



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 172115

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 C 215/80, 215/60

Styret for det industrielle rettsvern

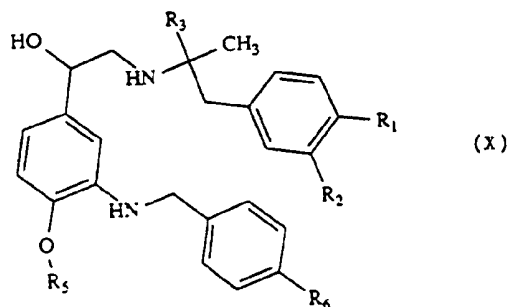
(21) Søknadsnr	900982	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	01.03.90	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	01.03.90	(30) Prioritet	28.03.89, SE, 8901060
(41) Alm. tilgj.	01.10.90		
(44) Utlegningsdato	01.03.93		

(71) Patentsøker Aktiebolaget Draco, S-221 00 Lund, SE
(72) Oppfinner Otto Agne Torsten Olsson, Lund, SE
Peter Juhan Pedaja, Lund, SE
Leif Åke Svensson, Lund, SE
Carl Bertil Waldeck, S. Sandby, SE
Kjell Ingvar Leopold Wetterlin, S. Sandby, SE
(74) Fullmektig Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive bronkospasmolytiske forbindelser**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Nye bronkospasmolytiske forbindelser med formel (X)



og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor R_1 og R_2 er like eller forskjellige og er hver H, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , halogen; eller R_1 og R_2 sammen danner kjeden $-O-CH_2-O-$ eller $-O-CF_2-O-$;

R_3 er H eller CH_3 ;

R_5 er H eller $-CO-R_7$;

R_6 er H, OH, OCH_3 , OC_2H_5 eller halogen;

R_7 er en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1-16 karbonatomer, aryl, $-NHCH_3$ eller $-N(CH_3)_2$, samt anvendelse og en fremgangsmåte for fremstilling derav.

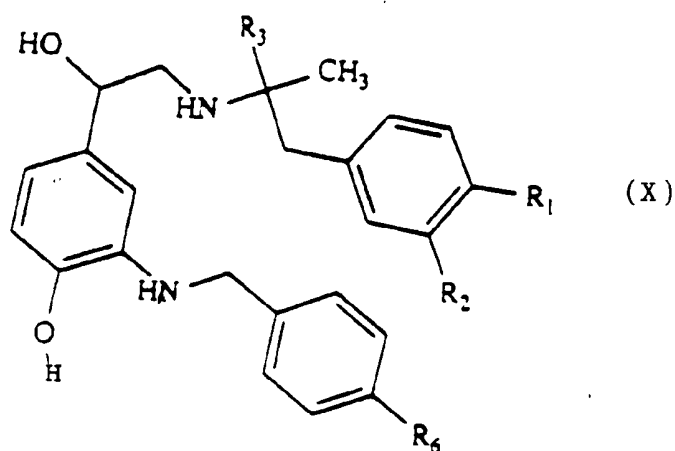
Foreliggende oppfinnelse vedrører analogifremgangsmåte for fremstilling av nye forbindelser med terapeutisk aktivitet. Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen har bronkospasmodyltisk virkning og er effektive ved behandling av reversible, obstruktive lungelidelser fra forskjellige geneser, spesielt
5 asmatiske betingelser. Forbindelsene med riktig stereokjemisk konfigurasjon har en forlenget terapeutisk virkning etter inhalering og en redusert grad av bivirkninger, spesielt redusert hjertestimulerende virkning.

10 Det er ønskelig å tilveiebringe bronkodilaterende midler med lengervarende aktivitet enn forbindelsene som er tilgjengelig på markedet. En lengervarende aktivitet vil kunne gi den asmatiske pasienten tilstrekkelig beskyttelse også i løpet av
15 natten, og tidlige morgentimer, når astmaen vanligvis er på sitt verste. Bronkodilatormedikamenter som for tiden anvendes for inhalasjonsterapi (f.eks. fenoterol, salbutamol, terbutalin og bitolterol) har vanligvis en aktivitet som bare varer 4-6 timer, og vil derfor ikke gi tilstrekkelig
20 beskyttelse i løpet av natten, dersom det tas ved sengetid. Bitolterol er beskrevet av Kass, I, og Mingo, T.S. i Chest 1980, 78;283 "A new longacting bronchodilator with reduced chronotropic effects." US 4 072 760 beskriver forbindelser som er nær beslektet strukturelt med de i foreliggende
25 oppfinnelse, men med kort virkning.

Forsøk på å tilveiebringe bronkospasmolytiske aktive forbindelser med lengre varende aktivitet, er beskrevet i litteraturen, f.eks. formoterol, salmeterol. Problemet var
30 derimot å finne bronkospasmolytisk aktive forbindelser som har en klinisk nyttig varighet av aktiviteten på minst 12 timer etter inhalasjon av en aerosol av en mikronisert forbindelse. Det er også ønskelig at disse forbindelsene blir bundet til lungevevet slik at bare mindre mengder av de
35 aktive forbindelsene vil lekke inn i den generelle sirkulasjonen. På denne måten blir risikoen for indusering av sys-

temiske bivirkninger, så som palpitasjoner og skjelvninger, minimalisert.

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgelig en analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formel (X)

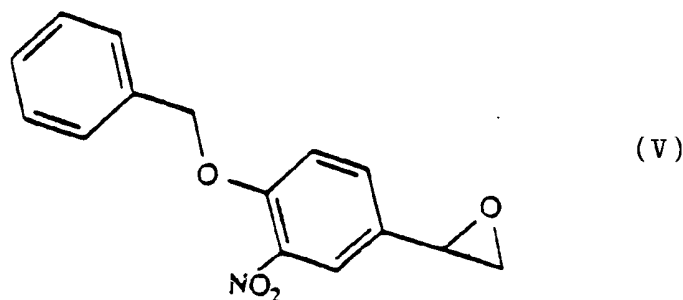


og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori R_1 og R_2 er like eller forskjellige og hver er H, OCH_3 eller OC_2H_5 ; eller R_1 og R_2 sammen danner kjeden $-O-CH_2-O-$ eller $-O-CF_2-O-$;

R_3 er H eller CH_3 ;

R_6 er H, OCH_3 eller OC_2H_5 ,

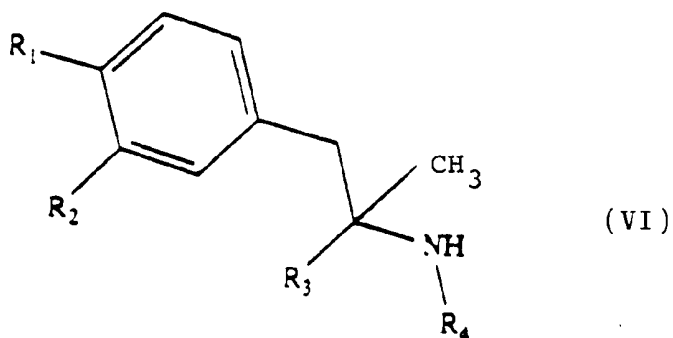
kjennetegnet ved at 4-benzyloksy-3-nitrostyrenoksid med formel (V)



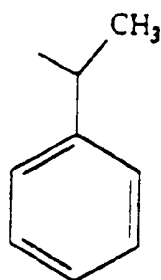
omsettes med en forbindelse med formel (VI)

172115

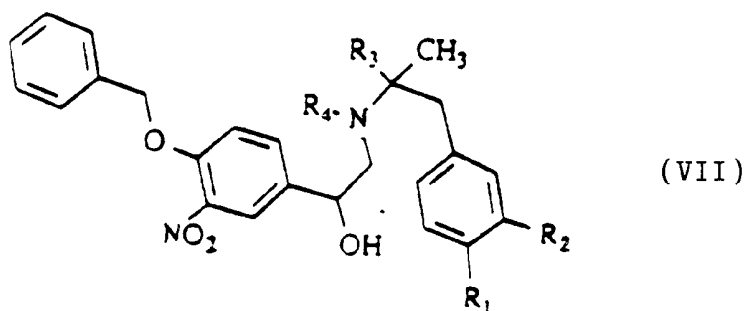
3



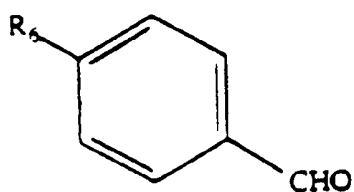
hvor R_1 , R_2 og R_3 er som definert ovenfor og R_4 er hydrogen eller



for å tilveiebringe en forbindelse med formel (VII)



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er som definert ovenfor, og deretter omsettes forbindelsen med formel (VII) med hydrogen og en egnet katalysator og med



