



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 164895

(51) Int. Cl.⁸ C 07 C 217/76

(83)

(21) Patentsøknad nr. 864101
(22) Inngivelsesdag 14.10.86
(24) Løpedag 14.10.86
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver GLAXO GROUP LIMITED,
Clarges House, 6/12 Clarges Street,
London W1Y 8DH, England,
GB.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 21.04.87
(44) Utlegningsdag 20.08.90
(72) Oppfinner IAN FREDERICK SKIDMORE,
Welwyn, Hertfordshire, LAWRENCE HENRY
CHARLES LUNTS, Broxbourne, Hertfordshire,
HARRY FINCH, Hitchin, Hertfordshire,
ALAN NAYLOR, Royston, Hertfordshire,
IAN BAXTER CAMPBELL, Ware, Hertfordshire,
England, GB.

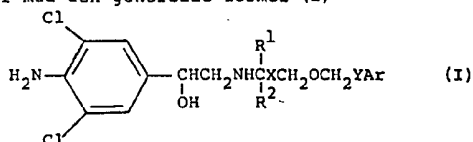
(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Årflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 15.10.85, GB, nr 8525321.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE DIKLORANILINDERIVATER.**

(57) Sammendrag

Terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel (I)



hvor X representerer en binding, en C₁₋₆-alkylen-, C₂₋₆-alkenyl- eller C₂₋₆-alkynyl-kjede og Y representerer en binding, eller en C₁₋₄-alkylen-, C₂₋₄-alkenyl- eller C₂₋₄-alkynyl-kjede, med det forbehold at den totale sum av karbonatomer i X og Y ikke er mer enn 8, Ar representerer en fenylgruppe substituert med én eller flere substituenten valgt blant nitro, -(CH₂)_qR [hvor R er C₁₋₃-alkoksy, -NR³R⁴ (hvor R³ og R⁴ hver representerer et hydrogenatom, eller en C₁₋₄-alkylgruppe, eller -NR³R⁴ danner en mettet heterocyklisk aminogruppe som har 5-7 ringelementer og eventuelt i ringen inneholder ett eller flere atomer valgt blant -O- eller -S- eller en -NH- eller N(CH₃)-gruppe), -NR⁵COR⁶ (hvor R⁵ representerer et hydrogenatom eller en C₁₋₄-alkylgruppe, og R⁶ representerer et hydrogenatom eller en C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-alkoksy- eller -NR³R⁴-gruppe), og q representerer et helt tall på 1-3], -(CH₂)_rR⁷ [hvor R⁷ representerer -NR⁵SO₂R⁸ (hvor R⁸ representerer en C₁₋₄-alkyl-, fenyl- eller -NR³R⁴-gruppe), -NR⁵COCH₂N(R⁵)₂ (hvor hver av gruppene R⁵ representerer et hydrogenatom eller en C₁₋₄-alkylgruppe), -COR⁹ (hvor R⁹ representerer hydroksey, C₁₋₄-alkoksy eller NR³R⁴), -SR¹⁰ (hvor R¹⁰ er et hydrogenatom, eller en C₁₋₄-alkylgruppe eventuelt substituert med hydroksey, C₁₋₄-alkoksy eller NR³R⁴), -SOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -CN eller -NR¹¹R¹² (hvor R¹¹ og R¹² representerer et hydrogenatom eller en C₁₋₄-alkylgruppe, hvorav minst én er C₂₋₄-alkyl substituert med en hydroksey-, C₁₋₄-alkoksy- eller NR³R⁴-gruppe), og r representerer et helt tall på 0-3], -O(CH₂)_tCOR⁹ (hvor q og R⁹ er som angitt ovenfor), eller -O(CH₂)_tR¹³ [hvor R¹³ representerer hydroksey, NR³R⁴, NR¹¹R¹² eller en C₁₋₄-alkoksygruppe eventuelt substituert med hydroksey, C₁₋₄-alkoksy eller NR³R⁴, og t er et helt tall 2 eller 3], R¹ og R² representerer hver et hydrogenatom eller en C₁₋₃-alkylgruppe, med det forbehold at den totale sum av karbonatomer i R¹ og R² ikke er mer enn 4, og fysiologisk tilfredsstillende salter og solvater (f.eks. hydrater) av disse.

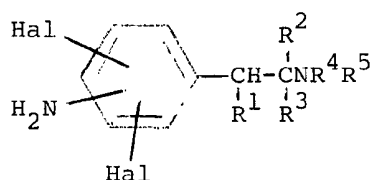
Forbindelsene har en stimulerende virkning på β₂-adrenoreseptorer og kan anvendes ved behandling av sykdommer forbundet med reversibel luftveisobstruksjon så som astma og kronisk bronkitt.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) patent nr. 152649.

Denne oppfinnelse angår fremgangsmåter for fremstilling av dikloranilin-derivater med stimulerende virkning på β_2 -adrenoreseptorer samt farmasøytiske preparater inneholdende disse.

Dihalogenanilin-derivater er tidligere blitt beskrevet som bronkodilatorer med stimulerende aktivitet på β -adrenoreseptorer.

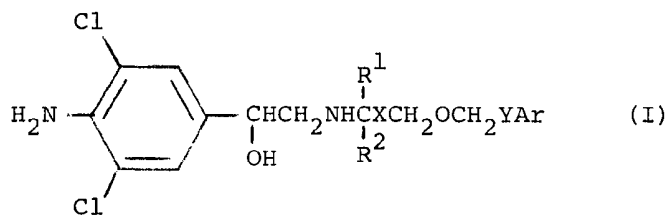
Britisk patent nr. 1.178.191 beskriver således forbindelser med den generelle struktur



hvor substituentene Hal representerer brom- eller kloratomer; R^1 representerer hydrogen eller hydroksyl; R^2 og R^3 representerer hver hydrogen eller C_{1-4} -alkyl; og R^4 og R^5 representerer hver hydrogen, C_{1-6} -alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroksyalkyl, alkoksyalkyl, dialkylaminoalkyl, cykloalkyl, fenyl, benzyl eller adamantyl, eller NR^4R^5 danner en heterocyklisk ring eventuelt substituert med C_{1-3} -alkylgrupper.

Vi har nå funnet en ny gruppe dikloranilin-derivater som er strukturelt forskjellige fra dem som er beskrevet i britisk patent nr. 1.178.191, og som har en ønskelig og egnet aktivitetsprofil.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser ifølge den generelle formel (I)



hvor

X representerer en C₁-C₆-alkylenkjede og

Y representerer en C₁-C₄-alkylenkjede, med det forbehold at den totale sum av karbonatomer i X og Y ikke er mer enn 8;

Ar representerer en fenylgruppe substituert med én eller flere substituenten valgt blant $-(CH_2)_qR$ [hvor R er C₁-C₃-alkoksy, -NR³R⁴ (hvor R³ og R⁴ hver representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₄-alkylgruppe, eller -NR³R⁴ danner en morfolinring), -NHCOR⁶ (hvor R⁶ representerer en C₁-C₄-alkylgruppe), og q representerer et helt tall på 1-3], $-(CH_2)_rR^7$ [hvor R⁷ representerer -NR^{5a}SO₂R⁸ (hvor R^{5a} representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₄-alkylgruppe, og R⁸ representerer en C₁-C₄-alkylgruppe, -NHCOCH₂N(R^{5b})₂ (hvor R^{5b} representerer en C₁-C₄-alkylgruppe), COR⁹ (hvor R⁹ representerer hydroksy, C₁-C₄-alkoksy eller NR³R⁴) eller -NR¹¹R¹² (hvor R¹¹ og R¹² representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₄-alkylgruppe, hvorav minst én er C₂-C₄-alkyl substituert med en hydroksy- eller NR³R⁴-gruppe, idet minst én av R¹¹ og R¹² er forskjellig fra hydrogen) og r representerer et helt tall på 0-3], -O(CH₂)_qCOR⁹ (hvor q og R⁹ er som angitt ovenfor) eller -O(CH₂)_tR¹³ [hvor R¹³ representerer NR³R⁴, og t er et helt tall 2 eller 3];

og R¹ og R² hver representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₃-alkylgruppe, med det forbehold at den totale sum av karbonatomer i R¹ og R² ikke er mer enn 4;

og fysiologisk tilfredsstillende salter og solvater (f.eks. hydrater) derav.

Det vil forstås at forbindelsene med den generelle formel (I) har ett eller to asymmetriske karbonatomer, nemlig karbonatomet i -CH-gruppen og, når R¹ og R² er forskjellige grupper,



det karbonatom som disse er bundet til.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen innbefatter således alle enantiomerer, diastereoisomerer og blandinger derav, innbefattende racemater. Forbindelser hvor karbonatomet i -CH-gruppen er i R-konfigurasjon, er foretrukket.



I henhold til ett aspekt fremstilles det ved oppfinnelsen forbindelser ifølge formel (I) hvor R^1 , R^2 , X, Y og Ar er som angitt for formel (I) og R^7 representerer $-NR^{5a}SO_2R^8$, $-COR^9$ eller $-NR^{11}R^{12}$.

I den generelle formel (I) kan kjeden X for eksempel være $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ eller $-(CH_2)_6-$. Kjeden Y kan f.eks. være $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ eller $-(CH_2)_4-$.

Fortrinnsvis er det totale antall karbonatomer i kjedene X og Y 4-8. Forbindelser hvor den totale sum av karbonatomer i kjedene X og Y er 4, 5, 6 eller 7, er spesielt foretrukket.

En foretrukket gruppe forbindelser ifølge formel (I) er den hvor X representerer $-(CH_2)_3-$ eller $-(CH_2)_4-$ og Y er $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ eller $-(CH_2)_3-$.

I forbindelsene ifølge formel (I) kan R^1 og R^2 hver for eksempel være metyl-, etyl-, propyl- eller isopropylgrupper, bortsett fra at hvis én av R^1 og R^2 er en propyl- eller isopropylgruppe, er den andre et hydrogenatom eller en metylgruppe. Således kan for eksempel R^1 være et hydrogenatom eller en metyl-, etyl- eller propylgruppe. R^2 kan for eksempel være et hydrogenatom eller en metylgruppe. R^1 og R^2 er hver fortrinnsvis et hydrogenatom eller en metylgruppe.

En foretrukket gruppe forbindelser er slike hvor R^1 og R^2 begge er hydrogenatomer, eller R^1 er et hydrogenatom og R^2 er en C_{1-3} -alkylgruppe, spesielt en metylgruppe.

