



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 136094

(51) Int. Cl.² C 07 C 91/40

(21) Patentsøknad nr. 1047/73

(22) Inngitt 15.03.73

(23) Løpedag 15.03.73

(41) Alment tilgjengelig fra 18.09.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 12.04.77

(30) Prioritet begjært 16.03.72, 08.01.73, Forbundsrepublikken Tyskland,
nr. P 22 12 600, P 23 00 614

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk
aktive d-1-(4-amino-fenyl)-2-alkylamino-etanol-
derivater.

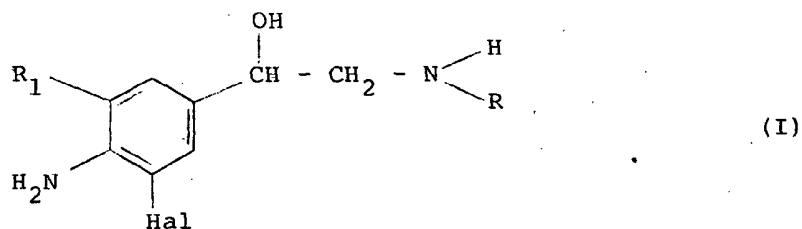
(71)(73) Søker/Patenthaver DR. KARL THOMAE
GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG,
Birkendorfer Strasse 65, Postfach 720,
D-7950 Biberach/Riss,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner JOHANNES KECK, Biberach/Riss,
GÜNTHER ENGELHARDT, Biberach/Riss,
KLAUS-REINHOLD NOLL, Warthausen-Oberhöfen,
GERD KRÜGER, Biberach/Riss,
Forbundsrepublikken Tyskland.

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

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

I US-patent 3 536 712 beskrives blant annet de racemiske blandinger av forbindelsene med den generelle formel I,



og deres fysiologisk forlikelige salter med uorganiske eller organiske syrer, som er i besittelse av verdifulle farmakologiske egenskaper, særlig en bronkolytisk virkning.

I den ovenstående generelle formel I betyr

Hal et klor- eller bromatom,

R₁ et hydrogen-, klor- eller bromatom og

R en lineær eller forgrenet alkylrest med 2 til 5 karbonatomer eller en cykloalkylrest med 3 til 6 karbonatomer.

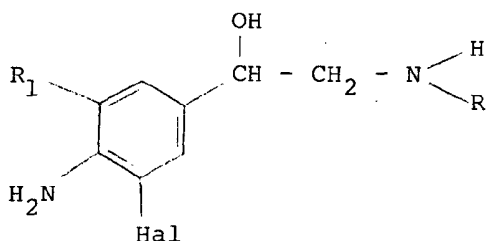
Det er nu overraskende funnet at en optisk aktiv antipode av forbindelsene med den ovenstående generelle formel har en selektiv virkning på de adrenerge β -reseptorer, idet d (+)-forbindelsene med den generelle formel I har en selektiv virkning på β_1 -reseptorene.

De nye optisk aktive antipoder fremstilles ved følgende fremgangsmåte:

Separering av en racemisk blanding av forbindelsene med den generelle formel I,

136094

2



(I)

hvor R, R_1 og Hal er som ovenfor angitt, i de optisk aktive antipoder, for å utvinne d-forbindelsen.

Racematspaltningen av d,l-formen av en forbindelse med den ovenstående generelle formel I foretas ved fraksjonert krystallisasjon av en blanding av dens diastereomere salter med en optisk aktiv syre, f.eks. d-vinsyre, l-vinsyre, d-dibenzoylvinsyre, l-dibenzoylvinsyre, d-kamfersulfonsyre, l-eplesyre, l-mandelsyre, d- α -bromkamfer- π -sulfonsyre eller l-kinasyre.

De nye, optisk aktive forbindelser med den generelle formel I kan overføres til sine fysiologisk forlikelige salter med uorganiske eller organiske syrer. Som syrer kan f.eks. anvendes saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre og maleinsyre.

Som nevnt innledningsvis oppviser de nye d-forbindelser med den generelle formel I en selektiv blokkerende virkning på β_1 -reseptorene.

