



(12) PATENT

(19) NO

(11) 327770

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 229/34 (2006.01)

C07C 217/60 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

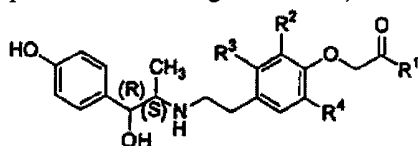
A61P 25/24 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20010078	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.07.05 PCT/JP99/03611
(22)	Inng.dag	2001.01.05	(85)	Videreføringsdag	2001.01.05
(24)	Løpedag	1999.07.05	(30)	Prioritet	1998.07.08, JP, 228501/98
(41)	Alm.tilgj	2001.03.08			
(45)	Meddelt	2009.09.21			
(73)	Innehaver	Kissei Pharmaceutical Company Ltd, 19-48, Yoshino, 399-8710 MATSUMOTO-SHI, NAGANO, JP Masuo Akahane, 1686-7, Satoyamabe, Matsumoto-shi, Nagano 390-0221, JP Tetsuro Tamai, 2381-9, Oaza Meisei, Misato-mura, 399-8101 MINAMIAZUMI-GUN, NAGANO, JP Hideyuki Muranaka, Rasukasasu Azumino 305, 148-1, Oaza, Minamihotaka, Toyoshina-machi, Minamiazumi-gun, Nagano 399-8201, JP Harinobu Mukaiyama, 5944-63, Oaza Ariake, Hotaka-machi, 399-8301 MINAMIAZUMI-GUN, NAGANO, JP Akihito Hirabayashi, Haitzu Kashiwabara A 106, 1707-4, Oaza Kashiwabara, Hotaka-machi, Minamiazumi-gun, Nagano 399-8304, JP Masaaki Sato, 5055-76, Oaza Azusa, Azusagawa-mura, Minamiazumi-gun, Nagano 390-1702, JP Nobuyuki Tanaka, 3710-50, Oaza Takibe, Toyoshina-machi, 399-8204 MINAMIAZUMI-GUN, NAGANO, JP			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO			
(54)	Benevnelse	Fenoksyeddiksyrederivat og farmasøytisk sammensetning omfattende det samme			
(56)	Anførte publikasjoner				
(57)	Sammendrag	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol 7, No 12, 1997, Storbritannia, Philip M. Sher et al, "Carboxyl-promoted enhancement of selectivity for the α_3 adrenergic receptor. Negative charge of the sulfonic acid BMS-187413 EP 023385 A1			

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye fenoksyeddiksyrederivater representert ved den generelle formel over og farmasøytisk akseptable salter derav som har utmerkede P3-adrenoreseptorstimulerende effekter og er nyttige som middel for forebyggingen eller behandlingen av sterk fedme, hyperglykemi, sykdommene forårsaket av intestinal hypermotilitet, pollakisuri, urininkontinens, depresjon eller sykdommene forårsaket av gallestein eller hypermotilitet av gallesystemet. (I den generelle formel representerer R^1 en hydroksygruppe etc.; en av R^2 og R^3 er et hydrogenatom, et halogenatom etc., mens den andre er et hydrogenatom; R^4 representerer et halogenatom etc.)



Foreliggende oppfinnelse vedrører nye fenoksyeddiksyre-derivater som angitt i krav 1 og farmasøytisk akseptable salter derav, hvilke er nyttige som medikamenter.

Bakgrunn

5 Det er kjent at tre subtyper av sympatiske β -adrenoreseptorer hvilke har blitt klassifisert som β_1 , β_2 og β_3 , er til stede og at hver reseptorsubtype er fordelt i spesifiserte organer i en levende kropp og har spesifikk funksjon.

For eksempel er β_1 -adrenoreseptor hovedsakelig til stede i
10 hjertet og stimuleringen av denne reseptor fører til økt hjertevirksomhet og hjertekontraktilitet. β_2 -adrenoreseptor er hovedsakelig til stede i flatmuskel i blodkar, trakea og uterus. Stimuleringen av denne reseptor fører til vasadilasjon, bronkodilasjon og inhibering av livmorkon-
15 traksjon. β_3 -adrenoreseptor er hovedsakelig til stede i adiposytter, galleblæren og intestinalsyste-
met. Det er kjent at β_3 -adrenoreseptor også er til stede i hjernen, leveren, magen, prostata osv. Det er rapportert at stimuleringen av denne reseptor fører til økning av lypolyse,
20 inhibering av intestinalsistemotilitet, økning av glukoseopptak, antidepresjon osv. (Drugs of the Future, Vol. 18, nr. 6, s. 529-549 (1993); Molecular Brain Research, Vol. 29, s. 369-375 (1995); European Journal of Pharmacology, Vol. 289, s. 223-228 (1995); Pharmacology, Vol. 51, s. 288-
25 297 (1995)).

I tillegg er det nylig rapportert at i human blære er β_3 -adrenoreseptor hovedsakelig til stede og at human blære
relakseres av β_3 -adrenoreseptor stimulanter (The Japanese
Journal of Urology, Vol. 88, nr. 2, s. 183 (1997); Neurou-
30 rology and Urodynamics, Vol. 16, nr. 5, s. 363-365 (1997)).

Frem til nå har mange β_1 -adrenoreseptor-stimulanter og β_2 -adrenoreseptor-stimulanter blitt utviklet og anvendes for

medisinske formål som kardiotonere, bronkodilatorer, forebyggende midler for truet abort eller prematur fødsel osv.

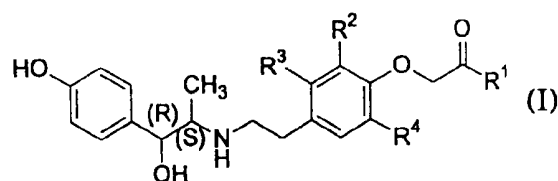
På den annen side har det blitt funnet at β_3 -adrenoreseptor-stimulanter er nyttige som midler for forebyggingen eller behandlingen av sterk fedme, hyperglykemi, sykdommene forårsaket av intestinal hypermotilitet, pollakisuri, urininkontinens, depresjon, sykdommene forårsaket av gallestein eller hypermotilitet av gallesystemet osv. Derfor har det aktivt blitt gjort studier for å utvikle utmerkede β_3 -adrenoreseptor-stimulanter, men noen β_3 -adrenoreseptor-stimulant har ennå ikke blitt solgt (Drugs of the Future, Vol. 18, nr. 6, s. 529-549 (1993); European Journal of Pharmacology, Vol. 219, s. 193-201 (1992) etc.).

Følgelig har det vært et sterkt ønske å utvikle nye β_3 -adrenoreseptor-stimulanter som har utmerkede β_3 -adrenoreseptor-stimulerende effekter.

Mer foretrukket har det vært ønsket å utvikle svært selektive og nye β_3 -adrenoreseptor-stimulanter som har potente β_3 -adrenoreseptor-stimulerende effekter sammenlignet med β_1 - og/eller β_2 -adrenoreseptor-stimulerende effekter og resulterer i reduserte bieffekter forårsaket av β_1 - og/eller β_2 -adrenoreseptor-stimulerende effekter slik som palpitasjon og skjelving.

Redegjørelse for oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et fenoksyeddiksyrederivat representert ved den generelle formel:



[hvor R^1 representerer en hydroksygruppe eller en $C_1 - C_6$ alkoksygruppe; en av R^2 og R^3 er et hydrogenatom, et halogenatom eller en $C_1 - C_6$ alkylgruppe, mens den andre er et hydrogenatom; R^4 representerer et halogenatom, en $C_1 - C_6$ alkylgruppe, en halo ($C_1 - C_6$ alkyl)gruppe, en hydroksygruppe, en $C_1 - C_6$ alkoksygruppe, en benzylkoksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono- eller di- ($C_1 - C_6$ alkyl)aminogruppe, en formylaminogruppe, en mono- eller di- ($C_1 - C_6$ alkyl)karbamoylgruppe; karbonatomet merket med (R) representerer et karbonatom i R-konfigurasjon; og karbonatomet merket med (S) representerer et karbonatom i S-konfigurasjon] eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en farmasøytisk sammensetning omfattende som den aktive ingrediens et fenoksyeddiksyrederivat representert ved den generelle formel (I) som definert over eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et middel for forebyggingen eller behandlingen av sterk fedme, hyperglykemi, sykdommene forårsaket av intestinal hypermotilitet, pollakisuri, urininkontinens, depresjon eller sykdommene forårsaket av gallestein eller hypermotilitet av gallesystemet, hvilket omfatter som den aktive ingrediens et fenoksyeddiksyrederivat representert ved den generelle formel (I) som definert over eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av et fenoksyeddiksyrederivat representert ved den generelle formel (I) som definert over eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning for forebyggingen eller behandlingen av sterk fedme, hyperglykemi, sykdommene forårsaket av intestinal hypermotilitet, pollakisuri, urininkontinens, depresjon eller sykdommene forårsaket av gallestein eller hypermotilitet av gallesystemet.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte ved fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning for forebyggingen eller behandlingen av sterk fedme, hyperglykemi, sykdommene forårsaket av intestinal hypermotilitet, pollakisuri, urininkontinens, depresjon eller sykdommene forårsaket av gallestein eller hypermotilitet av gallesystemet, karakterisert ved anvendelsen, som en essensiell bestanddel av nevnte farmasøytiske sammensetning, av en fenoksyeddiksyrederivat representert ved den generelle formel (I) som definert over eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

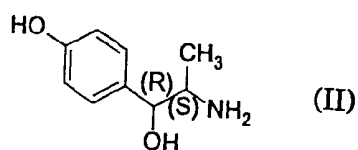
Beste måte for å utføre oppfinnelsen

Oppfinnerne har arbeidet flittig for å løse målene over. Som et resultat ble det funnet at fenoksyeddiksyrederivater representert ved den generelle formel (I) som definert over og farmasøytisk akseptable salter derav har utmerkede β_3 -adrenoreseptorstimulerende effekter.

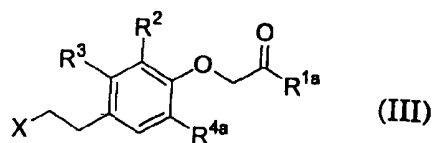
I den foreliggende oppfinnelse betyr begrepet "halogenatom" et fluoratom, et kloratom, et bromatom eller et jodatom; begrepet "lavere alkylgruppe" betyr en rett eller forgrenet alkylgruppe som har 1 til 6 karbonatomer slik som en metylgruppe, en etylgruppe, en propylgruppe, en isopropylgruppe, en butylgruppe, en isobutylgruppe, en sec-butylgruppe, en tert-butylgruppe, en pentylgruppe, en isopentylgruppe, en heksylgruppe eller lignende; begrepet "lavere alkoksygruppe" betyr en rett eller forgrenet alkoksygruppe som har 1 til 6 karbonatomer slik som en metoksygruppe, en etoksygruppe, en propoksygruppe, en isopropoksygruppe, en butoksygruppe, en isobutoksygruppe, en sec-butoksygruppe, en tert-butoksygruppe, en pentyloksygruppe, en isopentyloksygruppe, en heksyloksygruppe eller lignende; begrepet "aralkoksygruppe" betyr den lavere alkoksygruppe over substituert med en arylgruppe slik som en fenylgruppe, en naftylgruppe eller lignende; begrepet "mono- eller di-(lavere alkyl)aminogruppe" betyr en aminogruppe som er mono- eller di-substituert med den samme eller forskjellige lavere

alkylgrupper som nevnt over; begrepet "halo(lavere alkyl)gruppe" betyr den lavere alkylgruppe over substituert med den samme eller forskjellige 1 til 5 halogenatomer som nevnt over; og begrepet "mono- eller di-(lavere alkyl)karbamoylgruppe" betyr en karbamoylgruppe som er mono- eller di-substituert med den samme eller forskjellige lavere alkylgrupper som nevnt over.

Forbindelsene representert ved den generelle formel (I) som definert over av den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles i henhold til de følgende prosedyrer. F.eks. kan forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse fremstilles ved å underkaste en aminforbindelse representert ved formelen:



(hvor i karbonatomet er merket med (R) og karbonatomet er merket med (S) har de samme betydninger som definert over) for alkylering ved å anvende et alkyleringsmiddel representert ved den generelle formel:



[hvor i R^{1a} representerer en $C_1 - C_6$, R^{4a} representerer et halogenatom, en $C_1 - C_6$ alkylgruppe; en halo ($C_1 - C_6$ alkyl)gruppe, en $C_1 - C_6$ alkoksygruppe, en benzyloksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en beskyttet aminogruppe, en beskyttet mono($C_1 - C_6$ alkylaminogruppe, en di-($C_1 - C_6$ alkyl)aminogruppe, en formylaminogruppe, en mono- eller di-($C_1 - C_6$ alkyl) karbamoylgruppe;

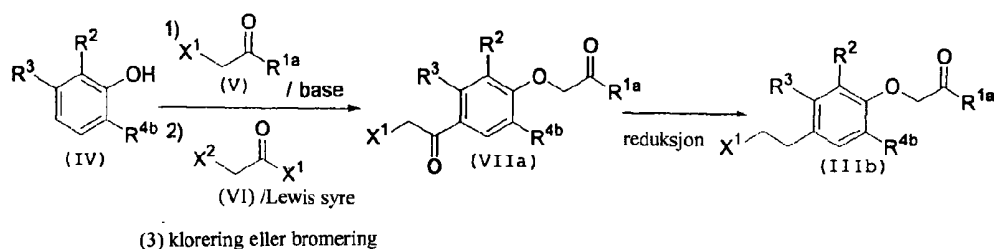
X representerer en utgående gruppe; og R^2 og R^3 har de samme betydninger som definert over] i nærvær eller fravær av en base slik som *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel slik som *N,N*-dimetylformamid, fjerning av beskyttelsesgruppen på den vanlige måte etter som situasjonen krever, og hydrolyse av estergruppen eller amidgruppen på den vanlige måte etter som situasjonen krever.

Aminforbindelsen representert ved formelen (II) over som anvendes som et startmateriale i fremgangsmåten over, kan fremstilles ved optisk oppløsning av en kommersielt tilgjengelig enantiomer blanding på den vanlige måte eller en fremgangsmåte beskrevet i litteraturen (f.eks. J. Med. Chem., Vol. 20, nr. 7, s. 978-981 (1977)).

Fremgangsmåten ved fremstillingen av forbindelsene representert ved den generelle formel (III) over som anvendes som startmaterialer i fremstillingsmåten over, er eksemplifisert som følger.

Av forbindelsene representert ved den generelle formel (III) over kan forbindelser representert ved den generelle formel (IIIb) i det følgende skjema fremstilles ved å følge metode 1.

Metode 1.



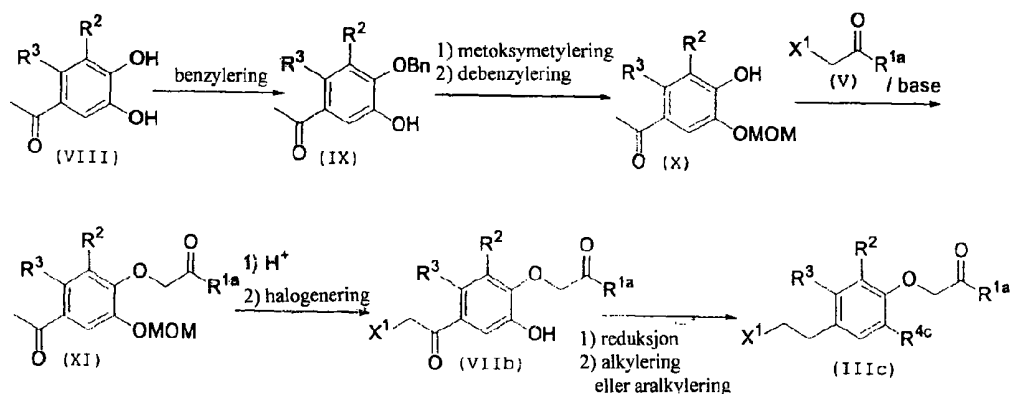
(hvor R^{4b} representerer et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en halo(lavere alkyl)gruppe, en lavere alkoksygruppe eller en aralkoksygruppe; X^1 representerer et kloratom eller et bromatom; X^2 representerer et hydrogenatom,

et kloratom eller et bromatom; R^{1a} , R^2 og R^3 har de samme betydninger som definert over).

Et fenolderivat representert ved den generelle formel (IV) tillates å reagere med et alkyleringsmiddel representert ved den generelle formel (V) i nærvær av en base slik som kaliumkarbonat eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel slik som *N,N*-dimetylformamid for å alkylere den fenoliske hydroksygruppen. Benzenringen til den resulterende forbindelse acyleres ved en Friedel-Crafts reaksjon ved å anvende en syrehalidforbindelse representert ved den generelle formel (VI), og acetylgruppen i den resulterende forbindelse kloreres eller bromeres på den vanlige måte etter som situasjonen krever for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (VIIa). Forbindelsen representert ved den generelle formel (VIIa) reduseres ved å anvende et reduksjonsmiddel slik som trietylsilan for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (IIIb).

Av forbindelsene representert ved den generelle formel (III) kan forbindelser representert ved den generelle formel (IIIc), i det følgende skjema fremstilles ved den følgende metode 2.

Metode 2.



(hvor R^{4c} representerer en $C_1 - C_6$ alkoksygruppe eller en benzyloksygruppe; Bn representerer en benzylgruppe; MOM representerer en metoksymetylgruppe; og R^{1a} , R^2 , R^3 og X^1 har de samme betydninger som definert over).

