



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) NR. 151237  
[C] (45) PATENT MEDDELT  
6. MARS 1985

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 C 103/50, C 07 D 205/04,  
207/16, 211/60

(21) Patentsøknad nr. 801491  
(22) Inngivelsesdag 20.05.80  
(24) Lopedag 20.05.80  
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -  
(86) Internasjonal inngivelsesdag -  
(85) Videreføringsdag -  
(41) Alment tilgjengelig fra 24.11.80  
(44) Utlegningsdag 26.11.84  
(72) Oppfinner GERAIN T JONES,  
Macclesfield, Cheshire,  
England.

(71)(73) Soker/Patenthaver IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES  
LIMITED,  
Imperial Chemical House,  
Millbank, London S.W.1.,  
England.

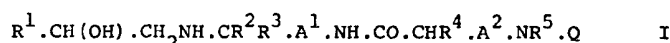
(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,  
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 21.05.79, Storbritannia,  
nr. 7917645

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV  
TERAPEUTISK AKTIVE 1-FENYL-2-AMINO-  
ETANOL-DERIVATER.

(57) Sammendrag

Nye 1-fenyl-2-amino-etan-ol-derivater med antiinflammatoriske  
egenskaper og med den generelle formel



hvor

$R^1$  er 3,4-bis[(3-8C)alkanoyloksyl]fenyl, 3,5-bis[(3-8C)alkanoyl-  
oksy]fenyl, 3-[(3-8C)alkanoyloksyl]metyl-4-[(3-8C)alkanoyloksyl]-  
fenyl, 4-[(3,8C)alkanoyloksyl]fenyl, 2-klorfenyl eller 3,5-diklor-  
4-aminofenyl;

$R^2$  og  $R^3$  er uavhengig av hverandre hydrogen eller (1-4C)alkyl;

$A^1$  er et (1-4C)alkylen-diradikal;

$A^2$  er en direkte binding eller et (1-4C)alkylen-diradikal;

$R^4$  er hydrogen, (1-6C)alkyl, fenyl-(1-4C)alkyl eller halogen-  
fenyl-(1-4C)alkyl; og

$R^5$  er (1-6C)alkyl; eller

$R^4$  og  $R^5$  sammen danner et (2-5C)alkylen-diradikal, og

Q er (3-12C)alkanoyl, [(3-6C)alkoksy]karbonyl, fenylacetyl,  
fenoksyacetyl, benzoyl eller benzyloksykarbonyl, hvis fenyl-  
ringer eventuelt kan bære en substituent valgt fra halogen,  
(1-4C)alkyl-, (1-4C)alkoksy- og trifluormetylradikaler.

Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

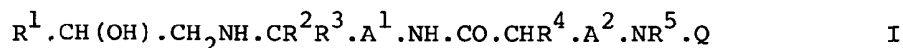
(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Denne oppfinnelse angår fremstilling av 1-fenyl-2-amino-  
 etanol-derivater som er i besittelse av antiinflammatoriske  
 egenskaper når de påføres lokalt på et betent område.

Det er kjent fra vårt tidligere arbeide at visse 1-fenoksy-  
 3-aminopropan-2-ol-derivater som bærer en [(N-acyl)amino-  
 alkanoyl]aminoalkyl-substituent på 3-aminoradikalet, har  
 $\beta$ -adrenerge blokkerende egenskaper (britisk patent 1.540.463).  
 Det er også kjent fra vårt tidligere arbeide at visse estere  
 av dihydroksyfenyletanolamin-derivater har anti-inflammatoriske  
 egenskaper når de påføres lokalt på et betent område, dvs.  
 de har topiske anti-inflammatoriske egenskaper (vest-tysk  
 off.skrift 2.756.001).

Vi har nu funnet at visse nye 1-fenyl-2-aminoetanol-  
 derivater som på 2-amino-radikalet bærer en [(N-acyl)amino-  
 alkanoyl]aminoalkyl-substituent hvor amino-delen i aminoalkanoyl-  
 radikalet er sekundært, overraskende er i besittelse av topiske  
 anti-inflammatoriske egenskaper.

Følgelig fremstilles i henhold til oppfinnelsen et 1-fenyl-  
 2-aminoetanol-derivat med formelen:



hvor

$R^1$  er 3,4-bis[(3-8C)alkanoyloksy]fenyl, 3,5-bis[(3-8C)alkanoyl-  
 oksy]fenyl, 3-[(3-8C)alkanoyloksy]metyl-4-[(3-8C)alkanoyloksy]-  
 fenyl, 4-[(3-8C)alkanoyloksy]fenyl, 2-klorfenyl eller 3,5-diklor-  
 4-aminofenyl;

$R^2$  og  $R^3$  er uavhengig av hverandre hydrogen eller (1-4C)alkyl;

$A^1$  er et (1-4C)alkylen-diradikal;

$A^2$  er en direkte binding eller et (1-4C)alkylen-diradikal;

$R^4$  er hydrogen, (1-6C)alkyl, fenyl-(1-4C)alkyl eller halogen-  
 fenyl-(1-4C)alkyl; og

$R^5$  er (1-6C)alkyl; eller

$R^4$  og  $R^5$  sammen danner et (2-5C)alkylen-diradikal, og

Q er (3-12C)alkanoyl, [(3-6C)alkoksy]karbonyl, fenylacetyl,  
 fenoksyacetyl, benzoyl eller benzyloksykarbonyl, hvis fenyl-  
 ringer eventuelt kan bære en substituent valgt fra halogen,  
 (1-4C)alkyl-, (1-4C)alkoksy- og trifluormetylradikaler;  
 og farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter derav.

Det vil sees at en forbindelse med formel I har minst ett asymmetrisk karbonatom, dvs. karbonatomet som bærer  $R^1$ , og avhengig av substituentenes natur, også ytterligere asymmetriske karbonatomer, og kan således eksistere i racemiske og optisk aktive former. Denne oppfinnelsen angår fremstilling av den (de) racemiske form(er) for forbindelsene med formel I og enhver optisk aktiv form som er i besittelse av antiinflammatorisk virkning, idet det er velkjent hvordan man skal fremstille optisk aktive former ved oppspaltning av den racemiske form, eller ved syntese fra optisk aktive utgangsmaterialer, og hvordan man skal bestemme den topiske antiinflammatoriske aktivitet ved de standard-metoder som er beskrevet nedenfor.

En særlig betydning for et (3-8C)alkanoyloksyradikal som del av  $R^1$ , er f.eks. 2,2-dimetylpropionyloksy (pivaloyloksy), isobutyryloksy, n-butyryloksy, n-pentanoyloksy (valeryloksy) eller 3,3-dimetylbutyryloksy, hvorav 2,2-dimetylpropionyloksy er foretrukket.

Spesielle betydninger for  $R^1$  som er av særlig interesse, er f.eks. 3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl, 3,5-bis(pivaloyloksy)fenyl, 3,4-bis(butyryloksy)fenyl, 3-(isobutyryloksymetyl)-4-(isobutyryloksy)fenyl, 4-(pivaloyloksy)-fenyl, 2-klorfenyl og 3,5-diklor-4-aminofenyl.

En særlig betydning for  $R^2$  eller  $R^3$  når de betyr et (1-4C)alkylradikal, er f.eks. metyl.

En foretrukket betydning for  $R^2$  og  $R^3$  er f.eks. når begge er hydrogen eller metyl, hvorav den sistnevnte er særlig foretrukket.

En særlig betydning for  $A^1$  er f.eks. et metylen- eller etylen-diradikal, hvorav metylen-diradikal er foretrukket.

En særlig betydning for  $A^2$  når den er et (1-4C)alkylenradikal, er f.eks. et metylen- eller etylen-diradikal.

En foretrukket betydning for  $A^2$  er når den er en direkte binding, eller et metylen- eller etylen-diradikal.

En særlig betydning for  $R^4$  når den er (1-6C)alkyl er f.eks. metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl eller sek.butyl; når den er fenyl-(1-4C)alkyl, f.eks. benzyl eller fenyletyl, og når den er halogenfenyl-(1-4C)alkyl, f.eks. klorbenzyl eller (klorfenyl)etyl.

En særlig betydning for  $R^5$  er f.eks. metyl, etyl, propyl eller butyl.

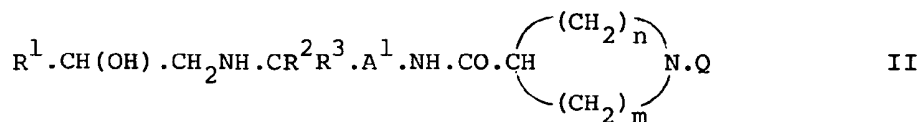
En særlig betydning for  $R^4$  og  $R^5$  når de sammen danner et (2-5C)alkylen-diradikal, er f.eks. et etylen-, trimetylen- eller tetrametylen-diradikal.

En særlig betydning for Q når den er (3-12C)alkanoyl, er f.eks. isobutyryl eller dodekanoyl, og når den er [(3-6C)alkoksy]-karbonyl, f.eks. t-butoksykarbonyl.

Særlige betydninger for fenyrling-substituentene som kan være tilstede som del av Q er f.eks. halogen, fluor, klor eller brom; når de er (1-4C)alkyl, metyl; og når de er (1-4C)alkoksy, metoksy.

Spesielle betydninger for Q som er av særlig interesse, er f.eks. t-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, fenylacetyl, fenoksyacetyl, benzoyl, 4-klorfenylacetyl eller 4-klorbenzoyl.

En særlig gruppe forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen som er av spesiell interesse, omfatter forbindelser med formelen:



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^1$  og Q har hvilke som helst av de ovenfor angitte generelle eller spesielle betydninger, n er 0, 1 eller 2 og m er 2, 3, 4 eller 5, og de farmasøytisk godtagbare syre-addisjonssalter derav.

Grupper av forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen som videre er av særlig interesse, omfattes av de forbindelser med formel II hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^1$  og Q har hvilke som helst av de ovenfor angitte generelle eller spesielle betydninger, og hvor n og m betyr hvilke som helst av de følgende kombinasjoner:

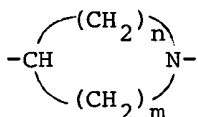
- (i)  $n = 0, m = 2$
- (ii)  $n = 0, m = 3$
- (iii)  $n = 0, m = 4$
- (iv)  $n = 1, m = 2$
- (v)  $n = 1, m = 3$
- (vi)  $n = 2, m = 2,$

og farmasøytisk godtagbare syre-addisjonssalter derav.

151237

4

En særlig betydning for diradikalet med formelen:



III

er f.eks. azetidin-1,2-diyl, pyrrolidin-1,2- eller -1,3-diyl, piperidin-1,2-, -1,3- eller -1,4-diyl, hvorav azetidin-1,2-diyl, pyrrolidin-1,2-diyl eller piperidin-1,2-diyl er særlig foretrukket.

Særlige syreaddisjonssalter av en forbindelse med formel I eller II er f.eks. et salt avledet fra en syre med et farmasøytisk godtagbart anion, f.eks. fra en uorganisk syre, f.eks. saltsyre, bromhydrogensyre, fosforsyre eller svovelsyre, eller fra en organisk syre, f.eks. oksalsyre, vinsyre, melkesyre, sitronsyre, eddiksyre, salicylsyre, benzoesyre,  $\beta$ -naftoesyre, metansulfonsyre, fumsyre eller adipinsyre.

Spesielle forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen er beskrevet i de følgende eksempler, men av disse er følgende forbindelser av særlig interesse:

1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenylacetyl-prolyl)amino]-1,1-dimetyl-etylamo)-etanol;

1-(2-klorfenyl)-2-(2-[(N-benzoyl-piperidin-2-karbonyl)amino]-1,1-dimetyl-etylamo)-etanol;

1-[3,5-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenoksyacetylprolyl)amino]-1,1-dimetyl-etylamo)-etanol;

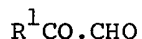
1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenoksyacetyl-N-metyl-glycyl)amino]-1,1-dimetyl-etylamo)-etanol;

1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[N-fenoksyacetyl-N-metyl- $\beta$ -alanyl]amino)-1,1-dimetyl-etylamo)-etanol;

og farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter derav.