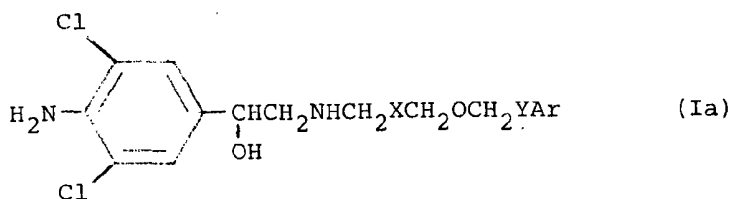
Ar kan f.eks. være en fenylgruppe substituert med $-(CH_2)_qR$ [hvor R representerer C_{1-3} -alkoksy, f.eks. metoksy, di- C_{1-4} -alkylamino, f.eks. dimetylamino eller morfolino, $-NHCOR^6$ (hvor R^6 er C_{1-4} -alkyl, f.eks. metyl), og q er 1 eller 2], $-(CH_2)_rR^7$ [hvor R^7 representerer $-NR^{5a}SO_2R^8$ (hvor $5a$ representerer hydrogen eller metyl, og R^8 representerer C_{1-4} -alkyl, f.eks. metyl), $-NHCOCH_2N(R^{5b})_2$ (hvor R^{5b} representerer C_{1-4} -alkyl, f.eks. metyl), $-COR^9$ (hvor R^9 representerer C_{1-4} -alkoksy, f.eks. etoksy, amino, di- C_{1-4} -alkylamino, f.eks. dimetylamino eller morfolino, $-NR^{11}R^{12}$ (hvor én eller begge av R^{11} og R^{12} representerer en C_{2-4} -alkylgruppe, f.eks. en etylgruppe substituert med en hydrokso- eller di- C_{1-4} -alkylamino- f.eks. dimetylaminogruppe, og den andre representerer et hydrogenatom), og r er 0 eller 1], $-OCH_2COR^9$ (hvor

164895

4

R^9 er di- C_{1-4} -alkylamino, f.eks. dimetylamino), eller $-O(CH_2)_2R^{13}$ (hvor R^{13} er di- C_{1-4} -alkylamino, f.eks. dimetylamino).

En foretrukket gruppe forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen er slike som har formelen (Ia)



hvor X representerer en C_{3-4} -alkylenkjede og Y representerer en C_{1-3} -alkylenkjede, med det forbehold at det totale antall karbonatomer i X og Y er 5 eller 6; og Ar representerer en fenylgruppe substituert med en gruppe valgt blant C_{1-4} -alkoksymetyl (f.eks. metoksymetyl), morfolinometyl, di- C_{1-4} -alkylamino- C_{1-2} -alkyl (f.eks. dimetylaminoetyl), $-CH_2NHCOR^6$ (hvor R^6 er C_{1-4} -alkyl, f.eks. metyl), $-NR^{5a}SO_2R^8$ (hvor R^{5a} er hydrogen eller metyl og R^8 er C_{1-4} -alkyl, f.eks. metyl), $-NHCOCH_2N(R^{5b})_2$ (hvor R^{5b} representerer C_{1-4} -alkyl, f.eks. metyl), $-COR^{92}$ (hvor R^9 er hydroksy, C_{1-4} -alkoksy, f.eks. etoksy, amino, di- C_{1-4} -alkylamino, f.eks. dimetylamino, eller morfolino), $-CH_2COR^9$ (hvor R^9 er amino eller di- C_{1-4} -alkylamino, f.eks. dimetylamino), $-NR^{11}R^{12}$ (hvor R^{11} og R^{12} begge representerer hydroksy- C_{2-4} -alkyl, f.eks. hydroksyetyl), di- C_{1-4} -alkylaminoetylamino (f.eks. dimetylaminoetylamino), $-OCH_2COR^9$ (hvor R^9 er di- C_{1-4} -alkylamino, f.eks. dimetylamino) eller $-O(CH_2)_2R^{13}$ (hvor R^{13} er di- C_{1-4} -alkylamino, f.eks. dimetylamino); og fysiologisk tilfredsstillende salter og solvater derav.

Spesielt foretrukkede forbindelser ifølge formel (Ia) er slike hvor X og Y er som angitt for formel (Ia); og Ar representerer en fenylgruppe substituert med en gruppe valgt blant $-CH_2NHCOR^6$ (hvor R^6 er metyl), $-NHSO_2R^8$ (hvor R^8 er metyl), $-COR^9$ (hvor R^9 er hydroksy, etoksy, amino eller morfolino), eller $-CH_2COR^9$ (hvor R^9 er amino eller dimetylamino), og fysiologisk tilfredsstillende salter og solvater derav.

Spesielt viktige forbindelser fremstilt ifølge oppfinnel-
sen er:

4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-
heksyl]okso]propyl]benzamid,
etyl-4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-
heksyl]oksy]propyl]benzoat,
N-[[3-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]-
amino]heksyl]oksy]propyl]fenyl]metyl]acetamid,
4-[4-[5-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-
pentyloksy]butyl]-N,N-dimetylbenzenacetamid.
4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-
heksyl]oksy]propyl]benzosyre,
4-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-
heksyl]oksy]propyl]benzoyl]morfolin,
N-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-
heksyl]oksy]etyl]fenyl]metansulfonamid,
[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-
heksyl]oksy]propyl]benzenacetamid,
og de fysiologisk tilfredsstillende salter og solvater derav.

Egnede fysiologisk tilfredsstillende salter av forbindel-
sene med den generelle formel (I) innbefatter syreaddisjons-
salter som stammer fra uorganiske og organiske syrer, såsom
hydroklorider, hydrobromider, sulfater, fosfater, maleater,
tartrater, citrater, benzoater, 4-metoksybenzoater, 2- eller 4-
hydroksybenzoater, 4-klorbenzoater, p-toluensulfonater, metan-
sulfonater, sulfamater, askorbater, salicylater, acetater, fu-
marater, suksinater, laktater, glutarater, glukonater, trikar-
ballylater, hydroksy-naftalenkarboksylater f.eks. 1-hydroksy-
eller 3-hydroksy-2-naftalenkarboksylater, eller oleater. For-
bindelsene kan også danne salter med egnede baser. Eksempler
på slike salter er alkalimetall- (f.eks. natrium- og kalium-)
og jordalkalimetall- (f.eks. kalsium- eller magnesium-)salter.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen har en stimulerende virkning på β_2 -adrenoreseptorer som videre har en spesielt fordelaktig profil. Den stimulerende virkning ble vist i det isolerte luftrør fra et marsvin, hvor forbindelsene ble vist å bevirke avslapping av PGF 2α -fremkalte kontraksjoner. Forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen har vist en spesielt lang virkningstid ved denne test.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan anvendes ved behandling av sykdommer forbundet med reversibel luftveisobstruksjon såsom astma og kronisk bronkitt.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelse angis også å være egnet ved behandling av inflammatoriske og allergiske hudsykdommer, kongestiv hjertesvikt, depresjon, for tidlige veer, grønn stær og ved behandling av tilstander hvor det er en fordel å redusere gastrisk surhet, spesielt ved gastrisk og peptisk ulcerasjon.

Oppfinnelsen tilveiebringer følgelig videre en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser ifølge formel (I) og deres fysiologisk tilfredsstillende salter og solvater for anvendelse ved behandling eller forebygging av sykdommer som er forbundet med reversibel luftveisobstruksjon hos mennesker og dyr.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan utformes for administrering på hvilken som helst bekvem måte. Oppfinnelsen innbefatter derfor innenfor sin ramme fremstilling av farmasøytiske preparater omfattende minst én forbindelse ifølge formel (I) og et fysiologisk tilfredsstillende salt eller solvat derav utformet for anvendelse i human- eller veterinærmedisinen. Slike preparater kan presenteres for anvendelse med fysiologisk tilfredsstillende bærere eller tilsetningsstoffer, eventuelt med supplerende medisinske midler.

Forbindelsene kan utformes i en form egnet for administrering ved inhalering eller innblåsing, eller for administrering oralt, i kinnet, parenteralt, topisk (innbefattende nasalt) eller rektalt. Administrering ved inhalering eller innblåsing er foretrukket.

For administrering ved inhalering avleveres forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen passende i form av en aerosol-spray-utformning fra trykkforpakninger, under anvendelse av et egnet drivmiddel såsom diklordifluormetan, triklorfluormetan, diklortetrafluoretan, karbondioksyd eller annen egnet gass, eller fra en forstøvningsinnretning. Når det gjelder en aerosol under trykk kan doseringsenheten bestemmes ved at det tilveiebringes en ventil for avlevering av en målt mengde.

For administrering ved inhalering eller innblåsing, kan forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen alternativt ha form av et tørt pulverpreparat, for eksempel en pulverblanding av forbindelsen og en egnet pulver-basis såsom laktose eller stivelse. Pulverpreparatet kan presenteres i enhetsdoseringsform i for eksempel kapsler eller patroner av f.eks. gelatin, eller bobleforpakninger "blister packs" hvorfra pulveret kan administreres ved hjelp av en inhaleringsinnretning eller innblåsingsinnretning.

For oral administrering kan det farmasøytiske preparat for eksempel ha form av tabletter, kapsler, pulver, oppløsninger, sirup eller suspensjoner fremstilt på konvensjonelle måter med tilfredsstillende tilsetningsstoffer.

For administrering i kinnet kan preparatet ha form av tabletter, drops eller pastiller utformet på konvensjonell måte.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan utformes for parenteral administrering ved injeksjon på én gang eller ved kontinuerlig infusjon. Utformninger for injeksjon kan presenteres i enhetsdoseringsform i ampuller eller i multidose-beholdere med et tilsatt konserveringsmiddel. Preparatene kan ha slike former som suspensjoner, oppløsninger eller emulsjoner i olje- eller vann-bærervæsker, og kan inneholde utformningsmidler såsom suspensjons-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler. Alternativt kan den aktive bestanddel være

i pulverform for rekondisjonering med en egnet bærervæske, f.eks. sterilt, pyrogenfritt vann, før anvendelse.

For topisk administrering kan det farmasøytiske preparat ha form av salver, lotioner eller kremer utformet på konvensjonell måte, for eksempel på vandig eller olje-basis, vanligvis med tilsetning av egnede fortykningsmidler og/eller løsningsmidler. For inntak gjennom nesen kan preparatet ha form av en spray, utformet for eksempel som en vandig oppløsning eller suspensjon eller som en aerosol ved anvendelse av et egnet drivmiddel.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan også utformes i rektale preparater, såsom stikkpiller eller retensjonsklyster, som for eksempel inneholder konvensjonelle stikkpillebaser såsom kakaosmør eller annet glycerid.

Hvor farmasøytiske preparater er beskrevet ovenfor for administrering oralt, i kinnet, rektalt eller topisk, kan disse presenteres på en konvensjonell måte i forbindelse med regulerede frigivingsformer.

En foreslått daglig dosering av aktiv forbindelse for behandling av mennesker er 0,005-100 mg, som passende kan administreres i én eller to doser. Den nøyaktige dose som anvendes, vil selvfølgelig avhenge av pasientens alder og tilstand og av administrasjonsmåten. Således er en egnet dose for administrering ved inhalering 0,005-20 mg, for oral administrering 0,02-100 mg, og for parenteral administrering er en egnet dose 0,01-2 mg for administrering ved injeksjon på én gang og 0,01-25 mg for administrering ved infusjon.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved en rekke fremgangsmåter, som beskrevet i det følgende. I den følgende beskrivelse av fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser ifølge formel (I) og mellomprodukter som kan anvendes ved fremstillingen av disse, er X, Y, Ar, R¹ og R² som angitt for den generelle formel (I) dersom ikke annet er spesifisert. Dessuten kan hvilken som helst substituent i gruppen Ar være en forløper-substituent som kan omdannes til den fordrede substituent ved konvensjonelle fremgangsmåter.