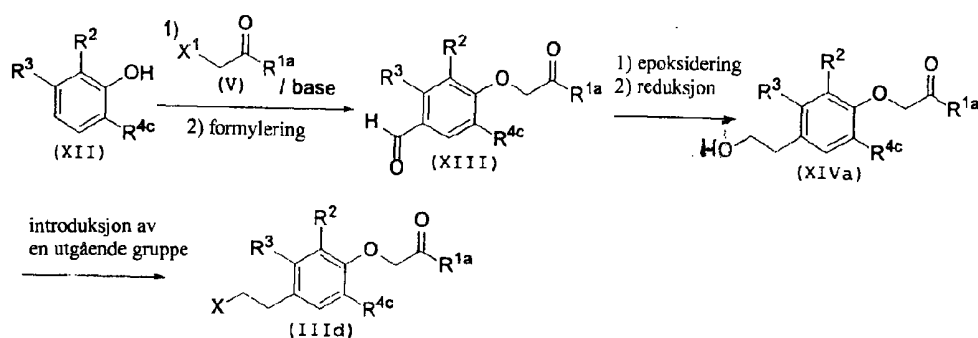
5 Et fenolderivat representert ved den generelle formel (VIII) tillates å reagere med benzylbromid i nærvær av lithiumkarbonat i en *N,N*-dimetylformamid for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (IX). Den andre fenoliske hydroksygruppe i den resulterende forbindelse representert ved den generelle formel (IX) beskyttes
10 ved å anvende klormetyl-metyleter, og benzylgruppen fjernes på den vanlige måte for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (X).

Forbindelsen representert ved den generelle formel (X) tillates å reagere med et alkyleringsmiddel representert ved
15 den generelle formel (V) i nærvær av en base slik som kaliumkarbonat eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel slik som *N,N*-dimetylformamid for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (XI). En forbindelse representert ved den generelle formel (VIIb) fremstilles ved å behandle forbindelsen representert ved den generelle formel (XI) under sure betingelser for å fjerne metoksymetylgruppen og underkaste acetylgruppen i den resulterende forbindelse for halogenering på den vanlige måte, eller ved å underkaste forbindelsen representert
25 ved den generelle formel (XI) på bromering ved å anvende pyrrolidon hydrotribromid eller lignende under sure betingelser for å fjerne metoksymetylgruppen og bromere acetylgruppen på samme tid.

30 Etter at forbindelsen representert ved den generelle formel (VIIb) reduseres ved å anvende et reduksjonsmiddel slik som trietylsilan, alkyleres eller aralkyleres den fenoliske hydroksygruppe i den resulterende forbindelse på den vanlige måte for å fremstille en forbindelse representert ved
35 den generelle formel (IIIc).

Av forbindelsene representert ved de generelle formler (III) over, kan forbindelser representert ved den generelle formel (IIId) i det følgende skjema fremstilles ved den følgende metode 3.

5 Metode 3.



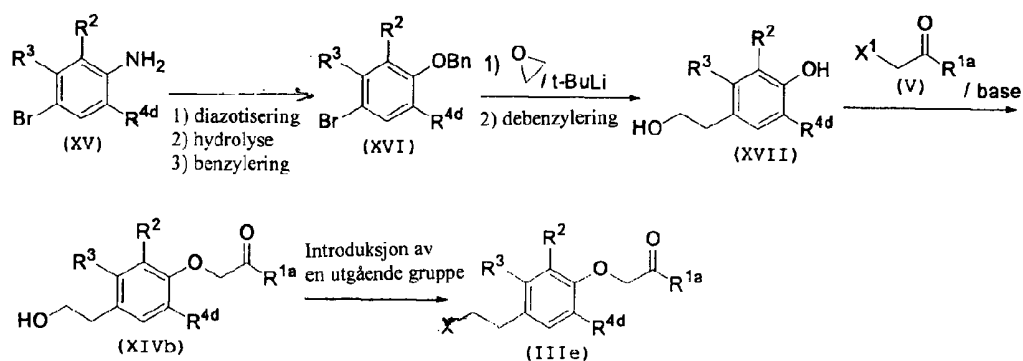
(hvor R^{1a} , R^2 , R^3 , R^{4c} , X og x^1 har de samme betydninger som definert over).

Et fenolderivat representert ved den generelle formel (XII) alkyleres med et alkyleringsmiddel representert ved den generelle formel (V) i nærvær av en base slik som kaliumkarbonat eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel slik som *N,N*-dimetylformamid. Benzenringen i den resulterende forbindelse formuleres med trifluoreddiksyre og heksametylentetramin for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (XIII). Etter at formylgruppen i forbindelsen (XIII) konverteres til en epoksygruppe på den vanlige måte, spaltes epoksygruppen reduktivt på den vanlige måte for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (XIVa). Den alkoholiske hydroksygruppe i forbindelsen representert ved den generelle formel (XIVa) konverteres til den utgående gruppe på den vanlige måte ved å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (IIId).

Av forbindelsene representert ved den generelle formel (III) over, kan forbindelser representert ved den generelle

formel (IIIe) i det følgende skjema fremstilles ved den følgende metode 4.

Metode 4.



(hvor R^{4d} representerer et halogenatom, en lavere alkylgruppe eller en halo(lavere alkyl)gruppe; og R^{1a} , R^2 , R^3 , X^1 og Bn har de samme betydninger som definert over).

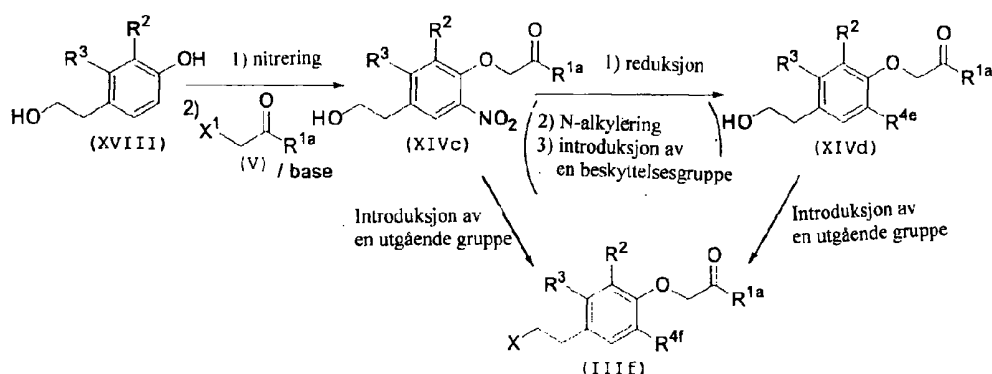
Et anilinderivat representert ved den generelle formel (XV) diazotiseres på den vanlige måte, og den resulterende forbindelse hydrolyseres for å konvertere den til et fenolderivat. Fenolforbindelsen benzyleres med benzylhalid slik som benzylbromid for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (XVI).

Et fenolderivat representert ved den generelle formel (XVII) fremstilles ved å tillate forbindelsen representert ved den generelle formel (XVI) å reagere med etylenoksid i nærvær av en sterk base slik som *tert*-butyllitium i et inert løsningsmiddel slik som dietyleter eller tetrahydrofuran, og underkaste den resulterende forbindelse for benzylering på den vanlige måte. Det resulterende fenolderivat representert ved den generelle formel (XVII) alkyleres med et alkyleringsmiddel representert ved den generelle formel (V) i nærvær av en base slik som kaliumkarbonat eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel slik som *N,N*-dimetylformamid for å fremstille en forbin-

delse representert ved den generelle formel (XIVb). Den alkoholiske hydroksygruppe i forbindelsen representert ved den generelle formel (XIVb) konverteres til en utgående gruppe på den vanlige måte for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (IIIe).

Av forbindelsene representert ved den generelle formel (III) over, kan forbindelser representert ved den generelle formel (IIIIf) i det følgende skjema fremstilles ved den følgende metode 5.

10 Metode 5.



(hvor R^{4e} representerer en beskyttet aminogruppe, en beskyttet mono-(lavere alkyl)aminogruppe eller en di-(lavere alkyl)aminogruppe; R^{4f} representerer en nitrogruppe, en beskyttet aminogruppe, en beskyttet mono-(lavere alkyl)aminogruppe eller en di-(lavere alkyl)aminogruppe; og R^{1a} , R^2 , R^3 , X og X^1 har de samme betydninger som definert over).

En forbindelse representert ved den generelle formel (XIVc) fremstilles ved å underkaste et fenolderivat representert ved den generelle formel (XVIII) for nitrering på den vanlige måte og underkaste den fenoliske hydroksygruppe i den resulterende forbindelse for alkylering ved å anvende et alkyleringsmiddel representert ved den generelle formel (V) i nærvær av en base slik som kaliumkarbonat eller N,N -diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel slik som N,N -

dimetylformamid. Nitrogruppen i forbindelsen representert ved den generelle formel (XIVc) reduseres på den vanlige måte for å gi en aminforbindelse, og aminogruppen i den resulterende forbindelse alkyleres eller beskyttes etter som

5 situasjonen krever det, for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (XIVd).

AV forbindelsene representert ved den generelle formel (XIVd), kan forbindelser hvori R^{4e} er en dimetylaminogruppe også fremstilles ved katalytisk hydrogenering av forbindelsen representert ved den generelle formel (XIVc) i nærvær

10 av formaldehyd på den vanlige måte.

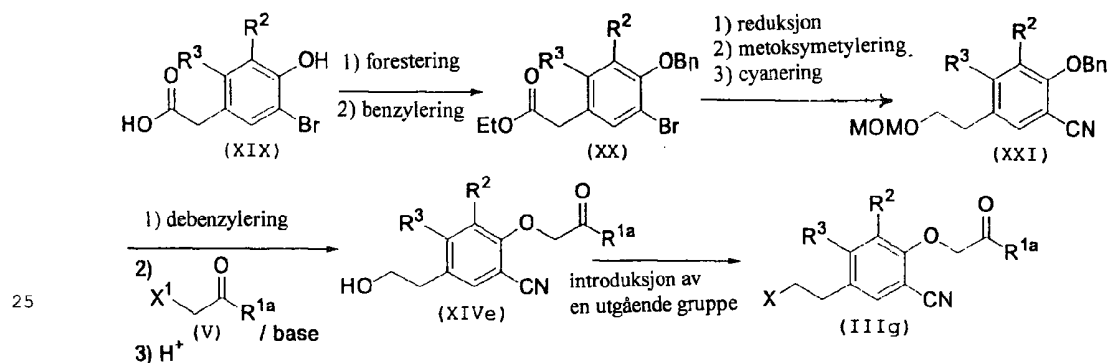
Den alkoholiske hydroksygruppe i den oppnådde forbindelse representert ved den generelle formel (XIVc) eller (XIVd) konverteres til en utgående gruppe på den vanlige måte for

15 å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (IIIIf).

Av forbindelsene representert ved den generelle formel (III) over, kan forbindelser representert ved den generelle formel (IIIIf) i det følgende skjema fremstilles ved den

20 følgende metode 6.

Metode 6.



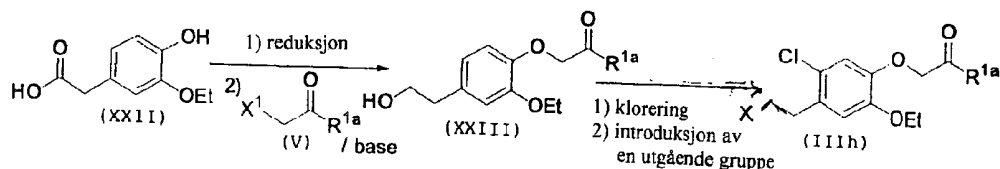
(hvori Et representerer en etylgruppe; og R^{1a} , R^2 , R^3 , X, X^1 , Bn og MOM har de samme betydningene som definert over.

Et fenyleddiksyrederivat representert ved den generelle formel (XIX) foresteres og benzyleres på den vanlige måte for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (XX). En forbindelse representert ved den generelle formel (XXI) fremstilles ved å redusere forbindelsen representert ved den generelle formel (XX) ved å anvende et reduksjonsmiddel slik som litium-aluminiumhydrid i et inert løsningsmiddel slik som dietyleter eller tetrahydrofuran, beskyttelse av den alkoholiske hydroksygruppe i den resulterende forbindelse med klormetylmetyleter på den vanlige måte, og underkastelse av benzenringen i den resulterende forbindelse for cyanering ved å anvende koppercyanid eller lignende.

Benzylgruppen i forbindelsen representert ved den generelle formel (XXI) fjernes på den vanlige måte. Den resulterende forbindelse alkyleres med et alkyleringsmiddel representert ved den generelle formel (V) i nærvær av en base slik som kaliumkarbonat eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel slik som *N,N*-dimetylformamid, og metoksymetylgruppen fjernes ved å behandle den resulterende forbindelse under sure betingelser for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (XIVe). Den alkoholiske hydroksygruppe i den resulterende forbindelse representert ved den generelle formel (XIVe) konverteres til en utgående gruppe på den vanlige måten for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (IIIg).

Av forbindelsene representert ved den generelle formel (III) over, kan forbindelser representert ved den generelle formel (IIIh) i det følgende skjema fremstilles ved den følgende metode 7.

Metode 7.

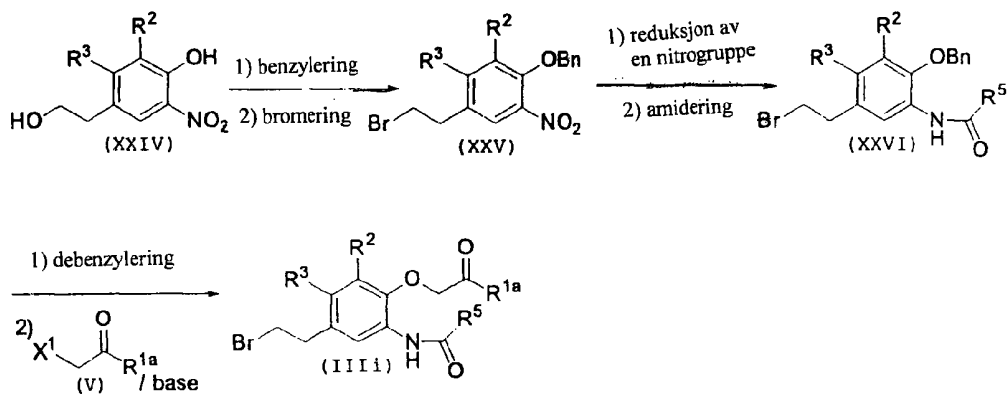


(hvor R^{1a} , X, X^1 og Et har de samme betydninger som definert over).

En alkoholforbindelse representert ved den generelle formel (XXIII) fremstilles ved å redusere fenyleddiksyrederivatet representert ved formel (XXII) med et reduksjonsmiddel slik som boran-dimetylsulfidkompleks i et inert løsningsmiddel slik som dietyleter eller tetrahydrofuran, og underkastelse av den fenoliske hydroksygruppe i den resulterende forbindelse for alkylering ved å anvende et alkyleringsmiddel representert ved den generelle formel (V) i nærvær av en base slik som kaliumkarbonat eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel slik som *N,N*-dimetylformamid. Etter at alkoholforbindelsen, representert ved den generelle formel (XXIII) tillates å reagere med et kloreringsmiddel slik som *tert*-butylhypoklorit i et inert løsningsmiddel slik som diklormetan eller kloroform, konverteres den alkoholiske hydroksygruppen til en utgående gruppe på den vanlige måte for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (IIIh).

Av forbindelsene representert ved den generelle formel (III) over, kan forbindelser representert ved den generelle formel (IIIi) i det følgende skjema fremstilles ved den følgende metode 8.

Metode 8.



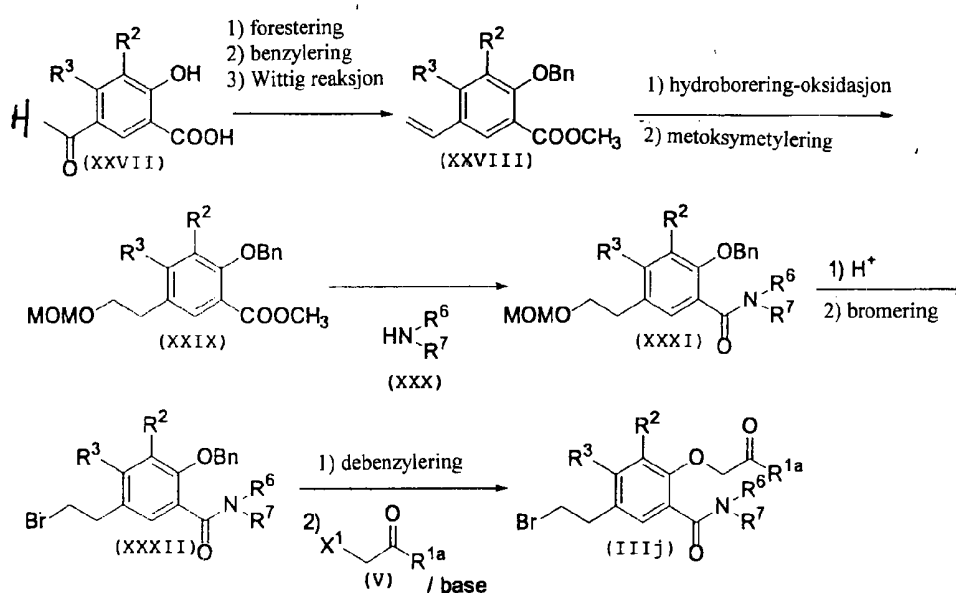
(hvor R^{1a} , R^2 , R^3 , R^5 , X^1 og Bn har de samme betydninger som definert over).

Den fenoliske hydroksygruppe i et fenolderivat representert ved den generelle formel (XXIV) benzyleres på den vanlige måte, og den alkoholiske hydroksygruppen i den resulterende forbindelse konverteres til et bromatom ved bromeringsreaksjon ved å anvende trifenylfosfin og karbontetrabromid i et inert løsningsmiddel slik som dietyleter eller tetrahydrofuran for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (XXV).

Etter at nitrogruppen i forbindelsen representert ved den generelle formel (XXV) reduseres på den vanlige måte, konverteres aminogruppen i den resulterende forbindelse til en amidgruppe ved å anvende et reaktivt funksjonelt derivat slik som et syrehalid eller en aktiv ester for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (XXVI). Forbindelsen representert ved den generelle formel (IIII) fremstilles ved å underkaste forbindelsen representert ved den generelle formel (XXVI) for benzylering på den vanlige måte og underkaste den resulterende forbindelse for alkylering ved å anvende et alkyleringsmiddel representert ved den generelle formel (V) i nærvær av en base slik som kaliumkarbonat eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel slik som *N,N*-dimetylformamid.