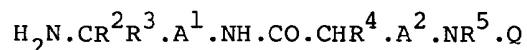
De nye forbindelsene kan fremstilles ved en hvilken som helst kjemisk prosess som er kjent å være nyttig for fremstilling av kjemisk analoge forbindelser, f.eks. ved de fremgangsmåter som er beskrevet i britisk patent 1.540.463 eller i vest-tysk off.skrift 2.756.001. Disse defineres ved de følgende foretrukne fremgangsmåter hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $A^1$ ,  $A^2$  og Q har hvilke som helst av de ovenfor angitte betydninger.

(a) Et glyoksal med formelen:



IV

eller et hydrat derav, omsettes med en aminosambindelse med formelen:

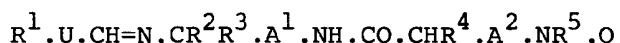


V

under reduserende betingelser.

Særlig egnede reduserende betingelser frembringes f.eks. ved anvendelse av et alkalimetallborhydrid eller cyanoborhydrid, f.eks. natriumborhydrid eller cyanoborhydrid, hensiktsmessig i et inert oppløsningsmiddel eller fortynningsmiddel, f.eks. acetonitril, metanol, etanol eller 2-propanol ved en temperatur i området fra f.eks.  $-20$  til  $30^{\circ}C$ . Når natriumcyanoborhydrid anvendes, hvilket er foretrukket, utføres omsetningen fortrinnsvis ved eller nær pH 4, f.eks. i nærvær av eddiksyre. Andre standard reduserende betingelser kan også være egnet, forutsatt at de er forlikelige med substituentene på utgangsmaterialet.

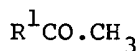
Det vil forstås at omsetninger av den ovenstående generelle type er kjent som reduktiv alkylering, og foregår i det minste delvis over et mellomprodukt med formelen:



VI

hvor U er et hydroksymetylen-diradikal, og/eller over et mellomprodukt med formel VI hvor U er et karbonyl-diradikal. Et slikt mellomprodukt med formel VI hvor U er et hydroksymetylen- eller et karbonyl-diradikal (eller en blanding av disse) kan fremstilles og derefter reduseres i to adskilte trinn i fremgangsmåte (a) om ønsket.

Glyoksalene med formel IV kan f.eks. erholdes ved seleniumdioksyd-oksydasjon av et acetofenon med formelen:



VII

i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. vandig dioksan, ved en temperatur f.eks. i området  $50-150^{\circ}C$ , eventuelt fulgt av hydrat-dannelse.

Alternativt kan glyoksalene med formel IV hensiktsmessig oppnås ved dimetylsulfoksyd-oksydasjon av det egnede fenacyl-bromid erholdt ved bromering av det tilsvarende acetofenon med formel VII, f.eks. som illustrert i de nedenstående eksempler.

Amino-forbindelsene med formel V kan erholdes ved omsetning av en syre med formelen:



med et diamin med formelen:



Syren med formel VIII omdannes fortrinnsvis først til et reaktivt derivat, så som et blandet anhydrid derav med et (1-4C)alkyl-hydrogenkarbonat. Dette kan oppnås ved omsetning av syren med formel VIII med [(1-4C)-alkoksy]karbonylchlorid i nærvær av en tertiær base så som N-metylmorfolin. Denne fremgangsmåten er illustrert i de nedenstående eksempler, og fører til at amino-forbindelsene med formel V kan fremstilles ved en temperatur ved eller under romtemperatur hvilket resulterer i minst mulig racemisering når en optisk aktiv syre med formel VIII anvendes ( $\text{R}^4$  er forskjellig fra hydrogen).

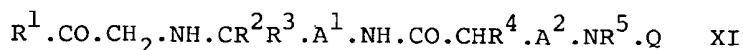
Syrene med formel VIII kan selv erholdes ved acylering av den passende aminosyren med formelen:



med et acyleringsmiddel strukturelt avledet fra en syre med formelen  $\text{Q.OH}$ , f.eks. kloridet eller bromidet av en slik syre, under anvendelse av vanlige milde reaksjonsbetingelser noe som minimaliserer racemisering av optisk aktive aminosyrer med formel X, f.eks. som illustrert i de følgende eksempler.

Aminosyrene med formel X og diaminene med formel IX kan erholdes ved standard metoder som er velkjente innen organisk kjemi.

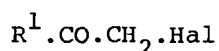
(b) En forbindelse med formelen:



reduseres.

Reduksjonen kan utføres ved anvendelse av et hvilket som helst vanlig kjent middel for reduksjon av aromatiske ketoner, forutsatt at det er forlikelig med de andre substituentene på utgangsmaterialet med formel XI. Således kan reduksjonen utføres med alkalimetallborhydrid, f.eks. natriumborhydrid eller cyanoborhydrid i et passende fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel, f.eks. metanol, etanol eller 2-propanol. [Disse betingelsene er særlig egnet når  $R^1$  er 2-klorfenyl eller 3,5-diklor-4-aminofenyl]. Reduksjonen kan også utføres ved hjelp av katalytisk hydrogenering, f.eks. med hydrogen i nærvær av en palladium-, platina- eller nikkel-katalysator, fortrinnsvis under et hydrogentrykk på f.eks. opptil 5 bar, i et fortynnings- eller oppløsningsmiddel, f.eks. etanol eller eddiksyre. [Disse betingelsene er særlig egnet når  $R^1$  er forskjellig fra 2-klorfenyl eller 3,5-diklor-4-aminofenyl]. I hvert tilfelle utføres reduksjonen vanligvis ved en temperatur på f.eks.  $-20^{\circ}\text{C}$  til  $50^{\circ}\text{C}$ , og hensiktsmessig ved eller nær vanlig romtemperatur, f.eks. ved 15 til  $30^{\circ}\text{C}$ .

Utgangsmaterialet med formel XI kan erholdes ved omsetning av et fenacyl-halogenid med formelen:



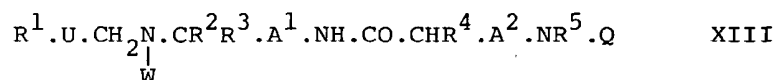
XII

hvor Hal er klor eller brom, med en amino-forbindelse med formel V.

Denne omsetningen utføres hensiktsmessig ved eller nær vanlig romtemperatur, f.eks. ved 15 til  $30^{\circ}\text{C}$ , i et fortynnings- eller oppløsningsmiddel, f.eks. etanol, dioksan, kloroform eller acetonitril. Den kan også utføres i nærvær av et syrebindende middel, f.eks. pyridin, trietylamin eller et alkalimetallkarbonat eller-bikarbonat, eller et overskudd av amino-forbindelsen med formel V.

Fenacyl-halogenidet med formel XII kan erholdes ved vanlige metoder innen organisk kjemi.

(c) En forbindelse med formelen:



hvor U er et karbonyl- eller hydroksymetylen-diradikal og W er benzyl eller substituert benzyl, hydrogenolyses.

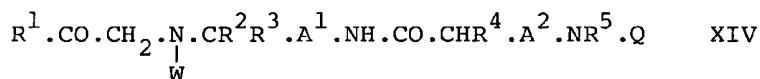
Denne fremgangsmåten kan ikke anvendes for fremstilling av forbindelser med formel I hvor Q er et benzyloksykarbonylradikal.

En særlig betydning for W når den er substituert benzyl, er f.eks. 4-metylbenzyl.

Hydrogenolysen må nødvendigvis utføres under betingelser som ikke påvirker substituentene tilstede på  $R^1$ , og utføres derfor fortrinnsvis ved katalytisk hydrogenering, f.eks. med hydrogen i nærvær av en palladium-, platina- eller nikkelkatalysator i et egnet fortynnings- eller oppløsningsmiddel, f.eks. 2-propanol, etanol eller vann, eller en blanding av disse, hensiktsmessig ved en temperatur i området f.eks. 15-30°C, og eventuelt under et trykk på opptil 5 bar.

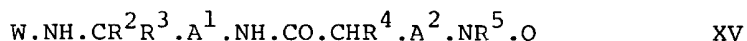
Det vil forstås at når U er et karbonyl-diradikal i utgangsmaterialet med formel XIII er det nødvendig å utføre hydrogenolysen under høyere hydrogentrykk enn atmosfærisk, slik at samtidig reduksjon av karbonyl-diradikalet også finner sted.

Utgangsmaterialene med formel XIII hvor U er et hydroksymetylen-diradikal kan f.eks. erholdes ved natriumborhydridreduksjon av det tilsvarende keton med formelen:



hvor W har de ovenfor angitte betydninger, under anvendelse av lignende oppløsningsmidler og temperaturer som angitt under fremgangsmåte (a) tidligere. Slike utgangsmaterialer fremstilles og anvendes hensiktsmessig in situ ved fremgangsmåte (c).

Ketonene med formel XIV (som også er utgangsmaterialer med formel XIII hvor U er et karbonyl-diradikal) kan selv fremstilles ved omsetning av det passende fenacylhalogenid med formel XII med en amino-forbindelse med formelen:



hvor W har den ovenfor angitte betydning, under anvendelse av analoge reaksjonsbetingelser til de som er beskrevet i forbindelse med fremgangsmåte (b) for fremstilling av utgangsmaterialet med formel XI.

Amino-forbindelsene med formel XV kan hensiktsmessig erholdes ved reduktiv alkylering av den passende amino-forbindelsen

med formel V under anvendelse av det passende benzaldehyd og et reduksjonsmiddel, så som natriumcyanoborhydrid, og under anvendelse av tilsvarende betingelser som de som er angitt ovenfor for fremgangsmåte (a).

Fremgangsmåte (c) er særlig nyttig for fremstilling av de forbindelser med formel I hvor  $R^1$  er forskjellig fra 2-klorfenyl eller 3,5-diklor-4-aminofenyl, og  $R^2$  og  $R^3$  begge er hydrogen. Den utføres fortrinnsvis under anvendelse av utgangsmaterialer med formel XIII hvor U er et hydroksymetylen-diradikal.

En forbindelse med formel I i fri baseform kan omdannes til det farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssaltet ved omsetning med en egnet syre, som angitt ovenfor, under anvendelse av vanlige metoder som unngår hydrolyse av noen av ester-gruppene. Alternativt, hvis man ønsker et hydrogenklorid- eller -bromid-salt, kan dette hensiktsmessig oppnås ved å fremstille en støkiometrisk mengde av hydrogenhalogenidet in situ ved katalytisk hydrogenering av det passende benzyhalogenid, fortrinnsvis i et inert oppløsningsmiddel eller fortynningsmiddel, f.eks. etanol, og ved eller nær romtemperatur.

Forbindelsene med formel I kan hensiktsmessig anvendes som sine farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter.

Optisk aktive former av forbindelsen med formel I kan oppnås ved konvensjonell oppspaltning av den tilsvarende racemiske form av forbindelsen med formel I. Således kan en racemisk form av en forbindelse med formel I omsettes med en optisk aktiv syre, etterfulgt av fraksjonert krystallisasjon av den således erholdte diastereoisomere blanding av salter fra et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. etanol, hvorefter den optisk aktive form av en forbindelse med formel I kan frigjøres ved behandling under betingelser som unngår tap av eventuelle sensitive funksjonelle grupper (så som estere), f.eks. ved anvendelse av anionebytter-kromatografi. En særlig egnet optisk aktiv syre er f.eks. (+)- eller (-)-O,O-di-p-toluoyl-vinsyre eller (-)-2,3:4,5-di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsyre.

Videre kan forbindelsene med formel I som har i det minste noen av de asymmetrisk substituerte karbonatomene med en spesifikk optisk konfigurasjon, erholdes ved innføring av et optisk aktivt utgangsmateriale, så som optisk aktive  $\alpha$ -aminosyrer, i den ovenstående syntesen.