Det vil forstås at noen av de reaksjoner som er beskrevet nedenfor, vil kunne påvirke andre grupper i utgangsmaterialet som er ønsket i sluttproduktet; dette gjelder særlig for de

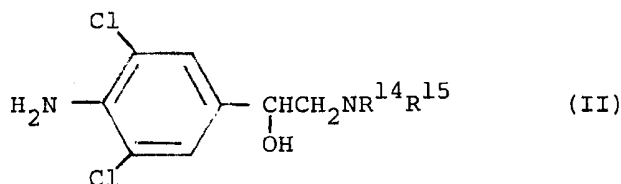
beskrevne reduksjonsprosesser, spesielt der hvor det anvendes hydrogen og en katalysator. Man må derfor i henhold til konvensjonell praksis passe på enten å anvende reagenser som ikke vil påvirke slike grupper, eller å utføre reaksjonen som en del av en sekvens hvor bruken av dem unngås når slike grupper er til stede i utgangsmaterialet.

Ved fremstilling av begge mellomprodukter og sluttprodukter kan det endelige trinn i reaksjonen være fjerning av en beskyttende gruppe. Konvensjonelle beskyttende grupper kan anvendes, som beskrevet for eksempel i "Protective Groups in Organic Chemistry", forf. J.F.W. McOmie (Plenum Press, 1973). Således kan hydroksylgrupper for eksempel beskyttes av aralkylgrupper såsom benzyl, difenylmetyl eller trifenylmetyl, eller som tetrahydropyranyl-derivater. Egnede amino-beskyttende grupper innbefatter aralkylgrupper såsom benzyl, α -metylbenzyl, difenylmetyl eller trifenylmetyl, og acylgrupper såsom acetyl, trikloracetyl eller trifluoracetyl.

Konvensjonelle fremgangsmåter for avdekking kan anvendes. Således kan for eksempel aralkylgrupper fjernes ved hydrogenolyse i nærvær av en metallkatalysator (f.eks. palladium på trekull). Tetrahydropyranylgrupper kan spaltes ved hydrolyse under sure betingelser. Acylgrupper kan fjernes ved hydrolyse med en syre såsom en mineralsyre, f.eks. saltsyre, eller en base såsom natriumhydroksyd eller kaliumkarbonat, eller en gruppe såsom trikloracetyl kan fjernes ved reduksjon med for eksempel sink og eddiksyre.

Ved én generell fremgangsmåte (1) kan en forbindelse med den generelle formel (I) fremstilles ved alkylering. Konvensjonelle alkylerings-fremgangsmåter kan anvendes.

Ved én fremgangsmåte (a) kan således for eksempel en forbindelse med den generelle formel (I) hvor R^1 er et hydrogenatom, fremstilles ved alkylering av et amin med den generelle formel (II)



164895

10

(hvor R^{14} er et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe og R^{15} er et hydrogenatom) fulgt av fjerning av eventuelle beskyttende grupper som er tilstede.

Alkyleringen (a) kan utføres under anvendelse av et alkyleringsmiddel med den generelle formel (III):



(hvor L er en utgående gruppe, for eksempel et halogenatom såsom klor, brom eller jod, eller en hydrokarbylsulfonyloksygruppe såsom metansulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy).

Alkyleringen utføres fortrinnsvis i nærvær av en egnet syrefjerner, for eksempel uorganiske baser såsom natrium- eller kaliumkarbonat, organiske baser såsom trietylamin, diisopropyletylamin eller pyridin, eller alkyleneoksyder såsom etylenoksyd eller propylenoksyd. Reaksjonen utføres passende i et løsningsmiddel såsom acetonitrol eller en eter, f.eks. tetrahydrofuran eller dioksan, et keton, f.eks. butanon eller metylisobutylketon, et substituert amid, f.eks. dimetylformamid, eller et klorert hydrokarbon, f.eks. kloroform, ved en temperatur på mellom omgivelsestemperatur og løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur.

Ifølge et annet eksempel (b) på en alkylerings-fremgangsmåte, kan en forbindelse med den generelle formel (I) hvor R^1 representerer et hydrogenatom, fremstilles ved alkylering av et amin med den generelle formel (II), som tidligere beskrevet, bortsett fra at R^{15} er et hydrogenatom eller en gruppe som kan omdannes til dette under reaksjonsbetingelsene, med en forbindelse ifølge den generelle formel (IV):



i nærvær av et reduksjonsmiddel, om nødvendig fulgt av fjerning av eventuelle beskyttende grupper.

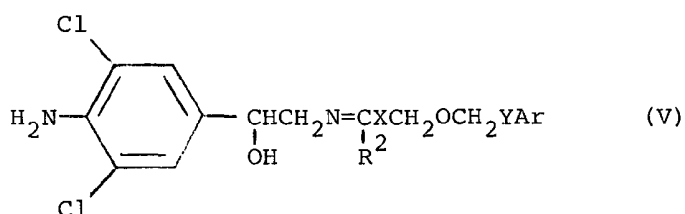
Eksempler på egnede R^{15} -grupper som kan omdannes til et hydrogenatom, er arylmetylgrupper såsom benzyl, α -metylbenzyl og benzhydryl.

Egnede reduksjonsmidler innbefatter hydrogen i nærvær av en katalysator såsom platina, platinaoksyd; palladium, palladiumoksyd, Raney-nikkel eller rhodium, på en bærer såsom tre-kull, under anvendelse av en alkohol, f.eks. etanol eller meta-

nol, eller en ester, f.eks. etylacetat, eller en eter, f.eks. tetrahydrofuran, eller vann, som reaksjons-løsningsmiddel, eller en blanding av løsningsmidler, f.eks. en blanding av to eller flere av slike som nettopp er beskrevet ved normal eller forhøyet temperatur og trykk, for eksempel ved 20-100°C og 1-10 atmosfærer.

Når én eller begge av R^{14} og R^{15} er hydrogenatomer, kan reduksjonsmidlet alternativt være et hydrid såsom diboran eller et metallhydrid såsom natriumborhydrid, natriumcyanoborhydrid eller litiumaluminiumhydrid. Egnede løsningsmidler for reaksjonen med disse reduksjonsmidler vil avhenge av det spesielle hydrid som anvendes, men vil innbefatte alkoholer såsom metanol eller etanol, eller etere såsom dietyleter eller tert.-butylmetyleter, eller tetrahydrofuran.

Når en forbindelse ifølge formel (II) hvor R^{14} og R^{15} hver er hydrogenatomer anvendes, kan det mellomliggende imin ifølge formel (V) dannes:

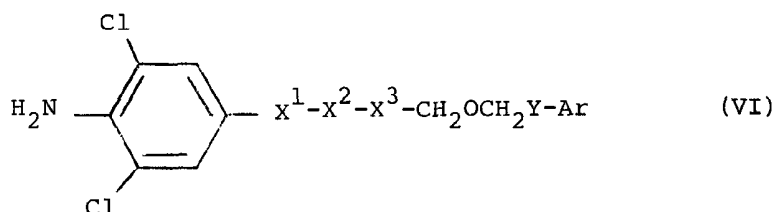


Reduksjon av iminet under anvendelse av de betingelser som er beskrevet ovenfor, om nødvendig fulgt av fjerning av eventuelle beskyttende grupper, gir en forbindelse med den generelle formel (I).

Når det er ønskelig å anvende et beskyttet mellomprodukt med den generelle formel (II), er det spesielt passende å anvende hydrogen og en katalysator som beskrevet ovenfor med beskyttende R^{14} -gruppe som kan omdannes til et hydrogenatom under disse reduserende betingelser, idet man således unngår behovet for et atskilt avdekkingsstrinn. Egnede beskyttende grupper av denne type innbefatter arylmetylgrupper såsom benzyl, benzhydryl og α -metylbenzyl.

Ved en annen generell fremgangsmåte (2) kan en forbindelse ifølge den generelle formel (I) fremstilles ved reduksjon. Så-

ledes kan for eksempel en forbindelse med den generelle formel (I) fremstilles ved reduksjon av et mellomprodukt med den generelle formel (VI):



hvor minst én av X^1 , X^2 , X^3 og Y representerer en reduserbar gruppe og/eller Ar inneholder en reduserbar gruppe og de(n) andre har den passende betydning som følger, som er at X^1 er $-\text{CH}(\text{OH})-$, X^2 er $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}-$ (hvor R^{14} er et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe), X^3 er $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}$, og Ar og Y er som angitt i formel (I) eller grupper som kan omdannes til disse, hvor nødvendig fulgt av fjerning av eventuelle beskyttende grupper.

Egnede reduserbare grupper innbefatter slike hvor X^1 er en $>\text{C}=\text{O}$ -gruppe, X^2 er en $-\text{CH}_2\text{NY}'$ -gruppe (hvor Y' representerer en gruppe som kan omdannes til hydrogen ved katalytisk hydrogenering, for eksempel en arylmetylgruppe såsom benzyl, benzhydryl eller α -metylbenzyl), eller en imin- ($-\text{CH}=\text{N}-$) gruppe eller en $-\text{CONH}-$ gruppe, X^3 er en $-\text{COX}$ -gruppe eller en $\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}$ -gruppe (hvor X er C_{2-6} -alkenylene eller C_{2-6} -alkynylene), eller $-\text{X}^2-\text{X}^3-$ er en $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}^2\text{X}$ -gruppe, Y er C_{2-4} -alkenylene eller -alkynylene, og Ar er en fenylgruppe substituert med en gruppe som inneholder en amidbinding såsom $-(\text{CH}_2)_{q-1}\text{CONR}^3\text{R}^4$ eller $-\text{NHCOR}^{17}$ (hvor $-\text{NHCOR}^{17}$ kan reduseres til gruppen NHR^{12}).

Reduksjonen kan utføres under anvendelse av reduksjonsmidler som passende anvendes for reduksjon av ketoner, iminer, amider, beskyttede aminer, alkener og alkyner.

Når X^1 i den generelle formel (VI) representerer en $>\text{C}=\text{O}$ -gruppe, kan denne reduseres til en $-\text{CH}(\text{OH})$ -gruppe under anvendelse av hydrogen i nærvær av en katalysator som tidligere beskrevet for fremgangsmåte (1) del (b). Alternativt kan reduk-

sjonsmidlet for eksempel være et hydrid såsom diboran eller et metallhydrid såsom litiumaluminiumhydrid, natriumbis(2-metoksyetoksy)-aluminiumhydrid, natriumborhydrid eller aluminiumhydrid. Reaksjonen kan utføres i et løsningsmiddel, hvor passende en alkohol f.eks. metanol eller etanol, eller en eter såsom tetrahydrofuran, eller et halogenert hydrokarbon såsom diklormetan.

Når X^2 i den generelle formel (VI) representerer en $-CH_2NY'$ -gruppe eller gruppen $-CH=N-$, eller $-X^2-X^3-$ representerer $-CH_2N=CR^2X-$, kan denne reduseres til en $-CH_2NH-$ eller $-CH_2NHCHR^2X$ -gruppe under anvendelse av hydrogen i nærvær av en metallkatalysator som tidligere beskrevet for fremgangsmåte (1) del (b). Alternativt, når X^2 eller $-X^2-X^3-$ er gruppen $-CH=N-$ eller $-CH_2N=CR^2X-$, kan denne reduseres til en $-CH_2NH-$ eller $-CH_2NHCHR^2X$ -gruppe under anvendelse av et reduksjonsmiddel og betingelser som nettopp beskrevet for reduksjon av X^1 når denne representerer en $>C=O$ -gruppe.

