

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 154288 B



(21) Patentansøgning nr.: 4806/75

(51) Int.Cl.⁴

C 07 C 93/06

(22) Indleveringsdag: 24 okt 1975

C 07 D 217/04

(41) Alm. tilgængelig: 26 apr 1976

(44) Fremlagt: 31 okt 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 25 okt 1974 US 518122 02 okt 1975 US 618984

(71) Ansøger: *A.H. Robins Company Incorporated; 1407 Cummings Drive; Richmond; Virginia 23220, US

(72) Opfinder: Carl Dalton *Lunsford; US, Ying-Ho *Chen; US

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-aryloxy-4-amino-2-butanoler

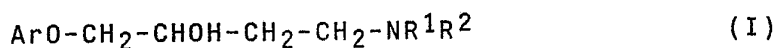
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 0608/75

DK pat. nr. 141935

DK 154288 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-aryloxy-4-amino-2-butanoler med formlen:



5

hvor i Ar, R¹ og R² har de i kravets indledning angivne betydninger eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

10

I definitionerne af symbolerne i formel I, og hvor disse ellers optræder i den foreliggende tekst, har følgende udtryk de anførte betydninger.

15

Udtrykket "C₁₋₄alkyl" betegner ligekædede og forgrenede grupper med højst 4 carbonatomer, og som eksempler herpå kan nævnes sådanne grupper som methyl, ethyl, propyl, isopropyl og tertiær butyl.

20

Udtrykket "C₅₋₈cykloalkyl" betegner cykliske alkylgrupper med 5 til 8 carbonatomer og omfatter sådanne grupper som cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl og cyclooctyl.

Udtrykket "phenyl-C₁₋₂alkyl" omfatter benzyl og phenethyl.

25

De omhandlede forbindelser er generelt karakteriseret ved farmakologisk aktivitet. Forbindelserne er lokalbedøvelsesmidler, α-adrenergisk blokeringsmidler, β-adrenergisk blokeringsmidler og antiatymiske midler.

30

Der kendes forskellige 1-aryloxy-3-amino-2-propanoler med β-adrenergisk blokerende virkning, antikonvulsiv virkning, sedativ virkning og beroligende virkning. Blandt de US patentskrifter, som omhandler de førnævnte 1,3-disubstituerede 2-propanoler og deres farmakologiske virkninger, er US patentskrifterne nr. 3.337.628, 3.415.873, 3.432.545 og 3.520.919.

35

US patentskrift nr. 3.337.628 vedrører specielt 1-isopropylamino-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol, hvilken forbindelse er et virksomt β-adrenergisk blokeringsmiddel.

De omhandlede forbindelser blev undersøgt med hensyn til farmakologisk virkning, og det viste sig, at de havde antiarytmisk anvendelighed mod eksperimentelt induceret kardialarytmias i hunde. De kendte homologe 1,3-disubstituerede 2-propanoler har også antiarytmisk virkning. I modsætning til de kendte 2-propanoler har forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse imidlertid minimal β -adrenergisk blokerende virkning, hvilket gør det muligt at anvende dem til påvirkning af moderat til alvorlig arytmie uden fare for kardialfejl og respirationsvanskeligheder, hvilke farer opstår, når de kendte 1,3-disubstituerede 2-propanoler med virksom β -adrenergisk blokerende virkning anvendes til behandling af kardialarytmie.

Forbindelser med formlen I, hvori Ar er 1-napthyl, og $-NR^1R^2$ er alkylamino, cykloalkylamino, hvori cykloalkylgruppen har 5, 6 eller 7 carbonatomer og phenylalkylamino er foretrukne forbindelser på grund af deres antiarytmiske virkning.

Forbindelser med formlen I, hvori Ar er en ortho-alkoxyphenylgruppe, og $-NR^1R^2$ er alkylamino, cykloalkylamino, hvori cykloalkylgruppen har 5, 6 eller 7 carbonatomer, eller phenylalkylamino, er også af særlig interesse på grund af deres antiarytmiske virkning.

Forbindelserne anvendes mest hensigtsmæssigt i form af farmaceutisk acceptable syreadditionssalte. Sådanne salte har forbedret vandopløselighed i forhold til de frie baser. Passende syreadditionssalte er de, der er afledt af mineralsyre, såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre og phosphorsyre, og uorganiske syrer, såsom eddikesyre, citronsyre, mælkesyre, maleinsyre, oxalsyre, fumarsyre og vinsyre. Det foretrukne syreadditionssalt er hydrochloridet. Syreadditionssaltene kan fremstilles på sædvanlig måde ved reaktion af de basiske forbindelser med den valgte syre, som hver eller begge kan foreligge i form af ether-, alkohol- eller acetoneopløsninger.

