



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

197318
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 125/06 //
A 61 K 31/325

(22) Přihlášeno 13 03 78

(21) (PV 8292-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 03 77
(P 27 10 997.3)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 31 07 79

(45) Vydáno 15 05 83

(72)

Autor vynálezu

ENGELHARDT GÜNTHER dr., KECK JOHANNES dr.,
KRÜGER GERD dr., BIBERACH, NOLL KLAUS dr., WARTHAUSEN
a PIEPER HELMUT dr., BIBERACH (NSR)

(73)

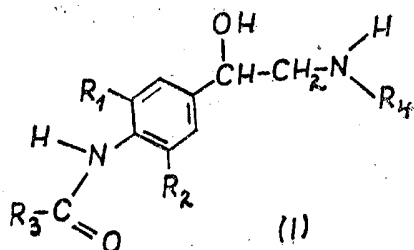
Majitel patentu

DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG, BIBERACH (NSR)

(54) Způsob výroby nových 4-acylamino-phenyl-ethanolaminů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových 4-acylamino-phenyl-ethanolaminů obecného vzorce I



a jejich fyziologicky snášitelných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, kteréžto sloučeniny vykazují cenné farmakologické vlastnosti, a to vedle analgetického účinku, spasmolytického účinku na děložní svalstvo a antispastického účinku na příčně pruhované svalstvo zejména β_2 -mimetický nebo/a β_1 -blokující účinek.

Ve shora uvedeném vzorci I

R₁ znamená atom vodíku, atom halogenu nebo kyanoskupinu,

R₂ představuje atom fluoru, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu,

2

R₃ znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxykupinu, allyloxykupinu nebo methylaminoskupinu a

R₄ představuje cykloalkylovou nebo alkylovou skupinu, které obsahují vždy 3 až 5 atomů uhlíku. Jako zbytky ve významu shora uvedených symbolů R₁ až R₄ přicházejí tedy v úvahu pro R₁ atom vodíku, fluoru, chloru, bromu či jodu nebo kyanoskupina, pro R₂ atom fluoru, kyanoskupina, trifluormethylová skupina nebo nitroskupina, pro R₃ methoxykupina, ethoxykupina, n-propoxykupina, isopropoxykupina, n-butoxykupina, sek.butoxykupina, isobutoxykupina, terc.butoxykupina, benzyloxykupina, allyloxykupina nebo methylaminoskupina a pro R₄ isopropyllová, sek.butylová, isobutylová, terc.butylová, cyklopropyllová, cyklobutylová nebo cyklopentyllová skupina.

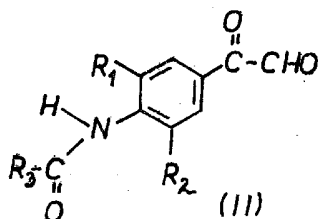
Zvláště výhodnými látkami podle vynálezu jsou sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam,

R₃ představuje alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

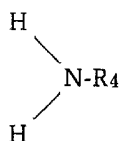
R₄ znamená isopropyllovou nebo terc.butylovou skupinu.

Nové sloučeniny obecného vzorce I se podle vynálezu vyrábějí tak, že se aldehyd obecného vzorce II



ve kterém

R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, nebo jeho hydrát, redukuje v přítomnosti aminu obecného vzorce III



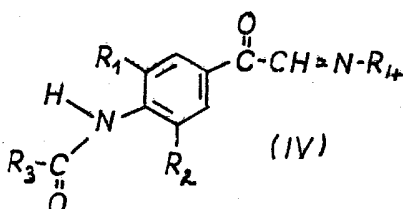
ve kterém

R₄ má shora uvedený význam.

Tato redukce se provádí v rozpouštědle, jako v methanolu, ethanolu, butanolu, diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, působením komplexního hydridu kovu nebo katalyticky aktivovaného vodíku, při teplotě mezi -20 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla.

Účelně se například redukce komplexním hydridem kovu, jako natriumborohydridem nebo lithiualuminiumhydridem, provádí ve vhodném rozpouštědle, jako v methanolu, vodném methanolu, diethyletheru nebo tetrahydrofuranu při teplotě mezi -20 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla, například při teplotě mezi 0 °C a 50 °C, a redukce katalyticky aktivovaným vodíkem pak vodíkem v přítomnosti katalyzátoru, jako platiny, paládia, Raney-niklu nebo Raney-kobaltu při teplotě mezi 0 °C a 100 °C, s výhodou při teplotě místnosti, za tlaku vodíku 0,1 až 0,5 MPa.

Reakce se v tomto případě účelně provádí tak, že se in situ vzniklá sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

R₁, R₂, R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, neizoluje, lze však pochopitelně postu-

povat i tak, že se tento meziprodukt izoluje a pak se podrobí shora popsané redukci.

