



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 174959

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 C 233/88, C 07 D 295/125

Styret for det industrielle rettsvern

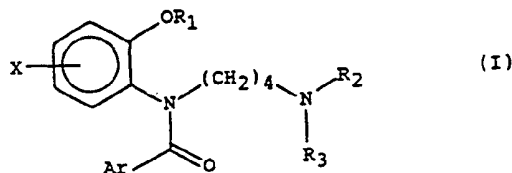
(21) Søknadsnr	883122	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	13.07.88	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	13.07.88	(30) Prioritet	16.07.87, FR, 8710026
(41) Alm. tilgj.	17.01.89		
(44) Utlegningsdato	02.05.94		

(71) Patentsøker Synthelabo, 58, rue de la Glacière, F-75621 Paris Cédex 13, FR
(72) Oppfinner Christian Hoornaert, Paris, FR
Jean-Claude Muller, Morsang sur Orge, FR
Nigel Beeley, Combs La Ville, FR
(74) Fullmektig J.K. Thorsens Patentbureau AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive N-aminobutyl-N-fenyl-arylamidderivater**

(56) Anførte publikasjoner GB 1232787

(57) Sammendrag Forbindelser med generell formel I

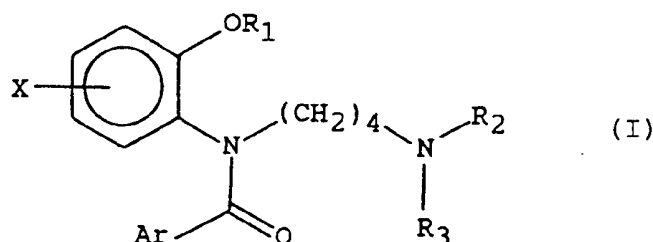


hvor X står for et hydrogenatom eller halogenatom eller en trifluormetyl-gruppe, C₁ - C₄ alkyl, C₁ - C₄ alkoksy, R₁ står for rettkjedet eller forgrenet C₂ - C₈ alkyl, C₃ - C₅ cykloalkyl eller en cykloalkylmetyl-gruppe hvor ringen er C₃ - C₅, R₂ representerer alene et hydrogenatom eller C₁ - C₄ alkyl, R₃ representerer alene et hydrogenatom eller C₁ - C₄ alkyl, en fenylalkyl-gruppe som eventuelt er substituert eller en pyridinylalkyl-gruppe, eller også representerer R₂ og R₃ sammen med det nitrogenatom hvortil de er bundet en pyrrolidinyl-, piperdinyll-, morfolinyl-, perhydropyrazinyl-, piperazinyl- eller 4-metyl-piperazinyl-ring, og Ar står for en fenylgruppe som eventuelt bærer en til tre substituerter valgt blant halogenatomer, C₁ - C₄ alkylgruppe og C₁ - C₄ alkoksygruppe, trifluormetyl, nitro og cyano, eller en naftyl-, pyridinyl-, kinolinyl- eller isokinolinyl-gruppe.

Forbindelsen har terapeutisk anvendelse.

Deres fremstilling er beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med generell formel (I)



hvor

X representerer et hydrogenatom eller halogenatom eller en trifluormetylgruppe, $C_1 - C_4$ alkylgruppe eller $C_1 - C_4$ alkoksygruppe,

R_1 står for en rettkjedet eller forgrenet $C_2 - C_8$ alkylgruppe, $C_3 - C_5$ cykloalkylgruppe eller en cykloalkylmetylgruppe hvor ringdelen er $C_3 - C_5$,

R_2 representerer alene et hydrogenatom eller en $C_1 - C_4$ alkylgruppe,

R_3 representerer alene et hydrogenatom eller en $C_1 - C_4$ alkylgruppe, fenylalkylgruppe som eventuelt er substituert eller en pyridinylalkylgruppe, eller også

representerer R_2 og R_3 sammen med nitrogenatomet hvortil de er knyttet en pyrrolidinyl-, piperidinyl-, morfolinyl-, perhydro-tiazinyl-, piperazinyl- eller 4-metyl-piperazinylring, og

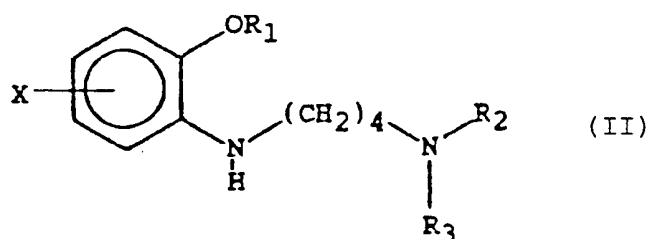
Ar representerer

- enten en fenylgruppe som eventuelt bærer 1 - 3 substituenten valgt blant halogenatomene, og gruppene $C_1 - C_4$ alkyl, $C_1 - C_4$ alkoksy, metylendioksy, trifluormetyl, nitro og cyano,

- eller en naftyl-, pyridinyl-, kinolinyl eller isokinolinylgruppe, og

farmasøytisk tålbare salter derav,

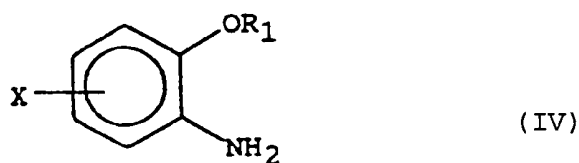
kjennetegnet ved at man enten underkaster et diamin med formel (II)



hvor X, R₁, R₂ og R₃ har den ovennevnte betydning, for en acylering ved hjelp av et syreklorid med formel (III)



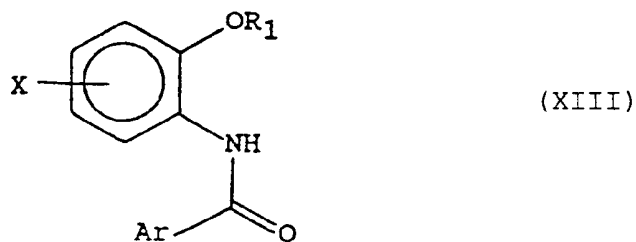
hvor Ar har den ovennevnte betydning, eller et benzenamin med formel (IV)



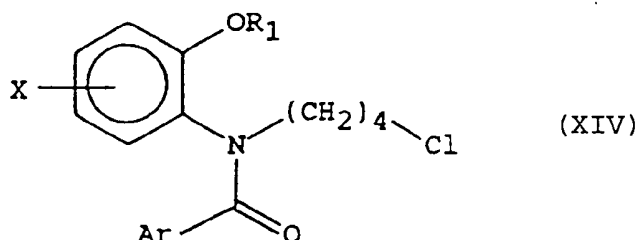
hvor X og R₁ har den ovennevnte betydning, underkastes en acylering ved hjelp av et syreklorid med formel (III)



hvor Ar har den ovennevnte betydning, for oppnåelse av et amid med formel (XIII)



som omsettes med 1-brom-4-klorbutan, hvorefter den dermed oppnådde forbindelse med formel (XIV)



hvor X, R₁, Ar har den ovennevnte betydning, behandles med et amin med formel (VII)



hvor R₂ og R₃ har den ovennevnte betydning, og om ønsket omdannes den oppnådde forbindelse til et farmasøytisk tålbart salt derav.