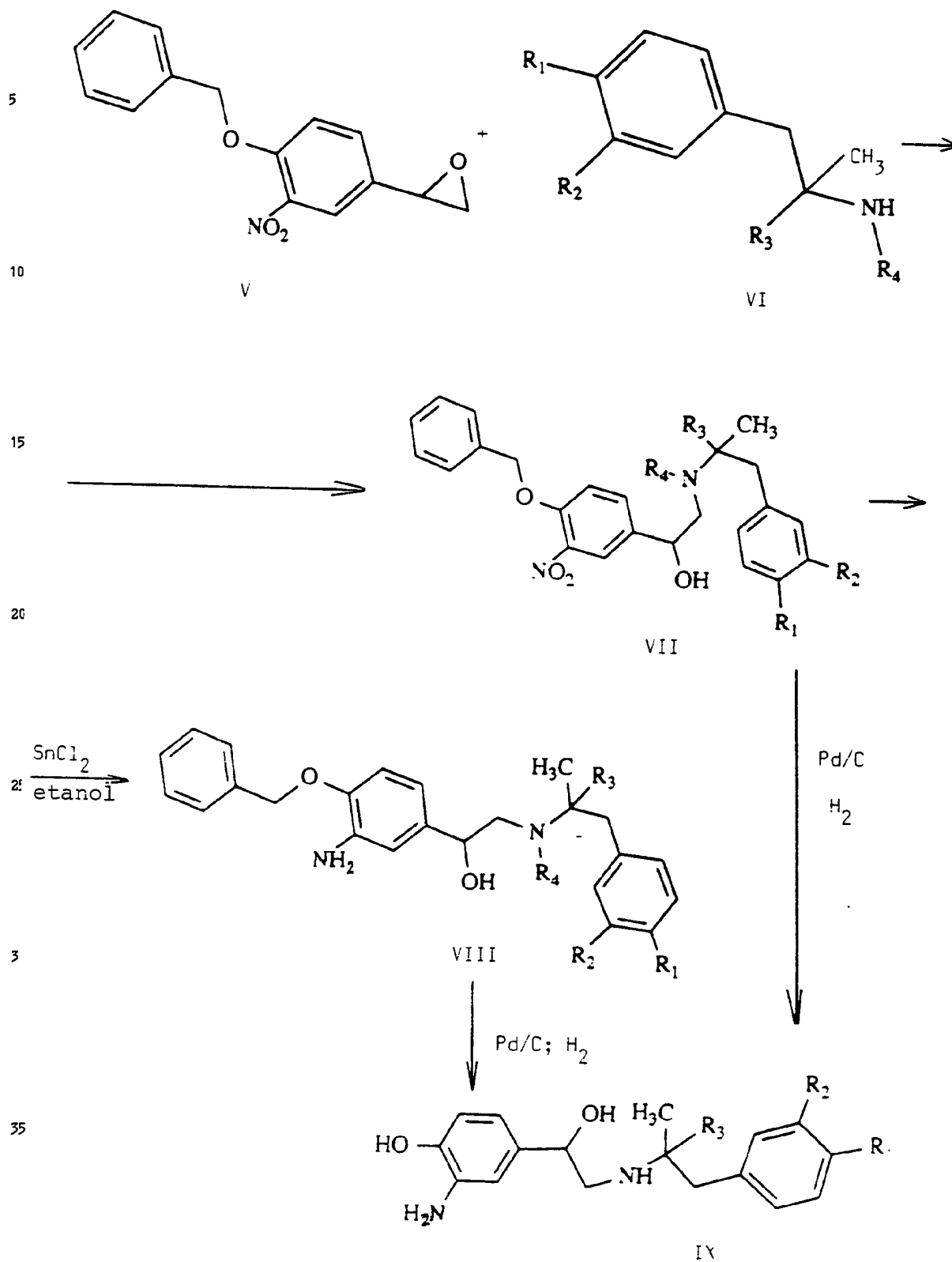
hvor R_6 er som definert ovenfor for å tilveiebringe etter hydrogenering en forbindelse med formel (X) som en ren isomer, et racemat eller en blanding av isomerer.

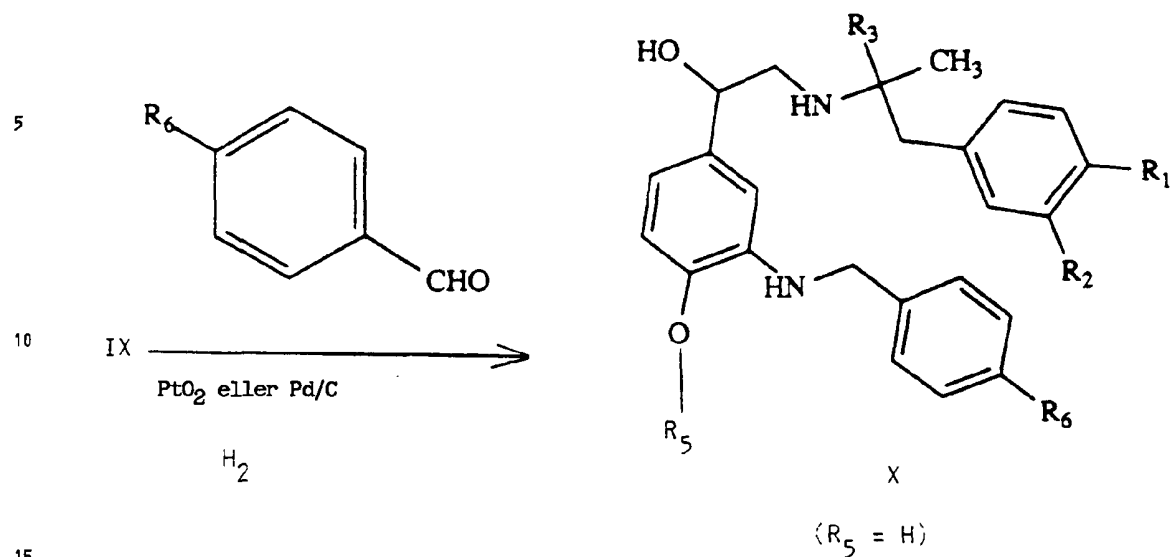
Disse forbindelsene er meget effektive og har en lengevirkende bronkospasmolytisk aktivitet, spesielt når de blir administrert lokalt til lungene, f.eks. etter inhalasjon av en aerosolisert eller forstøvet formulering av forbindelsene.

Farmasøytisk akseptable salter ifølge oppfinnelsen er spesielt sure addisjonssalter. De kan hensiktsmessig bli fremstilt ved kontakting av forbindelsene som kan danne slike salter med en egnet fysiologisk akseptabel organisk eller uorganisk syre. Eksempler på egnede organiske syrer er eddiksyre, fumarsyre, sitronsyre, vinsyre, maleinsyre, ravsyre og benzosyre. Eksempler på egnede uorganiske syrer er saltsyre, hydrobromsyre og fosforsyre.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen har også en lavere grad av uønskede kardiovaskulære bivirkninger. Både den farmakologiske aktiviteten og varigheten av aktiviteten til de nye forbindelsene avhenger meget av den stereokjemiske konfigurasjonen ved det benzyllitiske sterogeniske karbonatomet i fenyletanolaminkjeden og på det stereogeniske karbonatomet i substituenten ved nitrogen. Optimal farmakologisk virkning blir derfor bare tilveiebragt med R-konfigurasjonen i benzyloposisjonen, og varigheten er optimal med en S-konfigurasjon for gruppen, som er en substituent ved nitrogen.

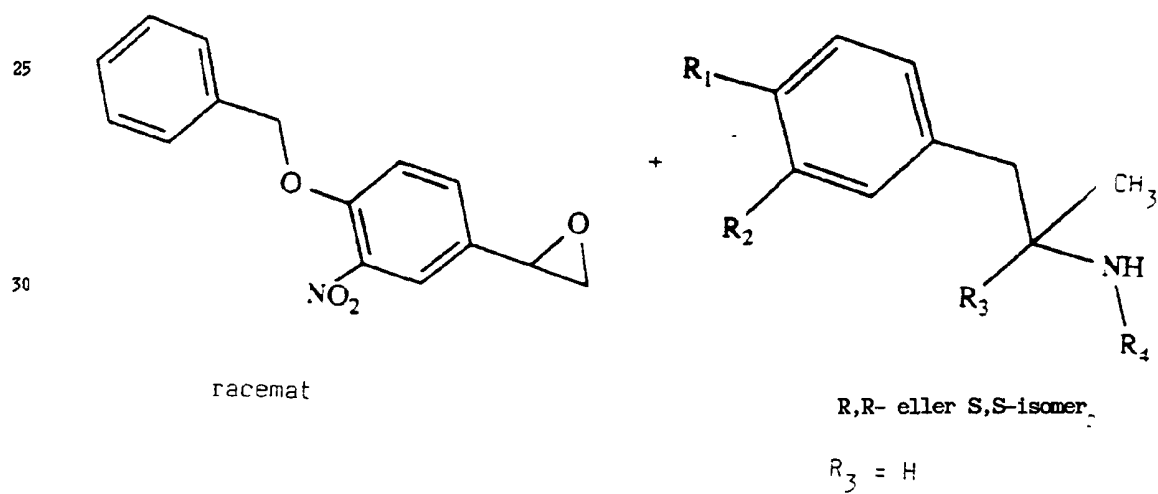
Spesielt foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er: Racemisk (R,S + S,R isomerer) og racemisk (R,R + S,S isomerer) av 1-[(4-hydroksy)-3-(p-metoksybenzylamino)-fenyl]-2-[(1-metyl-2-(3,4-metylendioksyfenyl)etyl)-amino]etanol.

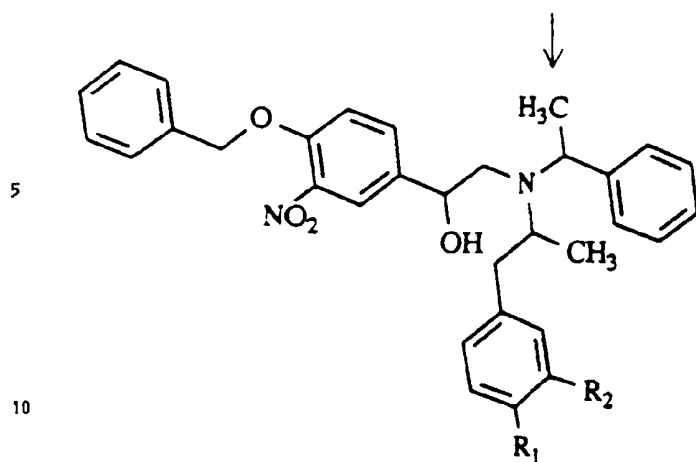
Generell fremgangsmåte for fremstilling



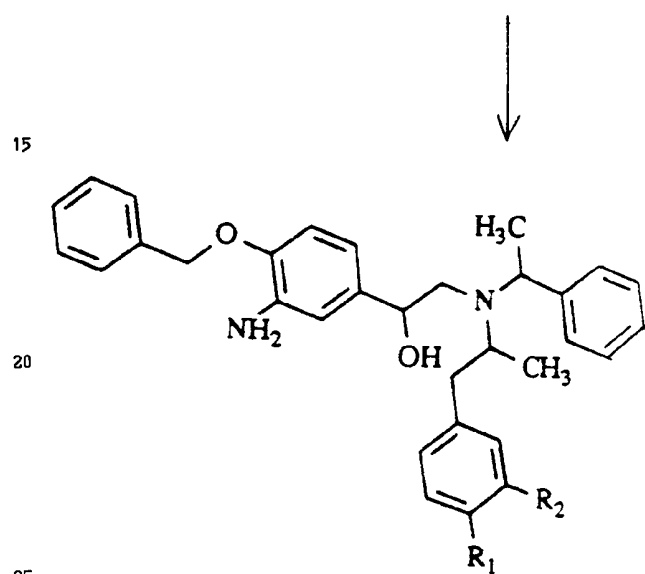
Fremgangsmåte A

Denne fremgangsmåten blir anvendt for fremstilling av rene stereoisomerer og epimerer som bare har forskjellig konfigurasjon i benzyloposisjonen. (R₁, R₂ og R₆ er som definert ovenfor).