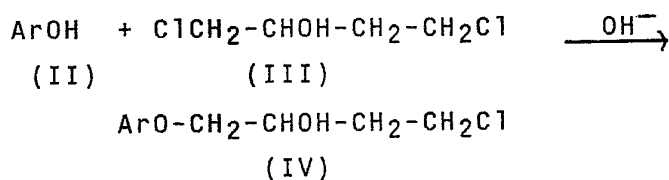
Forbindelserne kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

1-aryloxy-4-chlor-2-butanoler med formlen IV er nyttige som mellemprodukter til fremstillingen af forbindelserne med form-
len I. Disse mellemprodukter kan fremstilles ved hjælp af en
fremgangsmåde, der skematisk er illustreret i skema I, hvori
5 symbolet Ar har den tidligere anførte betydning.

Skema I

Fremstilling af 1-aryloxy-4-chlor-2-butanoludgangsforbindelser

10 IV



15

1-aryloxy-4-chlor-2-butanolerne med formlen IV kan fremstilles ved at behandle en vandig basisk opløsning eller en vandig-alkoholisk basisk opløsning af en phenol, en substitueret phenol
20 eller en anden arylforbindelse med en sur hydroxylgruppe med formlen II med 1,4-dichlor-2-butanol med formlen III. Tilsætningen gennemføres ved eller under 70°C, fortrinsvis ved en temperatur i intervallet fra 30°C til 65°C, i løbet af en periode fra ca. 3 timer til ca. 8 timer. Efter tilsætningen opvarmes reaktionsblandingen til en temperatur i intervallet fra
25 ca. 50°C til ca. 75°C, fortrinsvis fra 60°C til 70°C, i et tidsrum fra ca. 6 timer til ca. 48 timer, sædvanligvis i et tidsrum fra 12 til 18 timer. 1-aryloxy-4-chlor-2-butanolen med formlen IV isoleres fra reaktionsblandingen ved ekstraktion
30 under anvendelse af et egnet organisk opløsningsmiddel, f.eks. ether, isopropylether eller chloroform, og fordampning af opløsningsmidlet, hvilket giver 1-aryloxy-4-chlor-2-butanol, der kan renses på passende måde, såsom ved destillation eller krystallisation. Alternativt kan 1-aryloxy-4-chlor-2-butanolen
35 fremstilles ved at sætte en vandig basisk opløsning til en blanding af forbindelsen ArOH med en sur hydroxylgruppe og 1,4-dichlor-2-butanol med en sådan hastighed, at reaktionsblandingsens pH-værdi holdes i intervallet fra 9,0 til 10,5,

fortrinsvis 9,5-10,0. Produktet isoleres som beskrevet ovenfor.

5 Følgende fremstillingsmetoder er angivet til illustration af fremgangsmåderne til fremstilling af mellemprodukterne med formlen IV.

Fremstillingsmetode 6

10 4-chlor-1-(1-naphthyloxy)-2-butanol

Til en blanding af 1 mol (147 g) 1-naphthol, 350 ml vand og 2 mol (112 g) kaliumhydroxid blev der ved 54°C sat 1 mol (143 g) 1,4-dichlor-2-butanol. Reaktionsblandingsens temperatur blev
15 holdt under 60°C under tilsætningen af chlorbutanol. Reaktionsblandingen blev opvarmet til 65°C i 12 timer, derpå blandet med 500 ml vand og 350 ml chloroform. Chloroformlaget blev skilt fra, vasket med vand, tørret over natriumsulfat, koncentreret, og olieresten destilleret under reduceret tryk til
20 fremstilling af 128 g af et krystallinsk fast stof, som blev destilleret ved 162-165°C/0,01 mm Hg. Det faste stof blev omkrystalliseret med ether og petroleumsether (30-60°C) til fremstilling af et materiale, som smelter ved 75-77°C.

25 Analyse: Beregnet for $C_{14}H_{15}O_2Cl$: C 67,07%, H 6,03%
Fundet : C 67,19%, H 6,19%.

Fremstillingsmetode 10

30 4-chlor-1-(2-methoxyphenoxy)-2-butanol

Til en blanding af 2 mol (248,26 g) 2-methoxyphenol, 4 mol (160 g) natriumhydroxid, 250 ml vand og 1 liter isopropanol blev der under omrøring tilsat 2,2 mol (314,64 g) 1,4-dichlor-
35 2-butanol. Blandingen blev tilbagesvalet jævnt natten over. Reaktionsblandingen blev ekstraheret med 1 liter isopropyl-ether, tørret over natriumsulfat og destilleret under reduceret tryk. Destillatet, som blev opsamlet ved 136-138°C/0,015

mm Hg (396,8 g), størknede til et hvidt krystallinsk fast stof, som smeltede ved 48-50°C.

Analyse: Beregnet for $C_{11}H_{14}O_3Cl$: C 57,52%, H 6,14%

5 Fundet : C 57,49%, H 6,54%.

Under anvendelse af fremgangsmåderne, som er angivet i forbindelse med fremstillingsmetoderne 6 og 10, og ved at starte med den passende phenol (II) og 1,4-dichlor-2-butanol (III) fremstilles talrige andre 1-aryloxy-4-chlor-2-butanoler (IV).