De foretrukne forbindelser er dem med formel (I) hvor R₁ står for en isobutylgruppe og Ar står for en substituert fenylgruppe, særlig når X står for et hydrogenatom og R₂ står for en metylgruppe. Blant de sistnevnte nevnes spesielt forbindelser med formel I hvor R₃ står for en metylgruppe og Ar står for en 2,3-dimetylfenyl-, 3-trifluormetyl-, 3-nitrofenyl- eller 2-metoksy-3-nitrofenylgruppe, og videre forbindelser hvori R₃ står for en 2-(3-metoksyfenyl)etyl-, 2-(3,4-dimetoksyfenyletyl- eller 2-(3-pyrridinyl)etylgruppe og Ar står for en 3-trifluormetylfenylgruppe og spesielt hvor R₃ står for en 2-(3,4-dimetoksyfenyl)etylgruppe og Ar står for en 2-metyl-3-nitrofenylgruppe.

De ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser kan foreligge som frie baser eller addisjonssalter med farmakologisk tålbare syrer.

I samsvar med oppfinnelsen fremstilles forbindelser med formel (I) enten ved en acylering i henhold til reaksjonsskjema 1 som følger. Man omsetter et diamin med formel (II) hvor X, R₁, R₂ og R₃ har den ovennevnte betydning, med et syreklorid med

formel (III) hvor Ar har den ovennevnte betydning, ved avkjøling, og i et løsningsmiddel og i nærvær av en base som kaliumkarbonat.

Diaminet med formel (II) kan f. eks oppnås ved hjelp av en av de to fremgangsmåter som er illustrert i reaksjonsskjemaene 1a og 1b i det etterfølgende.

I henhold til reaksjonsskjema 1a er utgangsforbindelsen et primært benzenamin med formel (IV) hvor X og R_1 har den ovennevnte betydning. Man gjennomfører først en acylering ved hjelp av et 4-klorbutanoylklorid med formel (V) ved avkjøling og i nærvær av base. Man omsetter deretter det derved oppnådde amid med formel (VI) med et amin med formel (VII), hvor R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, i et løsningsmiddel som acetonitril, dimetylformamid, etanol eller tetrahydrofuran, ved oppvarming og, i nærvær av kaliumjodid, et faseoverføringsmiddel som tetrabutylammoniumjodid eller en base som kaliumkarbonat.

Endelig underkastes det derved oppnådde amid med formel (VIII) for en reduksjon, f. eks ved hjelp av litiumaluminium-hydrid eller diboran eller alkalimetallborhydrid, i et løsningsmiddel under oppvarming.

I henhold til reaksjonsskjema 1b kan diaminet med formel (II) også fremstilles fra acetamidet med formel (IX) hvor X og R_1 har den ovennevnte betydning. Acetamidet med (IX) kan selv fremstilles på kjent måte fra benzenaminet med formel (IV). Acetamidet med formel (IX) omsettes ved 1-brom-4-klorbutan med formel (X) ved avkjøling og i et polart aprotisk løsningsmiddel som dimetylformamid, dimetylsulfoksyd eller aceton, i nærvær av en base som natriumhydrid, kaliumhydrid eller kaliumkarbonat. Man behandler deretter den således oppnådde forbindelse med formel (XI) med et amin med formel (VII) på en måte som er angitt i det foregående i forbindelse med amidet med formel (VI).

Man oppnår da en forbindelse med formel (XII) som kan omdannes til diaminet med formel (II) f. eks i nærvær av vann og en base som kaliumtertbutylat eller kaliumhydroksyd, under oppvarming og i et løsningsmiddel som tetrahydrofuran eller dioksan.

En ytterligere fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (I) er illustrert i det etterfølgende reaksjons-skjema 2.

Utgangsforbindelsen er et benzenamin med formel (IV), hvor X og R₁ har den ovennevnte betydning. Man underkaster dette for en acylering med et syreklorid med formel (III), hvor Ar har den tidligere angitte betydning, ved en temperatur mellom -10 og +30°C, i et løsningsmiddel som diklormetan, eter eller tetrahydrofuran og i nærvær av en base som kaliumkarbonat, trietylamin eller 4-dimetylaminopyridin.

Man oppnår da et amid med formel (XIII) som omsettes med 1-brom-4-klorbutan med formel (X) på den måte som er angitt i det foregående i forbindelse med amidet med formel (IX).

Endelig behandles den derved oppnådde forbindelse med formel (XIV) med et amin med formel (VII) på den måte som er angitt i det foregående i forbindelse med amidet med formel (VI). Benzenaminet med formel (IV), som inngår i alle varianter av fremgangsmåten i samsvar med oppfinnelsen, kan oppnås ved hjelp av forskjellige kjente metoder.

Man kan f. eks alkylere et N-(2-hydroksyfenyl)acetamid som bærer substituenten X for oppnåelse av det tilsvarende N-(2-alkoksyfenyl)acetamid hvorefter dette omdannes til benzenamidet med formel (IV) ved hydrolyse.

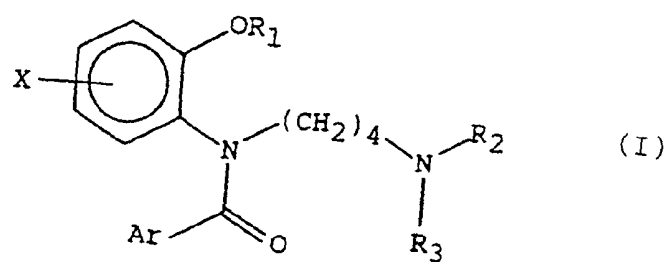
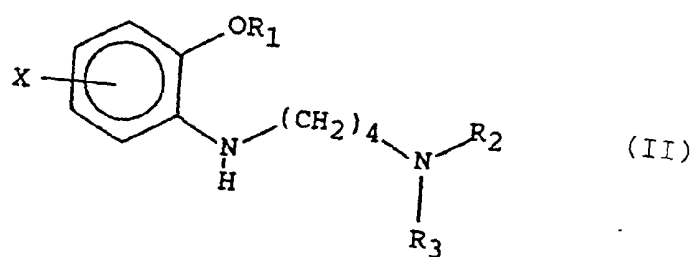
Man kan også gå ut fra et 2-halogennitrobenzen som bærer substituenten X og omsetter dette med en alkohol med formel R₁OH for oppnåelse av det tilsvarende 2-alkoksynitrobenzen, hvorefter dette reduseres til benzenaminet med formel (IV).

Endelig kan man gå ut fra en 2-nitrofenol som bærer substituenten X, og alkylerer dette for oppnåelse av det tilsvarende 2-alkoksynitrobenzen, og reduserer dette til benzenamin med formel (II).

