



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) NR. 152604

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.<sup>4</sup> C 07 C 121/80

(21) Patentsøknad nr. 822221  
(22) Inngivelsesdag 29.06.82  
(24) Lopedag 29.06.82  
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -  
(86) Internasjonal inngivelsesdag -  
(85) Videreforingsdag -  
(41) Alment tilgjengelig fra 28.02.83  
(44) Utlegningsdag 15.07.85

(71)(73) Søker/Patenthaver BOEHRINGER INGELHEIM KG,  
D-6507 Ingelheim am Rhein,  
BRD.

(72) Oppfinner HERBERT KOPPE, Ingelheim,  
WERNER KUMMER, Ingelheim,  
HELMUT STÄHLE, Ingelheim,  
GOJKO MUACEVIC, Ingelheim,  
WERNER TRAUNECKER, Münster-  
Sarmsheim, BRD.

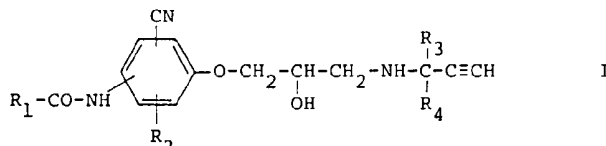
(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,  
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 26.08.81, BRD, nr P 31 33 719.

(56) Anførte publikasjoner

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV Norsk (NO) alment tilgjengelig  
TERAPEUTISK AKTIVE 1-ARYLOKSY-3-ALKYNYL- patent søknad nr. 810763, 810764.  
AMINO-2-PROPANOL-DERIVATER.

(57) Sammendrag Nye terapeutisk aktive 1-aryloksy-3-alkynylamino-2-propanol-  
derivater med den generelle formel I



hvor  $R_1$  betyr en cykloalkylrest med 3 til 10 C-atomer; en fenylrest som eventuelt kan være substituert med ett eller flere halogenatomer, lavere alkyl-, alkoksy-, acyl-, acyloksy-, hydroksyalkyl-, alkoksyalkyl-, alkenyl-, alkenyloksy-, alkynylgrupper, nitro-, trifluormetyl- eller hydroksygrupper eller de ringdannende grupper  $(-\text{CH}=\text{CH})_2$  eller  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ; eller en aryloksyalkylenrest som eventuelt kan være substituert med ett eller flere halogenatomer, lavere alkyl-, alkoksy-, alkenyl-, alkenyloksy-, alkynyl-, acyl-, acyloksygrupper, nitro- eller trifluormetylgrupper eller de ringdannende grupper  $(-\text{CH}=\text{CH})_2$  eller  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,

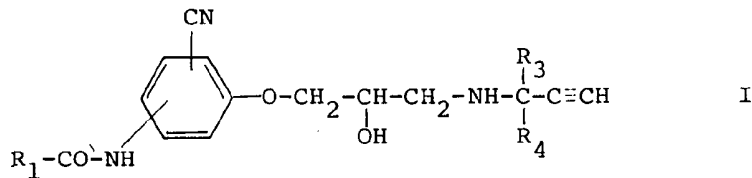
$R_2$  betyr et hydrogen- eller halogenatom, en alkyl- eller alkoksygruppe med 1 til 4 C-atomer eller de ringdannende grupper  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  eller  $(-\text{CH}_2)_n-$  ( $n =$  et helt tall fra 3 til 5) med binding av de frie valenser i o-stilling til hverandre,

$R_3$  betyr hydrogen eller en alkylrest med 1 til 3 C-atomer, og  $R_4$  betyr en alkylrest med 1 til 3 C-atomer eller sammen med  $R_3$  den ringdannende gruppe  $(-\text{CH}_2)_p-$  ( $p =$  et helt tall fra 4 til 6), og syreaddisjonssalter derav.

De nye forbindelser er anvendelige som hjerte- og coronar-terapeutika og til senkning av blodtrykket.

Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye forbindelser med formelen



hvor

$R_1$  betyr en sykloalkylrest med 3 til 10 C-atomer; en fenyl- eller fenoksy-lavere-alkyl-rest som eventuelt kan være substituert med ett eller flere halogenatomer, lavere alkyl- eller alkoksygrupper,

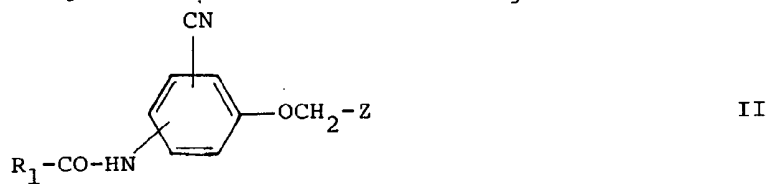
$R_3$  betyr hydrogen eller en alkylrest med 1 til 3 C-atomer, og

$R_4$  betyr en alkylrest med 1 til 3 C-atomer eller sammen med  $R_3$  den ringdannende gruppe  $-(CH_2)_p-$  ( $p =$  et helt tall fra 4 til 6), og syreaddisjonssalter derav.