Som angitt ovenfor er forbindelsene med formel I i besittelse av anti-inflammatorisk virkning når de påføres lokalt på et betent område, og de er derfor særlig nyttige for behandling av betennelsessykdommer eller betennelsestilstander på huden til varmblodige dyr.

De antiinflammatoriske egenskaper hos en forbindelse med formel I kan påvises ved en standardprøve som omfatter hemning av krotonolje-frembragt betennelse på et museøre. Aktiviteten av den enkelte forbindelse med formel I ved denne prøve er avhengig av dens spesielle kjemiske struktur, men normalt frembringer forbindelsene med formel I en betydelig hemning av betennelsen ved en lokalt påført dose på 0,30 mg pr. øre eller meget mindre.

En annen standardprøve hvorved de antiinflammatoriske egenskapene til en forbindelse med formel I kan demonstreres, omfatter hemning av okazolon-fremkalt kontaktfølsomhet på et museøre. Generelt frembringer forbindelsene med formel I betydelig hemning av betennelsen ved dette forsøket ved en lokalt påført dose på 2,5 mg pr. øre, eller meget mindre.

Ingen åpenbare toksiske virkninger ble påvist ved de aktive doser av forbindelsene med formel I, ved noen av de ovenfor angitte forsøk.

Generelt kan forbindelsene med formel I anvendes ved behandling av betennelsessykdommer eller betennelsestilstander på huden analogt med kjente lokalt aktive antiinflammatoriske midler, f.eks. lokalt aktive steroider.

Når de skal anvendes for lokal behandling av et betent område på huden til et varmblodig dyr, f.eks. et menneske, kan forbindelsene med formel I administreres lokalt i en dose i området 10 µg til 10 mg/cm<sup>2</sup>, eller en ekvivalent dose av et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav, og om nødvendig kan administreringen av en dose i dette størrelsesområdet gjentas med intervaller på f.eks. 4-12 timer. Det skal imidlertid forstås at den totale daglige mengde av forbindelsen med formel I som skal administreres vil avhenge av utstrekningen og graden av betennelsen som skal behandles.

Forbindelsene med formel I kan administreres i form av farmasøytiske preparater som omfatter en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav sammen med et farmasøytisk godtagbart bæremiddel i en form som er

egnet for lokal administrering, f.eks. i form av en salve, gel, vandig eller oljeaktig oppløsning eller suspensjon, emulsjon eller aerosol. Et farmasøytisk preparat kan inneholde fra 0,1 til 5% vekt/vekt av en forbindelse med formel I, eller en ekvivalent mengde av et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav, i det følgende betegnet som den aktive bestanddel.

De farmasøytiske preparatene kan fremstilles ved i og for seg kjente metoder under anvendelse av vanlige farmasøytisk godtagbare bæremidler.

En egnet salve kan således fremstilles ved dispergering av en aktiv bestanddel som angitt ovenfor, i et egnet organisk fortynningsmiddel, f.eks. myk paraffin, eventuelt i nærvær av et emulgerings- og/eller fortykningsmiddel, f.eks. sorbitan-monostearat.

Et egnet gelpreparat kan fremstilles ved å sette et gelatineringsmiddel, f.eks. karboksy-polymetylen, til en oppløsning av den aktive bestanddel i et egnet organisk oppløsningsmiddel, f.eks. isopropylalkohol.

Et egnet emulsjonspreparat, f.eks. en krem eller en væske, kan fremstilles ved å blande den aktive bestanddel med et egnet vanlig emulgeringssystem og vann.

De farmasøytiske preparatene kan også hensiktsmessig inneholde ett eller flere andre vanlige eksipienser, f.eks. et solubiliseringsmiddel så som polyetylenglykol, propylenglykol, dietylenglykol, monometyl- eller monoetyl-eter, eller benzylalkohol, og/eller en gjennomtrengningsforsterker så som dimetyl-sulfosyd, N-metyl-pyrrolidin-2-on eller pyrrolidin-2-on, og/eller vanlige stabiliseringsmidler og antioksydasjonsmidler, for å frembringe et stabilt preparat for lokal administrering som kan resultere i en betydelig absorpsjon av den aktive bestanddel på huden.

Det farmasøytiske preparatet kan i tillegg til den aktive bestanddelen også inneholde minst ett kjent farmasøytisk middel valgt fra: kortikosteroider, f.eks. flucinolon-acetonid, prednisolon, flumetason-pivalat, betametason-valerat, hydrokortison eller deksametason; fosfodiesterase-inhibitorer, f.eks. teofyllin eller kaffein, antibakterielle midler, f.eks. oksytetracyklin, gentamicin, neomycin, gramicidin, klorheksidin eller cetyltrimetylammoniumbromid; anti-fungale midler, f.eks.

griseofulvin eller nystatin; antihistaminer, f.eks. difenhydramin eller klorfenamin; lokalbedøvelsesmidler, f.eks. amylokain, benzokain eller procain og bløtgjøringsmidler, f.eks. kalomin.

I tillegg kan preparatene også inneholde vanlige eksipienser, så som farvestoffer, chelateringsmidler, dispergeringsmidler eller konserveringsmidler om ønsket.

Oppfinnelsen illustreres av de følgende eksempler hvor:

- (i) hvis ikke annet er angitt, alle fremgangsmåtene ble utført ved romtemperatur (i området 18-26°C) og ved atmosfærisk trykk;
- (ii) alle inndampningene ble utført ved rotasjons-inndampning under redusert trykk;
- (iii) kjernemagnetiske resonansdata (NMR) når slike er angitt, er gitt i form av kjemiske skiftninger ( $\delta$ -verdier) for karakteristiske protoner, i forhold til tetrametylsilan (TMS) som standard, bestemt i  $d_6$  DMSO som oppløsningsmiddel (hvis ikke annet er angitt) og ved 100 MHz;
- (iv) forbindelsene med formel I hadde generelt tilfredsstillende mikroanalyser, men i tvilstilfeller er karakteristiske NMR-spektraldata angitt;
- (v) de angitte smeltepunkter er de som virkelig ble oppnådd; de er ment som en rettesnor ved gjentakelse av eksemplet og er ikke nødvendigvis absoluttverdiene for fullt krystalline forbindelser; og
- (vi) utbytterne, når disse er angitt, er ment som en illustrasjon og skal ikke tolkes som det maksimalt oppnåelige.

#### Eksempler 1-4

En oppløsning av 3,4-bis(pivaloyloksy)fenylglyoksal (1,67 g) og N<sup>1</sup>-(2-amino-2-metylpropyl)-N<sup>2</sup>-fenylacetyl-prolinamid (1,51 g) i eddiksyre (4 ml) og acetonitril (20 ml) ble omrørt i 10 minutter og ble derefter behandlet med natriumcyanoborhydrid (0,63 g), og denne blandingen ble omrørt i 3,5 timer. Vann (20 ml) ble derefter tilsatt, og denne blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 75 ml). De samlede ekstraktene ble vasket med mettet natriumklorid-oppløsning, tørret (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet. Residuet (3,48 g) ble rensert ved kromatografi på silikaqel (80 g, partikkelstørrelse 0,04-0,63 mm) under anvendelse av en blanding inneholdende 1 volumdel metanol og 49 volumdeler kloroform som

elueringsmiddel. Fraksjonene som inneholdt den mest basiske forbindelsen ble oppsamlet og inndampet. Residuet ble oppløst i kloroform (10 ml), og oppløsningen ble surgjort med eterisk hydrogenbromid. Oppløsningsmidlet ble inndampet og eventuelt overskudd av hydrogenbromid ble fjernet ved gjentatt oppløsning i kloroform fulgt av inndampning. Man fikk således 1-[3,4-bis-(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenylacetyl-prolyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)etanol-hydrobromid (eksempel 1) som et skum (0,35 g),

mikroanalyse for  $C_{35}H_{49}N_3O_7 \cdot HBr$  krever N 6,0%, funnet N 6,0%.  
 NMR  $\delta$ : 8,8-7,9 (3H, bred,  $NHCO + NH_2^+$ ), 7,5-7,0 (8H, kompleks, aromatisk H); 5,04 (1H, bred,  $CHOH$ ), 3,7-2,7 (6H, kompleks,  $CH_2N$ ), 3,75 (singlett,  $PhCH_2$ ), 2,2-1,8 (4H, kompleks,  $-CH_2-CH_2-$ ), 1,27 (24H, singlett,  $CH_3$ ).

Under anvendelse av en analog fremgangsmåte, men ved å gå ut fra det passende glyoksal med formel IV og amino-forbindelsen med formel V, ble de følgende forbindelser med formel I oppnådd:

(Eksempel 2):

1-[3,4-bis-(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenoksyacetyl-prolyl)-amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)etanol-hydrobromid, som et skum (20% utbytte), sm.p.  $\sim 116^\circ C$ ,

mikroanalyse,

beregnet for  $C_{35}H_{49}N_3O_8 \cdot HBr \cdot 3H_2O$ : C 54,3, H 7,1, N 5,4%,  
 funnet: C 54,0, H 6,7, N 5,5%;

(Eksempel 3):

1-(3-isobutyryloksymetylen-4-isobutyryloksyfenyl)-2-(2-[(N-fenyl-acetyl-prolyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)etanol-hydrobromid, som et skum (12% utbytte):

NMR ( $\delta$ ): 8,6-8,0 (4H, bred,  $NHCO + NH_2^+$ ); 7,6-6,6 (8H, kompleks, aromatisk H), 4,95 + 4,90 (3H, singlett,  $i-Pr.CO_2CH_2$ ; bred,  $CHOH$ ); 4,4-2,6 [kompleks,  $H_2O + CH_2N + (CH_3)_2CH + =N-CH-CO$ ]; 3,65 (singlett,  $PhCH_2CO$ ), 2,0-1,8 (4H, kompleks,  $=NCH_2CH_2CH_2$ ); 1,1 [18H, kvartett,  $(CH_3)_2CH + C(CH_3)_2$ ];

(Eksempel 4):

1-(3,5-diklor-4-aminofenyl)-2-(2-[(N-fenoksyacetyl-prolyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et fast stoff (11% utbytte), sm.p.  $123-128^\circ C$ ,

151237

14

NMR ( $\delta$ ): 9,0-8,0 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,5-6,7 (7H, kompleks, aromatisk H), 6,1 (bred,  $\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ), 4,8-4,5 (3H, singlett,  $\text{PhOCH}_2\text{CO}$ , multiplett,  $\text{CHOH}$ ), 4,3 (1H, kompleks,  $=\text{N-CH-CO}$ ), 3,8-2,8 (6H, kompleks,  $\text{NCH}_2$ ), 2,2-1,6 (4H, kompleks,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), og 1,22 (6H, singlett,  $\text{CH}_3$ ).

De nødvendige utgangsmaterialene med formel V ble erholdt som følger:

En oppløsning av L-prolin (23 g, 0,2 mol) i 2N natriumhydroksyd (120 ml) ble avkjølt ved 0-5°C og behandlet annenhver gang med tilsammen 10 like porsjoner av fenylacetylchlorid (34,0 g, 0,22 mol) og 2N natriumhydroksyd (120 ml) med kraftig mellomliggende rysting og isavkjøling. Blandingen ble holdt ved en alkalisk pH ved tilsetning av den mengde ekstra 2N natriumhydroksyd som var nødvendig. Etter at tilsetningen av reaksjonskomponentene var fullstendig, ble blandingen rystet i 15 minutter for å gi en klar oppløsning som ble surgjort til pH  $\sim$ 2 under isavkjøling ved dråpevis tilsetning av konsentrert saltsyre. Den sure oppløsningen ble avkjølt for å gi N-fenylacetyl-prolin som et fast stoff (46,4 g) (sm.p. 135-6°C etter omkrystallisering fra metanol).