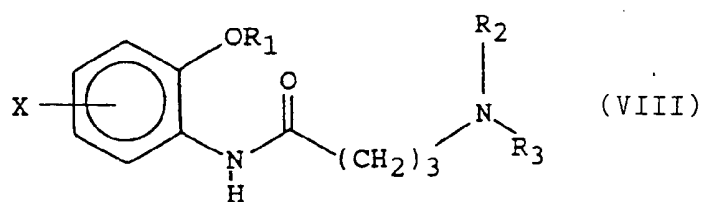
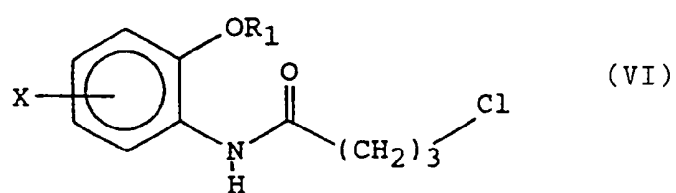
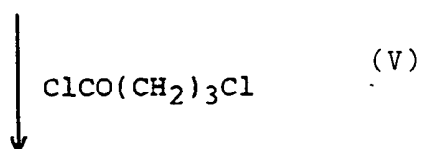
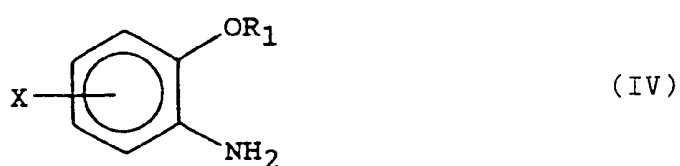
De etterfølgende eksempler illustrerer i detalj fremstillingen i samsvar med oppfinnelsen av noen forbindelser. Mikroanalyser og IR og NMR spektra bekrefter strukturene av de oppnådde produkter.

Nummerangivelsene i parentesene i eksempeloverskriftene tilsvarende nummerangivelsene i den etterfølgende tabell.

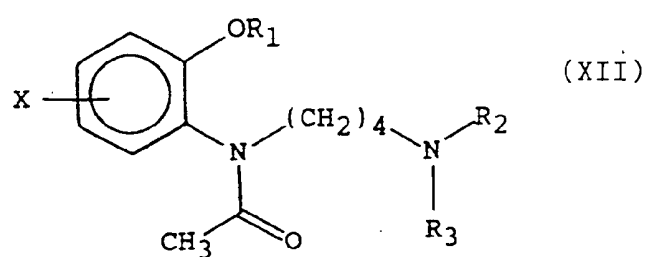
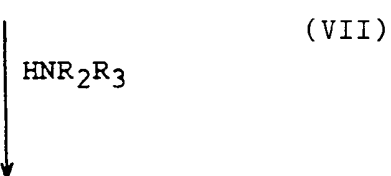
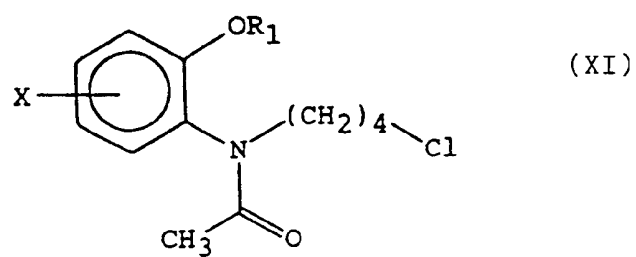
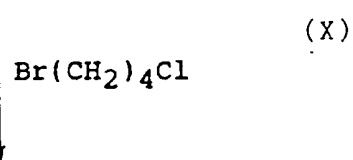
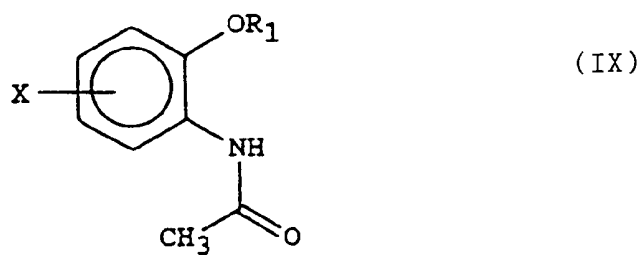
Reaksjonsskjema 1



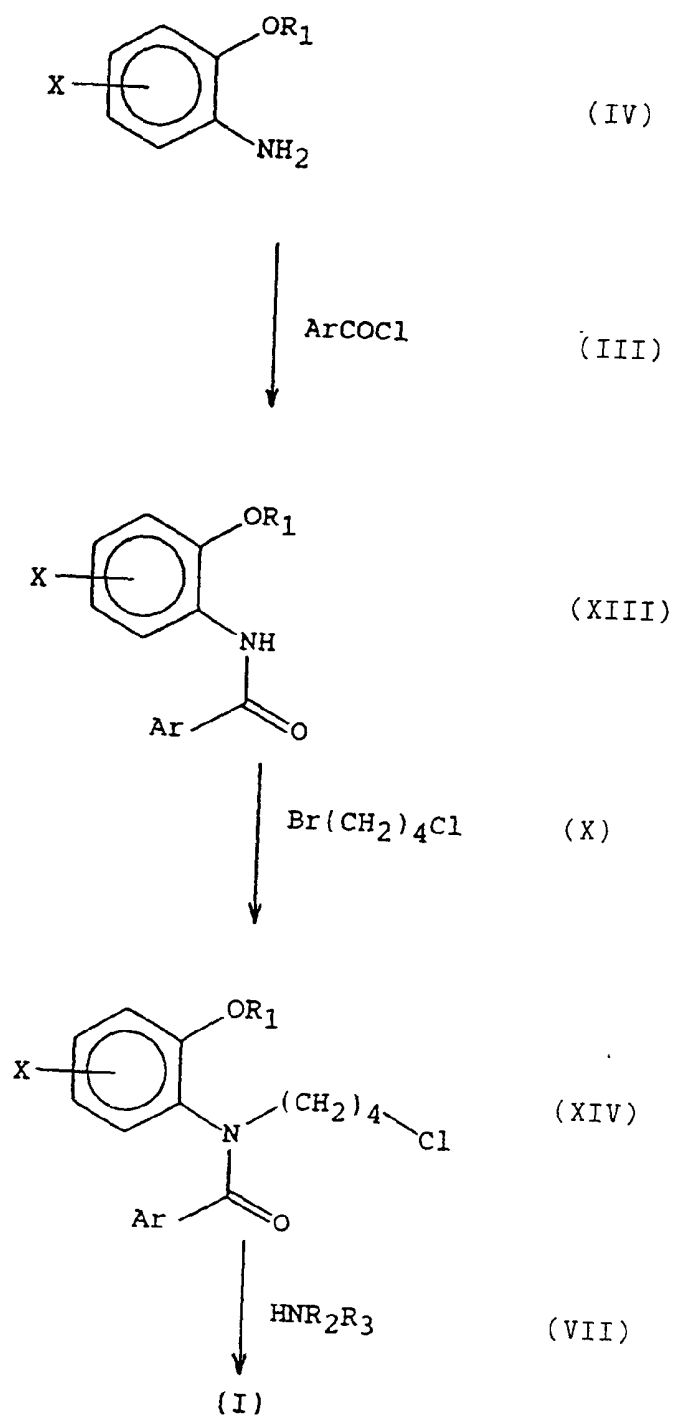
Reaksjonsskjema 1a



Reaksjonsskjema 1b



Reaksjonsskjema 2



Eksempel 1 (Forbindelse nr. 23)

N-[4-(dimetylamino)-butyl]-N-[2-(2-metylpropoksy)-fenyl]-2,5-diklorbenzamidfumarat.

a) 4-klor-N-[2-(2-metylpropoksy)-fenyl]-butanamid.

