



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN



(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 93/26

(21) Patentansøgning nr.: 3006/81

(22) Indleveringsdag: 07 jul 1981

(41) Alm. tilgængelig: 10 jan 1982

(44) Fremlagt: 04 jan 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 09 jul 1980 GB 8022440 29 maj 1981 GB 8116440

(71) Ansøger: AKTIEBOLAGET *DRACO; Box 1707; S-221 01 Lund, SE

(72) Opfinder: Otto Agne Torsten *Olsson; SE, Leif Åke *Svensson; SE, Kjell Ingvar Leopold *Wetterlin; SE

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af terbutalinderivater eller terapeutisk acceptable salte deraf

(56) Fremdragne publikationer

spasmolytisk aktivitet og længere virkningsvarighed end grundforbindelsen terbutalin samt nedsatte bivirkninger. Ved fremstillingen kan man blandt andet gå ud fra hidtil ukendte saltemprodukter med formlerne

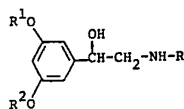
(57) Sammendrag:

sammendrag

3006-81

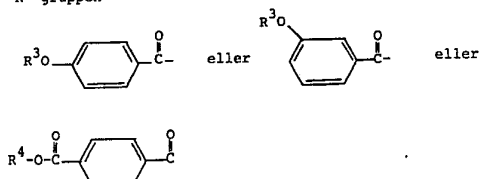
Fremgangsmåde til fremstilling af (substitueret feny)-substituerede alkylaminoetanoler eller terapeutisk acceptable salte deraf.

Terbutalinderivater med formlen



I

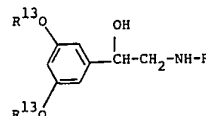
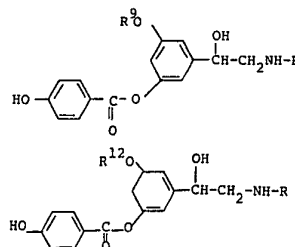
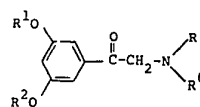
og terapeutisk acceptable salte deraf, hvor R betegner t-butyl, cyklobutyl eller 1-metylcyclobutyl, R¹ hydrogen eller R² og R² gruppen



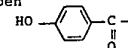
hvor R³ er hydrogen eller R⁵CO, hvor R⁵ er C₁₋₄ alkyl, eller



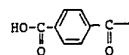
og hvor R⁴ er hydrogen eller C₁₋₃ alkyl, fremstilles ved forskellige analogifremgangsmåder. Forbindelserne har bronko-



hvor R⁶ er hydrogen eller en N-beskyttende gruppe, R⁹ er en hydroxybeskyttende gruppe eller gruppen



R¹² er en hydroxybeskyttende gruppe eller gruppen

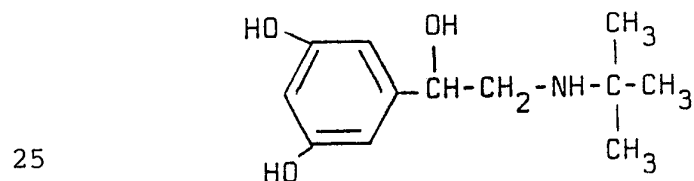


og R¹³ er H, R² eller en hydroxybeskyttende gruppe, mindst én gruppe R¹³ dog H.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte terbutalinderivater med den i krav 1's indledning viste almene formel I, hvor R, R¹ og R² har de sammesteds angivne betydninger, eller terapeutisk acceptable salte deraf. Disse forbindelser har terapeutisk virkning, navnlig har de bronkospasmolytisk effekt og er værdifulde til behandling af reversible obstruktive lungesygdomme af forskellig oprindelse, navnlig astmatiske tilstande. Forbindelserne udviser forlænget varighed af den terapeutiske effekt og nedsat grad af bivirkninger, navnlig nedsat hjertestimulerende virkning i sammenligning med beslægtede kendte forbindelser. Forbindelserne udviser også en indre (intrinsic) bronkodilaterende virkning.

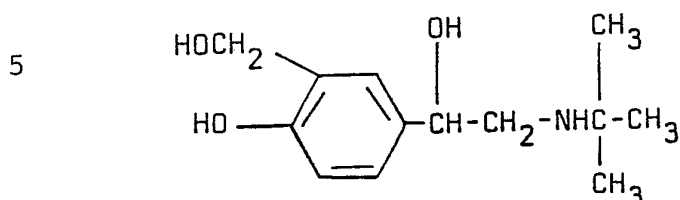
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Det er ønskeligt at finde frem til bronkodilaterende midler som har længere virkning af aktiviteten end de stoffer som er til rådighed på markedet. Den forbindelse der kendes under det generiske navn terbutalin og som har formelen



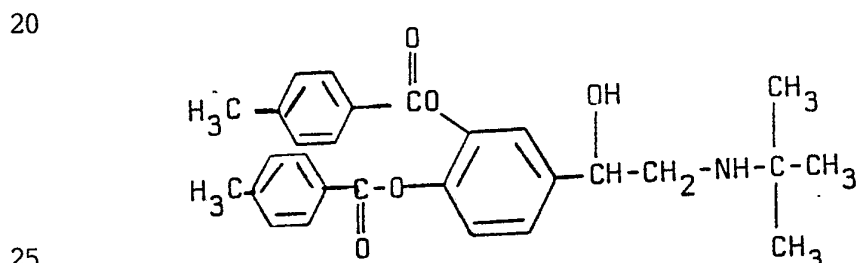
er et af de for tiden foretrukne langtidsvirkende bronkodilaterende lægemidler på markedet og er beskrevet i bl.a. US patentskrift 4 011 258 som havende en varighed af den terapeutiske aktivitet på 6-8 timer. Denne varighed bekræftes af mange års klinisk erfaring og kan kvantificeres ved den iagttagelse at en serumkoncentration på mindst ca. 2 ng/ml terbutalin er nødvendig for at opnå den ønskede terapeutiske aktivitet (Hörnblad et al., Europ. J. clin Pharmacol. 10,9-18, 1976).

En anden langtidsvirkende, bronkospasmolytisk effektiv forbindelse som er til rådighed på markedet er salbutamol med formlen



10 som har en varighed af den bronkospasmolytiske aktivitet som er ca. den samme som virkningsvarigheden af terbutalin.

Forsøg på at vinde bronkospasmolytisk aktive forbindelser med lang aktivitetsvarighed er angivet i litteraturen. Således anfører Zölss, Sci. Pharm. 32, 1964, 2 76-92, bl.a. 15 visse estere af ætanolaminderivater som var kendt på det pågældende tidspunkt. Minatoya diskuterer i The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 206, nr. 3, 515-527, de farmakologiske egenskaber af en forbindelse der kendes som bitolterol og som har formlen



Forbindelsen bitolterol, der også er angivet i belgisk patentskrift 748 178, viste sig at have en varighed af virkningen, som er sammenlignelig med salbutamols. 30

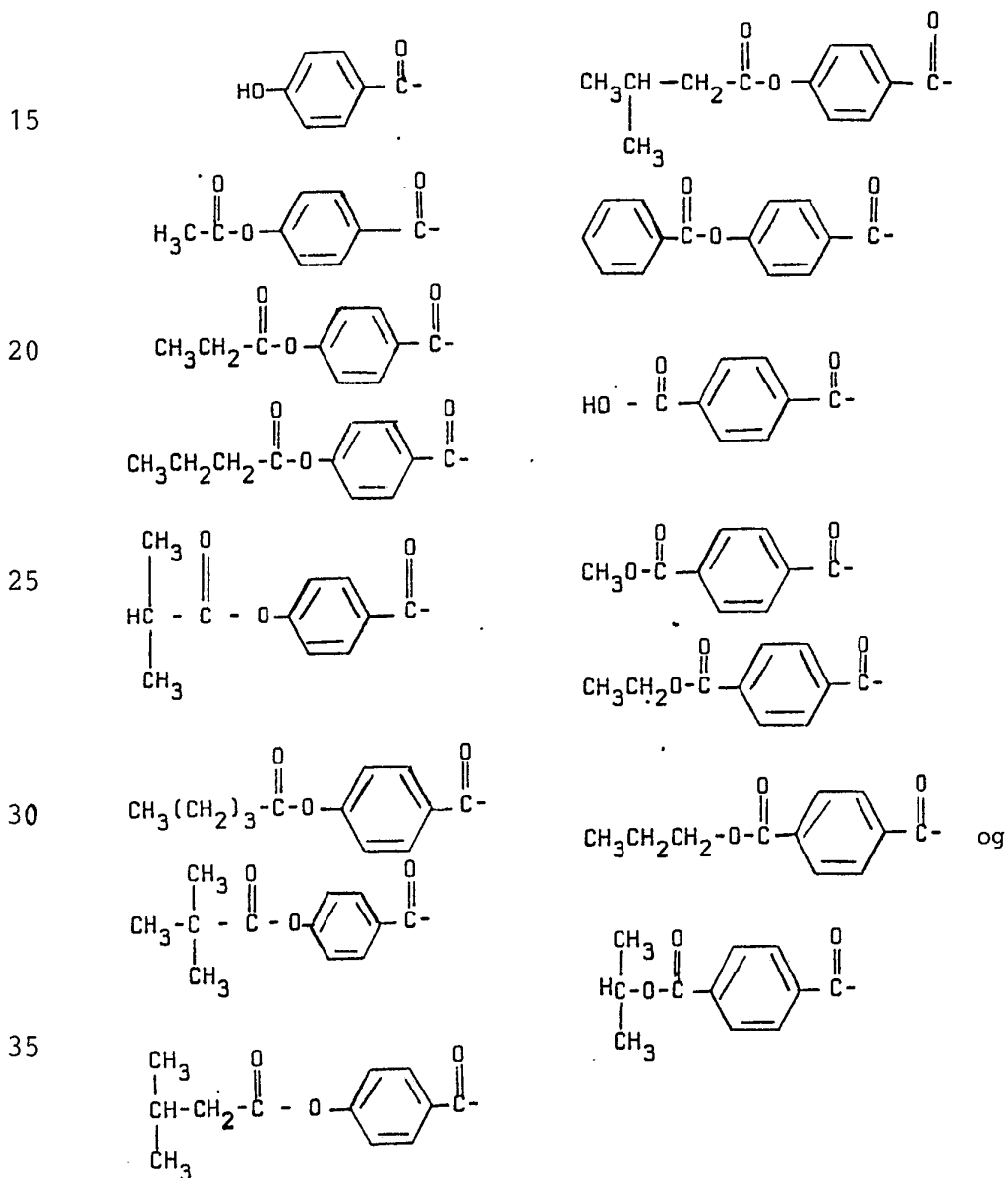
Det er opfindelsens formål at finde en fremgangsmåde til fremstilling af oralt indgivelige og aktive bronkospasmolytiske terbutalinderivater med en klinisk nyttig varighed af aktiviteten på mindst 12 timer.

35 De fremstillede forbindelser med formel I har bronkospasmolytisk aktivitet ved oral indgift og med en varighed af aktiviteten på indtil 12 timer eller mere. De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser, der er mono-

eller diestere af terbutalin, udviser også en lavere grad af uønsket kardiovaskulære bivirkninger. De har således en svagere chronotrop og inotrop effekt end terbutalin. Forbindelserne har også indre (intrinsic) bronkodilaterende virkning.

Formel I omfatter monoestere, dvs. forbindelser hvor én hydroxysubstituent i stilling 3 eller 5 på fenylgruppen er forestret og den anden hydroxysubstituent uforestret, samt diestere, dvs. forbindelser hvor begge de to nævnte hydroxygrupper i grundstrukturen er forestrede.

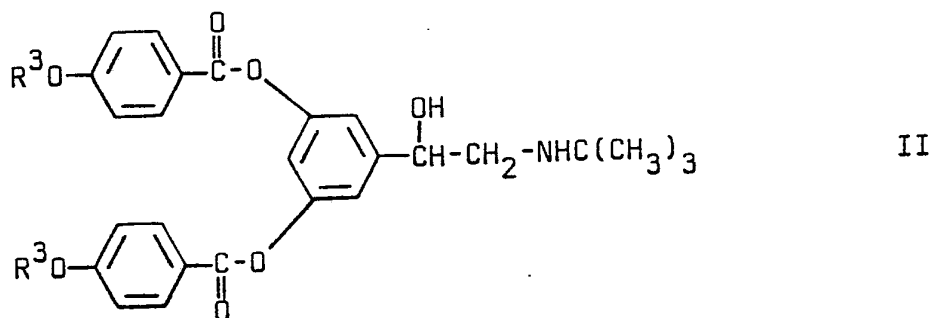
Særlige eksempler på grupperne R^1 og R^2 er



Foretrukne grupper af forbindelser med den almene formel I er i øvrigt:

1. Forbindelser hvor R betegner $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.
2. Forbindelser med den almene formel

5

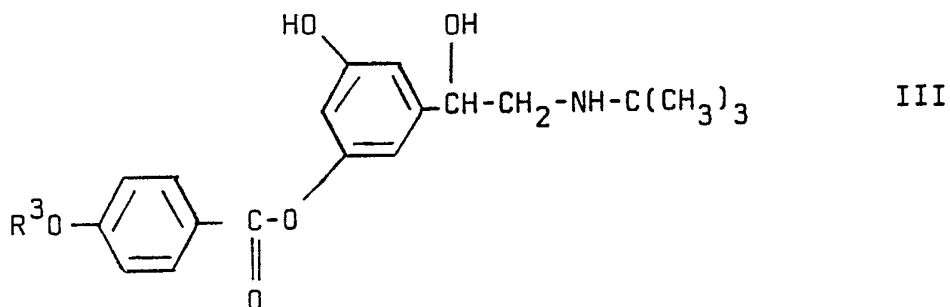


10

hvor R^3 har den i krav 1's indledning angivne betydning.

3. Forbindelser med den almene formel

15



20

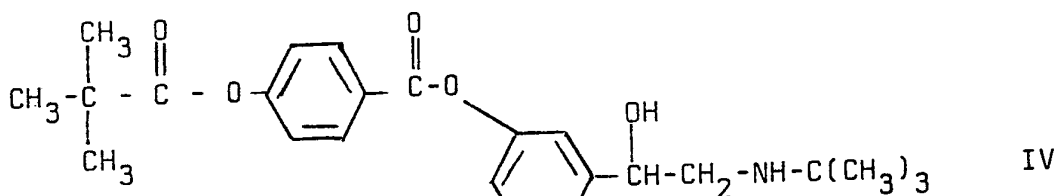
hvor R^3 har den i krav 1's indledning angivne betydning.

4. Forbindelser med de almene formler II og III, hvor R^3 er en pivaloylgruppe.

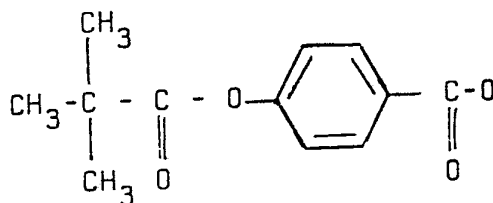
25

Den mest foretrukne af de omhandlede forbindelser er forbindelsen med formelen

30



35



hvilken forbindelse eller dens terapeutisk acceptable salte derfor ifølge opfindelsen fortrinsvis fremstilles.

Da forbindelserne med den almene formel I indeholder mindst ét usymmetrisk kulstofatom, omfatter opfindelsen fremstilling af de mulige optisk aktive former og racemiske blandinger af forbindelserne. Den racemiske blanding kan opspaltes ved konventionelle metoder, fx ved saltdannelse med en optisk aktiv syre, efterfulgt af fraktioneret krystallisation.