N-fenoksyacetyl-prolin ble erholdt på tilsvarende måte som et fast stoff, sm.p. 109-11°C.

En blanding av N-fenylacetyl-prolin (17,4 g), N-metylmorfolin (7,85 ml) og kloroform av analyse-kvalitet (60 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 5 minutter. Etter avkjøling til -23°C ble isobutylklorformiat (9,23 ml) tilsatt raskt i løpet av 1 minutt. En eksoterm reaksjon fant sted, og temperaturen steg til -15°C. Etter omrøring i ytterligere 1 minutt ble 1,2-diamino-2-metylpropan (7,86 ml) tilsatt raskt, og temperaturen fikk stige til romtemperatur under omrøring i 2 timer. Blandingen ble derefter hellet i vann (50 ml) og det organiske lag separert og kastet. Det vandige lag ble gjort basisk (fast kaliumkarbonat) og ekstrahert med kloroform (4 x 100 ml). Kloroformekstraktene ble tørret ( $\text{MgSO}_4$ ) og inndampet under høy-vakuum for å gi  $\text{N}^1$ -(2-amino-2-metylpropyl)- $\text{N}^2$ -fenylacetylprolinamid som en olje (15,5 g),  
 NMR ( $\delta$ ) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,7-6,7 (6H, kompleks, aromatisk H +  $\text{NHCO}$ ), 4,5 (1H, kompleks,  $=\text{N-CH-CO}$ ), 3,8-2,7 (6H, kompleks  $\text{CH}_2\text{N} + \text{PhCH}_2$ ), 3,65 (singlett,  $\text{PhCH}_2$ ); 2,4-1,6 (6H, kompleks,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} + \text{NH}_2$ ), og 1,0 [6H, singlett,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ].

Under anvendelse av en tilsvarende fremgangsmåte, men ved å anvende N-fenoksyacetyl-prolin som utgangsmateriale, fikk man N<sup>1</sup>-(2-amino-2-metylpropyl)-N<sup>2</sup>-fenoksyacetyl-prolinamid som en olje,

NMR ( $\delta$ ): 7,7-6,7 (6H, kompleks, NHCO + aromatisk H), 4,6 (3H, kompleks, PhOCH<sub>2</sub>CO + =N-CH-CO), 3,8-2,7 (4H, kompleks, CH<sub>2</sub>N), 2,5-1,5 (6H, kompleks, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> + NH<sub>2</sub>), 1,0 [6H, singlett, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

Glyksal-utgangsmaterialet med formel IV ble erholdt som følger:

(1) 3,4-bis(pivaloyloksy)fenylglyksal:

En suspensjon av 3,4-dihydroksy-acetofenon (13,1 g, 0,08 mol) i kloroform (320 ml) ble avkjølt i et isbad til 0,5°C. En oppløsning av pivaloylklorid (19,2 ml, 0,16 mol) i kloroform (80 ml) og en oppløsning av trietylamin (22,2 ml, 0,16 mol) i kloroform (80 ml) ble satt dråpevis samtidig til den omrørte suspensjonen i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0-5°C i ytterligere 1 time og ble derefter hellet i en blanding av 2N saltsyre (100 ml) og is (200 g). Blandingen ble ekstrahert med kloroform (3 x 150 ml) og ekstraktene ble vasket suksessivt med vann (100 ml), 10% vekt/volum natriumkarbonat-oppløsning (100 ml), vann (100 ml) og saltoppløsning (100 ml). Etter tørring (MgSO<sub>4</sub>) ble de samlede ekstraktene inndampet for å gi rått 3,4-bis-(pivaloyloksy)acetofenon som en olje (23,1 g) som ble anvendt uten rensning.

En oppløsning av brom (3,15 ml, 0,061 mol) i kloroform (50 ml) ble satt dråpevis ved romtemperatur til en omrørt oppløsning av 3,4-bis(pivaloyloksy)-acetofenon (19,5 g, 0,061 mol) og t-butylacetat (8,2 ml, 0,06 mol) i kloroform (150 ml) inneholdende en katalytisk mengde vannfritt aluminiumklorid (0,2 g). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time etter at tilsetningen var fullstendig, kromatografisk silikagel (75 g) ble derefter tilsatt og blandingen ble inndampet i vakuum. Det gjenværende faste stoff ble satt til toppen av en kolonne av tørr kromatografi-silikagel (1 kg, på forhånd deaktivert ved tilsetning av 10% vekt/vekt vann og derefter ekvilibrert med 10% volum/vekt av en 5% volum/volum oppløsning av etylacetat i tolueen). Kolonnen ble utviklet ved eluering med en 5% volum/volum oppløsning (1100 ml) av etylacetat i tolueen. Kolonnen ble derefter eluert

med etylacetat (2 x 500 ml) og de oppsamlede fraksjonene ble undersøkt ved tynnskiktkromatografi (på silikaplater fremkalt i en 50% volum/volum blanding av etylacetat og toluen). De senere fraksjonene ble samlet og inndampet for å gi 2-brom-3,4-bis(pivaloyloksy)-acetofenon som en olje (14,2 g) som raskt krystalliserte for å gi et fast stoff med sm.p. 64-66°C.

En oppløsning av 2-brom-3,4-bis(pivaloyloksy)-acetofenon (2 g) i dimetylsulfoksyd (10 ml) fikk stå 18 timer ved romtemperatur, og ble derefter hellet i is-vann og ekstrahert med eter (3 x 50 ml).

Eterekstraktene ble vasket med vann (50 ml) og saltoppløsning (50 ml), tørret ( $\text{MgSO}_4$ ) og inndampet for å gi 3,4-bis(pivaloyloksy)fenylglyoksal som en olje (1,8 g);  
 IR  $\nu_{\text{maks}}$ : 1760  $\text{cm}^{-1}$  (ester  $\text{>C=O}$ ), 1690  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{-CO}\cdot\text{CHO}$ );  
 $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,2-7,1 (kompleks, aromatisk -H), 1-35 (18H, singlett  $\text{-C}\cdot\text{CH}_3$ ).

(2) 3-isobutyryloksymetyl-4-isobutyryloksyfenylglyoksal:

Denne forbindelsen ble fremstilt som en olje med tilfredsstillende infrarødt (IR) absorpsjonsspektrum ved oksydasjon av det tilsvarende  $\alpha$ -bromacetofenon med dimetylsulfoksyd.  $\alpha$ -bromacetofenonet ble erholdt som følger:

Natriumhydrid (2,0 g) ble satt porsjonsvis til omrørt isosmørsyre (150 ml) i løpet av 15 minutter. 3-acetoksymetyl-4-acetoksy-acetofenon (40 g) ble derefter tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til 160°C og holdt ved denne temperatur under omrøring i 15 timer. Blandingens ble derefter konsentrert ved destillasjon under redusert trykk mens temperaturen ble holdt på 160°C. Det gummiaktige residuum ble avkjølt og oppløst i eter (500 ml). Denne oppløsningen ble vasket med 10% vekt/volum natriumkarbonat-oppløsning (3 x 250 ml), vann (2 x 500 ml) og mettet saltoppløsning (250 ml). Den organiske fasen ble tørret ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrert og inndampet for å gi en brun olje. Denne ble destillert under høy-vakuum for å gi 3-isobutyryloksymetyl-4-isobutyryloksy-acetofenon som en farveløs, viskøs væske,  
 NMR ( $\delta$ ) ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,2-7,1 (3H, 1,2,4-aromatisk H mønster), 5,1 (2H, singlett  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 2,55 + 2,67 (5H, singlett,  $\text{COCH}_3$  + dublett,  $\text{CHCO}_2$ ), 1,21 + 1,15 (12H, 2 dubletter (J 8,3 c/s),  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ).

En oppløsning av 3-isobutyryloksymetyl-4-isobutyryloksy-

acetofenon (8,8 g) i dimetylsulfoksyd (35 ml) fikk stå ved romtemperatur i 2 dager og ble derefter hellet i et overskudd av is-vann. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 100 ml). Ekstraktene ble vasket suksessivt med mettet natriumbikarbonat-oppløsning (50 ml), vann (3 x 50 ml) og mettet natriumklorid-oppløsning (50 ml), og ble derefter inndampet for å gi 3-iso-butyryloksymetyl-4-isobutyryloksy- $\alpha$ -brom-acetofenon som en olje med tilfredsstillende IR-spektrum og ren ved tynnskiktkromatografi (TLC) [ $\text{SiO}_2$ : 50% volum/volum EtOAc/bensin (k.p. 60-80°C)].

(3) 4-amino-3,5-diklorfenylglyksal:

Denne forbindelsen ble erholdt som et fast hydrat, sm.p. 95-98°C i 58% utbytte ved oksydasjon av 4-amino-3,5-diklor-acetofenon (12,0 g) med seleniumdioksyd (10,0 g) i en blanding av dioksan (60 ml) og vann (2 ml) ved 95°C i 4 timer, fulgt av inndampning av den filtrerte blandingen.

Eksempler 5-28

Ved å anvende en fremgangsmåte analog med den som er beskrevet i eksempel 1, men ved å gå ut fra det passende glyksal med formel IV og amino-forbindelsen med formel V, får man de følgende forbindelser med formel I:

(Eksempel 5):

1-[3,5-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenylacetyl-prolyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et fast stoff (13% utbytte), sm.p. 150-156°C (spaltning),  
NMR ( $\delta$ ): 8,7-8,0 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,4-6,6 (8H, kompleks, aromatisk H), 4,9 [1H, dublett ( $J = 8$  c/s),  $\text{CHOH}$ ], 4,3 (multiplett,  $\text{>N-CH-CO}$ ), 4,0-2,7 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$ ), 2,2-1,7 (4H, kompleks,  $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,3 (24H, kompleks,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 6):

1-(2-klorfenyl)-2-(2-[(N-benzoylpiperidin-2-karbonyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et skum (25% utbytte), sm.p.  $\sim 102^\circ\text{C}$ ,  
NMR ( $\delta$ ): 9,3-8,6 (3H, kompleks,  $\text{OH} + \text{NH}_2^+$ ), 8,2 (triplett,  $\text{NHCO}$ ), 8,0-7,2 (9H, kompleks, aromatisk H), 5,34 [1H, dublett ( $J = 9$  c/s),  $\text{CHOH}$ ], 4,2 (1H, kompleks,  $\text{>N-CH-CO}$ ), 3,7-2,7 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1,8-1,0 + 1,3 (12H, kompleks + singlett,  $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 7):

1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-benzoylpropyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et fast stoff (8% utbytte), sm.p. 175-179°C,  
 NMR ( $\delta$ ): 9,2-7,8 (4H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+ + \text{OH}$ ), 7,8-6,8 (8H, kompleks, aromatisk H), 5,24 [2H, dublett ( $J = 8$  c/s),  $\text{CHOH}$ ], 4,68 (1H, kompleks,  $>\text{N-CH-CO}$ ), 4,0-2,7 (6H, kompleks,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,7-1,7 (4H, kompleks,  $>\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,5 + 1,36 (24H, dublett + singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 8):

1-(2-klorfenyl)-2-(2-[(N-benzoyl-propyl)-amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)etanol-hydrobromid som et skum (30% utbytte), sm.p.  $\sim 89^\circ\text{C}$ ,  
 NMR ( $\delta$ ): 9,2-8,2 (4H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+ + \text{OH}$ ), 7,8-7,1 (9H, kompleks, aromatisk H), 5,35 [1H, dublett ( $J = 8$  c/s),  $\text{CHOH}$ ], 4,48 (1H, kompleks,  $>\text{N-CH-CO}$ ), 3,8-2,8 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,4-1,7 (4H, kompleks,  $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,3 (6H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 9):