Man tilsetter dråpevis en oppløsning av 44 ml 4-klorbutyryl-klorid i 350 ml eter til en suspensjon av 60 g 2-(2-metylpropoksy)-benzenamin og 199 g kaliumkarbonat i 500 ml eter, avkjølt i et isbad, og omrører blandingen over natten ved romtemperatur. Blandingen filtreres og filtratet vaskes i rekkefølge med 200 ml 1N natriumhydroksydoppløsning, 3 ganger med 100 ml vann og 100 ml mettet natriumkloridoppløsning. Eter-oppløsningen tørkes med magnesiumsulfat og løsningsmiddelet avdampes. Man oppnår 85,8 g av et sirupaktig produkt som anvendes som det er i det etterfølgende trinn.

b) 4-(dimetylamino)-N-[2-(2-metylpropoksy)-fenyl]-butanamid.

Det foregående produkt oppløses i 620 ml acetonitril og tilsettes 126 g dimetylamminhydroklorid, 51,5 g kaliumjodid, 107 g kaliumkarbonat og 5,7 g tetra-n-butylammoniumjodid. Blandingen oppvarmes under tilbakeløp i 7 timer, filtreres og faststoffet vaskes med acetonitril og filtratet inndampes. Resten opptas i 100 ml eter og 500 ml 1N natriumhydroksyd. Den organiske fase separeres, vaskes med en mettet natriumkloridoppløsning og tørkes over magnesiumsulfat og inndampes under vakuum. Man oppnår 45 g råprodukt.

Ved 3 ganger ekstraksjon av de vandige faser med 200 ml diklormetan oppnås etter tørking og inndamping ytterligere 19 g produkt som tilsettes til de 45 g av det tidligere produkt. Hele mengden renses ved dannelsen av det tilsvarende hydroklorid og omkrystallisering. Etter frigivelsen av basen ved basisk behandling oppnås 52 g sirupaktig produkt som anvendes som det er i det etterfølgende trinn.

c) N,N-dimetyl N'-[2-(2-metylpropoksy)-fenyl]-butan-1,4-diamin.

52 g av foregående produkt oppløses i 300 ml tetrahydrofuran

og den oppnådde oppløsning tilsettes dråpevis til en suspensjon av 14 g av litiumaluminiumhydrid i 600 ml tetrahydrofuran avkjølt i et isbad.

Deretter oppvarmes blandingen under tilbakeløp i 3 timer, blandingen avkjøles og behandles med en oppløsning av 19 g natriumhydroksyd i 25 ml vann.

Blandingen fortynnes ved 500 ml etylacetat og filtreres over magnesiumsulfat. Filtratet inndampes og resten destilleres under vakuum og dette gir 31,3 g produkt. Kokpunkt: 118 - 124°C ved 20 Pa (0,15 mmHg).

d) N-[4-(dimetylamino)butyl]-N-[2-(2-metylpropoksy)fenyl]-2,5-diklorbenzamid.

Man tilsetter dråpevis en oppløsning av 2,3 g 2,5-diklorbenzoyl i 300 ml eter til en blanding av 2,4 g av den foregående forbindelse, 4 g kaliumkarbonat og 30 ml eter.

Blandingen omrøres over natten hvorefter man tilsetter 100 ml vann og 40 ml eter. Den organiske fasen separeres og vaskes 3 ganger med 50 ml vann og deretter med 50 ml av en mettet natriumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes under vakuum. Etter rensing ved kromatografering på en silikakolonne oppnås 3,2 g sirupaktig produkt.

Derav oppløses 3 g metanol, 0,8 g fumarsyre tilsettes og løsningsmiddelet avdrives i vakuum og resten omkrystalliseres i etylacetat. Man oppnår 2,9 g fumerat i form av et hvitt pulver. Smeltepunkt: 130°C.

Eksempel 2 (Forbindelse nr. 2)

N-[4-(dimetylamino)-butyl]-N-[2-(2-metylpropoksy)-fenyl]-3-(trifluormetyl)-benzamidhydroklorid.

a) N-(4-klorbutyl)-N-[2-(2-metylpropoksy)-fenyl]-acetamid.

Til en suspensjon av 10,3 g litiumhydrid (50 % i olje) i 100 ml dimetylformamid, avkjølt av et isbad, tilsettes

dråpevis 35,6 g N-[2-(2-metylpropoksy)fenyl]-acetamid i oppløsning i 70 ml dimetylformamid og deretter tilsettes 21,5 ml 1-brom-4-klorbutan.

Blandingen omrøres i 5 timer ved romtemperatur. Deretter tilsettes 400 ml vann og 400 ml eter, den organiske fase separeres og vaskes 3 ganger med 50 ml vann og deretter med 25 ml av en mettet natriumkloridoppløsning, tørkes så over magnesiumsulfat og inndampes under vakuum. Man oppnår 54,5 g av et sirupaktig produkt som anvendes som det er i det etterfølgende trinn.

b) N-[4-(dimetylamino)-butyl]-N-[2-(2-metylpropoksy)-fenyl]-acetamid.

Det foregående produkt oppløses i 120 ml dimetylformamid og det tilsettes 117 g kaliumkarbonat, 20 g kaliumjodid, 3 g tetra-n-butylammoniumjodid og 69 g dimetylaminhydroklorid.

Blandingen omrøres i 13 timer ved 70°C, filtreres, og faststoffet vaskes 3 ganger med 200 ml eter. Filtratet behandles med 400 ml 0,1 N natriumhydroksydoppløsning, den organiske fase separeres, vaskes 3 ganger med 100 ml vann og deretter med 50 ml av en mettet natriumkloridoppløsning, tørkes så over magnesiumsulfat og inndampes under vakuum. Man oppnår 42,1 g sirupaktig produkt som anvendes som det er i det etterfølgende trinn.

c) N,N-dimetyl N'-[2-(2-metylpropoksy)-fenyl]-butan-1,4-diamin.

