

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 155737 B



(21) Patentansøgning nr.: 3176/79

(22) Indleveringsdag: 27 jul 1979

(41) Alm. tilgængelig: 29 jan 1980

(44) Fremlagt: 08 maj 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 28 jul 1978 DE 2833140

(51) Int.Cl.⁴

C 07 D 235/06

C 07 D 233/56

C 07 D 239/96

C 07 D 249/18

C 07 D 413/12

(71) Ansøger: C.H. *BOEHRINGER SOHN; D-6507 Ingelheim/Rhein, DE

(72) Opfinder: Kurt *Schromm; DE, Anton *Mentrup; DE, Ernst-Otto *Renth; DE, Armin *Fuegner; DE, Ilse *Steller; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-phenylethanolaminoalkyl-substituerede nitrogenholdige heterocycliske forbindelser eller syreadditionssalte deraf

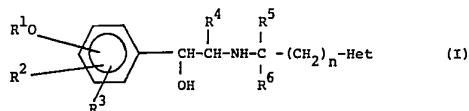
(56) Fremdragne publikationer

DE freml.skrift nr. 1643224

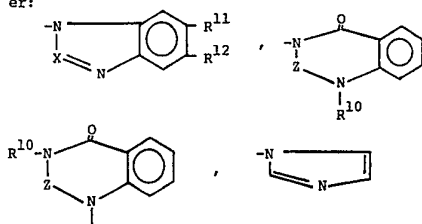
(57) Sammendrag:

3176-79

N-substituerede heterocycliske forbindelser med
formlen I:



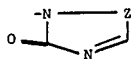
hvor Het er:



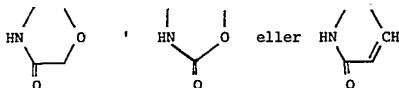
DK 155737 B

fortsættes

eller



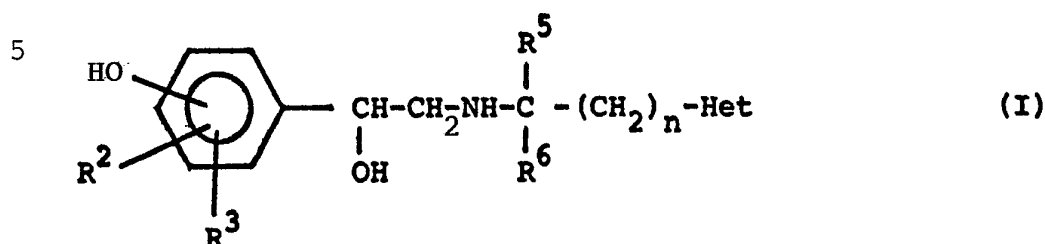
n er 1 til 4, R^1 er H eller acyl, R^2 er H, R^1O , $NHSO_2R^7$, $NHCO_2R^8$, $NHCONHR^8$, $NH-CH_2-C_6H_4-R^9$, CH_2OH , $CH_2SO_2R^7$, $CONHR^8$, halogen eller CN, R^3 er H, halogen, R^7 eller OR^7 , R^2 og R^3 også tilsammen:



R^4 er H, CH_3 eller C_2H_5 , R^5 og R^6 (ens eller forskellige) er H eller CH_3 , R^7 er alkyl, R^8 er H eller alkyl, R^9 er H, alkyl eller eventuelt med O afbrudt alkoxy, R^{10} er H, alkyl, phenyl eller pyridyl R^{11} og R^{12} (ens eller forskellige) er H, CH_3 , Cl, OCH_3 eller tilsammen methylenedioxy, X er CR^{10} eller N, og Z er CH_2 eller CO, i form af racemater, enantiomere, diastereomere antipodepar, samt syreadditionssalte deraf, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne har broncholytisk, spasmolytisk og antiallergisk virkning, hæmmende virkning på mavesekretion og virkning, navnlig antidepressiv virkning, på centralnervesystemet, og endvidere er forbindelserne anvendelige ved behandling af cardiovasculære forstyrrelser.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte N-phenyl-ethanolaminoalkyl-substituerede nitrogenholdige heterocycliske forbindelser med den almene formel (I):



10 hvor symbolerne er som defineret i krav 1, i form af racemater, enantiomere eller diastereomere antipodepar, eller syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

15 De ved den omhandlede fremgangsmåde fremstillede forbindelser har navnlig broncholytisk, spasmolytisk og antiallergisk aktivitet, som nedenfor nærmere omtalt.

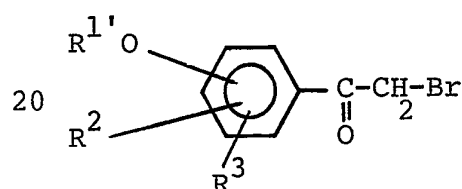
I tysk fremlæggeskrift nr. 1.643.224 er beskrevet broncholytisk aktive 1-phenyl-2-aminoethanolderi-
20 vater, blandt hvilke kan fremhæves den til handelsprodukt udviklede forbindelse salbutamol (2-(tert.-butylamino)-1-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethanol).

De ved den foreliggende fremgangsmåde fremstillede forbindelser udmærker sig sammenlignet med nævnte kendte
25 forbindelser blandt andet ved et bedre resorptionsforhold mellem intravenøs og oral aktivitet, således som det fremgår af nedenstående forsøgsdata med salbutamol som sammenligningsforbindelse. Et særligt
30 gunstigt resorptionsforhold udvises af den ifølge nedenstående eksempel 5 fremstillede forbindelse 1-(2-fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-ethanol eller syreadditionssalte deraf.

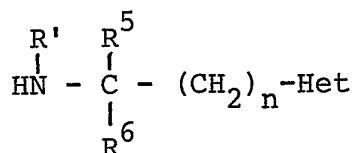
Ved fremgangsmåden a) til fremstilling af de om-
35 handlede forbindelser anvendes opløsningsmidler,

der under reaktionsbetingelserne er tilstrækkeligt indifferente, f.eks. alkoholer, såsom methanol eller ethanol, og sædvanlige hydrogeneringskatalysatorer, f.eks. palladium, platin eller Raney-nikkel. Som reduktionsmiddel anvendelige hydrider er natriumborhydrid og andre komplekse hydrider eller boran. Reaktionstemperaturen ligger mellem ca. 0°C og kogetemperaturen for reaktionsblandingen. Hvis den centrale (i sidekæden) indeholdte amino-gruppe eller phenylgruppe-substituenterne OH og/eller R² i udgangsforbindelsen udviser en hydrogenolytisk fraspaltelig beskyttelsesgruppe, f.eks. en eventuelt substitueret benzylgruppe, bliver denne fjernet under eller om nødvendigt efter reduktionen af CO-gruppen.

Udgangsforbindelserne II vindes for eksempel ved omsætning af aminer IV med bromketoner III i opløsningsmidler, såsom acetonitril eller ethylacetat, i nærværelse af et syrebindende middel, såsom natriumcarbonat eller aminoverskud.