1-(2-klorfenyl)-2-(2-[(N-fenylacetyl-propyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et skum (44% utbytte), sm.p.  $\sim 78^\circ\text{C}$ ,  
 NMR ( $\delta$ ): 9,2-8,1 (4H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+ + \text{OH}$ ), 7,8-7,1 (9H, kompleks, aromatisk H), 5,3 [1H, dublett ( $J = 8$  c/s),  $\text{CHOH}$ ], 4,3 (1H, kompleks  $>\text{N-CH-CO}$ ), 3,8-2,8 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,68 (singlett,  $\text{PhCH}_2\text{CO}$ ), 2,2-1,6 (4H, kompleks,  $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,27 (6H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 10):

1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-benzoyl-N-metyl-glycyl)-amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et skum (10% utbytte), sm.p. 219-220°C,  
 NMR ( $\delta$ ): 9,0-8,0 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,6-7,1 (8H, kompleks, aromatisk H), 6,2 (1H, bred,  $\text{CHOH}$ ), 4,93 (1H, bred,  $\text{CHOH}$ ), 4,2 + 3,95 (2H, to singletter,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3,7-2,7 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$ ), 2,95 (3H, singlett,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1,3 (24H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 11):

1-(2-klorfenyl)-2-(2-[(N-benzoyl-N-metyl-glycyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)etanol-hydrobromid som et skum (13% utbytte), sm.p.  $\sim 132^\circ\text{C}$ ,  
 NMR ( $\delta$ ): 9,0-8,0 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,9-7,0 (9H, kompleks, aromatisk H), 5,25 [1H, dublett ( $J = 8$  c/s),  $\text{CHOH}$ ], 4,1 + 3,9

(2H, 2 singletter  $\text{COCH}_2\text{NCH}_3$ ), 4,0-2,7 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,9 (3H, singlett,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1,3 (6H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 12):

1-[3,5-bis(pivaloyloksy) fenyl-2-(2-[(N-fenoksyacetylpropyl) amino]-1,1-dimetyl-etylamin)-etanol-hydrobromid som et skum (20% utbytte),  
NMR ( $\delta$ ): 8,7-8,1 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,4-6,7 (8H, kompleks, aromatisk H), 6,3 (1H, bred,  $\text{CHOH}$ ), 4,95 (1H, bred,  $\text{CHOH}$ ), 4,78 (2H, singlett,  $\text{PhOCH}_2\text{CO}$ ), 4,32 (1H, kompleks,  $>\text{N-CH-CO}$ ), 3,7-2,7 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$ ), 2,2-1,7 (4H, kompleks,  $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ );

(Eksempel 13):

1-(3,4-bis(pivaloyloksy) fenyl-2-(2-[(N-fenoksyacetyl-N-metyl-glycyl) amino]-1,1-dimetyl-etylamin)-etanol-hydrobromid som et skum (8% utbytte), sm.p. 100-105°C,  
NMR ( $\delta$ ): 8,8-8,0 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,5-6,7 (8H, kompleks, aromatisk H), 6,2 (1H, singlett,  $\text{CHOH}$ ), 4,9-4,8 (3H, kompleks,  $\text{CHOH} + \text{PhOCH}_2\text{CO}$ ), 4,15 + 4,02 (2H, 2 singletter,  $\text{COCH}_2\text{NCH}_3$ ), 3,6 + 2,7 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$ ), 3,1 + 2,87 (2 singletter,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1,35 (24H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 14):

1-[3,5-bis(pivaloyloksy) fenyl]-2-(2-[(N-benzoyl-piperidin-2-yl-karbonyl) amino]-1,1-dimetyl-etylamin)etanol-hydrobromid som et skum (16% utbytte),  
NMR ( $\delta$ ): 9,0-8,0 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,7-6,8 (8H, kompleks, aromatisk H), 5,0 (1H, dublett ( $J = 8 \text{ c/s}$ ),  $\text{CHOH}$ ), 4,7-2,7 (kompleks,  $\text{CO}\cdot\text{CH}\cdot\text{N} + \text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$ ), 2,0-1,0 (6H, kompleks,  $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,33 (24H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 15):

1-[3,4-bis(pivaloyloksy) fenyl]-2-(2-[(N-benzoyl-piperidin-2-karbonyl) amino]-1,1-dimetyl-etylamin)etanol-hydrobromid som et skum (5% utbytte),  
NMR ( $\delta$ ): 7,9-7,6 (3H, bred,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 6,7-6,1 (8H, multiplett, aromatisk), 5,3 (1H, bred singlett,  $\text{CHOH}$ ), 4,2-3,8 (2H, kompleks,  $\text{CHOH} + >\text{N-CH-CO}$ ), 3,0-2,8 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$ ), 1,7-1,1 (30H, kompleks,  $\text{CH}_3\text{C} + >\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ );

(Eksempel 16):

1-[3-(isobutyryloksymetyl)-4-(isobutyryloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenoksyacetyl-N-metyl-glycyl)-amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et skum (16% utbytte),  
 NMR ( $\delta$ ): 8,7-8,0 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,7-6,7 (8H, kompleks, aromatisk H), 5,1-4,7 (5H, multiplett,  $\text{CHOH} + \text{PhOCH}_2$ ), 4,18 + 4,04 (2H, 2 singletter,  $\text{COCH}_2\text{N}$ ), 3,8-2,6 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$ ), 3,08 + 2,86 (3H, 2 singletter,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1,3-1,05 (18H, multiplett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 17):

1-[3-(isobutyryloksymetyl)-4-(isobutyryloksy)fenyl]-2-(2-[(N-benzoyl-piperidin-2-karbonyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som en viskøs olje (6% utbytte),  
 NMR ( $\delta$ ): 8,5-7,8 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,6-6,9 (8H, kompleks, aromatisk H), 5,2-4,7 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{O} + \text{CHOH} + \text{H}_2\text{O}$ ), 4,5-1,4 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N} + \text{CHCO} + \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,25-1,10 (18H, 2 dubletter + singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 18):

1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-benzoyl-N-metyl-fenyl-alanyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et skum (22% utbytte);  
 NMR ( $\delta$ ): 8,9-8,1 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,6-6,7 (13H, kompleks, aromatisk H), 4,96 (1H, dublett ( $J = 8 \text{ c/s}$ ),  $\text{CHOH}$ ), 4,55 (1H, triplett,  $\text{CO}\cdot\text{CH}\cdot\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3,47 + 3,38 (3H, 2 singletter,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 3,6-2,6 (6H, kompleks,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{COCHCH}_2\text{Ph}$ ), 1,28 (24H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ ).

(Eksempel 19):

1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenoksyacetyl-N-metyl- $\beta$ -alanyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et skum (8% utbytte),  
 NMR ( $\delta$ ): 8,7-7,7 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,5-6,7 (12H, kompleks, aromatisk H), 4,9-4,7 (3H, kompleks,  $\text{CHOH} + \text{PhOCH}_2$ ), 3,9-2,7 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,0 + 2,83 (2 singletter,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1,3 (24H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 20):

1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-benzoyl-N-metyl-isoleucyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et skum (24% utbytte),

NMR ( $\delta$ ): 9,3-8,1 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,7-7,0 (8H, kompleks, aromatisk H), 5,0 (1H, dublett ( $J = 8$  c/s),  $\text{CHOH}$ ), 4,5-2,7 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N} + \text{-CO.CH.N<}$ ), 2,9 (singlett,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2,0 (kompleks,  $\text{CH}_3\text{-CH.Et}$ ), 1,35 + 1,2 + 0,9 (32H, 3 singletter,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-} + \text{CH}_3\text{-CH.Et} + (\text{CH}_3)_2\text{C<}$ );

(Eksempel 21):

1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-benzoyl-N-metyl-alanyl)-amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et fast stoff (13% utbytte), sm.p.  $\sim 200^\circ\text{C}$  (spaltning),

NMR ( $\delta$ ): 8,9-8,1 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,6-7,0 (8H, kompleks, aromatisk H), 3,7-3,0 (4H, kompleks,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,9 + 2,88 (3H, 2 singletter,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1,45 + 1,30 (27H, 2 singletter,  $\text{CH}_3\text{C}$ ),

(Eksempel 22):

1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-benzoyl-acetidin-2-karbonyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et skum (10% utbytte), sm.p.  $130-135^\circ\text{C}$ ,

NMR ( $\delta$ ): 8,8-8,0 (2H, kompleks,  $\text{NH}_2^+$ ), 7,9 (1H, triplett,  $\text{NHCO}$ ), 7,8-7,0 (8H, kompleks, aromatisk H), 5,0 (2H, kompleks,  $\text{CHOH} + \text{-CO.CH.N<}$ ), 4,2 (2H, multiplett,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 3,8-2,8 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,6-2,0 (kompleks,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 1,3 (24H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 23):

1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-4-klorbenzoyl-prolyl)-amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et skum (10% utbytte), sm.p.  $120-124^\circ\text{C}$ ,

NMR ( $\delta$ ): 8,4 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,7-7,1 (7H, kompleks, aromatisk H), 4,85 (1H, dublett ( $J = 8$  c/s),  $\text{CHOH}$ ), 4,40 (1H, singlett,  $>\text{NCHCO}$ ), 3,9-2,8 (6H, kompleks,  $\text{CH}_2\text{N}$  - synlig efter behandling med  $\text{d}_4\text{-AcOH}$ ), 2,2-1,6 (4H, kompleks,  $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,3 (24H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 24):

1-[4-(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-benzoyl-prolyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et fast stoff

(13% utbytte), sm.p.  $153-158^\circ\text{C}$ ,

NMR ( $\delta$ ): 8,6-7,7 (3H, kompleks + triplett,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,7-6,8 (9H, kompleks, aromatisk H), 6,45 (1H, bred,  $\text{CHOH}$ ), 4,8 (1H, dublett ( $J = 8$  c/s),  $\text{CHOH}$ ), 4,4 (1H, kompleks  $>\text{NCHCO}$ ), 3,8-2,7 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$ ), 2,3-1,7 (4H, kompleks,

151237

22

$>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,3 (15H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 25):

1-[3,4-bis(n-butyryloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenoksyacetyl-prolyl)-amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et skum

(5% utbytte), sm.p. 93-95°C,

NMR ( $\delta$ ): 8,7-8,0 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,4-6,6 (8H, kompleks, aromatisk H), 6,15 (1H, bred,  $\text{CHOH}$ ), 4,85 + 4,70 (3H, dublett ( $J = 8$  c/s) + singlett,  $\text{CHOH} + \text{PhOCH}_2\text{CO}$ ), 4,22 (1H, multiplett,  $>\text{NCHCO}$ ), 3,9-2,7 (kompleks,  $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$ ), 2,45 (multiplett,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,2-1,7, 1,6 (8H, bred kompleks + multiplett,  $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,22 (6H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 0,9 (6H, triplett,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ );

(Eksempel 26):

1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-4-klorfenylacetyl-prolyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et skum (14% utbytte), sm.p. 109-111°C,

NMR ( $\delta$ ): 8,7-8,0 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,6-7,0 (7H, kompleks, aromatisk H), 6,24 (1H, bred,  $\text{CHOH}$ ), 4,88 (1H, dublett ( $J = 8$  c/s),  $\text{CHOH}$ ), 4,26 (1H, multiplett,  $>\text{NCHCO}$ ), 3,9-2,7, 3,68 (kompleks + singlett,  $\text{PhCH}_2\text{CO} + \text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$ ), 2,3-1,5 (4H, kompleks,  $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,3 (24H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ );

(Eksempel 27):

1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-benzoyl-N-n-butyl-glycyl)-amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et skum

(18% utbytte), sm.p. 175-180°C (spaltning),

NMR ( $\delta$ ): 8,8-8,0 (3H, kompleks,  $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$ ), 7,7-7,0 (8H, kompleks, aromatisk H), 4,95 (kompleks,  $\text{CHOH} + \text{H}_2\text{O}$ ), 4,1, 3,95 (2H, 2 singletter,  $\text{COCH}_2\text{N}^<$ ), 3,7-2,7 (6H, kompleks,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,0-1,0 (31H, kompleks + singlett,  $\text{CH}_3\text{C} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ );

(Eksempel 28):

1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-t-butyloksykarbonyl-N-metyl-alanyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)-etanol-hydrobromid som et skum (10% utbytte),

NMR ( $\delta$ ): 9,3-7,7 (3H, bred,  $\text{CONH} + \text{NH}_2^+$ ), 7,5-7,1 (3H, kompleks, aromatisk H), 6,5-6,0 (1H, bred,  $\text{CHOH}$ ), 5,1-4,8 (1H, bred dublett,  $\text{CHOH}$ ), 4,7-4,3 (1H, bred kvartett,  $\text{COCHNCH}_3$ ), 4,2-2,9 (bred,  $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$ ), 2,8 (3H, singlett,  $\text{NCH}_3$ ), 1,6-1,0 (36H,  $\text{CH}_3\text{C} + \text{CH}_3\text{CH}$ ).