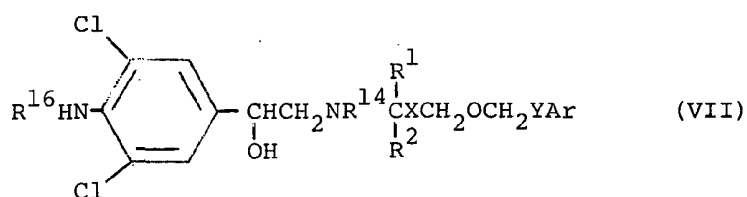
Når X^2 eller X^3 i den generelle formel (VI) representerer en $-CONH-$ eller $-COX$ -gruppe, eller Ar er fenyl substituert med en gruppe som inneholder en amidbinding såsom $-(CH_2)_{q-1}CONR^3R^4$ eller $-NHCOR^{17}$ (hvor R^{17} er som angitt tidligere), kan denne reduseres til en $-CH_2NH$ -gruppe eller $-CH_2X$ -gruppe eller til fenyl substituert med henholdsvis gruppen $-(CH_2)_qNR^3R^4$ eller $-NHR^{12}$ under anvendelse av et hydrid såsom diboran eller et kompleksmetallhydrid såsom litiumaluminiumhydrid eller natriumbis(2-metoksyetoksy) aluminiumhydrid i et løsningsmiddel såsom en eter, f.eks. tetrahydrofuran eller dietyleter.

Når X^3 representerer en CR^1R^2X -gruppe hvor X er C_{2-6} -alkenyl eller C_{2-6} -alkynyl, eller Y representerer C_{2-4} -alkenyl eller C_{2-4} -alkynyl, kan denne reduseres til henholdsvis C_{2-6} -alkyl eller C_{2-4} -alkyl under anvendelse av hydrogen i nærvær av en katalysator som tidligere beskrevet for fremgangsmåte (1) del (b). Når X er C_{2-6} -alkynyl eller Y er C_{2-4} -alkynyl, kan denne alternativt reduseres til henholdsvis C_{2-6} -alkenyl eller C_{2-4} -alkenyl under anvendelse av for eksempel hydrogen og en blyforgiftet katalysator av palladium på kalsiumkarbonat i et løsningsmiddel såsom pyridin, eller litiumaluminiumhydrid i et løsningsmiddel såsom dietyleter ved lav temperatur, f.eks. $0^\circ C$.

164895

14

Ved en ytterligere generell fremgangsmåte (3) kan en forbindelse ifølge den generelle formel (I) fremstilles ved spalting av beskyttelsesgruppen(e) i et mellomprodukt ifølge formel (VII)



hvor R^{14} og R^{16} hver representerer et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe, og/eller en eventuell hydrokso- og/eller amino-substituent i gruppen Ar er beskyttet, med det forbehold at minst én av R^{14} og/eller R^{16} representerer en beskyttende gruppe og/eller Ar inneholder en beskyttende gruppe.

Egnede beskyttende grupper og fremgangsmåter for avspalting av dem er som tidligere beskrevet. Således kan for eksempel R^{14} representere en aralkylgruppe, f.eks. benzyl, som kan fjernes ved hydrogenolyse i nærvær av en metallkatalysator (f.eks. palladium på trekull), og/eller R^{16} kan representere en acylgruppe som kan fjernes ved koking med en fortynnet mineralsyre (f.eks. saltsyre).

Forbindelser ifølge formel (I) kan også fremstilles ved en fremgangsmåte omfattende innbyrdes omdannelse av én forbindelse ifølge den generelle formel (I) til en annen.

Således kan for eksempel en forbindelse ifølge formel (I) hvor Ar representerer en fenylgruppe substituert med gruppen $-(\text{CH}_2)_r\text{COR}^9$ hvor R^9 er hydrokso, fremstilles ved hydrolyse av den tilsvarende forbindelse ifølge formel (I) hvor R^9 representerer C_{1-4} -alkoksy. Hydrolysen kan for eksempel utføres under basiske betingelser under anvendelse av f.eks. natriumhydroksyd.

Ved de generelle fremgangsmåter som er beskrevet ovenfor, kan den oppnådde forbindelse ifølge formel (I) være i form av et salt, passende i form av et fysiologisk tilfredsstillende salt. Hvor ønskelig kan slike salter omdannes til de tilsvarende frie syrer under anvendelse av konvensjonelle fremgangsmåter.

Fysiologisk tilfredsstillende salter av forbindelsene

ifølge den generelle formel (I) kan fremstilles ved at man omsetter en forbindelse ifølge den generelle formel (I) med en passende syre eller base i nærvær av et egnet løsningsmiddel såsom acetonitril, aceton, kloroform, etylacetat eller en alkohol, f.eks. metanol, etanol eller isopropanol.

Fysiologisk tilfredsstillende salter kan også fremstilles ut fra andre salter, innbefattende andre fysiologisk tilfredsstillende salter, av forbindelsene med den generelle formel (I), under anvendelse av konvensjonelle fremgangsmåter.

Når det fordres en spesifikk enantiomer av en forbindelse med den generelle formel (I), kan denne oppnås ved spaltning av et tilsvarende racemat av en forbindelse ifølge den generelle formel (I) under anvendelse av konvensjonelle fremgangsmåter.

I ett eksempel kan således en passende optisk aktiv syre anvendes for dannelse av salter med racematet av en forbindelse ifølge den generelle formel (I). Den resulterende blanding av isomere salter kan atskilles ved for eksempel fraksjonert krystallisasjon, i de diastereoisomere salter hvorfra den fordrede enantiomer av en forbindelse ifølge den generelle formel (I) kan isoleres ved omdannelse til den fordrede frie base.

Alternativt kan enantiomerer av en forbindelse ifølge den generelle formel (I) syntetiseres ut fra de passende optisk aktive mellomprodukter under anvendelse av hvilken som helst av de generelle fremgangsmåter som er beskrevet i det foreliggende.

Spesifikke diastereoisomerer av en forbindelse ifølge formel (I) kan oppnås ved konvensjonelle metoder, for eksempel ved syntese ut fra et passende asymmetrisk utgangsmateriale under anvendelse av hvilken som helst av de fremgangsmåter som er beskrevet i det foreliggende, eller ved omdannelse av en blanding av isomerer av en forbindelse ifølge den generelle formel (I) til passende diastereoisomere derivater, f.eks. salter som så kan atskilles på konvensjonelle måter, f.eks. ved fraksjonert krystallisasjon.

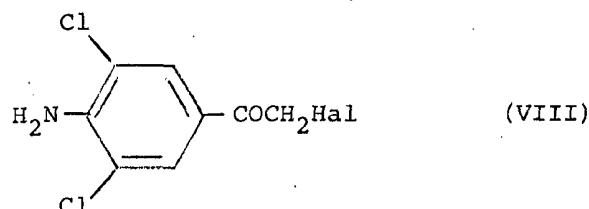
Mellomprodukter ifølge den generelle formel (VI) for anvendelse ved den generelle fremgangsmåte (2) kan fremstilles ved en rekke fremgangsmåter analoge til slike som er beskrevet i britisk patent nr. 2.165.542A.

Således kan for eksempel mellomprodukter ifølge den generelle formel (VI) hvor X^1 er en $>C=O$ -gruppe, fremstilles ut fra

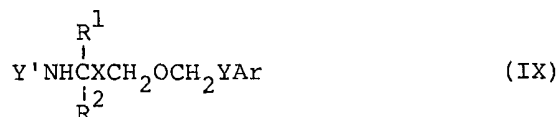
164895

16

et halogenketon ifølge formel (VIII)



ved omsetting med et amin ifølge den generelle formel (IX)



(hvor Y' er hydrogen eller en gruppe som kan omdannes til dette ved katalytisk hydrogenering). Reaksjonen kan utføres i et kaldt eller varmt løsningsmiddel, for eksempel tetrahydrofuran, tert.-butylmetyleter, dioksan, kloroform, dimetylformamid, acetonitril eller et keton såsom butanon eller metylisobutylketon, eller en ester, for eksempel etylacetat, fortrinnsvis i nærvær av en base såsom diisopropyletylamin, natriumkarbonat eller annen syrefjerner såsom propylenoksyd.

Mellomprodukter ifølge den generelle formel (VI) hvor X¹ er en >C=O-gruppe, kan reduseres til det tilsvarende mellomprodukt hvor X¹ er en -CH(OH)-gruppe under anvendelse av for eksempel et metallhydrid såsom natriumborhydrid i et løsningsmiddel, f.eks. etanol.

Mellomprodukter ifølge formlene (II), (III), (IV), (VIII) og (IX) er enten kjente forbindelser eller kan fremstilles ved fremgangsmåter analoge til slike som er beskrevet for fremstilling av kjente forbindelser.

Egnede fremgangsmåter for fremstilling av mellomprodukter ifølge formlene (III), (IV) og (IX) er beskrevet i britiske patenter nr. 2.140.800A, 2.159.151A, 2.165.542A og i det eksemplermateriale som er medtatt i det følgende.

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. Temperaturer er i °C. "Tørket" betegner tørking under anvendelse av magnesiumsulfat eller natriumsulfat, bortsett fra hvor annet er angitt. Tynnsjiktskromatografi (t.l.c.) ble utført over SiO₂, og hurtig-kolonnekromatografi ("flash column chromatography") (FCC) ble utført på silika (Merck 9385) under anvendelse av, dersom ikke annet er angitt, ett av de følgende løsningsmiddelsystemer: A-toluen:etanol:0,88 ammoniakk; B-toluen:etanol:trietylamin; C-etylacetat:heksan:trietylamin; D-etylacetat:metanol:trietylamin; E-cykloheksan:etylacetat:trietylamin. Følgende forkortninger er brukt: THF - tetrahydrofuran; DMF - dimethylformamid; BTPC - bis(trifenylfosfin)palladium(II)-klorid; DEA - N,N-diisopropyletylamin.

Mellomprodukt 1 er 1-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-brometanon.

Mellomprodukt 2

(Z)-N-[4-[3-[[6-[(Fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propenyl]fenyl]metansulfonamid-hydroklorid

(Z)-N-[4-[3-[[6-Bromheksyl]oksy]-1-propenyl]fenyl]metansulfonamid (2,0 g) ble tilsatt til benzylamin (6 ml) ved 125°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 125°C i 3 timer, avkjølt til romtemperatur og tilsatt til 2 N saltsyre (50 ml) og vann (20 ml). Det resulterende hvite faststoff ble oppsamlet ved filtrering, vasket skiftevis med 2N saltsyre, vann og eter og deretter tørket i vakuum ved 50°C, idet man fikk tittelforbindelsen som et hvitt pulver (1,0 g), smp. 133-134°C.