Av forbindelsene representert ved den generelle formel (III) over, kan forbindelser representert ved den generelle formel (IIIj) i det følgende skjema fremstilles ved den følgende metode 9.

5 Metode 9.



(hvor R^6 og R^7 er like eller forskjellige og hver representerer et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe; og R^{1a} , R^2 , R^3 , X^1 , Bn og MOM har de samme betydninger som definert over).

- 10 Et styrenderivat representert ved den generelle formel (XXVIII) fremstilles ved å underkaste et benzosyrederivat representert ved den generelle formel (XXVII) for forestering og benzylering på den vanlige måte og underkaste den resulterende forbindelse for Wittig-reaksjon ved å
15 anvende metyltrifenylfosfoniumbromid eller lignende.

En forbindelse representert ved den generelle formel (XXIX) fremstilles ved å konvertere styrenderivatet representert ved den generelle formel (XXVIII) ved hydroborering-oksidasjonsmetoden ved å anvende et boranreagens slik som 9-

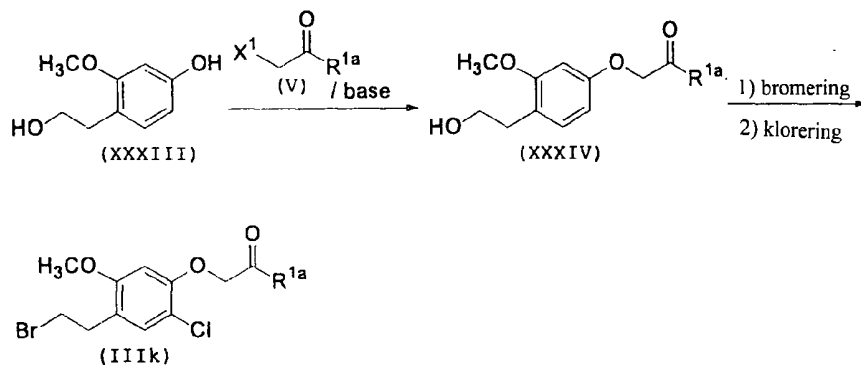
borabicyklo[3.3.1]nonan og en peroksidforbindelse slik som hydroperoksid i et inert løsningsmiddel slik som dietyleter eller tetrahydrofuran til et alkoholderivat og beskytte den alkoholiske hydroksygruppe i det resulterende alkohol-
 5 derivat ved å anvende klormetylmetyleter.

En forbindelse representert ved den generelle formel (XXXI) fremstilles ved å tillate forbindelsen representert ved den generelle formel (XXIX) å reagere med en aminforbindelse representert ved den generelle formel (XXX), eller ved å
 10 hydrolysere forbindelsen representert ved den generelle formel (XXIX), og konvertere det resulterende benzosyre-derivat til et reaktivt funksjonelt derivat slik som et syrehalid eller en aktiv ester på den vanlige måte, og ved å tillate den resulterende forbindelse å reagere med amin-
 15 forbindelsen representert ved den generelle formel (XXX). Deretter behandles forbindelsen representert ved den generelle formel (XXXI) under syrebetingelser for å fjerne metoksymetylgruppen, den resulterende alkoholiske hydroksygruppe konverteres til et bromatom på den vanlige måte for
 20 å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (XXXII).

Etter debenzylering av forbindelsen representert ved den generelle formel (XXXII) på den vanlige måte, alkyleres den resulterende forbindelse med et alkyleringsmiddel represen-
 25 tert ved den generelle formel (V) i nærvær av en base slik som kaliumkarbonat eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel slik som *N,N*-dimetylformamid for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (IIIj).

30 Av forbindelsene representert ved den generelle formel (III) over, kan forbindelser representert ved den generelle formel (IIIk) i det følgende skjema fremstilles ved den følgende metode 10.

Metode 10.

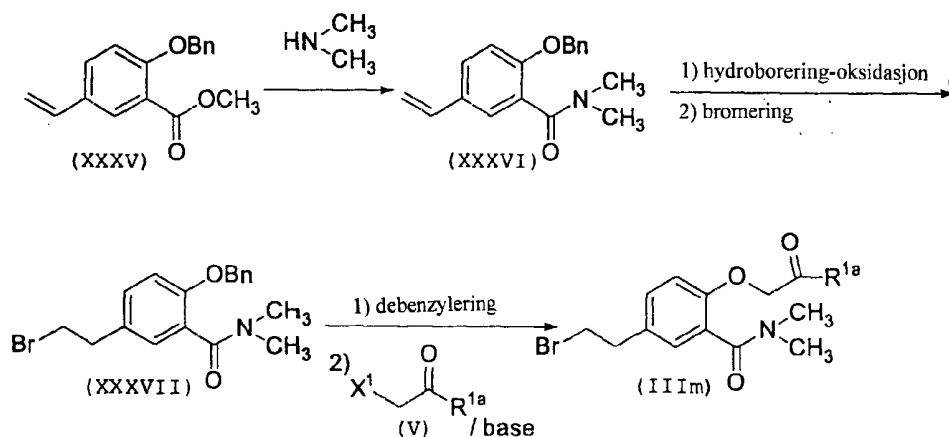


(hvor R^{1a} og X^1 har de samme betydninger som definert over).

- Det fenoliske derivat representert ved formel (XXXIII)
- 5 alkyleres med et alkyleringsmiddel representert ved den generelle formel (V) i nærvær av en base slik som kaliumkarbonat eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert løsningsmiddel slik som *N,N*-dimetylformamid for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (XXXIV).
- 10 Forbindelsen representert ved den generelle formel (IIIk) fremstilles ved å konvertere den alkoholiske hydroksygruppe i forbindelse representert ved den generelle formel (XXXIV) til et bromatom ved bromeringsreaksjon ved å anvende tri-fenylfosfin og karbontetrabromid i et inert løsningsmiddel
- 15 slik som dietyleter eller tetrahydrofuran, og å tillate den resulterende forbindelse å reagere med et kloreringsmiddel slik som *tert*-butylhypoklorit i et inert løsningsmiddel slik som diklormetan eller kloroform.

- Av forbindelsene representert ved den generelle formel
- 20 (III) over, kan forbindelser representert ved den generelle formel (IIIIm) i det følgende skjema fremstilles ved den følgende metode 11.

Metode 11.



(hvor R^{1a} , X^1 og Bn har de samme betydninger som definert over).

Forbindelsen representert ved formelen (XXXVI) fremstilles ved å tillate benzoatderivatet representert ved formelen (XXXV) å reagere med dimetylamin, eller ved å hydrolysere benzoatderivatet representert ved formelen (XXXV) for å konvertere det til et benzosyrederivat på den vanlige måte, og avlede benzosyrederivatet til et reaktivt funksjonelt derivat slik som et syrehalid eller en aktivert ester, og å tillate den resulterende forbindelse å reagere med dimetylamin.

Forbindelsen representert ved formelen (XXXVI) konverteres til et alkoholderivat ved hydroborerings-oksidasjonsmetoden ved å anvende et boranmiddel slik som 9-borabicyklo[3.3.1]nonan og en peroksidforbindelse slik som hydroperoksid i et inert løsningsmiddel slik som dietyleter eller tetrahydrofuran. Den alkoholiske hydroksygruppe i det resulterende derivat konverteres til et bromatom ved bromeringsreaksjon ved å anvende trifenylfosfin og karbontetrabromid i et inert løsningsmiddel slik som dietyleter eller tetrahydrofuran for å fremstille forbindelsen representert ved formelen (XXXVII). Etter debenzylering av forbindelsen representert ved formelen (XXXVII) på den vanlige måte,

alkyleres den fenoliske hydroksygruppe i den resulterende forbindelse ved å anvende et alkyleringsmiddel representert ved den generelle formel (V) i nærvær av en base slik som kaliumkarbonat eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert
 5 løsningsmiddel slik *N,N*-dimetylformamid for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (III_m).

I fremgangsmåten over betyr begrepene "beskyttet amino-gruppe" og "beskyttet mono-(lavere alkyl)aminogruppe" en aminogruppe eller en mono-(lavere alkyl)aminogruppe som er
 10 beskyttet av en beskyttelsesgruppe generelt anvendt som en aminobeskyttende gruppe slik som en tert-butoksykarbonyl-gruppe, en benzyloksykarbonylgruppe og lignende; og begrepet "utgående gruppe" betyr en utgående gruppe generelt anvendt for *N*-alkylering slik som en *p*-toluensulfonyloksy-
 15 gruppe, en metansulfonyloksygruppe, et kloratom, et bromatom, et jodatom og lignende.

Forbindelsene representert ved de følgende generelle form-
 ler (IV), (V), (VI), (VIII), (XII), (XV), (XVIII), (XIX),
 (XXII), (XXIV), (XXVII), (XXX) og (XXXIII) over som anven-
 20 des som startmaterialer i fremgangsmåten over er kommersi-elt tilgjengelige eller kan lett fremstilles ved en fremgangsmåte beskrevet i litteraturen (International Applica-
 tion Publication Nr. WO 94/22834; ibid. Nr. WO 98/07710; J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1994, s. 2169-2176; S. Afr. J.
 25 Chem., Vol. 34, s. 132-133 (1981) osv.).

Fenoksyeddiksyrederivatene representert ved den generelle formel (I) som definert over av den foreliggende oppfinn-else kan konverteres til sine farmasøytiske akseptable sal-ter på den vanlige måte. Eksempler på slike salter inklu-
 30 derer syreaddisjonssalter dannet med mineralsyrer slik som saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, svovelsyre, salpetersyre og fosforsyre; syreaddisjonssalter dannet med organiske syrer slik som maursyre, eddiksyre, metansul-fonsyre, benzensulfonsyre, *p*-toluensulfonsyre, propionsyre,
 35 sitronsyre, ravsyre, vinsyre, fumalsyre, smørsyre, oksal-

syre, malonsyre, maleinsyre, melkesyre, eplesyre, karbon-
 syre, glutaminsyre og asparaginsyre; uorganiske basesalter
 slik som et natriumsalt, et kaliumsalt og et kalsiumsalt;
 og salter dannet med organiske baser slik som trietylamin,
 5 piperidi, morfolin, pyridin og lysin.

Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse inkluderer
 deres solvater med farmasøytiske akseptable løsningsmidler
 slik som vann og etanol.

Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse fremstilt ved
 10 fremgangsmåten over kan isoleres og renses ved konvensjo-
 nelle separasjonsmetoder slik som fraksjonell omkrystalli-
 sering, rensing ved å anvende kromatografi og løsnings-
 middelekstraksjon.

β_3 -adrenoreseptorstimulerende effekter av forbindelsene re-
 15 presentert ved den generelle formel (I) som definert over
 av den foreliggende oppfinnelse ble studert ved de følgende
 prosedyrer.

Nemlig, urinblærer fra ildere ble isolert og preparater ble
 laget. Eksperimentet ble utført i henhold til Magnus-
 20 metoden. Ureteralspenningen uten tilsetning av en test-
 forbindelse uttrykkes som 100%, og spenningen av maksimal
 relaksasjon etter tilsetning av 10^{-5} M forskolin ble uttryk-
 ket som 0%. Testforbindelsen ble tilsatt kumulativt. De
 β_3 -adrenoreseptorstimulerende effekter ble evaluert som
 25 konsentrasjonen av testforbindelsen krevet for å frembringe
 50% senkning av spenningen (dvs. EC_{50} -verdi) (The Japanese
 Journal of Urology, Vol.89, Nr. 2, s. 272(1998)).

For eksempel var β_3 -adrenoreseptorstimulerende effekt av 2-
 [2-klor-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-
 30 metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre $4,2 \times 10^{-9}$ M (EC_{50} -
 verdi).

Således er forbindelsene representert ved den generelle formel (I) som definert over av den foreliggende oppfinnelse, utmerkede β_3 -adrenoreseptorstimulanter som har potente β_3 -adrenoreseptorstimulerende effekter.

- 5 De β_1 -adrenoreseptorstimulerende effekter og β_2 -adrenoreseptorstimulerende effekter til forbindelsene representert ved den generelle formel (I) over av den foreliggende oppfinnelse ble studert ved de følgende prosedyrer.

Eksperimentet ble utført ved å anvende atriumer (atria) fra
10 rotter i henhold til Magnus-metoden. Økningen i hjertevirk-
somhet etter tilsetning av 10^{-8} M isoproterenol ble uttrykket som 100%. En testforbindelse ble tilsatt kumulativt. De β_1 -adrenoreseptorstimulerende effekter ble evaluert som konsentrasjonen av testforbindelsen krevet for å
15 frembringe 50% økning i hjertevirk-
somhet (dvs. EC_{50} -verdi).

Også livmorer fra drektige rotter ble isolert og preparater ble laget. Eksperimentet ble utført i henhold til Magnus-metoden. Summen av livmorkontraksjoner i løpet av 5 minutter før tilsetning av en testforbindelse ble uttrykket som
20 100%. Testforbindelsen ble tilsatt kumulativt. De β_2 -adrenoreseptorstimulerende effekter ble evaluert som konsentrasjonen av testforbindelsen krevet når summen av kontraksjonene i løpet av 5 minutter etter tilsetningen av testforbindelsen frembringer 50% senkning i
25 summen av kontraksjonene i løpet av 5 minutter før tilsetning av testforbindelsen (dvs. EC_{50} -verdi).

F.eks. var β_1 - og β_2 -adrenoreseptorstimulerende effekter av
2-[2-klor-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre henholdsvis $7,0 \times 10^{-5}$ M og $1,4 \times 10^{-5}$ M (EC_{50} -verdi). Denne forbindelse er en
30 selektiv β_3 -adrenoreseptorstimulant med reduserte β_1 - og β_2 -adrenoreseptorstimulerende effekter sammenlignet med en β_3 -adrenoreseptorstimulerende effekt.

Fenoksyeddiksyrederivatene representert ved den generelle formel (I) som definert over av den foreliggende oppfinnelse og farmasøytiske askeptable salter derav har utmerkede β_3 -adrenoreseptorstimulerende effekter og er svært verdifulle som midler for forebyggingen eller behandlingen av sterk fedme, hyperglykemi, sykdommene forårsaket av intestinal hypermotilitet slik som diare og irritabel tarmsyndrom, depresjon, pollakisuri, urininkontinens, sykdommene forårsaket av gallestein eller hypermotilitet av galle-systemet eller lignende.

Videre er forbindelsene representert ved den generelle formel (I) som definert over av den foreliggende oppfinnelse svært sikre. I akutt toksisitetstest som anvender rotter ble ingen død observert når f.eks. etyl 2-[2-klor-4-[2-
 15 [[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]-amino]etyl]fenoksy]acetat-hydroklorid ble administrert ved en dose på 2 g/kg.

Når fenoksyeddiksyrederivatene representert ved den generelle formel (I) som definert over og farmasøytiske akseptable salter derav av den foreliggende oppfinnelse anvendes i praktisk behandling, administreres de oralt eller parenteralt i form av passende sammensetninger slik som pulvere, granulater, fine granulater, tabletter, kapsler, injeksjonsløsninger, løsninger, salver, stikkpiller, grøtomslag og lignende. Disse farmasøytiske sammensetninger kan formuleres i overensstemmelse med konvensjonelle metoder ved å anvende konvensjonelle farmasøytiske bærere, eksipienter og lignende.

Doseringen bestemmes passende avhengig av alderen, kjønn, kroppsvekten og graden av symptomer til hver pasient som skal behandles, som er omtrent innen området fra 1 til 1.000 mg per dag per voksne menneske i tilfelle av oral administrasjon og omtrent innen området fra 0,01 til 100 mg per dag per voksne menneske i tilfelle av parenteral admi-

nistrasjon, og den daglige dose kan deles i en til flere doser per dag.

Den foreliggende oppfinnelse er ytterligere illustrert i flere detaljer ved hjelp av de følgende referanseeksempler, eksempler og test eksempler.

Referanseeksempel 1

Etyl 2-[2-brom-4-(2-bromacetyl)fenoksy]acetat

Til en løsning av 2-bromfenol (3,0 ml) i aceton (52 ml) ble kaliumkarbonat (5,36 g) og etylbromacetat (3,44 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur. Etter fjerning av det uløselige materialet ved filtrering, ble filtratet konsentrert under redusert trykk. Residuet ble løst i etylacetat, vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble tilsatt under iskjøling til reaksjonsblandingen som hadde blitt omrørt i 30 minutter etter tilsetning av bromacetylbromid (2,26 ml) til en omrørt suspensjon av aluminiumklorid (10,4 g) i 1,2-diklorethan (86 ml). Den resulterende blanding ble omrørt i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i isvann og ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk ga etyl 2-[2-brom-4-(2-bromacetyl)-fenoksy]acetat (4,57 g). $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta\text{ppm}$: 1,30 (3H, t $J=7,1$ Hz), 4,28 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,36 (2H, s), 4,79 (2H, s), 6,83 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,91 (1H, dd, $J=8,7, 2,2$ Hz), 8,22 (1H, d, $J=2,2$ Hz).

Referanseeksempel 2

De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til en tilsvarende måte til den beskrevet i referanseeksempel 1 ved å anvende det tilsvarende fenolderivat.