Získané nové sloučeniny obecného vzorce I je možno popřípadě převádět působením anorganických nebo organických kyselin na fyziologicky snášitelné adiční soli s jedním ekvivalentem příslušné kyseliny. Jako vhodné kyseliny se osvědčily například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina mléčná, kyselina citrónová, kyselina vinná, kyselina maleinová nebo kyselina fumarová.

Jako výchozí látky používané sloučeniny obecného vzorce II je možno připravovat o sobě známými postupy. Tak se například sloučenina obecného vzorce II získá oxidací příslušného acetofenonu kyslíčnickem seleničitým (viz příklady provedení). Výchozí látky potřebné pro práci způsobem podle vynálezu přitom není nutno izolovat.

Jak již bylo uvedeno výše, vykazují nové sloučeniny podle vynálezu a jejich fyziologicky snášitelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami při dobré orální resorpci cenné farmakologické vlastnosti, a to vedle analgetického účinku, spasmolytického účinku na děložní svalstvo a antispastického účinku na příčně pruhované svalstvo zejména β_2 -mimetický (broncholytický) nebo/a β_1 -blokující účinek. Popisované látky se vyznačují zejména rychlým nástupem účinku po orálním podání.

Níže popsaným způsobem byl například zkoumán broncholytický účinek následujících sloučenin:

- A = 1-(4-ethoxykarbonylamino-3-chlor-5-fluorfenyl)-2-terc.butylaminoethanol-hydrochlorid,
- B = 1-(4-ethoxykarbonylamino-3-kyan-5-fluorfenyl)-2-terc.butylaminoethanol-hydrochlorid,
- C = 1-(4-ethoxykarbonylamino-3-kyanfenyl)-2-terc.butylaminoethanol-hydrochlorid a
- D = 1-(4-ethoxykarbonylamino-3-kyanfenyl)-2-isopropylaminoethanol-hydrochlorid.

Broncholytický účinek byl testován na nar-kotizovaných morčatech postupem, který popsali Konzett a Rössler [Arch. exp. Path. Pharmac. 195, 71 (1940)]. Z průměrných procentických zmírnění bronchospasmu vyvolaného intravenózní aplikací 20 μ g/kg acetylcholinu, dosaženým při intravenózním, popřípadě intraduodenálním podání testovaných sloučenin v různých dávkách, byly pomocí lineární regresní analýzy podle Lindera (Statistische Methoden, 4. vydání, str. 148 až 162, Birkhäuser, Basilej 1964) vypočteny následující hodnoty ED₅₀:

testovaná látka	intravenozní aplikace		intraduodenální aplikace
	ED ₅₀ µg/kg	t/2 min.	ED ₅₀ µg/kg
A	30,7	60	32,2
B	5,6	70	7,0
C	23,5	>50	8,7
D	64,0	>50	

Pro sloučeninu B byl mimoto zjišťován antiastmatický účinek po orální podání, a to postupem, který popsaly Kallos a Pagel [Acta med. scand. **91**, 292 (1937)]. Při tomto testu se morčata vystaví působení acetylcholinu v aerosolové formě, vyráběné z 0,4% roztoku acetylcholinu v 0,9% roztoku chloridu sodného pomocí trysky pracující za přetlaku 0,15 MPa. Prodloužení doby do za-

čátku astmatu na více než trojnásobek doby zjištěné při předem provedeném pokusu s neošetřenými zvířaty se hodnotí jako absolutní účinek. Z procenticky vyjádřeného počtu zvířat ochráněných před astmatem podáním různých dávek testované sloučeniny se metodou, kterou popsali Litchfield a Wilcoxon [J. Pharmacol. exp. Ther. **96**, 99 (1949)], vypočte hodnota ED₅₀.

testovaná látka	ED ₅₀ µg/kg	výsledky po orálním podání	
		maximum účinku po minutách	t/2 min
B	14,3	15 až 30	150

Akutní toxicita byla zjišťována na myších obojího pohlaví, o průměrné hmotnosti 20 gramů, jimž byly testované sloučeniny podány intravenózně. Z procenticky vyjádřeného počtu zvířat, která uhynula po podání různých dávek testovaných sloučenin během 14 dnů, se metodou, kterou popsali Litchfield a Wilcoxon [J. Pharmacol. exp. Ther. **96**, 99 (1949)], vypočtou hodnoty LD₅₀. Dosažené výsledky jsou shrnuty do následujícího přehledu:

testovaná látka	LD ₅₀ mg/kg při intravenózním podání
A	70,2
B	97,5
C	67,2
D	61,9

Sloučeniny obecného vzorce I, vyrobené způsobem podle vynálezu, jakož i jejich fyziologicky snášitelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami se tedy hodí k tokolýze, k snižování krevního tlaku periferní vasodilací, k mobilizaci tělního tuku nebo k léčbě alergických stavů, jako alergického astmatu nebo alergických zánětlivých stavů, spastických onemocnění dýchacích cest různého původu nebo poruch srdečního rytmu, a k tomuto účelu je lze, popřípadě v kombinaci s jinými účinnými látkami, zpracovávat na obvyklé formy, jako jsou tablety, dražé, roztoky spreje, ampule nebo čípky. Jednotková dávka pro lidi činí 5 až 100 µg a aplikuje se dvakrát až čtyřikrát denně.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru nemezuje.