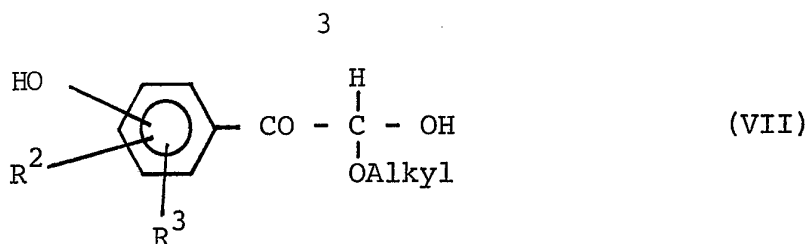
(III)



(IV)

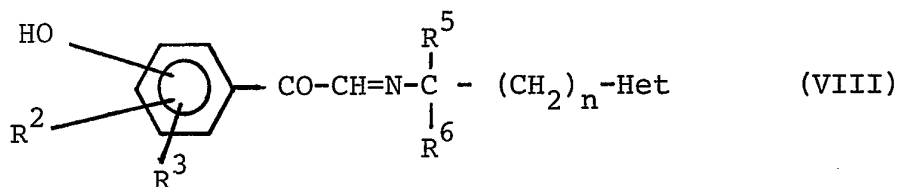
25 hvor R^{1'} er H eller en hydrogenolytisk fraspaltelig gruppe, såsom benzyl, R' er H eller en hydrogenolytisk fraspaltelig gruppe, såsom benzyl, mens de øvrige symboler er som ovenfor defineret.

30 Ved fremgangsmåde b) kan VI også benyttes i form af en halvacetal, dvs. i form af forbindelser med formelen VII:



5 hvor R^1 , R^2 og R^3 har ovennævnte betydninger, og Alkyl står for eventuelt substituerede, fortrinsvis (C_1 - C_6)alkyl-grupper.

De eventuelt som mellemproduktforbindelser optræ-
10 dende Schiff'ske baser VIII:

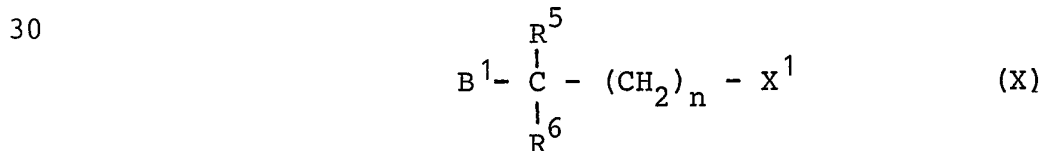


15 hvori de enkelte symboler er som ovenfor defineret, kan også isoleres og derefter underkastes reduktion.

Som reduktionsmiddel anvendes komplekse hydrider, fortrinsvis natriumborhydrid, eller hydrogen i nærværelse
20 af hydrogeneringskatalysatorer, såsom platin, palladium eller Raney-nikkel.

Hvis phenoliske OH-grupper foreligger beskyttet af en hydrogenolytisk fraspaltelig gruppe, såsom benzyl, bliver disse grupper om nødvendigt efter reduktionen fjernet på
25 sædvanlig måde.

Aminerne IV kan for eksempel vindes ved, at de heterocycliske forbindelser Het-H ved aminogruppen alkyleres med forbindelser med formlen X:

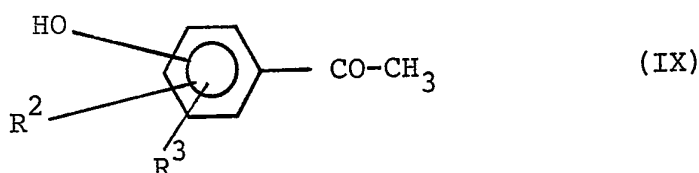


hvor:

35 X^1 er chlor, brom, en methyl- eller tolylsulfonylsyregruppe,

B^1 er en funktionel gruppe, såsom NO_2 , dibenzylamino eller benzalamino, der ved katalytisk hydrogenering eller hydrolyse kan omdannes til aminogruppen, i nærværelse af natriumhydrid i opløsningsmidler, såsom hexamethylphosphorsyretriamid, hvorefter den funktionelle gruppe B^1 overføres i aminogruppen.

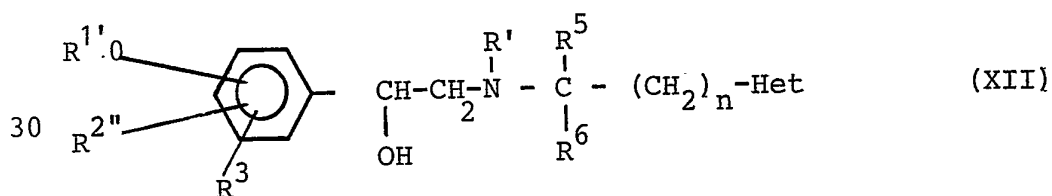
De som udgangsforbindelser anvendte phenylglyoxaler VI eller de tilsvarende halvacetaler VII kan for eksempel vindes ved oxidation af acetophenoner IX:



15 hvor R^2 og R^3 er som ovenfor defineret, med selendi-oxid i vandig dioxan og krystallisation af vand eller alkoholer.

Ved fremgangsmåde c) kan fraspaltningen af beskyttelsesgrupperne foregå med hydrogen og hydrogeneringskatalysatorer, såsom palladium, platin eller Raney-nikkel, ved temperaturer mellem 0°C og kogetemperaturen for reaktionsblandingen. Som opløsningsmiddel tjener fortrinsvis lavere alkoholer, navnlig methanol.

25 Udgangsforbindelserne XI kan fremstilles svarende til fremgangsmåde a) eller b). En anden mulighed består i, at man i forbindelser XII:



hvor n , Het, R' , $R^{1'}$ og R^3 - R^6 har ovennævnte betydninger og $R^{2''}$ står for forstadier til $R^{2'}$ lig NH-CONH_2 ,

$\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, $\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, (f.eks. NH_2) eller lig CH_2OH , CONH_2 (f.eks. COOC_2H_5), ved sædvanlige metoder omdanner forstadierne til de tilsvarende grupper $\text{R}^{2'}$.

Således kan der ud fra forbindelser XII og $\text{R}^{2''}$ lig NH_2 , med kaliumcyanat vindes forbindelser XI med $\text{R}^{2'}$ lig NHCONH_2 , eller med $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylCO})_2$ vindes forbindelserne med $\text{R}^{2'}$ lig $\text{NH-CO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$. Forbindelser med $\text{R}^{2''}$ lig COOC_2H_5 giver ved reduktion med lithiumaluminiumhydrid forbindelser XI med $\text{R}^{2'}$ lig CH_2OH , og ved omsætning med NH_3 forbindelser XI med $\text{R}^{2'}$ lig CONH_2 .