Mellomprodukt 3

(Z)-N-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]-(fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propenyl]fenyl]metansulfonamid

En suspensjon av Mellomprodukt 1 (520 mg), Mellomprodukt 2 (850 mg) og DEA (500 mg) i THF (25 ml) ble omrørt ved romtemperatur over natten. Etter filtrering ble filtratet konsentrert til en olje som ble oppløst i metanol (20 ml), avkjølt i et isbad og behandlet med natriumborhydrid (250 mg). Den blekgule oppløsning ble omrørt ved romtemperatur over natten, metanolen ble inndampet og residuet delt mellom vann (25 ml) og etylacetat (25 ml). Den organiske fase ble vasket med vann og saltoppløs-

164895

18

ning, tørket og konsentrert til en rød olje, som ble renset ved FCC under eluering med System E (75:25:1), idet man fikk tittel-forbindelsen som en fargeløs olje (540 mg). T.l.c. (System E 75:25:1) Rf 0,09.

Mellomprodukt 4

4-Jod-N,N-dimetylbenzenetanamin-hydroklorid

4-Brom-N,N-dimetylbenzenetanamin-hydroklorid (0,65 g) ble delt mellom etylacetat (10 ml) og 8% natriumbikarbonat (10 ml). Den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat (10 ml), og de blandede organiske ekstrakter ble tørket og konsentrert, idet man fikk den frie base (0,57 g). n-Butyllitium (1,6 M i heksan, 1,72 ml) ble tilsatt til en oppløsning av den frie base (0,57 g) i THF (10 ml) ved -78° , og blandingen ble omrørt under nitrogen i 30 minutter. En oppløsning av jod (0,63 g) i THF (10 ml) ble tilsatt dråpevis, og etter 10 minutter ble reaksjonen brått stoppet ved tilsetning av mettet ammoniumklorid (10 ml). THF ble inndampet og det vandige residuum ble ekstrahert med etylacetat (2 x 15 ml). De organiske ekstrakter ble vasket med 10% natriumtiosulfat (15 ml) og saltoppløsning (15 ml), tørket og konsentrert, idet man fikk en brun olje. Oljen i eter (10 ml) og diklormetan (2 ml) ble behandlet med eterisk hydrogenklorid og den resulterende utfelning ble oppsamlet ved filtrering og tørket, idet man fikk tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (0,54 g).

Analyse funnet: C 38,77, H 4,87, N 4,39, Cl 11,36, I 40,67.

$C_{10}H_{14}IN.HCl$ fordrer C 38,55, H 4,85, N 4,5, Cl 11,38, I 40,73%.

Mellomprodukt 5

N-(4-Jodfenyl)-N-metylmetansulfonamid

En blanding av N-(4-jodfenyl)metansulfonamid (4,3 g), 50% vandig natriumhydroksyd (25 ml), jodmetan (5 ml), diklormetan (10 ml) og tetrabutylammoniumbisulfat (0,5 g) ble omrørt kraftig i 2 timer. Vann (50 ml) ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med eter (3 x 50 ml). De organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket og konsentrert til et faststoff som ble findelt med heksan, idet man fikk tittelforbindelsen som hvite krystaller (4,1 g), smp. $106-107^{\circ}$.

Mellomprodukt 62-(4-Jodfenoksy)-N,N-dimetylacetamid

Dimetylamin (33 vekt% i IMS, 5,85 ml) ble tilsatt dråpevis til en suspensjon av (4-jodfenoksy)acetylchlorid (9,49 g) i trietylamin (50 ml) ved 0° under nitrogen. Suspensjonen ble omrørt i 2 timer ved 0° og delt mellom etylacetat (300 ml) og 8% vandig natriumbikarbonat (300 ml). Den organiske fase ble tørket og løsningsmidlet ble inndampet, idet det ble tilbake en olje, som ble rensset ved FCC under eluering med dietyleter, idet man fikk tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (3,96 g), smp. 63-65°.

Mellomprodukt 74-Jod-N,N-dimetylbenzenacetamid

4-Jodfenylacetylchlorid (5,15 g) ble tilsatt porsjonsvis til dimetylamin (0,90 g) i trietylamin (25 ml) ved 0°. Suspensjonen ble omrørt ved 0° i 2 timer og kloroform (100 ml) ble tilsatt. Den organiske fase ble vasket med 8% vandig natriumbikarbonat (50 ml), tørket og konsentrert, idet man fikk et rødt faststoff (5,0 g), som ble rensset ved FCC under eluering med eter fulgt av etylacetat, idet man fikk tittelforbindelsen som et gult faststoff (2,58 g), smp. 75-77°.

Mellomprodukt 8N,N-Dimetyl-4-[4-[5-[(fenylmetyl)amino]pentyloksy]butyl]benzenacetamid

Mellomprodukt 16 (1,60 g) ble tilsatt dråpevis til benzylamin (3,5 ml) ved 120° under nitrogen. Oppløsningen ble omrørt i 3 timer ved 120° og helt i 0,8 N vandig saltsyre (65 ml). Den vandige blanding ble ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml), og de blandede ekstrakter ble vasket med 8% vandig natriumbikarbonat (50 ml) og saltoppløsning (50 ml), tørket og konsentrert, idet man fikk en olje (0,56 g). De blandede vandige faser ble ekstrahert på nytt med etylacetat (2 x 50 ml), tørket og konsentrert, idet man fikk en olje (0,92 g). De to oljer ble blandet og rensset ved FCC under eluering med etylacetat-trietylamin (100:1), idet man fikk tittelforbindelsen som en blekgul olje (1,00 g), t.l.c. (Etylacetat-trietylamin 100:1) Rf 0,1.

164895

20

Mellomprodukt 9

N-[[3-[3-[6-[(Fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propynyl]fenyl]-metyl]acetamid

En suspensjon av N-[(3-jodfenyl)metyl]acetamid (3,91 g), N-[6-[(2-propynyl)oksy]heksyl]benzenmetanamin (3,48 g), BTPC (100 mg) og kopperjodid (60 mg) i dietylamin (75 ml) ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i dietyleter (100 ml) og filtrert. Filtratet ble konsentrert, idet man fikk en olje (6,62 g), som ble rensset ved FCC under eluering med System D (100:0:1+100:10:1), idet man fikk tittelforbindelsen som en rød olje (4,60 g), t.l.c. (Etylacetat-trietylamin 100:1) Rf 0,12.

Mellomprodukter 10-13 ble fremstilt på en liknende måte:

Mellomprodukt 10

N,N-Dimetyl-4-[3-[6-[(fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propynyl]benzamid

Ut fra 4-jod-N,N-dimetylbenzamid (2,5 g) og N-[6-[(2-propynyl)oksy]heksyl]benzenmetanamin (2,23 g). FCC-rensning under eluering med etylacetat-trietylamin (100:1) ga tittelforbindelsen som en oransje olje (2,96 g), t.l.c. (Etylacetat + noen få dråper trietylamin) Rf 0,15.

Mellomprodukt 11

N,N-Dimetyl-2-[4-[3-[6-[(fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propynyl]fenoksy]acetamid

Ut fra Mellomprodukt 6 (3,91 g) og N-[6-[(2-propynyl)oksy]heksyl]benzenmetanamin (3,14 g). FCC-rensning under eluering med System C (83:17:1) ga et produkt (3,87 g) som ble rensset om igjen på kolonne som tidligere, men under anvendelse av etylacetat-trietylamin (100:1) som elueringsmiddel, idet man fikk tittelforbindelsen som en oransje olje (1,44 g), t.l.c. (Etylacetat + noen få dråper trietylamin) Rf 0,3.

Mellomprodukt 12

N-Metyl-N-[4-[3-[6-[(fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propynyl]fenyl]metansulfonamid

Ut fra Mellomprodukt 5 (1,8 g) og N-[6-[(2-propynyl)oksy]heksyl]-

benzenmetanamin (1,5 g), bortsett fra at trietylamin/THF (1:1, 50 ml) ble anvendt i stedet for dietylamin. FCC-rensning under eluering med System B (95:5:1) ga tittelforbindelsen som en oransje olje (2,0 g), t.l.c. (System B 95:5:1) Rf 0,13.

Mellomprodukt 13

4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl](fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propynyl]benzamid

Ut fra Mellomprodukt 24 (550 mg) og 4-jodbenzamid (250 mg), bortsett fra at dietylamin /THF (4:1, 10 ml) ble anvendt i stedet for dietylamin, og tilsetning av reaksjonsblandingen til eter fulgt av filtrering ble utelatt. FCC-rensning av den konsentrerte reaksjonsblanding under eluering med System B (90:10:1) ga tittelforbindelsen som en blekgul olje (540 mg), t.l.c. (System B 90:10:1) Rf 0,35.

Mellomprodukt 14

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl](fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propynyl]fenyl]-2-(dimetylamino)-acetamid

En suspensjon av Mellomprodukt 24 (1,0 g), 2-(dimetylamino)-N-(4-jodfenyl)acetamid (680 mg), dicykloheksylamin (450 mg), BTPC (50 mg) og kopper(I)-jodid (10 mg) i acetonitril (15 ml) ble omrørt under nitrogen i 3 timer. Eter (25 ml) ble tilsatt, utfelningen ble fjernet ved filtrering, løsningsmidlet ble inn-dampet og residuet ble rensset ved FCC under eluering med System C (50:50:1), idet man fikk tittelforbindelsen som en gul olje (800 mg), t.l.c. (System A 80:20:2) Rf 0,53.

Mellomprodukt 15

4-[4-[3-[[6-[(Fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propynyl]benzoyl]-morfolin

4-(4-Jodbenzoyl)morfolin (4,0 g) og N-[6-[(2-propynyl)oksy]-heksyl]benzenmetanamin (3,09 g) ble omsatt ifølge fremgangsmåten for Mellomprodukt 14. FCC-rensning under eluering med etylacetat-trietylamin (100:1) ga tittelforbindelsen som en gul olje (2,21 g), t.l.c. (Etylacetat-trietylamin 100:1) Rf 0,2.

164895

22

Mellomprodukt 16

4-[4-[(5-Brompentyl)oksy]butyl]-N,N-dimetylbenzenacetamid

En blanding av Mellomprodukt 7 (2,50 g), 1-brom-5-(3-butynyloksy)pentan (1,90 g), dicykloheksylamin (1,73 g), BTPC (50 mg) og koppermjød (10 mg) ble omrørt i acetonitril (30 ml) under nitrogen i 2 timer. Eter (80 ml) ble tilsatt, blandingen ble filtrert, filtratet ble konsentrert og residuet ble kokt under tilbakesløp i etanol (100 ml) med trekull og filtrert (hyflo). Oppløsningen ble hydrogenert over 10% palladium på trekull (50% pasta i vann; 1,0 g) i 48 timer, filtrert (hyflo) og konsentrert, idet man fikk et residuum, som ble renset ved FCC under eluering med eter-etylacetat (100:0 → 80:20), idet man fikk tittelforbindelsen som en gul olje (1,62 g), t.l.c. (Eter) Rf 0,12.

