

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 8310864 A8**

(12)

PRENEŠENI PATENT

(21) Številka prijave: **8310864**

(51) MPK⁶: **C07C 271/42**, C07C 269/06,
A61K 31/27

(22) Datum prijave: **15.04.1983**

(60) Patent pri ZZP: **YU 864/83, 15.04.1983 (28.02.1984)**
YU 43169

(45) Datum objave: **31.12.1996**

(30) Prednost: **09.07.1980 GB 8022439;**
29.05.1981 GB 8116441

(62) Številka prvotne prijave: **8111704**

(72) Izumitelj: **OLSSON OTTO AGNE TORSTEN, S-223 50 Lund, SE;**
SVENSSON LEIF AKE, S-225 90 Lund, SE;
WETTERLIN KJELL INGVAR LEOPOLD, S-240 17 S Sandby, SE

(73) Nosilec: **AKTIEBOLAGET DRACO, S-221 00 Lund, SE**

(74) Zastopnik: **PATENTNA PISARNA D.O.O., Čopova 14 p.p. 322, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **POSTOPEK ZA PRIPRAVO 1-(DISUBST.FENIL)-2-AMINO ETANOLNIH DERIVATOV**

SI 8310864 A8

AKTIEBOLAGET DRACO

Švedska

SR
definitivni opis1-(DISUBSTITUISANIFENIL)-2-AMINO-ETANOL

POSTUPAK ZA DOBIVANJE ETANOLAMINSKIH DERIVATA

19.4.88
AdrianOblast tehnike

Pronalazak spada u oblast proizvodnje novih farmaceutski korisnih jedinjenja, a posebno se odnosi na postupak za dobivanje etanolaminskih derivata koji poseduju bronhospazmolitički efekat i efikasni su u lečenju reversnih obstruktivnih bolesti pluća, i raznih geneza, posebno astme. Ova jedinjenja ispoljavaju produženo vreme trajanja terapijskog efekta i smanjeni stepen nuz-pojava, naročito stimuliranja srca, a takođe ispoljavaju i unutrašnji bronhodilatatorski efekat.

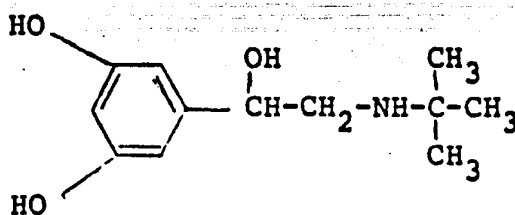
Prema Međunarodnoj klasifikaciji патената pronalazak je svrstan u klase C 07C 125/06; A 61K 31/27.

Tehnički problem

Pronalaskom se rešava problem dobijanja novih etanolaminskih derivata željenih karakteristika.

Stanje tehnike

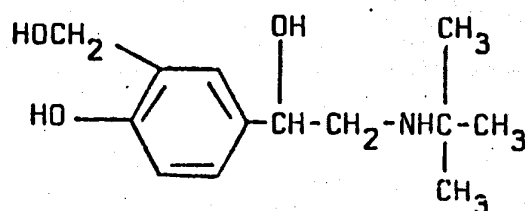
Jedinjenje koje je poznato pod generičkim imenom terbutalin strukturne formule



je jedno od trenutno poželjnih dugotrajnih bronhodilatatornih lekova na tržištu i opisano je, između ostalog, u US patentu 4 011 258, da ima vreme trajanja terapijske aktivnosti oko 6 do 8 časova. Ovo vreme trajanja potvrđeno je sa mnogo godina kliničkog iskustva i može se kvatifikovati nalaženjem da je potrebna koncentracija terbutalina u serumu najmanje oko 2 ng/ml za postizanje željene terapijske aktivnosti (Hörnblad et al., Europ.J.clin.Pharmacol.10 9-18 (1976)).

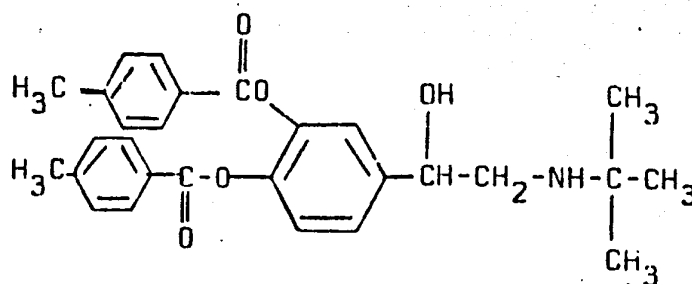
Pl

Drugo dugotrajno bronhospazmolitičko efikasno jedinjenje pristupačno na tržištu, salbutamol strukturne formule



ima vreme trajanja bronhospazmolitičke aktivnosti koje je otprilike jednako vremenu trajanja terbutalina.

Pokušaji da se dobiju bronhospazmolitički aktivna jedinjenja dugotrajne aktivnosti navedeni su u literaturi. Tako, Zölss, Sci. Pharm. 32 (1964) 2 76-92 opisuje i.a. iszevsne estre atanolaminskih derivata koji su bili poznati u to vreme. Minatoya, The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics Vol. 206 No. 3, 515-527, opisuje farmakološke osobine jedinjenja poznatog kao bitolterol formule



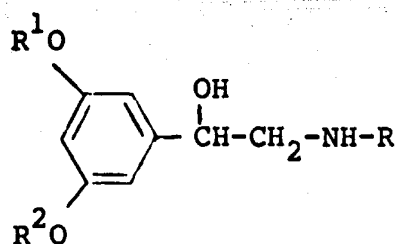
Pokazalo se je da jedinjenje bitolterol, koje je takodje opisano u Belgijskom patentu 748 178, ima vreme trajanja aktivnosti koje se može uporediti sa salbutamolom.

Opis rešenja tehničkog problema sa primerima izvođenja

Pronalazak sada obezbeđuje postupak za dobivanje novih jedinjenja koja imaju bronhospazmolitičku aktivnost pri oralnom davanju i ispoljavaju vreme trajanja aktivnosti od 12 h ili više. Jedinjenja dobivena postupkom prema pronalasku, koja su mono- ili diestri terbutalina, takodje ispoljavaju niži stepen neželjenih kardiovaskularnih nuz efekata. Tako, ispoljavaju manji hronotropni i inotropni efekat od terbutalina. Jedinjenja takodje ispoljavaju unutrašnji bronhodilatatorni efekat.

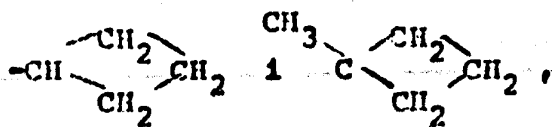
Jedinjenja dobivena postupkom prema pronalasku mogu se koristiti za spravljanje farmaceutskih preparata koji ih sadrže kao aktivne sastojke, tako da se koriste u lečenju, naročito bronhodilatacije kod sisara, uključujući ljude. Dalje jedinjenja dobivena postupkom prema pronalasku, odnosno preparati sa ovim jedinjenjima, mogu se koristiti za proizvodnju relaksacije uterusa.

Prema tome, pronalazak obezbeđuje postupak za dobivanje jedinjenja formule :



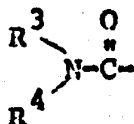
i na njihove terapijski prihvatljive soli, pri čemu u gornjoj formuli R , R^1 i R^2 imaju sledeća značenja :

R se bira iz grupe koja sadrži $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,



R^1 se bira iz grupe koja sadrži H i R^2 ,

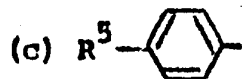
R^2 predstavlja radikal formule



gde se R^3 bira iz grupe koja sadrži

(a) H

(b) alkil grupe koje sadrže 1-3 ugljenikova atoma



gde se R^5 bira iz grupe koja sadrži

(a) OH

(b) alkoksi grupe koje sadrže 1-3 ugljenikova atoma

i gde se

R^4 bira iz grupe koja sadrži

(a) H

(b) alkil grupe koje sadrže 1-3 ugljenikova atoma

pod uslovom da su R^3 i R^4 spojeni kako sledi:

Kada je R^3

tada je R^4

H

H

alkil grupa sa 1-3
ugljenikova atoma

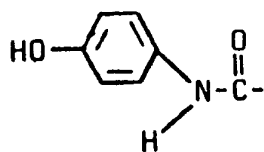
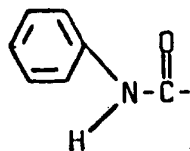
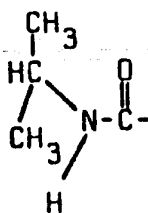
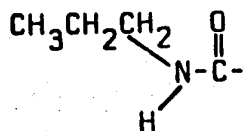
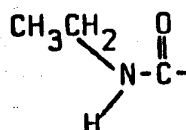
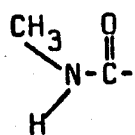
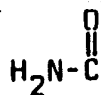
H ili alkil grupa sa 1-3
ugljenikova atoma

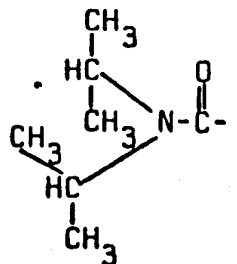
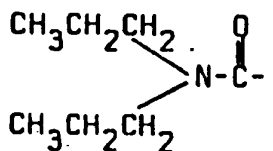
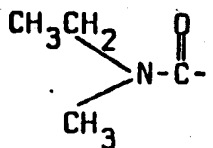
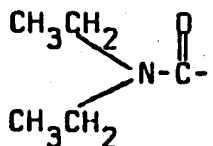
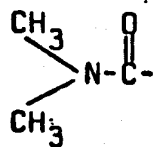
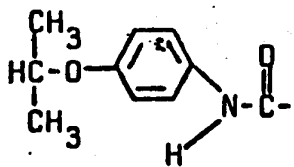
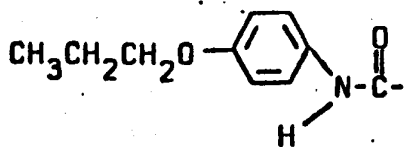
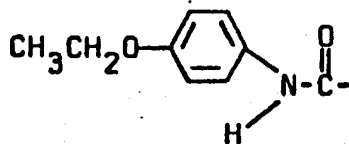
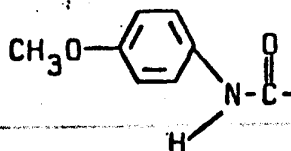


H

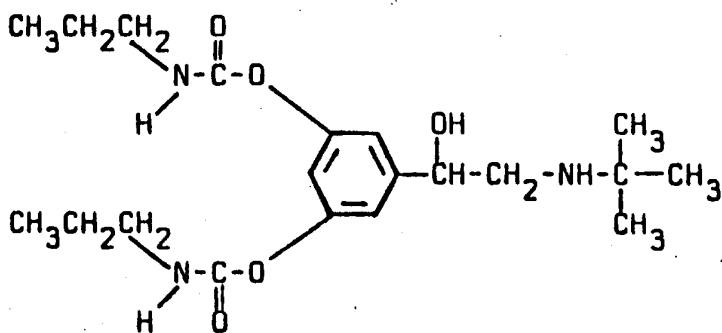
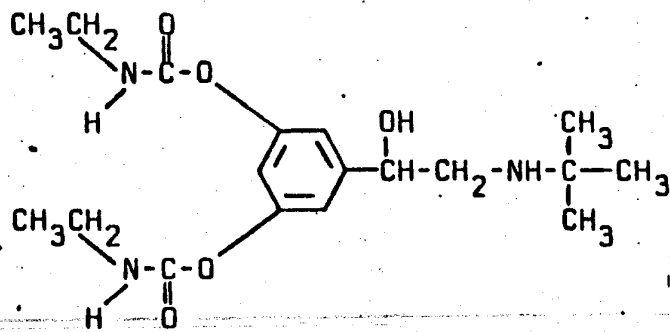
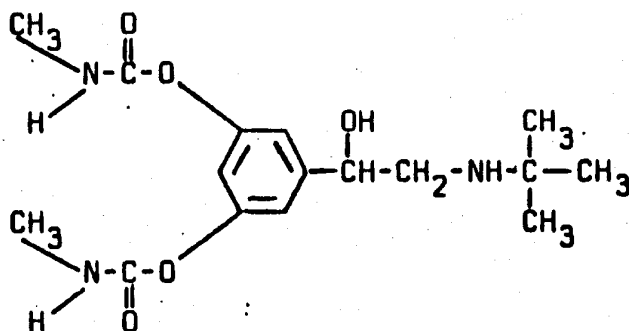
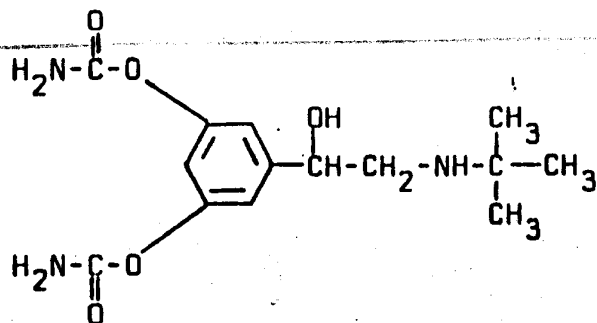
Formula I tako obuhvata jedinjenja koja imaju jedan hidroksi supstituent u položaju 3 ili 5 na fenil radikalu koji je supstituisan i drugi hidroksi supstituent koji je nesupstituisan, i jedinjenja koja imaju obe hidroksi grupe u osnovnoj strukturi supstituisane.