Příklad 1

1-[4-ethoxykarbonylamino-3-chlor-5-fluor-fenyl]-2-terc.butylaminoethanol-hydrochlorid

Do roztoku 3,7 g kysličníku seleničitého ve 30 ml dioxanu a 1 ml vody se při teplotě 60 °C za míchání po částech vnese 8,7 g 4'-ethoxykarbonylamino-3'-chlor-5'-fluor-acetofenonu. Směs se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. K takto připravenému roztoku 4'-ethoxykarbonylamino-3'-chlor-5'-fluorfenylglyoxalu se po ochlazení a za vnějšího chlazení ledem přikape 4,1 ml terc.butylaminu. Po skončení přidávání se směs zředí 350 ml ethanolu a nerozpustné podíly se odfiltrují. K roztoku obsahujícímu surový 4'-ethoxykarbonylamino-3'-chlor-5'-fluorfenylglyoxyliden-terc.butylamin se za míchání a chlazení ledem po částech přidá 5 g natriumborohydridu a výsledná směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti. Nadbytek natriumborohydridu se zruší přidáním acetonu, k reakční směsi se přidá voda a výsledná směs se extrahuje chloroformem. Chloroformový roztok se promyje vodou, vysuší se síranem sodným, po přidání aktivního uhlí se krátce povaří a pak se odpaří ve vakuu k suchu. Pevný zbytek tvořený 1-[4-ethoxykarbonylamino-3-chlor-5-fluor-fenyl]-2-terc.butylaminoethanolem se vyjme isopropanolem a roztok se etherickým chlorovodíkem okyselí na pH 4, načež se přidáním etheru vyvolá krystalizace. Krystalický produkt se odsaje a promyje se etherem. Produkt má teplotu tání 192 až 193 °C.

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se připraví následující sloučeniny:

1-[4-ethoxykarbonylamino-3-chlor-5-trifluormethylfenyl]-2-terc.butylaminoethanol;

teplota tání 168 až 170 °C (rozklad).

1-(4-ethoxykarbonylamino-3-brom-5-fluor-fenyl)-2-isopropylaminoethanol-hydrochlorid;

teplota tání 180 až 182 °C.

1-(4-ethoxykarbonylamino-3-brom-5-fluor-fenyl)-2-terc.butylaminoethanol-hydrochlorid;

teplota tání 197 až 198 °C (rozklad).

1-(4-ethoxykarbonylamino-3-fluorfenyl)-2-terc.butylaminoethanol-hydrochlorid;

teplota tání 235 až 236 °C.

1-(4-ethoxykarbonylamino-3-kyan-5-fluorfenyl)-2-terc.butylaminoethanol-hydrochlorid;

teplota tání 198 až 200 °C (rozklad).

1-(4-ethoxykarbonylamino-3-nitrofenyl)-2-terc.butylaminoethanol-hydrochlorid;

teplota tání 189 až 190 °C (rozklad).

1-(4-ethoxykarbonylamino-3-fluor-5-jodfenyl)-2-cyklopropylaminoethanol;

teplota tání 127 až 130 °C.

1-[3-fluor-5-jod-4-(3-methylureido)fenyl]-2-terc.butylaminoethanol-hydrochlorid;

teplota tání: látka slinuje nad 115 °C (amorf-
ní látka),

hmotnostní spektrum: (C₁₄H₁₇N₃O₂F)

molekulární signál báze:

vypočteno: 409,25,

nalezeno: 409.

1-[3-fluor-5-jod-4-(3-methylureido)fenyl]-2-cyklopropylaminoethanol-hydrochlorid;

teplota tání 167 až 170 °C.

1-(3-kyan-5-fluor-4-isobutyloxykarbonylamino-fenyl)-2-terc.butylaminoethanol-hydrochlorid

(nadbytek natriumborohydridu zrušen přidáním zředěné kyseliny chlorovodíkové);

teplota tání 189 až 191 °C.

1-(4-benzyloxykarbonylamino-3-fluor-5-jod-fenyl)-2-cyklopropylaminoethanol

(nadbytek natriumborohydridu zrušen přidáním zředěné kyseliny chlorovodíkové);

teplota tání 135 až 137 °C.