Opfindelsen omfatter tillige fremstilling af solvater af forbindelserne med den almene formel I såsom solvater med vand - $1/2$, 1 eller 2 mol vand pr. mol forbindelse I - og med alifatiske alkoholer, 1 mol af alkoholen pr. mol forbindelse I.

I klinisk praksis vil forbindelserne normalt blive indgivet oralt, ved injektion eller ved inhalation i form af et farmaceutisk præparat indeholdende den virksomme bestanddel i form af den oprindelige forbindelse eller eventuelt i form af farmaceutisk acceptable salte deraf, sammen med et farmaceutisk acceptabelt bærestof der kan være et fast, halvfast eller flydende fortyndingsmiddel eller en fordøjelig kapsel. Forbindelserne kan også bruges uden bærematerialer. Som eksempler på farmaceutiske præparater kan nævnes tabletter, dråber og aerosoler til inhalation. Sædvanligvis vil det aktive stof udgøre mellem 0,05 og 99, navnlig mellem 0,1 og 99 vægt% af præparatet, fx mellem 0,5 og 20% for præparater beregnet til injektion og mellem 0,1 og 50% for præparater beregnet til oral indgift.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan indgives i form af salte med fysiologisk acceptable syrer. Egnede syrer der kan bruges er fx saltsyre, brombrintesyre, svovlsyre, fumarsyre, citronsyre, vinsyre, maleinsyre og ravsyre.

Farmaceutiske præparater af de omhandlede forbindelser eller deres salte kan være udformet til oral, bronkial, rektal eller parenteral indgift.

Farmaceutiske præparater i form af dosisenheder fremstilles fortrinsvis således at hver dosisenhed indeholder 1-50 mg virksomt stof.

5 Flydende præparater til oral anvendelse indeholder fx 0,1-20 vægt% virksomt stof og tillige om ønsket kendte hjælpestoffer.

Flydende præparater til rektal indgift kan være i form af vandige opløsninger indeholdende fx 0,1-2 vægt% virksomt stof.

10 Til parenteral anvendelse ved injektion kan bæreren være en steril, parenteral acceptabel væske og dosisenheder af opløsningen kan fordelagtigt indgå i ampuller og således at hver dosisenhed fortrinsvis indeholder 0,1-10 mg virksomt stof.

15 Til administration til bronkierne er præparaterne fordelagtige i form af en sprøjteopløsning eller sprøjtesuspension. Opløsningen eller suspensionen indeholder fordelagtigt 0,1-10 vægt% virksomt stof.

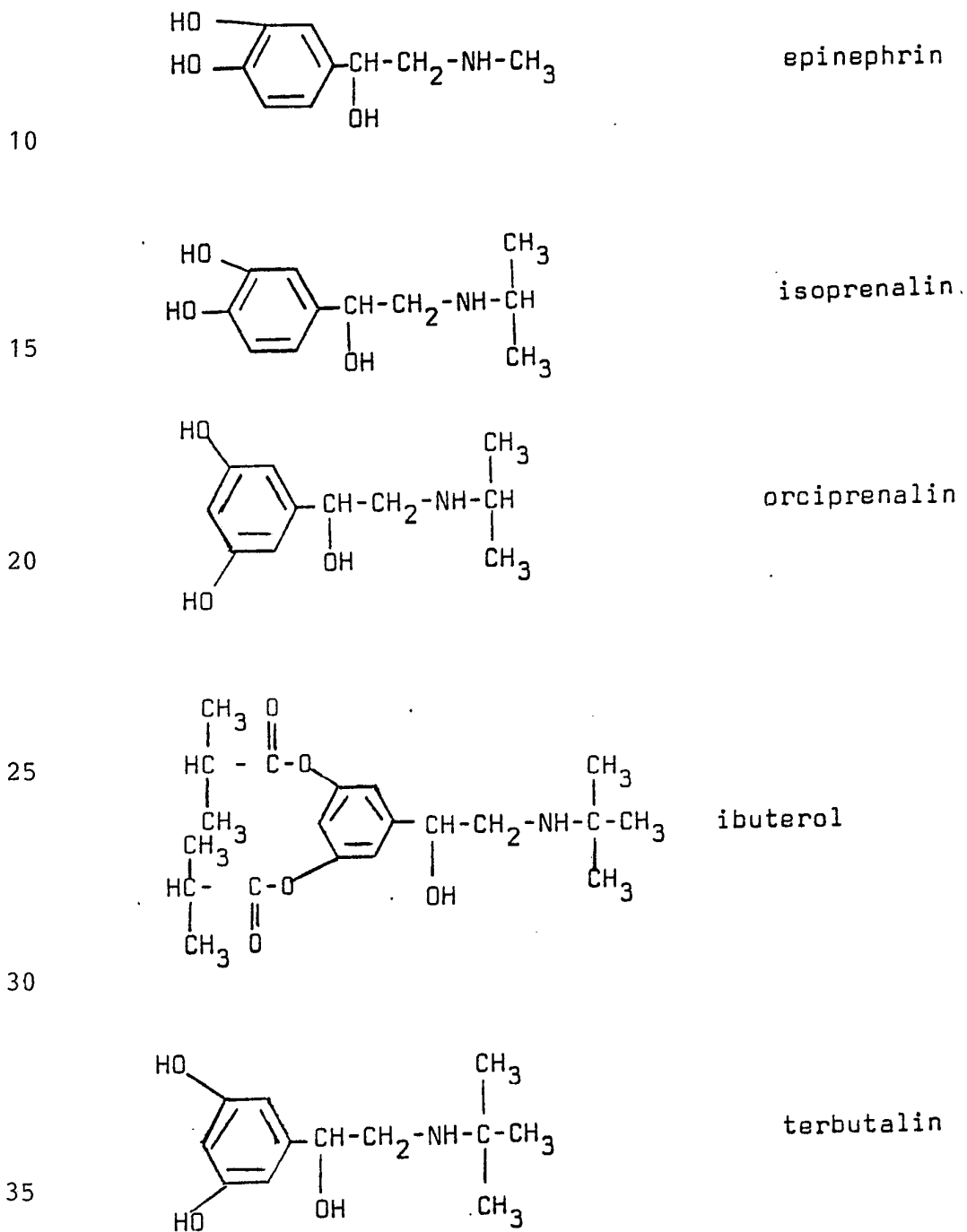
20 Den dosis med hvilken de virksomme stoffer indgives kan variere inden for vide grænser og vil afhænge af forskellige faktorer som fx den enkelte patients individuelle behov. Et passende oralt dosisområde kan ligge på 5-200 mg om dagen.

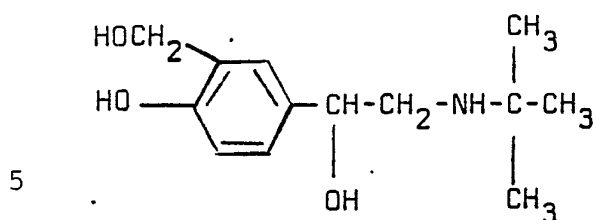
25 Ved behandling med dosis-aerosolsprøjter kan en passende dosisenhed indeholde 0,1-10 mg af det virksomme stof. En eller to sådanne doser kan indgives ved hver behandling.

30 Det er anført i forsøgsresultaterne i omstående tabel 1 at den β -2-styrede bronkodilaterende virkning af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser sætter ind langsommere end den bronkodilaterende virkning af referencestoffet terbutalin sætter ind. Denne aktivitetsprofil vil gøre de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser egnede ikke blot til anvendelse i sig selv ved kontinuerlig vedligeholdelsesterapi, men også ved
35 akut terapi i kombination med bronkodilaterende lægemidler hvis effekt sætter ind hurtigere. Som eksempler på kendte bronkospasmolytiske aktive forbindelser som er egnede til

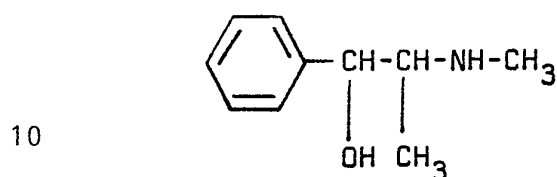
brug i kombination med de ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser kan nævnes terbutalin, ibuterol, orciprenalin, salbutamol, epinephrin, isoprenalin og ephedrin.

5 Disse forbindelser har følgende strukturformler:



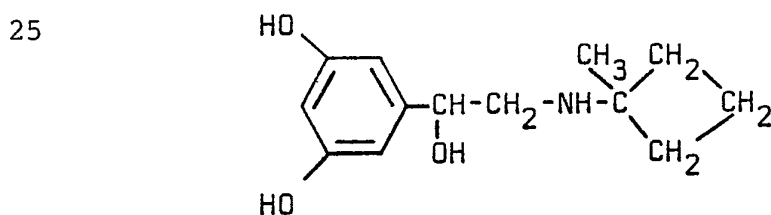
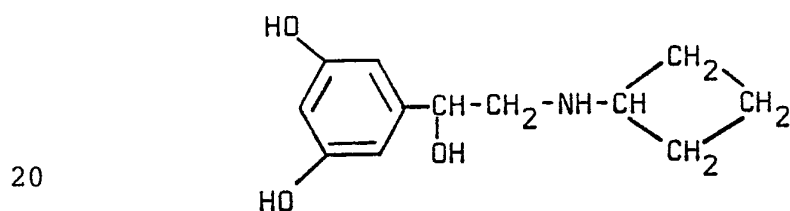


salbutamol



ephedrin

Følgende bronkospasmolytisk virksomme forbindelser
 kan også bruges i kombination med de ved fremgangsmåden iføl-
 15 ge opfindelsen fremstillede forbindelser:



30

I farmaceutiske præparater indeholdende en kombina-
 tion af en forbindelse med formlen I med et konventionelt
 anvendt bronkospasmolytisk middel som det ovennævnte, er
 vægtforholdet mellem den kendte forbindelse og en forbindel-
 35 se med den almene formel I hensigtsmæssigt i området 1:2 til
 1:5 og fortrinsvis 1:3 til 1:4.

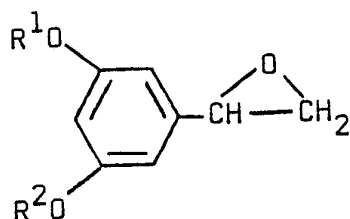
De omhandlede forbindelser fremstilles som nævnt ifølge opfindelsen ved de i krav 1's kendetegnende del angivne i og for sig kendte fremgangsmåder.

Hvis man går frem ifølge reaktion a) og reducerer en forbindelse V som defineret, kan der som eksempler på grupper der kan bruges til beskyttelse af hydroxysubstituenterne i radikalerne R^1 og R^2 nævnes sædvanligt anvendte hydroxybeskyttende grupper som let kan udskiftes med hydrogen, fx alkyl- eller acylgrupper med højst 5 kulstofatomer eller mono- eller bicykliske aralkylgrupper med højst 11 kulstofatomer, fx benzyl eller naftylmetyl.

Som eksempler på grupper der kan bruges til beskyttelse af aminonitrogenatomet kan nævnes sædvanligt anvendte beskyttelsesgrupper såsom mono- eller bicykliske aralkylgrupper indeholdende højst 11 kulstofatomer såsom benzyl og naftylmetyl.

Hvis man går frem i henhold til reaktion b) og omsætter en forbindelse VI med en forbindelse VII til dannelse af en forbindelse VIII, alle som defineret i krav 1's kendetegnende del, kan der som eksempler på gruppen X nævnes fraspaltelige grupper såsom F, Cl, Br, I og OSO_2R^7 , hvor R^7 er alkyl, aralkyl eller aryl.

Hvis X sammen med den ætanoliske hydroxygruppe i forbindelsen VI danner en epoxybro, har udgangsforbindelsen i reaktion b) formelen



IX

hvor R^1 og R^2 har de i krav 1's indledning angivne betydninger.

Går man frem i henhold til reaktion c) og omsætter en forbindelse XVI som defineret i kravet med en forbindelse R^2OH , hvor R^2 også er som defineret i patentkravet, idet dens karboxylgruppe er aktiveret, kan den aktiverede

syregruppe fx være en syrehalogenid-, alkylester-, syre-anhydrid- eller blandet anhydridgruppe med myresyreestere eller karboxylsyrer,, sulfonsyrer eller uorganiske estere.

Til fremstilling af sådanne forbindelser med den al-
5 mene formel I, hvor R^1 er et hydrogenatom, vil det forstås
at der i de foran beskrevne metoder a) til c) vil blive
anvendt et udgangsmateriale som er en 3,5-disubstitueret
forbindelse såsom angivet i metoderne a) til c) hvor radika-
let $-OR^1$ eller den tilsvarende substituent er en hydroxybe-
10 skyttet gruppe $-OR^{14}$, hvor gruppen R^{14} er en almindeligt an-
vendt hydroxybeskyttende gruppe som eksemplificeret foran
under metode a), der erstattes med hydrogen i det trin hvor
man om nødvendigt fjerner beskyttelsesgrupper og udskifter
dem med hydrogen.

15 Benzyl er en foretrukken hydroxybeskyttende gruppe.
Benzyl er også en foretrukket beskyttelsesgruppe for aminoni-
trogenet.

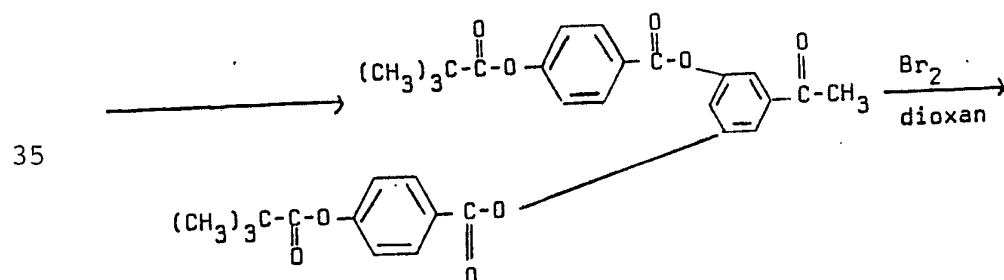
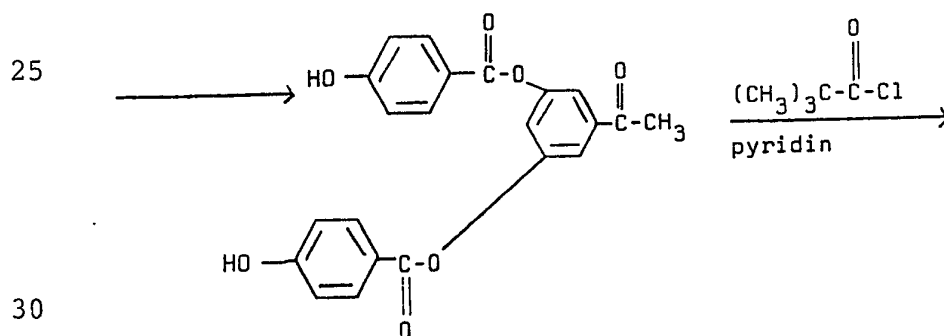
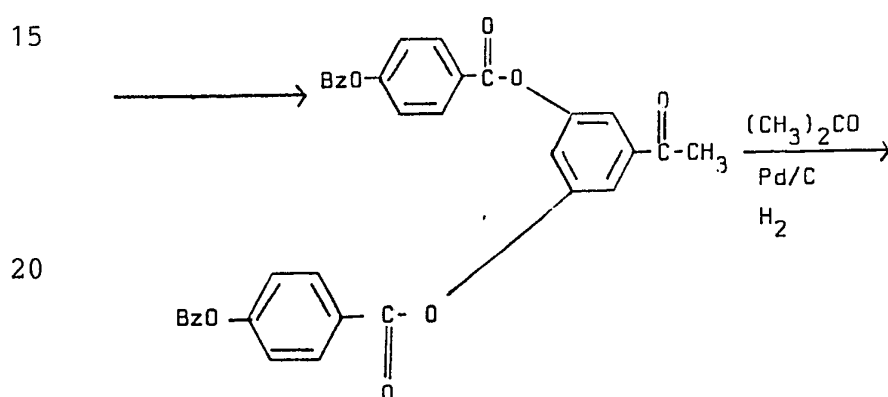
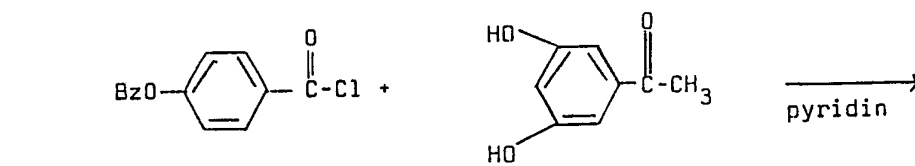
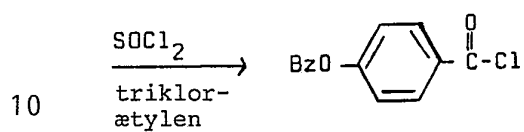
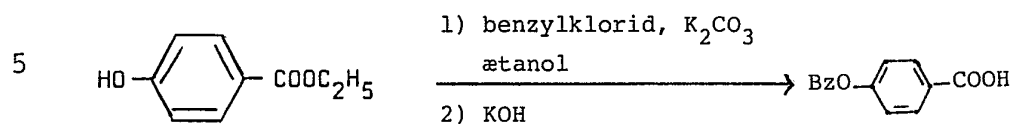
De på denne måde vundne forbindelser med den almene
formel I kan om ønsket opsplittes i deres optiske isomerer.
20 Forbindelserne I kan også om ønsket omdannes til farmaceutisk
acceptable salte.