Etyl 2-[4-(2-bromacetyl)-2,5-diklorfenoksy]acetat

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,32 (3H, t $J=7,1$ Hz), 4,31 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,51 (2H, s), 4,76 (2H, s), 6,85 (1H, s) 7,76 (1H, s)

5 Etyl 2-[4-(2-bromacetyl)-2,5-dimetylfenoksy]acetat

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,31 (3H, t $J=7,1$ Hz), 2,30 (3H, s), 2,52 (3H, s), 4,28 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,40 (2H, s), 4,69 (2H, s), 6,54 (1H, s), 7,56 (1H, s)

Etyl 2-[4-(2-bromacetyl)-2-etylfenoksy]acetat

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,25 (3H, t $J=7,6$ Hz), 1,29 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,75 (2H, q, $J=7,6$ Hz), 4,27 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,39 (2H, s), 4,72 (2H, s), 6,74 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,80-7,85 (2H, m)

Etyl 2-[4-(2-bromacetyl)-2-klor-5-metylfenoksy]acetat

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,37 (3H, t $J=7,1$ Hz), 2,53 (3H, s), 4,29 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,37 (2H, s), 4,77 (2H, s), 6,71 (1H, s), 7,79 (1H, s)

Etyl 2-[4-(2-bromacetyl)-2,5-difluorofenoksy]acetat

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,32 (3H, t $J=7,1$ Hz), 4,30 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,46 (2H, s), 4,77 (2H, s), 6,66 (1H, dd, $J=11,7, 6,4$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J=11,3, 6,6$ Hz)

Referanseeksempel 3Etyl 2-[4-(2-bromacetyl)-2-hydroksyfenoksy]acetat

25 Til en løsning av 3',4'-dihydroksyacetofenon (2,00 g) i *N,N*-dimetylformamid (40 ml) ble litiumkarbonat (2,44 g) og benzylbromid (4,0 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i

14,5 timer ved 50°C. Til reaksjonsblandingen ble 1N salt-
syre tilsatt, og den resulterende blanding ble ekstrahert
med en blandet løsning av dietyleter og etylacetat (3/1).
Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket
5 over vannfri magnesiumsulfat. Etter at løsningsmiddelet
var fjernet under redusert trykk, ga rensing av residuet
ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent:
heksan/etylacetat = 4/1) 4'-benzyloksy-3'-hydroksyaceto-
fenon (2,00 g). Til en omrørt løsning av det erholdte 4'-
10 benzyloksy-3'-hydroksyacetofenon (2,00 g) i diklormetan (25
ml) ble *N,N*-diisopropyletylamin (2,2 ml) tilsatt under is-
kjøling, og blandingen ble omrørt i 10 minutter. Klor-
metylmetyleter (1,2 ml) ble tilsatt til blandingen og den
resulterende blanding ble omrørt i 5,5 timer ved romtempe-
15 ratur. Reaksjonsblandingen ble helt i en mettett vandig
ammoniumkloridløsning og ekstrahert med diklormetan. Eks-
traktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri
magnesiumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fjernet
under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash
20 kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etyl-
acetat = 3/1) 4'-benzyloksy-3'-metoksy-metoksyacetofenon
(2,28 g).

Til en løsning av det erholdte 4'-benzyloksy-3'-metoksy-
metoksyacetofenon (2,28 g) i metanol (20 ml) ble 10% palla-
25 diumkarbon (fuktig, 50% vann) (687 mg) tilsatt, og blandin-
gen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur under en hydro-
genatmosfære. Katalysatoren ble filtrert fra og filtratet
ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble løst i
N,N-dimetylformamid (20 ml) og kaliumkarbonat (1,21 g) og
30 etylbromacetat (1,0 ml) ble tilsatt til løsningen. Etter
at løsningen hadde blitt omrørt i 13 timer ved 40°C, ble
reaksjonsblandingen helt i vann og ekstrahert med en
blandet løsning av dietyleter og etylacetat (5/1). Eks-
traktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over
35 vannfri magnesiumsulfat. Etter at løsningsmiddelet hadde
blitt fjernet under redusert trykk, ga rensing av residuet
ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent:

heksan/etylacetat = 3/1) etyl 2-(4-acetyl-2-metoksy-metoksyfenoksy)acetat (1,52 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1,29 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,56 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,27 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,77 (2H, s), 5,30
5 (2H, s), 6,83 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,61 (1H, dd, J=8,5, 2,1 Hz), 7,78 (1H, d, J=2,1 Hz)

Til en løsning av etyl-2-(4-acetyl-2-metoksy-metoksyfenoksy)acetat (1,51 g) i tetrahydrofuran (30 ml) ble pyrrolidondihydrotribromid (2,92 g) tilsatt, og blandingen ble om-
10 rørt i 21 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter at løsningsmiddelet hadde blitt fjernet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash
15 kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/dietyleter/diklormetan = 3/2/2) og etterfølgende krystallisasjon fra heksan og dietyleter (1/1) etyl 2-[4-(2-bromacetyl)-2-hydroksyfenoksy]acetat (780 mg).

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,31 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,29 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,39 (2H, s), 4,73 (2H, s), 6,79 (1H, s), 6,79 (1H, br), 6,91 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,54 (1H, dd, J=8,5, 2,2 Hz), 7,60 (1H, d, J=2,2 Hz)

Referanseeksempel 4

Den følgende forbindelse ble fremstilt i henhold til en
25 tilsvarende måte til den beskrevet i referanseeksempel 3 ved å anvende brometan i stedet for klormetyl-metyleter.

Etyl 2-[4-(2-bromacetyl)-2-etoksyfenoksy]acetat

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,30 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,49 (3H, t, J=7,0 Hz), 4,18 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,28 (2H, q, J=7,1 Hz),
30 4,40 (2H, s), 4,77 (2H, s), 6,82 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,50-7,60 (2H, m)

Referanseeksempel 5Etyl 2-[2-brom-4-(2-brometyl)fenoksy]acetat

Til en løsning av etyl 2-[2-brom-4-(2-bromacetyl)-fenoksy]acetat (2,12 g) i trifluoreddiksyre (4,29 ml) ble trietylsilan (2,67 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1
 5 time ved 50°C. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen under redusert trykk, ga rensing av residuet ved medium trykk væske kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 5/1) etyl 2-[2-brom-4-(2-brometyl)-
 10 fenoksy]acetat (1,84 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1,29 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 3,08 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,52 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 4,27 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,68 (2H, s), 6,77 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J=8,4$, 2,2 Hz), 7,42 (1H, d, $J=2,2$ Hz)

15 Referanseeksempel 6

De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til en tilsvarende måte som den beskrevet i referanseeksempel 5 ved å anvende tilsvarende etylfenoksyacetatderivat.

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-metylphenoksy]acetat

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1,29 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,28 (3H, s), 3,07 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,52 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 4,26 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,62 (2H, s), 6,64 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J=8,2$, 1,9 Hz), 7,00 (1H, d, $J=1,9$ Hz)

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-etylphenoksy]acetat

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1,22 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,29 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,69 (2H, q, $J=7,5$ Hz), 3,08 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 3,52 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 4,25 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,61 (2H, s), 6,65 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J=8,3$, 2,2 Hz), 7,01 (1H, d, $J=2,2$ Hz)

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-etoksyfenoksy]acetat

¹H-NMR(CDCL₃) δppm: 1,29 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,46 (3H, t, J=7,0 Hz), 3,09 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,53 (2H, t, J=7,6 Hz), 4,10 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,26 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,66 (2H, s), 6,70 (1H, dd, J=8,1, 2,0 Hz), 6,75 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,81 (1H, d, J=8,1 Hz)

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-hydroksyfenoksy]acetat

¹H-NMR(CDCL₃) δppm: 1,30 (3H, t, J=7,2 Hz), 3,06 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,52 (2H, t, J=7,6 Hz), 4,27 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,63 (2H, s), 6,40 (1H, br), 6,66 (1H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 6,80-6,90 (2H, m)

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2,5-diklorfenoksy]acetat

¹H-NMR(CDCL₃) δppm: 1,31 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,54 (2H, t, J=7,5 Hz), 4,29 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,68 (2H, s), 6,86 (1H, s), 7,30 (1H, s)

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2,5-dimetylfenoksy]acetat

¹H-NMR(CDCL₃) δppm: 1,30 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,24 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,00-3,10 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 4,27 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,61 (2H, s), 6,50 (1H, s), 6,93 (1H, s)

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-klor-5-metylfenoksy]acetat

¹H-NMR(CDCL₃) δppm: 1,30 (3H, t, J=7,2 Hz), 2,27 (3H, s), 3,07 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,47 (2H, t, J=7,8 Hz), 4,27 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,67 (2H, s), 6,65 (1H, s), 7,17 (1H, s)

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2,5-difluorfenoksy]acetat

¹H-NMR(CDCL₃) δppm: 1,31 (3H, t, J=7,2 Hz), 3,11 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,53 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,28 (2H, q, J=7,2 Hz),

4,67 (2H, s), 6,66 (1H, dd, $J=10,4, 6,9$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J=11,2, 6,9$ Hz)

Referanseeksempel 7

Etyl 2-[2-benzyloksy-4-(2-brometyl)fenoksy]acetat

5 Til en løsning av etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-hydroksy-fenoksy]acetat (400 mg) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble kaliumkarbonat (200 mg) og benzylbromid (0,17 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 13,5 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i vann og ekstrahert med en
10 blandet løsning av dietyleter og etylacetat (3/1). Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter at løsningsmiddelet hadde blitt fjernet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent:
15 heksan/etylacetat = 17/3) etyl 2-[2-benzyloksy-4-(2-brometyl)-fenoksy]acetat (252 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1,28 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 3,05 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,48 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 4,24 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,68 (2H, s), 5,15 (2H, s) 6,73 (1H, dd, $J=8,2, 2,0$ Hz)
20 6,79 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 6,84 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,20-7,50 (5H, m)

Referanseeksempel 8

3',5'-diklor-4'-hydroksyfenacylbromid

Til en løsning av 4-acetyl-2,6-diklorfenol (157 mg) i tetrahydrofuran (4 ml) ble pyrrolidonhydrotribromid (418 mg)
25 og en katalytisk mengde konsentrert svovelsyre tilsatt, og blandingen ble omrørt i 5,5 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i isvann og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter at løsningsmiddelet
30 hadde blitt fjernet under redusert trykk, ga rensing av

residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel
(eluent: heksan/etylacetat = 3/1) 3',5'-diklor-4'-
hydroksyfenacylbromid (197 mg).

¹H-NMR(CDCL₃) δ ppm: 4,34 (2H, s), 6,33 (1H, br s), 7,94
5 (2H, s)

Referanseeksempel 9

3'-fluor-4'-hydroksyfenacylbromid

Til en omrørt suspensjon av aluminiumklorid (17,8 g) i 1,2-
dikloretan (149 ml) ble bromacetylbrofyl (3,88 ml) tilsatt
10 under iskjøling. Blandingen ble omrørt i 30 minutter. 2-
fluoranol (5,0 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen og
blandingen ble omrørt i 12 timer ved romtemperatur. Reak-
sjonsblandingen ble helt i isvann og ekstrahert med diklor-
metan. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket
15 over vannfri magnesiumsulfat. Etter at løsningsmiddelet
hadde blitt fjernet under redusert trykk, ga rensing av
residuet ved medium trykk væske kolonnekromatografi på
silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 5/1) 4'-(2-brom-
acetoksy)-3'-fluorfenacylbromid (4,13 g) og 3'-fluor-4'-
20 hydroksyfenacylbromid inneholdende urenheter (2,57 g). Til
en løsning av det erholdte 4'-(2-bromacetoksy)-3'-fluor-
fenacylbromid (4,13 g) i etanol (58,3 ml) ble 2N vandig
natriumhydroksidløsning (6,0 ml) tilsatt, og blandingen ble
omrørt i 25 minutter ved romtemperatur. Til reaksjons-
25 blandingen ble 2N saltsyre (6,0 ml) tilsatt og blandingen
ble konsentrert under redusert trykk. Rensing av residuet
og det overnevnte urene 3'-fluor-4'-hydroksyfenacylbromid
ved medium trykk væske kolonnekromatografi på silika gel
(eluent: heksan/etylacetat = 5/1) ga 3'-fluor-4'-hydroksy-
30 fenacylbrom (4,78 g).

¹H-NMR(CDCL₃) δ ppm: 4,37 (2H, s), 5,85 (1H, br), 7,10 (1H,
t, J=8,4 Hz), 7,70-7,85 (2H, m)

Referanseeksempel 104-(2-brometyl)-2,6-diklorfenol

Til en løsning av 3',5'-diklor-4'-hydroksyfenacylbromid (186 mg) i trifluoreddiksyre (507 µl) ble trietylsilan (345 µl) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 12 timer ved romtemperatur. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen under redusert trykk, ga rensing av residuet med medium trykk væske kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 12/1) 4-(2-brometyl)-2,6-diklorfenol (104 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 3,06 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,52 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 5,78 (1H, br s), 7,13 (2H, s)

Referanseeksempel 11

Den følgende forbindelse ble fremstilt i henhold til en tilsvarende måte som den beskrevet i referanseeksempel 10 ved å anvende det tilsvarende fenacylbromidderivat.

4-(2-brometyl)-2-fluorfenol

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 3,08 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 3,52 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 4,70 (1H, br), 6,85-7,00 (3H, m)

Referanseeksempel 125'-(2-brometyl)-2'-hydroksyformanilid

Til en løsning av 4-hydroksyfenetylalkohol (4,28 g) i eddiksyre (40 ml) ble salpetersyre (2,6 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 40 minutter ved romtemperatur. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen under redusert trykk, ble vann tilsatt til residuet og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesi-

umsulfat. Fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk ga 4'-hydroksy-3'-nitrofenetylalkohol (5,38 g). Til en løsning av det erholdte 4'-hydroksy-3'-nitrofenetylalkohol (2,62 g) i *N,N*-dimetylformamid (30 ml) ble kaliumkarbonat (2,17 g) og benzylbromid (2,0 ml) tilsatt og blandingen ble omrørt i 12 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i vann og ekstrahert med en blandet løsning av dietyleter og etylacetat (9/1). Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter at løsningsmiddelet hadde blitt fjernet under redusert trykk, ga rensing av residuet en flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: dietyleter/diklormetan = 1/1) 4'-benzyloksy-3'-nitrofenetylalkohol (3,31 g)

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,42 (1H, br), 2,85 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,87 (2H, t, J=6,4 Hz), 5,22 (2H, s), 7,06 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,30-7,50 (6H, m) 7,74 (1H, d, J=2,2 Hz)

Til en løsning av 4'-benzyloksy-3'-nitrofenetylalkohol (2,17 g) i diklormetan (30 ml) ble karbontetrabromid (2,90 g) og trifenyfosfin (2,08 g) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2,5 timer ved romtemperatur. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 3/1) 4'-bensyloksy-3'-nitrofenetylbromid (2,12 g).

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 3,15 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,55 (2H, t, J=7,1 Hz), 5,23 (2H, s), 7,08 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,30-7,50 (6H, m), 7,73 (1H, d, J=2,3 Hz)

Til en løsning av 4'-benzyloksy-3'-nitrofenetylbromid (4,32 g) i etanol (35 ml) ble 2N saltsyre (26 ml) og jernpulver (3,0 g) tilsatt, og blandingen ble varmet under reflux i 30 minutter. Etter avkjøling ble det uløselige materialet filtrert fra og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble gjort basisk med 2N vandig natrium-

hydroksidløsning og ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter at løsningsmiddelet hadde blitt fjernet under redusert trykk, ble residuet løst i diklormetan (20 ml). En blandet løsning av maursyre og eddikanhydrid (3/5) (2,0 ml) ble tilsatt til løsningen, og blandingen ble omrørt i 20 minutter ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i en mettet vandig natriumbikarbonatløsning og ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter at løsningsmiddelet hadde blitt fjernet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 4/1) 2'-benzyloksy-5'-(2-brometyl)formanilid (1,25 g)

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 3,00-3,30 (2H, m), 3,50-3,80 (2H, m), 5,00-5,20 (2H, m), 6,85-7,15 (2H, m), 7,30-8,80 (8H, m)

Til en løsning av 2'-benzyloksy-5'-(2-brometyl)-formanilid (510 mg) i metanol (8 ml) ble 10% palladiumkarbon (fuktig, 50% vann) (100 mg) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 45 minutter ved romtemperatur under en hydrogenatmosfære. Katalysatoren ble filtrert fra og løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: metanol/diklormetan/dietyleter = 1/10/10) ga 5'-(2-brometyl)-2'-hydroksyformanilid (339 mg).

¹H-NMR(DMSO₃) δppm: 2,80-3,20 (2H, m), 3,50-3,90 (2H, m), 6,70-7,30 (2H, m), 7,80-8,60 (2H, m), 9,10-10,60 (2H, m)

Referanseeksempel 13

Metyl 2-[4-(2-brometyl)-2,6-diklorfenoksy]acetat

Til en løsning av 4-(2-brometyl)-2,6-diklorfenol (104 mg) i aceton (1,2 ml) ble kaliumkarbonat (133 mg) og metylbromacetat (73 µl) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 3 timer

ved romtemperatur. Det uløselige materialet ble filtrert fra, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Rensing av residuet ved medium trykk væske kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 12/1) ga
 5 2-[4-(brometyl)-2,6-diklorfenoksy]acetat (82 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 3,09 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,53 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,85 (3H, s), 4,63 (2H, s), 7,17 (2H, s)

Referanseeksempel 14

De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til en
 10 tilsvarende måte som beskrevet i referanseeksempel 13 ved å anvende det tilsvarende fenolderivat.