Foretrukne betydninger for  $R_1$  er halogen-substituerte (f.eks. fluor-substituerte) fenylrester, mens  $R_2$  fortrinnsvis betyr hydrogen, og  $R_3$  og  $R_4$  betyr fortrinnsvis lavere alkyl (særlig metyl).

De nye forbindelser fremstilles i henhold til oppfinnelsen som følger:

Omsetning av en forbindelse med den generelle formel II



hvor

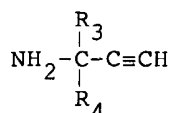
$R_1$  er som definert under formel I, og Z betyr gruppen  $-\text{CH}-\text{CH}_2$  eller  $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$  (Hal = halogen),



152604

2

med et amin med den generelle formel



hvor  $\text{R}_3$  og  $\text{R}_4$  har de under formel I angitte betydninger.

De nye forbindelser har et asymmetrisk C-atom i CHOH-gruppen og forekommer således som racemat og i form av de optiske antipoder. Sistnevnte kan foruten ved racematspaltning med vanlige hjelpesyreer så som dibenzoyl- (resp. di-p-toluyll-) D-vinsyre eller D-3-bromkamfer-8-sulfonsyre også fremstilles ved anvendelse av optisk aktivt utgangsmateriale.

De nye 1-fenoksy-3-alkynylamino-2-propanol-derivater med den generelle formel I kan på vanlig måte overføres til sine fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter. Egnede syrer er f.eks. saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, metansulfonsyre, maleinsyre, eddiksyre, oksalsyre, melkesyre, vinsyre eller 8-klorteofyllin.

Forbindelsene med den generelle formel I og deres fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter har ved dyreforsøk vist verdifulle terapeutiske, særlig  $\beta$ -adrenolytiske egenskaper, og kan således f.eks. for behandling eller forebyggelse av coronare hjertelidelser, særlig av angina pectoris, og for behandling av hjertearytmier, særlig av tachykardier, anvendes i humanmedisinen.

Terapeutisk særlig interessante er de blodtrykksenkende egenskaper av forbindelsene med formel I. Dessuten har de gunstige metaboliske og kalsiumantagonistiske egenskaper. Forbindelsene har i forhold til kjente  $\beta$ -reseptor-blokkere, f.eks. det strukturelt beslektede handelsprodukt 1-(2-acetyl-4-butyroylaminofenoksy)-3-isopropylamino-2-propanol den fordel at de har betraktelig mindre toksisitet, bedre virkning og fremragende organselektivitet.

Målingen av disse parametere ble foretatt som følger:

1. Hemning av isoprenalintachykardi

(aludrinantagonistisk virkning)

Metode: Hemning av den tachykarde reaksjon på en standard-dose av isoprenalin og innvirkning på den basale hjertefrekvens ved stigende i.v.-doser av et  $\beta$ -adrenolytisk middel.

Dyremateriale: Marsvin av begge kjønn med kroppsvekt 270-350 g, holdt i grupper, standard kost og vann til forsøkets begynnelse etter ønske. 16 timer før igangsettelse av forsøket ble maten tatt vekk.

Narkose: etyluretan 1,75 g/kg som 20%ig oppløsning intraperitonealt, eventuelt ble efterinjiserings foretatt.

Preparering: kanylering av en Vena jugularis exterior for intravenøse injeksjoner: Innbinding av en luftrørkanyle og kunstig åndedrett; subkutane nålelektroder for opptagelse av EKG, vanligvis ekstremitetavledning II, registrerings-hastighet 25 mm/sek; rektaltermometer for kontroll av kroppstemperaturen, som med en varmelampe (infrarød stråler) holdes konstant på 34 til 36°C ved hjelp av en elektronisk automatikk-innretning.