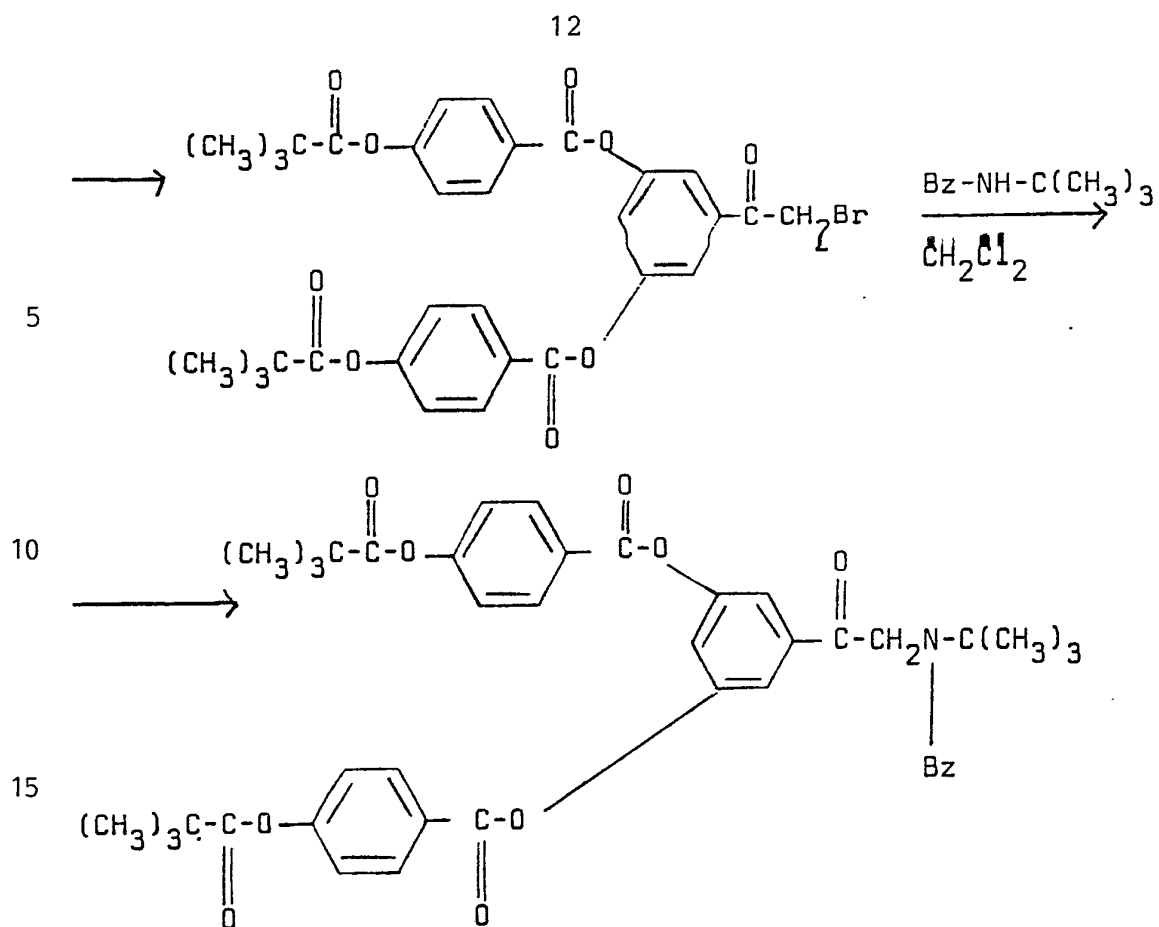
De mellemprodukter der bruges i de foran beskrevne
metoder a) til c) er i nogle tilfælde hidtil ukendte forbin-
delser. Det vil blive belyst hvorledes mellemprodukterne kan
25 fremstilles. Alle de belyste reaktioner er kendte. For foren-
lingens skyld vil de forskellige reaktionsveje, der er mulige
til fremstilling af mellemprodukterne, blive belyst ved særli-
ge eksempler. Det vil let forstås hvorledes disse specifikke
eksemplifikationer kan appliceres til fremstilling af andre
30 mellemprodukter som måtte være nødvendige ved fremstilling
af andre slutprodukter.

I nedenstående formelskemaer vil benzyldradikalet blive
benævnt Bz.

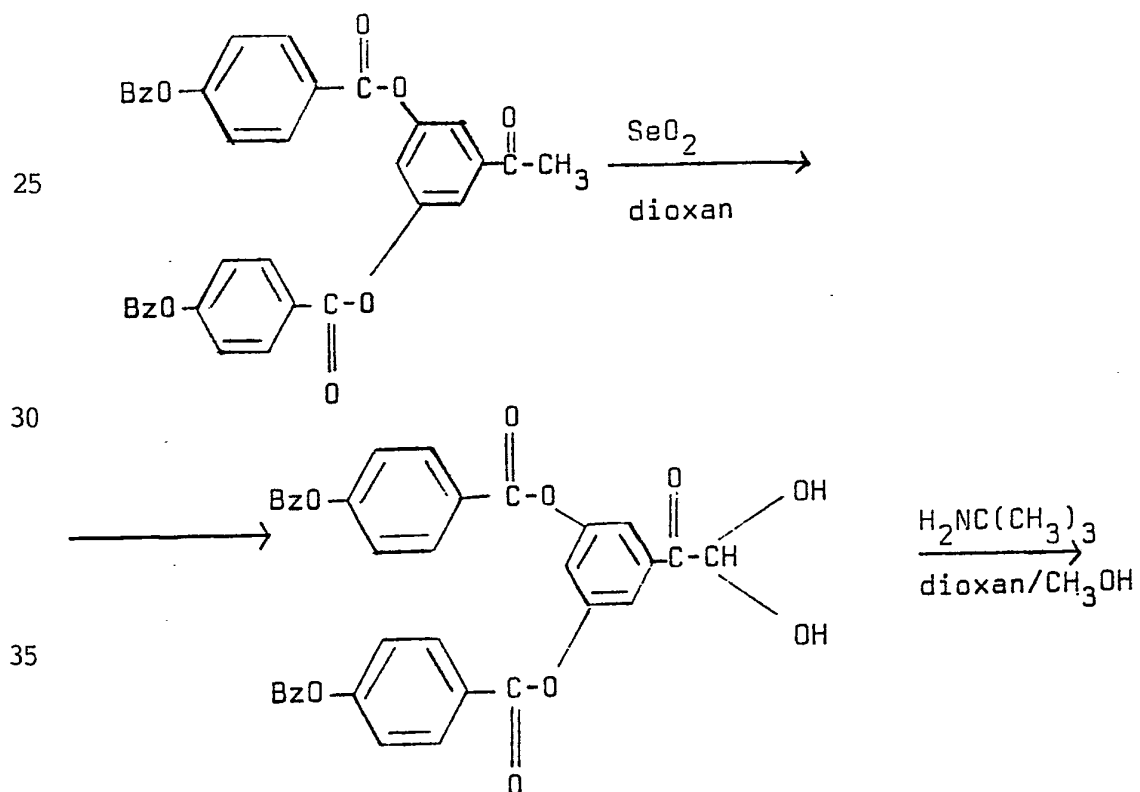
Reaktionsveje til fremstilling af mellemprodukter der anvendes i metode a

Reaktionsvej a 1:

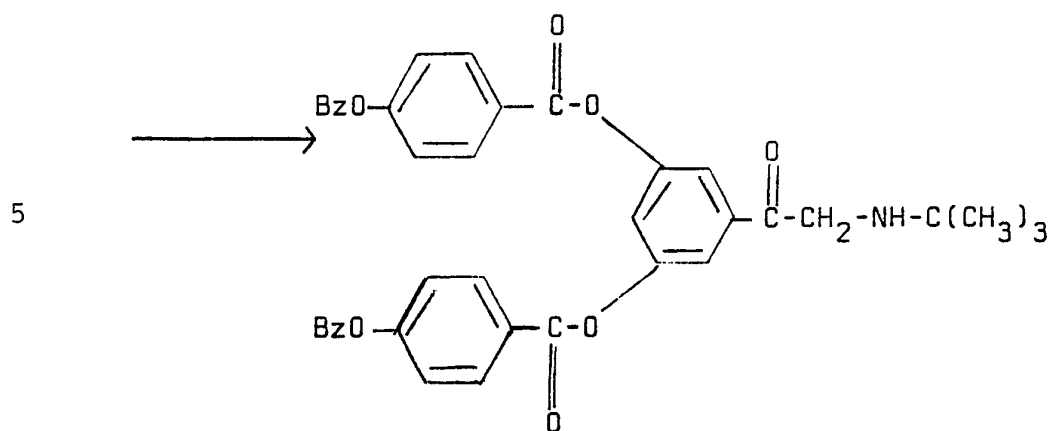




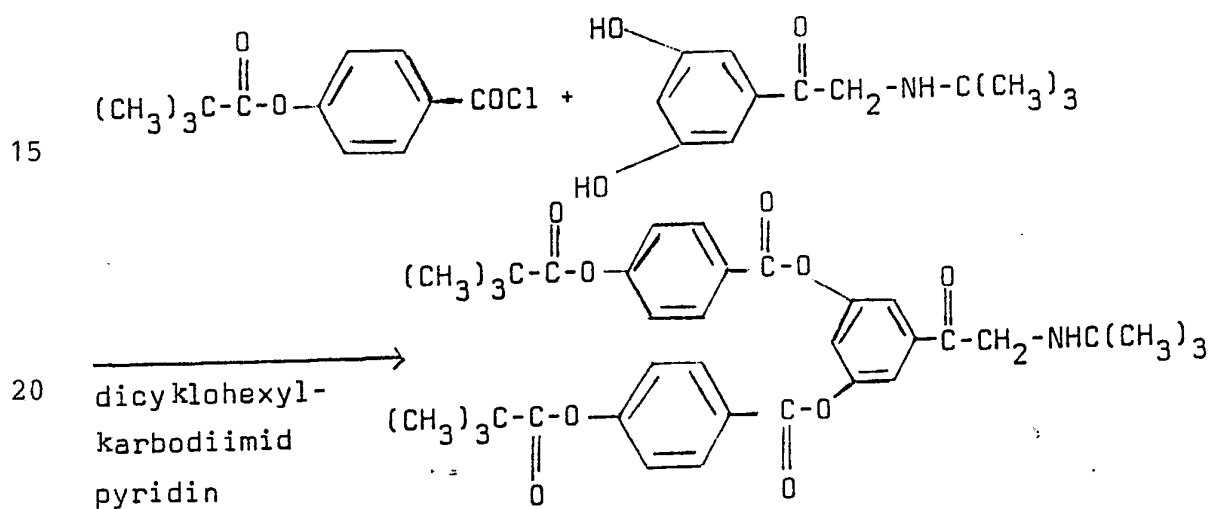
20 Hvis der ad reaktionsvej a 1 skal fremstilles en slutforbindelse med $R^3 = H$, kan følgende reaktionsvej bruges:



13

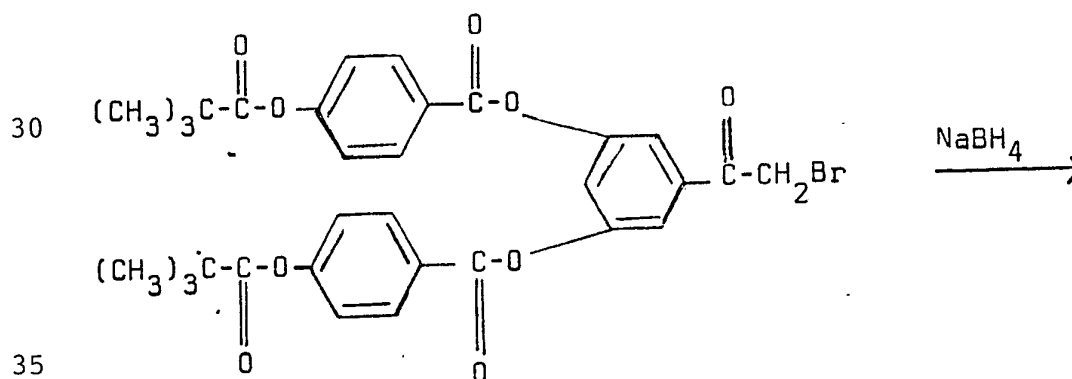


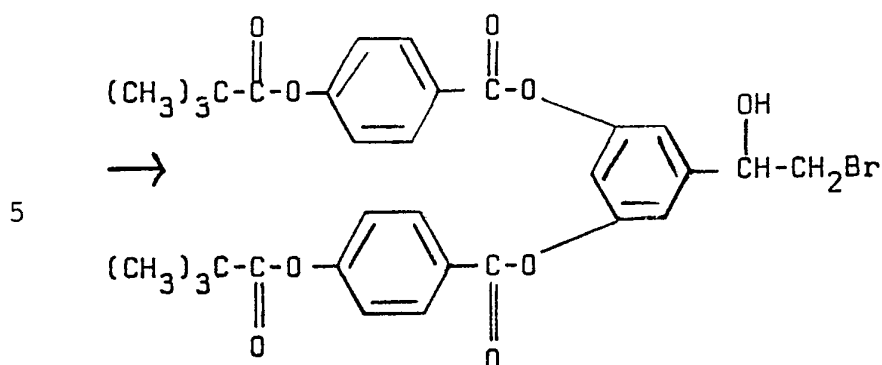
Reaktionsvej a2:



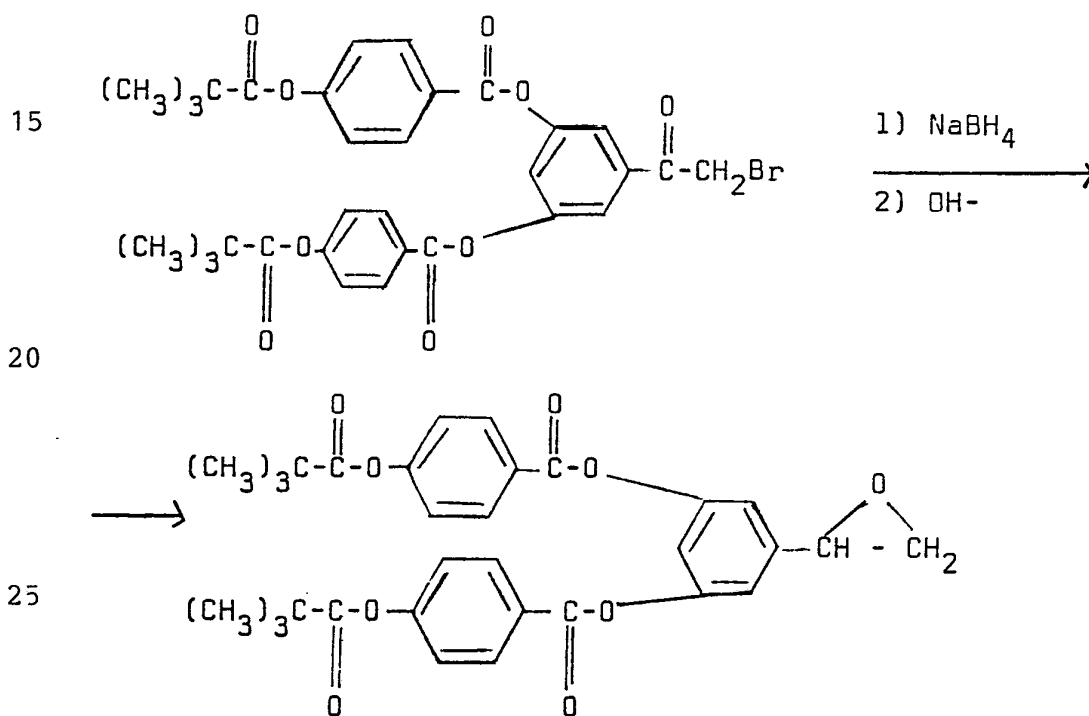
25

Reaktionsvej til fremstilling af mellemprodukter anvendt i
metode b) når forbindelsen VI ikke skal indeholde en epoxydbro





10 Reaktionsvej til fremstilling af mellemprodukter anvendt i metode b) når forbindelsen VI skal indeholde en epoxydbro



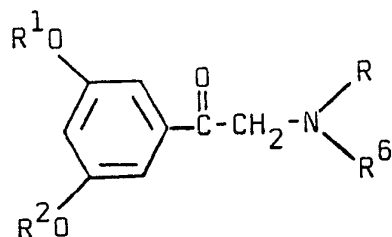
30 Fremstillingsvej for mellemprodukter anvendt i metode c)

Udgangsmaterialet til anvendelse i denne fremgangsmåde er forbindelser der i og for sig er slutforbindelser for fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Dette udgangsmateriale kan derfor fremstilles ad de reaktionsveje som er beskrevet under metoderne a) og b) og fremstillingen af udgangsmaterialerne for disse.

35

Udgangsmaterialet med formen

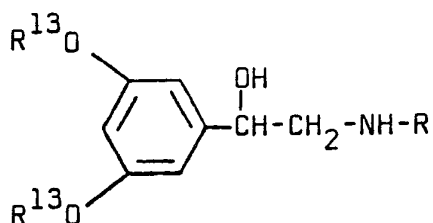
5



hvor R, R¹, R² og R⁶ har de i relation til metode a) angiv-
ne betydninger er hidtil ukendt.

Også udgangsmaterialer for fremgangsmåde c) med form-
len

15



20

hvor R og R¹³ har de i krav 1 angivne betydninger, er hid-
til ukendte.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det følgen-
de belyses nærmere ved nogle eksempler.

25

30

35

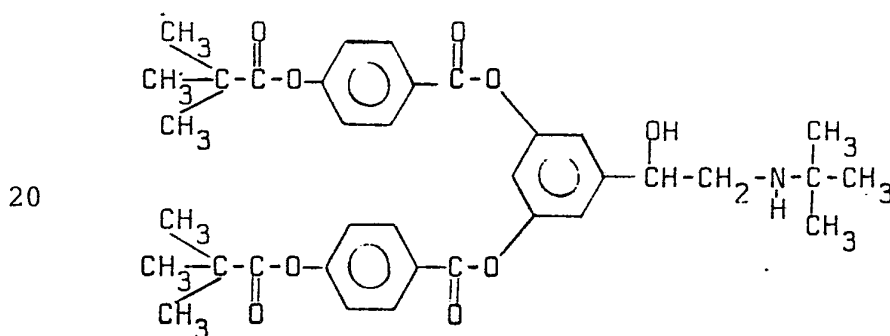
Eksempel 1

1-[3,5-Bis-(4-pivaloyloxy-benzoyloxy)-fenyl]-2-t-butylamino-
ætanol-hydroklorid

5 En opløsning af 118,2 g 3',5'-bis-(4-pivaloyloxybenzo-
yloxy)-2-N-benzyl-t-butylaminoacetofenon-hydroklorid i 1000
ml C₂H₅OH hydrogeneredes ved 345 kPa i 4 dage i nærværelse
af 3 g 20% Pd/C og 1 ml benzylklorid. Katalysatoren frafil-
treredes og den krystallinske remanens vundet efter inddamp-
ning omkrystalliseredes fra diætylæter.

10 Identiteten af den vundne forbindelse med det i over-
skriften angivne bekræftedes af NMR-analyse. Udbytte 35,3 g
(33%). Beregnet: 5,3% Cl⁻, fundet 5,4% Cl⁻.

15 HPLC: 99,5%. NMR δ ppm: 1,4, 18H (s); 1,5 9H (s);
3,2 2H (m); 1H (m); 7,7 11H (m) (CDCl₃, TMS).



D 2438

25

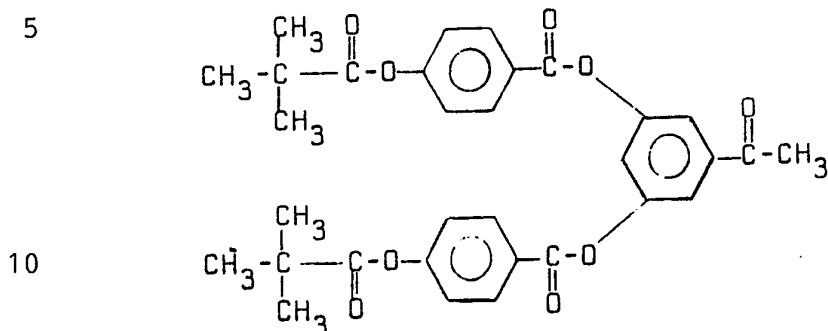
Det 3',5'-bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-N-benzyl-t-butyl-
aminoacetofenon-hydroklorid, der anvendtes som udgangsmate-
riale, fremstilledes på følgende måde:

30

1a) 3,5-Bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-acetofenon

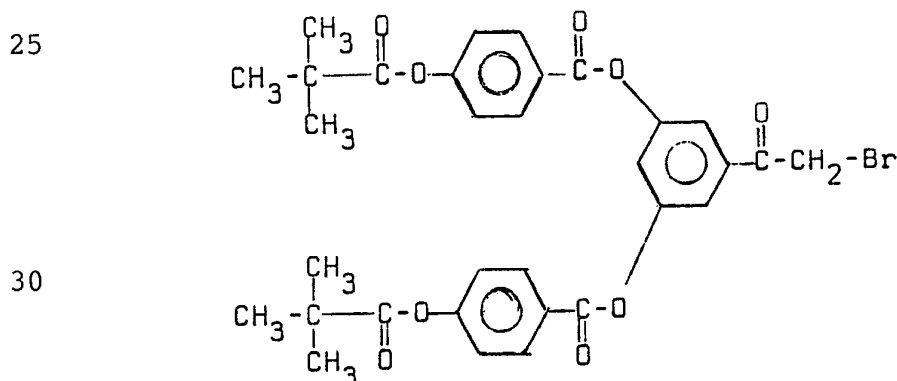
Til en opløsning af 27,4 g 3,5-bis-(4-hydroxybenzoyl-
oxy)-acetofenon i 400 ml pyridin sættes 25 ml pivaloylklorid.
Blandingen omrørtes i 18 timer ved stuetemperatur. Remanen-
sen efter inddampning opløstes i diætylæter og vaskedes med
35 saltsyre (pH 3). Æterfasen tørredes over MgSO₄ og inddampedes
til frembringelse af en olie som krystalliserede fra ætanol/
ligroin 1:5.

Produktets indentitet med det i overskriften angivne bekræftedes ved NMR. Udbytte 32 g (82%). NMR, δ ppm: 1,4 18H (s); 2,6 3H (s); 7,8 11H (m) (CDCl_3 , TMS).



15 1b) 3',5'-Bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-bromacetofenon

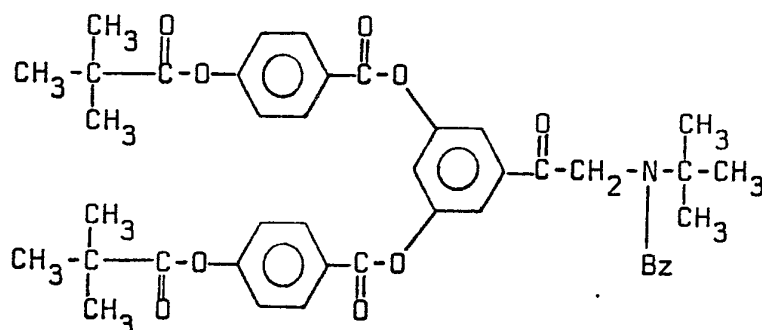
Til en opløsning af 91,4 g af det acetofenon der vandtes i trin a) i 800 ml dioxan sattes der 8,7 ml brom i 200 ml dioxan. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 2 timer. Den efter indampning vundne remanens opløstes i diætylæter, behandlede med aktiveret kul, filtreredes og indampedes. Remanensen omkrystalliseredes fra $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Produktets indentitet med det i overskriften angivne bekræftedes ved NMR. NMR: δ ppm: 1,4 18H (s); 4,4 2H (s); 7,7 (11H (m) (CDCl_3 , TMS).



35 1c) 3',5'-Bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-N-benzyl-t-butyl-aminoacetofenon-hydroklorid

Til en opløsning af 73,6 g af den i trin b) vundne bromketon i 900 ml acetone sattes der 40,8 g N-benzyl-t-

butylamin i 100 ml acetone. Blandingen tilbagesvales under omrøring i 24 timer. Den efter inddampning vundne remanens opløstes i diætylæter. Det udfældede N-benzyl-t-butylamino-hydrobromid frafiltreredes (25,1 g). Til filtratet sættes
 5 der 125 ml 2N HCl i 100 ml vand. Det dannede krystallinske bundfald frafiltreredes og vaskedes med vand og diætylæter. Produktets identitet bekræftedes ved NMR. Udbytte 51,1 g (59%). NMR, δ ppm: 1,4 18H (s); 1,7 9H (s); 4,8 4H (m); 7,7 16H (m) (CDCl_3 , TMS).



20 Eksempel 2

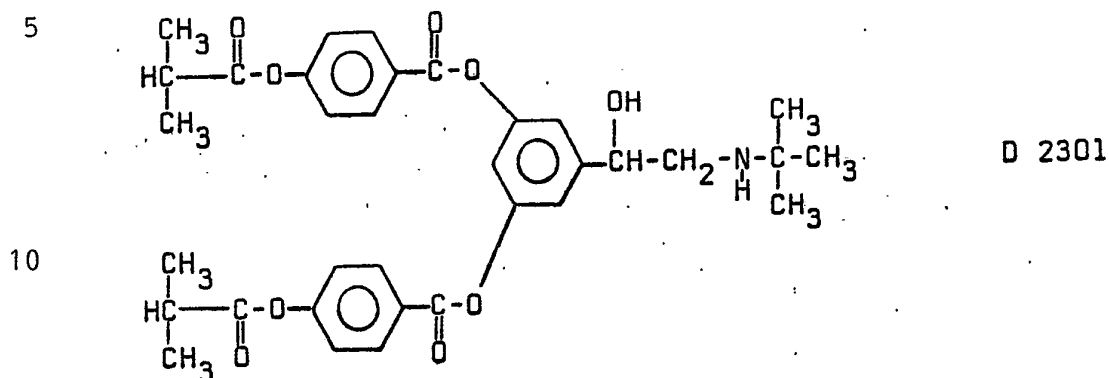
1-[3,5-Bis-(4-isobutyryloxy-benzoyloxy)-fenyl]-2-t-butylaminoætanol-hydroklorid

En opløsning af 100 g 3',5'-bis-(4-isobutyryloxybenzoyloxy)-2-N-benzyl-t-butylaminoacetofenon-hydroklorid i
 25 600 ml ætanol hydrogeneredes i nærværelse af 3 g 10% Pd/C i et Parr-trykapparat i 24 timer ved stuetemperatur og 345 kPa. Katalysatoren frafiltreredes og filtratet inddampedes til en gul olie som krystalliseredes fra isopropylalkohol/diætylæter.
 30

Dette produkt opløstes i 700 ml ætanol, der tilsættes 1 ml benzylklorid plus 2 g 20% Pd/C og denne blanding hydrogeneredes ved 345 kPa og stuetemperatur i yderligere 24 timer. Blandingen oparbejdedes på samme måde som beskrevet ovenfor. Produktet omkrystalliseredes fra isopropylalkohol.
 35

Produktets identitet med det i overskriften angivne bekræftedes ved NMR. Udbytte 26,4 g. HPLC 98%. NMR, δ ppm:

0,85 9H (s); 1,0 12H (d); 1,6 CD_3COCD_3 ; 2,45 2H (m); 2,8 2H (m); 5,15 1H (d); 5,9 1H (bred); 7,35 11H (m). (CD_3COCD_3 , TMS). Beregnet 5,5% Cl^- , fundet 5,5% Cl^- .



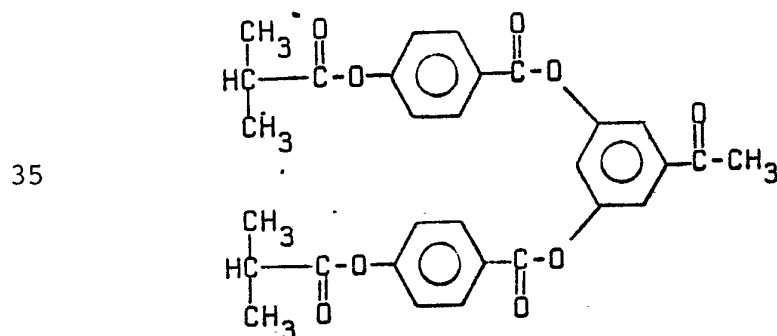
15 Det som udgangsmateriale anvendte 3',5'-bis-(4-isobutyryloxybenzoyloxy)-2-N-benzyl-t-butylaminoacetofenon-hydroklorid fremstilledes på følgende måde:

20 2a) 3,5-Bis-(4-isobutyryloxybenzoyloxy)-acetofenon

Til en opløsning af 44,8 g 3,5-bis-(4-hydroxybenzoyloxy)-acetofenon i 500 ml pyridin sættes der 28 ml isosmørsyreklorid. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 18 timer. Remanensen efter indampning blev optaget i diætylæter/ H_2O . Diætylæterfasen vaskedes med 2N HCl og derefter med vand.