10

Fremstillingsmetode 12

4-chlor-1-(2-naphthyloxy)-2-butanol, smeltepunkt 101-102°C, blev fremstillet ud fra 2-naphthol og 1,4-dichlor-2-butanol.

15

Fremstillingsmetode 14

4-chlor-1-(4-methoxyphenoxy)-2-butanol, smeltepunkt 61-63°C, blev fremstillet ud fra 4-methoxyphenol og 1,4-dichlor-2-butanol.

20

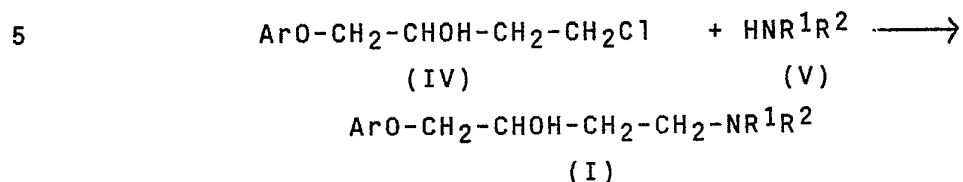
Fremstillingsmetode 19

4-chlor-1-(2-ethoxyphenoxy)-2-butanol, kogepunkt 130-132°C/0,01 mm Hg, blev fremstillet ud fra 2-ethoxyphenol og 1,4-dichlor-2-butanol.

25

En fremgangsmåde til fremstilling af de hidtil ukendte 1-aryloxy-4-amino-2-butanoler (I) ifølge den foreliggende opfindelse illustreres ved følgende reaktionsskema:

30

Skema IIFremstilling af 1-aryloxy-4-amino-2-butanoler

10 hvori alle symbolerne har de tidligere anførte betydninger.

I reaktionsskemaet omsættes 1-aryloxy-4-chlor-2-butanol (IV) med en amin (V) til fremstilling af de hidtil ukendte 1-aryloxy-4-amino-2-butanoler (I). Den foregående reaktion kan gennemføres ved (A) opvarmning af en blanding af chlorforbindelsen (IV) og aminen (V) med et opløsningsmiddel i en stål-
 15 bombe, (B) opvarmning af en blanding af chlorforbindelsen og aminen uden et opløsningsmiddel i en stål-
 bombe, (C) tilbagesvaling af en blanding af chlorforbindelsen, aminen og et opløsningsmiddel ved atmosfæretryk, eller (D) opvarmning af en
 20 blanding af chlorforbindelsen og aminen uden et opløsningsmiddel ved atmosfæretryk og ved en egnet temperatur. Den valgte metoder afhænger delvis af arten af aminreaktanten. Når aminen således er en lavmolekulær flygtig amin, foretrækkes fremgangsmåde (A) eller (B), og bombeindholdet opvarmes til en
 25 temperatur fra ca. 100°C til ca. 150°C i en periode fra ca. 12 timer til ca. 24 timer. Når aminen er en høj-
 molekulær ikke-flygtig amin eller en amin med ringe flygtighed, foretrækkes fremgangsmåde (C) eller (D), og reaktionsblandingen tilbage-
 30 svales ved kogetemperaturen for det anvendte opløsningsmiddel, eller blandingen opvarmes til en temperatur fra ca. 100°C til ca. 150°C. Reaktions-
 tiden kan varieres, idet reaktionstiden er noget kortere, når chlorforbindelsen og aminen omsættes sammen uden nærværelse af et opløsningsmiddel, og der anvendes
 35 en højere reaktionstemperatur. I hvert tilfælde isoleres reaktionsproduktet ved hjælp af sædvanlige syre-base-ekstraktionsmetoder, og den fri base omdannes om ønsket til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, som renses yderligere ved

5 Eksemplerne 1 og 3 illustrerer fremstillingen af de hidtil
ukendte 1-aryloxy-4-amino-2-butanolforbindelser ifølge den
foreliggende opfindelse. Tabel 1 angiver de fysiske data for
yderligere forbindelser med formlen I og angiver den til
fremstillingen af hver forbindelse anvendte proces.

Eksempel 1

En blanding af 27,1 g (0,1 mol) 1-(1-naphthyloxy)-2-hydroxy-butylchlorid og 100 ml isopropylamin i en stålbombe blev opvarmet til 120°C i 24 timer. Reaktionsblandingen blev blandet med 300 ml 6N saltsyre og ekstraheret med ether ved stuetemperatur. Den sure vandige opløsning blev gjort basisk, ekstraheret med isopropylether, tørret over natriumsulfat og derpå koncentreret til tørhed. Resten blev opløst i isopropanol og blandet med etherisk hydrogenchlorid. Det hvide krystallinske bundfald blev omkrystalliseret fra isopropanol og isopropylether til fremstilling af hydrochloridsaltet, der smeltede ved 126-128°C.