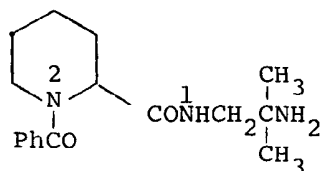
Utgangsmaterialene med formel V kan erholdes ved å anvende en tilsvarende fremgangsmåte som den som er beskrevet i eksempel 1 for fremstilling av  $N^1$ -(2-amino-2-metylpropyl)- $N^2$ -fenylacetyl-prolinamid, ved å gå ut fra den passende syren med formel VIII og 1,2-diamino-2-metylpropan:

(1)  $N^1$ -(2-amino-2-metylpropyl)- $N^2$ -benzoylpiperidin-2-karboksamid\*

(for eksempel 6, 14, 15 og 17): isolert som en olje,

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,6-7,2 (5H, kompleks, aromatisk H), 5,8-5,3 (1H, bred, NHCO), 3,6-2,8 (5H, kompleks,  $>NCHCO + CH_2N$ ), 2,27 (2H, singlett,  $NH_2$ ), 2,0-1,0 (kompleks,  $NCH_2CH_2CH_2CH_2$ ), 1,22 + 1,14 (6H, 2 singletter,  $CH_3C$ );

[\* merk: i hele denne beskrivelsen er forbindelser med formel V angitt som derivater av amider av aminosyrer, dvs.  $N^1$  angir substituentene på amido-nitrogenet og  $N^2$  angir substituentene på amino-nitrogenet. Mellomproduktet (1) er således:



1.

(2)  $N^1$ -(2-amino-2-metylpropyl)- $N^2$ -benzoylprolinamid

(for eksempel 7, 8 og 24): isolert som et skum,

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,6-7,2 (6H, kompleks, aromatisk H + NHCO), 4,6 + 4,55 (3H, bred + singlett,  $>NCHCO + NH_2$ ), 3,6-2,8 (4H, kompleks,  $CH_2N$ ), 2,5-1,7 (4H, kompleks,  $NCH_2CH_2CH_2$ ), 1,05 (6H, singlett,  $CH_3C$ );

(3)  $N^1$ -(2-amino-2-metylpropyl)- $N^2$ -benzoyl- $N^2$ -metylglycinamid

(for eksempel 10 og 11): isolert som en olje,

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,7-7,1 (6H, kompleks, aromatisk H + NHCO), 4,1 (2H, singlett,  $NH_2$ ), 3,3-3,0 (4H, kompleks,  $CH_2NH$ ), 2,05 (3H, singlett,  $CH_3N$ ), 1,05 (6H, singlett,  $CH_3C$ );

(4)  $N^1$ -(2-amino-2-metylpropyl)- $N^2$ -metyl- $N^2$ -fenoksyacetylglycinamid

(for eksempel 16): isolert som en olje,

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,4-6,7 (6H, kompleks, aromatisk H + NHCO), 4,73 (2H, kompleks,  $PhOCH_2$ ), 4,0 (2H, singlett,  $NH_2$ ), 3,2-2,8 (4H, kompleks,  $CH_2N$ ), 2,35 (3H, singlett,  $CH_3N$ );

- (5) N<sup>1</sup>-(2-amino-2-metylpropyl)-N<sup>2</sup>-benzoyl-N<sup>2</sup>-metylfenylalaninamid  
(for eksempel 18): isolert som et skum,

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,2 + 7,75 (1H, 2 tripletter, NHCO), 7,6-6,9 (10H, kompleks, aromatisk H), 5,4 (1H, bred,  $\text{>NCHCO}$ ), 4,4 (2H, singlett, NH<sub>2</sub>), 3,7-2,6 (7H, kompleks, PhCH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>N + CH<sub>3</sub>N), 1,2 (6H, singlett, CH<sub>3</sub>C);

- (6) N<sup>1</sup>-(2-amino-2-metylpropyl)-N<sup>2</sup>-metyl-N<sup>2</sup>-fenoksyacetyl- $\beta$ -alaninamid (for eksempel 19): isolert som en olje,

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,5-6,7 (6H, kompleks, aromatisk H + NHCO), 4,8 + 4,63 (2H, 2 singletter, PhOCH<sub>2</sub>), 3,65 (2H, triplett, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,05 (5H, kompleks, CH<sub>3</sub>N + C.CH<sub>2</sub>N), 2,36 (2H, triplett, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1,33 (2H, singlett, NH<sub>2</sub>), 1,02 (6H, singlett, CH<sub>3</sub>C);

- (7) N<sup>1</sup>-(2-amino-2-metylpropyl)-N<sup>2</sup>-benzoyl-N<sup>2</sup>-metyl-isoleucinamid (for eksempel 20): isolert som en olje,

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,7-7,0 (5H, kompleks, aromatisk H), 5,9 (1H, bred, NHCO), 4,7 + 4,6 (2H, 2 singletter,  $\text{>NCHCO}$ ), 3,4-2,7 + 2,9 (7H, kompleks + singlett, CH<sub>2</sub>NH + NH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>N), 2,1 (kompleks, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,7-0,8 (14H, kompleks, CH<sub>3</sub>.C + CH<sub>3</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

- (8) N<sup>1</sup>-(2-amino-2-metylpropyl)-N<sup>2</sup>-benzoyl-N-metyl-alaninamid  
(for eksempel 21): isolert som en olje,

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,7-7,1 (6H, kompleks, aromatisk H + NHCO), 5,2 (1H, bred,  $\text{>NCHCO}$ ), 3,6-2,9 + 2,95 (5H, kompleks + singlett, CH<sub>2</sub>NH + CH<sub>3</sub>N), 1,55 + 1,4 + 1,2 + 1,1 [11H, singlett + dublett (J = 7 c/s) + dublett (J = 7 c/s) + singlett, NH<sub>2</sub> + CHCH<sub>3</sub> + CH<sub>3</sub>C];

- (9) N<sup>1</sup>-(2-amino-2-metylpropyl)-N<sup>2</sup>-benzoylazetidin-2-karboksamid  
(for eksempel 22): isolert som en olje,

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,0-7,3 (6H, kompleks, aromatisk H + NHCO), 5,05 (1H, multiplett,  $\text{>NCHCO}$ ), 4,23 (2H, multiplett, NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,2 (2H, multiplett, CH<sub>2</sub>NH), 2,5 (2H, kompleks NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,45 (2H, singlett, NH<sub>2</sub>), 1,1 (6H, singlett, CH<sub>3</sub>C);

- (10) N<sup>1</sup>-(2-amino-2-metylpropyl)-N<sup>2</sup>-(4-klorbenzoyl)prolinamid  
(for eksempel 23): isolert som en olje,

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,8-7,2 (5H, kompleks, aromatisk H + NHCO), 4,7 (1H, bred,  $\text{>NCHCO}$ ), 3,8-3,2 (4H, kompleks, CH<sub>2</sub>N), 2,5-1,7 + 2,3 (6H, kompleks + singlett, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> + NH<sub>2</sub>), 1,15 (6H, singlett, CH<sub>3</sub>C);

- (11) N<sup>1</sup>-(2-amino-2-metylpropyl)-N<sup>2</sup>(4-klorfenylacetyl)-prolinamid (for eksempel 26): isolert som en olje,  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,7 (1H, triplett, NHCO), 7,4-7,0 (4H, kompleks, aromatisk H), 4,4 (1H, kompleks >NCHCO), 3,9-2,8 + 3,65 + 3,1 (8H, kompleks + 2 singletter, CH<sub>2</sub>N + PhCH<sub>2</sub>CO + NH<sub>2</sub>), 2,2-1,7 (4H, kompleks, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,0 (6H, singlett, CH<sub>3</sub>C);
- (12) N<sup>1</sup>-(2-amino-2-metylpropyl)-N<sup>2</sup>-benzoyl-N<sup>2</sup>-n-butylglycinamid (for eksempel 27): isolert som en olje,  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,7-7,4 (6H, kompleks, aromatisk H + NHCO), 4,15 (2H, singlett, NCH<sub>2</sub>CO), 3,7-3,1 (4H, kompleks NHCH<sub>2</sub> + NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,93 (2H, singlett, NH<sub>2</sub>), 1,9-0,8 + 1,2 + 1,0 (13H, kompleks + 2 singletter, CH<sub>3</sub>C + NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);
- (13) N<sup>1</sup>-(2-amino-2-metylpropyl)-N<sup>2</sup>-(t-butoksykarbonyl)-N<sup>2</sup>-metylalaninamid (for eksempel 28): isolert som en gummi,  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,1-6,5 (1H, CONH), 5,0-4,3 (1H, multipllett, NCHCO), 3,3-3,0 (1H, multipllett, NHCH<sub>2</sub>), 2,85 (3H, singlett, CH<sub>3</sub>N), 2,1 (2H, singlett, NH<sub>2</sub>), 1,7-1,0 (15H, kompleks, CH<sub>3</sub>C).

Syren med formel VIII ble erholdt som følger:

(a) analogt med N-(fenylacetyl)prolin i eksempel 1, med ved å gå ut fra den passende aminosyren med formel X og acylklorid med formelen Q.Cl, og den hadde de følgende egenskaper:

| Forbindelse                        | Sm.p.<br>(°C) | Omkrystalliserings-<br>middel |
|------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| N-benzoylprolin                    | 157-159       | EtOH                          |
| N-(4-klorbenzoyl)prolin            | 130-132       | Toluen                        |
| N-benzoylazetidin-2-karboksytsyre  | 112-114       | Toluen                        |
| N-benzoyl-N-metylglycin            | 103-105       | Benzen                        |
| N-metyl-N-(fenoksyacetyl)glycin    | 145-147       | EtOAc                         |
| N-benzoylpiperidin-2-karboksytsyre | 118-120       | Toluen/bensin*<br>(60-80)     |

\* Petroleter (k.p. 60-80°C)

(b) som illustrert nedenfor for N-benzoyl-N-metylalanin:

Metyljodid (140 ml), fulgt av natriumhydrid (40,32 g, 50% vekt/vekt dispersjon i mineralolje) ble satt til en omrørt oppløsning av N-benzoyl-L-alanin (54,0 g) i tetrahydrofuran

(700 ml) og dimetylformamid (70 ml). Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp ved 80°C i en tørr argonatmosfære i 24 timer, og derefter inndampet. Eter (50 ml) ble satt til residuet og blandingen ble inndampet for å fjerne gjenværende metyljodid. Residuet ble fordelt mellom etylacetat (250 ml) og vann (250 ml). Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 250 ml) og de samlede organiske faser ble vasket med vann (250 ml), derefter med mettet natriumkloridoppløsning (250 ml) og derefter tørret (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet. Residuet inneholdt to klare ublandbare oljer.

Den lavere oljen (N-benzoyl-N-metylalanin-metylester) (40,0 g) ble separert fra og omrørt i 16 timer med en blanding av vandig natriumhydroksyd (1M, 800 ml) og tetrahydrofuran (800 ml). Tetrahydrofuranet ble derefter fjernet ved avdampning. Det vandige residuum ble ekstrahert med eter (2 x 250 ml), avkjølt til 0°C og surgjort til pH 2 med 4M saltsyre. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 250 ml). Disse ekstraktene ble samlet, tørret (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet for å gi N-benzoyl-N-metylalanin som et fast stoff (38,0 g) (sm.p. 126-127°C etter omkrystallisering fra vann).