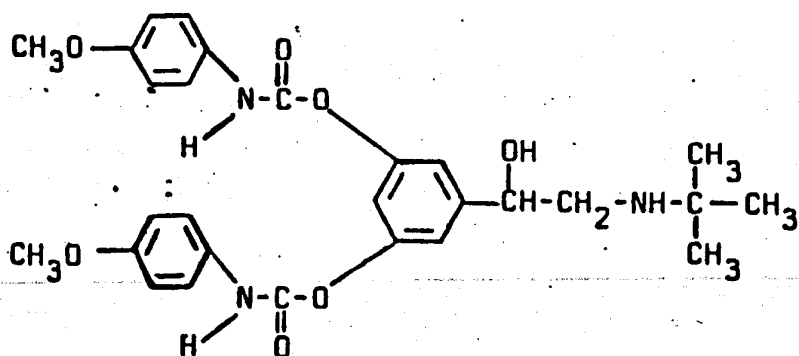
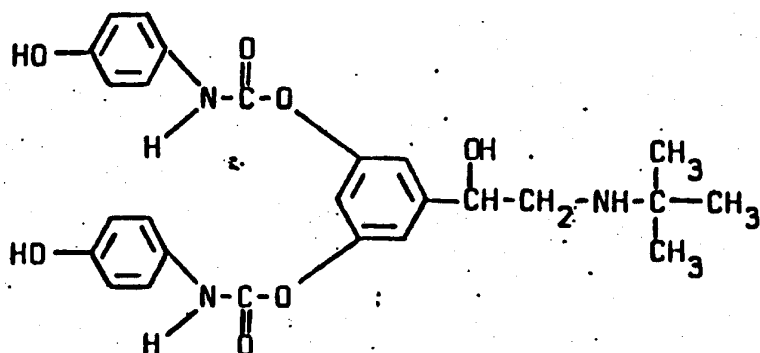
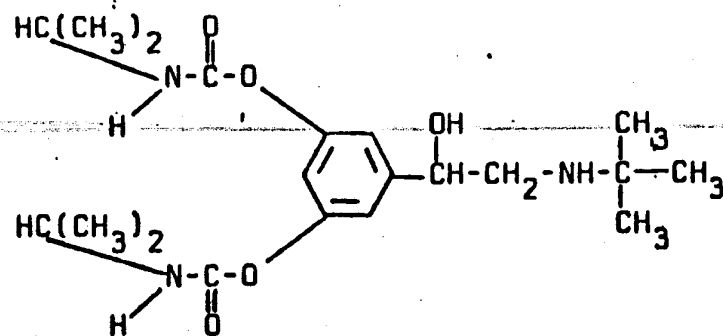
Ilustrativni primeri radikala R^1 i R^2 su:

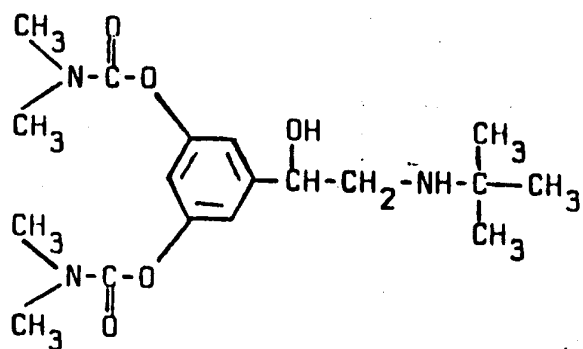
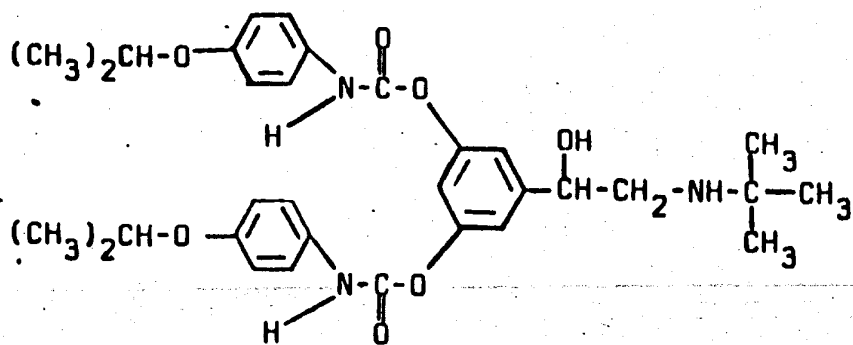
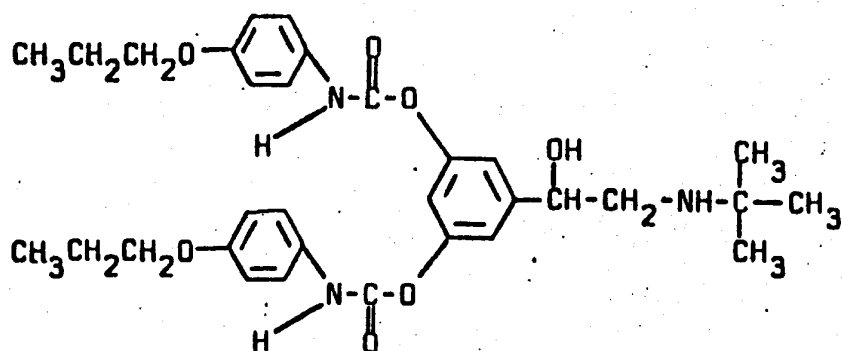
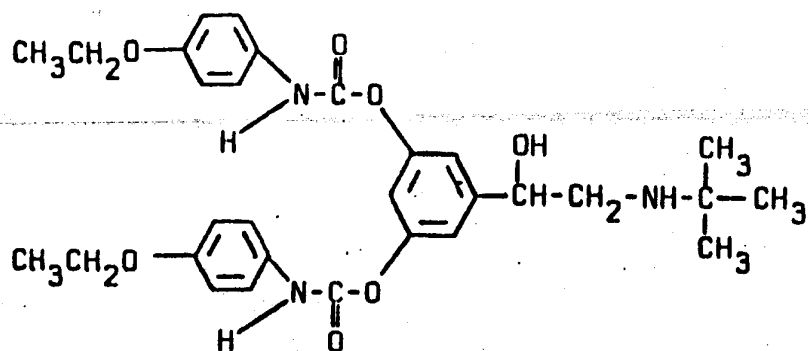


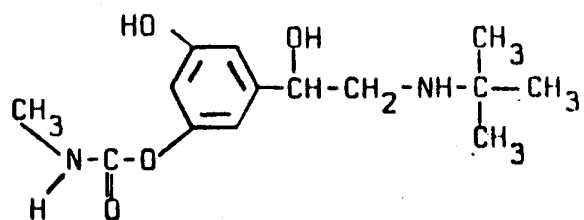
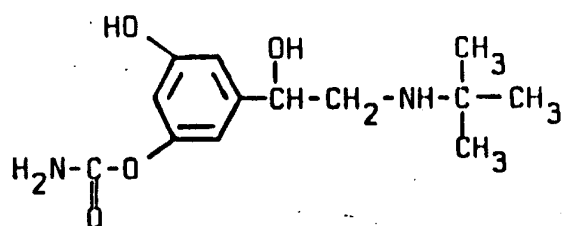
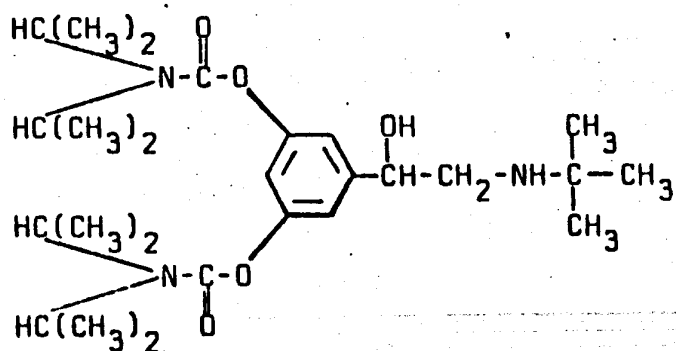
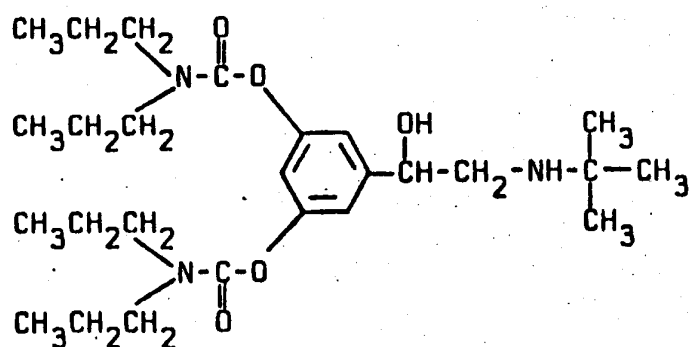
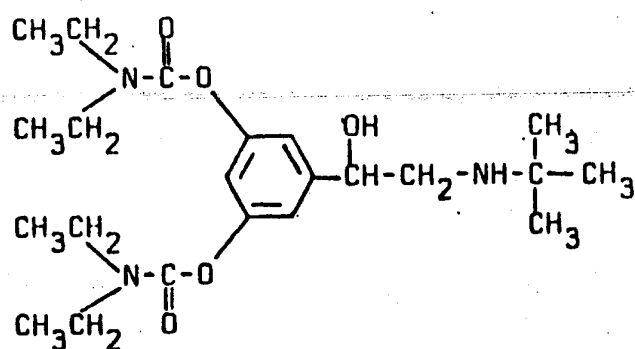