De ved den her omhandlede fremgangsmåde fremstillede forbindelser er anvendelige som lægemidler. De har navnlig broncholytisk, spasmolytisk og antiallergisk aktivitet og kan derfor anvendes ved bronchitis og astma, ved urticaria, conjunktivitis, høfeber og forkølelssygdomme, endvidere som relaxationsmidler for uterusmuskulaturen, f.eks. ved vanskeligheder forud for fødsel. Endvidere egner de omhandlede forbindelser sig til behandling af kardiovaskulære sygdomme, såsom forhøjet blodtryk, perifere karsygdomme og hjertearytmier.

Endvidere skal nævnes den hæmmende aktivitet på mavesekretionen og den, navnlig antidepressive, aktivitet på centralnervesystemet.

Der skal fremhæves den stærke og langvarige broncholytiske aktivitet, der er forbundet med kun ringe bivirkning på hjerte og skeletmuskulatur.

De forbindelser med formlen I, hvor R^2 er CONH_2 , virker endvidere blodtrykssænkende, mens de øvrige forbindelser udviser de andre anførte aktiviteter.

Den terapeutiske dosis afhænger af den anvendte forbindelse, arten af sygdomstilstanden, anvendelsesmåden og legemsvægt, såfremt der ikke er tale om lokal anvendelse.

Til en voksen person kommer følgende doseringer pr.dag i betragtning:

Til broncholyse: oralt 2-20 mg, inhalativt 0,1-1,5 mg, subcutant 0,2-1,5 mg. Til uterusspasmolyse: oralt 5 10-50 mg, som infusionsopløsning 0,1-1 mg i ampuller med 10 ml opløsning. Til karudvidelse kan der oralt gives 20-100 mg, og i form af opløsninger til intramuskulær injektion 20-40 mg, og til blodtryksenkning oralt 200-1800 mg.

10 Med henblik på anvendelse bliver der ud fra de omhandlede forbindelser fremstillet de sædvanlige galeniske kompositioner, f.eks. kapsler, tabletter, dragée, opløsninger, suspensioner, pulvere, cremer, salver, emulsioner og sprayprodukter. Ved pulmonal anvendelse bliver 15 fortrinsvis pulver med en partikeldiameter på 0,5-7 μ m indført i bronchialområdet som aerosol sammen med åndingsluften, eventuelt også med yderligere drivgasser.

Den parenterale anvendelse foregår fortrinsvis i form af sterile isotoniske vandige opløsninger, mens der 20 til lokal anvendelse navnlig anvendes lotioner, cremer, salver, emulsioner og sprayprodukter.

De gunstige aktiviteter af de omhandlede forbindelser fremgår af nedenstående data.

1. Bronchospasmolyse.

25 Aktiviteten blev undersøgt på marsvineunger i urethan-narkose. Ved legemsplethysmografi bestemtes indvirkningen på acetylcholin-bronchospasmus efter intravenøs og oral anvendelse. Endvidere blev hjertefrekvensen kontrolleret. Som sammenligningsforbindelse anvendtes 30 salbutamol.

Forbindelse Tabel/Nr.	Broncholyse ED ₅₀ µg/kg		Resorptions- forhold
	intra- venøst	oralt	oralt/ intravenøst
5 I/(iii)	0,7	31	44
II/(xiii)	1,8	66	37
II/(xvii)	1,0	33	33
II/(xviii)	7,6	190	25
II/(xxiv)	3,2	84	26
III/(xiii)	0,9	14	16
III/(xiv)	1,2	7,6	6,3
10 III(xx)	0,09	5,5	60
Eks. 4	2,9	18	6,2
Eks. 5	3,6	7	1,9
Eks. 6	0,20	11	55
Eks. 7	0,27	16	59
15 Salbutamol	9,2	1000	109

De omhandlede forbindelser udviser et udmærket forhold mellem intravenøs og oral aktivitet. Indvirkningen på hjertefrekvensen er samtidigt ringe. Endvidere er toxiciteten så lav, at der foreligger en betydelig terapeutisk bredde. For eksempel er for forbindelsen ifølge Eksempel 5 LD₅₀ på mus i.v. 29 mg/kg, p.o. 330 mg/kg.

2. Uterusrelaxation (Tokolyse).

Uterusrelaxationen blev undersøgt på narkotiserede rotter. Der bestemtes den intravenøse ED₅₀ for uterusrelaxation i µg/kg (50% af de undersøgte dyr reagerede), samt den (uønskede) forøgelse af hjertefrekvensen ved ED₅₀-værdien. Som sammenligningsforbindelse anvendtes fenoterol (1-(3,5-dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-2-[(4-hydroxyphenyl)isopropylamino]ethan).

	Forbindelse Tabel/Nr.	Uterus- relaxation ED ₅₀ [µg/kg] i.v.	Forøgelse af hjerte- frekvensen (slag/minut)	Forøgelse af hjerterefrekven- sen sammenlignet med Fenoterol=1
5	I/(vii)	0,7	30	0,83
	II/(vii)	0,4	24	0,67
	II(viii)	0,76	18	0,50
	II/(xi)	0,64	21	0,58
	II/(xii)	0,44	23	0,64
10	II/(xx)	0,5	18	0,50
	II/(xxii)	0,6	26	0,72
	III/(v)	0,72	27	0,75
	III/(ix)	0,82	19	0,53
	III(x)	0,16	34	0,94
15	III/(xiii)	0,23	33	0,92
	Eks. 3	0,51	28	0,78
	Eks. 2	0,80	24	0,67
20	Fenoterol	0,45	36	1,00

De omhandlede forbindelser bevirker således ved anvendelse af ED₅₀ for uterusrelaxation en betydeligt mindre forøgelse af hjerterefrekvensen end handelsproduktet Fenoterol.

Kompositionseksempler

Tabletter

Sammensætning af én tablet:

	Omhandlet virksomt stof	20 mg
5	Kolloidal kiselsyre	10 mg
	Mælkesukker	118 mg
	Kartoffelstivelse	60 mg
	Polyvinylpyrrolidon	6 mg
	Na-Celluloseglycolat	4 mg
10	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
		220 mg

Ampuller

Sammensætning af opløsningen pr. ampul:

	Omhandlet aktivt stof	10 mg
15	Sorbit	40 mg
	Destil. vand	til 10 ml

Suppositorier

Sammensætning pr. suppositorium

	Omhandlet aktivt stof	100 mg
20	Suppositoriemasse (kakaosmør)	<u>1600 mg</u>
		1700 mg

Inhalationspulver.

- Pr.hårdgelatine-stikkapsel indfyldtes 0,5 mg omhandlet aktivt stof og 19,5 mg lactose med en partikel-
- 25 diameter mellem 0,5 og 7 μ m.

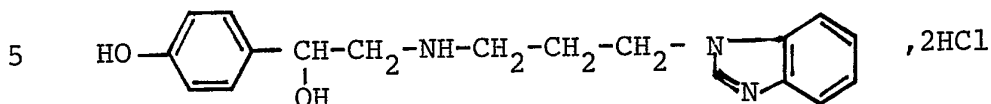
- De omhandlede aktive stoffer kan også kombineres med kendte aktive stoffer. Til broncholytisk anvendelse f.eks. med theophylliner, parasympatolytica (f.eks. ipratropiumbromid), sekretolytica (f.eks. bromhex-
- 30 in), muskulotrope spasmolytica (f.eks. papaverin), corticosteroider og/eller antiallergica. Ved uterusrelaxationsmidler er blandt andet kombinationer med corticoider mulig.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er beskrevet nær-

mere i følgende eksempler. Udbytteangivelserne i tabellerne er % af det teoretiske.