Under anvendelse av en tilsvarende fremgangsmåte, men ved å gå ut fra den passende aminosyren med formel VIII ( $R^5 = H$ ) og metyljodid eller n-butyl-jodid, fikk man de følgende forbindelser:

| Forbindelse                          | Sm.p.<br>(°C) | Omkrystalliserings-<br>middel |
|--------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| N-benzoyl-N-(metyl)fenylalanin       | 137-140       | EtOAc                         |
| N-metyl-N-(fenoksyacetyl)-β-alanin   | 121-123       | EtOAc/bensin<br>(60-80°)      |
| N-benzoyl-N-metylisoleucin           | 112-114       | EtOAc/bensin<br>(60-80°)      |
| N-benzoyl-N-(n-butyl)glycin          | 90-92         | Toluen                        |
| N-t-butylloksykarbonyl-N-metylalanin | 92-94         | Metylenklorid                 |

Noen av aminosyre-utgangsmaterialene med formel VIII ( $R^5 = H$ ) er ikke velkjente. De ble erholdt ved acylering av den passende aminosyren med formel X ( $R^5 = H$ ) og acylklorid med formelen Q.Cl under anvendelse av en tilsvarende fremgangsmåte

som den som er beskrevet for N-fenylacetylprolin i eksempel 1, og hadde følgende egenskaper:

| Forbindelse                | Sm.p. (°C)                         |
|----------------------------|------------------------------------|
| N-benzoylisoleucin         | 117-119 (omkrystallisert fra vann) |
| N-(benzoyl) fenylalanin    | 142-143                            |
| N-(fenoksyacetyl)-β-alanin | 118-122                            |
| N-benzoylalanin            | 129-140                            |

De ytterligere glyksal-utgangsmaterialene med formel IV ble erholdt på samme måte som 3,4-bis(pivaloyloksy) fenylglyksal i eksempel 1, ved dimetylsulfoksyd-oksydasjon av det passende 2-bromacetofenon (som selv ble erholdt ved bromering av det tilsvarende acetofenon), og hadde følgende egenskaper:

- (1) 3',4'-bis-(n-butyryloksy) fenylglyksal, isolert som sitt oljeaktige hydrat,  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,0 (2H, multipllett, aromatisk H), 7,3 (1H, multipllett, aromatisk H), 6,27 (1H, bred, CHOH), 4,0-5,0 (2H, bred, CHOH), 2,52 (4H, tripllett, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,76 (4H, sekstett, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,02 (6H, tripllett, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);
- (2) 4'-pivaloyloksyfenylglyksal isolert som oljeaktig hydrat,  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,15-7,2 (4H, multipllett, aromatisk H), 7,5-6,5 (3H, bred, CHOH), 1,36 (9H, singlett, CH<sub>3</sub>C);
- (3) 3',5'-bis(pivaloyloksy)fenylglyksal, isolert som glassaktig hydrat;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,9-7,6 (2H, multipllett, aromatisk H), 7,4-7,1 (1H, multipllett, aromatisk H), 6,5, 5,8 (1H, kompleks, CHOH), 5,2 (2H, bred singlett, CHOH), 1,5 (18H, singlett, CH<sub>3</sub>C);
- (4) 2'-klorfenylglyksal, isolert som glassaktig hydrat  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,8-7,1 (4H, kompleks, aromatisk H), 6,2-5,85 (1H, multipllett, CHOH), 3,8 (2H, bred singlett, CHOH).

#### Eksempel 29

En suspensjon av 2-(N-benzyl-2-[(N-fenylacetylpropyl)amino]-etyl amino)-3',4'-bis(pivaloyloksy)acetofenon (4,6 g) i 2-propanol (30 ml) ble avkjølt til -10°C og natriumborhydrid (0,68 g) ble tilsatt i to porsjoner med en porsjon metanol (12 ml) imellom.

Efter 2 timer ved  $-10^{\circ}\text{C}$  ble en mettet vandig oppløsning (150 ml) av natriumklorid tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med eter (3 x 100 ml). De samlede eter-ekstrakter ble vasket med salt-oppløsning, tørret ( $\text{MgSO}_4$ ) og inndampet (4,5 g). Residuet, 1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(N-benzyl-2-[(N-fenylacetylprolyl)amino]-etylamin)-etanoll, ble oppløst i etanol (100 ml) og oppløsningen ble hydrogenert i nærvær av 10% palladium-påkull (1,0 g) ved atmosfærisk trykk og ved romtemperatur i 3 timer. Katalysatoren ble fraskilt ved filtrering, vasket med etanol (10 ml), og filtratet og vaskevaskene ble inndampet. Den resulterende oljen ble påført toppen av en kolonne av silikagel (60 ART 9385, tilgjengelig fra E. Merck, Darmstadt, Vest-Tyskland, 80 g), og kolonnen ble eluert med kloroform inneholdende økende mengder metanol. De fraksjoner som ble eluert med 4% volum/volum metanol-kloroform-blanding ble samlet og inndampet. Residuet ble oppløst i kloroform og surgjort med eterisk hydrogenbromid. Eventuelt overskudd av syre ble raskt fjernet ved inndampning med ytterligere kloroform. Residuet ble underkastet høy-vakuum inntil alle spor av oppløsningsmiddel var fjernet, for å gi 1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenylacetylprolyl)amino]etylamin)-etanoll-hydrobromid som et skum (0,2 g),

NMR ( $\delta$ ): 8,7-8,2 (3H, kompleks  $\text{NHCO}$  og  $\text{NH}_2^+$ ), 7,4-7,0 (9H, kompleks, aromatisk H + OH), 4,9 (1H, bred  $\text{CHOH}$ ), 4,25 (1H, multipllett,  $\text{NCHCO}$ ), 3,8-2,8 (10H, kompleks,  $\text{CH}_2\text{N} + \text{PhCH}_2$ ), 2,2-1,7 (4H, kompleks,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,25 (18H, singlett,  $\text{CH}_3\text{C}$ ).

De nødvendige utgangsmaterialene ble erholdt som følger:

(a) N-benzyl-2-[(N-fenylacetyl-prolyl)amino]-etylamin

N-fenylacetyl-prolin (53,0 g) ble satt porsjonsvis til en omrørt oppløsning av tionylklorid (18,0 ml) i metanol (96 ml) som ble holdt ved  $-5^{\circ}\text{C}$ . Etter at tilsetningen var fullstendig, fikk reaksjonsblandingen stå ved romtemperatur i 3 dager og ble derefter inndampet. Residuet ble suspendert i vann (24 ml), nøytralisert ved tilsetning av fast kaliumkarbonat, og ekstrahert med eter (3 x 200 ml). Ekstraktene ble vasket med vann (200 ml), tørret ( $\text{MgSO}_4$ ) og inndampet for å gi N-fenylacetyl-prolin-metylester som et fast stoff (51,1 g) (sm.p.  $71-72^{\circ}\text{C}$  etter omkrystallisering fra cykloheksan).

En blanding av metylesteren (49,1 g) og 1,2-diaminoetan (35,76 g) ble oppvarmet ved 95-100°C i 24 timer. Overskudd av diamin ble fjernet ved inndampning og residuet ble blandet med vann. Blandingen ble separert ved filtrering og den vandige fasen inndampet. Gjenværende spor av vann ble fjernet ved med-inndampning med toluen, for å gi 2-[(N-fenylacetyl-prolyl)amino]-etylamin som et fast stoff (58,9 g) som ble anvendt uten ytterligere rensning.

Benzaldehyd (22,3 g) ble satt til en omrørt oppløsning av 2-[(N-fenylacetyl-prolyl)amino]etylamin (57,8 g) i etanol (200 ml). Blandingen ble omrørt i 18 timer og derefter ble natriumborhydrid (7,94 g) tilsatt porsjonsvis. Blandingen ble videre omrørt i 90 minutter og derefter ble overskudd av borhydrid eliminert ved tilsetning av eddiksyre. Den resulterende blanding ble gjort basisk med 2M natriumhydroksyd-oppløsning og ekstrahert med etylacetat (3 x 300 ml). De samlede ekstrakter ble vasket med mettet natriumklorid-oppløsning (100 ml), tørret ( $\text{MgSO}_4$ ) og filtrert. Filtratet ble forsiktig surgjort med eterisk hydrogenbromid for å gi N-benzyl-2-[(N-fenylacetyl-prolyl)amino]etylamin-hydrobromid som et fast stoff [58,9 g, etter separering ved dekantering og vasking med tørr eter (2 x 200 ml)].

Hydrobromid-saltet ble suspendert i vann (200 ml) og suspensjonen gjort basisk med fast kaliumkarbonat. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 250 ml). De samlede ekstrakter ble tørret ( $\text{MgSO}_4$ ) og inndampet for å gi N-benzyl-2-[(N-fenylacetyl-prolyl)amino]etylamin som en olje (26,3 g),  
 NMR ( $\delta$ ): 8,3-7,7 (1H, 2 tripletter, NHCO), 7,5-6,9 (10H, kompleks, aromatisk H), 4,45 + 4,19 (3H, multiplett + singlett,  $>\text{NCHCO} + \text{PhCH}_2\text{NH}$ ), 3,8-2,6 (kompleks,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N} + \text{PhCH}_2\text{CO}$ ), 2,2-1,5 (4H, kompleks,  $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

(b) 2-(N-benzyl-2-[(N-fenylacetyl-prolyl)amino]-etylamin)-3',4'-bis(pivaloyloksy)acetofenon-hydrobromid

En oppløsning av 2-brom-3',4'-bis(pivaloyloksy)acetofenon (3,99 g) og N-benzyl-2-[(N-fenylacetylprolyl)amino]etylamin (7,3 g) i dioksan (30 ml) ble omrørt i 4 timer. Blandingen ble derefter fortynnet med tørr eter (200 ml), vasket med vann (3 x 100 ml), derefter mettet natriumkloridoppløsning (100 ml), tørret ( $\text{MgSO}_4$ ) og filtrert. Den tørre eterisk oppløsningen ble derefter forsiktig surgjort med eterisk hydrogenbromid og avkjølt

151237

30

til 0-5°C. Etter 18 timer ved denne temperatur ble det faste stoffet som var dannet separert ved dekantering for å gi 2-(N-benzyl-2-[(N-fenylacetylprolyl)amino]etylamin)-3',4'-bis(pivaloyloksy)acetofenon-hydrobromid (4,7 g) som ble anvendt uten ytterligere rensning.

[merk: det skal forstås at selv om det i eksemplene 1-29 (der det er egnet) ble anvendt de naturlig forekommende optisk aktive aminosyrene L-prolin, L-fenylalamin, L-alanin og L-isoleucin som utgangsmaterialer, er det en mulighet for at noe racemisering kan ha funnet sted ved den påfølgende syntesen. Følgelig er den absolutte konfigurasjon av aminoacyl-delen i sluttproduktene med formel I ikke spesifisert.].

Eksempel 30 (alle deler etter vekt)

En blanding av findelt 1-[3,5-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenoksyacetyl-prolyl)amino]-1,1-dimetyl-etylamin)-etanol-hydrobromid (0,5 deler) i propylenglykol (3,0 deler) og dietylglykol-monoetyleter (2,0 deler) ble satt til en omrørt blanding av lanolin (4,0 deler) og smeltet hvit myk paraffin (90,5 deler). Den resulterende blandingen fikk avkjøles til romtemperatur under kraftig omrøring inntil en homogen salve inneholdende 0,5 vekt% av den aktive bestanddel som var egnet for lokal administrering til mennesker, var oppnådd.