En blanding af 12,5 g (0,05 mol) 1-(1-naphthyloxy)-2-hydroxy-butylchlorid og 14,5 g (0,1 mol) phenethylamin blev opvarmet

til 120°C i 20 minutter på en varm plade. Den resulterende
blanding blev blandet med 250 ml acetone, opvarmet til kogning
og derpå filtreret ved stuetemperatur. Filtratet blev behand-
let med 50 ml etherisk hydrogenchlorid. Det resulterende hvide
5 bundfald blev filtreret. Det hvide krystallinske faste stof
blev omkrystalliseret fra acetone og gav 11,8 g af hydrochlo-
ridsaltet, som smeltede ved 163-165°C.

Analys: Beregnet for $C_{22}H_{26}NO_2Cl$: C 71,05%, H 7,05%, N 3,77%
10 Fundet : C 70,99%, H 6,98%, N 3,61%.

De fysiske konstanter for nogle repræsentative 1-aryloxy-4-a-
mino-2-butanoler fremstillet ud fra 1-aryloxy-4-chlor-2-buta-
noler og en valgt amin ved hjælp af fremgangsmåderne (A), (B),
15 (C) og (D) er angivet i table 1 og tabel 2.

20

25

30

35

Tabel 1 - Eksemplerne 7 - 72

5

$$\text{Ar-O-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{matrix} / \text{R}^1 \\ \backslash \text{R}^2 \end{matrix}$$

	Eks. nr.	Ar	$\begin{matrix} \text{R}^1 \\ / \\ \text{-N} \\ \backslash \\ \text{R}^2 \end{matrix}$	Salt	Smp. °C	Proces
10	7	1-C ₁₀ H ₇	-NHC ₂ H ₅	HCl	153-5	A
	8	1-C ₁₀ H ₇	-NHC ₆ H ₁₁	HCl	158-60	D
	11	1-C ₁₀ H ₇	-N(CH ₃)C ₆ H ₁₁	-	62-5	D
	13	1-C ₁₀ H ₇	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	HCl·H ₂ O	83-5	D
15	28	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	-NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-	112-14	D
	30	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	-NHC ₆ H ₁₁	H ₂ O	55-7	C
	42	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	-N(CH ₃)C ₆ H ₁₁	maleat	109-11	D
	45	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	-NHC ₅ H ₉ i)	HCl	112-14	D
	47	2-C ₁₀ H ₇	-NHCH(CH ₃) ₂	-	96-8	B
20	48	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-N(CH ₃)C ₆ H ₁₁	-	50-2	C
	50	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-NHC ₆ H ₁₁	-	93-5	C
	58	1-C ₁₀ H ₇	-N(CH ₃)C ₈ H ₁₅	HCl	143-5	C
	59	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-NHCH(CH ₃) ₂	HCl	118-20	C
	60	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-NHC ₆ H ₁₁	HCl	136-8	C
25	64	1-C ₁₀ H ₇	-NHC ₅ H ₉	HCl	148-50	D
	67	2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	HCl	107-9	C
	68	2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	-NHC ₆ H ₁₁	-	83-5	C
	69	2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	-NC ₉ H ₁₆ m)	HCl	140-2	C
	72	1-C ₁₀ H ₇	-NHC ₆ H ₁₁	-	96-8	C

30

i) cyklopentylamino

m) 1-decahydroquinolin.

Tabel 2.Analytiske data vedrørende eksemplerne 7 - 72

5	Eks. nr.	Emperisk formel	Beregnet			Fundet		
			C	H	N	C	H	N
	7	$C_{16}H_{23}ClNO_2$	64,75	7,81	4,72	63,97	7,52	4,51
	8	$C_{20}H_{28}ClNO_2$	68,65	8,07	4,00	68,46	8,16	4,03
10	11	$C_{21}H_{29}NO_2$	77,02	8,93	4,28	76,89	8,95	4,17
	13	$C_{21}H_{26}ClNO_3$	67,10	6,97	3,73	67,33	6,89	3,88
	28	$C_{19}H_{25}NO_3$	72,35	7,79	4,44	72,23	7,99	4,39
	30	$C_{17}H_{29}NO_4$	65,57	9,38	4,50	65,53	8,86	4,46
	42	$C_{22}H_{33}NO_7$	62,39	7,85	3,31	62,15	7,68	3,15
15	45	$C_{16}H_{26}ClNO_3$	60,85	8,30	4,43	60,71	8,12	4,34
	47	$C_{17}H_{23}NO_2$	74,69	8,48	5,12	74,21	8,50	5,02
	48	$C_{18}H_{29}NO_3$	70,32	9,51	4,56	70,15	9,41	4,56
	50	$C_{17}H_{27}NO_3$	70,79	8,91	4,59	70,71	8,91	4,76
	58	$C_{23}H_{34}ClNO_2$	70,48	8,73	3,57	69,98	8,64	3,45
20	59	$C_{14}H_{24}ClNO_3$	58,02	8,35	4,83	57,68	8,27	4,81
	60	$C_{17}H_{28}ClNO_3$	61,90	8,56	4,25	61,37	8,44	4,01
	64	$C_{19}H_{26}ClNO_2$	67,94	7,80	4,17	67,76	7,78	4,21
	67	$C_{19}H_{26}ClNO_3$	64,86	7,45	3,98	64,83	7,35	4,23
	68	$C_{18}H_{29}NO_3$	70,32	9,51	4,56	70,40	9,58	4,59
25	69	$C_{21}H_{34}ClNO_3$	65,69	8,93	3,65	65,78	8,77	3,60
	72	$C_{16}H_{24}NO_2Cl$	64,53	8,12	4,70	64,40	8,17	4,55