Til fremgangsmåde a:

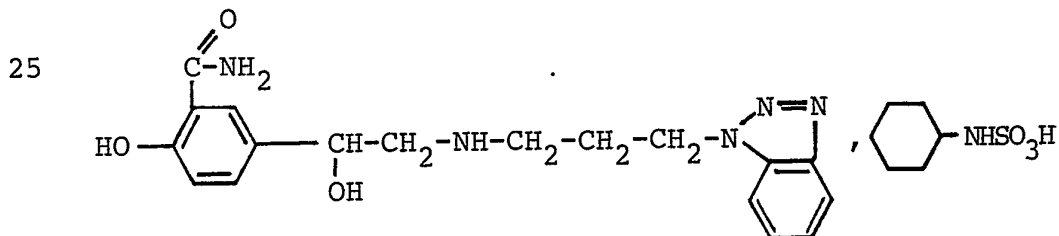
Eksempel 1



30,5 g 2-Brom-p-benzyloxyacetophenon og 35 g 1-aminopropylbenzimidazol blev i 150 ml acetonitril omrørt 1 time ved 30-40°C. Efter fraskillelse af hydrobromidet blev moderluden syrnede med 12 g maleinsyre, og det udfældede α-[3-(1-benzimidazolyl)-propyl-amino]-4-benzyloxyacetophenon-maleinat (smp. 145-148°C) blev frasuget. Med vandig ammoniak blev der derudfra fremstillet basen, der i 200 ml alkohol blev reduceret med natriumborhydrid til 1-(4-benzyloxyphenyl)-2-[3-(1-benzimidazolyl)-propylamino]-ethanol (smp. 83-85°C).

Ved katalytisk hydrogenering af 7 g af denne forbindelse i 100 ml methanol med 1 g palladiumkul som katalysator vandtes 4,5 g 1-(4-hydroxyphenyl)-2-[3-(1-benzimidazolyl)-propylamino]-ethanol (smp. 146-148°C, udbytte 83% af det teoretiske), hvis dihydrochlorid havde smp. 184-185°C.

Eksempel 2

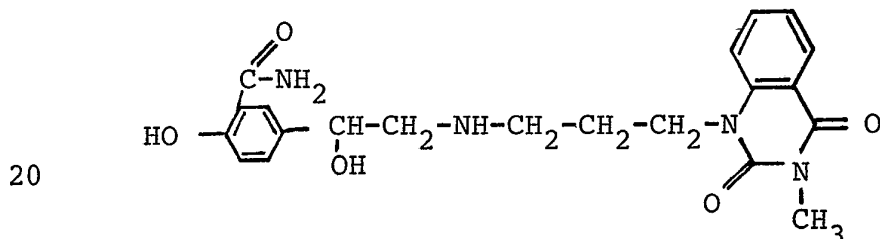


17,5 g 2-Benzyloxy-5-bromacetyl-salicylamin, 17,6 g 1-(3-aminopropyl)-1H-benzotriazol, 6 g natriumcarbonat og 150 ml ethylacetat blev tilbagesvalet i 1,5 timer.

Efter fraskillelse af de uorganiske bestanddele blev moderluden indampet, indampningsresten blev opløst i 100 ml acetonitril og syrnede med 5 g oxalsyre. Det udfældede 1-[3-(3-carbamoyl-4-benzyloxy- β -oxo-phenethylamino)-propyl]-1H-benzotriazol-oxalat blev frasuget, med vandig ammoniak overført i basen (smp. 186-188°C) og i 100 ml ethanol reduceret med natriumborhydrid til 1-[3-(3-carbamoyl-4-benzyloxy- β -hydroxyphenethylamino)-propyl]-1H-benzotriazol.

Ved hydrogenering af 6 g af denne forbindelse i 100 ml methanol ved et tryk på 6 bar og 40°C under tilføjelse af palladiumkul vandtes 3 g 1-[3-(3-carbamoyl-4, β -dihydroxyphenethylamino)-propyl]-1H-benzotriazol (smp. 154-155°C, udbytte 77,5% af det teoretiske), hvis cyclamat havde smp. 165°C.

Eksempel 3

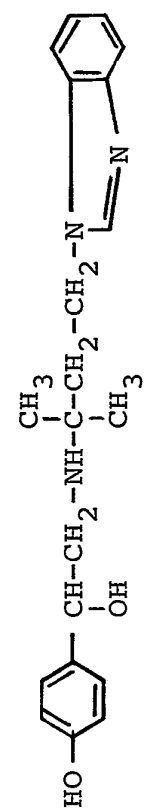
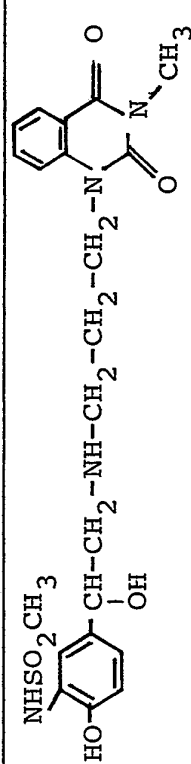
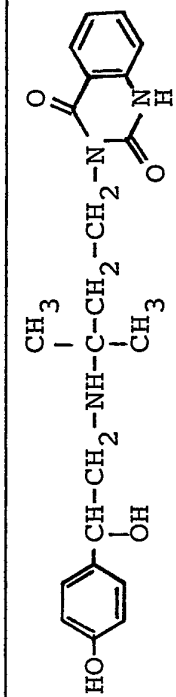
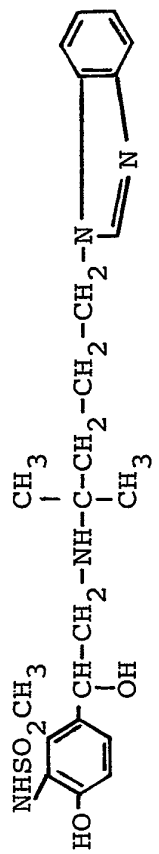


12,9 g 5-Bromacetylsalicylamid, 15,45 g 1-(3-benzylaminopropyl)-3-methyl-quinazolin-2,4-dion, 6 g natriumcarbonat og 300 ml acetonitril blev kogt 1,5 timer under tilbagesvaling. Efter frasuget af de uorganiske bestanddele blev moderluden indampet, indampningsresten blev opløst i 500 ml methanol og efter tilføjelse af 12 ml benzylchlorid hydrogeneret ved 6 bar og 60°C med palladiumkul som katalysator. Efter optagning af 2 mol hydrogen blev hydrogeneringsproduktet oparbejdet, og det dannede 1-[3-(3-carbamoyl- β -oxo-hydroxyphenethylamino)-propyl]-3-methyl-quinazolin-2,4-dion-hydrochlorid (smp. 253°C (dek.)) blev isoleret.