Eksempelvis ble forbindelsene

A = d-l-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-cyklopropylamino-etanolhydroklorid, og

B = d-l-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-tert.-butylamino-etanolhydroklorid

undersøkt med hensyn til virkning på β -reseptorene:

Den β_1 -blokkerende virkning ble undersøkt som antagonisme overfor takykardi utløst ved hjelp av en standard-dose på 1,0g/kg i.v. N-isopropyl-noradrenalinsulfat hos narkotiserte katter. På grunnlag av den med de forskjellige doser oppnådde prosentvise gjennomsnittlige reduksjon av hjertefrekvensøkningen fremkalt av N-isopropyl-noradrenalinsulfatet, ble en ED_{50} bestemt ved grafisk ekstrapolering (se tabellene I og II).

Den β_2 -mimetiske virkning ble undersøkt som antagonisme overfor den bronkospasme som ble utløst ved intravenøs inngivelse av 20 g/kg acetylcholin, på narkotisert marsvin i forsøksanordningen

ifølge Konzett-Rössler etter i.v.-administrering. På grunnlag av den prosentvise reduksjon av bronkospasmen som ble oppnådd med de forskjellige doser, ble en ED_{50} bestemt ved grafisk ekstrapolering (se tabell I).

Den β_2 -blokkerende virkning ble undersøkt som antagonisme overfor den bronkolytiske virkning, som ble iaktatt med 5 γ/kg i.v. N-isopropyl-noradrenalinulfat i forsøksanordningen ifølge Konzett-Rössler på narkotiserte marsvin, når bronkospasmen er utløst med en standardmengde på 20 γ/kg i.v. acetylcholin (se tabell II).

Den akutte toksisitet for forbindelsene ble bestemt på grupper på hver 10 mus. Man bestemte LD_{50} som den dose som førte til at 50% av dyrene døde i løpet av 7 dager etter intravenøs administrering, ved metoden ifølge Litchfield og Wilcoxon.

De følgende tabeller inneholder de fundne verdier:

Tabell I

Forbindelse	Blokkerende virkning på β_1 -reseptorene		Mimetisk virkning på β_2 -reseptorene		LD_{50} mg/kg i.v.
	n	ED_{50} γ/kg i.v.	n	ED_{50} γ/kg i.v.	
A	5	10,5	3	> 5000	49,5
Racematet av A	5	11,0	3	740	41,5
Racematet av B	5	14,0	3	7,8	27,6

Tabell II

Forbindelse	Blokkerende virkning på β_1 -reseptorene		Blokkerende virkning på β_2 -reseptorene			LD_{50} mg/kg i.v.
	n	ED_{50} γ/kg i.v.	n	Dose γ/kg i.v.	Hemming i %	
B	10	54	3	500	0	50,0
			3	5000	0	

Kjente β -blokkerende midler skiller ikke mellom de forskjellige typer av β -reseptorer, men fører til en generell blokkering av β -reseptorene. De kjente β -blokkerende midler kan derfor på grunn av sin ikke-selektive virkning på β_1 -reseptorene, fremkalle, ikke bare hos astmatikere (Mc Neill i Lancet II, 1101 (1964), Zaid a. Beall i New England J. Med. 275, 580 (1966) og Meier et al. i Dtsch. Med. Wschr. 91, 145 (1966)), men også hos lungefriske forsøkspersoner (Mc Neill a. Ingram i Am. J. Cardiol. 18, 473 (1966)) en økning av åndedrettsbesværet på grunn av blokkering av β_2 -reseptorene. Deres terapeutiske anvendbarhet blir derfor betydelig begrenset.

De nye d-(+)-forbindelser med den generelle formel I adskiller seg således fra de kjente β -blokkerende midler hovedsakelig ved en selektiv blokkerende virkning på β_1 -reseptorene. Ved at risikoen for utløsning av et astma-anfall som bivirkning faller bort, oppviser de således vesentlige fordeler i forhold til de kjente β -blokkerende midler med hensyn til terapeutisk anvendelse.

De nye forbindelser med den generelle formel I kan eventuelt anvendes i kombinasjon med andre aktive stoffer i vanlige farmasøytiske tilberedelsesformer. Enkeltdosen utgjør herunder 10-100 γ , fortrinnsvis 20-50 γ .