Produkterne tilberedes fortrinsvis som doseringsenheder, idet hver enhed er beregnet til at tilføre en bestemt dosis virksomme bestanddele. Hver doseringsenhed, som er egnet til oral administration, kan hensigtsmæssigt indeholde 10-40 mg virksom bestanddel. Hver doseringsenhed, som er beregnet til intrakardial eller intravenøs administration, kan hensigtsmæssigt indeholde 1-2 mg af den virksomme bestanddel pr. cm³.

Hver doseringsenhed, som er beregnet til intramuskulær administration, kan derimod hensigtsmæssigt indeholde 5-10 mg virksom bestanddel pr. cm³.

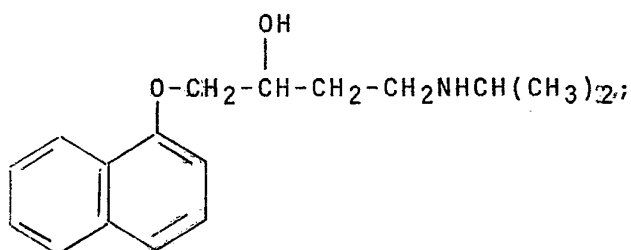
Biologiske sammenligningsforsøg

Disse forsøg belyser de nyttige og uventede biologiske virkninger hos de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser sammenlignet med egenskaberne hos kendte forbindelser.

Ved disse sammenligninger er den antiarytmiske virkning og den β -adrenerg-receptor-blokerende virkning hos de nedenfor viste forbindelser I-III, der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, afprøvet i sammenligning med propanolhologen til forbindelse I, hvilken homolog også betegnes som propranolol. Forsøgsbetingelserne og prøveresultaterne ved undersøgelsen er opstillet i tabel 3, 4 og 5 nedenfor.

Forbindelse I er:

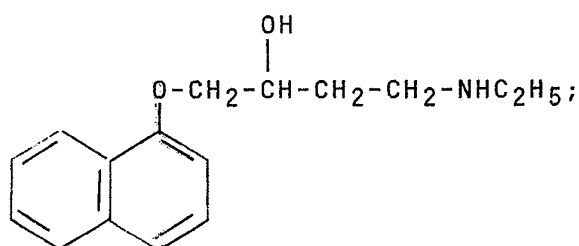
4-isopropylamino-1-(2-naphthyloxy)-2-butanol og har strukturen



og er den ifølge eksempel 1 fremstillede forbindelse.

Forbindelse II er:

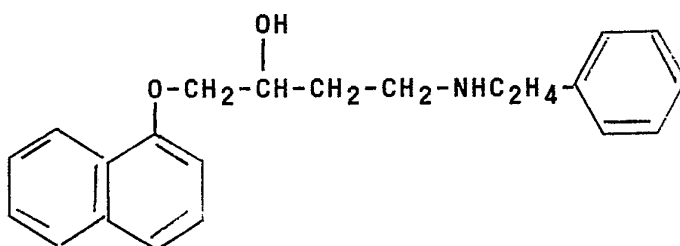
4-ethylamino-1-(1-naphthyloxy)-2-butanol og har strukturen:



og er forbindelsen ifølge eksempel 7.

Forbindelse III er:

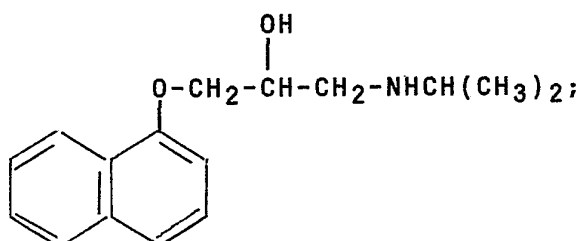
4-phenethylamino-1-(1-naphthyloxy)-2-butanol og har strukturen:



og er forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 3.