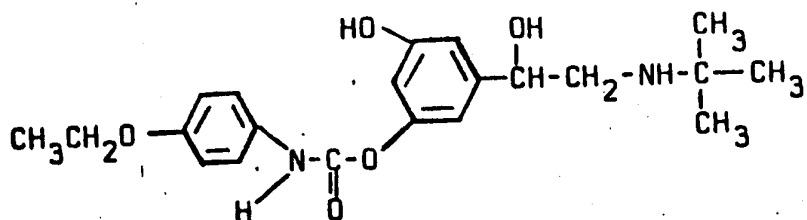
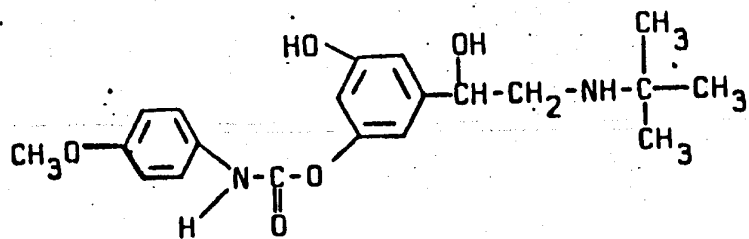
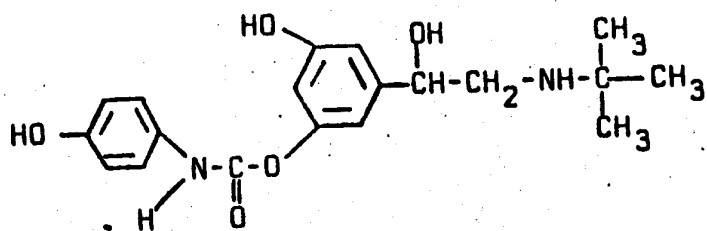
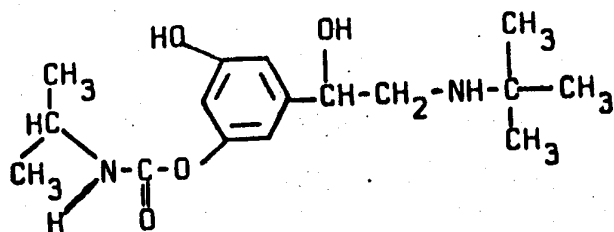
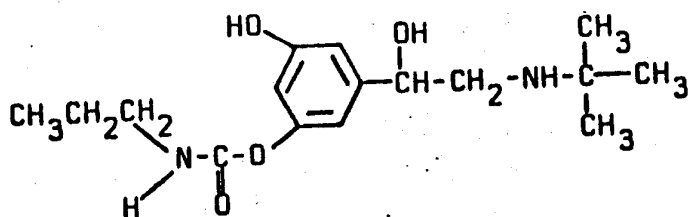
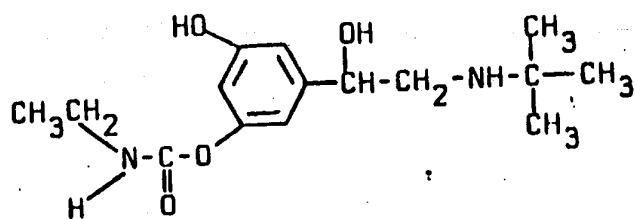
Ilustrativni primeri jedinjenja iz pronalaska su:

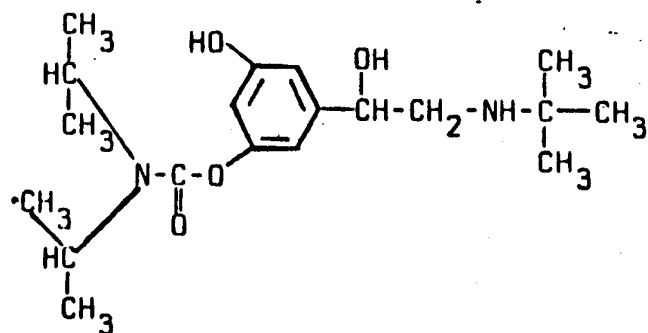
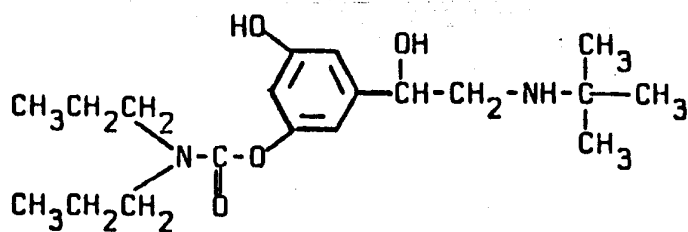
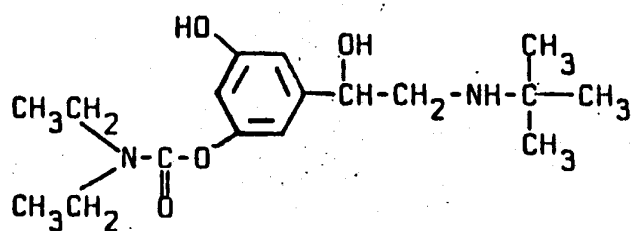
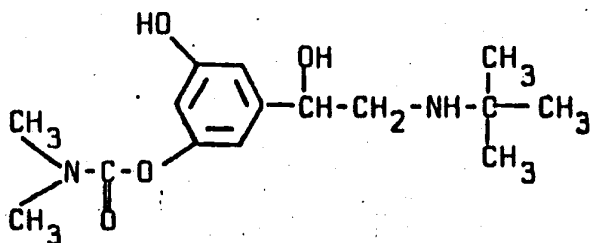
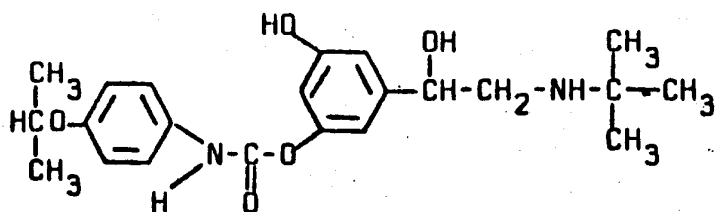
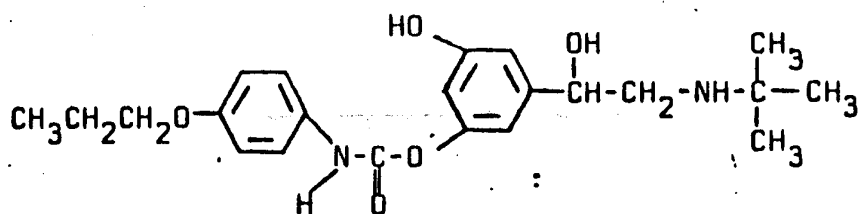


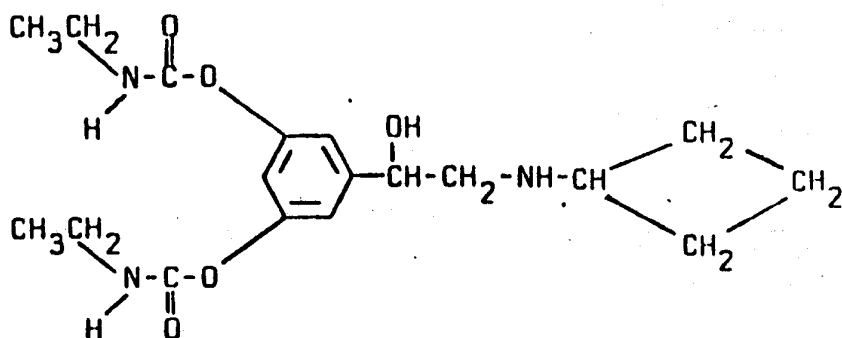
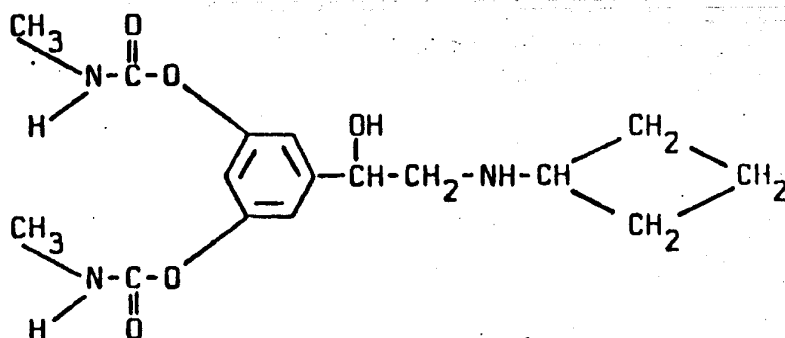
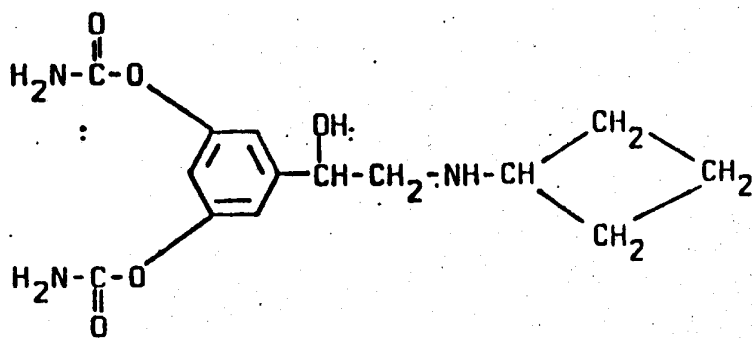
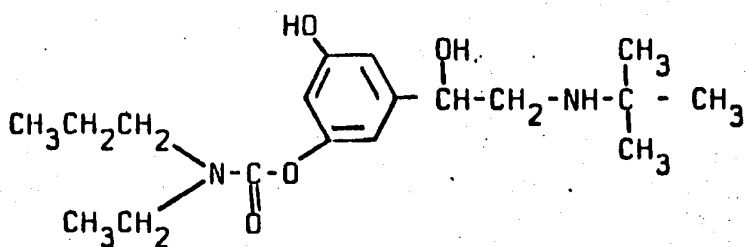
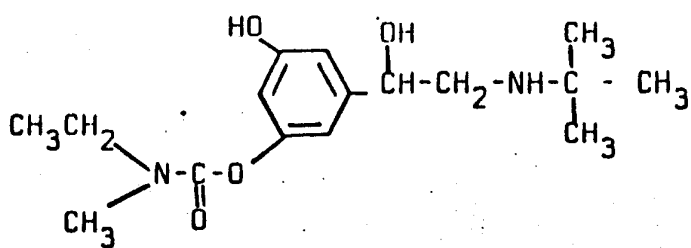


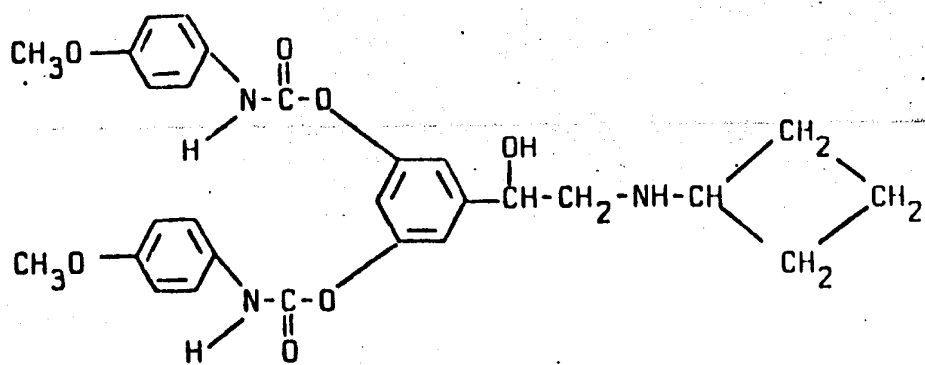
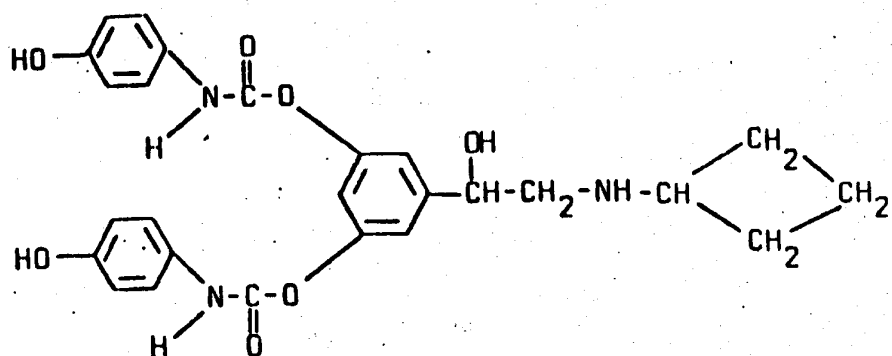
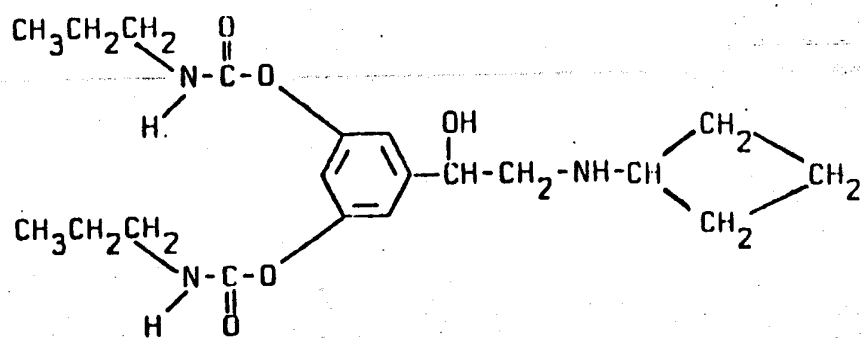