Mellomprodukt 17

(Z)-N-[[3-[3-[6-[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]-(fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propenyl]fenyl]metyl]acetamid

En oppløsning av Mellomprodukt 1 (1,44 g), Mellomprodukt 9 (2,0 g) og DEA (660 mg) i THF (20 ml) fikk stå i 20 timer ved romtemperatur under nitrogen. Utfelningen ble fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert, idet man fikk en olje, som ble oppløst i metanol (20 ml), avkjølt på isbad og behandlet porsjonsvis med natriumborhydrid (750 mg). Reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 2 timer og konsentrert, idet man fikk en olje, hvortil vann (100 ml) ble tilsatt. Blanding ble ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml), og de blandede ekstrakter ble vasket med vann (50 ml) og saltoppløsning (50 ml), tørket og konsentrert, idet man fikk en olje, som ble renset ved FCC under eluering med System B (95:5:1), idet man fikk tittelforbindelsen som en gul olje (1,51 g), t.l.c. (System B 95:5:1) Rf 0,13.

Mellomprodukter 18-24 ble fremstilt på liknende måte:

Mellomprodukt 18

4-[4-[5-[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]-(fenylmetyl)amin]pentyl]oksy]butyl]-N,N-dimetylbenzenacetamid

Ut fra Mellomprodukt 1 (690 ml) og Mellomprodukt 8 (1,01 g). Natriumborhydrid/metanol-reaksjonen ble fortsatt i 24 timer.

FCC-rensning under eluering med System C (50:50:1) ga tittelforbindelsen som en gul olje (1,12 g), t.l.c. (Etylacetat-heksan (1:1) + noen få dråper trietylamin) Rf 0,1.

Mellomprodukt 19

(Z)-2-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]-(fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propenyl]fenoksy]-N,N-dimetylacetamid

Ut fra Mellomprodukt 1 (951 mg) og Mellomprodukt 11 (1,42 g). FCC-rensning under eluering med System B (97:3:1) ga tittelforbindelsen som en gul olje (1,11 g), t.l.c. (System B 95:5:1) Rf 0,31.

Mellomprodukt 20

N-[4-[2-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]-(fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]etyl]fenyl]metansulfonamid

Ut fra Mellomprodukt 1 (0,7 g) og N-[4-[2-[[6-[(fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]etyl]fenyl]metansulfonamid (1 g). FCC-rensning under eluering med System B (98:2:1) ga tittelforbindelsen som en gul olje (1,2 g), t.l.c. (System A 80:20:1) Rf 0,47.

Mellomprodukt 21

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]-(fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propenyl]fenyl]-N-metylmetansulfonamid

Ut fra Mellomprodukt 1 (660 mg) og Mellomprodukt 12 (1,0 g). Natriumborhydrid/metanol-reaksjonen ble fortsatt i 18 timer. FCC-rensning under eluering med System C (33:66:1 → 50:50:1) ga tittelforbindelsen som en blekgul olje (320 mg), t.l.c. (heksan-eter-trietylamin 50:50:1) Rf 0,04.

Mellomprodukt 22

(Z)-4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]-(fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propenyl]-N,N-dimetylbenzamid

Ut fra Mellomprodukt 1 (1,0 g) og Mellomprodukt 10 (1,39 g). FCC-rensning under eluering med System B (97:3:1) ga tittelforbindelsen som en gul olje (0,93 g), t.l.c. (System B 95:5:1) Rf 0,3.

164895

24

Mellomprodukt 23

4-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl](fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propynyl]benzoyl]morfolin

Ut fra Mellomprodukt 1 (1,0 g) og Mellomprodukt 15 (1,53 g). Natriumborhydrid/metanol-reaksjonen ble fortsatt i 60 timer. FCC-rensning under eluering med System B (97:3:1) ga tittelforbindelsen som en oransje olje (1,54 g), t.l.c. (System B 95:5:1) Rf 0,25.

Mellomprodukt 24

4-Amino-3,5-diklor- α -[[(fenylmetyl) [6-[(2-propynyl)oksy]heksyl]-amino]metyl]benzenmetanol

Ut fra Mellomprodukt 1 (1,0 g) og N-[6-[(2-propynyl)oksy]heksyl]benzenmetanamin (870 mg), idet første trinn i reaksjonen ble utført i bare 25 minutter. FCC-rensning under eluering med System C (20:80:1) ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje (1,27 g), t.l.c. (System C 20:80:1) Rf 0,33.

Mellomprodukt 25

N,N-Bis[(2-fenylmetoksy)etyl]-4-jodbenzenamin

En blanding av 2,2'-(4-jodfenylimino)bis-etanol (2 g), benzylbromid (2,3 g), tetra-n-butylammoniumbisulfat (0,4 g) og 50% natriumhydroksyd (20 ml) ble omrørt kraftig i 5 timer. Blandingen ble fortynnet med vann (20 ml), ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml) og de blandede ekstrakter ble vasket med vann (50 ml) og deretter saltoppløsning (50 ml), tørket og inndampet. Rensning ved FCC under eluering med heksan-eter (19:1 $\rightarrow$ 9:1) ga tittelforbindelsen som en blekgul olje (2,1 g), t.l.c. (heksan-eter 1:1) Rf 0,7.

Mellomprodukt 26

4-Amino-3,5-diklor- α -[[[6-[[3-[4-bis[2-(fenylmetoksy)etyl]amino]fenyl]-2-propynyl]oksy]heksyl](fenylmetyl)amino]metyl]benzenmetanol

En oppløsning av Mellomprodukt 24 (1,9 g), Mellomprodukt 25 (1,75 g), BTPC (90 mg) og kopper(I)-jodid (9 mg) i dietylamin/tetrahydrofuran (4:1, 30 ml) ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 2 dager. Løsningsmidlet ble inndampet og residuet ble rensset ved FCC under eluering med System C (20:80:1 $\rightarrow$

30:70:1), idet man fikk tittelforbindelsen som en oransje olje (1,75 g), t.l.c. (System C 20:80:1) Rf 0,17.

Mellomprodukt 27

4-Amino-3,5-diklor- α -[[6-[[3-[4-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl]-(2-propynyl)oksy]heksyl](fenylmetyl)amino]metyl]benzenmetanol

En oppløsning av 2-(4-jodfenoksy)-N,N-dimetyletanamin (1,57 g), Mellomprodukt 24 (2,94 g), BTPC (100 mg) og kopperjodid (10 mg) i dietylamin (30 ml) og acetonitril (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 16 timer. Løsningsmidlet ble inn-dampet og residuet ble renset ved FCC under eluering med System B (95:5:1), idet man fikk tittelforbindelsen som en rød olje (3,57 g), t.l.c. (System B 95:5:1) Rf 0,26.

Eksempel 1

4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-heksyl]oksy]propyl]benzamid

Mellomprodukt 13 (1,3 g) ble hydrogenert over 10% palladiumoksyd på karbon (50% vandig pasta, 280 mg) i etanol (15 ml) som inneholdt saltsyre (kons. HCl/EtOH, 1:9 volumdeler, 2 ml). Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom hyflo, løsningsmidlet ble inndampet og residuet ble delt mellom 8% natriumbikarbonat (25 ml) og etylacetat (25 ml). Den vandige fase ble ekstrahert på nytt med etylacetat (25 ml) og de blandede organiske ekstrakter ble vasket med 8% natriumbikarbonat og salt-oppløsning, tørket og konsentrert til et halvfast materiale, som ble findelt med eter/etylacetat (~4:1), idet man fikk tittelforbindelsen som et varmhvitt faststoff (240 mg, 22%), smp. 91-94°, t.l.c. (System A 80:20:2) Rf 0,25.

Eksempler 2-9 ble fremstilt på liknende måte:

Eksempel 2

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-heksyl]oksy]propyl]fenyl]metansulfonamid

Ut fra Mellomprodukt 3 (500 mg). Inndampning av etylacetat-ekstraktene ga en olje, som ble renset ved FCC under eluering med System B (95:5:1), fulgt av findeling med tørr eter, idet man fikk tittelforbindelsen som et hvitt pulver (100 mg) smp.

164895

26

62-64°.

Analyse funnet:

C 54,82, H 7,26, N 7,36

$C_{24}H_{35}Cl_2N_3O_4S \cdot 0,35C_4H_{10}O$ fordrer C 54,63, H 6,95, N 7,52%

Eksempel 3

Etyl-4-[3-[[6-[[4-amino-3,5-diklorfenyl]-2-hydroksyetyl]amino-heksyl]oksy]propyl]benzoat

Ut fra etyl-4-[3-[[6-[[4-amino-3,5-diklorfenyl]-2-hydroksyetyl](fenylmetyl)amino]heksyl]oksy]-1-propynyl]benzoat (500 mg), under anvendelse av for-redusert 10% palladium på trekull (50% pasta i vann, 60 mg) som katalysator for hydrogeneringen. Det residuum som ble oppnådd ved inndampning av etylacetat-ekstraktet, ble renset ved FCC under eluering med System C (50:50:1), idet man fikk tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (97 mg) smp. 66-68°. T.l.c. (System C 50:50:1) Rf 0,05.

Eksempel 4

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]heksyl]oksy]propyl]fenyl]-2-(dimetylamino)acetamid, (E)-butendiat (salt) (1:1)

Ut fra Mellomprodukt 14 (750 mg), under anvendelse av konsentrert HCl/EtOH, 1:9 (volumdeler), 2,2 ml. Den gule olje (520 mg) som ble oppnådd etter konsentrering av etylacetat-ekstraktene, ble oppløst i metanol (5 ml) og behandlet med en oppløsning av fumarsyre (120 mg) i metanol (2 ml), metanolen ble inndampet og residuet ble findelt med eter, idet man fikk et gult faststoff (610 mg), som ble omkrystallisert fra isopropanol (15 ml), idet man fikk tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (100 mg), smp. 106-110°.

Analyse funnet:

C 56,32, H 6,97, M 7,94, Cl 11,32

$C_{27}H_{40}Cl_2N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$ fordrer C 56,79, H 6,76, N 8,55, Cl 10,82%.

Eksempel 5

4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]heksyl]oksy]propyl]-N,N-dimetylbenzamid - (E)-butendiat (salt) (2:1)

Ut fra Mellomprodukt 22 (0,82 g) under anvendelse av for-reduert 10% palladium på trekull (50% vandig pasta, 100 mg) som katalysator for hydrogeneringen. Inndampning av etylacetat-

ekstraktene ga en olje, som ble renset ved FCC under eluering med System B (95:5:1), idet man fikk en olje. Oljen (0,42 g) i metanol (2 ml) ble behandlet med (E)-butendisyre (47,6 mg) i metanol (2 ml), og oppløsningen ble konsentrert. Residuet ble findelt med dietyleter, idet man fikk tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (0,47 g), smp. 107-109°.

Analyse funnet: C 59,0, H 7,2, N 7,2, Cl 12,6.
 $C_{26}H_{37}Cl_2N_3O_3 \cdot 0,5C_4H_4O_4$ fordrer C 59,2, H 6,9, N 7,4, Cl 12,5%.

Eksempel 6

4-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]aminolheksyl]oksy]propyl]benzoyl]morfolin

Ut fra Mellomprodukt 23 (0,70 g) under anvendelse av for-reduert 10% palladium på trekull (50% vandig pasta, 80 mg) som hydrogenerings - katalysator. Inndampning av etylacetat-ekstraktet ga en olje, som ble renset ved FCC under eluering med System B (95:5:1), idet man fikk tittelforbindelsen som en gul olje (391 mg). En oppløsning av tittelforbindelsen (390 mg) i metanol (2 ml) ble behandlet med (E)-butendisyre (41,1 mg) i metanol (2 ml), og løsningsmidlet ble inndampet, idet man fikk en olje, som ved findeling med dietyleter ga (E)-butendiatsaltet (2:1) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (40 mg), smp. 114-116°.