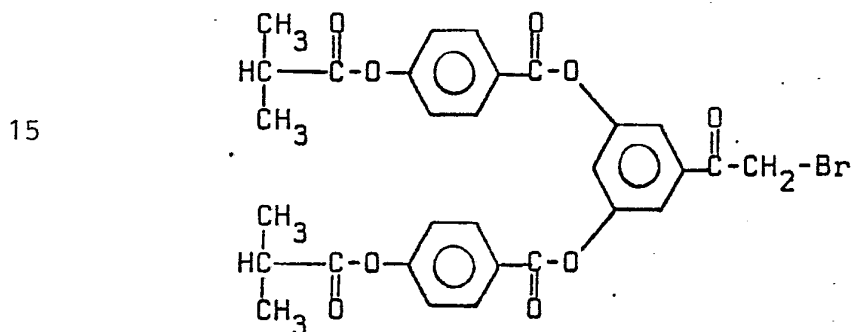
25 De forenede æterfaser tørredes over MgSO_4 , behandledes med aktiveret trækul, filtreredes og inddampedes. Den tilbageværende olie krystalliseredes fra ætanol. Produktets identitet bekræftedes ved NMR. Udbytte 44,0 g (75%). NMR, δ ppm: 1,15 12H (d); 2,6 3H (s); 2,8 2H (m); 7,7 11H (m). (CDCl_3 , TMS).

30

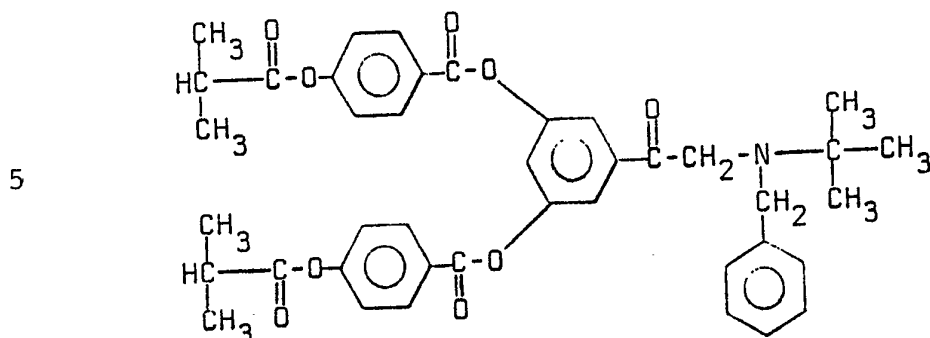


2b) 3',5'-Bis-(4-isobutyryloxybenzoyloxy)-2-bromacetofenon

Til en opløsning af 44 g af det i trin a) vundne acetofenon i 400 ml dioxan sættes der dråbevis under omrøring en opløsning af 4,6 ml brom i 100 ml dioxan. Blandingen
 5 omrørtes ved stuetemperatur i 2 timer. Efter inddampning opløstes remanensen i diætylæter og behandledes med aktive-ret trækul. Filtratet inddampedes og remanensen omkrystalliseredes fra ætnaol. Produktets identitet bekræftedes ved
 10 NMR. Udbytte 43,9 g (86%). NMR, δ ppm: 1,15 12H (d); 2,8 2H (m); 4,4 2H (s); 7,75 11 H (m). (CDCl₃, TMS).

2c) 3',5'-Bis-(4-isobutyryloxybenzoyloxy)-2-N-benzyl-t-butylaminoacetofenon-hydroklorid

Til en opløsning af 56 g af den i trin b) vundne bromketon i 500 ml CH₂Cl₂ sættes der 32,7 g benzyl-t-butylamin. Blandingen omrørtes under tilbagesvaling i 48 timer. Remanensen efter inddampning opløstes i diætylæter. Det bundfældede benzyl-t-butylaminhydrobromid, 21 g, frafiltreredes. Filtratet afkøledes til +5°C og der tilsattes 100 ml 2N HCl
 30 under omrøring. De udfældede krystaller frafiltreredes og vaskedes med vand og diætylæter. Produktets identitet bekræftedes ved NMR: Udbytte 40,7 g (62%). NMR, δ ppm: 1,35 12H (d); 1,75 9H (s); 2,85 2H (m); 4,75 4H (m); 7,8 16H (m). (CDCl₃, TMS).
 35



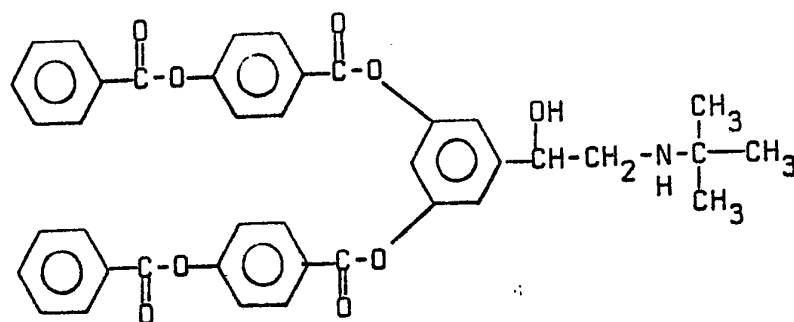
10

Eksempel 3

1-(3,5-Bis-[4-benzoyloxy-benzoyloxy]-phenyl)-2-t-butylamino-
ætanol-hydroklorid

15 En opløsning af 1,3 g 3',5'-bis-(4-benzoyloxybenzoyl-
oxy)-2-N-benzyl-t-butylaminoacetofenon-hydroklorid i 75 ml
ætanol hydrogeneredes til 345 kPa i 18 timer ved stuetempe-
ratur i nærværelse af 0,3 g 10% Pd/C. Katalysatoren frafil-
treredes og filtratet indampedes. Remanensen krystallise-
20 redes fra ætanol/diætylater og omkrystalliseredes derefter
fra ætanol. Det i overskriften angivne produkts identitet
bekræftedes ved NMR. Udbytte 0,5 g. Beregnet 5,0% Cl⁻, fun-
det 4,9% Cl⁻. NMR, δ ppm: 0,85 9H (s); 1,95 DMSO-d₆; 2,9 2H
(m); 4,2 1H (m, bred); 7,4 21H (m). (DMSO-d₆, TMS).

25



30

S 6955

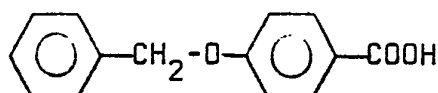
35 Det som udgangsmateriale anvendte 3',5'-bis-(4-benzoyl-
oxybenzoyloxy)-2-N-benzyl-t-butylaminoacetofenon-hydroklorid
fremstilledes på følgende måde:

3a) 3-Benzoyloxybenzoesyre

En blanding af 132,5 g ætyl-4-hydroxybenzoat, 135 g K_2CO_3 og 110 ml benzylklorid i 900 ml ætanol tilbagesvales under omrøring i 18 timer. Blandingen varmfiltreres og filtratet indampes. Remanensen opløstes i 700 ml vand og der tilsattes 98 g KOH hvorpå blandingen tilbagesvales under omrøring i 2 timer eller indtil der var dannet en klar opløsning.

Opløsningens pH-værdi reguleredes til 1 med koncentreret HCl og det dannede krystallinske materiale frafiltreres. Produktets identitet bekræftedes ved NMR. Udbytte 162,4 g (89%). NMR, δ ppm: DMSO- d_6 2,4; 5,1 2H (s); 7,4 9H (m). (DMSO- d_6 , TMS).

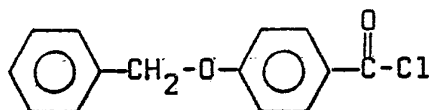
15

3b) 4-Benzoyloxybenzoylchlorid

20

En opløsning af 164,7 g 4-benzyloxybenzoesyre vundet i trin a) og 80 ml tionylklorid i 750 ml triklorætylen tilbagesvales under omrøring i 3 timer. Den efter indampning vundne krystallinske remanens omkrystalliseredes fra petroleumssæter (kogepunktsområde 80-110°C). Produktets identitet bekræftedes ved NMR. Udbytte 165,8 g (93%). NMR, δ ppm: 5,2 2H (s); 7,6 9H (m) ($CDCl_3$, TMS).

30

3c) 3,5-Bis-(4-benzyloxybenzoyloxy)-acetofenon

35

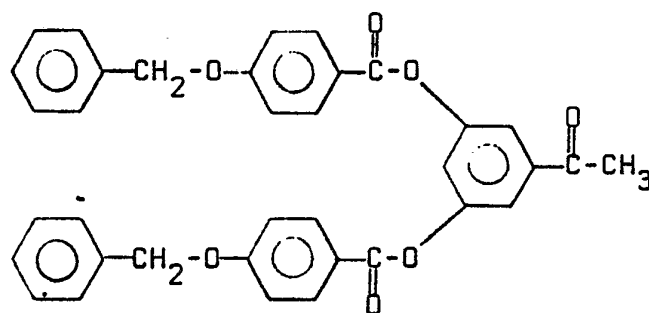
Til en opløsning af 50 g 3,5-dihydroxyacetofenon i 500 ml pyridin sættes der 198,9 g 4-benzyloxybenzoylchlorid.

Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 18 timer. Efter indampning fordeltes remanens mellem metylenklorid og

vand. CH_2Cl_2 -fasen indampedes og remanensen krystalliseredes en gang fra metanol og en gang fra ætylacetat/metanol. Produktets identitet bekræftedes ved NMR: Udbytte 151 g (80%). NMR, δ ppm: 2,6 3H (s); 5,2 4H (s); 7,7 21H (m) (CDCl_3 , TMS).

5

10



3d) 3,5-Bis-(4-hydroxybenzoyloxy)-acetofenon

15

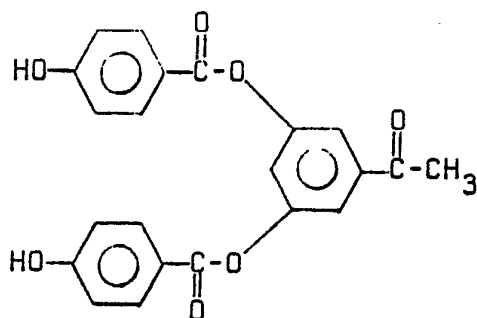
En opslæmning af 143,8 g 3,5-bis-(4-benzoyloxybenzoyloxy)-acetofenon, vundet i trin c), i 1000 ml acetone opvarmedes til 45°C og hydrogeneredes i nærværelse af 3 g 10% Pd/C ved atmosfæretryk i 6 timer, hvorefter den beregnede mængde hydrogen (11,3 liter) var forbrugt.

20

Den krystallinske remanens vundet efter indampning omkrystalliseredes fra isopropylalkohol/petroleumsæter. Produktets identitet bekræftedes ved NMR. Udbytte 90,5 g (92%). NMR, δ ppm: DMSO- d_6 2,4; 2,5 3H (s); 7,5 11H (m) (DMSO- d_6 , TMS).

25

30



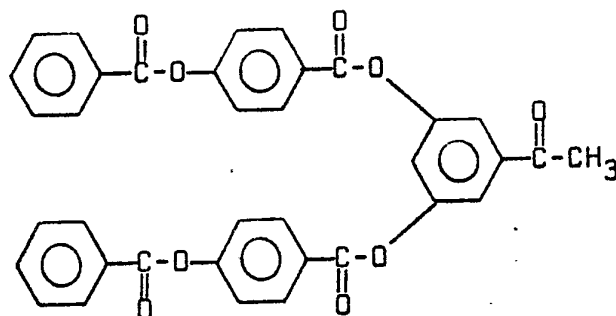
3e) 3,5-Bis-(4-benzoyloxybenzoyloxy)-acetofenon

35

Til en opløsning af 11,8 g 3,5-bis-(4-hydroxybenzoyloxy)-acetofenon, vundet i trin d), i 200 ml pyridin sættes der 10,5 ml benzoylchlorid. Blandingen omrørtes ved 70°C i 18 timer. Remanensen efter indampning fordeltes mellem

H₂O/CHCl₃. Kloroformfasen vaskedes med 2N HCl og vand og tørredes derefter over MgSO₄. De efter inddampning vundne krystaller tilbagesvaledes i ætanol og filtreredes derefter. Produktets identitet bekræftedes ved NMR: Udbytte 18,0 g. NMR, δ ppm: 1,9 3H (s); 7,1 21H (m). (CDCl₃, TMS).

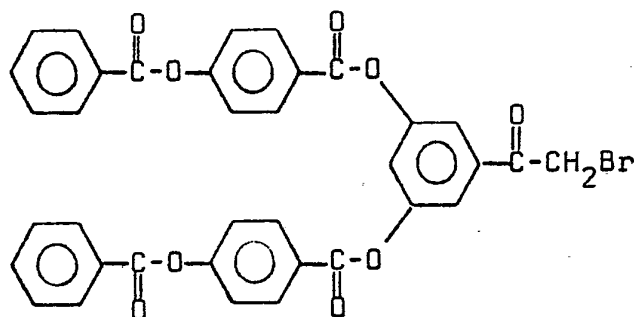
10



15 3f) 3',5'-Bis-(4-benzoyloxybenzoyloxy)-2-bromacetofenon

Til en opløsning af 9 g acetofenon, vundet i trin e), i 200 ml varmt dioxan sættes der en opløsning af 0,9 ml brom i 30 ml dioxan. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 2 timer. Den krystallinske remanens vundet efter inddampning kogtes med ætanol. Produktets identitet bekræftedes ved NMR. Udbytte 10,1 g (99%). NMR, δ ppm: 3,65 2H (s); 7,05 21H (m). (CDCl₃, TMS).

25

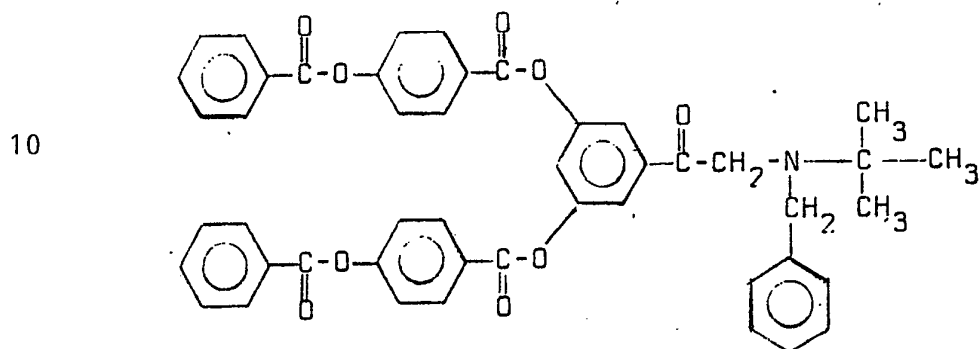


30

3g) 3',5'-Bis-(4-benzoyloxybenzoyloxy)-2-N-benzyl-t-butyl-aminoacetofenon-hydroklorid

35 Til en opløsning af 5,1 g af den i trin f) vundne bromketon i 100 ml CH₂Cl₂ sættes der en opløsning af 2,45 g N-benzyl-t-butylamin i 25 ml CH₂Cl₂. Blandingen tilbagesvaledes under omrøring i 18 timer. Efter inddampning blev remanensen

optaget i diætylæter. Æteren dekanteredes, hvortil der så
sattes 2N HCl under omrøring. Det dannede krystallinske bund-
fald frafiltreredes og vaskedes med vand og diætylæter. Om-
krystallisation udførtes fra ætanol/diætylæter. Produktets
5 identitet bekræftedes ved NMR. Udbytte 1,4 g. NMR, δ ppm:
1,0 9H (s); 2,9 4H (m, bred); 7,0 26H (m). (CDCl_3 , TMS).