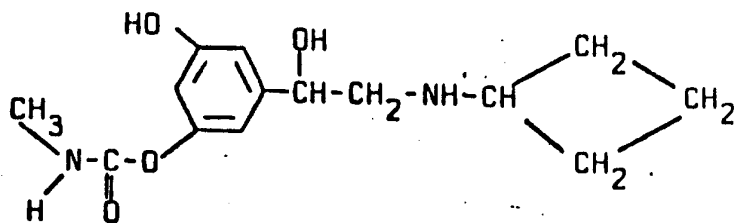
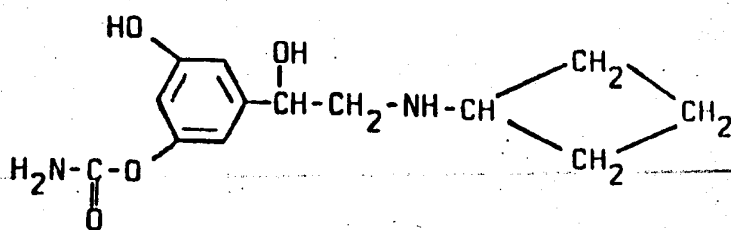
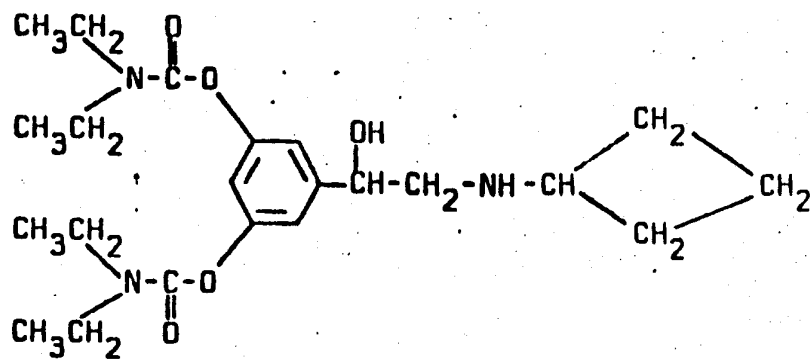
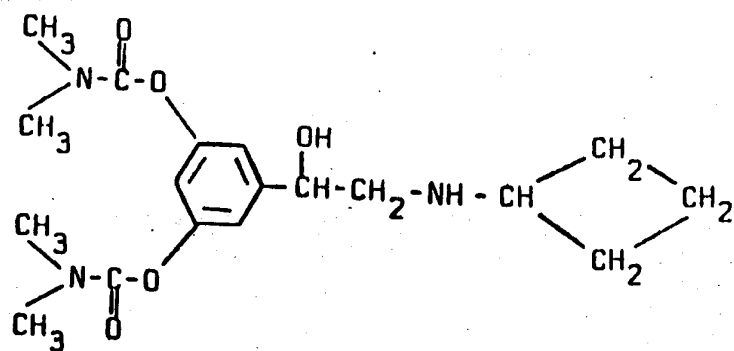


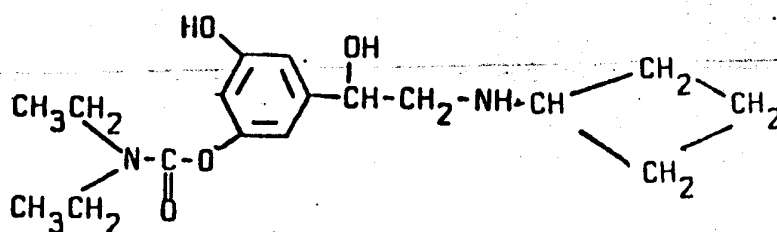
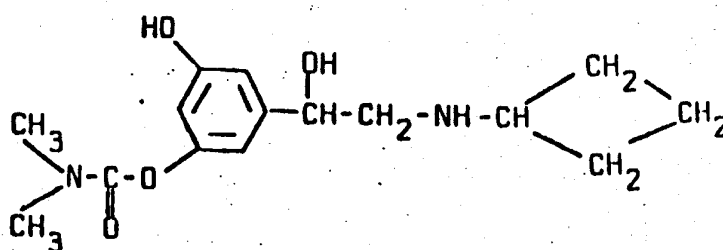
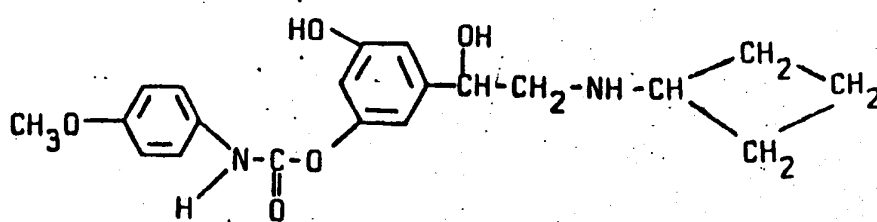
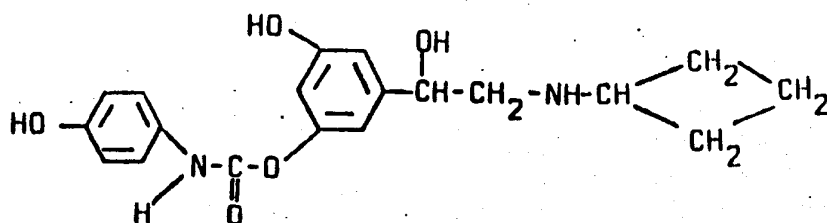
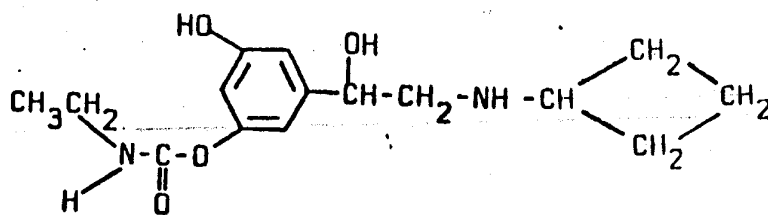


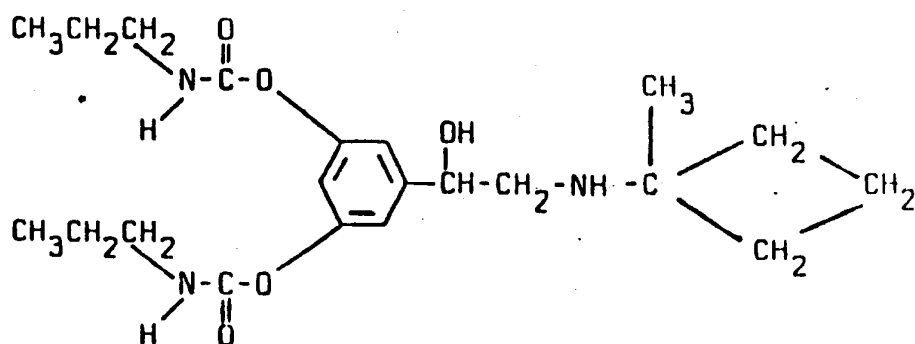
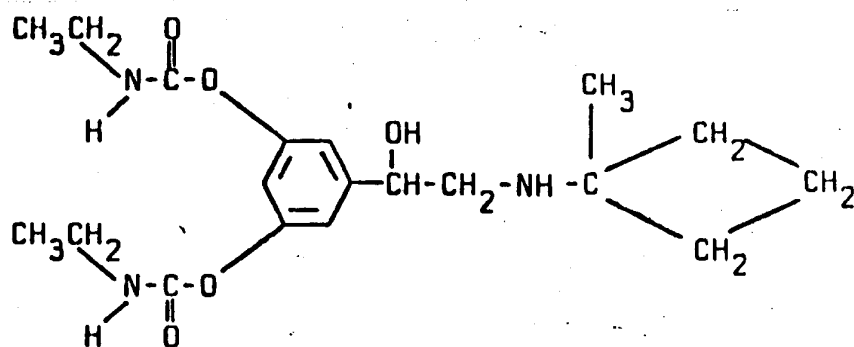
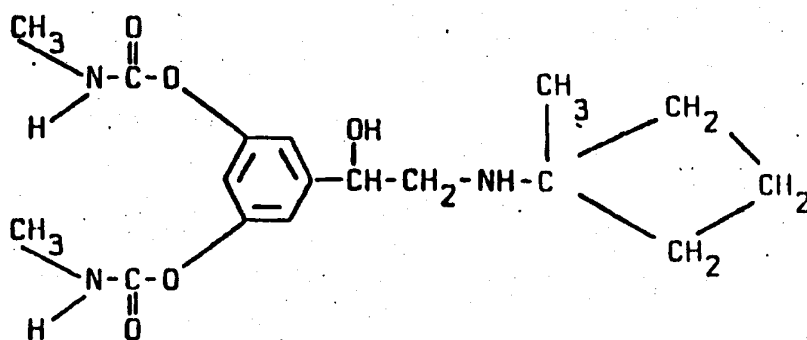
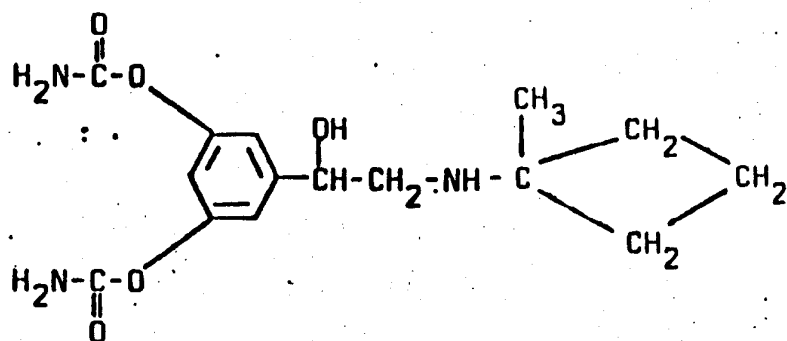
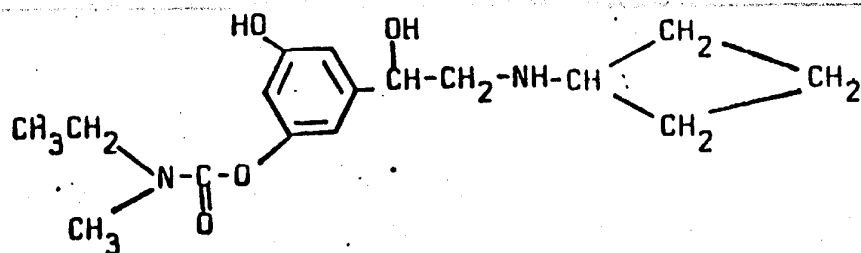