Analyse funnet: C 58,7, H 6,0, N 6,7, Cl 11,9.
 $(C_{28}H_{39}Cl_2N_3O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ fordrer C 59,0, H 6,8, N 6,9, Cl 11,6%.

Eksempel 7

N-[[3-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]aminolheksyl]oksy]propyl]fenyl]metyl]acetamid

Ut fra Mellomprodukt 17 (1,40 g) under anvendelse av for-reduert 10% palladium på trekull (50% vandig pasta, 170 mg) som hydrogenerings-katalysator. Det faststoff som ble oppnådd fra etylacetat-ekstraktene, ble findelt med dietyleter, idet man fikk tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (0,76 g), smp. 91-94°, t.l.c. (System A 80:20:2) Rf 0,45.

Analyse funnet: C 60,7, H 7,5, N 7,9, Cl 13,9.
 $C_{26}H_{37}Cl_2N_3O_3$ fordrer C 61,2, H 7,3, N 8,2, Cl 13,9%.

164895

28

Eksempel 8

2-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-heksyl]oksy]propyl]fenoksy]-N,N-dimetylacetamid-(E)-butendiat (salt) (2:1)

Ut fra Mellomprodukt 19 (0,99 g) under anvendelse av for-redu-sert 10% palladium på trekull (50% vandig pasta, 115 mg) som hydrogenerings-katalysator. Konsentrering av etylacetat-eks-traktet ga en olje. Oljen (0,70 g) i metanol (2 ml) ble behand-let med (E)-butendisyre (75,5 mg) i metanol (2 ml), og oppløs-ningen ble konsentrert. Residuet ble findelt med dietyleter, idet man fikk tittelforbindelsen som et brungult faststoff (0,63 g), smp. 116-118°, t.l.c. (System B 95:5:1) Rf 0,17.

Eksempel 9

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-heksyl]oksy]propyl]fenyl]-N-metylmetsulfonamid-hydroklorid

Ut fra Mellomprodukt 21 (250 mg), under anvendelse av for-redu-sert 10% palladiumoksyd på karbon (50% vandig pasta, 50 mg) som hydrogenerings-katalysator. Konsentrering av etylacetat-eks-traktet ga en olje, som ble renset ved FCC under eluering med System B (99:1:1 + 95:5:1), idet man fikk en gul olje (130 mg). Oljen i eter (5 ml) ble behandlet med eterisk hydrogenklorid, og den resulterende olje ble findelt med tørr eter, idet man fikk tittelforbindelsen som et gult faststoff (90 mg), t.l.c. (System B 95:5:1) Rf 0,56.

Analyse funnet: C 51,14, H 7,02, N 6,87, Cl 17,82, S 5,00.
C₂₅H₃₇Cl₂N₃O₄S.HCl fordrer C 51,50, H 6,57, N 7,21, Cl 18,24, S 5,50%.

Eksempel 10

4-Amino-3,5-diklor-α-[[[6-[3-[4-[2-(dimetyl-amino)etyl]fenyl]-propoksy]heksyl]amino]metyl]benzenmetanol

En oppløsning av Mellomprodukt 4 som sin frie base (1,54 g), Mellomprodukt 24 (2,94 g), BTPC (100 mg) og koppar(I)-jodid (10 mg) i dietylamin (30 ml) og acetonitril (10 ml) ble omrørt under nitrogen i 18 timer. Oppløsningen ble konsentrert i va-kuum, idet man fikk en brun olje, som ble renset ved FCC under eluering med System B (95:5:1), idet man fikk en gul olje (2,4 g). Oljen (2,3 g) ble hydrogenert over 10% palladiumoksyd på karbon (50% vandig pasta, 500 mg) i etanol (20 ml) som inne-

holdt saltsyre (kons. HCl/EtOH; 1:9 (volumdeler), 6,9 ml). Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom hyflo, etanolen ble inndampet og residuet ble delt mellom 8% natriumbikarbonat (20 ml) og etylacetat (20 ml). Den vandige fase ble ekstrahert på nytt med etylacetat (20 ml), og de blandede organiske ekstrakter ble vasket med natriumbikarbonat (20 ml) og saltoppløsning (20 ml), tørket og konsentrert, idet man fikk en gul olje. Oljen ble renset ved FCC under eluering med System B (98:2:1), idet man fikk en blekgul olje (1,2 g), som ble fin-delt med heksan, idet man fikk tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (1,1 g), smp. 41,5-43,5.

Analyse funnet: C 63,23, H 8,37, N 8,10, Cl 13,69.

$C_{27}H_{40}Cl_2N_3O_2$ fordrer C 63,64, H 7,91, N 8,25, Cl 13,92%.

Eksempel 11

4-[4-[5-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]pentyl]oksyl]butyl]-N,N-dimetylbenzenacetamid

Mellomprodukt 18 (1,00 g) i etanol (20 ml) inneholdende saltsyre (kons. HCl/EtOH, 1:9 (volumdeler), 1,48 ml) ble hydrogenert over for-reduisert 10% palladium på trekull (150 mg, 50% pasta i vann). Reaksjonsblandingen ble filtrert (hyflo), og filtratet ble konsentrert. Residuet ble delt mellom etylacetat (100 ml) og 8% vandig natriumbikarbonat (2 x 50 ml). Den tørkede organiske fase ble konsentrert, og residualoljen ble renset ved FCC under eluering med System D (100:0:1 → 90:10:1), idet man fikk tittelforbindelsen som en gul olje (0,69 g). Tittelforbindelsen (469 mg) i metanol (2 ml) ble behandlet med (E)-butendisyre (51,9 mg) i metanol (2 ml). Oppløsningen ble konsentrert, idet man fikk en olje, som ble findelt med dietyl-eter, idet man fikk (E)-butendiat-saltet (2:1) av tittelforbindelsen (407 mg), smp. 107-110°.

Analyse funnet: C 59,9, H 7,4, N 7,0, Cl 12,0.

$C_{27}H_{39}Cl_2N_3O_3 \cdot 0,5C_4H_4O_4$ fordrer C 59,8, H 7,1, N 7,2, Cl 12,2%.

Eksempel 12

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]heksyl]oksyl]etyl]fenyl]metansulfonamid

Mellomprodukt 20 (1,2 g) ble hydrogenert som i Eksempel 11, under anvendelse av for-reduisert 10% palladiumoksyd på karbon

164895

30

(50% vandig pasta, 150 mg) som katalysator. Inndampning av etylacetat-ekstraktet ga en gul olje, som ble renset ved FCC under eluering med System B (92:8:1), idet man fikk en blekgul olje, som etter findeling med eter ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (445 mg), smp. 62-65°.

Analyse funnet: C 52,94, H 6,40, N 7,79, Cl 13,96, S 6,17.
 $C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_4S$ fordrer C 53,28, H 6,42, N 8,10, Cl 13,68, S 6,18%.

Eksempel 13

4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-heksyl]oksy]propyl]benzenacetamid

4-[3-[(6-Bromheksyl)oksy]propyl]benzenacetamid (950 mg) ble tilsatt til en omrørt oppløsning av 4-amino- α -(aminometyl)-3,5-diklorbenzenmetanol (900 mg) og DEA (650 mg) i DMF (10 ml) ved 100° under nitrogen. Etter 1 time ble løsningsmidlet inndampet og residuet ble delt mellom 8% natriumbikarbonat (20 ml) og etylacetat (20 ml). Den organiske fase ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket og konsentrert i vakuum, idet man fikk et gult faststoff, som ble findelt med eter, idet man fikk tittelforbindelsen som et varmhvitt pulver (510 mg), smp. 104-106°.

Analyse funnet: C 60,58, H 7,35, N 8,11, Cl 13,83.
 $C_{25}H_{35}Cl_2N_3O_3$ fordrer: C 60,48, H 7,11, N 8,46, Cl 14,28%.

Eksempel 14

4-Amino-3,5-diklor- α -[[[6-[3-[4-(metoksymetyl)fenyl]propoksy]-heksyl]aminolmetyl]benzenmetanol - (E)-butendiat (2:1) (salt)
1-[3-[(6-Bromheksyl)oksy]propyl]-4-(metoksymetyl)benzen (1,0 g) og 4-amino- α -(aminometyl)-3,5-diklorbenzenmetanol (1,0 g) ble omsatt i henhold til fremgangsmåten ifølge Eksempel 13. Konsentrering av etylacetat-ekstraktet ga en olje, som ble renset ved FCC under eluering med System B (90:10:1), idet man fikk en gul olje (620 mg). Oljen i isopropanol (5 ml) ble behandlet med en varm oppløsning av fumarsyre (20 mg) i isopropanol (2 ml) og etter 1 time ble tofase-systemet omrørt kraftig, idet det ble tilbake en blekgul utfelning, som ble oppsamlet ved filtrering og tørket i vakuum, idet man fikk tittelforbindelsen som et blekgult pulver (550 mg), smp. 110-112°, t.l.c. (System A 80:20:2) Rf 0,43.

Analyse funnet:

C 59,33, H 6,87, N 4,88, Cl 13,31.

$C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_3 \cdot 0,5C_4H_4O_4$ fordrer C 59,89, H 7,07, N 5,17, Cl 13,09%.

Eksempel 15

4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-heksyl]oksy]propyl]benzosyre

Produktet ifølge Eksempel 3 (600 mg) i etanol (8 ml) ble behandlet med 2 N natriumhydroksyd (4 ml) og omrørt under tilbakesløp i 1 time. Etanolen ble inndampet, vann (20 ml) ble tilsatt til residuet og blandingen ble nøytralisert under anvendelse av 2N saltsyre. Etylacetat (25 ml) ble tilsatt, og tofase-blandingen ble kraftig omrørt i 10 minutter. Den resulterende utfelning ble oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket, idet man fikk et kremfarget faststoff (450 mg), som ble findelt med varm metanol (10 ml) og filtrert, idet man fikk tittelforbindelsen som et hvitt pulver (290 mg), smp. 190-191°.

Analyse funnet: C 59,22, H 6,82, N 5,62, Cl 14,40.

$C_{24}H_{32}Cl_2N_2O_4$ fordrer C 59,63, H 6,67, N 5,79, Cl 14,67%.

Eksempel 16

4-Amino-3,5-diklor- α -[[[6-[3-[4-[(4-morfolinyl)metyl]fenyl]-propoksy]heksyl]amino]metyl]benzenmetanol

Produktet ifølge Eksempel 6 (0,67 g) i benzen (10 ml) ble tilsatt dråpevis til litiumaluminiumhydrid (300 mg) i tørr dietyl-eter (15 ml) ved romtemperatur under nitrogen. Suspensjonen ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur, og behandling med vann (0,3 ml), 2 N vandig natriumhydroksyd (0,6 ml) og vann (0,6 ml) ga en utfelning som ble filtrert fra (hyflo). Filtratet ble konsentrert, idet man fikk en olje, som ble renset ved FCC under eluering med System B (95:5:1), idet man fikk tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (318 mg), smp. 57-59°, t.l.c. (System B 95:5:1) Rf 0,22.