Ved katalytisk hydrogenering af 13 g af denne forbindelse i 250 ml methanol/vand-blanding 1:1 ved 6 bar, 50°C med palladium som katalysator vandtes 8 g 1-[3-car-

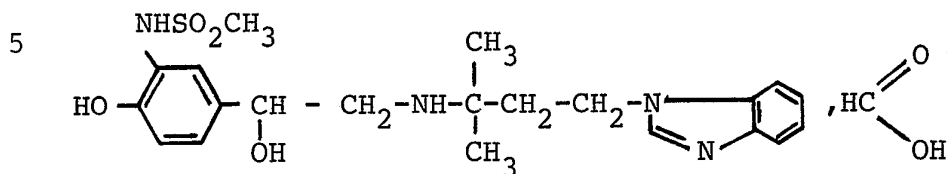
bamoyl-4- β -dihydroxyphenethylamino)-propyl]-3-methyl-
quinazolin-2,4-dion-hydrochlorid, smp. 220-221°C. Udbyt-
te: 61,5% af det teoretiske.

På tilsvarende måde som i ovenstående eksempler
5 blev følgende forbindelser syntetiseret:

Formel	Udbytte (%)	Salt med	Smp. °C
 (vi)	83	2 x malein-syre	137-140
 (vii)	60	Methansul-fonsyre	178-180
 (viii)	80	Myresyre	163-166
 (ix)	65	Cyclohexan-sulfaminsyre	174-176

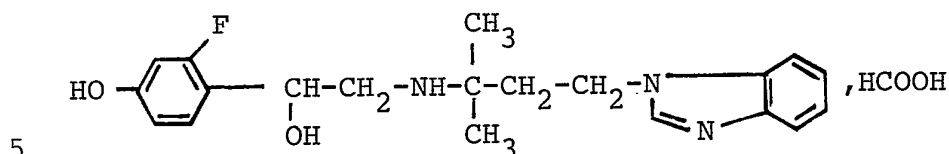
Til fremgangsmåde b:

Eksempel 4



10 14,4 g 2'-Benzyloxy-5'-(1-oxo-2-hydroxy-2-ethoxy-ethyl)-methansulfonanilid, 7 g 1-(3-amino-3-methyl-butyl)-benzimidazol og 150 ml alkohol blev opvarmet 3 timer ved 50°C, og der blev portionsvis tilsat 9,2 g natriumborhydrid. Opløsningen blev holdt 12 timer ved stuetemperatur, hvorefter alkoholen blev fjernet ved reduceret tryk på rotationsfordamper, og inddampningsresten blev opløst med 200 ml vand og 500 ml ethylacetat. Efter dekomponering af natriumborhydridet under omrøring med koncentreret saltsyre under isafkøling blev der indstillet alkalisk med vandig ammoniak, ethylacetatfasen blev fraskilt, tørret med natriumsulfat og indampet på rotationsfordamper. Inddampningsresten blev opløst i 200 ml alkohol, syrnede med 6,3 g oxalsyre, og det udfældede 2'-benzyloxy-5'-[1-hydroxy-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-ethyl]-methansulfonanilid-dioxalat (smp. 185-187°C) blev frasuget. Med vandig ammoniak blev der ud fra denne forbindelse fremstillet basen (smp. 65-70°C). Ved katalytisk hydrogenering af denne forbindelse (smp. 65-70°C) i 250 ml methanol under normalbetingelser med palladiumkul som katalysator vandtes 8 g 2'-hydroxy-5'-[1-hydroxy-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-ethyl]-methansulfonanilid (smp. 170-173°C, udbytte: 81% af det teoretiske), hvis formiat havde smp. 161-164°C.

Eksempel 5



Til 15,2 g 1-(2-Fluor-4-benzyloxyphenyl)-1-oxo-2-hydroxy-2-ethoxy-ethan, opløst i 200 ml alkohol, blev der sat 8,2 g 1-(3-amino-3-methyl-butyl)-benzimidazol og omrørt 3 timer ved 50°C. Derefter blev opløsningen afkølet, 10 der blev tilsat 4 g natriumbordydrid og omrørt 6 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev oparbejdet, som beskrevet i Eksempel 3. Inddampningsresten blev opløst i 200 ml alkohol og syrnede med 7,2 g oxalsyre, og 15 det udfældede 1-(2-fluor-4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-ethanol-dioxalat (smp. 184-188°C) blev frasuget. Ud fra dioxalatet blev der med vandig ammoniak fremstillet basen (smp. 85-88°C).

Ved katalytisk hydrogenering af denne forbindelse
20 i 250 ml methanol ved 6 bar og med palladiumkul som ka-
talsator ved $\sim 30^{\circ}\text{C}$ vandtes 1-(2-fluor-4-hydroxyphenyl)-
2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-ethanol
(smp. $151-153^{\circ}\text{C}$), hvis formiat havde smp. $157-159^{\circ}\text{C}$.

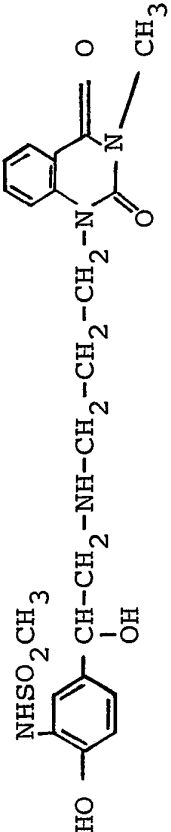
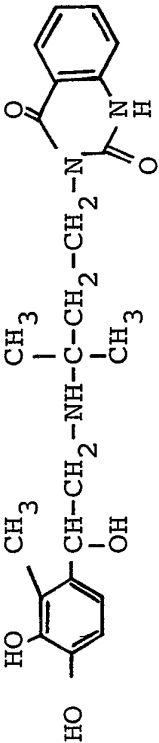
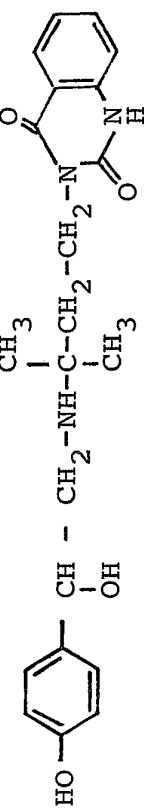
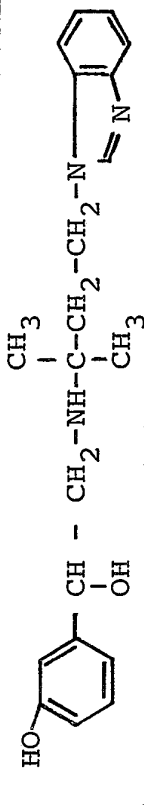
Ved tilsætning af den beregnede mængde methansul-
25 fonsyre til opløsningen af basen i ethanol vandtes me-
thansulfonatet, smp. 178-179°C. På tilsvarende måde blev
der fremstillet hydrochloridet, smp. 205°C.