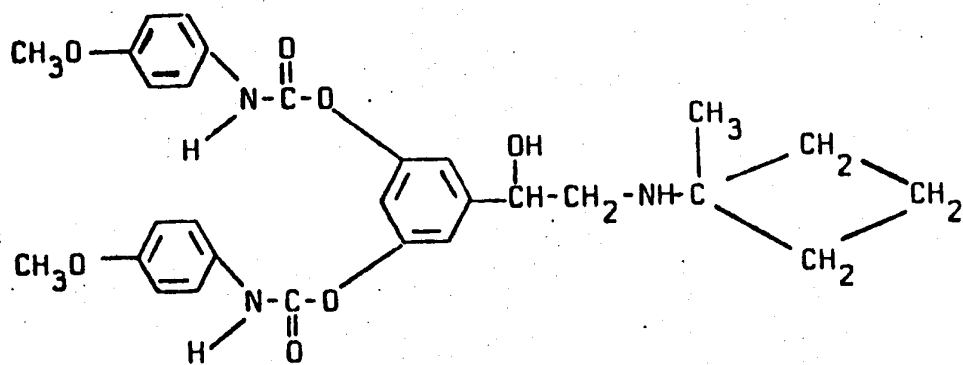
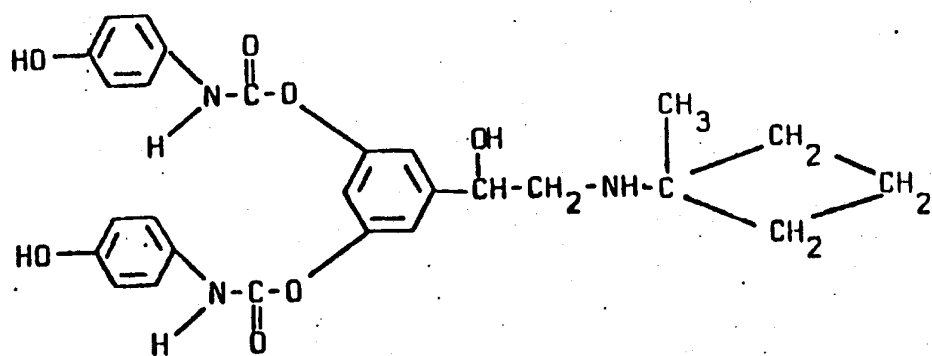


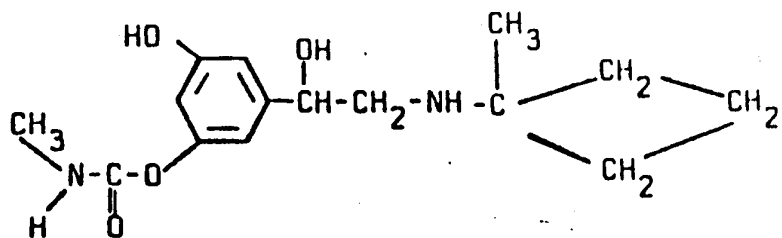
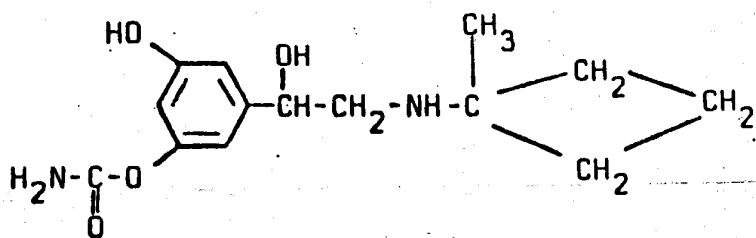
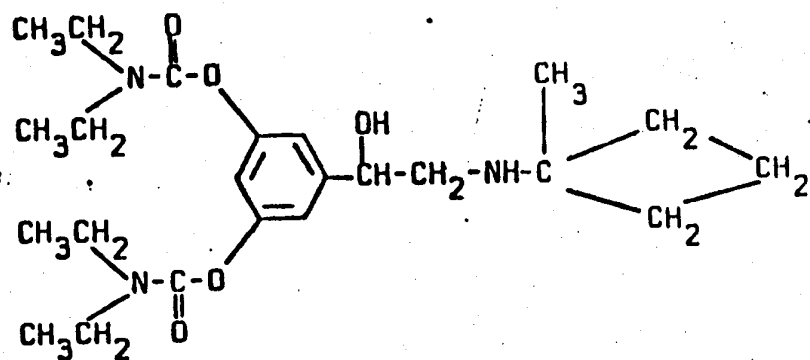
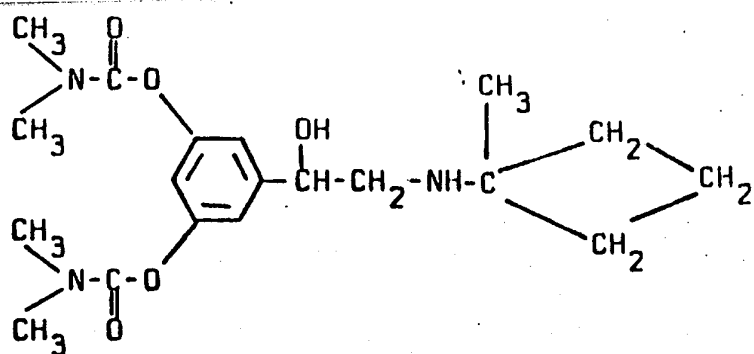


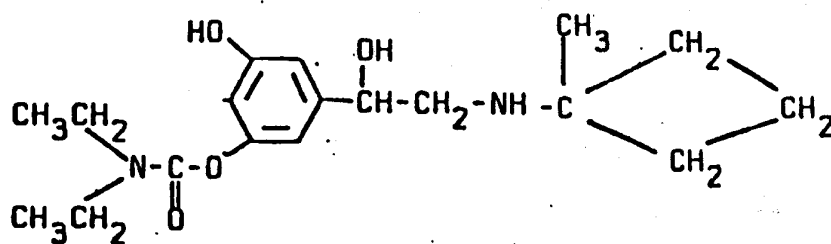
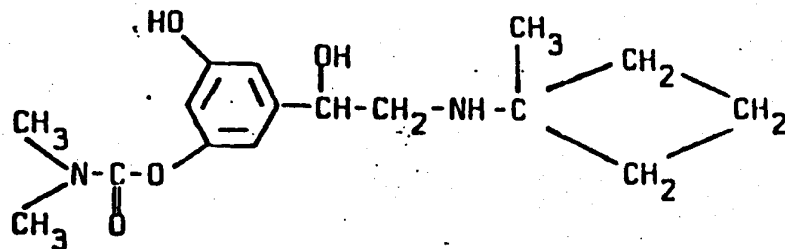
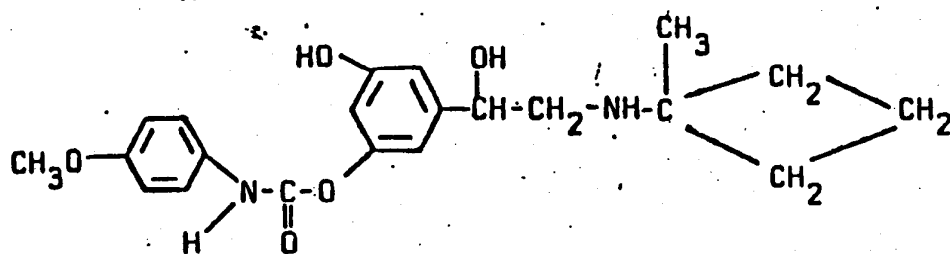
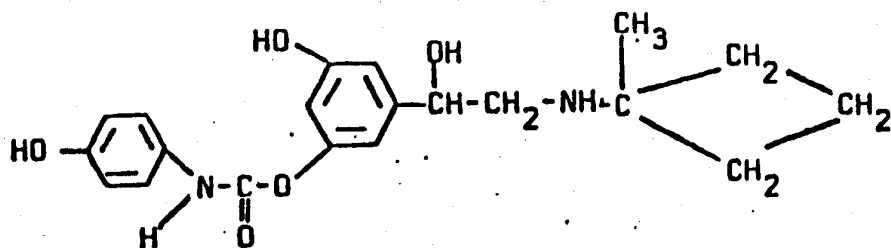
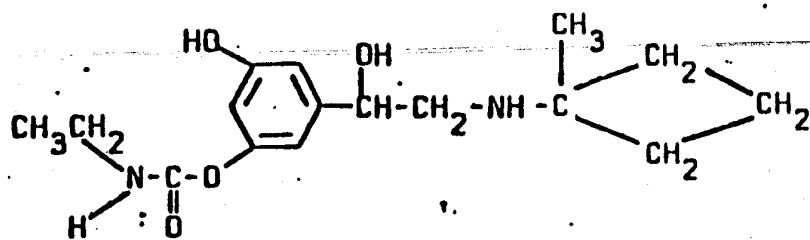


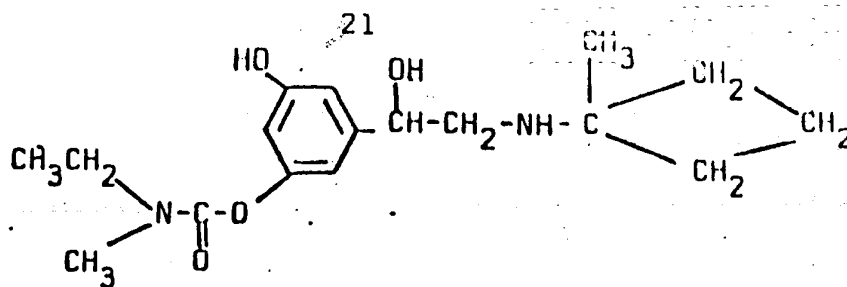






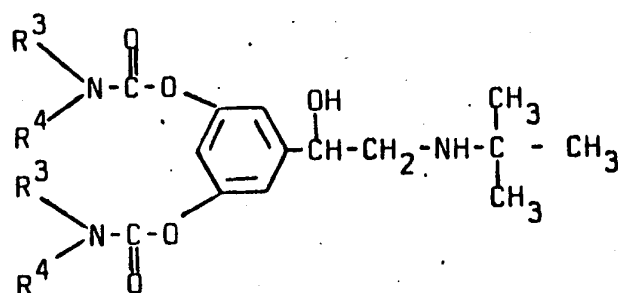






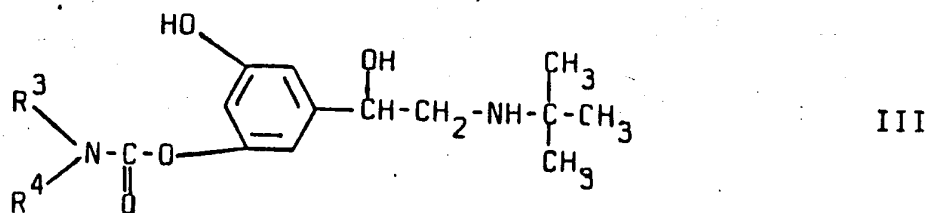
Poželjna grupa jedinjenja formule I su:

1. Jedinjenja gde je $R = -C(CH_3)_3$
2. Jedinjenja formule



u kojoj su R^3 i R^4 H ili alkil grupe koje imaju 1-3 ugljenikova atoma.

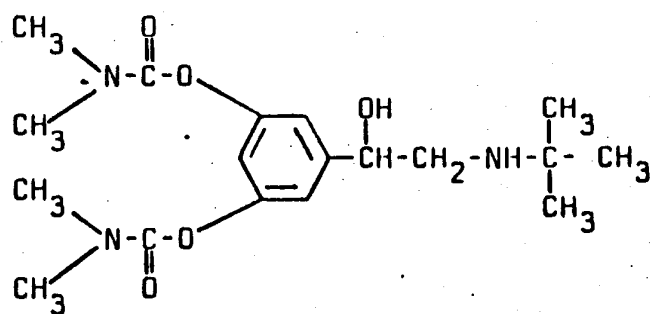
3. Jedinjenja formule



u kojoj su R^3 i R^4 H ili alkil grupe koje imaju 1-3 ugljenikova atoma.