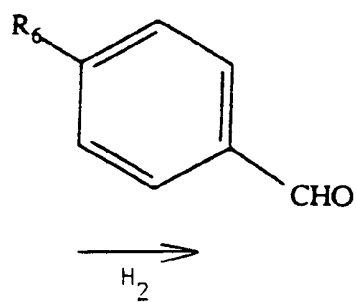
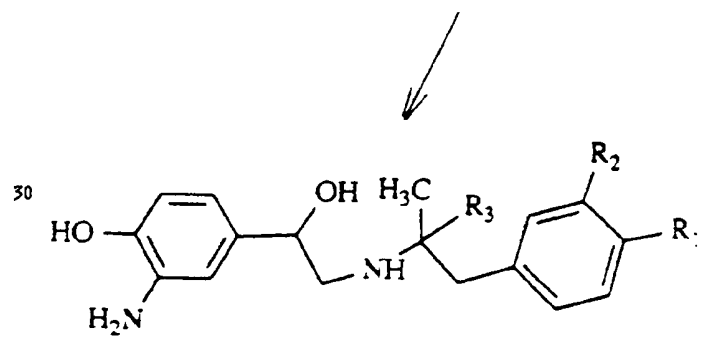




Diastereomerer blir separert
ved rekrystallisasjon eller
kromatografi

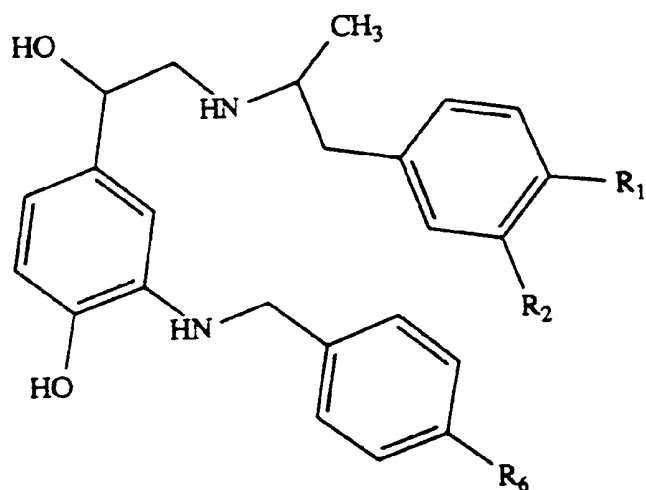


Diastereomerer blir ytterligere
separert ved kromatografi



5

10



15

Fremgangsmåte B

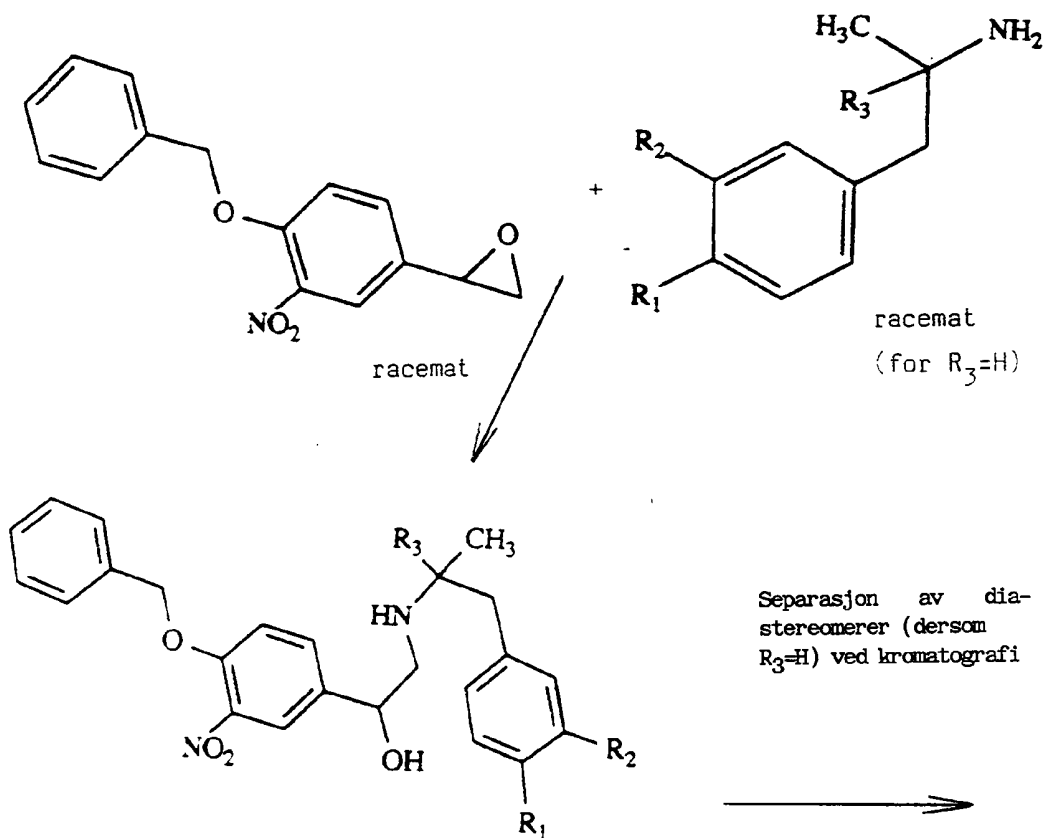
Denne fremgangsmåten blir anvendt for fremstilling av racemater og blandinger av racemater. (R_1 , R_2 , R_3 og R_6 er som definert ovenfor).

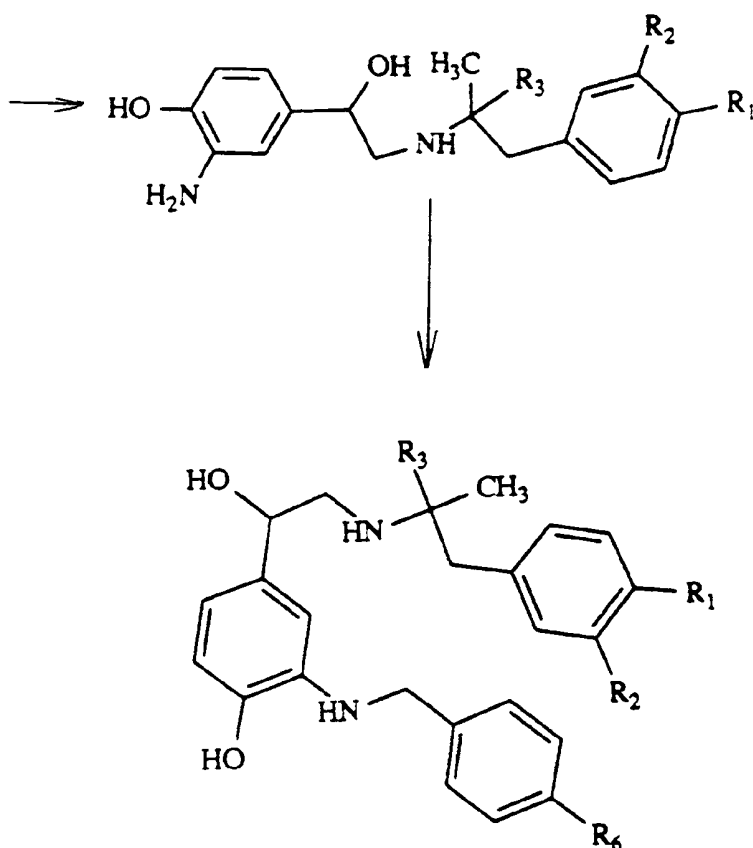
20

25

30

35





Fremstilling av utgangsforbindelsene

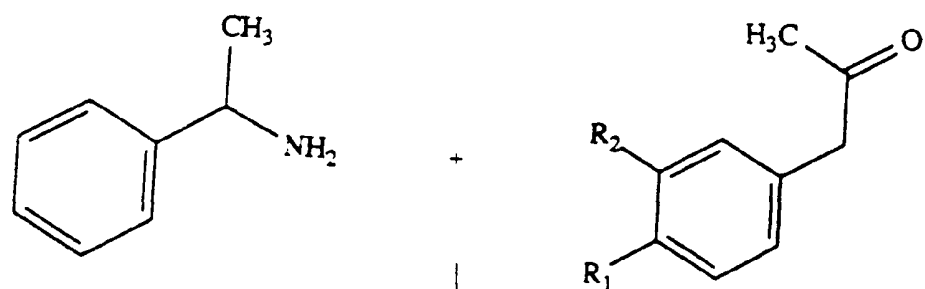
Aminer VI

Fremgangsmåte C

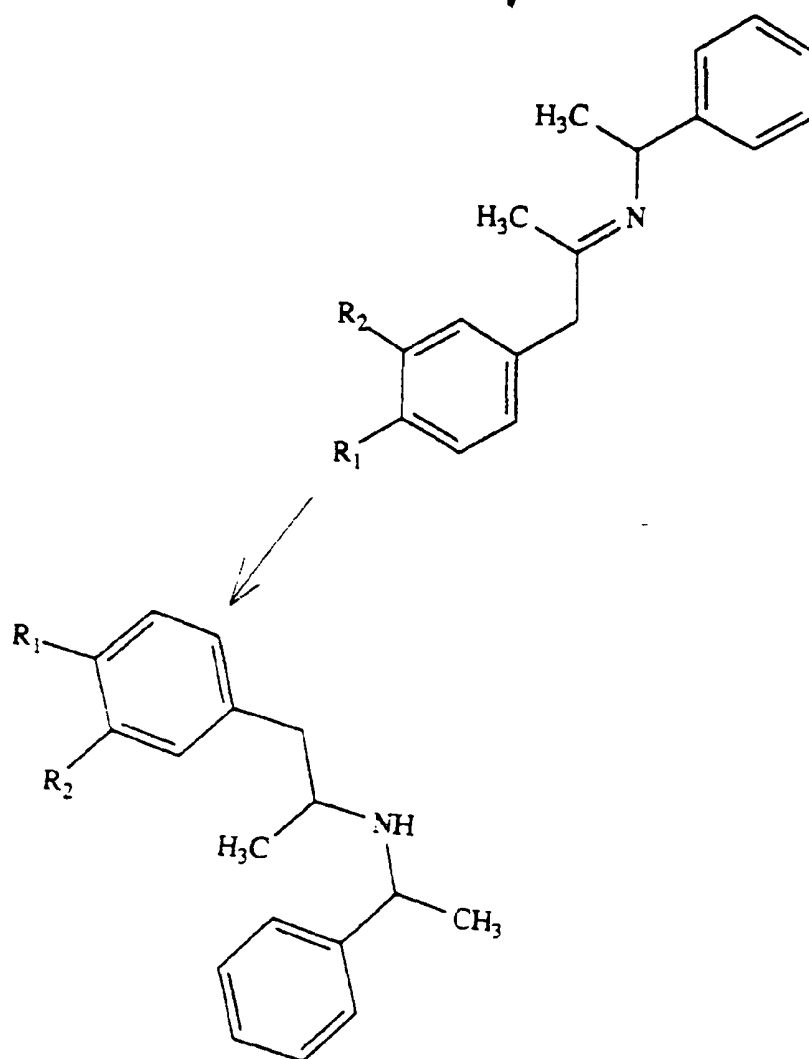
Fremstilling av rene entantiomerer

Egnede substituerte 1-fenyl-2-propanoner ble om satt med R- eller S-metylbenzylamin etterfulgt av reduksjon av aminet ved Rayney-Nickel med tilveiebringing av R,R- eller S,S-amin, respektivt.