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-fluorfenoksy]acetat

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,29 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 3,09 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,52 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 4,27 (2H, q, $J=7,1$ Hz),
 15 4,67 (2H, s), 6,85-7,00 (3H, m)

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-formylaminfenoksy]acetat

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,15-1,40 (3H, m), 3,00-3,30 (2H, m), 3,45-3,80 (2H, m), 4,20-4,35 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 6,75-7,15 (2H, m), 8,00-8,80 (3H, m)

20 Referanseeksempel 15

4'-hydroksey-3'-(trifluormetyl)fenetylalkohol

Til en omrørt løsning av 4-brom-2-(trifluormetyl)-anilin (7,05 g) i etanol (70 ml) ble 42% vandig tetrafluorborsyre (14,1 ml) og isoamylnitrit (5,5 ml) tilsatt under iskjøling, og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Til reaksjonsblandingen ble dietyleter tilsatt og samling av det resulterende presipitat ved filtrering ga 4-brom-2-(trifluormetyl)benzendiazoniumtetrafluorborat (8,69 g). En

løsning (80 ml) av det erholdte 4-brom-2-(trifluormetyl)-benzendiazoniumtetrafluorborat (8,69 g) i eddiksyre ble omrørt i 12 timer ved 120°C og reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk. Vann ble tilsatt til
5 residuet og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter at løsningsmiddelet hadde blitt fjernet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika
10 gel (eluent: heksan/etylacetat = 2,1) 4-brom-2-(trifluormetyl)fenol (4,37 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 5,80 (1H, br s), 6,86 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J=8,7, 2,4$ Hz), 7,63 (1H, d, $J=2,4$ Hz)

Til en løsning av 4-brom-2-(trifluormetyl)fenol (4,37 g) i
15 *N,N*-dimetylformamid (40 ml) ble kaliumkarbonat (3,75 g) og benzylbromid (2,59 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 12 timer ved romtemperatur. Til reaksjonsblandingen ble vann tilsatt og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket
20 over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 10/1) benzyl 4-brom-2-(trifluormetyl)fenyleter (3,37 g). Til en omrørt løsning av det erholdte benzyl 4-brom-2-(trifluormetyl)fenyleter (2,05 g) i dietyleter (20
25 ml) ble en 1,46 M tert-butyllitiumløsning i pentan (11,4 ml) tilsatt ved -100°C, og blandingen ble omrørt i 5 minutter. En overskuddsmengde etylenoksid ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble gradvis tillatt å
30 varme opp til -50°C. Deretter ble en mettet vandig ammoniumkloridløsning tilsatt til reaksjonsblandingen, den resulterende blanding ble tillatt å varme opp til romtemperatur og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter
35 at løsningsmiddelet hadde blitt fjernet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi

på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 2/1) 4'-benzyl-
 oksy-3'-trifluormetyl)-fenetylalkohol (1,46 g).

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 2,83 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,54 (2H, t,
 J=6,5 Hz), 5,17 (2H, s), 6,97 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,28-7,48
 5 (7H, m)

Til en løsning (5 ml) av 4'-benzyloksy-3'-(trifluor-
 metyl)fenetylalkohol (328 mg) i etanol ble 10% palladium-
 karbon (73 mg) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 mi-
 nutter ved romtemperatur under en hydrogenatmosfære. Etter
 10 fjerning av katalysatoren ved filtrering, ga fjerning av
 løsningsmiddelet under redusert trykk 4'-hydroksy-3'-(tri-
 fluormetyl)fenetylalkohol (195 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 2,66 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,50-3,60
 (2H, m), 4,61 (1H, t, J=5,1 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,3 Hz),
 15 7,28 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,32 (1H, s), 10,25 (1H, s)

Referanseeksempel 16

3'-etoksy-4'-hydroksyfenetylalkohol

Til en omrørt løsning av 3'-etoksy-4'-hydroksyfenyleddik-
 syre (1.0 g) i tetrahydrofuran (25 ml) ble borandimetyl-
 sulfidkompleks (1,3 ml) tilsatt ved romtemperatur, og blan-
 20 dingen ble varmet under reflux i 16 timer med omrøring.
 Etter tilsetning av metanol (20 ml) til reaksjonsblandin-
 gen, ble den resulterende blanding varmet under reflux i 1
 time med omrøring, og løsningsmiddelet ble fjernet under
 25 redusert trykk. Residuet ble løst i etylacetat, vasket med
 1N saltsyre, en mettet vandig natriumbikarbonatløsning og
 saltløsning i rekkefølge og tørket over vannfri magnesium-
 sulfat. Fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk
 ga 3'-etoksy-4'-hydroksyfenetylalkohol (790 ml).

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,39 (1H, t, J=6,2 Hz), 1,44 (3H, t,
 J=7,0 Hz), 2,79 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,82 (2H, q, J=6,2 Hz),

4,11 (2H, q, J=7,0 Hz), 5,67 (1H, s), 6,65-6,75 (2H, m),
6,86 (1H, d, J=8,5 Hz)

Referanseeksempel 17

Etyl 2-[4-(2-hydroksyetyl)-2-(trifluormetyl)fenoksy]-acetat

5 Til en løsning av 4'-hydroksy-3'-(trifluormetyl)fenetyl-
alkohol (173 mg) i *N,N*-dimetylformamid (2 ml) ble kalium-
karbonat (176 mg) og etylbromacetat (112 µl) tilsatt, og
blandingen ble omrørt i 1 time ved 50°C. Reaksjonsblandin-
gen ble helt i isvann og ekstrahert med etylacetat. Eks-
10 traktet ble vasket med vann og tørket over vannfri magnesi-
umsulfat. Fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk
ga etyl 2-[4-(2-hydroksyetyl)-2-(trifluormetyl)fenoksy]-
acetat (268 mg).

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,29 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,40 (1H, t,
15 J=5,6 Hz), 2,85 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,81-3,90 (2H, m), 4,26
(2H, q, J=7,1 Hz), 4,70 (2H, s), 6,83 (1H, d, J=8,4), 7,34
(1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz) 7,46 (1H, d, J=2,1 Hz)

Referanseeksempel 18

De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til en
20 tilsvarende metode som den beskrevet i referanseeksempel 17
ved å anvende tilsvarende fenolderivat.

Etyl 2-[4-(2-hydroksyetyl)-2-nitrofenoksy]acetat

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,29 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,58 (1H, br),
2,86 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,87 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,26 (2H,
25 q, J=7,1 Hz), 4,75 (2H, s), 6,94 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,40
(1H, dd, J=8,6, 2,2 Hz), 7,76 (1H, d, J=2,2 Hz)

Etyl 2-[4-(2-hydroksyetyl)-2-metoksyfenoksy]acetat

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,29 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,40-1,50 (1H, m), 2,81 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,80-3,90 (5H, m), 4,26 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,66 (2H, s), 6,70-6,85 (3H, m)

Etyl 2-[4-(2-hydroksyetyl)-3-metoksyfenoksy]acetat

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,31 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,57 (1H, t, $J=5,9$ Hz), 2,83 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 3,75-3,85 (5H, m), 4,28 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,59 (2H, s), 6,37 (1H, dd, $J=8,2$, 2,5 Hz), 6,55 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 7,50 (1H, d, $J=8,2$ Hz)

Etyl 2-[2-etoksy-4-(2-hydroksyetyl)fenoksy]acetat

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,29 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,38 (1H, t, $J=6,3$ Hz), 1,45 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 2,80 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 3,83 (2H, q, $J=6,3$ Hz), 4,10 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 4,25 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,65 (2H, s), 6,72 (1H, dd, $J=8,1$, 2,0 Hz), 6,78 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 6,83 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

15 Referanseeksempel 19

Etyl 2-[2-cyano-4-(2-hydroksyetyl)fenoksy]acetat

Til en løsning av 3'-brom-4'-hydroksyfenyleddiksyre (1,26 g) i etanol (10 ml) ble konsentrert svovelsyre (50 μl) tilsatt, og blandingen ble varmet under reflux i 2 timer.

20 Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt i isvann og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med en mett vandig natriumbikarbonatløsning og saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Fjerning av løsnings-

25 fenylacetat (1,26 g). Til en løsning av det erholdte etyl 3'-brom-4'-hydroksyfenylacetat (1,26 g) i *N,N*-dimetylformamid (15 ml) ble kaliumkarbonat (850 mg) og benzylbromid (628 μl) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 3 timer ved 60°C. Reaksjonsblandingen ble helt i isvann og ekstrahert

30 med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Fjerning

av løsningsmiddelet under redusert trykk ga etyl 4'-benzyloksy-3'-bromfenylacetat (1,72 g). Til en omrørt løsning (10 ml) av litiumaluminiumhydrid (201 mg) i tetrahydrofuran ble en løsning av etyl 4'-benzyloksy-3'-bromfenylacetat
 5 (1,72 g) i tetrahydrofuran (10 ml) ble en løsning av etyl 4'-benzyloksy-3'-bromfenylacetat (1,72 g) i tetrahydrofuran (10 ml) tilsatt under iskjøling, og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Til reaksjonsblandingen ble vann og en mettendig kaliumhydrogensulfatløsning tilsatt, og den resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Ekstraktet
 10 ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: diklormetan) 4'-
 15 benzyloksy-3'-bromfenetylalkohol (837 mg).

Til en omrørt løsning av det erholdte 4'-benzyloksy-3'-bromfenetylalkohol (782 mg) i diklormetan (8 ml) ble *N,N*-diisopropyletylamin (665 µl) og klormetyl-metyleter (232 µl) tilsatt under iskjøling, og blandingen ble omrørt i 6
 20 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Etter at ekstraktet ble vasket med saltløsning, ga fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk benzyl 2-brom-4-(2-metoksymetoksyetyl)fenyleter (804 mg). Til en løsning av benzyl 2-brom-
 25 4-(2-metoksymetoksyetyl)fenyleter (804 mg) i *NN*-dimetylformamid (5 ml) ble koppar (I) cyanid (458 mg) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 dager ved 120°C. Reaksjonsblandingen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk ga 2-benzyloksy-5-(2-metoksymetoksyetyl)benzonitril (711 mg).
 30

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 2,83 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,26 (3H, s), 3,71 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,59 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,92 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,30-7,48 (7H, m)

Til en løsning av 2-benzyloksy-5-(2-metoksymetoksyetyl)-benzonitril (711 mg) i etylacetat (10 ml) ble 10% palladium karbon (100 mg) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 minutter ved romtemperatur under en hydrogenatmosfære.

5 Etter fjerning av katalysatoren ved filtrering, ga fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk 2-hydroksy-5-(2-metoksymetoksyetyl)benzonitril (496 mg).

¹H-NMR(CDCL₃) δppm: 2,83 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,29 (3H, s), 3,72 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,61 (2H, s), 6,89 (1H, d, J=8,5 Hz), 7.34 (1H, dd, J=8,5, 2,1 Hz), 7,37 (1H, d, J=2,1 Hz)

Til en løsning av 2-hydroksy-5-(2-metoksymetoksyetyl)-benzonitril (496 mg) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble kaliumkarbonat (435 mg) og etylbromacetat (292 µl) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Reak-
15 sjonsblandingen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk ga etyl 2-[2-cyano-4-(2-metoksymetoksyetyl)fenoksy]acetat (619 mg). Til en løsning av det beholdte etyl 2-[2-cyano-4-(2-metoksy-
20 metoksyetyl)fenoksy]acetat (522 mg) i etanol (5 ml) ble konsentrert saltsyre (20 µl) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 timer ved 70°C. Reaksjonsblandingen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og fjerning av løsningsmiddelet under redu-
25 sert trykk ga etyl 2-[2-cyano-4-(2-hydroksyetyl)fenoksy]-acetat (449 mg).

¹H-NMR(CDCL₃) δppm: 1,30 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,60 (1H, br), 2,82 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,84 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,27 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,74 (2H, s), 6,79 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,38 (1H, dd, J=8,6, 2,1 Hz), 7,47 (1H, d, J=2,1 Hz)

Referanseeksempel 20

Etyl 2-[5-klor-4-(2-hydroksyetyl)-2-metoksyfenoksy]acetat

Til en løsning av 5-klor-2-metoksyfenol (488 mg) i aceton (15 ml) ble cesiumkarbonat (1,20 g) og etylbromacetat (375 µl) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Det uløselige materialet ble filtrert fra og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Rensing av
 5 residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 6/1) ga etyl 2-(5-klor-2-metoksyfenoksy)acetat (572 mg).

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,30 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,87 (3H, s),
 10 4,28 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,67 (2H, s), 6,81 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,82 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,95 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Hz)

Til en omrørt løsning av etyl 2-(5-klor-2-metoksyfenoksy)-acetat (606 mg) i trifluorediksyre (12 ml) ble heksametylentetramin (382 mg) tilsatt ved romtemperatur og blandingen
 15 ble omrørt i 9 timer ved 60°C. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen under redusert trykk, ble en mett vandig natriumbikarbonatløsning tilsatt til residuet og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redu-
 20 sert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 6/1) etyl 2-(5-klor-4-formyl-2-metoksyfenoksy)acetat (354 mg).

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,31 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,93 (3H, s),
 25 4,30 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,76 (2H, s), 6,79 (1H, s), 7,43 (1H, s), 10,32 (1H, s)

Til en løsning av natriumhydrid (35 mg) i dimetylsulfoksid (6 ml) ble trimetylsulfoksoniumjodid (335 mg) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 minutter ved romtemperatur under
 30 en argonatmosfære. Til den omrørte reaksjonsblandingen ble en løsning av etyl 2-(5-klor-4-formyl-2-metoksyfenoksy)-acetat (346 mg) i dimetylsulfoksid (5 ml) tilsatt dråpevis ved romtemperatur og blandingen ble omrørt i 50 minutter. Til reaksjonsblandingen ble vann tilsatt og den resulterende

rende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fjernet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på
 5 silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 6/1) etyl 2-(5-
 klor-2-metoksy-4-oksiranylfenoksy)acetat (135 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1,30 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,64 (1H, dd, $J=5,6$, 2,6 Hz), 3,17 (1H, dd, $J=5,6$, 4,1 Hz), 3,86 (3H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 4,27 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,66 (2H, s),
 10 6,75 (1H, s), 6,82 (1H, s)

Til en løsning av etyl 2-(5-klor-2-metoksy-4-oksiranylfenoksy)acetat (129 mg) i etylacetat (2,5 ml) ble 10% palladiumkarbon (13 mg) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur under en hydrogenatmosfære. Kata-
 15 lysatoren ble filtrert fra og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 1/1) ga etyl 2-[5-klor-4-(2-hydroksyetyl)-2-metoksy-fenoksy]acetat (86 mg).

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1,30 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,35-1,45 (1H, m), 2,94 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,80-3,95 (5H, m), 4,27 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,65 (2H, s), 6,80 (1H, s), 6,84 (1H, s)

Referanseeksempel 21

Etyl 2-[5-klor-2-etoksy-4-(2-hydroksyetyl)fenoksy]acetat

25 Til en omrørt løsning av etyl 2-[2-etoksy-4-(2-hydroksyetyl)fenoksy]acetat (1,15 g) i diklormetan (4,3 ml) ble *tert*-butylhypoklorit (478 μl) tilsatt ved romtemperatur og blandingen ble omrørt i 15 minutter. Til reaksjonsblandingen ble en løsning av natriumsulfit (542 mg) i vann (5 ml)
 30 tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt i 10 minutter ved romtemperatur. Blandingene ble ekstrahert med etylacetat og den organiske fase ble vasket med saltløsning

og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk ga etyl 2-[5-klor-2-etoksy-4-(2-hydroksyetyl)fenoksy]acetat (1,28 g).

¹H-NMR(CDCL₃) δppm: 1,30 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,44 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,92 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,84 (2H, t, J=6,6 Hz), 4,08 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,27 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,65 (2H, s), 6,80 (1H, s), 6,87 (1H, s)

Referanseeksempel 22

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-(trifluormetyl)fenoksy]acetat

10 Til en løsning av etyl 2-[4-(2-hydroksyetyl)-2-(trifluormetyl)fenoksy]acetat (224 mg) i diklormetan (2 ml) ble tri-fenylfosfin (260 mg) og karbontetrabromid (396 mg) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 minutter ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i en mettend vandig natriumbi-
15 karbonatløsning og ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: diklormetan/heksan = 1/1) etyl 2-[4-(2-
20 brometyl)-2-(trifluormetyl)fenoksy]acetat (178 mg).

¹H-NMR(CDCL₃) δppm: 1,28 (3H, t, J=7,2 Hz), 3,14 (2H, t, J=7,4 Hz), 3,54 (2H, t, J=7,4 Hz), 4,26 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,71 (2H, s), 6,84 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,32 (1H, dd, J=8,5, 2,1 Hz), 7,44 (1H, d, J=2,1 Hz)

25 Referanseeksempel 23

Den følgende forbindelse ble fremstilt i henhold til en tilsvarende metode som den beskrevet i referanseeksempel 22 ved å anvende det tilsvarende hydroksyetylderivatet.

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-klorfenoksy]acetat

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,29 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 3,08 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 4,27 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,69 (2H, s), 6,80 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J=8,4$, 2,2 Hz), 7,25 (1H, d, $J=2,2$ Hz)

5 Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-nitrofenoksy]acetat

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,29 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 3,17 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 3,56 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 4,27 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,77 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J=8,6$, 2,3 Hz), 7,75 (1H, d, $J=2,3$ Hz)

10 Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-cyanofenoksy]acetat

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,29 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 3,12 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 3,53 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 4,27 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,75 (2H, s), 6,81 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J=8,7$, 2,3 Hz), 7,45 (1H, d, $J=2,3$ Hz)

15 Etyl 2-[4-(2-brometyl)-5-klor-2-metoksyfenoksy]acetat

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,30 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 3,21 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,56 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,88 (3H, s), 4,27 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,65 (2H, s), 6,78 (1H, s), 6,83 (1H, s)

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-3-metoksyfenoksy]acetat

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,30 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 3,09 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 3,52 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 3,80 (3H, s), 4,28 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,60 (2H, s), 6,36 (1H, dd, $J=8,3$, 2,4 Hz), 6,53 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,03 (1H, d, $J=8,3$ Hz)

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-5-klor-2-etoksyfenoksy]acetat

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δppm : 1,30 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,44 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 3,19 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,55 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 4,09 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 4,27 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,65 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,65 (2H, s), 6,78 (1H, s), 6,86 (1H, s)

Referanseeksempel 24Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-klor-5-metoksyfenoksy]acetat

Til en omrørt løsning av etyl 2-[4-(2-brometyl)-3-metoksy-
fenoksy]acetat (640 mg) i diklormetan (4 ml) ble tert-
5 butylhypoklorit (251 µl) tilsatt ved romtemperatur og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Til reaksjonsblandingen ble en løsning av natriumsulfit (504 mg) i vann (2 ml) tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt i 30 minutter ved romtemperatur. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat.
10 Den organiske fase ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved medium trykk væske kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 7/1) etyl 2-[4-(2-
15 brometyl)-2-klor-5-metoksyfenoksy]acetat (685 mg).