Den aktive bestanddelen kan erstattes med en annen av de ovenfor beskrevne forbindelser med formel I, fortrinnsvis som hydroklorid- eller hydrobromid-saltet.

Eksempel 31 (alle deler etter vekt)

En oppløsning av 1-[3,5-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenoksyacetyl-prolyl)amino]-1,1-dimetyl-etylamin)-etanol-hydrobromid (1,0 del) i etanol (20 deler) og dietylglykol-monoetyleter (27 deler) ble fremstilt. Renset vann (50 deler) ble satt til den kraftig omrørte oppløsningen, fulgt av karboksypolymetylen-geleringsmiddel ("CARBOPOL" 940, tilgjengelig fra B.F. Goodison Chemical Co., Cleveland, Ohio, USA, 2,0 deler). Omrøring ble fortsatt inntil det ble oppnådd en findispersert gel som var egnet for lokal administrering til mennesker.

Den aktive bestanddel kan erstattes med en annen av de ovenfor angitte forbindelser med formel I, fortrinnsvis i form av hydroklorid- eller hydrobromid-saltet.

FORSØKSRAPPORT

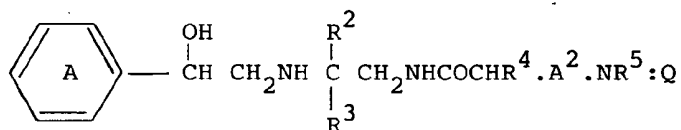
Aktiviteten av forbindelsene med formel 1 som topisk anti-inflammatoriske midler kan demonstreres som følger:

En 4% v/v oppløsning av krotonolje i aceton ble fremstilt. En del (10 ml) av denne oppløsning ble administrert til det høyre øre hos en albinomus (Alderley Park stamme, spesifikk patogenfri). Dette ble eferfulgt av umiddelbar administrering av en del (10 ml) av en oppløsning av prøveforbindelsen i etanol til det samme øre hos musen. Denne prosess ble gjentatt for totalt 10 mus.

Efter 4 timer ble musene avlivet og begge ører fra hver mus ble fjernet og veiet. Vektøkningen for det høyre i forhold til det venstre øre hos hver mus ble derefter bestemt, og et gjennomsnitt ble oppnådd for gruppen som helhet. Dette ble derefter sammenlignet med vektøkningen av det høyre i forhold til det venstre øre hos en kontrollgruppe på 10 mus som hadde fått krotonolje og etanol men ingen prøveforbindelse. Den prosentvise hemning av krotonolje-fremkalt inflammasjon ble derefter beregnet for prøveforbindelsen.

Fremgangsmåten ble derefter gjentatt under anvendelse av forskjellige konsentrasjoner av prøveforbindelsen i etanol for å bestemme mengden av prøveforbindelse pr. øre som hemmet inflammasjonen med 50% ( $ID_{50}$ ).

Under anvendelse av denne metode ble de følgende resultater oppnådd med forbindelsene med formelen:



undersøkt som sine hydrobromidsalter:-

| eks. | A                                                                  | -CO.CHR <sup>4</sup> .A <sup>2</sup> .NR <sup>5</sup> .. | Q                          | ID <sub>50</sub><br>(µg/øre) |
|------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1    | 3,4-pivaloyloksy                                                   | prolyl-L                                                 | PhCH <sub>2</sub> CO       | 1                            |
| 2    | 3,4-pivaloyloksy                                                   | prolyl-L                                                 | PhOCH <sub>2</sub> CO      | 13                           |
| 3    | (3-iPrCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> }<br>(4-iPrCO <sub>2</sub> } | prolyl-L                                                 | PhCH <sub>2</sub> CO       | 4                            |
| 4    | 3,5Cl <sub>2</sub> -4 NH <sub>2</sub> -                            | prolyl-L                                                 | PhOCH <sub>2</sub> CO      | 0.1                          |
| 5    | 3,5-pivaloyloksy                                                   | prolyl-L                                                 | PhCH <sub>2</sub> CO       | 2.2                          |
| 6    | 2-klor                                                             | pipekolinyl                                              | PhCO                       | 55                           |
| 7    | 3,4-pivaloyloksy                                                   | prolyl-L                                                 | PhCO                       | 1.0                          |
| 8    | 2-klor                                                             | prolyl-L                                                 | PhCO                       | 39                           |
| 9    | 2-klor                                                             | prolyl-L                                                 | PhCH <sub>2</sub> CO       | 0.1                          |
| 10   | 3,4-pivaloyloksy                                                   | COCH <sub>2</sub> NMe                                    | PhCO                       | 1.4                          |
| 11   | 2-klor                                                             | COCH <sub>2</sub> NMe                                    | PhCO                       | 16                           |
| 12   | 3,5-pivaloyloksy                                                   | prolyl-L                                                 | PhOCH <sub>2</sub> CO      | 16                           |
| 13   | 3,4-pivaloyloksy                                                   | COCH <sub>2</sub> NMe                                    | PhOCH <sub>2</sub> CO      | 8                            |
| 14   | 3,5-pivaloyloksy                                                   | pipekolinyl                                              | PhCO                       | 129                          |
| 15   | 3,4-pivaloyloksy                                                   | pipekolinyl                                              | PhCO                       | 1.2                          |
| 16   | (3-iPrCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> }<br>(4-iPrCO <sub>2</sub> } | CO.CH <sub>2</sub> .NMe                                  | PhOCH <sub>2</sub> CO      | 9                            |
| 17   | (3-iPrCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> }<br>(4-iPrCO <sub>2</sub> } | pipekolinyl                                              | PhCO                       | 1                            |
| 18   | 3,4- pivaloyloksy                                                  | CO.CH (CH <sub>2</sub> Ph)NMe                            | PhCO                       | ca. 100                      |
| 19   | 3,4- pivaloyloksy                                                  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe                    | PhOCH <sub>2</sub> CO      | 83                           |
| 20   | 3,4- pivaloyloksy                                                  | COCH (sec.Bu)NMe                                         | PhCO                       | 3.7                          |
| 21   | 3,4- pivaloyloksy                                                  | CO.CH Me.NMe                                             | PhCO                       | 2.6                          |
| 22   | 3,4- pivaloyloksy                                                  | azetidinyl                                               | PhCO                       | 7.4                          |
| 23   | 3,4- pivaloyloksy                                                  | prolyl-L                                                 | 4-Cl-PhCO                  | 2.2                          |
| 24   | 4- pivaloyloksy                                                    | prolyl-L                                                 | PhCO                       | 85                           |
| 25   | 3,4-n-butryl                                                       | prolyl-L                                                 | PhOCH <sub>2</sub> CO      | 1.8                          |
| 26   | 3,4-pivaloyloksy                                                   | prolyl-L                                                 | 4-Cl- PhCH <sub>2</sub> CO | 1.9                          |

/fortsettes.....

fortsettes.....

| EY | A                | CO.CHR <sup>4</sup> .A <sup>2</sup> .NR <sup>5</sup> . | Q                    | ID <sub>50</sub><br>(µg/øre) |
|----|------------------|--------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|
| 27 | 3,4-pivaloyloksy | prolyl-L                                               | PhCO                 | 10                           |
| 28 | 3,4-pivaloyloksy | COCH <sub>2</sub> NBu <sup>n</sup>                     | t-Bu O.CO            | 2.4                          |
| 29 | 3,4-pivaloyloksy | prolyl-L                                               | PhCH <sub>2</sub> CO | 3.3                          |

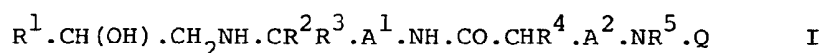
Forkortelser: Me = metyl, Ph = fenyl.

Fotnote: for eksemplene 1-28  $R^2=R^3=CH_3$ ,  
og for eksempel 29  $R^2=R^3=H$

Under anvendelse av den samme fremgangsmåte hadde forbindelsen 4"-cyano-4,4'-dihydroksy-5,5'-dimetyl-3,3'-trifenylmetan dikarboksylsyre, som er kjent for å ha topiske, anti-flammatoriske egenskaper (Vest-Tysk offentliggjørelsesskrift 2 658 840; US patent 4 113 879), en ID<sub>50</sub> på 230 µg/øre.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 1-fenyl-2-aminoetan-ol-derivater med den generelle formel:



hvor

$R^1$  er 3,4-bis[(3-8C)alkanoyloksy]fenyl, 3,5-bis[(3-8C)alkanoyloksy]fenyl, 3-[(3-8C)alkanoyloksy]metyl-4-[(3-8C)alkanoyloksy]fenyl, 4-[(3-8C)alkanoyloksy]fenyl, 2-klorfenyl eller 3,5-diklor-4-aminofenyl;

$R^2$  og  $R^3$  er uavhengig av hverandre hydrogen eller (1-4C)alkyl;

$A^1$  er et (1-4C)alkylen-diradikal;

$A^2$  er en direkte binding eller et (1-4C)alkylen-diradikal;

$R^4$  er hydrogen, (1-6C)alkyl, fenyl-(1-4C)alkyl eller halogen-fenyl-(1-4C)alkyl; og

$R^5$  er (1-6C)alkyl; eller

$R^4$  og  $R^5$  sammen danner et (2-5C)alkylen-diradikal, og

Q er (3-12C)alkanoyl, [(3-6C)alkoksy]karbonyl, fenylacetyl, fenoksyacetyl, benzoyl eller benzyloksykarbonyl, hvis fenyl-ringer eventuelt kan bære en substituent valgt fra halogen, (1-4C)alkyl-, (1-4C)alkoksy- og trifluormetylradikaler;

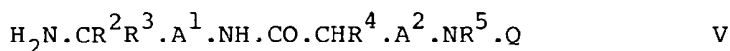
og farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) et glyoksal med formelen:

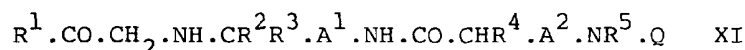


eller et hydrat derav, omsettes med en aminoforbindelse med formelen:



under reduserende betingelser;

b) en forbindelse med formelen:



reduseres; eller

$$\text{R}^1 \cdot \text{U} \cdot \text{CH}_2 \underset{\substack{| \\ \text{W}}}{\text{N}} \cdot \text{CR}^2 \text{R}^3 \cdot \text{A}^1 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CHR}^4 \cdot \text{A}^2 \cdot \text{NR}^5 \cdot \text{Q} \quad \text{XIII}$$
$$\text{CH} \begin{array}{c} \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \\ \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \end{array} \text{N} \cdot \text{Q} \text{ , hvor n er 0, 1 eller 2, og m er 2, 3, 4 eller 5.}$$

5. Fremgangsmåte som angitt i krav 2 for fremstilling av 1-[3,5-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenoksyacetyl-prolyl)-amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)etanol, karakterisert ved at det anvendes utgangsmaterialer hvor  $R^1$  betyr 3,5-bis(pivaloyloksy)fenyl,  $R^2$  og  $R^3$

151237

36

er hver metyl, A<sup>1</sup> er metylen, n er O, m er 3 og Q betyr fenoksyacetyl.

6. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av 1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenoksyacetyl-N-metyl-glycyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)etanol, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes utgangsmaterialer hvor R<sup>1</sup> betyr 3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> betyr hver metyl, A<sup>1</sup> betyr metylen, R<sup>4</sup> betyr hydrogen, A<sup>2</sup> er en direkte binding, R<sup>5</sup> betyr metyl og Q betyr fenoksyacetyl.

7. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av 1-[3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl]-2-(2-[(N-fenoksyacetyl-N-metyl-β-alanyl)amino]-1,1-dimetyl-etyl-amino)etanol, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes utgangsmaterialer hvor R<sup>1</sup> betyr 3,4-bis(pivaloyloksy)fenyl, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> betyr hver metyl, A<sup>1</sup> betyr metylen, R<sup>4</sup> betyr hydrogen, A<sup>2</sup> betyr metylen, R<sup>5</sup> betyr metyl og Q betyr fenoksyacetyl.