R₁ og R₂ er som definert ovenfor.



10 R- eller S-isomer



R,R- eller S,S-isomer

Fremgangsmåte D

Fremstilling av racemiske aminer VI

- 5 Benzaldehyder substituert på egnet måte ble omsatt med et nitroalkan etterfulgt av reduksjon for å tilveiebringe aminet.

R_1 , R_2 og R_3 er som definert ovenfor.

10

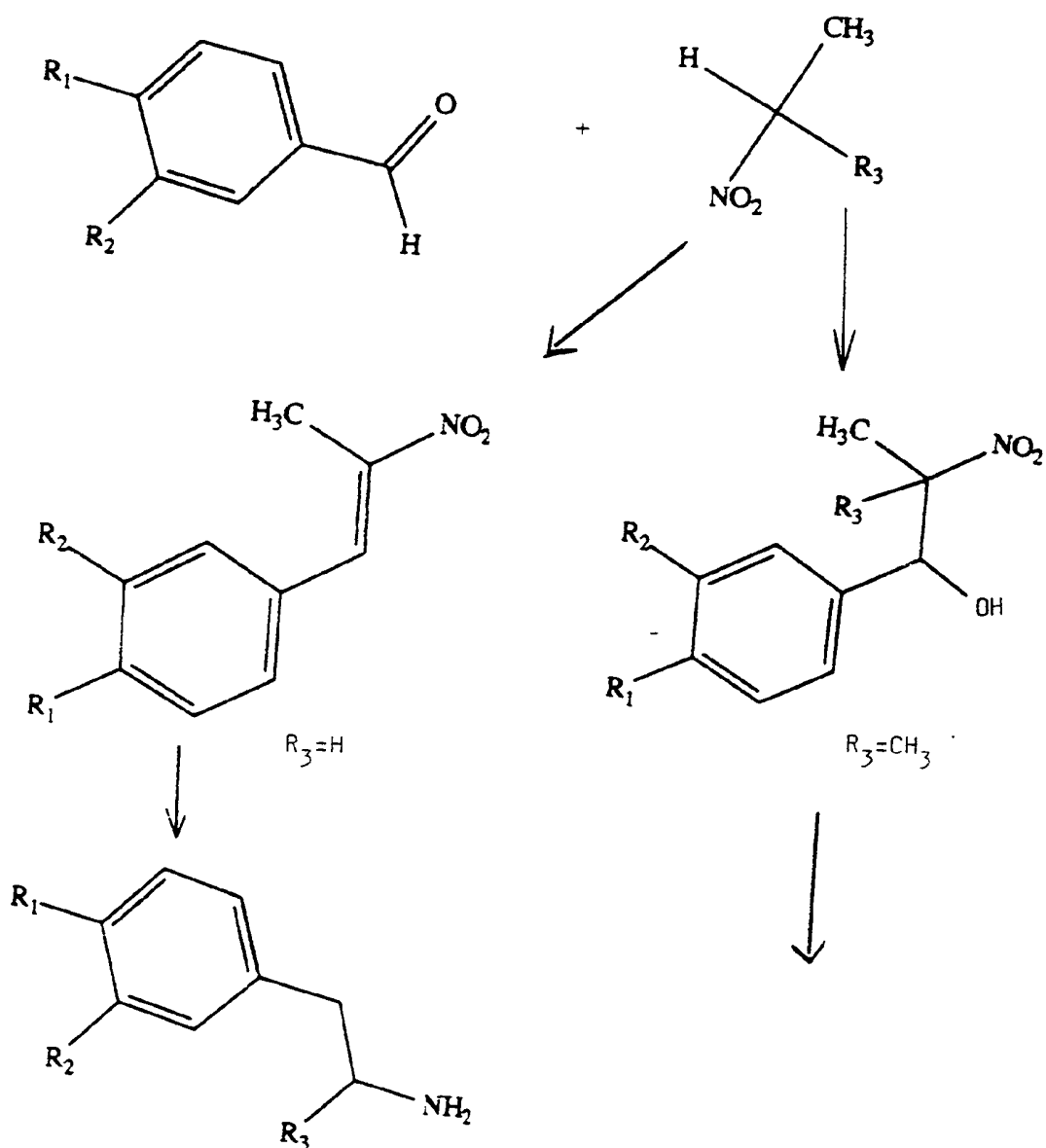
15

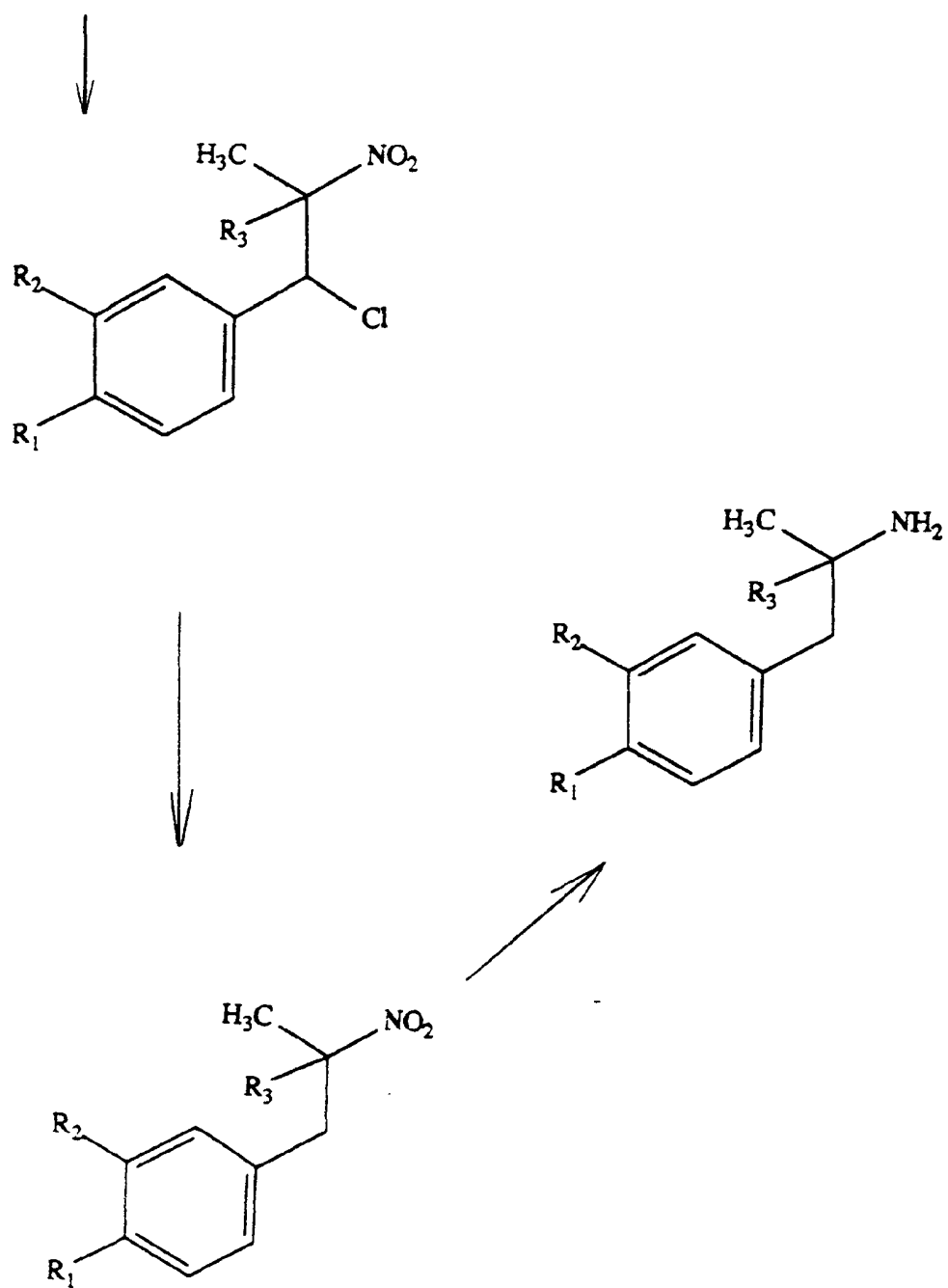
20

25

30

35





Epoksid

Racemisk 4-benzyloksy-3-nitrostyrenoksyd blir fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet i J. Med. Chem. 17, 49 (1974) ved Kaiseo et al.

EKSEMPLER

Eksempel 1 (Fremstilling ifølge fremgangsmåte A)

1-(R)-(4-hydroksy-3-(-metoksybenzylamino)fenyl)-2-((1-(S)-metyl-2-(3,4-metylendioksyfenyl)etylaminooetanol (X)

1-(4-benzyloksy-3-nitrofenyl)-2-(N-metylbenzyl-1-metyl-2-(3,4-metylendioksyfenyl))etylaminooetanol (VII) (R,S,S- og S,S,S-isomerer)

23,9 g (88 mmol) 4-benzyloksy-3-nitro-styrenoksid(V) og 24,9 g (88 mmol) (S,S)-N-1-fenetyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propanamin (VI) ble omrørt ved 150°C under nitrogen i 15 t. Råproduktet ble løst opp i etylacetat, konsentrert saltsyre ble tilsatt og oppløsningsmidlet avdampet for å tilveiebringe rå hydroklorid som et fast stoff. Omkrystallisasjon fra etylacetat tilveiebragte 17,3 g S,S,S- og R,S,S-isomer (85/15). Konsentrasjon av morvæskene ga 29 g rå R,S,S og S,S,S-isomerer(70/30). Flammekromatografi av den konsentrerte morvæskene (petroleumeter/etylacetat (2,5/1), silika) ga 21,3 g 70/30 isomerblanding. De rene isomerene R,S,S og S,S,S respektivt ble tilveiebragt ved gjentatt flammekromatografi eller ved kromatografi med MeCN/silika.