Forsøksforløp: Hjerterefrekvensen bestemmes ved optelling av R-taggene i EKG, i hvert tilfelle efter en registrerings-tid på 3 til 4 sekunder, ca. 30 minutter efter prepareringen måles og nedtegnes den normale hjerterefrekvens 5 ganger med 2 minutters mellomrom. Derefter injiseres som adrenerg stimulan 1  $\mu$ g/kg isoprenalin i.v., og derefter registreres hjerterefrekvensen påny i 3 minutter hvert 30. sekund. Isoprenalin-injeksjonene gjentas under hele forsøket med 30 minutters

mellomrom. Hvis spontanfrekvensen forblir forholdsvis konstant og hvis den tachykarde reaksjon på de første to til tre isoprenalin-administreringer er ensartet, injiseres derefter i.v. 15 minutter etter den siste og 15 minutter før den neste isoprenalin-reaksjon den første dose av prøveforbindelsen. Ytterligere doser av prøveforbindelsen i stigende geometrisk rekke følger i avstander på 60 minutter inntil det er oppnådd en markant hemning av isoprenalin-tachykardien.

## 2. Undersøkelse av kardioselektivitet på våkne marsvin

Prinsipp: Ifølge metoden etter D. Dunlop og R.G. Shanks (brit. J. Pharmacol. 32, 201 (1968)) utsettes våkne marsvin for en dødelig dose av en histamin-aerosol. Ved forhåndsbehandling med isoprenalin beskyttes dyrene mot den dødelige virkning av histaminet. Et  $\beta$ -adrenolytikum opphever isoprenalin-virkningen, slik at beskyttelsen mot histaminbronkospasmen går tapt, hvis det er tale om et ikke-kardioselektivt stoff. Hvis en hjertevirksom,  $\beta$ -adrenolytisk forbindelse ved denne undersøkelse ikke viser noen antagonisme mot isoprenalin, kan man regne med kardioselektivitet (for såkalte  $\beta_1$ -reseptorer).

Dyremateriale: Marsvin av begge kjønn (6 dyr pr. dose), med 350 til 400 g kroppsvekt, holdt i grupper. Standard fôr og vann etter ønske til forsøkets begynnelse. 16 timer før igangsettelsen ble føret tatt vekk.

Forsøksforløp: Grupper på hver 6 dyr (3 hanndyr + 3 hunndyr) behandles subkutant med 5 eller mer forskjellige doser av det  $\beta$ -adrenolytiske middel. 15 minutter senere får de 0,1 mg/kg isoprenalin injisert kontralateralt s.c. Etter ytterligere 15 minutter anbringes dyrene i sylindriske kammerer med volum 2 liter og utsettes i 45 sekunder for en vandig histaminaerosol (1,25%ig) og derefter beregnes dødeligheten.

Bedømmelse: Dødeligheten settes opp som funksjon av logaritmen av dosen, og  $LD_{50}$  beregnes etter J. Litchfield og F. Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Therap. 96, 99-113, 1949). Med  $LD_{50}$  fra dette forsøk og den kardiale  $ED_{50}$  fra forsøket med hemning av isoprenalintachykardi (narkotiserte marsvin) får man

en selektivitetskvotient ( $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$ ). En forbindelse ansees

som kardioselektiv når kvotienten er større enn 1.

Særlig verdifulle forbindelser med den generelle formel I har vist seg å være slike hvor  $R_3$  og  $R_4$  hver betyr en metylgruppe (substituerte p-acylamino-1-fenoksy-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanoler). Spesielt verdifull er særlig 1-[2-cyano-4-(4-fluorbenzoyl)-amino]-fenoksy-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol og dens salter.

Enkeltdosen av de nye forbindelser ligger ved 1 til 300 mg, fortrinnsvis 5 til 100 mg (oral) resp. 1 til 20 mg (parenteral).

De nye forbindelser kan tilberedes i de vanlige galeniske anvendelsesformer så som tabletter, dragéer, oppløsninger, emulsjoner, pulvere, kapsler eller depotformer, idet det ved deres fremstilling anvendes de vanlige farmasøytiske hjelpestoffer og de vanlige tilberedelsesmetoder. Passende tabletter kan f.eks. fremstilles ved å blande virkestoffene med kjente hjelpestoffer som f.eks. inerte fortynningsmidler så som kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller melkesukker, sprengmidler så som maisstivelse eller alginsyre, bindemidler så som stivelse eller gelatin, smøremidler så som magnesiumstearat eller talk, og/eller midler som medfører en depotvirkning, så som karboksypolymetylen, karboksymetylcellulose, celluloseacetatftalat eller polyvinylacetat.

Tablettene kan også bestå av flere skikt. Tilsvarende kan dragéer fremstilles ved at kjernen fremstilt analogt med tablettene overtrekkes med midler som vanligvis anvendes i dragéovertrekk, f.eks. kollidon eller skjellakk, gummi arabicum, talk, titandioksyd eller sukker. For å oppnå en depotvirkning eller for å unngå uforlikeligheter kan kjernen også bestå av flere skikt. Videre kan også dragéovertrekket bestå av flere skikt for å oppnå en depotvirkning, idet de ovenfor nevnte hjelpestoffer for tabletter kan anvendes.