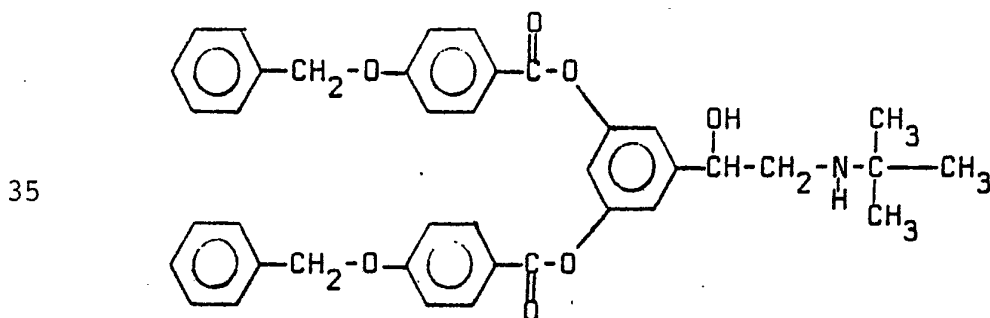


Eksempel 4

1-[3,5-Bis-(4-hydroxybenzoyloxy)-fenyl]-2-t-butylaminoætanol-
sulfat

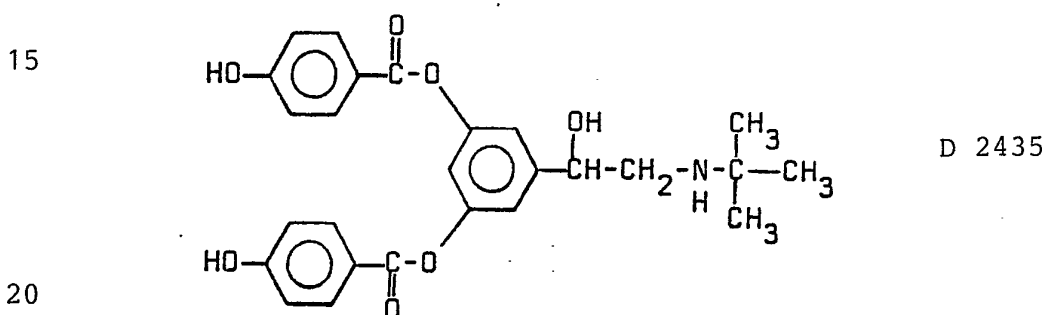
20 4a) 1-[3,5-Bis-(4-benzyloxybenzoyloxy)-fenyl]-2-t-butylamino-
ætanolsulfat

Til en opløsning af 8,2 g 3,5-bis-(4-benzyloxybenzoyl-
oxy)-fenylglyoxal i 80 ml dioxan og 160 ml metanol sattes
der 1,5 g t-butylamin. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur
25 i 18 timer hvorefter der tilsattes 0,04 mol NaBH_4 . Efter om-
røring i 2 timer indampedes opløsningen og remanensen fordel-
tes mellem æter og vand. Æterfasen tørredes over MgSO_4 og
indampedes. Remanensen opløstes i ætanol og der tilsattes
svovlsyre indtil pH var 5,5. Der dannedes et krystallinsk
30 bundfald. Udbytte 3,0 g. Fundet 98,5% SO_4^{2-} .



4b) 1-[3,5-Bis-(4-hydroxybenzoyloxy)-fenyl]-2-t-butylamino-
ætanolsulfat-----

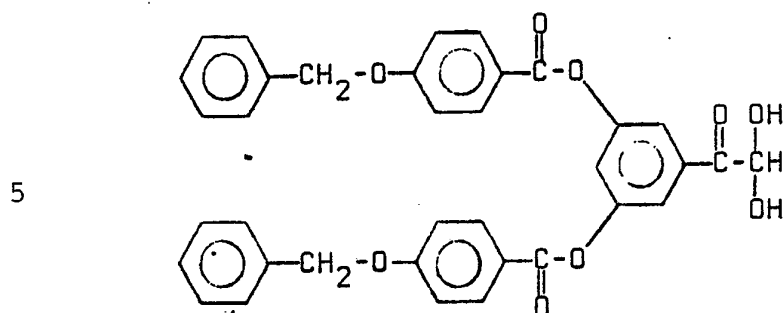
En opløsning af 2,8 g 1-[3,5-bis-(4-benzyloxybenzoyl-
oxy)-fenyl]-2-t-butylaminoætanolsulfat, vundet i trin a) i
5 150 ml metanol hydrogeneredes i nærværelse af 0,5 g 10%
Pd/C ved stuetemperatur og tryk på 345 kPa i 18 timer. Kata-
lysatoren frafiltreredes og remanensen omkrystalliseredes
fra isopropylalkohol/diætylæter. Det i overskriften angivne
produkts identitet bekræftedes ved NMR. Udbytte 0,7 g. NMR,
10 δ ppm: 0,95 9H (s); 2,7 2H (m); 2,9 CD_3OD ; DOH 4,45; 4,85
1H (m); 6,95 11H (m). (CD_3OD).
HPLC: 96,5%. SO_4^{2-} 96%.



Det som udgangsmateriale anvendte 3,5-bis-(4-benzyl-
oxybenzoyloxy)-fenylglyoxal fremstilledes på følgende måde:

25 3,5-Bis-(4-benzyloxybenzoyloxy)-fenylglyoxal

Til en opløsning af 11,5 g 3,5-bis-(4-benzyloxybenzoyl-
oxy)-acetofenon i 200 ml dioxan sættes der 2,7 g SeO_2 i 10
ml vand. Blandingen tilbagesvales under omrøring i 18 timer.
30 Efter filtrering og indampning af filtratet fordeltes rema-
nensen mellem diætylæter og vand. Den lysegule olie der vand-
tes efter indampning af æterfasen krystalliseredes fra meta-
nol. Produktets identitet bekræftedes ved NMR. Udbytte 8,2
g. NMR (monometylacetal), δ ppm: 1,8 1H (s); 2,75 3H (s);
35 4,40 4H (s); 4,8 1H (s); 6,8 21H (m). (CDCl_3 , TMS).



10

Eksempel 5

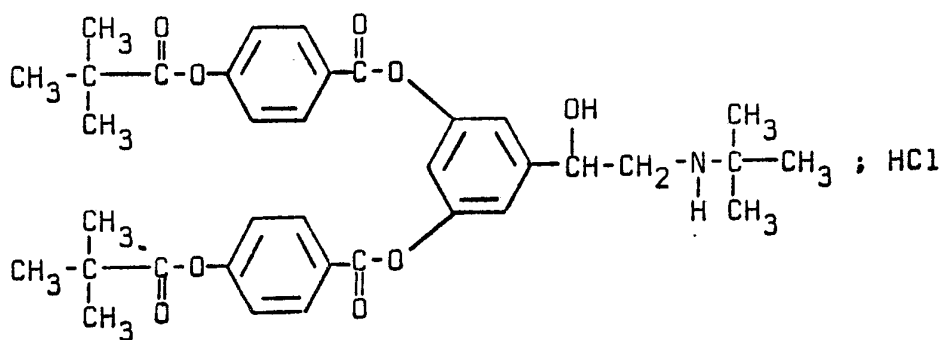
1-[3,5-Bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-fenyl]-2-t-butylamino-
ætanol-hydroklorid

15

En opløsning af 3,2 g (0,005 mol) 1-[3',5'-bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-fenyl]-2-bromætanol og 1,1 g (0,015 mol) t-butylamin i 100 ml metylenklorid koges under tilbagesvaling i 18 timer. Efter indampning til tørhed sættes der diætylæter til remanensen. Det bundfældede t-butylaminohydrobromid, 0,2 g, frafiltreres og filtratet syrnedes derefter med ætanolisk saltsyre. HPLC-analyse af denne opløsning viste tilstedeværelse af den i overskriften angivne forbindelse, i sammenligning med en autentisk prøve.

20

25



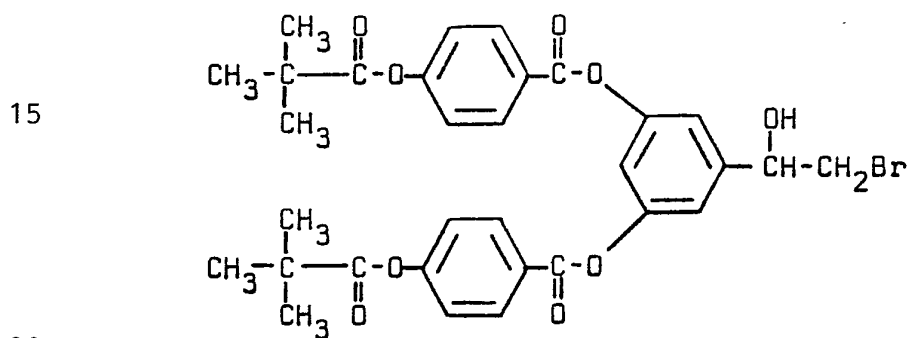
35

Det som udgangsmateriale anvendte 1-[3',5'-bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-fenyl]-2-bromætanol fremstilledes på følgende måde:

1-[3',5'-Bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-fenyl]-2-bromætanol

Til en opløsning af 7,8 g (0,012 mol) 3',5'-bis-(4-

pivaloyloxybenzoyloxy)-2-bromacetofenon i 200 ml dioxan og 40 ml vand sattes der portionsvis 0,45 g (0,012 mol) NaBH_4 opløst i 30 ml vand. Efter hver tilsætning reguleredes pH med 1N HCl således at den reagerende blandings pH-værdi aldrig oversteg 7. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur 1 time hvorefter opløsningen inddampedes til tørhed og remanensen blev optaget i diætylæter. Æterfasen vaskedes med vand, tørredes over MgSO_4 og inddampedes derefter til tørhed til frembringelse af en krystallinsk remanens. Produktets identitet bekræftedes ved NMR. Udbytte 6,7 g (87%). NMR (CDCl_3), δ ppm: 1,43 18H (s); 3,70 2H (m); 5,05 1H (m); 7,82 11H (m).

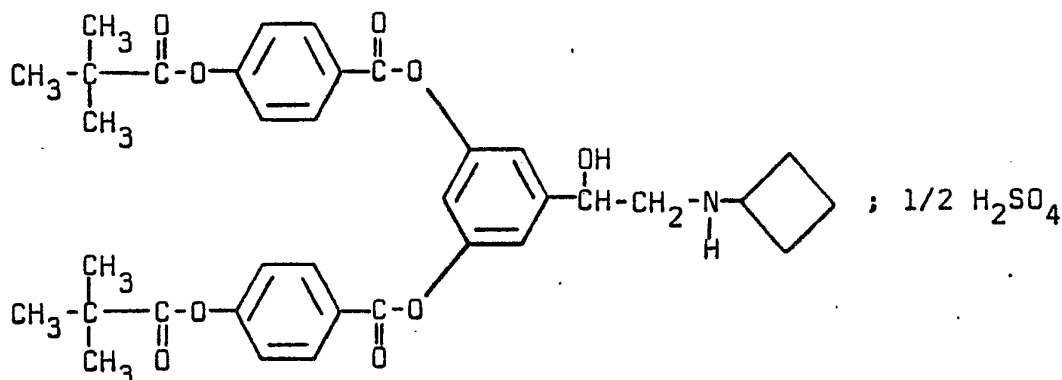


Eksempel 6

1-[3,5-Bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-fenyl]-2-cyklobutylaminoætansulfat

En opløsning af 2,2 g 3',5'-bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-cyklobutylaminoacetofenon-hydroklorid i 75 ml ætanol hydrogeneredes ved 380 kPa og 45°C i 18 timer i nærværelse af 0,4 g 10% Pd/C . Efter frafiltrering af katalysatoren indampedes filtratet til tørhed for at give en olie som remanens. Denne olie fordeltes mellem ætylæter og 10% natriumkarbonatopløsning. Æterfasen tørredes over MgSO_4 , filtreredes og indampedes til tørhed til frembringelse af en krystallinsk remanens. Remanensen opløstes i ætanol som syrnedes med ætanolisk svovlsyre til pH 5,5. Efter indampning omkrystalliseredes remanensen fra isopropanol/ætylæter. Produktets identitet bekræftedes ved NMR. Udbytte 1,4 g. HPLC: 99,3% renhed. SO_4^{2-} : 97%.

NMR (CDCl_3), δ ppm: 1,36 18H (s); 1,5-4,0 9H (bred m); 5,65 1H (m); 7,65 11H (m).

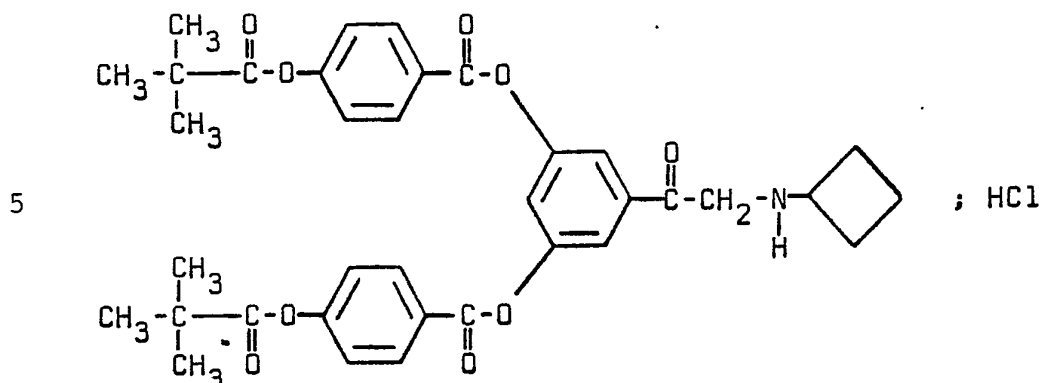


Det som udgangsmateriale anvendte 3',5'-bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-cyklobutylaminoacetofenon-hydroklorid fremstilledes på følgende måde:

3',5'-Bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-cyklobutylaminoacetofenon-hydroklorid-----

En opløsning af 5,1 g (0,008 mol) 3',5'-bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-bromacetofenon og 2,7 g (0,017 mol) N-benzylcyklobutylamin i 100 ml tør acetone kogtes under tilbagesvaling og omrøring i 18 timer. Efter filtrering og indampning til tørhed opløstes remanensen i ætylæter hvortil der sættes 2N HCl under omrøring.

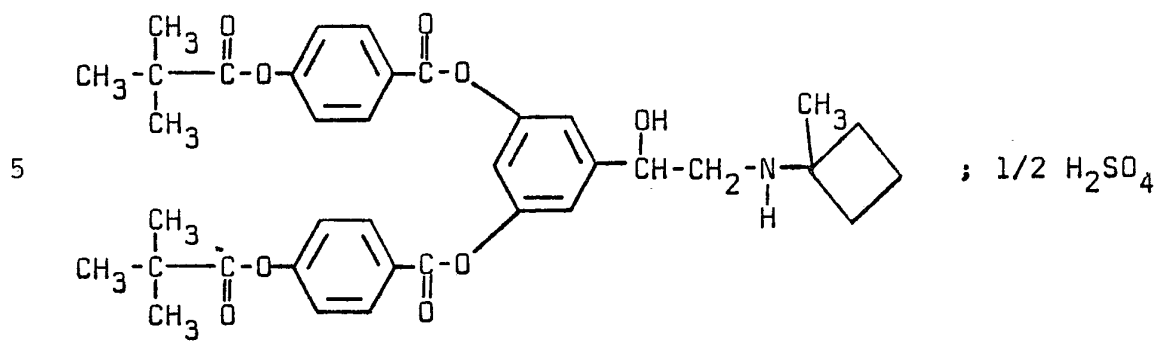
Æterfasen fraskiltes, vaskedes med 2N HCl og inddampedes til tørhed og gav 5 g rødbrun olieagtig remanens. Denne olie opløstes i 100 ml acetone og hydrogeneredes i nærværelse af 0,5 10% Pd/C ved omgivelsernes temperatur og tryk i 1 time. Der dannedes et bundfald under hydrogeneringen og det opløstes ved tilsætning af ætanol. Katalysatoren frafiltreredes derefter og filtratet inddampedes. Remanensen krystalliseredes fra acetone og dette materiale omkrystalliseredes yderligere fra ætanol/diætylæter. Produktets identitet bekræftedes ved NMR. Udbytte 2,2 g. NMR (CDCl_3), δ ppm: 1,40 18H (s); 1,4-4,3 7H (bred m); 4,65 2H (s); 7,65 11H (m).