NMR; (R,S,S-isomerer, CDCl₃);

7,85 (d, 1H), 7,54-6,33 (m, 15H), 5,87 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,458 (dd, 1H), 4,08 (q, 1H), 3,06-2,54 (m, 4H), 2,09 (dd, 1H) 1,50 (d, 3H), 0,96 (d, 1H).

(S,S,S-isomer);

7,79 (d, 1H), 7,47-6,28 (m, 15H), 5,89 (dd, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,40 (dd, 1H), 4,08 (q, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,84-2,39 (m, 4H), 1,44 (d, 3H), 1,01 (d, 3H).

5

R,R,R- og S,R,R-isomerer ble likeledes fremstilt.

1-(4-benzyloksy-3-aminofenyl)-2-(N-metylbenzyl-1-metyl-2-(3,4-metylendioksyfenyl))etylaminøetanol (VIII) (R,S,S- og S,S,S-isomerer).

10

10,8 g (20 mmol) av tilsvarende nitroforbindelse (R,S,S/-S,S,S-forhold 70/30) ble løst opp i 250 ml metanol. 23 g (100 mmol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ble tilsatt og oppløsningen ble oppvarmet til 60°C. I løpet av 50 min. ble 400 mg NaBH_4 porsjonsvis tilsatt. Etter omrøring i ytterligere 40 min. ved 60°C, ble oppløsningen konsentrert til 150 ml og deretter ble 350 ml 0,5 N vandig NaOH tilsatt, etterfulgt av 200 ml dietyleter. Ekstraksjon av den vandige fasen med mere dietyleter, tørking og avdamping, ga 7,9 g av et oljeholdig produkt. Kromatografi (MeCN/silika) ga 4,5 g av ren R,S,S-isomer og 1,5 g S,S,S-isomer.

15

20

NMR (R,S,S-isomer, CDCl_3);

7,46-6,33 (m, 16H), 5,87 (d, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,54 (dd, 1H), 4,08 (q, 1H), 3,05-2,02 (m, 5H), 1,50 (d, 3H), 0,97 (d, 3H).

25

(S,S,S-isomer);

7,43-6,25 (m, 16H), 5,85 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,38 (dd, 1H), 4,08 (q, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,81-2,36 (m, 4H), 1,41 (d, 3H), 0,95 (d, 3H).

30

Monohydrokloridet av R,S,S-isomeren ble fremstilt ved omsetning av 0,58 ml acetylchlorid med metanol (180 ml) etterfulgt av tilsetning av base (4,5 g) og avdampning. Etter vasking med dietyleter, ble 4,3 g monohydroklorid til-

35

veiebragt som et salt. S,R,R- og R,R,R-isomerer ble tilsvarende fremstilt.

(R)-1-(3-amino-4-hydroksyfenyl)-2-[(S)-1-metyl-2-(3,4-metylendioksyfenyl)etyl amino]etanol (IX)

4,3 g (8 mmol) av den tidligere forbindelsen (R,S,S,-isomer) - som hydroklorid - ble løst opp i 75 ml metanol. 0,3 g 10% Pd/c ble tilsatt og blandingen hydrert ved 276 kPa i 5 t. Metanoloppløsningen ble filtrert og denne oppløsningen ble anvendt i det neste trinnet. S,S,S,-R,R,R, og S,R,R-isomerene ifølge (IX) ble fremstilt på en lignende måte.

1-(R)-(4-hydroksy-3-(p-metoksybenzylamino)fenyl)-2-[(1(S)-metyl-2-(3,4-metylendioksyfenyl)etyl) amino]etanol (X).

2 ml (16 mmol) p-anisaldehyd ble tilsatt til den tidligere tilveiebragte metanoloppløsningen av R,S,S-isomeren av (IX). Etter tilbakestrømning i 30 min., ble 30 mg PtO₂ tilsatt og blandingen hydrert ved 345 kPa i 1,5 t. Utbyttet av råproduktet 90% rent) var 2,3 g. Kromatografi (CHCl₃/silika) av basen og tilsetning av H₂SO₄/EtOH ga 1,2 g av ren (IV) som sulfatet derav.

NMR (R,S-isomer, DMSO),;

7,3-6,40 (m, 10H), 5,99 (s, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,08 (bs, 1H), 2,89-2,44 (m og DMSO), 0,99 (d, 3H).

S,S- S,R- og R,R-isomerer av (X) ble fremstilt på lignende måte.

NMR (S,S-isomer);

7,31-6,42 (m, 10H), 5,98 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 2,90-2,45 (m og DMSO), 1,02 (d, 3H).

Eksempel 2 (Fremstilling ifølge fremgangsmåte B)

Fremstilling av racemater (R,S+S,R isomerer) av 1-(4-hydroksy-3-(p-etoksybenzylamino)fenyl)-2-[(1-metyl-2-(3,4-metylendioksyfenyl)etyl)amino]etanol.

1-(4-benzyloksy-3-nitrofenyl)-2-((1-metyl-2-(3,4-metylendioksyfenyl)etyl)amino)-etanol (VII) (forskjellige blandinger av R,R- R,S-, S,S- og S,R-isomerer).

1,4 g (5 mmol) (R/S)-4-benzyloksy-3-nitrostyrenoksid og 1,1 g (6 mmol) (R/S)-1-(3,4-metylendioksyfenyl)-2-aminopropan (VI) ble tilbakestrømmet i 10 ml metanol i 20 t. Etter avdampning av metanol ble den råe isomeriske blandingen løst opp i dietyleter og R,S- og S,R-isomerer krystallisert med tilveiebringning av 0,4 g racemat. (R,R og S,S-isomerer ble fjernet.

NMR (CDCl₃);

7,8 (d, 1H), 7,5-6,5 (m, 10H), 5,9 (s, 2H), 5,2 (s, 2H), 4,6 (dd, 1H), 3,0-2,5 (m, 5H), 1,2 (d, 3H).

Racematen ble hydrert (Pd/C i EtOH) for å tilveiebringe tilsvarende aminofenol (IX). Dette ble deretter omsatt med p-anisaldehyd som beskrevet, med tilveiebringning av racemisk (R,S- + S,R-isomerer) av den tidligere beskrevne forbindelsen (X). R,R- + S,S-isomerisk blanding ble fremtilt fra tidligere fjernet isomerisk blanding av (VII).

Generell fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene med formel (X)

Hydrokloridet av korresponderende nitroforbindelse (VII) ble løst opp i etanol. 10% Pd/C ble tilsatt og hydrering ble utført ved romtemperatur i 4-20 timer ved 345 kPa. Katalysatoren ble filtrert ut og benzaldehyd eller p-metoksybenz-

aldehyd ble tilsatt. Etter tilbakestrømming i 1 time ble PtO₂ tilsatt og hydreringen ble utført ved 1 atm i 5-24 timer eller ved 345 kPa i 45 min. Rå hydroklorid ble vasket med eter, basen tatt opp i etylacetat og renset ved kromatografi på en silikakolonne med kloroform/metanol som elueringsmiddel (10/2). Den rene basen ble deretter overført til hydrokloridet eller sulfatet.

Eksempel 3

1-(4-hydroksy-3-benzylaminofenyl-2-(1-metyl-2-(3,4-metylen-dioksyfenyl))-etylamo)-etanol (X)

(R,S+S,R+R,R+S,S-blanding)

Fra 2,4 g nitroforbindelse VII, 0,7 g Pd/C, 1,1 g benzaldehyd og 40 mg PtO₂, ble 1,2 g av hydrokloridet tilveiebragt.

NMR: (DMSO-D₆ som oppløsningsmiddel og referanse) d; 7,4-6,4 (m, 11H), 6,01 (s, 2H), 5,90 (d, 1H), 5,35 (bs, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,1-2,9 (m, 4H), 1,10 (d, 3H).

Eksempel 4

1-(4-hydroksy-3-p-metoksybenzylaminofenyl)-2-(1-metyl-2-(3,4-dimetoksyfenyl))-etylamo)-etanol (X)

(R,S+S,S-blanding)

Fra 5,2 g nitroforbindelse VII, 0,5 g Pd/C, 3,0 g p-metoksybenzaldehyd og 50 mg PtO₂, ble 1,0 g av produktet som hydroklorid tilveiebragt.

NMR: (som ovenfor) d; 7,28 (d, 2H), 7,0-6,5 (m, 8H), 4,6 (m, 1H), 4,22 (2H), 3,74 (9H), 3,7-2,8 (m), 1,2 (d, 3H).

Eksempel 5

1-(4-hydroksy-3-p-metoksybenzylaminofenyl)-2-(1,1-dimetyl-2-
(3,4-metylendioksyfenyl)-etylamo)-etanol (X)
(R/S racemat)

Fra 5,0 g nitroforbindelse VII, 0,3 Pd/C, 4,9 ml p-metoksybenzaldehyd og 30 mg PtO₂, ble 3,1 g av produktet tilveiebragt som hydroklorid.

NMR: (som ovenfor) d; 7,3 (d, 2H), 6,9-6,4 (m, 8H), 6,0 (s, 2H), 5,93 (m, 1H), 5,24 (bs, 1H), 4,73 (bd, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 2,89 (bm og s, 5H), 1,19 (s, 3H).

Eksempel 6

1-(4-hydroksy-3-p-metoksybenzylamino-fenyl)-2-(1-metyl-2-(p-
metoksyfenyl)-etylamoetanol (X)
(R,S+S-blanding)

Fra 7,7 g nitroforbindelse (VII), 0,3 g Pd/C, 6,5 g p-metoksybenzaldehyd og 30 mg PtO₂, ble 0,6 g av produktet tilveiebragt som sulfat.

NMR: (som ovenfor) d; 7,28 (d, 2H), 7,14-6,36 (m, 11H), 5,12 (bs, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,72 (2d, 6H), 3,4-2,5 (m, inkl. DMSO), 1,0 (d, 3H).