Det foregående produkt oppløses i 280 ml tetrahydrofuran, tilsettes 4,9 ml vann og 92,4 g kaliumtertbutylat, og blandingen oppvarmes under tilbakeløp i 12 timer. Man tilsetter 200 ml isblandet vann og 600 ml eter, den organiske fase separeres, vaskes 4 ganger med 100 ml vann og deretter med 50 ml av en mettet natriumkloridoppløsning, tørkes så over magnesiumsulfat og inndampes under vakuum. Etter destillasjon av resten under vakuum oppnås 27,1 g produkt.

Kokepunkt: 106 - 110°C ved 13 pa (0,1 mmHg).

d) N-[(4-dimetylamino)butyl]-N-[2-(2-metylpropoksy)fenyl]-3-(trifluormetyl)-benzamid.

Man fremstiller en suspensjon av 5,0 g av produktet oppnådd i det foregående og 10,1 g kaliumkarbonat i 60 ml diklormetan, blandingen avkjøles ved hjelp av et isbad og man tilsetter en oppløsning av 3,4 ml 3-trifluormetylbenzylklorid i 60 ml diklormetan.

Blandingen omrøres over natten ved romtemperatur, løsningsmiddelet avdampes og resten opptas i 200 ml eter i 100 ml vann, den organiske fase separeres og vaskes 3 ganger med 100 ml vann og deretter med 100 ml mettet natriumklorid-oppløsning, blandingen tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Resten renses ved kromatografering på en silikakolonne og man oppnår 6,4 g av et sirupaktig produkt.

Derav oppløses 6,3 g i 145 ml 0,1 N saltsur isopropylalkohol, oppløsningen inndampes under vakuum og resten omkrystalliseres fra en blanding av etanol/diisopropyleter. Man oppnår 5,2 g hydroklorid i form av et hvitt pulver.

Smeltepunkt: 146 - 148°C.

Eksempel 3 (forbindelse nr. 37)

N-[4-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)-etyl]-metylamino]-butyl]-N-[2-(2-metylpropoksy)fenyl]-3-(trifluormetyl)-benzamidoksalat.

a) N-[2-(2-metylpropoksy)fenyl]-3-(trifluormetyl)-benzamid.

Til en suspensjon av 9,9 g 2-(2-metylpropoksy)-benzenamin og 33 g kaliumkarbonat i 90 ml diklormetan, avkjølt i et isbad, tilsette dråpesvis en oppløsning av 12,5 g 3-(trifluormetyl)-benzoylklorid i 60 ml diklormetan.

Blandingen omrøres over natten ved romtemperatur, hvorefter løsningsmiddelet avdampes. Resten opptas i en blanding av 200 ml vann og 300 ml eter, den organiske fase separeres, vaskes i rekkefølge 2 ganger med 50 ml vann, deretter 2 ganger med 50 ml vandig 1 N saltsyre, 3 ganger med 50 ml vann, og 25 ml av en mettet natriumkloridoppløsning. Blandingen tørkes

over magnesiumsulfat og inndampes under vakuum. Man oppnår 19,7 g av et sirupaktig produkt som anvendes som det er i det etterfølgende trinn.

b) N-(4-klorbutyl)-N-[2-(2-metylpropoksy)-fenyl]-3-(trifluor-metyl)-benzamid.

Til en suspensjon av 4 g litiumhydrid (50 % i olje) i 80 ml dimetylformamid, avkjølt i et isbad, tilsettes dråpevis 19,7 g av det foregående produkt oppløst i 30 ml dimetylformamid, og deretter 7,95 ml 1-brom-4-klorbutan.

Blandingen omrøres ved romtemperatur over natten, hvorefter man tilsetter 250 ml vann og 250 ml eter, den organiske fase separeres, den vandige fase ekstraheres en ytterligere gang med 250 ml eter, de organiske faser forenes og vaskes samlet med 100 ml vann, deretter 2 ganger med 100 ml vandig 0,5 ml saltsyre, deretter 3 ganger med 50 ml vann og endelig med 50 ml av en mettet natriumkloridoppløsning. Produktet tørkes over magnesiumsulfat og inndampes under vakuum. Man oppnår 24,2 g av et sirupaktig produkt som anvendes som det er i det etterfølgende trinn.

c) N-[4-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)-etyl]-metylamino]-butyl]-N-[2-(2-metylpropoksy)fenyl]-3-(trifluormetyl)-benzamid.

Ved 80°C omrøres i 12 timer en blanding av 2,14 g av det foregående produkt, 1,46 g N-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-metylamin, 2,07 g kaliumkarbonat, 0,8 g kaliumjodid og 0,09 g tetra-n-butylammoniumjodid i 25 ml dimetylformamid.

Deretter tilsettes 250 ml eter og 50 ml 0,5 N natriumhydroksydoppløsning, den organiske fase separeres og vaskes 3 ganger med 50 ml vann og deretter med 25 ml mettet natriumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Resten renses ved hjelp av kromatografering på en silikakolonne og man oppnår 2,4 g av et sirupaktig produkt. Derav oppløses 2,15 g i 150 ml eter og det tilsettes dråpevis en oppløsning av 0,33 g oksalsyre i 50 ml eter. Blandingen for stå over natten ved romtemperatur, bunnfallet separeres ved filtrering,

vaskes med eter og omkrystalliseres fra en blanding av 40 ml isobutylalkohol og 260 ml diisopropyleter.

Man oppnår 1,6 g oksalat i form av et hvitt pulver.

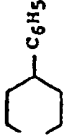
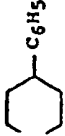
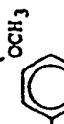
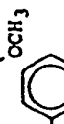
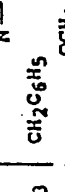
Smeltepunkt: 80 - 82°C.

Den etterfølgende tabell illustrerer strukturer og fysiske egenskaper for forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen.

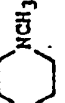
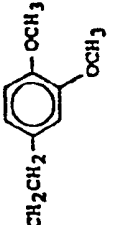
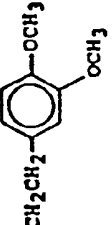
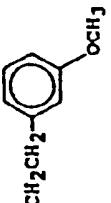
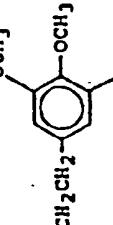
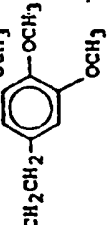
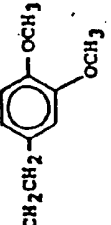
Tabell 1