Propranolol er:

3-isopropylamino-1-(1-naphthyloxy)-2-propanol og har strukturen:



Prøve for ventrikulære arytmier

Ventrikulære arytmier fremkaldtes i phenobarbital-pentobarbital-bedøvede hunde ved indgift af ouabain 40 µg/kg i.v. efterfulgt i 30 minutter med indgift af 20 µg/kg og 10 µg/kg hver 15. minut, indtil der udviklede sig arytmier. Den unormale rytme fik lov til at fortsætte uafbrudt i mindst 15 minutter for at sikre mod spontant omslag i den hurtige ektope rytme. Prøveforbindelsen eller referencestandard blev indgivet ved infusion i en hastighed på 1 mg/kg/minut indtil genetablering af en normal sinusrytme. Opfyldelse af følgende kriterier var nødvendige for at fastslå lægemidlets effektivitet mod denne type arytmier: 1) ved etablering af normal sinusrytme må forbindelsen være i stand til at holde den i 60 minutter eller

længere; 2) vagal stimulering bør ikke fremvise et automatisk
extopt ventrikulært fokus, selv om det kan fremkalde hjerte-
stop eller sparsomme knudeudslipsslag (eng.: infrequent nodal
escape beats); 3) i.v. indgift af 80 I.U. insulin bør forårsage
5 tilbagevending af den unormale rytme. Sidstnævnte proce-
dure foretages for at sikre tilstedeværelsen af ouabain i til-
strækkelige koncentrationer til at fremkalde hjertetoksicitet.

Tabel 3

10

Antiarytmiske virkninger mod ouabainfremkaldte arytmier

15	Prøvefor-	Gennemsnitlig	Antal hunde
	<u>bindelse</u>	<u>dosis (mg/kg i.v.)</u>	
	Forbindelse I(a)	2,75	2
	Forbindelse II(b)	1,75	2
	Forbindelse III(c)	3,5	2
	Propranolol(d)	2,85	2

20

(a) 4-isopropylamino-1-(1-naphthyloxy)-2-butanol

(b) 4-(ethylamino)-1-(1-naphthyloxy)-2-butanol

(c) 1-(1-naphthyloxy)-4-phenethylamino-2-butanol

(d) 3-isopropylamino-1-(1-naphthyloxy)-2-propanol.

25

Prøve for β -adrenerg-receptor-blokerende virkning

Evnen til at antagonisere isoproteronol-fremkaldt stigning i
hjerterytmen på bedøvede hunde med åbnet brystkasse anvendtes
30 som et mål for β -adrenerg-receptor-blokerende virkning. Geo-
metrisk adskilte doser af isoproteronol blev indgivet intra-
venøst, indtil der blev opnået maksimal forøgelse af hjerter-
rytmen. Efter indgift i.v. af den under afprøvning værende
forbindelse eller referencestandard blev isoproteronolrækkerne
35 gentaget og dosis blev yderligere forøget til punktet for mak-
simal reaktion. Dosis-reaktions-kurver for isoproteronol i
nærværelse af antagonist blev optegnet og den maksimale
dosis₅₀ (MD₅₀) for isoproteronol blev bestemt for hver kon-

centration af antagonist. De under afprøvning værende forbindelsers styrke blev fastslået i forhold til propranolol ved sammenligning af forholdet mellem MD_{50} og antagonisttilvækst.

5

Tabel 4

β -adrenerg-receptor-blokerende styrke i
forhold til propranolol

10	<u>Prøveforbindelse</u>	<u>Relativ styrke</u>
	Propranolol(a)	100,0
	Forbindelse I(b)	3,3
	Forbindelse II(c)	3,3
	Forbindelse III(d)	5,0

15

(a) 3-isopropylamino-1-(1-naphthyloxy)-2-propanol

(b) 4-isopropylamino-1-(1-naphthyloxy)-2-butanol

(c) 4-(ethylamino)-1-(1-naphthyloxy)-2-butanol

(d) 4-phenethylamino-1-(1-naphthyloxy)-2-butanol.

20

Det fremgår af tabel 3 og 4 at forbindelserne I-III udviser antiarytmisk aktivitet af samme størrelsesorden som propranolol, og at forbindelserne I-III kun udviste en brøkdel af propranolols β -adrenerg-blokerende styrke. Det er kendt, at propranolols udtalte β -adrenerg-blokerende styrke kan "fremskyn-
de bronchospasme, laryngospasme eller andet åndedrætsbesvær" (Remington's Pharmaceutical Sciences, 15. udgave Mack Publ., Easton, Pa., side 835). Prøveresultaterne i tabel 3 og 4 viste, at forbindelserne I-III udviser en fordelagtig kombination af antiarytmisk virkning og minimal β -adrenerg-blokerende virkning sammenlignet med propranolol.

25

30

35

Den hypotensive virkning af forbindelse I (4-isopropylamino-1-(1-naphthyloxy)-2-butanol) afprøvedes i sammenligning med propranolol (3-isopropylamino-1-(1-naphthyloxy)-2-propanol). Afprøvningsprotokollen og prøveresultaterne ved sammenligningsundersøgelsen er opstillet i tabel 5.

Prøve for hypotensiv virkning.

Spontant hypertensive rotter anvendtes til at bestemme den blodtrykssænkende virkning af forbindelse I og propranolol. Faste arteriekatetere blev anbragt enten i caudalarterien eller i den abdominale aorta. De anbragte katetere anvendtes til direkte målinger af blodtrykket hos bevidste dyr under anvendelse af en Statham tryktransducer registreret med en Grass polygraf.