Safter av de nye virkestoffer eller virkestoffkombinasjoner kan dessuten inneholde et søtningsmiddel så som sakkarin, cyclamat, glycerol eller sukker, såvel som et smaksforbedrende middel, f.eks. aromastoffer så som vanillin eller appelsinekstrakt. De kan dessuten inneholde suspenderingshjelpestoffer eller fortykningsmidler så som natriumkarboksymetylcellulose, fuktemidler så som kondensasjonsprodukter av

fettalkoholer med etylenoksyd, eller beskyttelsesstoffer så som p-hydroksybenzoater.

Injeksjonsoppløsninger fremstilles på vanlig måte f.eks. under tilsetning av konserveringsmidler så som p-hydroksybenzoater, eller stabilisatorer, så som kompleksoner, og fylles i injeksjonsflasker eller ampuller.

Kapsler inneholdende virkestoffene eller virkestoffkombinasjonene kan f.eks. fremstilles ved at virkestoffene blandes med inerte bæremidler så som melkesukker eller sorbitol og innkapsles i gelatinkapsler.

Egnede stikkpiller kan f.eks. fremstilles ved å blande de passende virkestoffer eller virkestoffkombinasjoner med vanlige bæremidler så som nøytrale fett-typer eller polyetylen-glykol eller derivater derav.

De nye forbindelser er også egnet til å bli kombinert med andre farmakodynamisk aktive stoffer som f.eks. coronar-dilatorer, sympatikomimetika, hjerteglykosider eller beroligende midler.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere:

#### Eksempel 1

#### 1-[2-cyano-4-(2-klorfenoksyacetylamino)-fenoksy]-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol·HCl

15,7 g (0,047 mol) 1-[2-cyano-4-(2-klorfenoksyacetylamino)-fenoksy]-2,3-epoksypropan oppløses i 80 ml etanol, og etter tilsetning av 6,3 ml (0,063 mol) 2-metylbutyn-3-amin-2 oppvarmes reaksjonsblandingen i 3 timer til kokning under tilbaketilbakekjøling. Etter avdestillering av oppløsningsmidlet surgjøres med HCl og vaskes med eter. Den vandige syrefase gjøres alkalisk med NaOH, og den utfelte base opptas med metylenklorid. Etter tørring over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  avdestilleres metylenkloridet, det gjenværende residuum omkrystalliseres fra etylacetat under tilsetning av n-heksan, og prosessen gjentas påny med de samme oppløsningsmidler. Basen oppløses i acetonitril, metanolisk HCl og noe eter tilsettes, og krystallisasjonen innledes ved avkjøling, Utbytte: 4,3 g, sm.p.: 172-175°C.

Eksempel 21-(2-cyano-4-cyklobutankarbonylamino-fenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol

7,5 g (0,024 mol) 1-(2-cyano-4-cyklobutankarbonylamino-fenoksy)-2-hydroksy-3-klorpropan oppløses i 20 ml etanol, 8,3 g (0,1 mol 2-metylbutyn-3-amin-2) tilsettes, og reaksjonsblandingen oppvarmes i 3,5 time til kokning under tilbakeløpskjøling. Derefter avdestilleres etanolen, og det gjenværende residuum oppsluttes med H<sub>2</sub>O. Efter surgjøring med HCl vaskes med eter, den sure, vandige fase gjøres alkalisk med NH<sub>4</sub>OH, og den derved utfelte base utristes to ganger med etylacetat. Den organiske fase vaskes med H<sub>2</sub>O, tørres over MgSO<sub>4</sub>, og etylacetat avdestilleres i vakuum. Det gjenværende, krystallinske residuum (base) omkrystalliseres to ganger fra acetonitril, hvorved man får 3,7 g rent stoff.  
Sm.p.: 139-141°C.