For- bindelse	R ₁	X	Ar	R ₂	R ₃	Salt	Smp. (°C)
1	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	08	110-113
2	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	10	146-148
3	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-F	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	10	119-120
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	5-Cl	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	46	124-130
5	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	46	116-120
6	-CH ₂ -CC ₃ H ₅	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	10	118-120
7	-CH ₂ -CC ₅ H ₉	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	10	142-144
8	-CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	10	134-136
9	-CC ₅ H ₉	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	10	110-112
10	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -2-F	CH ₃	CH ₃	46	111-114
11	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -2-Cl	CH ₃	CH ₃	08	144-146
12	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -2-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	08	150-152
13	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	CH ₃	CH ₃	46	146-148
14	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -2-NO ₂	CH ₃	CH ₃	46	112-114
15	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-F	CH ₃	CH ₃	10	122
16	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-Cl	CH ₃	CH ₃	10	135-136
17	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -2-CF ₃	CH ₃	CH ₃	46	133-134
18	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CN	CH ₃	CH ₃	10	144-146
19	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2,3-(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	46	138-140
20	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-CH ₃ -3-NO ₂	CH ₃	CH ₃	46	148-150
21	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-3-NO ₂	CH ₃	CH ₃	08	114-116
22	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2,3-Cl ₂	CH ₃	CH ₃	08	154-156
23	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2,5-Cl ₂	CH ₃	CH ₃	08	130
24	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-6-F	CH ₃	CH ₃	08	152-154
25	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-4-NO ₂	CH ₃	CH ₃	10	190-192
26	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-5-NO ₂	CH ₃	CH ₃	10	166-168
27	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2,4-Cl ₂	CH ₃	CH ₃	10	180-182
28	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-NO ₂ -5-Cl	CH ₃	CH ₃	10	140-142
29	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-OCH ₃ -5-NO ₂	CH ₃	CH ₃	10	126-130

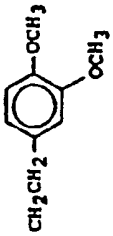
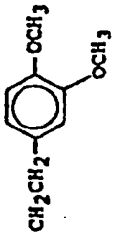
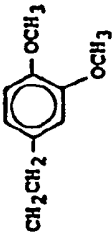
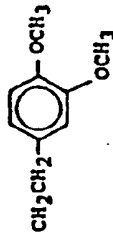
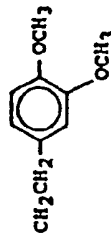
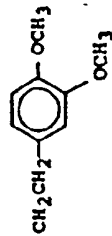
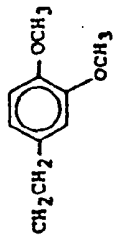
Tabel 1 (forts.)

For- bindelse	R ₁	X	Ar	R ₂	R ₃	Salt	Smp. (°C)
30	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-5-Br	CH ₃	CH ₃	10	186-188
31	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -3,5-Cl ₂	CH ₃	CH ₃	46	156-158
32	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -3-NO ₂ -4-Cl	CH ₃	CH ₃	46	114-116
33	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -3,4-Cl ₂	CH ₃	CH ₃	46	139-141
34	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	46	110-112
35	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	46	149
36	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃			46	134-136
37	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		46	80-82
38	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		2·10	146-149
39	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		46	160-162
40	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		15	142-144
41	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	1-raftyl	CH ₃	CH ₃	46	178-180
42	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	1-Isodrinolyl	CH ₃	CH ₃	46	120-122
43	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	4-drinolyl	CH ₃	CH ₃	46	146-148
44	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-CH ₃	1-raftyl	CH ₃	CH ₃	1/2 08	150-151
45	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-F	1-raftyl	CH ₃	CH ₃	1/2 08	174-176
46	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	5-Cl	1-raftyl	CH ₃	CH ₃	10	104-108
47	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-OCH ₃	1-raftyl	CH ₃	CH ₃	1/2 08	152-154
48	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	5-CH ₃	1-raftyl	CH ₃	CH ₃	46	114-118
49	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	5-CF ₃	1-raftyl	CH ₃	CH ₃	46	156-158
50	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	1-raftyl	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	10	120
51	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	1-raftyl	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₅ -	10	198-200
51a	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	2-raftyl	CH ₃	CH ₃	08	152-154
51b	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	3-pyridinyl	CH ₃	CH ₃	10	104-106

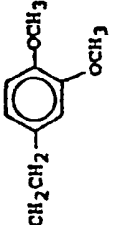
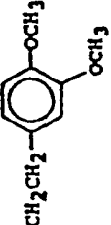
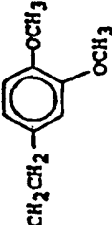
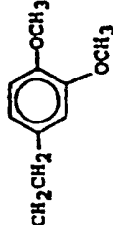
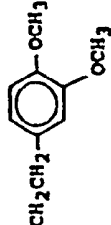
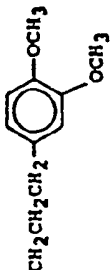
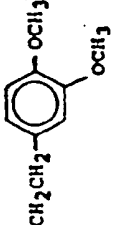
Tabell (forts.)

For- bindelse	R ₁	X	Ar	R ₂	R ₃	Salt	Smp. (°C)
52	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	1-naftyl			10	108-190
53	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	1-naftyl			10	214-216
54	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	1-naftyl			10	110-120
55	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	1-naftyl	CH ₃		46	87-93
56	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-Cl-5-NO ₂	CH ₃		46	143-145
57	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		46	136-138
58	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		10	151-153
59	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	CH ₃		46	128-130
60	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-OCH ₃ -5-NO ₂	CH ₃		10	158-160

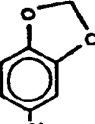
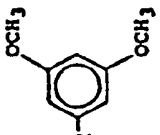
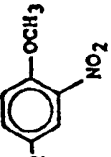
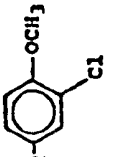
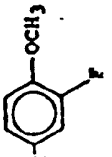
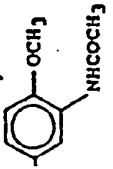
Tabell (forts.)

For- bindelse	R ₁	X	Ar	R ₂	R ₃	Salt	Smp. (°C)
61	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2,5-Cl ₂	CH ₃		10	78-80
62	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2-CH ₃ -3-NO ₂	CH ₃		10	104-106
63	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -3,4-(OCH ₃) ₂	CH ₃		46	81-83
64	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -3,4-OCH ₂ O-	CH ₃		46	133-134
65	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	CH ₃		46	90-94
66	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	CH ₃		10	120-122
67	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2,3-(CH ₃) ₂	CH ₃		46	80-84

Tabell (forts.)

For- bindelse	R ₁	X	Ar	R ₂	R ₃	Salt	Smp. (°C)
68	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₃ -2,3-Cl ₂	CH ₃		46	98-100
69	-CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		46	115-117
70	-C(CH ₃) ₃	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		46	120-130
71	-OC ₂ H ₅	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		46	132-134
72	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	H		08	132-134
73	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		46	66-70
74	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃		46	122-124

Tabell (forts.)

For- bindelse	R ₁	X	Ar	R ₂	R ₃	Salt	Smp. (°C)
75	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ - 	2.46 2.10	112-116 140-150
76	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ - 	10	138-140
77	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ - 	46	122-124
78	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ - 	46	104-108
79	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ - 	10	120-124
80	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ - 	10	114-118
81	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₄ -3-CF ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ - 	46	88-90

Forklaring til tabellen

Spalte "R₁": cC_3H_5 og cC_5H_9 betegner henholdsvis gruppene cyklopropyl og cyklopentyl.