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

d-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-cyklopropylamino-etanol-hydroklorid

177 g (0,678 mol) d,1-1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-cyklopropylamino-etanol og 122 g (0,340 mol) d-dibenzoyl-vinsyre oppløses i 2 l varm, absolutt etanol, filtreres og får stå 1 dag ved romtemperatur for krystallisasjon. Det erholdte produkt omkrystalliseres 6 ganger fra metanol-eter, hvorved man får det rene d-[1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-cyklopropylamino-etanol]-d-dibenzoyltartrat med smeltepunkt 164,5-167°C (spaltn.).

$[\alpha]_{364}^{20} = +211,7^{\circ}$ (c = 2,082 i dimetylformamid).

Saltet oppløses i metanol og konsentrert ammoniakk under oppvarmning, og basen bringes til krystallisasjon ved tilsetning av vann. Smeltepunkt: 138-142,5°C,

$[\alpha]_{364}^{20} = +158,6^{\circ}$ (c = 2,050 i kloroform).

Basen oppløser man i absolutt etanol, nøytraliserer med absolutt, etanolisk saltsyre og gjør krystallisasjonen av d-1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-cyklopropylamino-etanol-hydrokloridet fullstendig ved tilsetning av eter. Smeltepunkt: 180,5-181,5°C (spaltn.), $[\alpha]_{364}^{20} = +103,2^{\circ}$ (c = 2,016 i vann). Utbytte 1,6% av det teoretiske.

Eksempel 2

d-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-isopropylamino-etanol

Smeltepunkt for hydrokloridet: 176-179°C (spaltn.);

$[\alpha]_{364}^{20} = +134,3^{\circ}$ (c = 2,018 i vann).

Fremstilt fra d,1-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-isopropylamino-etanol ved fraksjonert krystallisasjon av d-dibenzoyl-tartratet analogt med eksempel 1. Utbytte 7,2%.

Eksempel 3

d-1-(4-amino-3,5-dibrom-fenyl)-2-tert.-butylamino-etanol

Smeltepunkt for hydrokloridet: 182-185°C (spaltn.);

$[\alpha]_{364}^{20} = +106,2^{\circ}$ (c = 2,004 i vann).

Fremstilt fra d,1-1-(4-amino-3,5-dibrom-fenyl)-2-tert.-butyl-amino-etanol ved fraksjonert krystallisasjon av 1-dibenzoyl-tartratet analogt med eksempel 1. Utbytte 4,3%.

Eksempel 4

d-1-(4-amino-3,5-dibrom-fenyl)-2-tert.-pentylamino-etanol

Smeltepunkt for hydrokloridet: 188-189,5°C (spaltn.);

$[\alpha]_{364}^{20} = +103,4^{\circ}$ (c = 2,030 i vann).

Fremstilt fra d,1-1-(4-amino-3,5-dibrom-fenyl)-2-tert.-pentylamino-etanol ved fraksjonert krystallisasjon av 1-dibenzoyl-tartratet analogt med eksempel 1. Utbytte 6,4%.

Eksempel 5

d-2-etyl-amino-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-etanol

Smeltepunkt for hydrokloridet: 175-177°C (spaltn.);

$[\alpha]_{364}^{20} = +139,2^{\circ}$ (c = 2,018 i vann).

Fremstilt fra d,1-2-etyl-amino-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-etanol ved fraksjonert krystallisasjon av d-dibenzoyl-tartratet analogt med eksempel 1. Utbytte 12,5%.

Eksempel 6d-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-butylamino-etanol

Smeltepunkt for hydrokloridet: 174-176°C;

$[\alpha]_{364}^{20} = +105,7^{\circ}$ (c = 2,008 i vann).

Fremstilt fra d,1-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-butyl-amino-etanol ved fraksjonert krystallisasjon av d-dibenzoyl-tartratet analogt med eksempel 1. Utbytte 9,9%.

Eksempel 7d-1-(4-amino-3-brom-5-klor-fenyl)-2-isopropylamino-etanol

Smeltepunkt: 126-128°C;

$[\alpha]_{436}^{20} = +35,2^{\circ}$ (c = 2,0 i metanol).

Fremstilt fra d,1-1-(4-amino-3-brom-5-klor-fenyl)-2-isopropylamino-etanol ved fraksjonert krystallisasjon av d-dibenzoyl-tartratet analogt med eksempel 1. Utbytte 8,0%.

Eksempel 8d-1-(4-amino-3-brom-fenyl)-2-tert.-butylamino-etanol

Smeltepunkt: 150°C;

$[\alpha]_{589}^{20} = +15,1^{\circ}$ (c = 2,0 i metanol).