Eksempel 17

4-Amino-3,5-diklor- α -[[[6-[3-[4-[[2-(dimetyl-amino)etyl]amino]-fenyl]propoksy]heksyl]amino]metyl]benzenmetanol-(E)-butendiat (2:3) (salt)

Produktet ifølge Eksempel 4 som sin frie base (440 mg) ble behandlet med litiumaluminiumhydrid (420 mg), idet man fulgte

164895

32

fremgangsmåten ifølge Eksempel 16. Etter 7 dager ble vann (1 ml), 2 N vandig natriumhydroksyd (2 ml) og vann (1 ml) tilsatt suksessivt, idet utfelningen ble fjernet ved filtrering gjennom hyflo og eteren ble inndampet, idet det ble tilbake en brun olje. En oppløsning av oljen (320 mg) og fumarsyre (78 mg) i metanol (3 ml) ble konsentrert til en olje, som ble findelt med eter, idet man fikk tittelforbindelsen som et brunt faststoff (230 mg), smp. 41-45°.

Analyse funnet:

C 56,59, H 7,35, N 7,30, Cl 9,61.

$C_{27}H_{42}Cl_2N_4O_2 \cdot 1,5C_4H_4O_4$ fordrer C 56,66, H 6,91, N 8,01, Cl 10,13%.

Eksempler 18 og 19 ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten ifølge Eksempel 1:

Eksempel 18

4-Amino-3,5-diklor- α -[[[6-[3-[4-[bis(2-hydroksyetyl)amino]-fenyl]propoksy]heksyl]amino]metyl]benzenmetanol

Ut fra Mellomprodukt 26 (402 mg), under anvendelse av kons. HCl/EtOH 1:9 (volumdeler), 0,9 ml. Inndampning av etylacetat-ekstraktene ga en brun olje, som ble renset ved FCC under eluering med System B (95:5:1 $\rightarrow$ 80:20:1), idet man fikk tittelforbindelsen som en blekgul olje (85 mg), t.l.c. (System A 80:20:2) Rf. 0,33. δ (CDCl₃) 1,2-1,63 og 1,84 (-CH₂-); 3,4 (-OCH₂-); 3,54 og 3,81, 8H, (-CH₂CH₂OH)₂; 6,62 og 7,04, 4H, (CH i fenyl-ring); 7,17, 2H, (CH i dikloranilin-ring).

Eksempel 19

4-Amino-3,5-diklor- α -[[[6-[3-[4-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl]-propoksy]heksyl]amino]metyl]benzenmetanol

Ut fra Mellomprodukt 27 (3,42 g), under anvendelse av for-reduert 10% palladium på trekull (50% pasta i vann, 750 mg) som hydrogeneringskatalysator, i etanol (30 ml) som inneholdt salt-syre (kons. HCl/EtOH 1:9 (volumdeler), 10,1 ml). Oljen som ble oppnådd ved inndampning av etylacetat-ekstraktene, ble renset ved FCC under eluering med System A (80:20:2) fulgt av ytterligere FCC-kromatografi av de urene fraksjoner under eluering med System B (95:5:1). De oppnådde samlede oljer (493 mg) i metanol (5 ml) ble behandlet med (E)-butendisyre (109 mg) i metanol (5 ml). Oppløsningen ble konsentrert og residual-skummet ble

findelt med dietyleter, idet man fikk tittelforbindelsen som et
blekgult skum (0,361 g), t.l.c. (System A 80:20:2) Rf 0,5.

Analyse funnet C 56,1, H 7,2, N 6,2, Cl 11,0

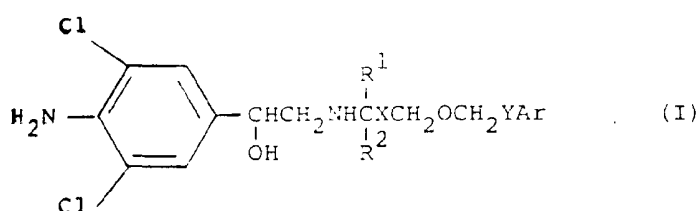
$C_{27}H_{41}Cl_2N_3O_3 \cdot 1,25C_4H_4O_4 \cdot 0,8H_2O$ fordrer C 56,0, H 7,0, N 6,1, Cl 10,3%

164895

34

PATENTKRAV

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser ifølge den generelle formel (I)



hvor

X representerer en C₁-C₆-alkylenkjede og

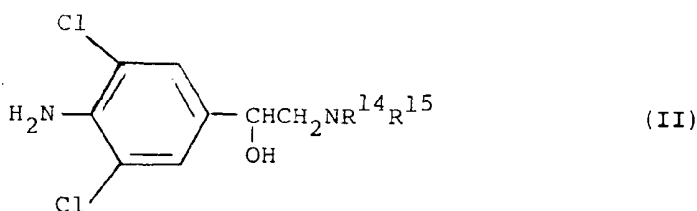
Y representerer en C₁-C₄-alkylenkjede, med det forbehold at den totale sum av karbonatomer i X og Y ikke er mer enn 8;

Ar representerer en fenylgruppe substituert med én eller flere substituenten valgt blant -(CH₂)_qR [hvor R er C₁-C₃-alkoksy, -NR³R⁴ (hvor R³ og R⁴ hver representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₄-alkylgruppe, eller -NR³R⁴ danner en morfolinring), -NHCOR⁶ (hvor R⁶ representerer en C₁-C₄-alkylgruppe), og q representerer et helt tall på 1-3], -(CH₂)_rR⁷ [hvor R⁷ representerer -NR^{5a}SO₂R⁸ (hvor R^{5a} representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₄-alkylgruppe, og R⁸ representerer en C₁-C₄-alkylgruppe, -NHCOCH₂N(R^{5b})₂ (hvor R^{5b} representerer en C₁-C₄-alkylgruppe), COR⁹ (hvor R⁹ representerer hydroksy, C₁-C₄-alkoksy eller NR³R⁴) eller -NR¹¹R¹² (hvor R¹¹ og R¹² representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₄-alkylgruppe, hvorav minst én er C₂-C₄-alkyl substituert med en hydroksy- eller NR³R⁴-gruppe, idet minst én av R¹¹ og R¹² er forskjellig fra hydrogen) og r representerer et helt tall på 0-3], -O(CH₂)_qCOR⁹ (hvor q og R⁹ er som angitt ovenfor) eller -O(CH₂)_tR¹³ [hvor R¹³ representerer NR³R⁴, og t er et helt tall 2 eller 3];

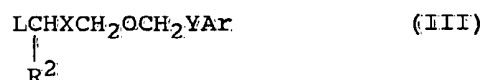
og R¹ og R² hver representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₃-alkylgruppe, med det forbehold at den totale sum av karbonatomer i R¹ og R² ikke er mer enn 4;

og fysiologisk tilfredsstillende salter og solvater (f.eks. hydrater) derav, k a r a k t e r i s e r t v e d

(1a) for fremstilling av en forbindelse ifølge formel (I) hvor R^1 er et hydrogen, alkylering av et amin med den generelle formel (II)

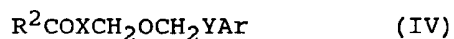


(hvor R^{14} er et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe og R^{15} er et hydrogenatom) med et alkyleringsmiddel ifølge formel (III)



(hvor L er en utgående gruppe og R^2 , X, Y og Ar er som angitt ovenfor), om nødvendig fulgt av fjerning av eventuelle beskyttende grupper som er til stede; eller

(1b) for fremstilling av en forbindelse ifølge formel (I) hvor R^1 er et hydrogenatom, alkylering av et amin ifølge den generelle formel (II) som angitt ovenfor, bortsett fra at R^{15} er et hydrogenatom eller en gruppe som kan omdannes til dette under reaksjonsbetingelsene, med en forbindelse ifølge den generelle formel (IV)

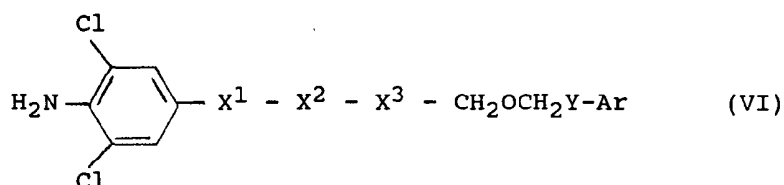


(hvor R^2 , X, Y og Ar er som angitt ovenfor) i nærvær av et reduksjonsmiddel, om nødvendig fulgt av fjerning av eventuelle beskyttende grupper som er til stede; eller

(2) redusering av et mellomprodukt ifølge den generelle formel (VI)

164895

36



hvor

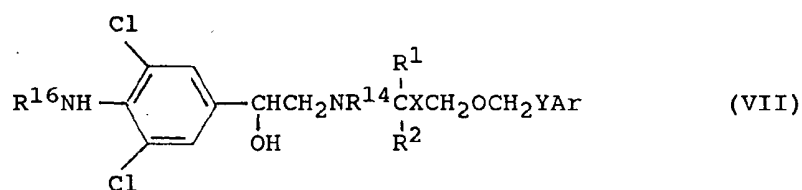
X^1 er $-\text{CH}(\text{OH})-$ eller en gruppe som kan omdannes til denne ved reduksjon;

X^2 er $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}-$ (hvor R^{14} er et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe) eller en gruppe som kan omdannes til denne ved reduksjon;

X^3 er $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}-$ eller en gruppe som kan omdannes til denne ved reduksjon (hvor R^1 og R^2 er som angitt ovenfor); og

Y og Ar er som angitt ovenfor eller grupper som kan omdannes til disse ved reduksjon; idet minst én av X^1 , X^2 , X^3 og X^4 representerer en reduserbar gruppe og/eller Y representerer en reduserbar gruppe og/eller Ar inneholder en reduserbar gruppe, om nødvendig fulgt av fjerning av eventuelle beskyttende grupper som er til stede; eller

(3) spaltning av beskyttelsesgruppen(e) i et mellomprodukt ifølge den generelle formel (VII)



hvor R^1 , R^2 , X , Y og Ar er som ovenfor angitt,

R^{14} og R^{16} hver representerer et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe og/eller en eventuell hydroksy- og/eller amino-substituent i gruppen Ar er beskyttet, med det forbehold at minst én av R^{14} og R^{16} representerer en beskyttende gruppe eller Ar inneholder en beskyttende gruppe; eller

(4) for fremstilling av en forbindelse ifølge formel (I) hvor Ar representerer en fenylgruppe substituert med gruppen

$-(CH_2)_rCOR^9$ hvor r er som angitt ovenfor og R^9 er hydroksy, hydrolysering av den tilsvarende forbindelse ifølge formel (I) hvor R^9 presenterer C_1 - C_4 -alkoksy; og hvis ønskelig omdannelse av den resulterende forbindelse ifølge den generelle formel (I) eller et salt derav til et fysiologisk tilfredsstillende salt eller solvat derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av etyl-4-[3-[[6-[[[(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-heksyl]oksy]propyl]benzoat og salter og solvater derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av [4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroksyetyl]amino]-heksyl]oksy]propyl]benzenacetamid og salter og solvater derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.