1-[3,5-Bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-fenyl]-2-(1-metyl)-cyklo-
butylaminoetanolsulfat

En opløsning af 3',5'-bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-
2-N-benzyl-(1-metyl)-cyklobutylaminoacetofenon-hydroklorid
i 100 ml ætanol hydrogeneredes ved 50°C og 345 kPa i nærværel-
se af 0,3 g 10% Pd/C i 18 timer. Katalysatoren frafiltrere-
des derefter og filtratet inddampedes til tørhed. Den krystal-
linske remanens omkrystalliseredes fra 25 ml tør ætylæter
til frembringelse af 0,3 g af en forbindelse der ved HPLC-
analyse viste sig at have en renhed på 79,2%. Filtratet ind-
dampedes derefter til tørhed og remanensen gjordes alkalisk
med natriumkarbonatopløsning som derpå ekstraheredes med ætyl-
ter. Æterfasen inddampedes og remanensen blev optaget i æta-
nol og syrnede med ætanol til pH 5,5. Derefter inddampedes
denne opløsning og remanensen opløstes i 20 ml varm isopropa-
nol og henstod til krystallisation. Den første isolerede kry-
stallinske fraktion, 0,3 g, viste sig ved HPLC at have en
renhed på 91% og den anden fraktion, 0,1 g, viste sig ved
HPLC at have en renhed på 94,4% og indeholdt 96% af det bereg-
nede SO_4^{2-} . Produktets identitet bekræftedes ved NMR. NMR
(DMSO), δ ppm: 1,16 21H (s); 1,55 6H (m); 2,33 (DMSO); 2,72
2H (m); 4,80 1H (m); 7,68 11H (m).

35



10

Det som udgangsmateriale for denne forbindelse anvendte 3',5'-bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-N-benzyl-(1-metyl)-cyklobutylaminoacetofenon-hydroklorid fremstilledes på følgende måde:

15

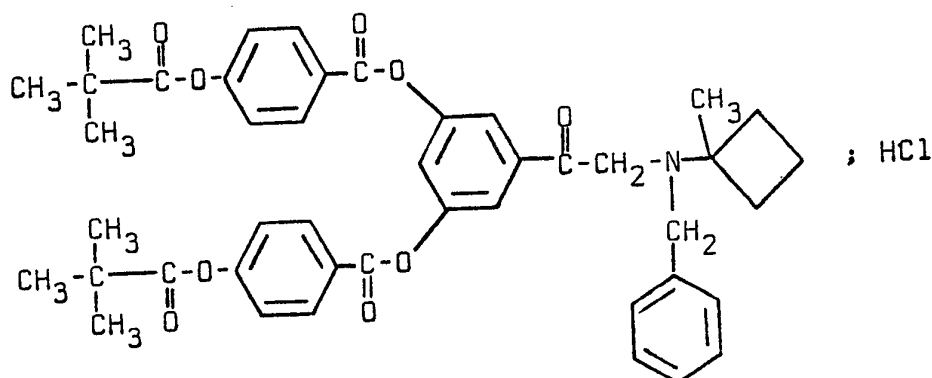
3',5'-Bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-N-benzyl-(1-metyl)-cyklobutylaminoacetofenon-hydroklorid

20

En opløsning af 8,9 g (0,014 mol) 3',5'-bis(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-bromacetofenon og 5,3 g (0,03 mol) N-benzyl-1-metylcyclobutylamin i 200 ml acetone kogtes under tilbagesvaling i 18 timer. Efter inddampning i vakuum sættes der ætylæter til remanensen, hvorved der udfældedes 3,1 g N-benzyl-1-metylcyclobutylaminhydrobromid. Efter filtrering syrnedes filtratet med ætanolisk saltsyre hvorved den i overskriften angivne forbindelse udfældedes. Bundfaldet frafiltreredes og vaskedes med vand. Produktets identitet bekræftedes ved NMR: Udbytte 3,0 g (33%). NMR (CDCl₃, TMS), δ ppm: 1,30 18H (s); 1,70 7H (m); 2,70 2H (m); 3,83 2H (t); 4,50 2H (m); 7,75 16H (m).

30

35



Eksempel 8

1-[3,5-Bis-(4-karboxymetylbenzoyloxy)-fenyl]-2-t-butylamino-
ætanol-hydroklorid

5 En opløsning af 1,5 g 3',5'-bis-(4-karboxymetylbenzoyl-
oxyfenyl)-2-N-benzyl-t-butylaminoacetofenon i 50 ml ætanol
hydrogeneredes i nærværelse af 0,2 g 10% Pd/C ved 345 kPa
og 50°C i 24 timer. Efter frafiltrering af katalysatoren ind-
dampedes filtratet til tørhed og den krystallinske remanens
10 omkrystalliseredes fra isopropanol. Produktets identitet be-
kræftedes ved NMR: Udbytte 0,3 g. HPLC: 97,5%. Beregnet
6,05% Cl⁻; fundet 5,7% Cl⁻.

NMR (CD₃OD), δ ppm: 0,9 9H (s); 2,8 2H (m); 3,45 6H
(s); 4,25 (CD₃OH); 4,55 1H (m); 6,8 3H (m); 7,7 8H (m).

15 Den som udgangsmateriale anvendte forbindelse frem-
stilledes på følgende måde:

8a) 3,5-Bis-(4-karboxymetylbenzoyloxyfenyl)-acetofenon

En opløsning af 5,7 g 3,5-dihydroxyacetofenon og 15,0
20 g p-karboxymetylbenzoylchlorid i 200 ml pyridin omrørtes ved
60°C i 24 timer. Efter indampning opløstes remanensen i di-
ætylæter og vaskedes med vand. Æterfasen tørredes over magni-
umsulfat og filtreredes og indampedes. Den krystallinske
remanens omkrystalliseredes fra ætanol. Udbytte 9,5 g. NMR
25 (CDCl₃ + TMS), δ ppm: 2,65 3H (s); 4,05 6H (s); 7,75 3H (m);
8,30 8H (m).

8b) 3',5'-Bis-(4-karboxymetylbenzoyloxyfenyl)-2-bromacetofenon

30 Til en opløsning af 9,4 g acetofenon, vundet i trin
a), i 100 ml kloroform og 100 ml dioxan sættes der dråbevis
under omrøring 1,1 ml brom. Blandingen omrørtes i 2 timer
ved stuetemperatur hvorefter den indampedes til tørhed. Re-
manensen opløstes i ætanol og herfra udkrystalliserede den
i overskriften angivne forbindelse. Udbytte 7,7 g. NMR
35 (CDCl₃ + TMS), δ ppm: 4,10 6H (s); 4,60 2H (s); 7,95 3H (m);
8,35 8H (m).

8c) 3',5'-Bis-(4-karboxymetylbenzoyloxyfenyl)-2-N-benzyl-
t-butylaminoacetofenon-----

En opløsning af 6,0 g af den i trin b) vundne bromke-
ton og 3,52 g N-benzyl-t-butylamin i 100 ml acetone kogtes
5 under tilbagevaling og omrøring i 18 timer. Efter afdampning
af acetone ekstraheredes remanensen med diætylæter. Til de
forenede æterekstrakter sættes der derpå 2N HCl og der ud-
skilte sig en lysegul olie. Denne olie isoleredes og opløstes
i ætanol og den i overksriften angivne forbindelse udkrystal-
10 liserede ved tilsætning af diætylæter. Udbytte 1,5 g. NMR
(CDCl₃ + CD₃OD+ TMS), δ ppm: 1,65 9H (s); 4,00 6H (s); 4,60
2H (m); 4,95 2H (m); 7,50 8H (m); 8,10 8H (m).

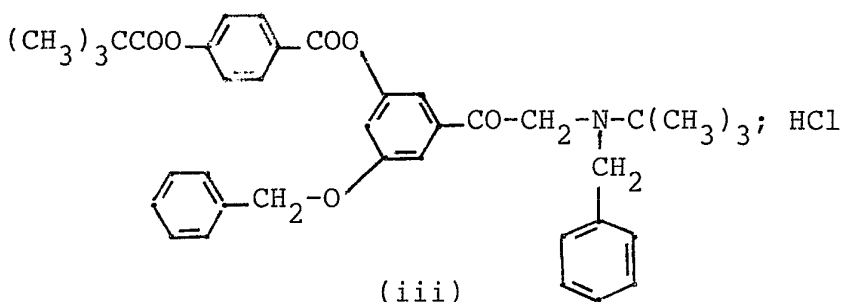
Eksempel 9

3'-Hydroxy-5'-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-fenyl-2-t-butyl-
aminoætanol-hydroklorid

9a) 3'-Benzyloxy-5'-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-(N-benzyl)-
t-butylaminoacetofenon-hydroklorid-----

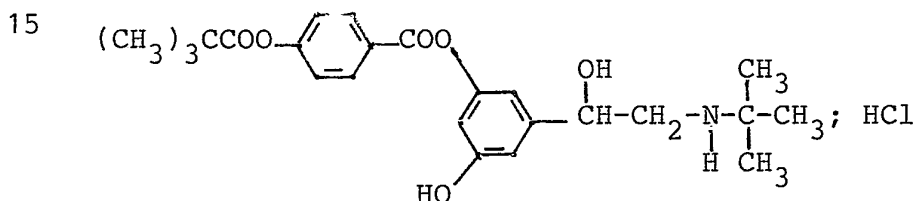
20 En opløsning af 3,2 g (0,006 mol) 3'-benzyloxy-5'-
(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-bromacetofenon og 2,2 g (0,013
mol) N-benzyl-t-butylamin i 100 ml acetone tilbagesvales
i 18 timer. Efter indampning sættes der diætylæter til
remanensen og det derved udfældede N-benzyl-t-butylamin-
25 hydroklorid (1,2 g) frafiltrereres. Filtratet syrnedes med
ætanolisk hydrogenklorid og det dannede bundfald frafiltre-
res. Det krystallinske bundfald vaskedes to gange med vand
og en gang med diisopropylæter.

30 Udbytte 0,7 g. NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,4 (s,9H); 1,75
(s,9H); 4,7 (m,4H); 5,1 (s,2H); 7,5 (m,17H)



9b) 3'-Hydroxy-5'-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-fenyl-2-t-butylaminoætanol-hydroklorid

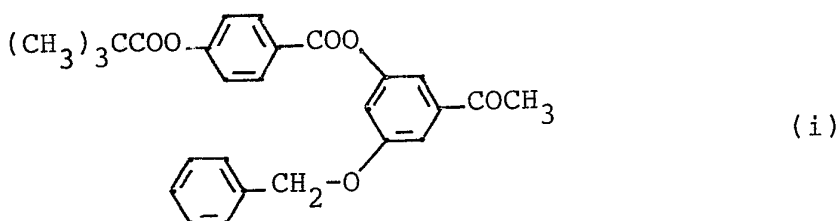
Til en opløsning af 0,6 g 3'-benzoyloxy-5'-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-(N-benzyl)-t-butylaminoacetofenon-hydroklorid i 100 ml ætanol sættes der 0,1 g 20% Pd/C og blandingen hydrogeneres ved 50°C og 3,5 kg/cm² i 20 timer. Katalysatoren frafiltreres og filtratet indampes hvorved der vandtes en olie som hurtigt krystalliserede. Omkrystallisation skete fra isopropylalkohol/diætylæter. Herved vandtes den i overskriften angivne forbindelse. Produktets identitet bekræftedes ved NMR og HPLC. Udbytte 0,3 g. HPLC-renhed 98,3%. NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,45 (d, 18H); 3,2 (m, 2H); 5,4 (m, 1H); 7,5 (m, 7H)



Den som udgangsmateriale anvendte 3'-benzyloxy-5'-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-bromacetofenon fremstilledes på følgende måde:

3-Benzoyloxy-5-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-acetofenon

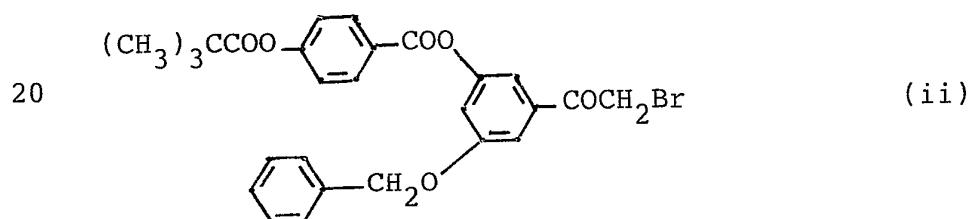
En opløsning af 7,5 g (0,03 mol) 3-benzyloxy-5-hydroxyacetofenon og 7,9 g (0,033 mol) 4-pivaloyloxybenzoyl-klorid i 200 ml pyridin omrørtes ved 60°C i 18 timer. Efter afdampning af opløsningsmidlet ekstraheredes indampningsresten med diætylæter. Æterfasen vaskedes med 2N HCl og vand hvorefter den tørredes over MgSO₄, behandledes med aktiveret trækul og filtreredes, hvorpå filtratet indampes. Der vandtes en lysegul olie. Udbytte 12,5 g. NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,2 (s, 9H); 2,5 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,6 (m, 2H)



3'-Benzyloxy-5'-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-2-bromacetofenon

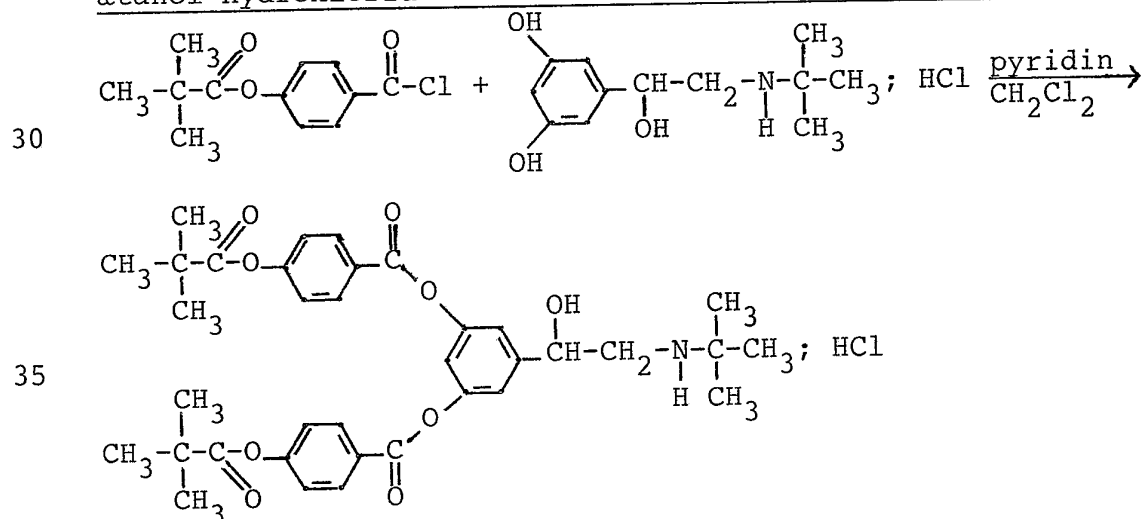
10 Til en opløsning af 12,5 g (0,028 mol) 3-benzyloxy-5-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-acetofenon i 200 ml dioxan sættes der under omrøring dråbevis en opløsning af 0,028 mol brom i 20 ml dioxan. Blandingen omrørtes ved 20°C i 2 timer hvorpå opløsningsmidlet afdampedes. Remanensen opløstes i æter, behandledes med aktiveret trækul og filtreredes og filtratet indampedes til frembringelse af en olie. Ud-

15 bytte 11,0 g. NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,4 (s, 9H); 4,4 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,65 (m, 12H)



Eksempel 10

25 -----
1-[3,5-Bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-fenyl]-2-t-butylamino-
ætanol-hydroklorid



Til en suspension af 0,01 mol (2,6 g) 1-(3',5'-di-hydroxyfenyl)-2-(t-butylamino)-ætanol-hydroklorid i 25 ml tør CH_2Cl_2 sættes der under omrøring en blanding af 0,022 mol (5,3 g) p-pivaloyloxybenzoylchlorid i 25 ml tør CH_2Cl_2 indeholdende 0,022 mol (1,7 ml) tør pyridin. Reaktionsblandingen kogtes under tilbagesvaling og omrøring i 20 timer. Til den resulterende klare blanding sættes der 50 ml CH_2Cl_2 , hvorpå opløsningen vaskedes to gange med tynd natriumkarbonatopløsning og en gang med vand. Den organiske fase tørredes over MgSO_4 , filtreredes og inddampedes til tørhed. Remanensen opløstes i 25 ml varm i-propanol, hvorefter der tilsattes 50 ml petroleumsæter (kogepunktsområde 40-60°C). Opløsningen afkøledes under omrøring på et isbad og herved vandtes der et hvidt bundfald. Efter 1 time tilsattes der 25 ml petroleumsæter (kogepunktsområde 40-60°C) og bundfaldet opsamledes ved filtrering.