Ud fra basen i vandig acetonitril og den beregnede mængde koncentreret saltsyre vandtes dihydrochlorid-tetrahydratet, smp. 177°C .

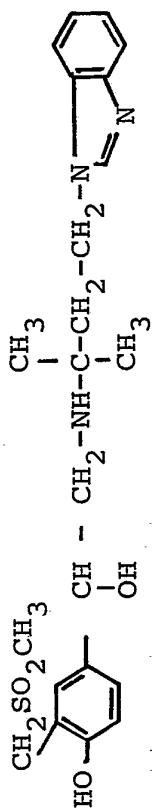
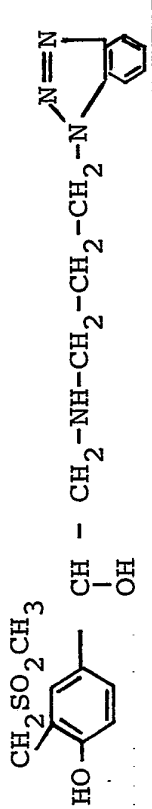
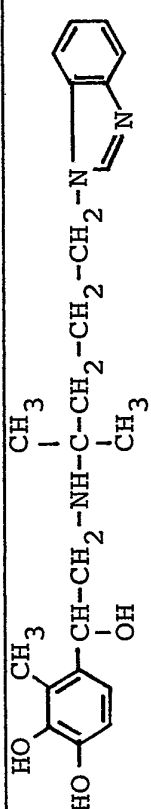
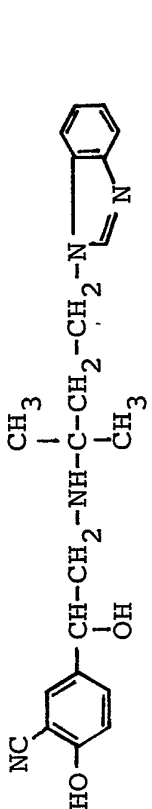
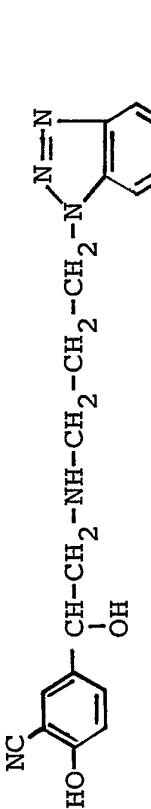
Analogt vandtes i vandig ethanol sulfat-hydratet,
smp. 207-208°C.

På tilsvarende måde som i de ovenstående eksempler vandtes følgende forbindelser:

Tabel II

Formel	Udbytte (%)	Salt med	Smp. °C
 (i)	85	Methansulfonsyre	178-180 123 base
 (ii)	79	2 Myresyre, 1H ₂ O	174-176 188-190 base
 (iii)	83	Myresyre	163-166 193-196 base
 (iv)	85	Svovlsyre, 1H ₂ O	173-175 174-176 base

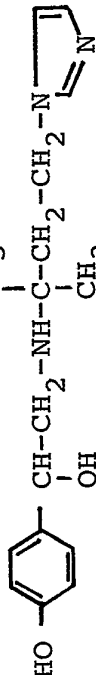
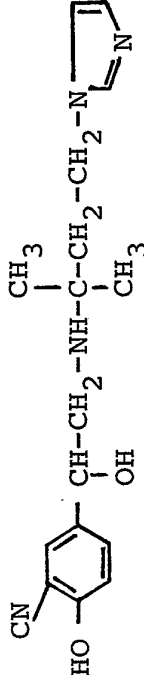
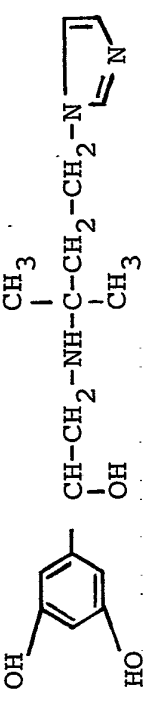
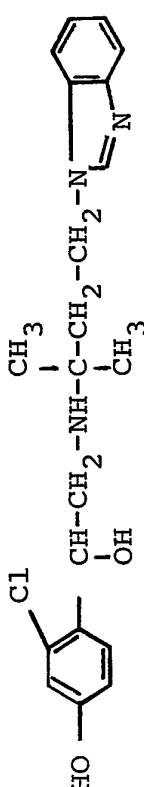
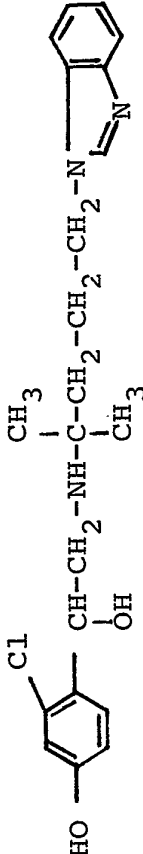
Tabel II (forts.)

Formel	Udbytte (%)	Salt med	Smp. °C
 (v)	93	Maleinsyre	190-193 181-183 base
 (vi)	50	Cyclohexan-sulfaminsyre	162-164
 (vii)	58	Svovlsyre	224-226 (dek.)
 (viii)	48,5	2 Saltsyre	208-210 (dek.)
 (ix)	69	Saltsyre	208-210

Tabel II (forts.)

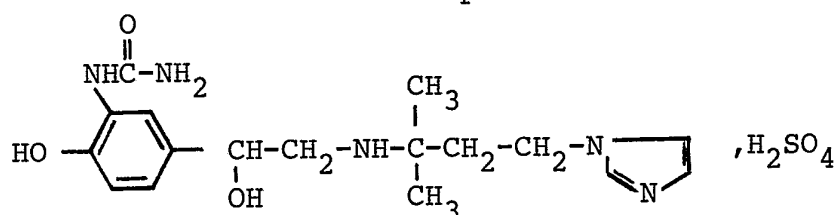
Formel	Udbytte (%)	Salt med	Smp. °C
(x)	86	Myresyre	158-160 129-132 base
(xi)	92	Saltsyre	203-204 (dek.) 165-167 base
(xii)	77,5	Cyclohexan-sulfaminsyre	177-180
(xiii)	50	1,5 Ravsyre	154-156
(xiv)	60	Myresyre, 1H ₂ O	115-119

Tabel II (forts.)