Spalte "Ar": C_6H_5 , C_6H_4 , C_6H_3 og C_6H_2 betegner henholdsvis ikke-substituert, monosubstituert, disubstituert og trisubstituert fenylgruppe. Formlene for substituentene er angitt samt deres stillinger.

Kolonne "Salt":

- 08 betegner fumaratet
- 1/2 08 betegner hemifumaratet
- 10 betegner hydrokloridet
- 2·10 betegner dihydrokloridet
- 15 betegner metansulfonatet
- 46 betegner oksalatet
- 2·46 betegner dioksalatet

De ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser ble underkastet forskjellige farmakologiske forsøk som viser forbindelsenes terapeutiske virkninger.

Således ble f. eks deres antagonistvirkning overfor effekter av kalsium undersøkt på isolert kaninaorta. Den anvendte forsøksprotokoll er en variant av Godfraind og Kaba (Blockade or reversal of the contraction induced by calcium and adrenaline in depolarized arterial smooth muscle, Br. J. Pharmac., (1969), 36, 549 - 560). Forsøkene ble gjennomført med biter av kanin-brystaorta. Dyrene av typen "Fauves de Bourgogne" med gjennomsnittsvekt 1,5 kg ble avlivet og tappet for blod. Brystaorta tas hurtig ut og anbringes i et bikarbonatholdig Krebs-miljø som tilføres oksygen ($95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$).

Aortabitene med lengde på omtrent 1 cm prepareres og monteres i 20 ml organbeholdere inneholdende den bikarbonatholdige og oksygentilførte Krebs-oppløsning med $\text{pH} = 7,4$ ved 37°C . To metallkroker i U-form med lengde tilsvarende bitene innføres i åpningen av bitene og en av krokene festes til bunnen av beholderen og den annen som er knyttet til en isometrisk

spenningsmåler (Grass FT03) tillater måling ved hjelp av en kontinuerlig forhåndsforsterker (Grass 7P1) av sammentrekninger av aortabitene på en skrivende oscillograf (Grass 79B). Denne metoden frembyr i forhold til preparater i spiralform eller i ringform, fordelen med bedre å overholde den strukturelle integritet av karene og bare registrere de radiale komponenter av sammentrekningene, som representerer det interessante fenomen utfra det funksjonelle (som er regulering av arterietrykket). En initial spenning på 4 g pålegges preparatene.

Fenoksybenzamin (1 μM) og propranolol (1 μM) tilsettes til de forskjellige Krebs-blandinger for å undertrykke sammentrekninger forbundet med aktivering av vaskulære α - β -adrenergiske karreseptorer.

Etter en times stabilisering i Krebs-blandingen endres belastningen pålagt aorta til 2 g hvoretter, etter en venteperiode på 30 minutter, inkuberes preparatene i et titalls minutter i en bikarbonatholdig Krebs-oppløsning uten kalsium i nærvær av EDTA (200 μM) og propranolol (1 μM). Denne oppløsning erstattes deretter av en depolariserende Krebs-blanding (rik på kalium) uten kalsium og inneholdende propranolol (1 μM). Etter 5 minutter tilsettes en enhetskonsentrasjon av 1 mM kalsium til denne oppløsning, og en stabiliseringsperiode på 30 minutter overholdes som gjør at preparatene oppnår en stabil kontraksjon.

Deretter blir kumulative doser av forbindelsene som skal undersøkes tilført med mellomrom på 30 minutter (tid som generelt er nødvendig for oppnåelse av stabil tilstand) inntil total forsvinning av kontraksjonen frembragt av 1 mM kalsium eller også til konsentrasjonen (30 μM) av produkt som undersøkes. Ved slutten av forsøket tilføres en supramaksimal konsentrasjon av papaverin (300 μM) for å bestemme den maksimalt mulige dekontraksjon av hvert preparat.

De absolutte verdier (i gram) av den initiale kontraksjon (etter 1 mM kalsiumklorid) og kontraksjonen etter forskjellige

konsentrasjoner av de vasodilaterende forbindelser oppnås for hvert preparat ved forskjellen med minimal kontraksjon iaktatt 30 minutter etter endelig tilsetning av 300 μM papaverin. Prosentvis nedsettelse av kontraksjonen, i forhold til kontraksjonen frembragt av 1 mM kalsium, beregnes for hver dose av forbindelsen og hvert preparat, og middelveiden $\bar{X} \pm$ midlere standard avvik (E.S.M.) for de enkelte prosentangivelser beregnes. De oppnådde middelveider (avveid ved invers midlere standardavvik (E.S.M.)) analyseres ved hjelp av en matematisk modell av en sigmoid kurve og den molare konsentrasjon som frembringer 50 % dekontraksjon av kalsiumresponsen (CE_{50}) beregnes.

For de ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser er CE_{50} fra 0,2 - 10 μM .

De ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser ble likeledes underkastet et bindingsforsøk med ^3H -nitrendipin på total rottehjernebark.

Man anvender hannrotter Sprague-Dawley med vekt 150 - 200 g. Etter avliving uttas hjernen og hjernebarken dissekeres i en dyrkingsbeholder avkjølt med is. Denne anbringes i 20 volumdelar av en bufferoppløsning av 50 mM trishydroksymetylamino-metan, tilsatt is, hvor pH innstilles til 7,4 ved hjelp av saltsyre (buffer "Tris-HCl"). Vevet homogeniseres ved hjelp av et Polytron Ultra-Turrax apparat i 30 sekunder ved halvparten av maksimal hastighet, og preparatene vaskes 3 ganger med den istilsatte bufferoppløsning og tørkes hver gang ved sentrifugering ved 49.000 xg i 10 minutter. Endelig fremstilles suspensjoner av 100 mg vev i en 1 ml 50 mM Tris-HCl buffer (pH = 7,4 ved 37°C).

Deretter blir like store porsjoner på 100 μl av suspensjonen av membraner vasket med ^3H -nitrendipin (New England Nuclear, spesifikk aktivitet 70,0 Ci/mmol) i et endelig volum på 1 ml Tris-HCl buffer. Etter 30 minutters inkubasjon ved 37°C gjenvinnes membranene ved filtrering på glassfiber Whatman

GF/F, vaskes 3 ganger med 5 ml isblandet Tris-HCl buffer. Mengden radioaktivitet knyttet til vevet og tilbakeholdt på filtrene måles ved scintillasjonsspektometri. Den spesifikke binding av ^3H -nitrendipin defineres som nedsettelse av mengden radioligand tilbakeholdt på filteret, p.g.a. innføring av $1\text{ }\mu\text{M}$ nifedipin under inkubasjonen. Den spesifikke binding representerer 80 - 90 % av den totale mengde av radioaktiviteten gjenvunnet på filteret. Ved hjelp av forskjellige konsentrasjoner av forbindelsene som undersøkes bestemmes grafisk konsentrasjonen CI_{50} som er den konsentrasjon av den undersøkte forbindelse som inhiberer 90 % av den spesifikke binding av ^3H -nitrendipin.