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,30 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,07 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,51 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,79 (3H, s), 4,28 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,69 (2H, s), 6,47 (1H, s), 7,15 (1H, s)

Referanseeksempel 2520 Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-karbamoylfenoksy]acetat

Til en løsning av 5-formylsalisylylsyre (2,5 g) i metanol (25 ml) ble en katalytisk mengde konsentrert svovelsyre tilsatt, og blandingen ble varmet under reflux i 17 timer ved omrøring. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen under
25 redusert trykk, ble vann tilsatt til residuet og den resulterende blanding ble ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ble residuet løst i N,N-dimetylformamid (20 ml).
30 Til løsningen ble kaliumkarbonat (2,29 g) og benzylbromid (2,0 ml) tilsatt. Etter omrøring av blandingen i 1 time ved 60°C, ble vann tilsatt til reaksjonsblandingen og den

resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning i rekkefølge og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 4/1) metyl 2-benzyloksy-5-formylbenzoat (3,78 g).

Til en omrørt suspensjon av det erholdte metyltrifenylfosfoniumbromid (4,1 g) i tetrahydrofuran (40 ml) ble 1,56 M *n*-butyllitiumløsning i heksan (7,2 ml) tilsatt ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt i 1 time. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til -70°C, ble en løsning av metyl 2-benzyloksy-5-formylbenzoat (2,82 g) i tetrahydrofuran (40 ml) tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt i 15 timer med gradvis varming opp til romtemperatur. Til reaksjonsblandingen ble vann tilsatt og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 4/1) metyl 2-benzyloksy-5-vinylbenzoat (2,63 g).

Til en omrørt løsning av den metyl 2-benzyloksy-5-vinylbenzoat (1,52 g) i tetrahydrofuran (15 ml) ble en løsning av 9-borabicyklo[3.3.1]nonan (726 mg) i tetrahydrofuran (15 ml) tilsatt dråpevis ved -20°C, og blandingen ble omrørt i 17,5 timer ved romtemperatur. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til 0°C, ble 2N vandig natriumhydroksidløsning (8,5 ml) og 30% vandig hydrogenperoksidløsning (6,8 ml) tilsatt til blandingen, og den resulterende blanding ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Til reaksjonsblandingen ble vann tilsatt og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika

gel (eluent: heksan/etylacetat = 3/2) metyl 2-benzyloksy-5-(2-hydroksyetyl)benzoat (1,30 g).

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 2,83 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,85 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,91 (3H, s), 5,17 (2H, s), 6,96 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,25-7,55 (6H, m), 7,69 (1H, d, J=2,4 Hz)

Til en omrørt løsning av metyl 2-benzyloksy-5-(2-hydroksyetyl)benzoat (1,43 g) i diklormetan (20 ml) ble *N,N*-diisopropyletylamin (1,0 ml) og klormetylmetyleter (460 µl) tilsatt under iskjøling, og blandingen ble omrørt i 17 timer ved romtemperatur. Til reaksjonsblandingen ble en mettet vandig ammoniumkloridløsning tilsatt og den resulterende blanding ble ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 4/3) metyl 2-benzyloksy-5-(2-metoksymetoksyetyl)benzoat (1,19 g).

Til en løsning av metyl 2-benzyloksy-5-(2-metoksymetoksyetyl)benzoat (1,34 g) i metanol (15 ml) ble 2N vandig natriumhydroksidløsning (4,0 ml) tilsatt, og blandingen ble varmet under reflux i 40 minutter med omrøring. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til 0°C, ble 2N saltsyre (5,0 ml) tilsatt og den resulterende blanding ble ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga krystallisasjonen av residuet fra heksan og dietyleter (1/1) 2-benzyloksy-5-(2-metoksymetoksyetyl)benzosyre (1,23 g).

Til en omrørt løsning av 2-benzyloksy-5-(2-metoksymetoksyetyl)benzosyre (900 mg) i tetrahydrofuran (25 ml) ble 1,1'-karbonyldiimidazol (507 mg) tilsatt ved romtemperatur og blandingen ble omrørt i 1 time. Til reaksjonsblandingen ble 28% ammoniumhydroksid (3 ml) tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt i 30 minutter ved romtemperatur.

Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga krystallisasjonen av residuet fra heksan og dietyleter (1/1) 2-benzyloksy-5-(2-metoksymetoksyetyl)-benzamid (700 mg).

Til en løsning av 2-benzyloksy-5-(2-metoksymetoksyetyl)-benzamid (721 mg) i metanol (10 ml) ble konsentrert saltsyre (0,7 ml) tilsatt og blandingen ble varmet under reflux i 1 time med omrøring. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ble dietyleter tilsatt til residuet og det resulterende uløselige materialet ble samlet ved filtrering for å gi 2-benzyloksy-5-(2-hydroksyetyl)benzamin (519 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ_{ppm} : 1,45 (1H, t, $J=5,8$ Hz), 2,87 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,80-3,95 (2H, m), 5,18 (2H, s), 5,71 (1H, br), 7,02 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,30-7,50 (6H, m), 7,77 (1H, br), 8,11 (1H, d, $J=2,4$ Hz)

Til en løsning av 2-benzyloksy-5-(2-hydroksyetyl)-benzamid (519 mg) i diklormetan (6 ml) ble trietylamin (290 μl), *N,N*-dimetylaminopyridin (24 mg) og *p*-toluensulfonylchlorid (400 mg) tilsatt i rekkefølge, og blandingen ble omrørt i 17 timer ved romtemperatur. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: dietyleter/diklormetan = 1/1) 2-benzyloksy-5-[2-(*p*-toluensulfonyloksy)etyl]benzamid (627 mg).

2-benzyloksy-5-[2-(*p*-toluensulfonyloksy)etyl]benzamid (627 mg) ble løst i metanol (5 ml) og tetrahydrofuran (5 ml) og 10% palladiumkarbon (fuktig, 50% vann) (169 mg) ble tilsatt

til løsningen. Blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur under en hydrogenatmosfære og katalysatoren ble filtrert fra. Fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk ga 2-hydroksy-5-[2-(*p*-toluensulfonyloksy)etyl]-
 5 benzamid (465 mg).

Til en omrørt løsning av 2-hydroksy-5-[2-(*p*-toluensulfonyloksy)etyl]benzamid (465 mg) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble kaliumkarbonat (193 mg) og etylbromacetat (160 µl) tilsatt ved romtemperatur og blandingen ble omrørt i 1,5 time
 10 ved 50°C. Til reaksjonsblandingen ble vann tilsatt og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning i rekkefølge og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ble dietyleter tilsatt til residuet og det resulterende uløselige materialet
 15 ble samlet ved filtrering for å gi etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-karbamoylfenoksy]acetat (250 mg).

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,34 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,16 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,57 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,33 (2H, q, J=7,1 Hz),
 20 4,73 (2H, s), 5,81 (1H, br), 6,82 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,33 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Hz), 8,11 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,40 (1H, br)

Referanseeksempel 26

2-[2-dimetylamino-4-(2-hydroksyetyl)fenoksy]-*N,N*-dimetylacetamid
 25

Til en løsning av 4-hydroksyfenetylalkohol (4,28 g) i eddiksyre (40 ml) ble salpetersyre (2,6 ml) tilsatt og blandingen ble omrørt i 40 minutter ved romtemperatur. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen under redusert trykk, ble vann tilsatt til residuet og den resulterende
 30 blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsul-

fat. Fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk ga 4'-hydroksey-3'-nitrofenetylalkohol (5,38 g).

Til en løsning av 4'-hydroksey-3'-nitrofenetylalkohol (6,00 g) i aceton (72,6 ml) ble kaliumkarbonat (7,52 g) og 2-brom-*N,N*-dimetylacetamid (4,25 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur. Det uløselige materialet ble filtrert fra og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble løst i etylacetat, vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga krystallisasjon av residuet fra etylacetat 2-[4-(2-hydrokseyetyl)-2-nitrofenoksy]-*N,N*-dimetylacetamid (1,77 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1,60-1,75 (1H, m), 2,85 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 2,97 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,80-3,90 (2H, m), 4,83 (2H, s), 7,12 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J=8,6, 2,2$ Hz), 7,74 (1H, d, $J=2,2$ Hz)

Til en løsning av 2-[4-(2-hydrokseyetyl)-2-nitrofenoksy]-*N,N*-dimetylacetamid (1,66 g) i etanol (8,3 ml) ble 37% vandig formaldehydløsning (1,66 ml) og 10% palladiumkarbon (166 mg) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur under en hydrogenatmosfære (5 kgf/cm²). Katalysatoren ble filtrert fra og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av residuet ved medium trykk væske kolonnekromatografi på silika gel (eluent: diklormetan/metanol = 15/1) ga 2-[2-dimetylamino-4-(2-hydrokseyetyl)fenoksy]-*N,N*-dimetylacetamid (1,98 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 2,75-2,85 (8H, m), 2,99 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,75-3,90 (2H, m), 4,75 (2H, s), 6,70-6,85 (3H, m)

Referanseeksempel 27

Etyl 2-[2-metoksey-4-[2-(*p*-toluensulfonyloksy)etyl]-fenoksy]acetat

Til en løsning av etyl 2-[4-(2-hydroksyetyl)-2-metoksy-
fenoksy]acetat (1,53 g) i diklormetan (30 ml) ble trietyl-
amin (1,26 ml) og *p*-toluensulfonylchlorid (1,26 g) tilsatt,
og blandingen ble omrørt i 24 timer ved romtemperatur. Re-
aksjonsblandingen ble vasket med 1N saltsyre og saltløsning
5 og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av
løsningsmiddelet under redusert trykk, ga rensing av re-
siduet ved medium trykk væske kolonnekromatografi på silica
gel (eluent: heksan/etylacetat = 3/2) etyl 2-[2-metoksy-4-
10 [2-(*p*-toluensulfonyloksy)etyl]fenoksy]acetat (2,04 g).

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,29 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,43 (3H, s),
2,89 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,80 (3H, s), 4,19 (2H, t, J=6,9
Hz), 4,25 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,64 (2H, s), 6,55-6,65 (2H,
m), 6,70-6,75 (1H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,65-7,70 (2H, m)

15 Referanseeksempel 28

Den følgende forbindelse ble fremstilt i henhold til en
tilsvarende metode som den beskrevet i referanseeksempel 27
ved å anvende *N,N*-dimetyl-2-[2-dimetylamino-4-(2-hydroksy-
etyl)fenoksy]acetamid istedenfor etyl 2-[4-(2-hydroksy-
20 etyl)-2-metoksyfenoksy]acetat

N,N-dimetyl-2-[2-dimetylamino-4-[2-(*p*-
toluensulfonyloksy)etyl]fenoksy]acetamid

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 2,44 (3H, s), 2,78 (6H, s), 2,88 (2H,
t, J=7,2 Hz), 2,99 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,17 (2H, t,
25 J=7,2 Hz), 4,73 (2H, s), 6,60-6,80 (3H, m), 7,25-7,35 (2H,
m), 7,65-7,75 (2H, m)

Referanseeksempel 29

Etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-(dimetylaminokarbonyl)-
fenoksy]acetat

Til en omrørt løsning av metyl 2-benzyloksy-5-vinylbenzoat (1,95 g) i metanol (10 ml) ble 2N vandig natriumhydroksid-løsning (7,6 ml) tilsatt ved romtemperatur, og blandingen ble varmet under reflux i 1 time med omrøring. Reaksjons-
 5 blandingen ble surgjort med 2N saltsyre og den resulterende blanding ble ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Krystallisasjon av residuet fra en blandet løsning
 10 av heksan og dietyleter (2/1) ga 2-benzyloksy-5-vinylbenzo-syre (1,49 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 5,19 (1H, d, $J=11,0$ Hz), 5,22 (2H, s), 5,74 (1H, d, $J=17,7$ Hz), 6,70 (1H, dd, $J=17,7, 11,0$ Hz), 7,18 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,25-7,55 (5H, m), 7,60 (1H, dd, $J=8,7, 2,3$ Hz), 7,72 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 12,7 (1H, br, s)
 15

Til en løsning av 2-benzyloksy-5-vinylbenzoicysyre (607 mg) i benzen (10 ml) ble tionylklorid (350 μl) og en katalytisk mengde av *N,N*-dimetylformamid tilsatt, og blandingen ble
 20 varmet under reflux i 2 timer med omrøring. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen under redusert trykk, ble residuet løst i tetrahydrofuran (5 ml) og en overskuddsmengde med 50% vandig dimetylaminløsning ble tilsatt til den omrørte løsning under iskjøling. Vann ble tilsatt til
 25 reaksjonsblandingen og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: heksan/dietyleter/diklormetan = 1/2/2 2-benzyloksy-
 30 *N,N*-dimetyl-5-vinylbenzamid (548 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2,86 (3H, s), 3,11 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,17 (1H, d, $J=10,7$ Hz), 5,62 (1H, d, $J=17,8$ Hz), 6,63 (1H, dd, $J=17,8, 10,7$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,25-7,45 (7H, m)
 35

Til en omrørt løsning av 2-benzyloksy-*N,N*-dimetyl-5-vinylbenzamid (560 mg) i tetrahydrofuran (5 ml) ble en løsning av 9-borabicyklo[3.3.1]nonan (255 mg) i tetrahydrofuran (8 ml) tilsatt dråpevis ved -20°C under en argonatmosfære, og
 5 blandingen ble omrørt i 14,5 timer ved romtemperatur. Til den omrørte reaksjonsblanding ble 2N vandig natriumhydrok-sidløsning (3,0 ml) og 30% vandig hydrogenperoksidløsning (2,4 ml) tilsatt under iskjøling, og den resulterende blanding ble omrørt i 5 timer ved romtemperatur. Vann ble
 10 tilsatt til reaksjonsblandingen og den resulterende blanding ble ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble vasket med saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika
 15 gel (eluent: heksan/dietyleter/diklormetan = 1/2/2 og metanol/dietyleter/diklormetan = 1/10/10) 2-benzyloksy-5-(2-hydroksyetyl)-*N,N*-dimetylbenzamid (300 mg).

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 2,70-2,90 (5H, m), 3,08 (3H, s), 3,65-3,85 (3H, m), 5,08 (2H, s), 6,80-6,95 (1H, m), 7,05-7,45
 20 (7H, m)

Til en omrørt løsning av 2-benzyloksy-5-(2-hydroksyetyl)-*N,N*-dimetylbenzamid (300 mg) i diklormetan (5 ml) ble karbontetrabromid (366 mg) og trifenylfosfin (289 mg) tilsatt ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt i 20 minutter. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen under
 25 redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatograf på silika gel (eluent: heksan/etylacetat = 3/2) 2-benzyloksy-5-(2-brometyl)-*N,N*-dimetylbenzamid (124 mg).

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 2,86 (3H, s), 3,00-3,15 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,45-3,60 (2H, m), 5,11 (2H, s), 6,90 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,05-7,20 (2H, m), 7,25-7,40 (5H, m)

Til en løsning av 2-benzyloksy-5-(2-brometyl)-*N,N*-dimetylbenzamid (100 mg) i metanol (3 ml) ble 10% palladiumkarbon (30 mg) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 15 minutter ved

romtemperatur under en hydrogenatmosfære. Etter fjerning av katalysatoren ved filtrering, ble filtratet konsentrert under redusert trykk og residuet ble løst i *N,N*-dimetylformamid (2 ml). Kaliumkarbonat (42 mg) og etylbromacetat (34 µl) ble tilsatt til løsningen og blandingen ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i en fortynnet saltsyreløsning og ekstrahert med en blandet løsning av dietyleter og etylacetat (4/1). Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga rensing av residuet ved flash kolonnekromatografi på silika gel (eluent: diklormetan/dietyleter = 1/1) etyl 2-[4-(2-brometyl)-2-(dimetylaminokarbonyl)fenoksy]acetat (72 mg)

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,28 (3H, t, J=6,3 Hz), 2,92 (3H, s), 3,05-3,15 (5H, m), 3,45-3,60 (2H, m), 4,24 (2H, q, J=6,3 Hz), 4,63 (2H, s), 6,71 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,10-7,20 (2H, m)

Eksempel 1

Etyl 2-[2-brom-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat (Forbindelse 1)

En suspensjon av (1*R*,2*S*)-2-amino-1-(4-hydroksyfenyl)propan-1-ol (475 mg) etyl 2-[2-brom-4-(2-brometyl)-fenoksy]acetat (520 mg) og molekylsil 4A pulver (1,42 g) i *N,N*-dimetylformamid (4,7 ml) ble omrørt i 2 dager ved romtemperatur. Rensing av reaksjonsblandingen ved medium trykk væske kolonnekromatografi på aminopropylsilika gel (eluent: diklormetan/metanol = 10/1) ga etyl 2-[2-brom-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]-amino]etyl]fenoksy]acetat (356 mg).

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δppm: 0,80 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,15-1,30 (4H, m), 2,40-2,80 (5H, m), 4,17 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,35-

4,45 (1H, m), 4,80-4,90 (3H, m), 6,67 (2H, d, J=8,5 Hz),
6,87 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,00-7,15 (3H, m), 7,41 (1H, d,
J=2,1 Hz), 9,13 (1H, br)

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{25} = -5,6^\circ$ (c=0,82, eddiksyre)

5 Eksempel 2

De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til en
tilsvarende metode som den beskrevet i eksempel 1 ved å an-
vende det tilsvarende fenoksyeddikderivat.