4. Jedinjenja formula II i III u kojima su R^3 i R^4 CH_3 ili CH_3CH_2 .

Poželjno jedinjenje iz pronalaska je jedinjenje formule



Pošto jedinjenja iz pronalaska formule I poseduju najmanje jedan asimetričan ugljenikov atom, pronalazak uključuje sve moguće optički aktivne oblike i racemske smeše jedinjenja. Racemsla smeša može se razložiti konvencionalnim sredstvima, na primer, obrazovanjem noli sa optički aktivnom kiselinom, i posle toga frakcionom kristalizacijom.

Pronalazak takodje uključuje solvate jedinjenja formule I kao što su solvati sa vodom - 1/2, 1 ili 2 mola vode na mol jedinjenja I - i sa alifatičnim alkoholima, 1 mol alkohola na mol jedinjenja I.

U kliničkoj praksi jedinjenja će se normalno davati oralno, inekcijom ili inhalacijom u obliku farmaceutskog preparata koji obuhvata aktivni sastojak u obliku originalnog jedinjenja ili onoliko u obliku njegove farmaceutski prihvatljive soli, zajedno sa farmaceutski prihvatljivim nosačem koji može biti čvrst, polučvrst ili tečan razblaživač, ili je to svarljiva kapsula i to je dalji aspekt pronalaska. Jedinjenja se mogu takodje koristiti bez nosećeg materijala. Kao primeri farmaceutskih preparata mogu se spomenuti tablete, kapi, aerosol za inhalaciju, itd. Obično će aktivne supstance činiti između 0.05 i 99, ili između 0.1 i 99% tež. od preparata, na primer, između 0.5 i 20% za preparate koji su namenjeni za inektiranje i između 0.1 i 50% za preparate koji su namenjeni za oralno davanje.

Nova jedinjenja prema pronalasku mogu se davati u obliku soli sa fiziološki prihvatljivim kiselinama. Podesne kiseline koje se mogu koristiti su, na primer, hlorovodonična, bromovodonična, sumporna, fumarna, limunska, vinska, maleinska i ćilibarna kiselina.

Pronalazak dalje obezbedjuje farmaceutske preparate koji obuhvataju kao aktivni sastojak najmanje jedno od jedinjenja prema pronalasku zajedno sa farmaceutskim nosačem. Takvi preparati mogu biti

namenjeni za oralno, bronhijalno, rektalno i parenteralno davanje.

Za proizvodnju farmaceutskih preparata u obliku doznih jedinica za oralnu primenu koje sadrže jedinjenje iz pronalaska u obliku slobodne baze ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, aktivni sastojak se može mešati sa nekim čvrstim, isitnjenim nosačem, na primer, laktozom, saharozom, sorbitolom, manitolom, takvim skrobom kao što je skrob iz krompira, skrob iz kukuruza ili amilopektin, sa derivatom celuloze ili želatinom, i takođe može uključivati maziva kao što su magnezijum ili kalcijum-stearat ili Carbowax ili drugi polietilenglikolni voskovi, pa se komprimuje tako da se obrazuju tablete ili centri za dražee. Ako su potrebne dražee, centri se mogu prevući, na primer, sa koncentrovanim rastvorima šećera koji mogu sadržati gumiarabiku, talk i/ili titan-dioksid, ili alternativno sa nekim lakom koji se rastvara u lako isparljivim organskim rastvaračima ili smešama organskih rastvarača. U ove prevlake mogu se dodati boje. Za pravljenje mekih želatinskih kaspula (zatvorene kapsule oblika perli) koje sadrže želatin i, na primer, glicerol, ili sličnih zatvorenih kapsula, aktivna supstanca se može mešati sa Carbowax-om. Tvrde želatinske kapsule mogu sadržati granulate aktivne supstance sa čvrstim, isitnjenim nosačima kao što su laktoza, saharoza, sorbitol, manitol, skrobovi (na primer, skrob iz krompira, skrob iz kukuruza ili amilopektin), derivati celuloze ili želatin, i mogu takođe uključivati magnezijum-stearat ili stearinsku kiselinu. Dozne jedinice za rektalnu primenu mogu biti u obliku supozitorija koje obuhvataju aktivnu supstancu u smeši sa Carbowax-om ili drugim polietilenglikolnim voskovima. Svaka dozna jedinica poželjno sadrži 1 do 50 mg aktivnog sastojka.

Tačni preparati za oralnu primenu mogu biti u obliku sirupa, suspenzija ili emulzija, na primer, koje sadrže od oko 0.1% do 20% tež. aktivne supstance i takođe, prema potrebi, takve dodatke kao što

sredstva za stabilizaciju, sredstva za suspendovanje, sredstva za dispergovanje, sredstva za davanje mirisa i/ili sredstva za zaslađivanje.

Tečni preparati za rektalno davanje mogu biti u obliku vodenih rastvora koji sadrže od oko 0.1% do 2% tež. aktivne supstance i također, prema potrebi, sredstva za stabilizaciju i/ili puferske supstance.

Za parenteralnu primenu injekcijama nosač može biti sterilna, parenteralno prihvatljiva tečnost, n.pr., voda bez pirogena ili voden. rastvor polivinilpirolidona, ili neko parenteralno prihvatljivo ulje, n.pr., orahovo ulje i opcionalno sredstva za stabilizaciju i/ili puferske supstance. Dozne jedinice rastvora mogu biti podesno uklopljene u ampule, pri čemu svaka doza poželjno sadrži od 0.1 do 10 mg aktivnog sastojka.

Za davanje u bronhije, preparati su podesno u obliku rastvora za prskanje ili suspenzije za prskanje. Rastvor ili suspenzija podesno sadrži od 0.1 do 10% tež. aktivnog sastojka.

Doza u kojoj se aktivni sastojci daju može varirati unutar širokog intervala i zavisiće od raznih faktora kao što su, na primer, pojedinačni zahtevi svakog pacijenta. Podesna oralna doza može varirati od 5 do 200 mg na dan.

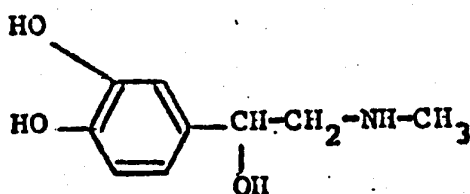
Prilikom tretiranja sa dozom aerosoli, podesna dozna jedinica može sadržati od 0.1 do 10 mg aktivnog sastojka. Jedna ili dve talve jedinice mogu se davati prilikom svakog tretiranja.

Farmaceutski preparati koji sadrže aktivne sastojke mogu se podesno formulirati tako da se obezbede doze unutar ovih intervala ili kao pojedinačne dozne jedinice ili kao višestruke dozne jedinice.

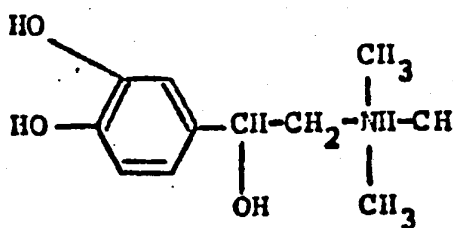
Pokazano je u rezultatima testova u Tablici I niže da je kol

jedinjenja iz sadašnjeg pronalaska nastupanje bronhodilatatornog efekta sporije nego nastupanje bronhodilatatornog efekta kod referentne supstance terbutalina. Profil aktivnosti učinide jedinjenja iz pronalaska podeseim za korišćenje, ne samo samostalno u kontinualnoj terapiji održavanja, već takodje u akutnoj terapiji u kombinaciji sa bronhodilatatornim lekovima koji imaju brže nastupanje efekata. Kao primeri poznatih bronhospazmolitičkih sredstava koja su podeseina za korišćenje u kombinaciji sa jedinjenjima iz sadašnjeg pronalaska mogu se spomenuti terbutalin, ibuterol, orciprenalin, salbutamol, epinefrin, izoprenalin i efedrin.

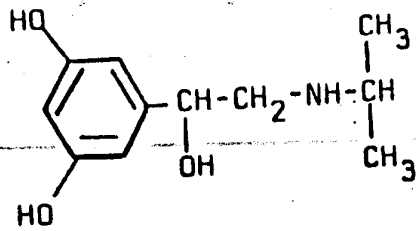
Ova jedinjenja imaju sledeće strukturne formule:



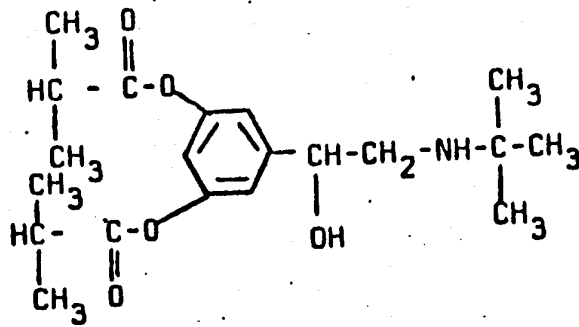
epinefrin



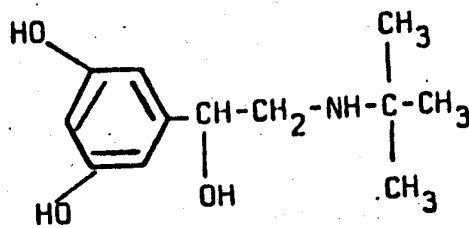
izoprenalin



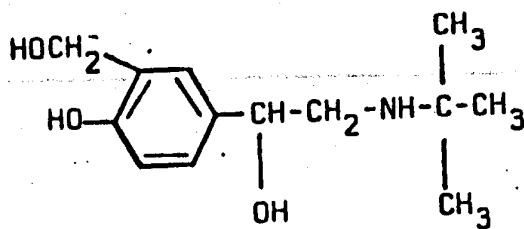
örciprenalin



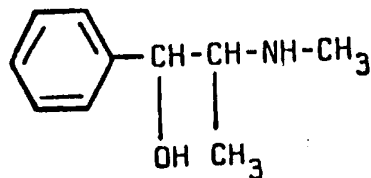
ibuterol



terbutalin

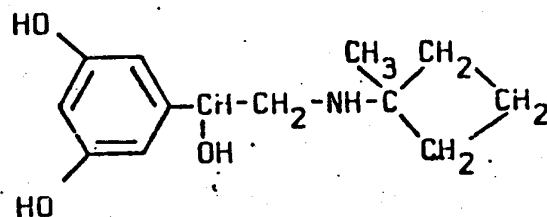
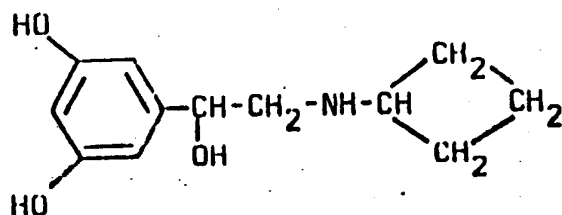


salbutamol



efedrin

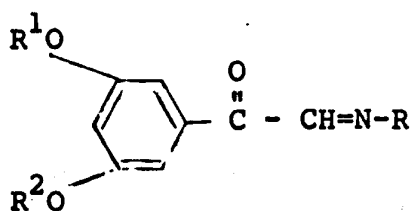
Sledeća bronhospazmolitički aktivna jedinjenja mogu se takodje koristiti u kombinaciji sa jedinjenjima iz pronalaska:



Farmaceutski kombinovani preparati koji sadrže jedinjenje iz pronalaska zajedno sa daljom bronhospazmolitički aktivnom supstancom sa bržim nastupanjem efekta čine dalji aspekt sadašnjeg pronalaska

U farmaceutskim preparatima koji sadrže kombinaciju jedinjenja formule I sa konvencionalno korišćenim bronhospazmolitičkim sredstvom kao što je spomenuto gore, težinski odnos poznatog jedinjenja prema jedinjenju I iz pronalaska je podesno od 1:2 do 1:5 i, poželjno od 1:3 do 1:4.

Postupak prema pronalasku obuhvata redukciju jedinjenja
formule



pa se posle toga, po potrebi, zaštitne grupe zamenjuju sa vodonikom, pri čemu su u formuli R , R^1 i R^2 kao što je gore definisano.