Eksempel 7

1-(4-hydroksy-3-p-metoksybenzylaminofenyl)-2-(1-metyl-2-
fenyl-etylamo)-etanol (X)

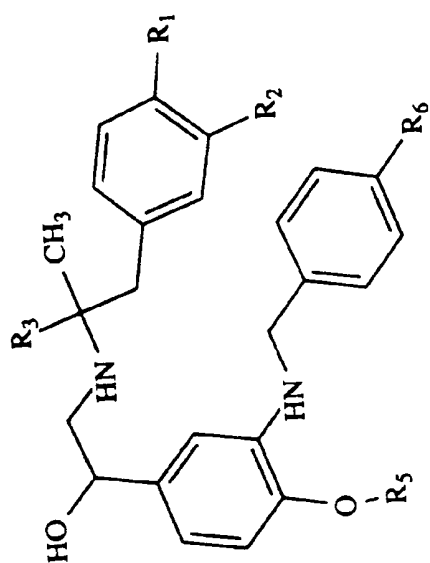
Fra 2,5 g nitroforbindelse (VII), ble 260 mg av produktet som sulfat tilveiebragt.

NMR: (som ovenfor) d; 7,4-6,4 (m, 12H), 5,15 (s, 1H), 4,59 (bs, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,2-2,5 (m, inkl. DMSO), 1,0 (dd, 3H).

TABELL 1

Oppsummering av forbindelser
ifølge oppfinnelsen (X)

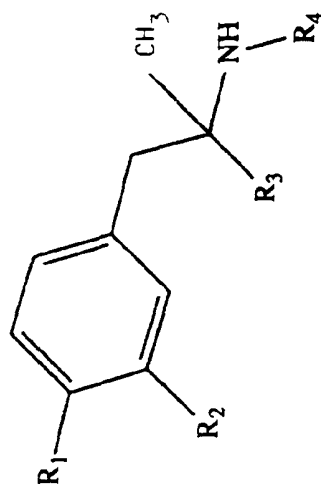
Forbindelse Fremstilt fra
ifølge mellomforbind-
eksempel nr. elsen med formel



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Stereokjemi
1	-OCH ₂ O-		H	H	OCH ₃	R, S
1	-OCH ₂ O-		H	H	OCH ₃	R, R
1	-OCH ₂ O-		H	H	OCH ₃	S, R
1	-OCH ₂ O-		H	H	OCH ₃	S, S
2	-OCH ₂ O-		H	H	OCH ₃	R, S ^{1S, 1R} , R (racemat)
2	-OCH ₂ O-		H	H	OCH ₃	R, R+S, S (racemat)
3	-OCH ₂ O-		H	H	H	R, S+S, R+R, R+S, S blanding
4	-OCH ₃ -OCH ₃		H	H	OCH ₃	R, S+S, S blanding
5	-OCH ₂ O-	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	R/S (racemat)
6	-OCH ₃ -H		H	H	OCH ₃	R, S+S, S blanding
7	H	H	H	H	OCH ₃	R, S+S, S blanding

TABELL 2

Utgangsforbindelser ifølgeformel (VI)



Forbindelse nr.	Fremgangsmåte fremstilling	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Stereo-isomer(er)
S1	C	-O-CH ₂ -O-		H	CH(CH ₃)Ph	S, S
S2	C	-O-CH ₂ -O-		H	CH(CH ₃)Ph	R, R
S3	C	OCH ₃ H		H	CH(CH ₃)Ph	S, S
S4	D	-O-CH ₂ -O-		H	H	R/S
S5	D	-O-CH ₂ -O-		CH ₃	H	-
S6	D	OCH ₃ OCH ₃		H	H	R/S
S7	D	H H		H	H	R/S
S8	C	H H		H	CH(CH ₃)Ph	S, S

Nedenfor er spesifikke eksempler for fremstilling av forbindelsene angitt i tabell 2 tilveiebragt:

5

Forbindelse S8

N-1-(S)-fenetyl-1-fenyl-2-(S)-propanamin

10

13,4 g (0,1 mol) fenylaceton og 10,9 g (S)-fenetylamin ble tilbakestrømmet i 200 ml benzen i et Dean-Stark-apparatur i 3 timer. Etter avdampning av oppløsningsmidlet ble resten løst opp i etanol. Raney-Nickel ble tilsatt og hydrering ble utført overnatt ved 345 kPa. Produktet ble rensset ved omkrystallisasjon av hydrokloridet fra aceton eller etanol. Utbytte 8,1 g (som base).

15

NMR: (CDCl₃, TMS som ref.) d; 7,33-7,06 (m, 10H), 3,92 (1, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,75 (sextett, 1H), 2,48 (dd, 1H), 1,29 (d, 3H), 0,90 (d, 3H).

20

Forbindelse S3

N-1-(S)-fenetyl-1-(4-metoksyfenyl)-2-(S)-propanamin

25

Fremstilt som ovenfor. Fra 16,4 g keton og 10,9 g (S)-1-fenetylamin ble 12,5 g av produktet tilveiebragt etter kromatografi på en silikakolonne (CHCl₃/metanol, 10/2).

Forbindelse S1

30

N-1(S)-fenetyl-1-(1,3-benzodioksol-4-yl)-2(S)-propanamin

og den korresponderende R,R-isomer ble fremstilt analogt fra (1,3-metylendioksy)fenyl-aceton.

35

Forbindelse S5

1-(3,4-metylendioksyfenyl)-2-metyl-2-(R/S)-aminopropan

En oppløsning av 360 g (2,4 mol) piperonal i 684 g (7,7 mol) 2-nitropropan ble tilsatt til 2,4 mol nyfremstilt natriummetoksid metanol (360 ml) ved 15°C. Etter røring ved romtemperatur overnatt, ble 480 ml 5N svovelsyre tilsatt. Reaksjonsblandingen ble deretter helt inn i vann. Den organiske fasen ble behandlet med natriumsulfitt og omkrystallisert fra toluen/heksan. Utbytte 247 g.

Til en oppløsning av 247 g i benzen ble 141 g tionylklorid tilsatt i 250 ml benzen. Etter tilbakestrømning i 4 timer ble oppløsningsmidlet og tionylklorid i overskudd avdampet, med dannelse av en oljeholdig rest som ble omkrystallisert fra isopropylalkohol. Utbytte 140 g.

26 g (0,1 mol) av denne forbindelsen ble løst opp i 200 ml dioksan. 0,3 g Pd/BaSO₄ ble tilsatt etterfulgt av hydrering ved 1 atm ved romtemperatur. Filtrering og avdampning tilveiebragte en oljeholdig rest som ble løst opp i etanol (150 ml). 1 g 10% Pd/C ble tilsatt. Hydrering ved 345 kPa overnatt ga etter filtrering og avdampning produktet. Omkrystallisasjon ga 11,5 g produkt.

NMR: (hydroklorid i CDCl₃, ref. TMS) d; 8,45 (-NH₃), 6,8-6,6 (aromatisk), 5,9 (OCH₂O), 2,9 (-CH₂-), 1,4 (-CH₃).

Forbindelse S6

1-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-(R/S)-aminopropan

20 g (0,12 mol) 3,4-dimetoksybenzaldehyd ble løst opp i 100 ml nitrometan. 3 ml butylamin ble tilsatt. Etter tilbakestrømning i et Dean-Stark-apparatur i 2 timer etterfulgt av avdampning tilveiebragte en brun olje. Omkrystallisasjon fra isopropylalkohol ga 16,6 g.

16,4 g (0,07 mol) nitrostyren ble dråpevis tilsatt til 8 g
litiumaluminiumhydrid i 1 l tørr eter. Røring ble fortsatt
overnatt. Etter opparbeiding ble en gulaktig olje til-
veiebragt. Sulfatet ble fremstilt fra en eter/etanoloppløs-
ning. Utbyttet 10,4 g (sulfat).

Forbindelse S4

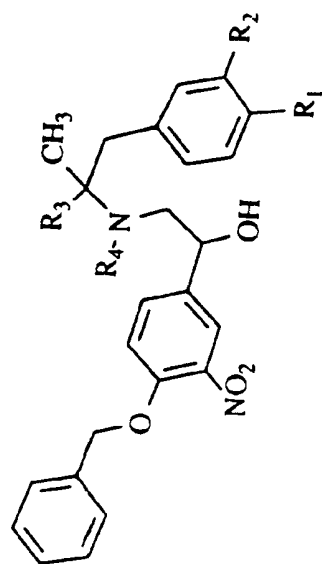
1-(3,4-metylendioksyfenyl)-2-(R/S)-aminopropan

Fremstilt ifølge Beng T Wo et al., J Med Chem 13 26 (1970).

Forbindelse S7

På lignende måte blir 1-fenyl-2-(R/S)-aminopropan fremstilt.

TABELL 3

Mellomprodukter av formel (VII)

(VII)

Forbindelse Fremgangsmåte R₁ R₂ R₃ R₄ Stereoisomer(er)
nr. for fremstilling

I1	A	-OCH ₂ O-	H	CH(CH ₃)Ph	R, S, S
I2	"	-OCH ₂ O-	H	"	S, S, S
I3	"	-OCH ₂ O-	H	"	R, R, R
I4	"	-OCH ₂ O-	H	"	S, R, R
I5	"	OCH ₃ H	H	CH(CH ₃)Ph	R, S, S + S, S, S blanding
I6	"	H H	H	CH(CH ₃)Ph	R, S, S + S, S, S blanding
I7	B	-OCH ₂ O-	H	H	R, S + S, R racemat
I8	B	-OCH ₂ O-	H	H	R, R + S, S racemat
I9	B	OCH ₃ OCH ₃	H	H	R, S + S, R + R, R + S, S blanding
I10	B	-OCH ₂ O-	CH ₃	H	R/S racemat

Følgende spesifikke eksempler for fremstilling av forbindelsene angitt i tabell 3 er tilveiebragt:

Generell fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser ifølge formel (VII), hvor $R_4=H$

4-benzyloksy-3-nitrostyrenoksid ble tilbakestrømmet med et egnet amin i metanol overnatt eller lengre. Produkter ble rensset ved kromatografi på en silikakolonne med kloroform som elueringsmiddel.

1-(4-benzyloksy-3-nitrofenyl)-2-(1-metyl-2-(3,4-metyl-enedioksyfenyl)-etyl-amino)-etanol

(R,S + S,R racemat og R,R + S,S racemat)

Beskrevet under eksempel 2 ovenfor.