Konsentrasjonene CI_{50} for de ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser er mellom 0,005 og $0,1\text{ }\mu\text{M}$.

Endelig ble de ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser undersøkt med hensyn til deres anti-hypertensive virkning i spontant hypertensivt rotte.

Det systoliske trykk måles ved hjelp av et kateter anbragt i halearterien ved hjelp av metoden til Gerold og Tschirky (Arzneim.-Forsch., 1968, 18, 1285 - 1287), og trykkvariasjonene som funksjon av forløpt tid registreres for hver studert forbindelse og for hver tilført dose. De ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser frembringer en nedsettelse av blodtrykket med 15 - 30 % i løpet av 30 minutter og 20 - 25 % i løpet av 3 timer, ved doser fra 5 - 30 mg/kg tilført intraperitonealt.

Resultatene fra de farmakologiske forsøk viser at de ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser er kalsiumantagonister og kan for dette formål anvendes for behandling av forskjellige lidelser for hvilke denne type midler er indikert.

Således kan de spesielt anvendes innen kardiovaskulær medisin for behandling av lidelser som nødvendiggjør modulatorer av

transmembran og intracellulære bevegelser av kalsium, spesielt hypertensjon, angina og hjertearytmi.

Forbindelsene frembyr videre anti-arterogene virkninger, anti-aggregerende virkninger for blodplater, anti-ischemivirkning for hjertet og hjerne, anti-migrenevirkning, anti-epilepsivirkning, anti-astmavirkning og anti-mavesårvirkning. På det kardiovaskulære område kan forbindelsene anvendes alene eller sammen med andre kjente aktive substanser som diverse midler, β -blokkere, enzyminhibitorer for angiotensinkonversjon og α_1 -reseptorantagoanister.

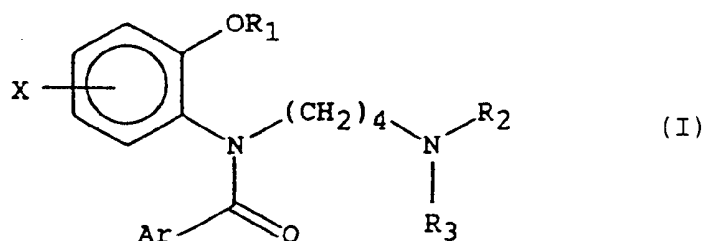
Kombinert med midler for å potensialisere deres virkninger eller nedsette deres giftighet er de også indikert for behandling av cancer eller ved transplantasjoner.

De ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser kan foreligge i alle passende former for oral eller parenteral tilførsel sammen med kjente hjelpestoffer f. eks i form av tabletter, geler, dragéer, kapsler, oppløsninger eller suspensjoner som kan inntas oralt eller injiseres.

Daglig dose kan være fra f.eks. 5 - 200 mg ved oral tilførsel og fra 0,1 - 10 mg ved parenteral tilførsel.

PATENTKRAV

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med generell formel (I).



hvor

X står for et hydrogenatom eller halogenatom eller en tri-fluormetylgruppe, $C_1 - C_4$ alkylgruppe eller $C_1 - C_4$ alkoksygruppe,

R_1 står for en rettkjedet eller forgrenet $C_2 - C_8$ alkylgruppe, $C_3 - C_5$ cykloalkylgruppe eller en cykloalkylmetylgruppe hvor ringdelen er $C_3 - C_5$,

R_2 representerer alene et hydrogenatom eller en $C_1 - C_4$ alkylgruppe,

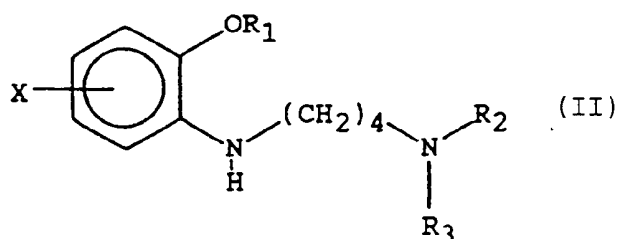
R_3 representerer alene et hydrogenatom eller en $C_1 - C_4$ alkylgruppe, fenylalkylgruppe som eventuelt er substituert eller en pyridinylalkylgruppe, eller også

representerer R_2 og R_3 sammen med det nitrogenatom hvortil de er knyttet en pyrrolidinyl-, piperidinyl-, morfolinyl-, perhydropyrazinyl-, piperazinyl- eller 4-metyl-piperazinyl-ring, og

Ar står for

- enten en fenylgruppe som eventuelt bærer 1 - 3 substituenten valgt blant halogenatomene, og gruppene $C_1 - C_4$ alkyl, $C_1 - C_4$ alkoksy, metylendioksy, trifluormetyl, nitro og cyano, eller - en naftyl-, pyridinyl-, kinolinyl- eller isokinolinylgruppe, og farmasøytisk tålbare salter derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at man enten underkaster et diamin med formel (II)



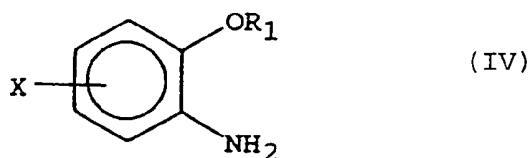
hvor X, R_1 , R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, for en acylering ved hjelp av et syreklorid med formel (III)



hvor Ar har den ovennevnte betydning, eller et benzenamin med formel (IV)

174959

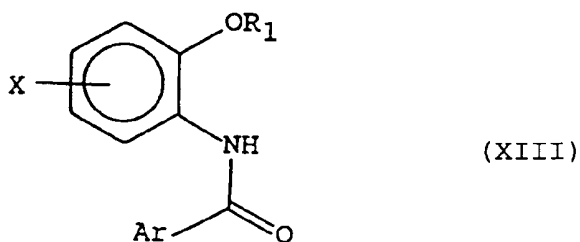
29



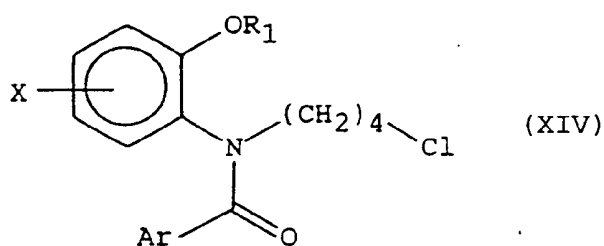
hvor X og R_1 har den ovennevnte betydning, underkastes en acylering ved hjelp av et syreklorid med formel (III)



hvor Ar har den ovennevnte betydning, for oppnåelse av et amid med formel (XIII)



som omsettes med 1-brom-4-klorbutan, hvorefter den dermed oppnådde forbindelse med formel (XIV)



hvor X, R_1 , Ar har den ovennevnte betydning, behandles med et amin med formel (VII)



hvor R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, og om ønsket omdannes den oppnådde forbindelse til et farmasøytisk tålbart salt derav.