Fremstilt fra d,1-1-(4-amino-3-brom-fenyl)-2-tert.-butylamino-etanol ved fraksjonert krystallisasjon av 1-dibenzoyl-tartratet analogt med eksempel 1. Utbytte 4,5%.

Eksempel 9d-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-cyklopentylamino-etanol

Smeltepunkt for hydrokloridet: 131,5-133°C;

$[\alpha]_{364}^{20} = +115,2^{\circ}$ (c = 1,996 i vann).

Fremstilt fra d,1-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-cyklo-pentyl-amino-etanol ved fraksjonert krystallisasjon av 1-dibenzoyl-tartratet analogt med eksempel 1. Utbytte 3,0%.

Eksempel 10d-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-cyklobutylamino-etanol

Smeltepunkt for hydrokloridet: 183-183,5°C (spaltn.);

$[\alpha]_{364}^{20} = +108,4^{\circ}$ (c = 2,118 i vann).

Fremstilt fra d,1-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-cyklo-butyl-amino-etanol ved fraksjonert krystallisasjon av d-dibenzoyl-tartratet analogt med eksempel 1. Utbytte 7,3%.

Eksempel 11d-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-tert.-butylamino-etanol-hydroklorid

128,5 g (0,464 mol) d,1-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-tert.-butylamino-etanol og 88 g (0,234 mol) 1-dibenzoyl-vinsyre-hydrat oppvarmes til kokning i 2 l etanol. Etter kort oppløsning begynner et bunnfall å skille seg ut, og etter flere timers henstand avsuges det. Forbindelsen omkrystalliseres 2 ganger fra metanol, hvorved man får det rene d-[1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-tert.-butylamino-etanol]-1-dibenzoyl-tartrat med smeltepunkt 201,5-202°C (spaltn.).

$[\alpha]_{364}^{20} = -192^{\circ}$ (c = 2,42 i dimetylformamid).

Saltet oppløses i dimetylformamid, oppløsningen gjøres alkalisk med 2N ammoniakk, og d-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-tert.-butylamino-etanol bringes til krystallisasjon ved tilsetning av vann. Smeltepunkt: 127-128,5°C;

$[\alpha]_{364}^{20} = +244^{\circ}$ (c = 2,28 i kloroform).

Basen oppløser man i litt absolutt etanol og noe eter, nøytraliserer med absolutt, etanolisk saltsyre og bringer d-1-(4-amino-3,5-diklor-fenyl)-2-tert.-butylamino-etanol-hydroklorid til krystallisasjon ved ytterligere tilsetning av eter. Smeltepunkt: 197,5-198°C (spaltn.). Utbytte 13,3%.

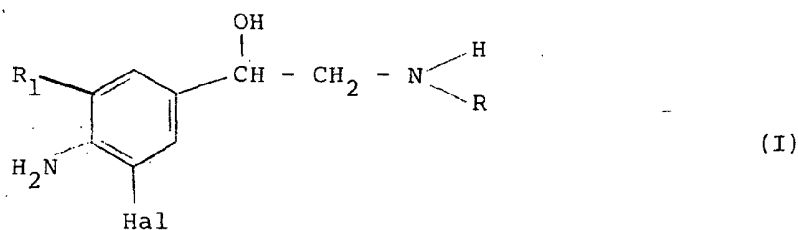
$[\alpha]_{364}^{20} = +126^{\circ}$ (c = 2,15 i vann).

136094

8

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive d-forbindelser med den generelle formel I,



hvor

Hal er et klor- eller bromatom,

R₁ er et hydrogen-, klor- eller bromatom, og

R er en lineær eller forgrenet alkylrest med 2 til 5 karbonatomer eller en cykloalkylrest med 3-6 karbonatomer, og fysiologisk forlikelige salter derav med uorganiske eller organiske syrer, k a r a k t e r i s e r t v e d at en racemisk blanding av en forbindelse med den generelle formel I spaltes i sine optisk aktive antipoder, ved fraksjonert krystallisasjon av et diastereomert salt av denne forbindelse med en optisk aktiv syre, for å utvinne d-forbindelsen, og eventuelt overføres den erholdte d-forbindelse til sine fysiologisk forlikelige salter med uorganiske eller organiske syrer.