Etyl 2-[2-klor-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-
10 hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat
(Forbindelse 2)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 0,98 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,33 (3H, t,
J=7,1 Hz), 2,60-2,85 (4H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 4,31 (2H,
q, J=7,1 Hz), 4,47 (1H, d, J=5,6 Hz), 4,69 (2H, s), 6,64-
15 6,75 (3H, m), 6,91 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,06 (2H, d,
J=8,6 Hz), 7,13 (1H, d, J=2,1 Hz)

Metyl 2-[2,6-diklor-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-
hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat
(Forbindelse 3)

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 0,95 (3H, d, J=6,4 Hz), 2,60-3,05 (5H,
m), 3,87 (3H, s), 4,49 (1H, d, J=5,3 Hz), 4,63 (2H, s),
6,77 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,05-7,15 (4H, m)

Etyl 2-[2,5-diklor-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-
hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat
25 (Forbindelse 4)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 0,96 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,33 (3H, t,
J=7,1 Hz), 2,70-3,05 (5H, m), 4,32 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,53
(1H, d, J=5,2 Hz), 4,68 (2H, s), 6,74 (2H, d, J=8,6 Hz),
6,79 (1H, s) 7,11 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,17 (1H, s)

Etyl 2-[2-fluor-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat
(Forbindelse 5)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,80 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,15-1,30
5 (4H, m), 2,40-2,80 (5H, m), 4,17 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,35-
4,45 (1H, m), 4,80-4,90 (3H, m), 6,66 (2H, d, J=8,5 Hz),
6,80-7,10 (5H, m), 9,16 (1H, br)
Spesifikk rotasjon: [α]_D²⁴=-7,2° (c=0,50, eddiksyre)

Etyl 2-[4-[2-[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-2-metoksyfenoksy]acetat
10 (Forbindelse 6)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,81 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,10-1,40
(4H, m), 2,40-2,80 (5H, m), 3,75 (3H, s), 4,15 (2H, q,
J=6,9 Hz) 4,30-4,50 (1H, m), 4,67 (2H, s), 4,70-4,90 (1H,
15 m), 6,55-6,90 (5H, m) 7,06 (2H, d, J=8,4 Hz), 9,15 (1H, br)
Spesifikk rotasjon: [α]_D²⁵=-7,5° (c=0,67, eddiksyre)

Etyl 2-[2-etoksy-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat
(Forbindelse 7)

20 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,81 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,20 (3H, t,
J=7,0 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,0 Hz) 2,50-2,80 (5H, m), 4,00
(2H, q, J=7,0 Hz), 4,15 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,39 (1H, br s),
4,69 (2H, s), 4,87 (1H, br s), 6,61 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,68
(2H, d, J=8,4 Hz), 6,72 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,79 (1H, s),
25 7,17 (2H, d, J=8,4 Hz), 9,18 (1H, br)

Etyl 2-[2-benzyloksy-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat
(Forbindelse 8)

¹H-NMR(CD₃OD) δppm: 1,15 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,31 (3H, t,
30 J=7,1 Hz), 2,50-2,80 (4H, m), 2,85-2,95 (1H, m) 4,26 (2H,
q, J=7,1 Hz), 4,32 (1H, d, J=6,9 Hz), 4,73 (2H, s), 5,12

(2H, s), 6,57 (1H, dd, J=8,2, 2,0 Hz), 6,71 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,79 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,81 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,05 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,30-7,55 (5H, m)

5 Etyl 2-[5-klor-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksy-fenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-2-metoksyfenoksy]acetat
(Forbindelse 9)

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 0,98 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,70-3,05 (5H, m), 3,81 (3H, s), 4,32 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,50 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,60-4,70 (2H, m), 6,62
10 (1H, s), 6,72 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,75 (1H, s), 7,08 (2H, d, J=8,5 Hz)

Spesifikk rotasjon: [α]_D³¹=-10,5° (c=0,21, eddiksyre)

15 Etyl 2-[4-[2-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-2-metylphenoksy]acetat
(Forbindelse 10)

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,00 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,22 (3H, s), 2,55-2,80 (4H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 4,32 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,45 (1H, d, J=5,9 Hz), 4,64 (2H, s), 6,52 (1H, d, J=8,9 Hz), 6,67 (2H, d, J=8,5 Hz),
20 6,80-6,90 (2H, m), 7,02 (2H, d, J=8,5 Hz)

Etyl 2-[2-etyl-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]aceta
(Forbindelse 11)

25 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,81 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,13 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,21 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,45-2,80 (7H, m), 4,16 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,40 (1H, d, J=4,4 Hz), 4,74 (2H, s), 4,86 (1H, br), 6,60-6,75 (3H, m), 6,89 (1H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 6,95 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,04 (2H, d, J=8,5 Hz), 9,18 (1H, br)

Etyl 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-2,5-dimetylfenoksy]acetat
(Forbindelse 12)

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 0,98 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,60-3,00 (5H, m), 4,31 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,49 (1H, d, J=5,6 Hz), 4,62 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,69 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,78 (1H, s), 7,05 (2H, d, J=8,5 Hz)

Etyl 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-2-(trifluormetyl)fenoksy]acetat
(Forbindelse 13)

¹H-NMR(DMSO-d₆ + D₂O) δppm: 0,95 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,21 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,10-3,40 (3H, m), 4,17 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,90-5,00 (3H, m), 6,77 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,12 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,17 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,57 (1H, s)

Etyl 2-[2-klor-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat
(Forbindelse 14)

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 1,01 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,60-2,85 (4H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 4,30 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,46 (1H, d, J=5,7 Hz), 4,75 (2H, s), 6,67-6,76 (3H, m), 7,06 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,23 (1H, d, J=8,6, 2,2 Hz), 7,28 (1H, d, J=2,2 Hz)

Etyl 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-2-nitrofenoksy]acetat
(Forbindelse 15)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,94 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,20 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,90-3,05 (2H, m), 3,10-3,40 (3H, m), 4,16 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,90-5,05 (3H, m), 5,86 (1H, br), 6,76 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,16 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,27 (1H, d, J=8,7

Hz), 7,53 (1H, dd, J=8,7, 2,0 Hz), 7,83 (1H, d, J=2,0 Hz),
8,45 (1H, br), 9,37 (1H, s)

Etyl 2-[2-karbamoyl-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-
hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat
5 (Forbindelse 16)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,81 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,24 (3H, t,
J=7,1 Hz), 2,60-2,85 (5H, m), 4,21 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,40-
4,50 (1H, m) 4,85-5,05 (3H, m), 6,61 (2H, d, J=8,5 Hz),
6,97 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,25 (1H,
10 dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,64 (1H, br s), 7,75 (1H, d, J=2,4
Hz), 7,98 (1H, br s), 9,20 (1H, br)

Etyl 2-[2-formylamino-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-
hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat-
hydrobromid
15 (Forbindelse 17)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,85-1,30 (6H, m), 2,80-3,30 (4H, m),
3,30-4,00 (1H, m), 4,00-4,65 (2H, m), 4,80-5,05 (2H, m),
5,20-5,40 (1H, m), 5,80-6,10 (1H, br), 6,60-10,80 (12H, m)

N,N-dimetyl-2-[2-dimetylamino-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-
(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetamid
20 (Forbindelse 18)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,80 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,25 (1H,
br), 2,45-2,80 (11H, m), 2,85 (3H, s), 3,00 (3H, s), 4,50
(1H, br), 4,74 (2H, s), 4,85 (1H, br), 6,55-6,70 (5H, m),
25 7,06 (2H, d, J=8,5 Hz), 9,20 (1H, br)

Etyl 2-[2-klor-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksy-
fenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-5-metoksyfenoksy]acetat
(Forbindelse 19)

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 0,92 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,32 (3H, t,
30 J=7,1 Hz), 2,60-3,00 (5H, m), 3,74 (3H, s), 4,31 (2H, q,

J=7,1 Hz), 4,53 (1H, d, J=5,1 Hz), 4,69 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,75 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,07 (1H, s), 7,10 (2H, d, J=8,4 Hz)

5 Etyl 2-[5-klor-2-etoksy-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat
(Forbindelse 20)

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 0,97 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,43 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,70-3,05 (5H, m), 3,90-4,05 (2H, m), 4,31 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,51 (1H, d, J=5,5 Hz), 4,55-4,75 (2H, m), 6,63 (1H, s), 6,71 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,79 (1H, s), 7,08 (2H, d, J=8,5 Hz)
10 Spesifikk rotasjon: [α]_D³¹=-6,8° (c=1,00, eddiksyre)

15 Etyl 2-[2-dimetylaminokarbonyl-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat
(Forbindelse 21)

¹H-NMR(CD₃OD) δppm: 1,12 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,30 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,98 (3H, s), 3,03 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,13 (3H, s), 3,25-3,50 (3H, m) 4,26 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,80 (1H, d, J=7,0 Hz), 4,85-5,10 (2H, m), 6,82 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,15-7,30 (3H, m), 7,36 (1H, dd, J=8,6 Hz, 2,2 Hz)
20

Etyl 2-[2-klor-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-5-metylphenoksy]acetat
(Forbindelse 22)

25 ¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 0,97 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,2 Hz), 2,21 (3H, s), 2,50-3,00 (5H, m), 4,30 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,53 (1H, d, J=5,3 Hz), 4,67 (2H, s), 6,58 (1H, s), 6,73 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,06 (1H, s), 7,08 (2H, d, J=8,4 Hz)

Etyl 2-[2,5-difluor-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat
(Forbindelse 23)

¹H-NMR(CDCl₃) δppm: 0,97 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,60-3,00 (5H, m), 4,30 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,50 (1H, d, J=5,4 Hz), 4,66 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J=10,4, 7,0 Hz), 6,73 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,83 (1H, dd, J=11,4, 6,9 Hz), 7,09 (2H, d, J=8,5 Hz)

Eksempel 3

2-[2-brom-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 24)

Til en løsning av etyl 2-[2-brom-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat (327 mg) i etanol (3,3 ml) ble 1N vandig natriumhydroksid-løsning (1,45 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 15 timer ved romtemperatur. 1N saltsyre (1,45 ml) ble tilsatt til den omrørte reaksjonsblanding under iskjøling og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Vann ble tilsatt til residuet og det resulterende uløselige materialet ble samlet ved filtrering for å gi 2-[2-brom-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre (88 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,90 (3H, d, J=6,6 Hz), 2,50-2,75 (2H, m), 2,90-3,40 (3H, m), 4,46 (2H, s), 5,00-5,10 (1H, m), 6,65-6,90 (4H, m), 7,14 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,36 (1H, d, J=2,0 Hz), 9,35 (2H, br)

Spesifikk rotasjon: [α]_D³²=-8,3° (c=0,63, eddiksyre)

Eksempel 4

De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til en tilsvarende metode som den beskrevet i eksempel 3 ved å anvende det tilsvarende fenoksyacetatderivat.

5 2-[2-klor-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 25)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ ppm: 0,93 (3H, d, $J=6,7$ Hz), 2,68-2,82 (2H, m), 3,00-3,17 (2H, m), 3,26-3,35 (1H, m), 4,47 (2H, s), 5,06 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 6,75 (2H, d, $J=8,5$ Hz),
10 6,83 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,91 (1H, dd, $J=8,6$, 2,1 Hz), 7,17 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,26 (1H, d, $J=2,1$ Hz)
Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{32} = -5,7^\circ$ ($C=1,01$, eddiksyre)

15 2-[2,6-diklor-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 26)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,88 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 2,60-2,80 (2H, m), 2,95-3,20 (3H, m), 4,40-4,55 (2H, m), 4,85-5,00 (1H, m), 6,71 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,13 (2H, d, $J=8,6$ Hz),
20 7,24 (2H, s), 9,40 (1H, br)
Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{30} = -17,2^\circ$ ($C=0,50$, dimetylsulfoksid)

2-[2,5-diklor-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 27)

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,86 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 2,30-2,70 (2H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,15-3,35 (1H, m), 4,45-4,60 (2H, m), 5,17 (1H, br s), 6,72 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,91 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,19 (1H, s), 9,33 (1H, br)
Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{31} = -13,1^\circ$ ($C=1,00$, 1N saltsyre)

30 2-[2-fluor-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 28)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0,89 (3H, d, J=6,6 Hz), 2,40-2,70 (2H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 4,25-4,55 (3H, m), 5,11 (1H, br s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,71 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,81 (1H, t, J=8,8 Hz), 6,98 (1H, dd, J=12,6, 1,8 Hz),
5 7,14 (2H, d, J=8,5 Hz), 9,36 (2H, br)

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{32} = -8,2^\circ$ (C=1,49, eddiksyre)

2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl-2-metoksyfenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 29)

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0,91 (3H, d, J=6,4 Hz), 2,40-3,30 (5H, m), 3,74 (3H, s), 4,34 (2H, s), 5,07 (1H, br), 6,38 (1H, d, J=6,9 Hz), 6,60-6,80 (4H, m), 7,14 (2H, d, J=8,4 Hz), 9,40 (2H, br)

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{32} = -11,0^\circ$ (C=0,51, eddiksyre)

15 2-[2-etoksy-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 30)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0,90 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,50-3,15 (5H, m), 3,98 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,26
20 (2H, s), 4,85 (1H, br), 6,38 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,60 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,65-6,75 (3H, m), 7,08 (2H, d, J=8,3 Hz), 9,60 (1H, br)

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{32} = -8,0^\circ$ (C=0,20, eddiksyre)

25 2-[2-benzyloksy-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 31)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0,90 (3H, d, J=6,6 Hz), 2,55-2,75 (2H, m), 2,85-3,10 (2H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 4,37 (2H, s), 5,00-5,15 (3H, m), 6,38 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,65 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,71 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,82 (1H, s), 7,13 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,30-7,55 (5H, m), 9,40 (2H, br)

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{32} = -3,5^\circ$ (C=0,17, eddiksyre)

2-[5-klor-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-2-metoksyfenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 32)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,90 (3H, d, J=6,5 Hz), 2,30-3,50
5 (5H, m), 3,77 (3H, s), 4,40-4,55 (2H, m), 5,10 (1H, br s),
6,73 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,78 (2H, s), 7,16 (2H, d, J=8,5
Hz), 9,35 (2H, br)
Spesifikk rotasjon: [α]_D³⁰=-16,8° (C=0,25, dimetylsulfoksid)

2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-2-metylphenoksy]eddiksyre
10 (Forbindelse 33)

¹H-NMR(DMSO-d₆ + D₂O) δppm: 0,96 (3H, d, J=6,7 Hz), 2,19
(3H, s), 2,87 (2H, t, J=8,3 Hz), 3,07-3,22 (2H, m), 3,30-
3,39 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,99 (1H, br s), 6,70-6,82 (3H,
15 m), 7,01 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,06 (1H, s), 7,17 (2H, d,
J=8,5 Hz)
Spesifikk rotasjon: [α]_D³²=-4,6° (C=1,01, eddiksyre)

2-[2-etyl-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
20 (Forbindelse 34)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,90 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,14 (3H, t,
J=7,5 Hz), 2,50-2,70 (4H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 3,05-3,20
(1H, m), 4,34 (2H, s), 4,96 (1H, br s), 6,55-6,75 (4H, m),
6,85 (1H, s), 7,10 (2H, d, J=8,4 Hz), 9,50 (2H, br)
25 Spesifikk rotasjon: [α]_D²⁵=-8,7° (C=1,04, eddiksyre)

2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-2,5-dimetylphenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 35)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,88 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,82 (3H, s),
30 2,12 (3H, s), 2,30-2,50 (2H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 3,20-
3,40 (1H, m), 4,30-4,50 (2H, m), 5,13 (1H, br s), 6,46 (1H,

s), 6,72 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,74 (1H, s), 7,16 (2H, d, J=8,6 Hz)

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{32} = -30,5^\circ$ (C=0,61, dimetylsulfoksid)

5 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyl-
etyl]amino]etyl]-2-(trifluormetyl)fenoksy]eddiksyre hydro-
klorid
(Forbindelse 36)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δppm : 0,97 (3H, d, J=6,7 Hz), 2,90-
3,45 (5H, m), 4,79 (2H, s), 4,99 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,78
10 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,08 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,45-7,55 (1H, m), 7,57 (1H, d, J=1,9 Hz)
Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{32} = -5,7^\circ$ (C=1,01, eddiksyre)

15 2-[2-cyano-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-
metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 37)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δppm : 0,97 (3H, d, J=6,4 Hz), 2,60-
2,80 (2H, m), 3,00-3,35 (3H, m), 4,49 (2H, s), 5,05 (1H, br
s), 6,74 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,89 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,16
(2H, d, J=8,3 Hz), 7,21 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,51 (1H, s)
20 Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{32} = -5,7^\circ$ (C=1,05, eddiksyre)

2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-
metyletyl]amino]etyl]-2-nitrofenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 38)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δppm : 0,95 (3H, d, J=6,7 Hz), 2,90-3,05
25 (2H, m), 3.15-3,40 (3H, m), 4,85 (2H, s), 5,05-5,15 (1H, m), 6,05 (1H, br), 6,76 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,16 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,50 (1H, dd, J=8,7, 2,1 Hz), 7,81 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,90 (1H, br), 9,40 (1H, br)
Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{25} = -4,4^\circ$ (C=0,63, 1N saltsyre)

2-[2-karbamoyl-4-[2-[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 39)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,87 (3H, d, J=6,4 Hz), 2,60-2,90
5 (5H, m), 4,33 (2H, s), 4,47 (1H, br s), 5,10 (1H, br), 6,65
(2H, d, J=8,5 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,01 (2H, d,
J=8,5 Hz), 7,05-7,20 (2H, m), 7,22 (1H, br s) 7,56 (1H, d,
J=2,0 Hz), 9,54 (1H, br s)

2-[2-formylamino-4-[2-[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
10 (Forbindelse 40)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,80-1,00 (3H, m), 2,50-4,00 (5H, m),
4,20-5,40 (3H, m), 6,60-8,70 (8H, m)
Spesifikk rotasjon: [α]_D²⁵=-9,6° (C=0,25, eddiksyre)

15 2-[2-klor-4-[2-[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-5-metoksyfenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 41)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,88 (3H, d, J=6,6 Hz), 2,30-2,60
(2H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 3,67 (3H,
20 s), 4,45-4,60 (2H, m), 5,09 (1H, br s), 6,53 (1H, s), 6,72
(2H, d, J=8,5 Hz), 6,98 (1H, s), 7,15 (2H, d, J=8,5 Hz)
Spesifikk rotasjon: [α]_D³¹=-6,8° (C=1,00, eddiksyre)