De i tabel 5 opsummerede resultater viser, at forbindelse I sænkede blodtrykket mere konsekvent end propranolol. Som opsummeret i tabel 5 hævede propranolol blodtrykket ved 5 mg/kg dosisniveauet i de første to timer og fremkaldte svingninger i blodtrykket, mens forbindelse I fastholdt en blodtrykssænkende virkning under den samme to-timers periode. En fastholdt blodtrykssænkningsevne er en vigtig og fordelagtig egenskab hos et hypotensivt middel. Før de i tabel 5 opsummerede undersøgelser over den hypotensive virkning var det ikke forudsigeligt, at forbindelse I ville udvise en fastholdt blodtrykssænkende virkning samtidigt med at propranolol på samme dosisniveau og under den samme prøveperiode udviste en blodtryksforøgende virkning og fremkaldte svingninger i blodet.

Tabel 5

Antihypertensive virkninger af forbindelse I og propranolol på bevidst spontant hypertensiv rotte

Prøvefor- bindelse	Dosis(a) mg/kg	Antal rotter	Kontrol MABP(b)	Middeldifferens i MABP (mm Hg) ved tid (min) efter dosis										
				5	10	15	30	60	120	180	240	300	360	24 timer
Forbindel- se I(c)	1,0	4	162±4	0	-2	-5	+2							
	5,0	6	171±10	-9*	-9*	-8	-14*	-5	-16*	-12	-27*	-27*	-20*	-15
Proprano- lol(d)	1,0	4	180±6	+15	+16	+12	+6	+9	+11	+9	+2	-10		-58
	2,0	3	165±11	-4	-10	-9	-2	-8	-6	0	-23	-16	-19	0
	2,0	3	182±12	+4	0	+1	+4	-21	-18	0	-16	-23*	-31*	-15
	5,0	3	181±6	+6	+4	+1	+9	+14	0	-3	-6	-23	-22	+6

* Signifikant forskellig fra kontrolniveauer (P < 0,05).

(a) Intravenøs eller intraarteriel.

(b) MABP = middelarterieblodtryk.

(c) 4-isopropylamino-1-(1-naphthylloxy)-2-butanol.

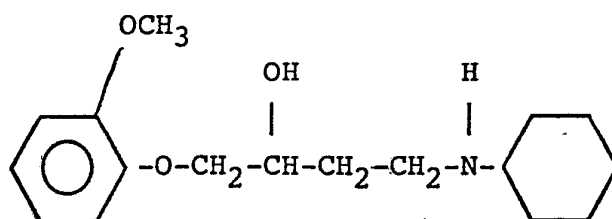
(d) 1-isopropylamino-3-(1-naphthylloxy)-2-propanol.

Undersøgelse af forbindelsen 4-(cyklohexylamino)-1-(ortho-methoxyphenoxy)-2-butanol

Ved nærværende undersøgelse blev antiarytmivirkningen og β -adrenerg-receptor-blokerende virkning af den ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse IV undersøgt i sammenligning med den propanolhomologe forbindelse til forbindelse IV, dvs. forbindelse V, og med propranolol. Undersøgelsesmetoden og prøveresultaterne er vist nedenfor.

Forbindelse IV er:

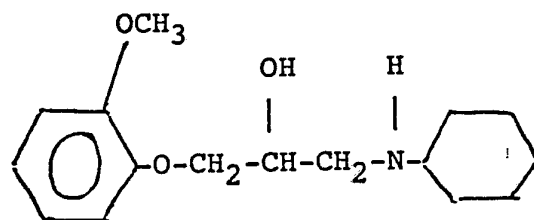
4-(cyklohexylamino)-1-(ortho-methoxyphenoxy)-2-butanol med følgende struktur:



og er den ifølge eksempel 30 fremstillede forbindelse.

Forbindelse V er:

1-(cyklohexylamino)-3-(ortho-methoxyphenoxy)-2-propanol med følgende struktur:



Forbindelse IV er en butanolforbindelse og er homolog med forbindelse V, som er et propanolderivat som kun afviger fra forbindelse IV med en methylengruppe.

Propranolol er beskrevet ovenfor.

Prøve for ventrikulære arytmier

Ventrikulære arytmier fremkaldtes i phenobarbital-pentobarbital-bedøvede hunde ved indgift af ouabain 40 µg/kg i.v. efterfulgt i 30 minutter af 20 µg/kg og 10 µg/kg hvert 15. minut, indtil der blev fremkaldt arythmi. Den unormale rytme fik lov til at fortsætte uafbrudt i mindst 15 minutter for at sikre mod spontant omslag af den hurtige ektope rytme. Den under afprøvning værende forbindelse eller referencestandard blev indgivet ved infusion i en hastighed på 1 mg/kg/minut, indtil den normale sinusrytme var genetableret. Opfyldelsen af følgende kriterier var nødvendig for at fastslå lægemidlets effektivitet mod denne type arythmi: 1) efter etablering af normal sinusrytme må forbindelsen være i stand til at holde den i 60 minutter eller længere; 2) vagalstimulering må ikke fremvise en automatisk ektop ventrikulær fokus, selv om den kan fremkalde hjertestop eller sparsomme knudeudslipsslag; 3) ved i.v. indgift af 80 I.U. insulin skal den unormale rytme vende tilbage. Sidstnævnte foranstaltning blev foretaget for at sikre tilstedeværelsen af ouabain i tilstrækkelige koncentrationer til at fremkalde hjertetoksicitet.