Redukcija se može vršiti analogno poznatim metodama za redukciju, kao što je sa NaBH_4 .

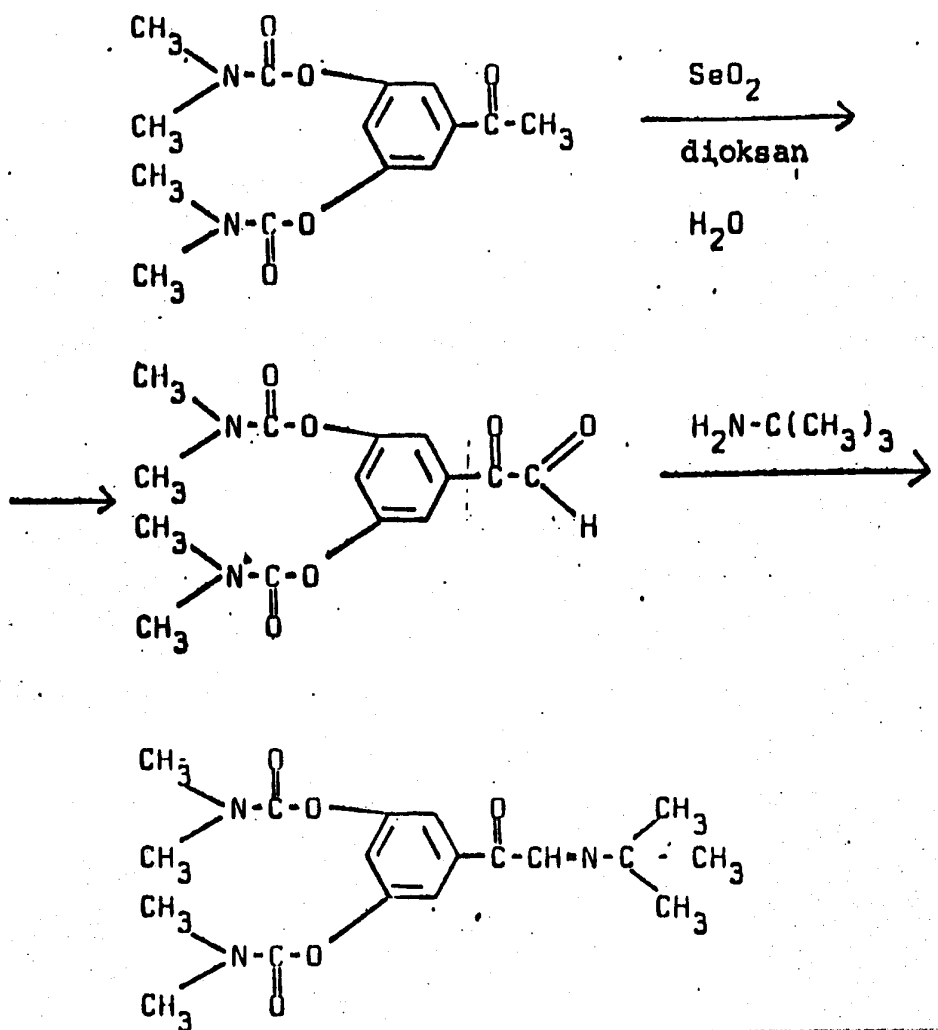
Za dobivanje takvih jedinjenja formule (I) u kojima je $\text{R}^1=\text{H}$, podrazumevaće se da će polazni materijal biti 3,5-disupstituisano jedinjenje, gde je radikal $-\text{OR}^1$, ili odgovarajući supstituent, zaštitna grupa za hidroksilnu grupu $-\text{OR}^7$ gde je R^7 zaštitna grupa za hidroksilnu grupu koja se obično koristi, za koju su gore dati primeri, koja se zamenjuje sa vodonikom u stupnju u kome se, po potrebi, preostale zaštitne grupe zamenjuju sa vodonikom.

Benzil je poželjna zaštitna grupa za hidroksilnu grupu. Benzil je takodje poželjna zaštitna grupa za aaminski azot.

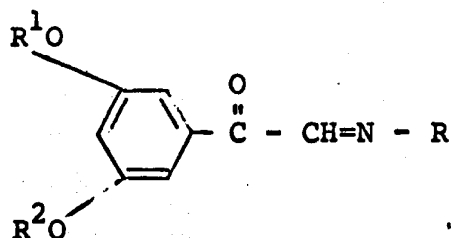
Jedinjenja formule (I) koja se tako dobivaju, se, ako je potrebno, razlažu na svoje optičke izomere. Jedinjenja (I) se takodje, ako se želi, pretvaraju u farmaceutski prihvatljive soli.

Intermedijeri koji se koriste u gornjem postupku su u nekim slučajevima nova jedinjenja. Niže će biti ilustrovano kako se ovi intermedijeri mogu dobiti. Sve ilustrovane reakcije su poznate. Radi uprošćavanja, specifičnim primerima će biti prikazani razni načini dobivanja intermedijera. Biće jasno i kako se ovi specifični primeri mogu primeniti za dobivanje drugih intermedijera koji se mogu pokazati potrebnim za dobivanje drugih jedinjenja.

Način za dobivanje intermedijera



Polazni materijali formule



u kojoj su R, R¹ i R² kao što je gore definisano, su nova jedinjenja i u tom smislu čine jedan aspekt pronalaska.

Pronalazak je ilustrovan sledećim primerima :

Primer 1 : Dobivanje 1-/bis-3',5'-N,N-dimetilkarbamoiloksi)fenil/-
2-N-terc.butilaminoetanol

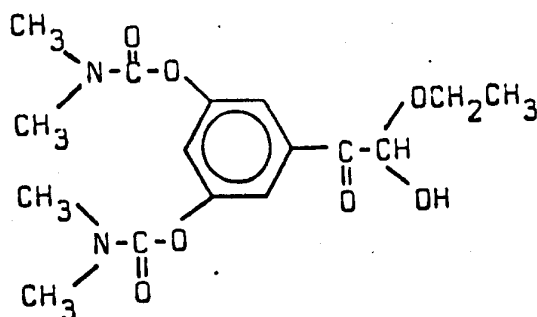
Dobivanje polaznog materijala

a) Bis-3,5-(N,N-dimetilkarbamoiloksi)fenilglioksal monoetil acetat

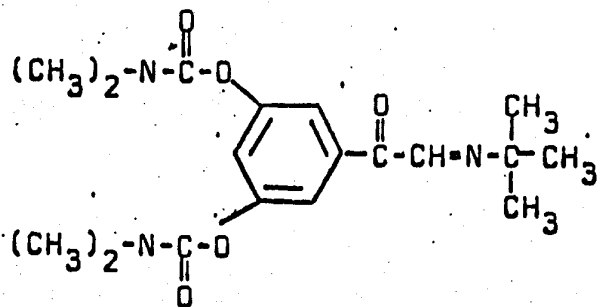
Rastvoru od 5.9 g (0.02 mola) bis-3,5-(N,N-dimetilkarbamoiloksi)-acetofenona u 100 ml dioksana doda se rastvor od 4.4 g (0.04 mola) SeO₂. Dobivena smeša je refluktovana uz mešanje tokom 18 h. Posle filtracije i uparavanja rastvarača, zaostalo ulje je rastvoreno u 100 ml etanola i refluktovano 10 min. Ostatak dobiven posle uparavanja je rastvoren u dietil etru i ispran dva puta sa vodom. Etarski rastvor je osušen preko MgSO₄, procedjen i uparen do suva dajući svetlo žuto ulje.

Prinos: 4 g

NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.15 (3H,m); 3.10 (12H,d); 3.65 (3H,m); 5.65 (1H,s); 7.60 (3H,m)



b) Rastvoru jedinjenja dobivenog u stupnju a), 4 g (0.011 mola) u 100 ml etanola dodato je 1.3 ml t-butilamina (0.012 mola). Rastvor je refluktovan 1 h. Jedinjenje dobiveno u ovom stupnju, jedinjenje formule



nije izolovano, već je upotrebljeno u obliku dobivenog rastvora.

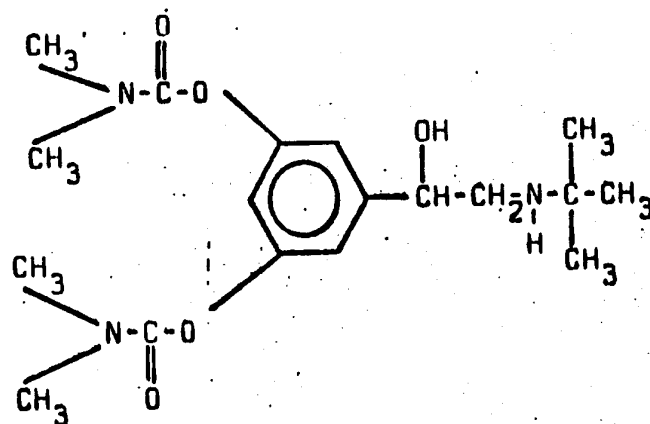
c) Reakcionom rastvoru dobivenom u stupnju b) dodato je 0.8 g (0.02 mola) NaBH₄ u 20 ml vode i smeša je mešana na sobnoj temperaturi tokom 30 min. Ostatak dobiven posle uparavanja je rastvoren u dietil etar-vodi, i etarska faza je isprana sa još vode. Etarskoj fazi je zatim dodat etanolni hlorovodonik, i dobiveni rastvor je zatim uparen dajući naslovni proizvod u obliku ulja koje je kristalísalo iz izopropanol/dietil etra.

Prinos: 2.4 g

Na sličan način je izvedeno :

Dobivanje 1-/bis-(3',5'-N,N-dimetilkarbamoiloksi) fenil/-
2-N-terc.butilaminoetanol hlorhidrata

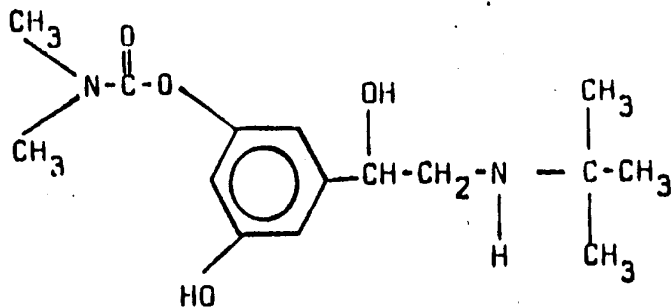
NMR δ ppm: 1.3 9H(s); 3.0 12H (d); 3.2 2H (m); 4.6 (DOH);
5.0 1H (q); 7.0 3H (m) (D₂O)
GCMS: 99.8 %
Cl⁻ izrač. 8.8 % Cl⁻ nadj.: 8.8 %
HPLC: 100.0 %



KWD 2183

Dobivanje 1-/3-(N,N-dimetilkarbamoiloksi)-5-hidroksi)-
fenil-2-t-butilamino-etanol hlorhidrata

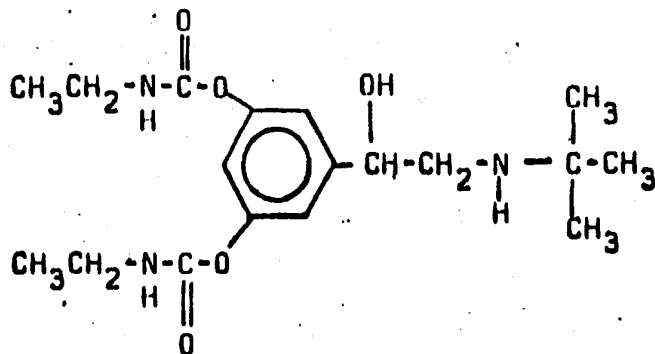
GCMS: (di-TMS-derivat) 99 %
HPLC: 99 %
NMR δ ppm: 1.40 9H(s); 3.05 6H(d); 3.12 2H(m);
DOH 4.70; 4.95 1H(q); 6.70 3H(m) (D₂O)



Dobivanje 1-/3',5'-bis-(N-etilkarbamoiloksi)-fenil-2-t-butilaminoetanol hlorhidrata

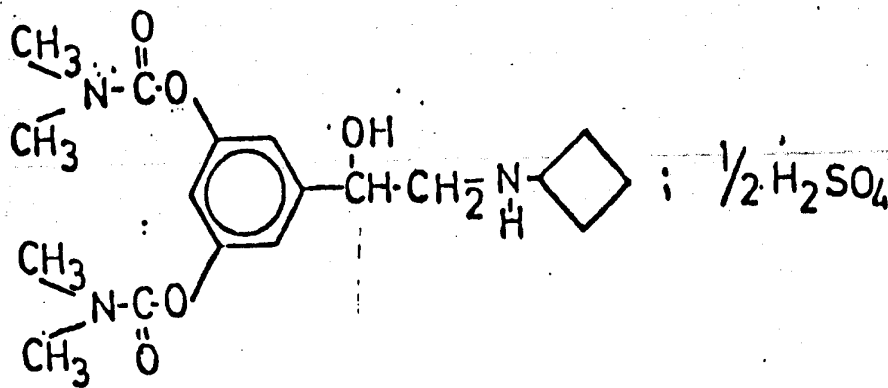
NMR, ppm: 1.2 6H(t), 1.5 9H (s), 3.3 6H(m), 5.3 1H(m)
6.1 2H(t), 6.9 3H(m) (CDCl₃, TMS)

HPLC: 98.4 %



Dobivanje 1-/Bis-(3',5'-(N,N-dimetilkarbamoiloksi) fenil/-2-ciklobutilaminoetanol sulfata

NMR (D₂O), ppm: 2.05 6H (m), 3.00 14H (m), 3.65 1H (m),
4.60 (OH), 4.95 1H (m), 6.95 3H (m).