Formel		Udbytte (%)	salt med	Smp. °C
 (xv)		87,5	2 Maleinsyre	137-140 165-168 base
 (xvi)		62	2 Maleinsyre	176-179 245 (dek.) base
 (xvii)		82	Svovlsyre	287 (dek.) 218-220 base
 (xviii)		80	Maleinsyre	185-186 175-178 base
 (xix)		75	Maleinsyre, 1/2 Aceto- nitril	161-165 160-162 base

Til fremgangsmåde c: 22

Eksempel 6



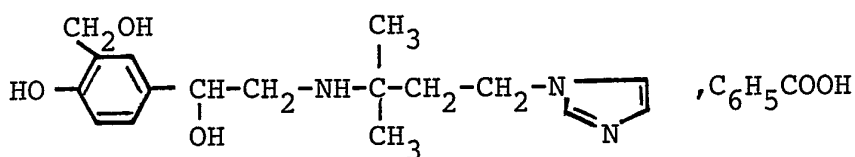
5

15 g 2'-Benzyloxy-5'-[1-hydroxy-2-[4-(1-imidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-ethyl]-acetanilid (smp. af dioxalat 160-163°C), 18,5 g KOH, 80 ml alkohol og 15 ml vand blev kogt 24 timer under tilbagesvaling, og derefter blev det dannede 1-(3-amino-4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(1-imidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-ethanol isoleret som trioxalat (smp. 95-100°C). Med vandig ammoniak blev der herudfra fremstillet basen, der med kaliumcyanat blev omsat til 1-{2'-benzyloxy-5'-[1-hydroxy-2-[4-(1-imidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-ethyl]-phenyl}-urinstof (smp. 142-143°C). Ved katalytisk hydrogenering af 5,1 g af denne forbindelse i 100 ml methanol med palladiumkul som katalysator vandtes 3,5 g 1-{2'-hydroxy-5'-[1-hydroxy-2-[4-(1-imidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-ethyl]-phenyl}-urinstof, hvis sulfat havde smp. 243-244°C. Udbytte: 70% af det teoretiske.

20

Eksempel 7

25



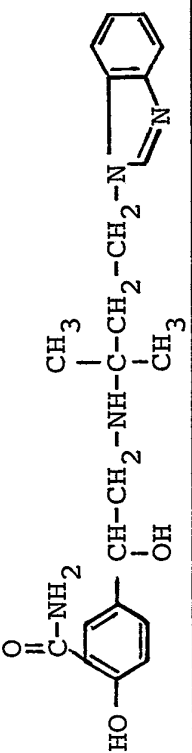
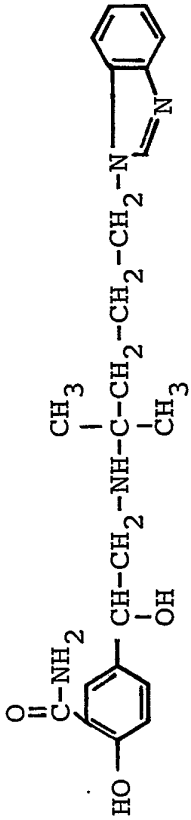
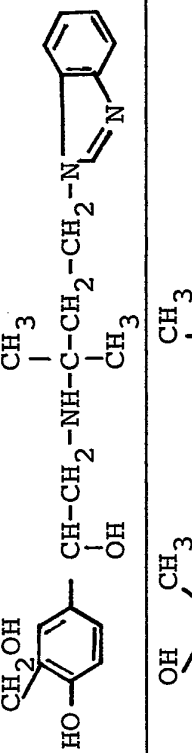
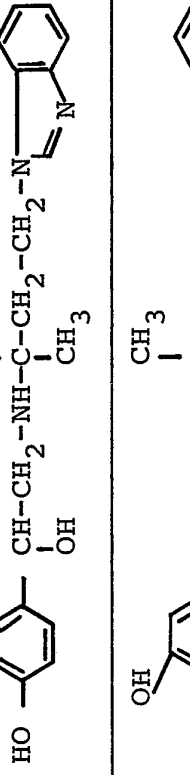
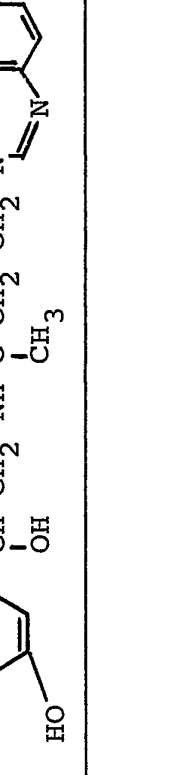
13,5 g 2'-Benzyloxy-5'-[1-hydroxy-2-[4-(1-imidazolyl)-2-methyl-4-butylamino]-ethyl]-benzoesyremethylester (smp. af dioxalat 156-158°C) blev i 200 ml tetrahydrofuran reduceret med 6 g lithiumaluminiumhydrid til 1-(3-hydroxymethyl-4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(1-imidazolyl)-2-

30

methyl-2-butylamino]-ethanol, hvis dioxalat havde smp. 144-146°C. Med vandig ammoniak blev der ud fra 10 g dioxalat fremstillet basen, og denne blev med palladium som katalysator hydrogenet i 100 ml methanol. Der vandtes
5 4,5 g 1-(3-hydroxymethyl-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-imidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-ethanol (smp. 135-137°C), hvis benzoat havde smp. 150-152°C. Udbytte: 83% af det teoretiske.

På analog måde vandtes:

Tabel III

Formel	Udbytte (%)	Salt med	Smp. °C
 (i)	62,5	Svovlsyre, 1H ₂ O	183 (dek.)
 (ii)	40	2 Fumarsyre	158-162
 (iii)	52	Cyclohexan- sulfaminsyre	126-130
 (iv)	48	Svovlsyre	192-194 (dek.)
 (v)	80	2 Saltsyre	157-159 175 base

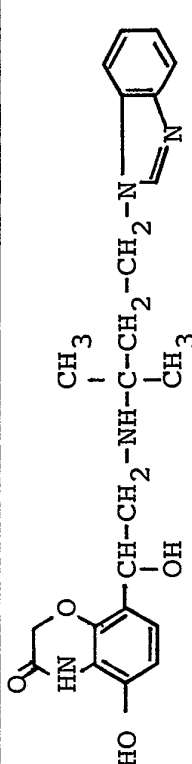
Tabel III (forts.)

Formel	Udbytte (%)	Salt med	Smp. °C
(vi)	87,5	Myresyre	167-169 144-146 base
(vii)	71	2 Myresyre	137-138
(viii)	87,5	Benzoesyre	165-166
(ix)	84	Myresyre	182-184
(x)	79	Saltsyre	223-225 183-186 base

Tabel III (forts.)

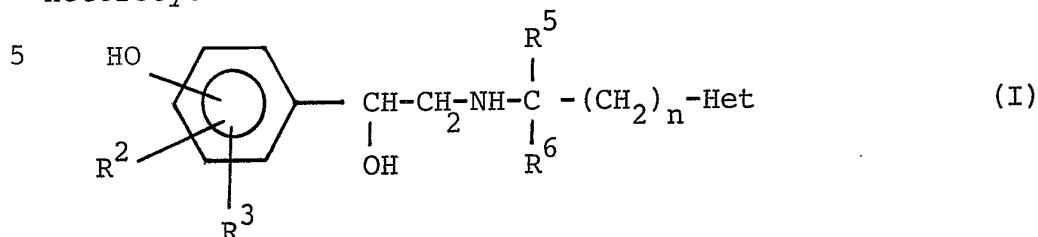
Formel	Udbytte (%)	Salt med	Smp. °C
(xvi)	70	Svovlsyre	235-236 142-145 base
(xvii)	70	Svovlsyre	243-244
(xviii)	41	Benzoesyre, 1H ₂ O	130-133
(xix)	85	0,5 Fumar- syre	192

Tabel III (forts.)