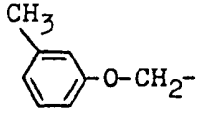
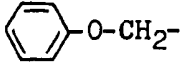


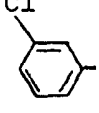
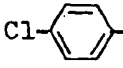
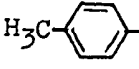
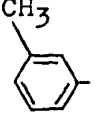
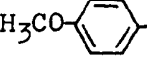
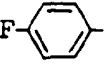
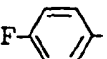
Eksempel 31-[2-cyano-4-(4-fluorbenzoylamino)-fenoksy]-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol

9 g 1-[2-cyano-4-(4-fluorbenzoyl-amino)-fenoksy]-3-klor-2-propanol oppløses i 80 ml etanol og tilsettes 12,5 ml 2-metylbutyn-3-amin-2. Efter 4 timers kokning under tilbakeløpskjøling avdestilleres oppløsningsmidlet i vakuum, residuet surgjøres med fortynnet HCl og vaskes med eter. Den vandige fase gjøres alkalisk med NH<sub>4</sub>OH, den utfelte base ekstraheres to ganger med etylacetat, den organiske fase vaskes med H<sub>2</sub>O og tørres over MgSO<sub>4</sub>. Efter avdestillering av etylacetat omkrystalliseres det krystallinske residuum to ganger fra acetonitril. Man får 2,8 g farveløse krystaller av basen.  
Sm.p.: 174-176°C.

Ved fremgangsmåten ifølge eksempel 2 ble fra det passende 1-(p-acylamino-fenoksy-2-hydroksy-3-klorpropan med formel II og det passende alkynylamin med formel III ved omsetning i etanol under tilbakeløpskjøling, de følgende forbindelser med den generelle formel I syntetisert (cyanogruppen står i hvert tilfelle i 2-stilling i fenylkjernen):

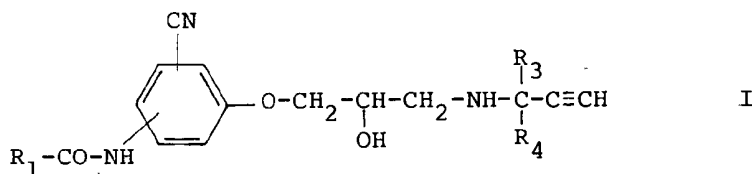
152604

8

R <sub>1</sub> (i 4-stilling)	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Smp. °C
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	113-114° (Base)
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	202-204° (Hydroklorid)
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	157-158° (Base)
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	107-108° (Base)
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	231-233° (Hydroklorid)
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	152-154° (Base)
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	120-122° (Base)
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	194-196° (Hydroklorid)
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	90- 92° (Base)
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	-	120-123° (Base)
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	87- 89° (Base)

P a t e n t k r a v

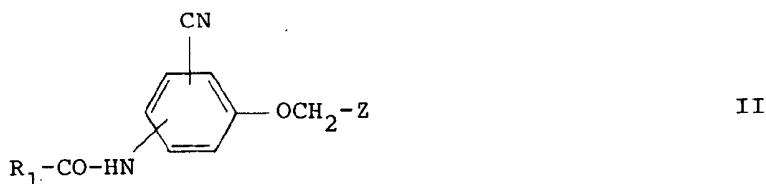
1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel I



hvor  $\text{R}_1$  betyr en cykloalkylrest med 3 til 10 C-atomer; en fenyl- eller fenoksy-lavere-alkylrest som eventuelt kan være substituert med ett eller flere halogenatomer, lavere alkyl- eller alkoksygrupper,

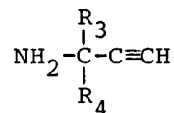
$\text{R}_3$  betyr hydrogen eller en alkylrest med 1 til 3 C-atomer, og  $\text{R}_4$  betyr en alkylrest med 1 til 3 C-atomer eller sammen med  $\text{R}_3$  den ringdannende gruppe  $-(\text{CH}_2)_p-$  ( $p =$  et helt tall fra 4 til 6), og syreaddisjonssalter derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelser med den generelle formel II



hvor  $\text{R}_1$  er som angitt under formel I, og Z betyr gruppen  $-\text{CH}(\text{O})\text{-CH}_2$  eller  $-\text{CHOH-CH}_2\text{-Hal}$  ( $\text{Hal} =$  halogen), omsettes med et

amin med den generelle formel



hvor  $\text{R}_3$  og  $\text{R}_4$  er som angitt under formel I, og de ifølge ovenstående fremgangsmåte fremstilte forbindelser overføres eventuelt til sine syreaddisjonssalter.

152604

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 1-[2-cyano-4-(4'-fluorbenzoyl-amino)-fenoksy]-3-(2-metyl-butynyl-3-amino-2)-2-propanol, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes utgangsmaterialer hvor  $R_1$  betyr p-fluorfenyl,  $R_2$  betyr hydrogen og  $R_3$  og  $R_4$  betyr hver metyl, og CN-gruppen og aminofunksjonen er i henholdsvis 2- og 4-stillingen til oksy-funksjonen.