Tabel 6

Antiarytmiske virkninger mod
ouabain-fremkaldte arytmier

		Ouabain-fremkaldte arytmier, korrektionsdosis for hver prøve	Gennemsnitlig korrigerende dosis	Antal afprøvede hunde
30	Prøveforbindelse			
	Forbindelse IV	1,0; 10,0; 3,25; 4,0	4,6	4
	Forbindelse V	8,0; 12,0	10,0	2
	Propranolol	4,0; 3,5; 1,0; 1,0; 8,25	5,2	10
35		5,5; 4,25; 8,0; 10,0; 7,0		

Prøve for β -adrenerg-receptor-blokerende virkning

Evnen til at antagonisere isoproterenol-fremkaldt stigning i hjerterytmen hos barbituratbedøvede hunde blev anvendt som et
 5 mål for β -receptor-blokerende virkning. Geometrisk adskilte doser af isoproterenol liggende mellem 0,5 og 20 $\mu\text{g/kg}$ blev indgivet intravenøst for at fremkalde en dosisafhængig stigning af hjerterytmen. Efter intravenøs indgift af prøveforbindelserne eller referencestandard blev isoproterenolrækkerne
 10 gentaget og dosisreaktionskurver for isoproterenol i nærværelse af antagonist blev afbildet. Hjerterytimestigninger, der blev fremkaldt ved den mellemliggende isoproterenoldosis på 2,5 $\mu\text{g/kg}$, var submaksimal og passende til efterfølgende fastlæggelse af den relative β -adrenerg-blokerende aktivitet. β -
 15 adrenerg-blokerings-aktiviteten hos prøveforbindelserne blev fastslået i forhold til propranolol i hvert af de tre dosisniveauer (0,3, 1,0 og 3,0 mg/kg), og den relative aktivitet blev beregnet.

20

Tabel 7

β -adrenerg-receptor-blokerende virkning
i forhold til propranolol

25

Relativ β -blokerende virkning ved
 dosis af prøveforbindelse (mg/kg)

	<u>Prøveforbindelse(a)</u>				<u>$\bar{X} \pm \text{S.E.}$</u>
	<u>0,3</u>	<u>1,0</u>	<u>3,0</u>		
Forbindelse IV	12	24	16		$16 \pm 3(b), (c)$
30 Forbindelse V	70	59	55		$61 \pm 4(b)$
Propranolol	100(d)	100(d)	100(d)		100 ± 0

35

(a) Hver forbindelse blev afprøvet på en separat hund. Tre geometrisk adskilte doser af samme prøveforbindelse blev indgivet til et dyr.

(b) Signifikant ($p < 0,05$) mindre end propranolol.

(c) Signifikant ($p < 0,05$) mindre end forbindelse V.

(d) Tilskrevet værdi til sammenligning.

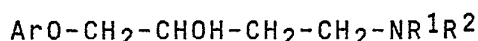
Det fremgår af tabel 6 og 7, at forbindelse IV udviser anti-arytmisk aktivitet af samme størrelseorden som propranolol og forbindelse V. Det fremgår af tabel 7, at forbindelse IV kun udviser en brøkdel af den β -adrenerg-blokerende styrke som propranolol og forbindelse V. Ligesom de tidligere undersøgte forbindelser udviser forbindelse IV således en fordelagtig kombination af antiarytmisk virkning kombineret med en minimal β -adrenerg-blokerende virkning.

10

P a t e n t k r a v .

15

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-aryloxy-4-amino-2-butanoler med formlen:



20

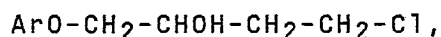
hvor Ar betegner en 1-naphthylgruppe, en orthomethoxyphenylgruppe, en paramethoxyphenylgruppe eller en orthoethoxyphenylgruppe, R^1 repræsenterer en C_{1-4} alkylgruppe, en phenyl- C_{1-2} alkylgruppe eller en C_5 -gcykloalkylgruppe, og R^2 betegner hydrogen eller methyl, eller hvor gruppen NR^1R^2 betegner decahydroquinolin,

25

eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, kendte ved, successiv udførelse af trinene:

(1) omsætning af 1,4-dichlor-2-butanol med en forbindelse med formlen ArOH , hvor Ar har den ovenfor definerede betydning, til dannelselse af en 1-aryloxy-4-chlor-2-butanol med formlen:

30



hvor Ar har den ovenfor definerede betydning, og

35

(2) omsætning af sidstnævnte forbindelse med en forbindelse med formlen HNR^1R^2 , hvor R^1 og R^2 har de ovenfor definerede betydninger, og

(3) eventuel omsætning af produktet fra trin (2) med en egnet syre til dannelselse af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt.