol eller vann, eller en blanding derav. Reduksjonen kan f.eks. utføres ved 15-35°C og kan eventuelt utføres under et hydrogen-trykk på f.eks. opptil 5 kg/cm².

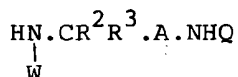
Det skal forstås at de betingelser som er nødvendig for fjernelse av den beskyttende gruppe W ved denne fremgangsmåte, også resulterer i reduksjon av et karbonyllradikal U når dette er til stede i utgangsmaterialet med formel VII.

De utgangsmaterialer med formel VII hvor U er et hydroksymetylen-diradikal, kan f.eks. fremstilles ved natriumborhydrid-reduksjon av det tilsvarende arylketon med formelen:



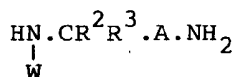
hvor W har den ovenfor angitte betydning, under anvendelse av betingelser lik de som er beskrevet ovenfor i (a), og fremstilles og anvendes hensiktsmessig ved fremgangsmåte (c) i samme kar uten behov for isolering og rensning.

Arylketonene med formel VIII (som også er utgangsmaterialer med formel VI hvor U er et karbonyllradikal) fremstilles selv ved omsetning av det passende fenacylhalogenid med formel III med en aminoforbindelse med formelen:



IX

hvor W har den ovenfor angitte betydning, under anvendelse av betingelser analoge med de som er beskrevet for fremstilling av forbindelsene med formel II i (a) ovenfor. Amino-utgangsmaterialene med formel IX kan fremstilles ved selektiv acylering av et amin med formelen:



X

(som selv erholdes ved kjente standardmetoder), under anvendelse av et acyleringsmiddel som er strukturelt avledet fra en syre med formelen QOH, f.eks. et syreklorid eller -bromid, og under anvendelse av kjente generelle metoder. Når W er et benzylradikal, fremstilles alternativt utgangsmaterialene med formel IX fortrinnsvis ved reduktiv alkylering av et amin med formel IV under anvendelse av benzaldehyd og natriumborhydrid analogt med fremgangsmåte (b) ovenfor.

En forbindelse med formel I i fri baseform kan omdannes til et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt ved omsetning med en egnet syre som definert ovenfor under vanlige betingelser.

Som angitt ovenfor er forbindelsene med formel I i besittelse av antiinflammatorisk virkning når de påføres lokalt på et betent område, og de er særlig nyttige til behandling ved lokal administrering av betennelsessykdommer eller betennelses-tilstander på huden.

De antiinflammatoriske egenskaper hos en forbindelse med formel I kan påvises ved en standardprøve som omfatter hemning av krotonolje-frembragt betennelse på et museøre.

Aktiviteten av den enkelte forbindelse med formel I ved denne prøve er avhengig av dens spesielle kjemiske struktur, men særskilte forbindelser med formel I frembringer en betydelig hemning av betennelsen ved en lokalt påført dose på 0,20 mg pr. øre eller mindre.

Ingen vesentlige toksiske virkninger ble påvist ved de aktive doser ved denne prøve.

Ved anvendelse for lokal behandling av et betent område av huden hos et varmblodig dyr, f.eks. mennesker, kan en forbindelse med formel I administreres lokalt med en total daglig dose i området 20 µg til 15 mg, eller en ekvivalent dose av et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav, og hensiktsmessig som en delt dosering. Det vil være klart at den totale daglige mengde av en forbindelse med formel I som skal administreres, vil være avhengig av utstrekningen og graden av den betennelse som skal behandles.

Som et eksempel kan 1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-[1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)etylamin]etanol anvendes for lokal behandling av et betent område på huden hos et varmblodig dyr, f.eks. menneske, i en total daglig dose i området fra 20 µg til 5 mg, eller en ekvivalent mengde av et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt.

Forbindelsene med formel I kan administreres i form av farmasøytiske preparater som omfatter en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav sammen med et farmasøytisk godtagbart fortynningsmiddel eller bæremiddel, i en form som er egnet for lokal administrering. Et farmasøytisk preparat kan inneholde fra 0,1 til 10% vekt/vekt av en forbindelse med formel I eller en ekvivalent mengde av et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav, i det følgende betegnet som den aktive bestanddel.

Et farmasøytisk preparat kan særlig være i form av en salve, en gel, en vandig eller oljeaktig oppløsning eller suspensjon, emulsjon eller aerosol. Preparatene kan fremstilles ved og for seg kjente metoder under anvendelse av vanlige farmasøytisk godtagbare fortynningsmidler eller bæremidler sammen med vanlige farvestoffer, chelateringsmidler og konserveringsmidler.

En egnet salve kan fremstilles ved dispergering av den aktive bestanddel i et egnet organisk fortynningsmiddel, f.eks. myk paraffin, eventuelt i nærvær av et emulgerings- og/eller

fortykningsmiddel, f.eks. sorbitan-monostearat.

Et egnet gelpreparat kan fremstilles ved å sette et gelatineringsmiddel, f.eks. karboksy-polymetylen, til en oppløsning av den aktive bestanddel i et egnet organisk oppløsningsmiddel, f.eks. isopropylalkohol.

Et egnet emulsjonspreparat, f.eks. en krem eller en væske, kan fremstilles ved å blande den aktive bestanddel med et egnet vanlig emulgeringssystem og vann.

Ved anvendelse for behandling av inflammatoriske sykdommer eller tilstander på huden, kan et preparat i tillegg til den aktive bestanddel fremstilt ifølge oppfinnelsen, omfatte ett eller flere farmasøytiske midler valgt fra kortikosteroider, f.eks. flucinolon-acetonid, prednisolon, flumetason-pivalat, betametason-valerat, hydrokortison eller deksametason; fosfodiesterase-inhibitorer, f.eks. teofyllin eller kaffein, antibakterielle midler, f.eks. oksytetracyklin, gentamicin, noemycin, gramicidin, klorheksidin eller cetyltrimetylammoniumbromid; anti-fungale midler, f.eks. griseofulvin eller nystatin; antihistaminer, f.eks. difenhydramin eller klorfenamin; lokalbedøvelsesmidler, f.eks. amylokain, benzokain eller procain og bløtgjøringsmidler, f.eks. kalomin.

Selv om forbindelsene med formel I særlig er nyttige for lokal behandling av inflammatoriske sykdommer eller tilstander på huden, kan de også være nyttige ved lokal behandling av slike sykdommer eller tilstander som påvirker andre deler av kroppen, så som lungene.

Oppfinnelsen illustreres av de følgende eksempler hvor:

- (i) hvis ikke annet er angitt, alle fremgangsmåter ble utført ved romtemperatur, dvs. ved en temperatur i området 18-26°C, og alle inndampninger ble foretatt ved roterende inndampning;
- (ii) petroleterfraksjoner er betegnet som "bensin", og det aktuelle kokeområde er angitt i parentes; og
- (iii) utbytter, når disse er gitt, er kun å anse som illustrerende og ikke som begrensende.

Eksempler 1-2

En blanding av 4-amino-3,5-diklorfenyl-glyoksalhydrat (1,18 g) og 1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)etylamin (1,03 g) i metanol (20 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Blandingen ble derefter filtrert, og filtratet ble omrørt kraftig under dråpevis tilsetning av en oppløsning av natriumborhydrid (500 mg) i vann (2 ml). Etter omrøring i 2 timer ble blandingen surgjort med konsentrert saltsyre til pH 2-3 og derefter inndampet. Det faste residuum ble suspendert i vann (50 ml), og den beholdte suspensjon ble ekstrahert med eter (100 ml). Den vandige fase ble gjort basisk til pH 12-13 ved tilsetning av vandig ammoniakoppløsning (egenvekt 0,88), og ekstrahert med eter (2 x 100 ml). De samlede ekstrakter ble tørret ($MgSO_4$) og inndampet. Den resulterende olje ble oppløst i propan-2-ol (5 ml), og en eteroppløsning av hydrogenklorid ble tilsatt for å bringe pH til 2-3. Ytterligere tilsetning av et overskudd av tørr eter ga et bunnfall (1,05 g, 43%) av 1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-[1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)-etylamin]-etanol-dihydroklorid (eksempel 1), sm.p. $105-8^{\circ}C$.

På tilsvarende måte, men under anvendelse av 1,1-dimetyl-2-(2-fenoksyacetamido)etylamin og 4-amino-3,5-diklorfenylglyoksalhydrat som utgangsmaterialer fikk man 1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-[1,1-dimetyl-2-(2-fenoksyacetamido)etylamin]etanol (eksempel 2) i 35% utbytte, sm.p. $107-9^{\circ}C$ (hydroklorid, monohydrat).

Utgangsmaterialene ble fremstilt som følger:

(a) 1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)-etylamin:

En oppløsning av 1,1-dimetyletylendiamin (8,8 g) i eter (250 ml) ble i løpet av 2 timer satt til en omrørt oppløsning av fenylacetylklorid (15,4 g) i eter (250 ml). Denne blanding ble omrørt videre i 2 timer. Det faste stoff ble fra-skilt ved filtrering og oppløst i varmt vann (150 ml). Den beholdte oppløsning ble filtrert. Filtratet ble gjort basisk ved tilsetning av et overskudd av mettet vandig natriumkarbonat-oppløsning (50 ml), og derefter ekstrahert med kloroform (3 x 250 ml). Ekstraktene ble tørret ($MgSO_4$) og inndampet for å gi en olje som krystalliserte ved tilsetning av en 1:1 volum/volum blanding av eter og bensin ($60-80^{\circ}$) for å gi 1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)etylamin (13,1 g, 63%), sm.p. $47-48^{\circ}C$.

(b) 1,1-dimetyl-2-(2-fenoksyacetamido)-etylamin:

Denne forbindelse ble erholdt som et fast stoff, sm.p. 42-46°C, ved en fremgangsmåte analog med den som er beskrevet ovenfor for (a), men under anvendelse av fenoksyacetyl-klorid som utgangsmateriale.

(c) 4-amino-3,5-diklorfenylglyksal-hydrat

Til en oppløsning av 4-amino-3,5-dikloracetofenon (12,0 g) i en blanding av dioksan (60 ml) og vann (2 ml) ble satt selendioksyd (10,0 g). Oppløsningen ble oppvarmet ved 95°C på dampbad i 4 timer. Bunnfallet ble derefter fraskilt ved filtrering, og filtratet ble inndampet. Den resulterende olje ble oppløst gjentatte ganger i toluen og inndampet for å fjerne vann, og residuet ble oppløst i eter (500 ml). Avfarvende tre-kull ble satt til eteroppløsningen, og etter filtrering ble oppløsningen konsentrert til et volum på ca. 200 ml, hvorpå 4-amino-3,5-diklorfenylglyksal-hydrat ble utskilt som et fast stoff (8,0 g, 58%), sm.p. 95-98°C.

Eksempel 3

En blanding av 1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)etylamin-hydroklorid (2,42 g) og trietylamin (1,4 ml) i kloroform (50 ml) ble omrørt i 5 minutter. 4-amino-3,5-diklor- α -bromacetofenon (1,42 g) ble derefter tilsatt. Blandingen ble derefter omrørt videre i 16 timer, inndampet, og det erholdte residuum ble oppløst i vann (50 ml). Den vandige oppløsning ble gjort basisk ved tilsetning av et overskudd av 10% vekt/volum vandig natrium-karbonatoppløsning og ekstrahert med eter (2 x 100 ml). De samlede ekstrakter ble tørret (MgSO₄) og inndampet for å gi α -[1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)etylamin]-4-amino-3,5-dikloracetofenon som ble oppløst i metanol (20 ml) uten ytterligere rensning.

En oppløsning av natriumborhydrid (0,5 g) i vann (2 ml) ble satt til den metanoliske oppløsning, og blandingen ble omrørt i 2 timer. Blandingen ble derefter surgjort til pH 2-3 med konsentrert saltsyre og konsentrert i vakuum. Den gjenværende oppløsning ble fortynnet med vann og derefter ekstrahert med eter (3 x 100 ml). Den vandige fase ble derefter gjort basisk til pH 12-13 ved tilsetning av vandig ammoniakoppløsning (egenvekt 0,88), og ekstrahert med eter (3 x 100 ml). Disse samlede ekstrakter ble tørret (MgSO₄) og inndampet for å gi 1-(4-amino-

3,5-diklorfenyl)-2-[1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)etylaminol]-etanol (eksempel 3) som en olje som krystalliserte langsomt for å gi den faste, frie base (0,8 g, 39%), som hadde sm.p. 96-98°C etter rensning ved omdannelse til dihydrokloridsaltet (som beskrevet i eksempel 1) fulgt av frigjøring av den frie base ved alkalisering av en vandig oppløsning av dihydrokloridet og oppløsningsmiddel-ekstraksjon.

4-amino-3,5-diklor- α -brom-acetofenonet ble erholdt som følger:

En oppløsning av 4-amino-3,5-diklor-acetofenon (21,1 g) i kloroform (300 ml) ble oppvarmet under tilbaketilbakekjøling og samtidig behandlet dråpevis med en oppløsning av brom (16,5 g) i kloroform (20 ml) og med absolutt etanol (20 ml).

Efter at tilsetningen var over, ble oppløsningen oppvarmet under tilbaketilbakekjøling i 15 minutter og derefter konsentrert ved oppvarmning i en åpen kolbe til et volum på ca. 50 ml. Denne oppløsning ble avkjølt i et isbad, hvorved 4-amino-3,5-diklor- α -bromacetofenon ble langsomt utfelt som et krystallinsk, fast stoff (19,5 g, 66%), sm.p. 150-152°C.

Eksempel 4

Til en oppløsning av 4-amino-3,5-diklor- α -bromacetofenon (0,85 g) i dioksan (25 ml) ble satt N-benzyl-N'-(fenylacetyl)-etylendiamin (1,61 g) og oppløsningen ble omrørt i 16 timer. Oppløsningen ble derefter fortynnet med eter (50 ml) og vasket suksessivt med 10% vekt/volum vandig natriumkarbonatoppløsning (2 x 50 ml), vann (2 x 50 ml) og mettet saltoppløsning (50 ml). Eteroppløsningen ble derefter tørret (MgSO₄) og inndampet for å gi α -[N-benzyl-2-(2-fenyl-acetamido)etylaminol]-4-amino-3,5-diklor-acetofenon som et oljeaktig residuum.

Dette residuum ble oppløst i metanol (25 ml), og en oppløsning av natriumborhydrid (0,25 g) i vann (2 ml) ble tilsatt under kraftig omrøring. Den resulterende oppløsning ble omrørt i 2 timer, og derefter ble tilstrekkelig konsentrert saltsyre tilsatt til å bringe oppløsningens pH til 2-3. Blandingen ble inndampet, og det faste produkt ble oppløst i vann (50 ml). Den vandige oppløsning ble ekstrahert med eter (100 ml), og ekstrakten ble kastet. Den vandige fase ble gjort basisk med vandig ammoniakkeoppløsning (egenvekt 0,88) og ble igjen ekstrahert med eter (3 x 100 ml). Ekstraktene ble samlet, tørret (MgSO₄) og inndampet

for å gi 1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-[N-benzyl-2-(2-fenylacetamido)-etylamin]etanol som en olje. Denne olje ble oppløst i etanol (50 ml), og 30% vekt/vekt palladium-på-trekull (50 mg) ble tilsatt. Blandingen ble ristet i en atmosfære av hydrogen ved atmosfærisk trykk inntil det teoretiske opptak av gass hadde funnet sted. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble inndampet for å gi 1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-[2-(2-fenylacetamido)etylamin]etanol som et halvfast stoff som ble isolert som sitt hydroklorid (0,54 g, 43%), sm.p. 118-20°C, ved oppløsning av det halvfast stoff i propan-2-ol (5 ml), tilsetning av en hydrogenkloridoppløsning i tørr eter for å bringe pH til 2-3, og derefter utfelning av hydrokloridsaltet ved tilsetning av et overskudd av tørr eter.

N-benzyl-N'-(fenylacetyl)etylen-diaminet ble fremstilt som følger:

En blanding av etylfenylacetat (100 g, 0,61 mol) og etylendiamin (120 ml, 1,86 mol) ble oppvarmet på dampbad i 4 dager. Overskudd av etylendiamin ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble oppløst i vann (500 ml), og uoppløselig materiale ble fjernet ved filtrering. Inndampning av filtratet ga rått N-(2-fenylacetyl)etylendiamin (96,8 g) som ble anvendt uten rensning.

Benzaldehyd (67,5 g, 0,637 mol) ble satt til en oppløsning av N-(2-fenylacetyl)etylendiamin (113,5 g, 0,637 mol), og blandingen ble omrørt i 18 timer. Natriumborhydrid (24,2 g) ble tilsatt porsjonsvis, og reaksjonsblanding ble omrørt i ytterligere 1,5 timer. Eddiksyre ble derefter tilsatt inntil overskudd av borhydrid var nedbrutt. Reaksjonsblanding ble gjort basisk ved tilsetning av 2N natriumhydroksyd-oppløsning og ekstrahert med etylacetat (3 x 500 ml). Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning (300 ml), tørret (MgSO_4) og filtrert. Hydrogenkloridgass ble boblet inn i etylacetat-filtratet inntil det var surt (pH 2). Etter 4 timer ved 0°C ble bunnfallet oppsamlet for å gi N-benzyl-N'-(fenylacetyl)etylendiamin-hydroklorid (46,2 g), sm.p. 183-185°C.

Den frie base ble frigjort fra hydrokloridet (15 g) ved alkalisering av en oppløsning i vann (150 ml) med fast natriumkarbonat. Den vandige blanding ble ekstrahert med etylacetat (3 x 100 ml) og ekstraktene ble tørret (MgSO_4) og inndampet

for å gi N-benzyl-N'-(fenylacetyl)etylendiamin som en olje (13,0 g), som krystalliserte langsomt.

Eksempel 5

En blanding av 4-amino-3,5-diklorfenylglyksal-hydrat (1,16 g) og 1,1-dimetyl-2-(stearoylamino)etylamin (1,77 g) i metanol (25 ml) ble omrørt i 16 timer, i løpet av hvilken tid et hvitt, fast stoff gradvis ble utfelt. Den omrørte suspensjon ble derefter behandlet dråpevis med en oppløsning av natriumborhydrid (500 mg) i vann (5 ml). Under denne tilsetning ble det hvite, faste stoff oppløst for å gi en klar oppløsning. Etter omrøring i 2 timer ble blandingen surgjort med eddiksyre til pH 5 og derefter inndampet.

Det erholdte, faste residuum ble suspendert i vann (50 ml), og den erholdte suspensjon ble ekstrahert med eter (2 x 50 ml). Ekstraktene ble samlet, tørret (MgSO_4) og inndampet for å gi en olje som ble oppløst i eter (25 ml). Den erholdte oppløsning ble avkjølt for å gi 1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-[1,1-dimetyl-2-(stearoylamino)etylamin]etanol (0,9 g, 40%), sm.p. $74-76^\circ\text{C}$.

Etylamin-derivat-utgangsmaterialet ble erholdt som følger:

En oppløsning av 1,1-dimetyletylendiamin (3,6 g) i eter (100 ml) ble i løpet av 2 timer satt til en omrørt oppløsning av stearoylklorid (12,12 g) i eter (250 ml), og blandingen ble omrørt videre i 1 time. Det dannede, faste stoff ble fraskilt og oppløst i varmt vann (300 ml). Den erholdte oppløsning ble filtrert, og filtratet ble gjort basisk ved tilsetning av et overskudd av mettet vandig natriumkarbonatoppløsning (30 ml) for å gi 1,1-dimetyl-2-(stearoylamino)etylamin (8,0 g), sm.p. $56-58^\circ\text{C}$ (etter vasking med vann og lufttørring).

Eksempel 6

En blanding av 4-amino-3,5-diklorfenylglyksal-hydrat (1,77 g) og 1,1-dimetyl-2-(fenylureido)etylamin (1,55 g) i metanol (30 ml) ble omrørt i 30 minutter. Blandingene ble derefter behandlet dråpevis med en oppløsning av natriumborhydrid (750 mg) i vann (5 ml). Etter omrøring i ytterligere 2 timer ble blandingen surgjort med eddiksyre til pH 5 og derefter inndampet. Det faste residuum ble suspendert i vann (50 ml), og den erholdte suspensjon

ble ekstrahert med eter (2 x 100 ml). De samlede ekstrakter ble tørret (MgSO_4) og inndampet for å gi en olje som ble oppløst i propan-2-ol (5 ml). Eterisk hydrogenklorid ble satt til den erholdte oppløsning for å bringe pH til 2-3, fulgt av tørr eter inntil 1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-[1,1-dimetyl-2-(fenylureido)-etylamin]etanol-hydroklorid ble utfelt som et fast stoff som ble omkrystallisert fra metanol og eter for å gi rent materiale (1,2 g, 36%), sm.p. 197-198°C.

Etylamin-derivat-utgangsmaterialet ble erholdt som følger:

En oppløsning av fenyl-isocyanat (11,9 g) i eter (250 ml) ble satt dråpevis over 2 timer til en omrørt oppløsning av 1,1-dimetyletylendiamin (8,8 g) i eter (250 ml). Etter ytterligere 2 timers omrøring ble blandingen separert ved filtrering, og det faste produkt ble ristet med et overskudd av N saltsyre. Det uoppløselige di-urinstoffderivat ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble gjort basisk ved tilsetning av et overskudd av mettet, vandig natriumkarbonatoppløsning, for å gi 1,1-dimetyl-2-(fenylureido)etylamin (6,5 g), sm.p. 124-126°C (etter vasking med vann og lufttørring).

Eksempel 7

1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)-etylamin (1,03 g) ble satt til en oppløsning av 4-(pivaloylamino)-3,5-diklorfenylglyoksal-hydrat (1,6 g) i metanol (50 ml). Oppløsningen ble omrørt i 2 timer, og derefter ble en oppløsning av natriumborhydrid (500 mg) i vann (5 ml) tilsatt. Etter ytterligere 2 timers omrøring ble tilstrekkelig eddiksyre tilsatt til å bringe pH til 4-5. Oppløsningen ble derefter inndampet, og residuet ble oppløst i vann (50 ml). Den vandige oppløsning ble ekstrahert med eter (2 x 50 ml) og ble derefter gjort basisk under anvendelse av 10% vekt/volum vandig natriumkarbonatoppløsning, for å gi 1-[4-(pivaloylamino)-3,5-diklorfenyl]-2-[1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)etylamin]etanol (0,8 g, 32%), sm.p. 83-85°C.

Det nødvendige etylamin-derivat ble erholdt som følger:

4-(pivaloylamino)-3,5-dikloracetofenon (2,6 g) ble satt til en oppløsning av selendioksyd (2,5 g) i en blanding av dioksan (30 ml) og vann (1 ml). Oppløsningen ble oppvarmet

ved 90°C i 3 timer, avkjølt, det utfelte selenmetall ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble inndampet. Den erholdte olje ble rensset ved kromatografi på en silikagelkolonne under anvendelse av 3% volum/volum etanol i kloroform som elueringsmiddel for å gi 4-(pivaloylamino)-3,5-diklorfenylglyksal-hydrat som en olje (1,2 g) som ble anvendt uten ytterligere rensning.

Acetofenon-derivatet ble selv erholdt som følger:

4-amino-3,5-dikloracetofenon (2,0 g) ble satt til en blanding av pivalinsyre-anhydrid (15 ml) og pivaloylklorid (2 ml), og oppløsningen ble oppvarmet under tilbakesløpskjøling i 3 timer, derefter avkjølt og hellet i et overskudd av 10% vekt/volum vandig natriumkarbonatoppløsning (100 ml). Den erholdte blanding ble omrørt i 2 timer og derefter ekstrahert med eter (3 x 100 ml). De samlede ekstrakter ble tørret (MgSO_4) og inndampet for å gi en olje som ble oppløst i eter (20 ml). Den erholdte oppløsning ble fortynnet med bensin (60-80) (150 ml) for å gi 4-(pivaloylamino)-3,5-dikloracetofenon (2,6 g), sm.p. 137-139°C.

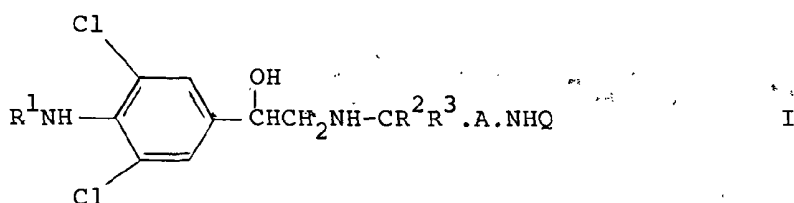
Eksempel 8

En blanding av 4-amino-3,5-diklorfenylglyksal-hydrat (2,35 g) og 1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)etylamin (2,06 g) i acetonitril (50 ml) og eddiksyre (3 ml) ble omrørt i 30 minutter. Natrium-cyanoborhydrid (1,26 g) ble derefter satt til reaksjonsblandingens porsjonsvis i løpet av 5 minutter. Etter 16 timers omrøring ble blandingen inndampet, og residuet ble fordelt mellom 10% volum/volum vandig eddiksyre (100 ml) og etylacetat (100 ml). Den organiske fase ble separert, tørret (MgSO_4) og inndampet. Det halvfaste residuum ble oppløst i propan-2-ol (10 ml), og eterisk hydrogenklorid ble tilsatt for å bringe pH til 2-3. Tilsetning av tørr eter ga derefter et bunnfall (2,8 g, 63%) av 1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-[1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)-etylamin]etanol-dihydroklorid, sm.p. 105-108°C.

Den frie baseform (sm.p. 96-98°C) ble erholdt ved å sette dihydrokloridet til et overskudd av 10% volum/volum vandig natriumkarbonat og eter, og å fraskille og inndampe de tørrede (MgSO_4) ekstrakter.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av et terapeutisk aktivt 1-fenyletanolaminderivat med formel I



hvor

R^1 er hydrogen eller et C_{2-6} -alkanoylradikal;

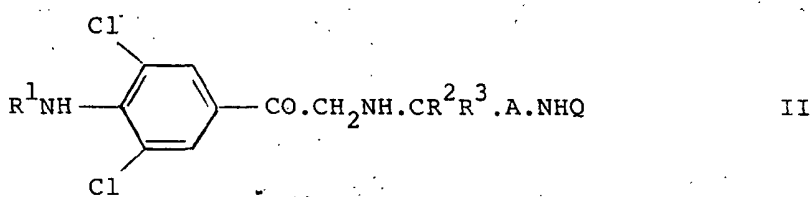
R^2 og R^3 , som kan være like eller forskjellige, er hydrogen eller C_{1-4} -alkylradikaler;

A er et C_{1-4} -alkylen-diradikal; og

Q er et C_{4-20} -alkanoylradikal, eller et fenylacetyl-, fenoksyacetyl- eller fenylaminokarbonyl-radikal;

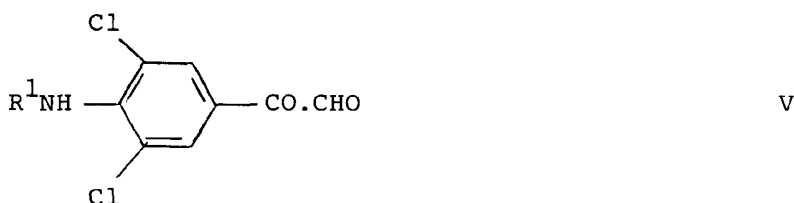
eller et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav, karakterisert ved at

(a) et arylketon med formelen:



reduseres; eller

(b) et aldehyd med formelen:



omsettes med et amin med formelen:

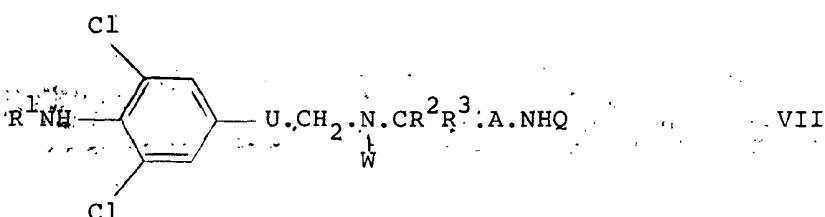


145656

18

eller

(c) en forbindelse med formelen:



hvor U er karbonyl eller hydroksymetylen, og W er en beskyttende gruppe som kan fjernes reduktivt, reduseres; hvor R^1 , R^2 , R^3 , A og Q har de ovenfor angitte betydninger; og hvorefter eventuelt et 1-fenyletanolamin-derivat i fri base-form kan omdannes til et farmasøytisk godtagbart syreaddisjons-salt ved omsetning med en syre som har et farmasøytisk godtagbart anion.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av 1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-[1,1-dimetyl-2-(2-fenylacetamido)-etylamin]etanol, karakterisert ved at det anvendes utgangsmaterialer hvor R^1 er hydrogen og R^2 og R^3 betyr metyl, A betyr metylen og Q betyr fenylacetyl.