Forbindelse I9

1-(4-benzyloksy-3-nitrofenyl)-2-(1-metyl-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-etyl-amino)-etanol

(R,R R,S og S,R isomerisk blanding)

Fra 4,3 g amin og 5,4 g epoksid ble 5,2 g av produktet tilveiebragt som en olje.

Generell fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (VII), hvor $R_4=CH(CH_3)Ph$

Amin VI ble oppvarmet under en strøm tørr nitrogen med 4-benzyloksy-3-nitrostyrenoksid ved 150°C overnatt. Råproduktet ble rensset ved kromatografi på en silikakolonne med kloroform som elueringsmiddel.

Forbindelse I5

1-(4-benzyloksy-3-nitrofenyl)-2-(N-metylbenzyl-N-(1-metoksyfenyl)-2-propyl-amino)-etanol

(R,S,S + S,S,S isomerisk blanding)

Fra 5,1 g av etamin med formel (VI) og 5,4 g epoksyd ble

7,7 g olje tilveiebragt.

NMR: (CDCl₃ og TMS som referanse) d; 7,86-6,71 (m, 12H), 5,25 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,58 (m, 1/2 H), 4,37 (m, 1/2 H), 4,10 (m, 2H), 3,77 (s, 1,5H), 3,75 (s, 5H), 3,78 (m, 1/2 H), 3,25-2,40 (m), 2,15 (m), 1,6 (dd, 3H), 1,0 (dd, 3H).

Forbindelse 16

1-(4-benzyloksy-3-nitrofenyl)-2-(N-metylbenzyl-N-1-fenyl-2-propyl-amino)-etanol

Fra 4,8 g av et amin med formel (VI) og 5,4 g epoksid ble 2,5 g av et oljeholdig produkt tilveiebragt.

Forbindelse I10

1-(4-benzyloksy-3-nitrofenyl)-2-(1,1-dimetyl-1-(3,4-metylen-dioksyfenyl)-etyl-amino)-etanol (racemat)

Fra 4,8 g av amin VI og 5,4 g epoksid ble 7,4 g av produktet tilveiebragt.

NMR: (CDCl₃ og TMS som referanse) d; 7,85 (d, 1H), 7,52-6,52 (m, H), 5,91 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,56 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,04 (2s, 6H).

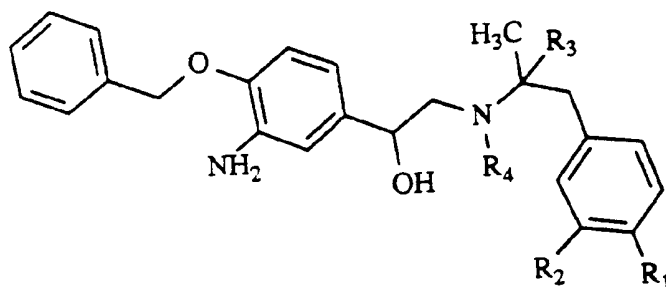
Forbindelsene I1, I2, I3 og I4

1-(4-benzyloksy-3-nitrofenyl)-2-(1-metyl-2-(3,4-metylendi-oksyfenyl)-etyl-amino)-etanol

Fremstilling av R,R,R-, R,S,S-, S,S,S- og S,R,R-isomerer er beskrevet ovenfor under eksempel 1.

Fremstilling av forbindelsene i følgende tabell 4 er også beskrevet ovenfor under eksempel 1.

TABELL 4

Mellomprodukter av formel (VIII)

VIII

Forbindelse	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Stereokjemi
M1	-OCH ₂ O-		H	CH(CH ₃)Ph	R,R,R
M2	-OCH ₂ O-		H	- " -	S,R,R
M3	-OCH ₂ O-		H	- " -	R,S,S
M4	-OCH ₂ O-		H	- " -	S,S,S

Følgende eksempler illustrerer hvordan forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli inkorporert i farmasøytiske sammensetninger:

Eksempel P1. Aerosol for inhalering

Forbindelse ifølge eksempel 1 eller 2	0,75 g
Sorbitan trioleat	0,20 g
Frigen ^R 11/12/114	ad 100,00 g

Eksempel P2. Tabletter

Hver tablett inneholder:

Forbindelse ifølge eksempel 1	6,0 mg
Maisstivelse	78,0 mg
	forts.:

forts.:

Laktose	125,0 mg
Povidon	7,0 mg
Mikrokrystallin-cellulose	13,0 mg
5 Magnesiumstearat	1,6 mg

Eksempel P3. Stikkpiller

Hver stikkpille inneholder:

10 Forbindelse ifølge eksempel 1	6,0 mg
Askorbylpalmitat	1,0 mg
Stikkpillebase (Imhausen H)	ad 2.000,0 mg

15

Eksempel P4. Sirup

Forbindelse ifølge eksempel 1	0,060 g
Flytende glukose	30,0 g
Sukrose	50,0 g
20 Askorbinsyre	0,1 g
Natriumpyrosulfitt	0,01 g
Dinatriumedetat	0,01 g
Appelsin-essens	0,025 g
Godkjent farve	0,015 g
25 Renset vann	ad 100,0 ml

Eksempel P5. Inhaleringsoppløsning

30 Forbindelse ifølge eksempel 1	0,75 g
Natriumpyrosulfitt	0,10 g
Dinatriumedetat	0,10 g
Natriumklorid	0,85 g
Renset vann	ad 100,0 ml

35

Eksempel P6. Oppløsning for rektal administrasjon
(Rektale beholdere)

	Forbindelse ifølge eksempel 1	6,0	mg
5	Natriumpyrosulfitt	1,5	mg
	Dinatriumedetat	0,3	mg
	Sterilt vann	ad	3,0 ml

Eksempel P7. Sublinguale tabletter

	Forbindelse ifølge eksempel 1	3,0	mg
	Laktose	83,0	mg
15	Sukrose	87,0	mg
	Acicia	10,0	mg
	Talk	5,0	mg
	Magnesiumstearat	1,0	mg

Eksempel P8. Dråper

	Forbindelse ifølge eksempel 1	0,60	g
	Askorbinsyre	1,00	g
25	Natriumpyrosulfitt	0,10	g
	Dinatriumedetat	0,10	g
	Flytende glykose	50,00	g
	Absolutt alkohol	10,00	g
	Renset vann	ad	100,0 ml

Eksempel P9

35 En forbindelse ifølge eksempel 1 med stereokjemi R,S, blir mikronisert til en partikkelstørrelse egnet for inhalerings-

terapi. Forbindelsen blir fylt inn i en pulverinhalator, Turbuhaler.

Vanlig daglig dose av den aktive forbindelsen varierer innenfor et vidt område, og vil avhenge av forskjellige faktorer så som for eksempel de individuelle kravene til hver pasient, administrasjonsveien og sykdommen. Generelt vil orale og parenterale doseringer være i området 0,5 til 15 mg pr. dag av aktiv forbindelse. Den aktive forbindelsen kan også bli formet til farmasøytiske preparater inneholdende en kombinasjon av aktiv forbindelse med Ipratropiumbromid eller Budesonid.

Farmakologisk vurdering

1. Varighet av bronkodilaterende aktivitet studert i levende marsvin.

A. Fremgangsmåte

Ubedøvde marsvin ble anvendt i studiet. Forbindelsene ifølge eksemplene 1 og 2, salmeterol og terbutalin ble gitt ved inhalasjon eller ved tracheal instillasjon og dyrene ble deretter prøvet i en histamin-"mist" etter forskjellige tidsintervaller.

a. Inhalasjon

Marsvinene ble plassert i plastbokser og testforbindelsene ble gitt ved kontinuerlig strømforstøvning i løpet av 15 minutter.

b. Tracheal instillasjon

Dyrene ble lettere bedøvet ved inhalasjon av efran. Testforbindelsene ble tildryppet ved anvendelse av en tynn kannyle til tracheal bifurkasjon. Kontrolldyr ble tildryppet saltvannsoppløsning.

c. Provokasjonsprosedyre

Etter administreringene, ifølge en av de nevnte veiene, ble dyrene plassert i transparente plastbur og utsatt for aerosolisert histamin. Skyen ble dannet i en forstøver fra en oppløsning inneholdende $0,5-1,0 \times 10^{-3}$ mol/l histamin i 3% glyserol. Denne konsentrasjonen danneren definert dyspnotisk pusting, som fremkommer i kontrolldyrene i løpet av 2-3 minutter. Denne fasen ble vanligvis bestemt ved observasjon, noen ganger også et "blindt forsøk" eller registrert ved anvendelse av et belastnings-gauge-belte (se O.A.T. Olsson in Acta Allergologica 26, 438, 1971). En økende mengde spasmolytisk medikament gir deretter opphav til en doseavhengig forlengelse av evnen som dyrene har til å motstå denne histaminspasmen. Når dyspnotisk pusting ble oppnådd, ble marsvinene fjernet fra histaminmiljøet, på grunn av at de samme dyrene må utsettes for histamin, ikke bare etter 30 minutter, men også 3, 6 og 9 timer etter medikamentadministrasjon.

I noen av eksperimentene ble dyrene utsatt for metacholin i stedet for histamin, for å utelukke muligheten av en antihistaminisk virkning av undersøkte medikamenter.

B. Resultater

β -reseptoragonistene salmeterol og terbutalin blir begge anvendt ved inhalasjonsterapi og ble derfor valgt som referanseforbindelser i denne studien, hvor nye β -agonister fremstilt ifølge denne oppfinnelsen blir vurdert med hensyn på varigheten av virkningen av deres bronkodilaterende aktiviteter.

Begynnende potenthet til den nye forbindelsen ifølge eksempelene 1 og 2, er omtrent de samme som for terbutalin, men omtrent ti ganger mindre enn for salmeterol. Varigheten av aktiviteten, beregnet fra et ekvipotent nivå er derimot

forlenget for de nye forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse og for salmeterol når de blir sammenlignet med terbutalin. Sammenlignet med salmeterol, ser varigheten av virkningen til de nye forbindelsene ut til å
5 være noe mere utvidet.

Forbindelsene presentert i tabell 5 er 1-(4-hydroksy)-3-(p-metoksybenzyl-amino)fenyl-2-(1-metyl-2-(3,4-metylendioksygenyl)etyl)amino)etanoler eller i form av den racemiske
10 blandingen eller som en av isomerene derav.