1-(4-allyloxykarbonylamino-3-fluor-5-jod-fenyl)-2-cyklopropylaminoethanol

(nadbytek natriumborohydridu zrušen přidáním zředěné kyseliny chlorovodíkové);

teplota tání 122 až 123 °C.

1-(3-fluor-4-isobutyloxykarbonylamino-5-jodfenyl)-2-cyklopropylaminoethanol

(nadbytek natriumborohydridu zrušen přidáním zředěné kyseliny chlorovodíkové);

teplota tání 126 až 128 °C.

1-(4-ethoxykarbonylamino-3-kyanfenyl)-2-isopropylaminoethanol;

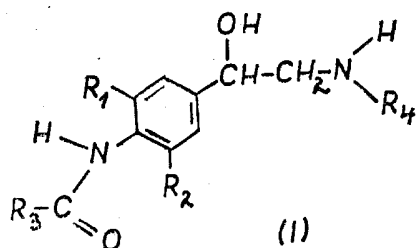
teplota tání 112 až 115 °C.

1-(4-ethoxykarbonylamino-3-kyanfenyl)-2-terc.butylaminoethanol;

teplota tání 78 až 82 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových 4-acylamino-fenylethanolaminů obecného vzorce I



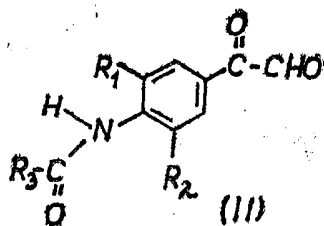
ve kterém

R₁ znamená atom vodíku, atom halogenu nebo kyanoskupinu,

R₂ představuje atom fluoru, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo trifluormethylvou skupinu,

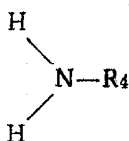
R₃ znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxykupinu, allyloxykupinu nebo methylaminoskupinu a

R₄ představuje cykloalkylovou nebo alkylovou skupinu, které obsahují vždy 3 až 5 atomů uhlíku, a jejich fyziologicky snášitelných adičních solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se aldehyd obecného vzorce II



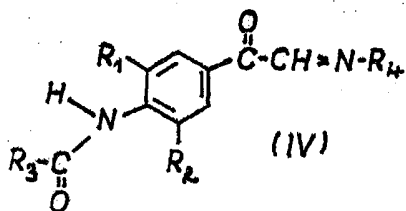
ve kterém

R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, nebo jeho hydrát, nechá reagovat s aminem obecného vzorce III



ve kterém

R₄ má shora uvedený význam, a intermediárně vzniklá sloučenina obecného vzorce IV

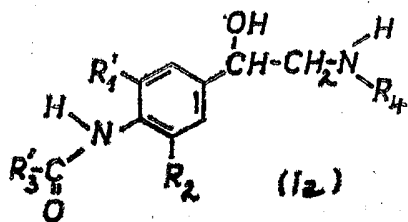


ve kterém

R₁, R₂, R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, se, popřípadě bez izolace, redukuje v rozpouštědle, a takto získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na svoji fyziologicky snášitelnou sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukce provádí působením komplexního hydridu kovu nebo působením katalyticky aktivovaného vodíku, při teplotě mezi -20 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, k výrobě nových 4-alkoxykarbonylamino-fenyl-ethanolaminů obecného vzorce Ia

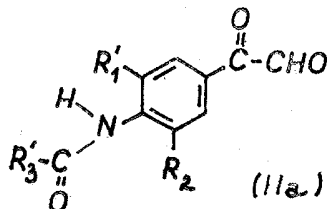


ve kterém

R'₁ znamená atom vodíku, fluoru, chloru či bromu nebo kyanoskupinu,

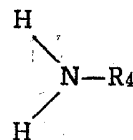
R'₃ znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R₂ a R₄ mají význam jako v bodu 1, a jejich fyziologicky snášitelných adičních solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se aldehyd obecného vzorce IIa



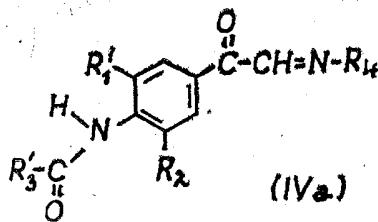
ve kterém

R'₁, R₂, R'₃ a R₄ mají shora uvedený význam, nebo jeho hydrát, nechá reagovat s aminem obecného vzorce III



ve kterém

R₄ má shora uvedený význam, a intermediárně vzniklá sloučenina obecného vzorce IVa



ve kterém

R'₁, R₂, R'₃ a R₄ mají shora uvedený význam, se, popřípadě bez izolace, redukuje v rozpouštědle, a takto získaná sloučenina obecného vzorce Ia se popřípadě převede na svoji fyziologicky snášitelnou sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.