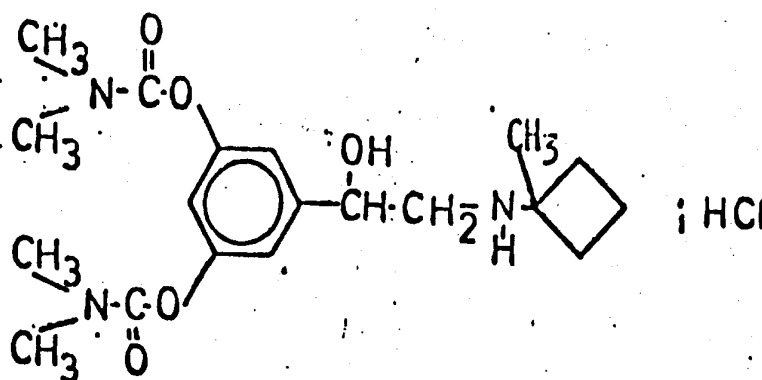
SO₄²⁻, 98.7%

Dobivanje 1-/bis-(3',5'-(N,N-dimetilkarbamoiloksi)fenil/-
2-(1-metil)-ciklobutilaminoetanol hlorhidrata

HPLC: 98.9% čistoća

Cl⁻ izrač.: 8.5% Cl⁻ nadj.: 8.4%

NMR: (D₂O) δ ppm: 1.50 3H (s), 2.10 6H (m), 3.08 14H (m),
4.70 (DOH), 5.08 1H (m), 7.08 3H (m).



Primeri dobivanja farmaceutskih preparata, kao i testiranja
izvedena sa jedinjenjima dobivenim postupkom prema pronalasku,
izneti su u jugoslovenskoj patentnoj prijavi P-1704/81.

Labelling

Dos.74051

LD 626-3 YU

05.04.1988.

P-864/83

NAVOD PRIJAVIOCA O NAJBOLJEM NJEMU POZNATOM NAČINU ZA PRIVREDNU
UPOTREBU PRIJAVLJENOG PRONALASKA

Dobivanje 1-/bis-3',5'-N,N-dimetilkarbamoiloksi)fenil/-
2-N-terc.butilaminoetanol

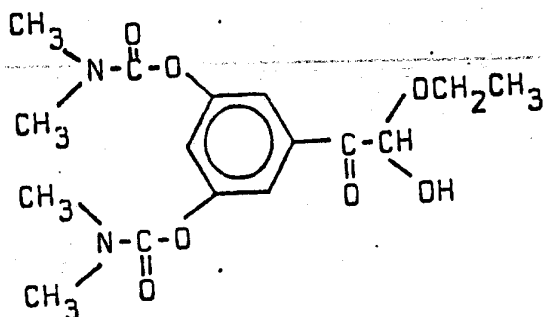
Dobivanje polaznog materijala

a) Bis-3,5-(N,N-dimetilkarbamoiloksi)fenilglioksal monoetil acetat

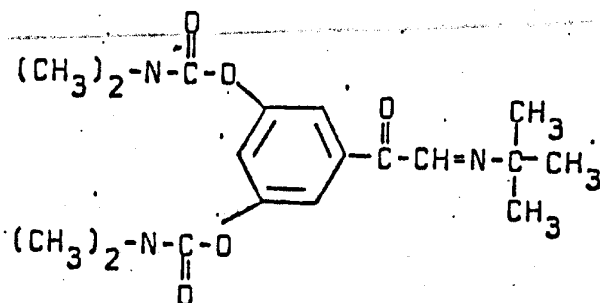
Rastvoru od 5.9 g (0.02 mola) bis-3,5-(N,N-dimetilkarbamoiloksi)-acetofenona u 100 ml dioksana doda se rastvor od 4.4 g (0.04 mola) SeO_2 . Dobivena smeša je refluktovana uz mešanje tokom 18 h. Posle filtracije i uparavanja rastvarača, zaostalo ulje je rastvoreno u 100 ml etanola i refluktovano 10 min. Ostatak dobiven posle uparavanja je rastvoren u dietil etru i ispran dva puta sa vodom. Etar-ski rastvor je osušen preko MgSO_4 , procedjen i uparen do suva dajući svetlo žuto ulje.

Prinos: 4 g

NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.15 (3H,m); 3.10 (12H,d); 3.65 (3H,m); 5.65 (1H,s); 7.60 (3H,m)



b) Rastvoru jedinjenja dobivenog u stupnju a), 4 g (0.011 mola) u 100 ml etanola dodato je 1.3 ml t-butilamina (0.012 mola). Rastvor je refluktovan 1 h. Jedinjenje dobiveno u ovom stupnju, jedinjenje formule



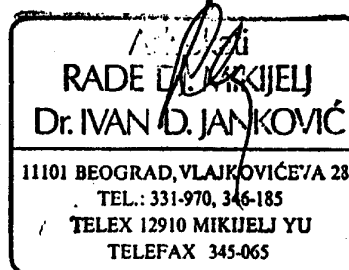
nije izolovano, već je upotrebljeno u obliku dobivenog rastvora.

c) Reakcionom rastvoru dobivenom u stupnju b) dodato je 0.8 g (0.02 mola) NaBH_4 u 20 ml vode i smeša je mešana na sobnoj temperaturi tokom 30 min. Ostatak dobiven posle uparavanja je rastvoren u dietil etar-vodi, i etarska faza je isprana sa još vode. Etarskoj fazi je zatim dodat etanolni hlorovodonik, i dobiveni rastvor je zatim uparen dajući naslovni proizvod u obliku ulja koje je kristalísalo iz izopropanol/dietil etra.

Prinos: 2.4 g

Aktiebolaget Draco

zastupa :



-38-

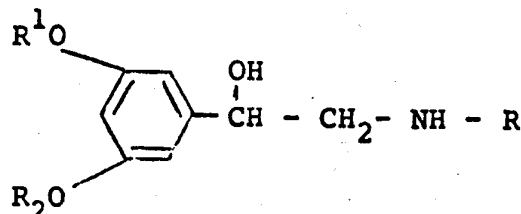
P A T E N T N I Z A H T E V :

1-(DISUPSTITUISAN)FENIL)-2-AMINO-ETANOL

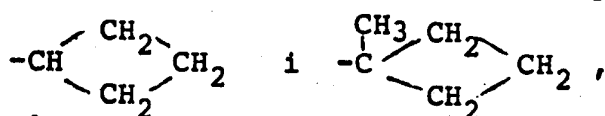
Postupak za dobivanje etanolaminskih derivata formule

19.4.88

Adrian

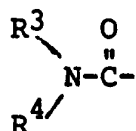


i njihovih terapijski prihvatljivih soli, pri čemu je u formuli R odabrano u grupi koja se sastoji od $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,



R^1 je odabrano u grupi koja se sastoji od H i R^2 ,

R^2 predstavlja radikal formule



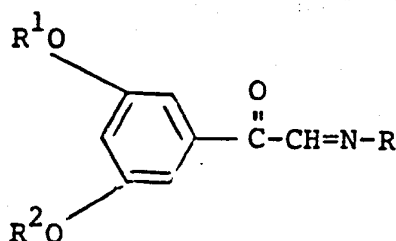
u kojoj je

R^3 odabrano u grupi koja se sastoji od H, alkil grupe sa 1-3 C-atoma,

i gde je R^4 odabrano u grupi koja se sastoji od H i alkil grupe

sa 1-3 C-atoma, n a z n a č e n t i m e, što obuhvata

redukciju jedinjenja formule



u kojoj R, R^1 i R^2 imaju gore data značenja, sa redukujućim sredstvom kao što je NaBH_4 , na sobnoj temperaturi u vodenom rastvoru, posle čega se, ako je potrebno, zaštitne grupe zamenjuju vodonikom, a dobiveno jedinjenje formule (I), ako se želi, prevodi u svoje terapijski prihvatljive soli i/ili razlaže na svoje optičke antipode.

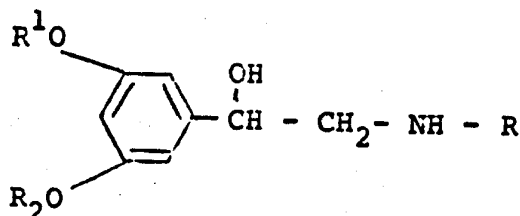
Aktiabolaget Draco,

zastupa :

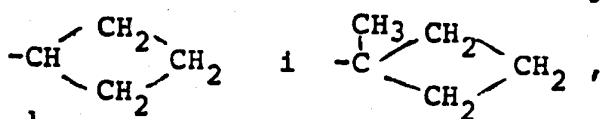
Pllr

A P S T R A K T :

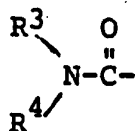
Pronalazak se odnosi na postupak za dobivanje etanolaminskih derivata, novih farmaceutski vrednih jedinjenja, formule



i njihovih terapijski prihvatljivih soli, pri čemu je u formuli R odabrano u grupi koja se sastoji od $-(CH_3)_3$,



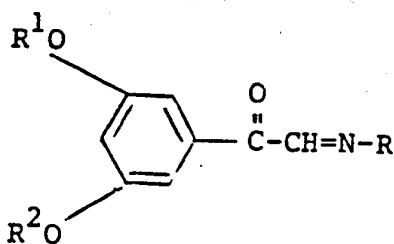
R^1 je odabrano u grupi koja se sastoji od H i R^2 ,
 R^2 predstavlja radikal formule



u kojoj je

R^3 odabrano u grupi koja se sastoji od H, alkil grupe sa 1-3 C-atoma, i gde je R^4 odabrano u grupi koja se sastoji od H i alkil grupe sa 1-3 C-atoma, koji obuhvata :

redukciju jedinjenja formule



u kojoj R, R^1 i R^2 imaju gore data značenja, sa redukujućim sredstvom kao što je $NaBH_4$, na sobnoj temperaturi u vodenom rastvoru, posle čega se, ako je potrebno, zaštitne grupe zamenjuju vodonikom, a dobiveno jedinjenje formule (I), ako se želi, prevodi u svoje terapijski prihvatljive soli i/ili razlaže na svoje optične antipode.

Aktiabolaget Draco,
 zastupa :