2-[5-klor-2-etoksy-4-[2-[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
25 (Forbindelse 42)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,87 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,34 (3H, t,
J=7,0 Hz), 2,30-2,65 (2H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 3,15-3,30
(1H, m), 3,98 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,30-4,50 (2H, m), 5,13
(1H, br s), 6,67 (1H, s), 6,68 (1H, s), 6,72 (2H, d, J=8,5
30 Hz), 7,15 (2H, d, J=8,5 Hz), 9,37 (1H, br)
Spesifikk rotasjon: [α]_D³⁰=-7,2° (C=1,10, 1N saltsyre)

2-[2-dimetylaminokarbonyl-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 43)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,96 (3H, d, J=6,7 Hz), 2,81 (3H, s),
5 2,90-3,05 (5H, m), 3,15-3,65 (3H, m), 4,70-4,90 (2H, m),
5,05 (1H, br s), 5,90 (1H, br), 6,76 (2H, d, J=8,5 Hz),
6,85-6,95 (1H, m), 7,10-7,30 (4H, m), 8,72 (2H, br), 9,36
(1H, br), 13,00 (1H, br)
Spesifikk rotasjon: [α]_D²⁵=-2,7° (C=0,37, eddiksyre)

10 2-[2-klor-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-5-metyl]fenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 44)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,88 (3H, d, J=6,63 Hz), 1,78 (3H,
s), 2,25-2,35 (1H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 2,85-3,00 (2H,
15 m), 3,20-3,50 (1H, m), 4,40-4,50 (2H, m), 5,20 (1H, m),
6,62 (1H, s), 6,72 (2H, d, J=8,47 Hz), 7,02 (1H, s), 7,17
(2H, d, J=8,47 Hz), 9,33 (1H, br s)

2-[2,5-difluor-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
20 (Forbindelse 45)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,87 (3H, d, J=6,6 Hz), 2,25-2,60
(2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 4,45-4,60
(2H, m), 5,12 (1H, br s), 6,72 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,77 (1H,
dd, J=11,4, 7,3 Hz), 6,97 (1H, dd, J=11,8, 7,2 Hz), 7,14
25 (2H, d, J=8,5 Hz), 9,30 (1H, br)

Eksempel 5

2-[2-hydroksy-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 46)

Til en løsning av 2-[2-benzyloksy-4-[2-[[*(1S,2R)*]-2-hydrok-
 sy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]-
 eddiksyre (97 mg) i eddiksyre (4 ml) ble 10% palladium-
 karbon (fuktig, 50% vann) (30 mg) tilsatt, og blandingen
 5 ble omrørt i 50 minutter ved romtemperatur under en hydro-
 genatmosfære. Katalysatoren ble filtrert av, og løsnings-
 middelet ble fjernet under redusert trykk. Etter tilset-
 ting av etylacetat til residuet, ga samling av det resulterende
 uløselige materialet ved filtrering 2-[2-hydroksy-4-
 10 [2-[[*(1S,2R)*]-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]-
 amino]etyl]fenoksy]eddiksyre (77 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,93 (3H, d, J=6,6 Hz), 2,75-2,90
 (2H, m), 3,05-3,50 (3H, m), 4,12 (2H, s), 5,00 (1H, br s),
 6,05 (1H, br), 6,51 (1H, dd, J=8,0, 1,6 Hz), 6,65 (1H, d,
 15 J=1,6 Hz), 6,74 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,83 (1H, d, J=8,0 Hz),
 7,15 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,90 (1H, br), 9,45 (1H, br)
 Spesifikk rotasjon: [α]_D²⁵=-3,7° (C=0,27, eddiksyre)

Eksempel 6

2-[2-dimetylamino-4-[2-[[*(1S,2R)*]-2-hydroksy-2-(4-
 20 hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
(Forbindelse 47)

N,N-dimetyl-2-[2-dimetylamino-4-[2-[[*(1S,2R)*]-2-hydroksy-2-
 (4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
 (503 mg) ble løst i 1N vandig natriumhydroksidløsning (6,0
 25 ml) og løsningen ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur.
 1N saltsyre (6,0 ml) ble tilsatt til den omrørte reaksjons-
 blanding under iskjøling, og direkte rensing av den resulterende
 blanding med medium trykk væske kolonnekromatografi
 på ionebytte resin (Nippon Rensui Co. Ltd., DIAION® HP-20
 30 (eluent: vann/metanol = 1/0 til 1/1) ga 2-[2-dimetylamino-
 4-[2-[[*(1S,2R)*]-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-
 metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre (330 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,89 (3H, d, J=6,6 Hz), 2,50-2,75 (8H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 4,37 (2H, s), 5,05 (1H, br s), 6,40 (1H, dd, J=8,3, 1,7 Hz), 6,55-6,65 (2H, m), 6,70 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J=8,6 Hz)

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{32} = -10,9^\circ$ (C=1,06, eddiksyre)

Eksempel 7

Etyl 2-[2-klor-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre hydroklorid
(Forbindelse 48)

Til en omrørt løsning av etyl 2-[2-klor-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre (390 mg) i etylacetat (5 ml) ble 4N hydrogenkloridløsning i etylacetat (500 µl) tilsatt ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt i 15 minutter. Etter fjerning av løsningmiddelet under redusert trykk, ble dietyleter tilsatt til residuet. Samling av det resulterende uløselige materialet ved filtrering ga etyl 2-[2-klor-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat-hydroklorid (400 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,96 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,21 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,90-3,05 (2H, m), 3,15-3,40 (3H, m), 4,17 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,90 (2H, s), 5,08 (1H, br s), 5,90-6,00 (1H, m), 6,76 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,10-7,20 (3H, m), 7,40 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,85 (2H, br), 9,41 (1H, s)

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{30} = -10,3^\circ$ (C=1,00, etanol)

Eksempel 8

Etyl 2-[2,5-diklor-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat-hydroklorid
(Forbindelse 49)

Etyl 2-[2,5-diklor-4-[2-[[*(1S,2R)*]-2-hydroksy-2-(4-hydroksy-fenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat-hydroklorid ble fremstilt i henhold til en tilsvarende metode som den beskrevet i eksempel 7 ved å anvende det tilsvarende fenoksyacetatderivatet.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,97 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,22 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,00-3,45 (5H, m), 4,18 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,98 (2H, s), 5,07 (1H, br s), 5,97 (1H, d, J=4,2 Hz), 6,76 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,27 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,85 (2H, br), 9,41 (1H, s)

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{30} = -7,1^\circ$ (C=1,04, etanol)

Eksempel 9

Etyl 2-[2-klor-4-[2-[[*(1S,2R)*]-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat metansulfonat
(Forbindelse 50)

Til en omrørt løsning av etyl 2-[2-klor-4-[2-[[*(1S,2R)*]-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat (770 mg) i etanol (4 ml) ble metansulfonsyre (79 µl) tilsatt ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Samling av det resulterende presipitat ved filtrering ga etyl 2-[2-klor-4-[2-[[*(1S,2R)*]-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat metansulfonat (220 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm: 0,95 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,22 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,32 (3H, s), 2,85-3,00 (2H, m), 3,10-3,42 (3H, m), 4,17 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,90 (2H, s), 5,00 (1H, m), 5,95 (1H, m), 6,76 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,17 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,18 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,40 (1H, s), 8,39-8,65 (2H, m), 9,39 (1H, s)

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{25} = -8,8^\circ$ (C=1,05, metanol)

Testeksempel 1

Eksperimentet for å måle β_3 -adrenoreseptorstimulerende effekter

Urinblærer fra hann ildere (1100 til 1400 g i kroppsvekt) ble isolert og urinblæreglattmuskelstrimler på omtrent 10 mm i lengde og omtrent 2 mm i bredde ble preparert. Eksperimentet ble utført i henhold til Magnus-metoden. Preparatene med en spenning på 1 g ble eksponert for Krebs-Henseleits løsning holdt 37°C og gasset med en blanding av 95% oksygen og 5% karbondioksyd. Basalspenninger av urinblære ble isometrisk målt med en kraftforskyvningstransduser og tatt opp. En testforbindelse ble kumulativt tilsett til Magnus-badet hvert ca. 5. minutt. Spenning av urinblæreglattmuskel før tilsetning av testforbindelsen ble uttrykt som 100% og spenning av maksimal relaksasjon induert med 10^{-5} M forskolin ble uttrykt som 0%. Legemiddelvirkningsmuligheten ble evaluert som konsentrasjonen av testforbindelsen krevet for å frembringe 50% av relaksasjonen (dvs. EC₅₀-verdi). Resultatet er vist i tabell 1.

Tabell 1.

Forbindelse nr.	EC ₅₀ -verdi (M)
24	3,1x10 ⁻⁹
25	4,2x10 ⁻⁹
26	1,7x10 ⁻⁸
27	1,9x10 ⁻⁹
28	1,9x10 ⁻⁸
29	9,8x10 ⁻⁹
30	6,8x10 ⁻⁸
31	1,1x10 ⁻⁸
33	1,6x10 ⁻⁸
35	1,0x10 ⁻⁸
36	1,3x10 ⁻⁷
37	5,3x10 ⁻⁹
38	1,6x10 ⁻⁸
40	4,1x10 ⁻⁸
43	3,4x10 ⁻⁷
46	6,5x10 ⁻⁹
47	6,3x10 ⁻⁸
48	7,4x10 ⁻⁹
49	7,2x10 ⁻¹⁰
(R,R)-BRL-37344	1,6x10 ⁻⁹

Testeksempel 2

Eksperimentet for å måle β_1 -adrenoreseptorstimulerende effekter

5

Atriumer av hann SD rotter (250 til 400 g i kroppsvekt) ble isolert og eksperimentet ble utført i henhold til Magnusmetoden. Preparatene med en spenning på 0,5 g ble eksponert for Krebs-Henseleits løsning holdt ved 37°C og gasset med en blanding av 95% oksygen og 5% karbondioksid.

Hjertekontraktiliteten ble isometrisk målt med en kraftforskyvnings transduser, og hjertevirksomheten ble tatt opp via et takometer. En testforbindelse ble tilsatt kumulativt. Økning av hjertevirksomhet per minutt etter tilsetning av 10⁻⁸M isoproterenol ble uttrykt som 100%. Legemiddelvirkningsfullheten ble evaluert som konsentrasjonen

15

av testforbindelsen krevet for å frembringe 50% økning av hjertevirkksomhet per minutt (dvs. EC₅₀-verdi). Resultatet er vist i den følgende tabell 2.

Tabell 2.

Forbindelse nr.	EC ₅₀ -verdi (M)
24	$>10^{-4}$
25	$7,0 \times 10^{-5}$
26	$>10^{-4}$
27	$4,9 \times 10^{-5}$
28	$3,0 \times 10^{-5}$
29	$>10^{-4}$
30	$>10^{-4}$
31	$>10^{-4}$
33	$3,1 \times 10^{-5}$
35	$3,8 \times 10^{-5}$
36	$>10^{-4}$
37	$3,3 \times 10^{-5}$
38	$5,8 \times 10^{-5}$
40	$3,5 \times 10^{-6}$
43	$5,8 \times 10^{-5}$
46	$2,1 \times 10^{-5}$
47	$>10^{-4}$
48	$1,7 \times 10^{-5}$
49	$6,8 \times 10^{-6}$
(R,R)-BRL-37344	$2,7 \times 10^{-7}$

5

Testeksempel 3

Eksperimentet for å måle β_2 -adrenoreseptorstimulerende effekter

10 Livmorer fra drektige SD-rotter (drektighetsdag 21) ble isolert og longitudinale strimler på omtrent 15 mm i lengde og omtrent 5 mm i bredde frie fra basalplaten ble preparert. Eksperimentet ble utført i henhold til Magnus-metoden. Preparatene med en spenning på 0,5 g ble eksponert for Locke-Ringer løsning holdt ved 37°C og gasset med

en blanding av 95% oksygen og 5% karbondioksid. Spontane kontraksjoner av myometrium ble isometrisk målt med en kraftforskyvningstransduser og tatt opp. En testforbindelse ble kumulativt tilsatt til Magnus-badet hvert 5. minutt. Legemiddelvirkningsfullheten ble evaluert som konsentrasjonen av testforbindelsen krevet for å frembringe 50% av inhiberingen i livmorkontraksjonen (dvs. ED₅₀-verdi) ved å sammenligne summen av livmorkontraksjon i løpet av 5 minutter etter tilsetning av testforbindelsen med summen av livmorkontraksjoner i løpet av 5 minutter før tilsetning av testforbindelsen som ble uttrykt som 100%. Resultatet er vist i den følgende tabell 3.

Tabell 3.

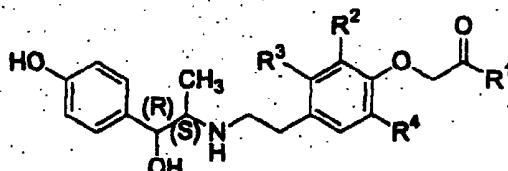
Forbindelse nr.	EC ₅₀ -verdi (M)
24	1,0x10 ⁻⁵
25	1,4x10 ⁻⁵
26	1,4x10 ⁻⁶
27	4,9x10 ⁻⁷
28	1,8x10 ⁻⁶
29	3,9x10 ⁻⁶
30	2,5x10 ⁻⁵
31	1,9x10 ⁻⁶
33	1,3x10 ⁻⁵
35	1,8x10 ⁻⁶
36	2,0x10 ⁻⁵
37	7,6x10 ⁻⁵
38	2,6x10 ⁻⁶
40	1,0x10 ⁻⁶
43	5,3x10 ⁻⁵
46	2,1x10 ⁻⁷
47	1,7x10 ⁻⁵
48	5,2x10 ⁻⁷
49	6,1x10 ⁻⁸
(R,R)-BRL-37344	9,0x10 ⁻⁹

Testeksempel 4Akutt toksisitetstest

4 uker gamle hann ICR-rotter ble oralt administrert etyl 2-[2-klor-4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetat-hydroklorid ved en dose
5 på 2 g/kg. Ingen død i dyr ble observert i løpet av 24 timer etter administrasjonen under tidsforløpet.

Patentkrav

1. Et fenoksyeddiksyrederivat representert ved den generelle formel:

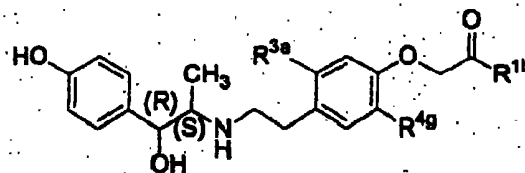


5

[hvor R^1 representerer en hydroksygruppe eller en C_1-C_6 alkoksygruppe; en av R^2 og R^3 er et hydrogenatom, et halogenatom eller en C_1-C_6 alkylgruppe, mens den andre er et hydrogenatom; R^4 representerer et halogenatom, en C_1-C_6 alkylgruppe, en halo(C_1-C_6 alkyl)gruppe, en hydroksygruppe, en C_1-C_6 alkoksygruppe, en benzyloksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono- eller di(C_1-C_6 alkyl)aminogruppe, en formylaminogruppe, en mono- eller di(C_1-C_6 alkyl)karbamoylgruppe; karbonatomet merket med (R) representerer et karbonatom i R-konfigurasjon; og karbonatomet merket med (S) representerer et karbonatom i S-konfigurasjon] eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

2. Et fenoksyeddiksyrederivat ifølge krav 1 representert ved den generelle formel



20

[hvor R^{1b} representerer en hydroksygruppe eller en C_1-C_6 alkoksygruppe; R^{3a} er et hydrogenatom, en C_1-C_6 alkylgruppe eller et halogenatom; R^{4a} representerer en C_1-C_6 alkylgruppe, et halogenatom eller en hydroksygruppe; karbonatomet merket med (R) representerer et karbonatom i R-konfigurasjon; og karbonatomet merket med (S) representerer et kar-

25

bonatom i S-konfigurasjon] eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Et fenoksyeddiksyrederivat ifølge krav 2 valgt fra gruppen 2-[2-brom-4-[2-[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre,
 5 2-[2-klor-4-[2-[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre,
 2-[2,5-diklor-4-[2-[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre,
 10 2-[4-[2-[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-2,5-dimetylphenoksy]eddiksyre,
 2-[2-hydroksy-4-[2-[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre,
 etyl 2-[2-klor-4-[2-[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre,
 15 etyl 2-[2,5-diklor-4-[2-[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre og
 etyl 2-[4-[2-[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-2,5-dimetylphenoksy]eddiksyre eller et
 20 farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. En farmasøytisk sammensetning omfattende som den aktive ingrediens et fenoksyeddiksyrederivat ifølge krav 1, 2 eller 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Et middel for forebyggingen eller behandlingen av
 25 sterk fedme, hyperglykemi, sykdommene forårsaket av intestinal hypermotilitet, pollakisuri, urininkontinens, depresjon eller sykdommene forårsaket av gallestein eller hypermotilitet av gallesystemet, hvilken omfatter som den aktive ingrediens et fenoksyeddiksyrederivat ifølge krav 1, 2
 30 eller 3, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Anvendelse av et fenoksyeddiksyrederivat ifølge krav 1, 2 eller 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning for forebyggingen eller behandlingen av sterk fedme, hypergly-

kemi, sykdommene forårsaket av intestinal hypermotilitet, pollakisuri, urininkontinens, depresjon eller sykdommene forårsaket av gallestein eller hypermotilitet av galle-systemet.

- 5 7. Fremgangsmåte ved fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning for forebyggingen eller behandlingen av sterk fedme, hyperglykemi, sykdommene forårsaket av intestinal hypermotilitet, pollakisuri, urininkontinens, depresjon eller sykdommene forårsaket av gallestein eller hyper-
- 10 motilitet av gallesystemet, karakterisert ved anvendelsen, som en essensiell bestanddel av den farmasøytiske sammensetning av et fenoksyeddiksyrederivat ifølge krav 1, 2 eller 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.