TABELL 5

Forbindelser (gitt intratrachealt i mol/kg)	Evnen som medikamentene har til å produsere en utsetning (i min.) i forekomst av dyspnotisk pusting i histamin 0,5 og 6 timer etter administrasjon	
	0,5 t	6 t
(R,S+S,R): 1 x 10 ⁻⁸	7	6
(R,S+S,S): 1 x 10 ⁻⁸	6	5
(R,R+S,R): 1 x 10 ⁻⁷	7	3
(R,R): 5 x 10 ⁻⁸	7	3
(R,S): 5 x 10 ⁻⁹	6	5
Terbutalin (ref) 1 x 10 ⁻⁷	7	2
Saltvann (kontroll)	≤2	≤2

De dryppede mengder produserer omtrent like effektiv beskyttelse (6 til 7 minutter) overfor en histaminprovokasjon 30 minutter etter administrering av forsøksforbindelsen. Grad av beskyttelse 6 timer etter tildrypning av forsøksforbindelsen angir varigheten av bronkospasmolytisk aktivitet.
35

II. Studie av bronkospasmolytisk og hjertestimulerende
virkning i bedøvede marsvin

Målet for denne studie var å sammenligne β -reseptoragonister fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse med salmeterol og terbutalin når det gjelder evnen til å hemme en respiratorisk spasme i narkotiserte marsvin etter intravenøse injeksjoner eller inhalasjoner. I tillegg ble virkningen av forsøksforbindelsene på hjertehastigheten beregnet.

Fremgangsmåter

a. Intravenøs administrasjon

Marsvin av begge kjønn ble anvendt i denne studien. Bedøvelse ble dannet ved intravenøs pentobarbital. Det ble festet en kanyle i luftrøret og dyrene ble kunstig ventilert av et konstant volumrespiratorie. Det intratracheale trykket (ITP) ble målt ved hjelp av en trykktransducer. En økning i ITP, over hovedtrykknivået, som angir en respiratorisk spasme, ble fremkalt ved histamin sprøytet inn i en jugularvene i løpet av 20 sek. hvert 7. minutt og i mengder som produserer topp-ITP i området 4-6 kPa. For å oppspore kardiovaskulære virkninger fra anvendte medikamenter, ble blodtrykket registrert fra en karotidarterie via en trykktransducer. Pulsbølgen, som angir hastigheten, utløste en tachograf som registrerer hjertesekvensen.

Forsøksforbindelser ble injisert 3 minutter før en histamininfusjon og reduksjonen i prosent intratrachealt trykk (ITP) ble tatt som et mål på bronkospasmolytisk aktivitet. Innvirkningen på hjertehastigheten ble beregnet etter kumulative injeksjoner; og en ny injeksjon ble gitt når den tidligere injeksjonen hadde produsert en hastighet i likevekt.

b. Administrasjon ved inhalering

Forsøksforbindelsene ble forstøvet og skyen som ble produsert ble ført til dyr gjennom respiratoren og kannyle i luftrøret. Inhalasjonen fortsatte i 15 minutter for hver konsentrasjon av forsøksforbindelsene. Bronkodilaterende virkning på hjertehastigheten ble beregnet som prosent reduksjon i ITP. Virkningen på hjertehastigheten ble bestemt etter en kumulativ økning i konsentrasjonene til de forstøvede oppløsningene. Målinger av virkningen ble utført ved likevekt og tre forskjellige konsentrasjoner ble anvendt.

B. Resultater

a. Respiratoriske virkninger

De tre anvendte β -reseptoragonistene, forbindelsen ifølge eksempel 2, salmeterol og terbutalin viste alle en doserelatert hemming av histaminutløst bronkospasme etter injeksjon, samt etter inhalasjon. Salmeterol var mest aktiv og potentheten var minst ti ganger høyere enn for de andre to medikamentene når de ble injisert, og omtrent fem ganger når de ble inhalert. Injeksjon av 5×10^{-10} mol/kg salmeterol, 5×10^{-9} mol/kg forbindelse ifølge eksempel 2 eller 1×10^{-8} mol/kg terbutalin, gir omtrent 50% reduksjon av ITP.

b. Virkning på hjertehastigheten

Virkningen på hjertehastigheten var doseavhengig og ser hovedsakelig ut til å være avhengig av en direkte aktivitet av forsøksforbindelsene og ikke et resultat av en forandring av blodtrykket. Det var mulig å demonstrere en doserelatert innvirkning på hjertehastigheten, ikke bare etter intravenøs injeksjon, men også etter inhalasjon. Når injisert, økte salmeterol og terbutalin hjertehastigheten mer enn forbindelsen fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, og en dose på

1·10⁻⁷ mol/kg salmeterol og terbutalin øker hjertehastigheten med omtrent 30 slag/min. For å oppnå den samme økningen i hjertehastighet med forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse måtte minst en ti ganger høyere dose bli gitt. Inhalasjon av 5·10⁻⁴ mol/l salmeterol økte hjertehastigheten med 15 slag/min. Den samme økningen i hjertehastighet ble produsert med 5·10⁻³ mol/l av forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, mens virkningen av terbutalin ligger midt imellom.

Forholdet mellom virkningen på åndedrettssystemet og hjertet er det samme for forbindelsen ifølge eksempel 2 og salmeterol, når medikemantene blir injisert. Dette forholdet ser ikke ut til å være det samme etter inhalasjon. I dette tilfellet viser forbindelsen ifølge eksempel 2 en mere redusert virkning på hjertehastigheten sammenlignet med salmeterol.

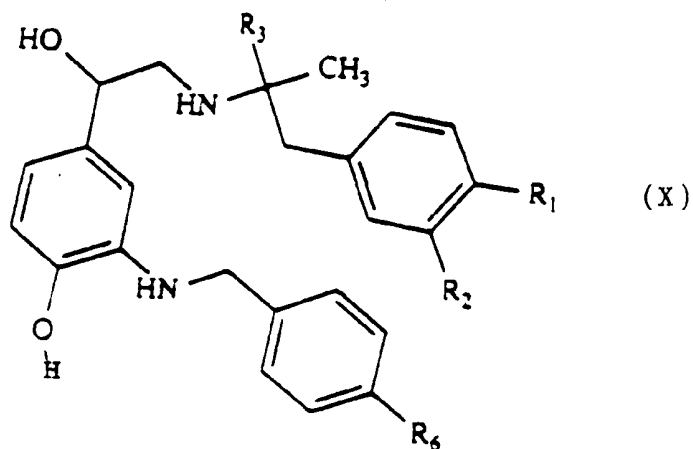
Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er derfor aktive i løpet av en lengere tidsperiode enn f.eks. terbutalin. I tillegg har de mindre virkning på hjertet enn salmeterol.

Den beste fremgangsmåten for å utføre oppfinnelsen er å anvende forbindelsen 1-(R)-(4-hydroksy)-3-(p-metoksybenzylamino)fenyl-2-[(1-metyl-1(S)-3,4-(metylendioksyfenyl)-etyl)amino]etanol.

P a t e n t k r a v

1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv
forbindelse med formel (X)

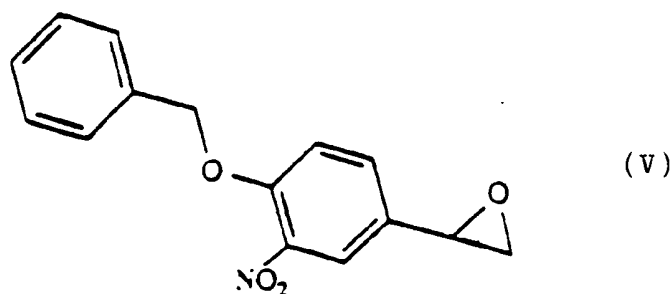


og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori R₁ og R₂ er
like eller forskjellige og hver er H, OCH₃ eller OC₂H₅; eller
R₁ og R₂ sammen danner kjeden -O-CH₂-O- eller -O-CF₂-O-;

R₃ er H eller CH₃;

R₆ er H, OCH₃ eller OC₂H₅,

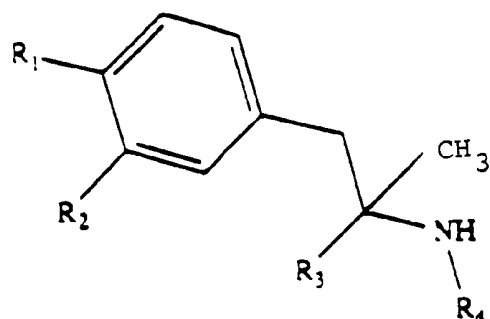
karakterisert ved at 4-benzyloksy-3-
nitrostyrenoksid med formel (V)



omsettes med en forbindelse med formel (VI)

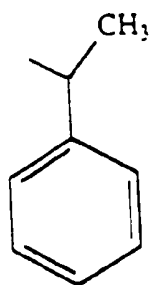
172115

37

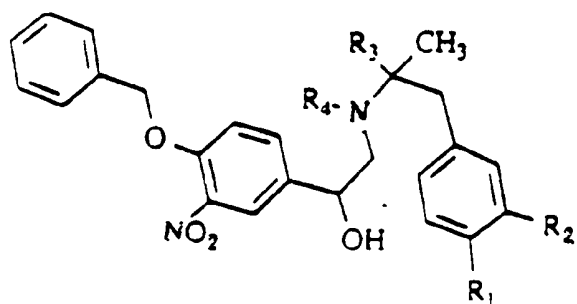


(VI)

hvor R_1 , R_2 og R_3 er som defineret ovenfor og R_4 er hydrogen eller



for at tilvejebringe en forbindelse med formel (VII)



(VII)

hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er som defineret ovenfor, og derefter omsettes forbindelsen med formel (VII) med hydrogen og en egnet katalysator og med

hvor R_6 er som definert ovenfor for å tilveiebringe etter hydrogenering en forbindelse med formel (X) som en ren isomer, et racemat eller en blanding av isomerer.

2.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av R,S- og S,S-isomerene av 1-(4-hydroksy)-3-(p-metoksybenzylamino)fenyl-2-[(1-metyl-2-(3,4-metylendioksyfenyl)-etyl)-amino]etanol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

3.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av racematet av R,S og S,R-isomerene av 1-(4-hydroksy)-3-(p-metoksybenzylamino)fenyl-2-[(1-metyl-2-(3,4-metylendioksyfenyl)-etyl)-amino]etanol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

4.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av isomeren 1-(R)-(4-hydroksy)-3-(p-metoksybenzylamino)fenyl-2-[(1-metyl-2-(S)-(3,4-metylendioksyfenyl)-etyl)-amino]etanol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.