Formel	Udbytte (%)	Salt med	Smp. °C
 (xx)	76	2 Saltsyre, 2H ₂ O	166-168

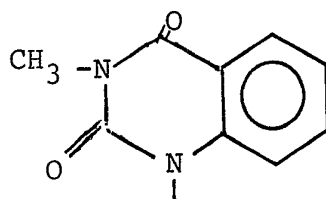
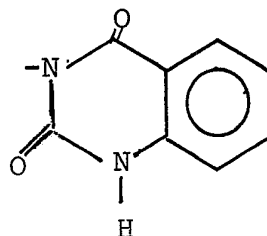
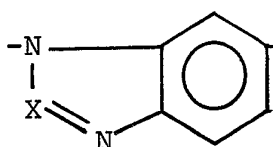
P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-phenylethanolaminoalkyl-substituerede nitrogenholdige heterocycliske forbindelser med den almene formel (I):

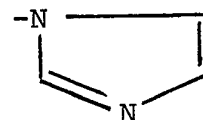


10 hvor:

Het er:



eller



hvor X er CH, N eller CCH₃,

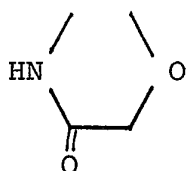
n er 2 eller 3,

R² er H, OH, NHSO₂(C₁-C₄)alkyl, NHCO(C₁-C₄)alkyl,

25 NHCONH₂, CH₂OH, CONH₂, halogen eller CN,

R³ er H eller (C₁-C₄)alkyl, eller

R² og R³ er tilsammen:



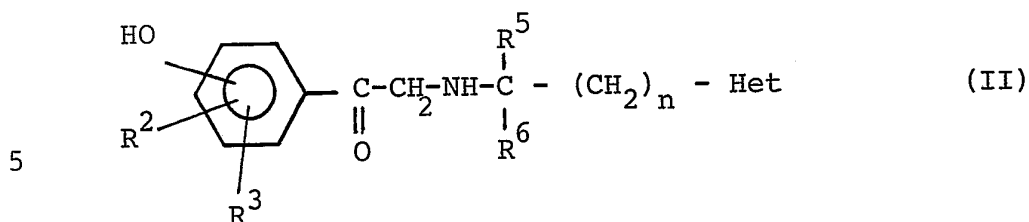
R⁵ og R⁶ er ens eller forskellige og er H eller CH₃,

i form af racemater, enantiomere eller diastereomere

antipodepar, eller syreadditionssalte deraf,

35 k e n d e t e g n e t v e d , a t

a) en aminoketon med den almene formel (II):

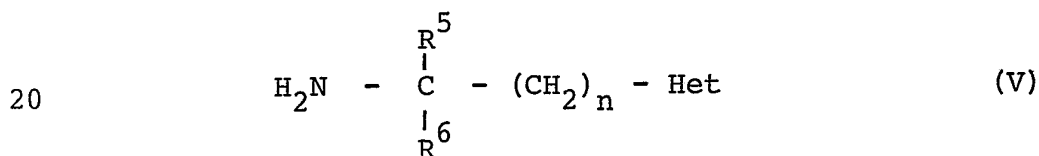


hvor R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , Het og n har ovennævnte betydninger, og hvori det centrale nitrogenatom og/eller eventuelt til-

10 stedeleværende phenoliske OH-grupper kan være beskyttet med hydrogenolytisk fraspaltelige beskyttelsesgrupper, reduceres i et egnet opløsningsmiddel med hydrogen og hydrogeneringskatalysatorer eller med reducerende virkende hydridler, og at eventuelt efter reduktionen endnu fore-

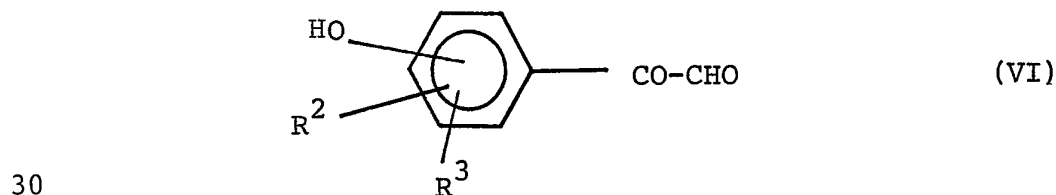
15 liggende beskyttelsesgrupper fjernes hydrogenolytisk, eller

b) en amin med den almene formel (V):



hvor R^5 , R^6 , Het og n har ovennævnte betydninger, under betingelser for reduktiv aminering omsættes med en phe-

25 nylglyoxal med den almene formel (VI):

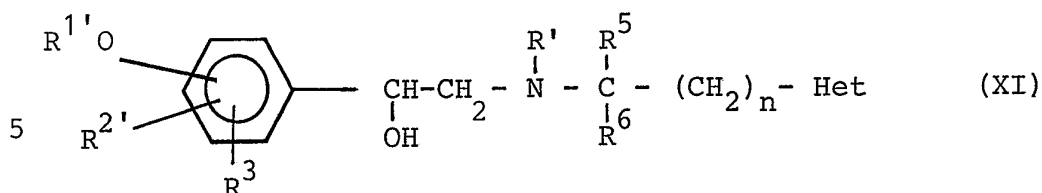


eventuelt i form af en halvacetal,

hvor R^2 og R^3 har ovennævnte betydninger, og hvori tilstedeværende phenoliske OH-grupper kan være be-

35 skyttet med hydrogenolytisk fraspaltelige beskyttelsesgrupper, og at eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgrupper fraspaltes hydrogenolytisk, eller

c) fra en forbindelse med den almene formel (XI):



hvor R^3 , R^5 , R^6 , n og Het har ovennævnte betydninger, R' er H eller en hydrogenolytisk fraspaltelig beskyttelsesgruppe, $\text{R}^{1'}$ er H eller en hydrogenolytisk fraspaltelig beskyttelsesgruppe, $\text{R}^{2'}$ er R^2 , i hvis definition i- midlertid OH skal erstattes med $\text{OR}^{1'}$, og hvori mindst én af grupperne R' , $\text{R}^{1'}$ og $\text{R}^{2'}$ er en gruppe, der skal fjernes, beskyttelsesgruppen eller -grupperne fjernes hydrogeno-
 15 lytisk,
 og at ved fremgangsmåderne a) til c) vundne forbindel-
 ser, om ønsket, opdeles i de enantiomere, eventuelt også
 i de diastereomere antipodepar, og at, om ønsket, vundne
 baser overføres i syreadditionssalte, eller vundne syre-
 20 additionssalte overføres i de frie baser eller i salte
 med andre syrer.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
 n e t ved, at der fremstilles forbindelsen 1-(2-fluor-
 4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-bu-
 25 tylamino]-ethanol eller et syreadditionssalt deraf.