Udbytte 3,4 g (54%) af baseformen af 1-[3,5-bis-(4-pivaloyloxybenzoyloxy)-fenyl]-2-t-butylaminoætanol.

Bundfaldet opløstes i 10 ml i-propanol plus 5 ml i-propanol mættet med hydrogenklorid. Opløsningen filtreredes hvorefter der tilsattes 30 ml petroleumsæter (kogepunktsområde 40-60°C). Den resulterende opløsning henstod ved omgivelsernes temperatur i 1 time, hvorefter den afkøledes på et isbad i 1/2 time og filtreredes.

Udbytte 3,0 g (45%) af den ønskede, i overskriften angivne forbindelse i form af hydrokloridet deraf. NMR (CDCl_3 , TMS), δ ppm: 1,4 (s,18H); 1,5 (s,9H); 3,2 (m,2H); 5,6 (m,1H); 7,7 (m,11H).

Farmakologiske forsøg

A. Varighed af serumkoncentrationer af terbutalin efter indgift af forbindelser med formlen I til uanæsteserede hunde

Metode

5 5 Hanhunde (beagle, 13-18 kg) anvendtes gentagne gange i forsøget. Hver hund blev højst brugt en gang om ugen. Føde tilbageholdtes fra dyrene natten før forsøget (vand ad libitum). Testforbindelsen blev opløst eller suspenderet i 8 ml destilleret vand og indgivet i den bageste del af mun-

10 den ved hjælp af en sprøjte og et kort rør. Denne orale tilførsel efterfulgtes af en skylning med 8 ml vand.

 Blodet opsamledes fra forbenenes cephalvener ved anvendelse af evakuerende rør. Der tilsattes esteraseinhibitoren diisopropylfluorfosfat (DFP), prøverne centrifugeredes

15 ved +5°C og mængden af terbutalin i plasmaet bestemtes ved en massefragmentografisk analysemetode. Serumindholdet af terbutalin angiver graden af bronkospasmolytisk effekt af testforbindelserne, men svarer ikke for den interne (intrinsic) bronkospasmolytiske effekt, der udvises af testforbindelserne.

20 De mængder teststof der skal indgives, blev valgt på en sådan måde at koncentrationen af terbutalin ved indgift som sådant svarer til de serumkoncentrationer der opnås og har vist sig effektive hos patienter ved klinisk anvendelse, dvs. en koncentration af terbutalin på mindst 2 ng/ml serum

25 i 6-8 timer. Doseringerne af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede testforbindelser valgtes på en sådan måde at de opnåede serumkoncentrationer af terbutalin ville svare tilnærmelsesvis til de serumkoncentrationer der opnås efter indgift af terbutalin som sådant.

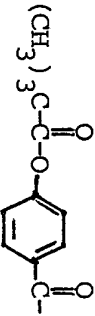
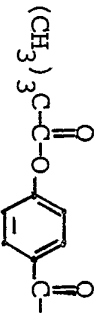
30

Resultater

 Forsøgsresultaterne fremgår af nedenstående tabel 1, hvor tidsforløbene af serumkoncentrationer af terbutalin i forsøgsdyrene er anført. Hvert sæt serumkoncentrationer er

35 resultatet af forsøg med én hund. Det indrammede tidsinterval repræsenterer det interval hvori der opnås en klinisk effektiv serumkoncentration af terbutalin. Det indrammede tidsinterval repræsenterer således den klinisk nyttige varighed af testforbindelsens virkning.

Tabel 1
Serumkoncentrationer i ng/ml terbutalin efter oral indgift af terbutalin og forskellige terbutalinestere til hunde; forbindelsen med formlen I, $R = C(CH_3)_3$.

Forbin- delse nr.	Testforbindelse R^1	R^2	Indgivet mængde testfor- bindelse mg/kg	Serumkoncentration af terbutalin (ng/ml) efter antal timer									
				1	2	3	4	6	8	12	16	24	
	H	H	0,1	5,7	13,7	9,2	6,1	3,4	2,2	1,1	0,8	0,35	
	H	H } (terbutalin, reference)	0,03	4,8	2,9	2,4	2,2	1,9	(ikke målt)				
I			0,6	0,2	1,0	3,0	5,8	6,3	4,9	3,1	1,9	0,8	

Det ses af tabel 1 at den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede testforbindelse giver en serumkoncentration på 2 ng/ml eller derover i ca. 16 timer. Referencestoffet terbutalin giver en tilsvarende serumkoncentration i ca. 8 timer, hvilket er den varighed som normalt opnås ved klinisk anvendelse af terbutalin. Serumkoncentrationen af terbutalin angiver graden af testforbindelsens bronkospasmolytiske effekt, men svarer ikke for den intrinsic bronkospasmolytiske effekt af testforbindelserne.

B. Varighed af bronkospasmolytisk aktivitet efter lokal indgift via aerosol

Metode

Marsvin af stammen Dunkin-Hartley af begge køn og med en vægt på 500-900 g anæsteseredes ved intraperitoneal injektion og intravenøs infusion af pentobarbital. Dyrene fik kunstigt åndedræt med en Braun konstant rumfangs-respirationspumpe der giver 70 slag pr. minut og et slagvolumen på 0,75 ml/100 g legemsvægt. Det intratrakeale tryk (indblæsningsstrykket) målttes ved hjælp af en T-forbindelse på trakealkanylen, forbundet med en Statham tryktransducer P23BC. En forøgelse af det intratrakeale tryk, der tyder på bronkokonstriktion blev fremkaldt ved intravenøs injektion (vena jugularis) af histamin. Konstriktionsmidlet blev injiceret hver 10. minut ved hjælp af en stopurskontrolleret perfusor i en dosis som giver ca. 80% af den maximale kontraktile reaktion ($1-2 \times 10^{-8}$ mol/kg). De til afprøvning værende bronkospasmolytiske midler opløstes i destilleret vand indeholdende 3% glycerol og forstøvedes ved hjælp af en "Bird Inline Nebulizer" (lufttryk 0,2 MPa; smådråbespektrum omkring 1µm. Den dannede aerosol førtes gennem respiratoren og trakealkanylen. Inhalation af forbindelsen foregik i perioder på 30 minutter. Den resulterende bronkodilatoriske virkning beregnedes ud fra den procentvise nedsættelse af den histaminfremkaldte stigning i insufflationstrykket (indblæsningsstrykket). Man målte koncentrationen af testforbindelsen i det opløste præparat som i forstøvet tilstand fremkaldte 50% inhibering af det forøgede trakealtryk (ED_{50}). Varigheden af den bronkospasmo-

lytiske effekt målt ved ED_{50} dosis-niveauet ved den tid efter inhalationen, det tog for forsøgsdyret at genvinde 80% af den oprindelige bronkokontraktile værdi. Der anvendtes 26 marsvin i forsøget.

5

Resultater

Forsøgsresultaterne fremgår af nedenstående tabel 2.

10

15

20

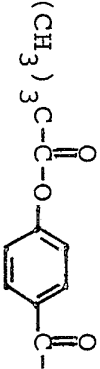
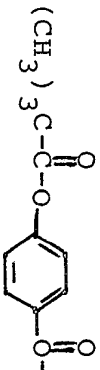
25

30

35

Tabel 2

Varighed af bronkospasmolytisk aktivitet efter lokal indgift via aerosol. Forbindelsen med formelen I, R = -C(CH₃)₃.

Forbin- delse nr.	Testforbindelse R ¹	R ²	Koncentration af testforbindelse som giver 50% inhi- bering af forøget trakealtryk ED ₅₀ , mol/l	Varighed af bronko- spasmolytisk effekt ved ED ₅₀ koncen- tration (relative vær- dier, terbutalin = 1)
	H	H (terbutalin reference)	2,6 x 10 ⁻⁴	1
I			4,5 x 10 ⁻⁴	3

Det ses af tabel 2 at varigheden af den bronkospasmo-
lytiske effekt af forbindelse I, fremstillet ifølge opfindel-
sen, ved lokal administration via aerosol ved ED₅₀-dosisni-
veau er ca. tre gange længere end varigheden af virkningen
5 af referencestoffet terbutalin. Det ses også at ED₅₀ for for-
bindelse I, fremstillet ifølge opfindelsen, var højere end
ED₅₀ for terbutalin, eller $4,5 \times 10^{-4}$ mol/liter mod $2,6 \times$
10⁻⁴ mol/liter.

Det bemærkedes også at forbindelse I gav en indsæt-
10 ning af virkning, der er sammenlignelig med den der fremkal-
des af terbutalin.

Der konstateredes ingen signifikant virkning på det
kardiovaskulære system af de inhalerede stoffer i de anvend-
te koncentrationer.

15 C. Bronkodilaterende virkning af de ved fremgangsmåden iføl-
ge opfindelsen fremstillede forbindelser som sådanne

C1. Forsøg in vitro på isolerede marsvineluftrør

Metode

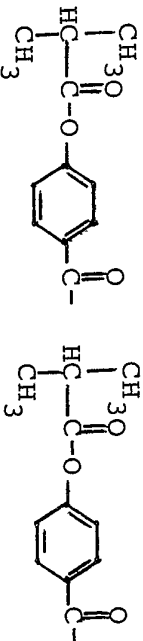
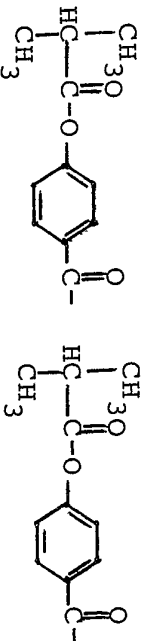
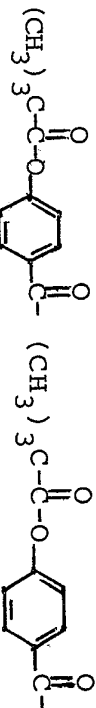
20 Luftrør blev dissekeret ud fra marsvin, spiral-opskå-
ret og overført til et 10 ml stort organbad indeholdende
Krebs' opløsning ved 37°C og luftet med karbogen. Trakeal-
strimlen kontraherede med pilocarpin (4×10^{-6} mol/l), hvil-
ket fremkaldte en spænding på ca. 1,5 g. Isometrisk aflæsning
25 blev foretaget ved hjælp af en transducer FT03 og en Grass
polygraf 7D. Før indgiften af testforbindelsen sattes estera-
seinhhibitoren eserin til badet i en koncentration på 1×10^{-6}
mol/l. Den koncentration af teststofferne, der frembringer
50% relaxation (EC₅₀) af det pilocarpinkontraherede luftrør,
30 blev opnoteret såvel som den potentierende eller inhiberende
indflydelse af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen frem-
stillede teststoffer på terbutalinets relaxerende virkning.
I sidstnævnte forsøg blev organpræparatet forbehandlet med
testforbindelserne i 5 minutter før reaktionen på terbutalin
35 blev opnoteret.

Resultater

Forsøgsresultaterne fremgår af nedenstående tabel 3.

Tabel 3

Bronkodilaterende virkning på isoleret trakealmuskel fra marsvin. Forbindelsen med formel I,
 $R = -C(CH_3)_3$.

Forbin- delse nr.	Testforbindelse	Koncentration af testforbindelse fremkaldende 50% relaxation af luftrøret (EC50), 10 ⁻⁷ mol/l			Antal for- søg	Potentierende eller inhibe- rende virk- ning af test- stoffet på den brunkodilate- rende virkning af terbutalin
		R ¹	R ²	H		
		H	H (terbutalin, reference)	2,1 ± 0,5	6	-
II				18 ± 6	5	ingen
I				18 ± 6	5	ingen

Det ses i tabel 3 at både teststofferne I og II frembringer en bronkodilaterende virkning på ca. $1,8 \times 10^{-6}$ mol/l, dvs. i et koncentrationsområde ca. 9 gange højere end den koncentration af referenceforbindelsen terbutalin, der i dette forsøg bevirker normal dilatation af trakea. Denne indre (intrinsic) effekt af teststofferne I og II blev ikke blokeret ved tilstedeværelse af det β -receptorblokerende middel propranolol i en koncentration på 3×10^{-6} mol/l. Den bronkodilaterende virkning af terbutalin blokeres på den anden side af propranolol.

Den indre bronkodilaterende virkning af testforbindelserne er en fordelagtig egenskab som gør dem særlig egnede til oral eller lokal indgift, fx i aerosolform. Denne egenskab gør også forbindelserne egnede til andre indgiftsformer, fx ved injektion.

Der blev ikke iagttaget nogen potentierende eller inhiberende aktivitet af teststofferne I og II på terbutalins bronkodilaterende virkning.

C2. Bronkospasmolytisk virkning af testforbindelserne efter oral indgift til marsvin-----

Metode

Hanmarsvin af stammen Dunkin-Hartley og med en vægt på 150-200 g brugtes ved dette forsøg. Dyrene fastede i ca. 15 timer (vand ad libitum) før indgift ved hjælp af et maverør af testforbindelsen eller blot bærestof (kontrollforsøg). For at fastslå en passende tidsperiode mellem indgift og udsættelse for histamin bestemtes den maximale plasmakoncentration af terbutalin, der frembringes ved hydrolyse af de givne forløbere for terbutalin. Således blev der (i den præeksperimentelle serie) opsamlet blodprøver fra marsvinene på forskellige tidspunkter efter indgift af testforbindelsen, og plasmakoncentrationen af terbutalin bestemtes ved en massefragmentografisk prøve. En top i plasma-terbutalinet konstateredes 50-60 minutter efter indgiften og dette tidspunkt valgtes som tidspunkt for starten af udsættelse for histamin.

Histamin-aerosolen udvikledes af Bird Inline Nebulizers fra en opløsning indeholdende 0,02% histamin-hydroklorid og

3% glycerol. Den beskyttende virkning bedømtes på basis af
forsinkelsen i fremkomst af tegn på anoxi hos de med forbin-
delserne behandlede dyr. Af kontroldyrene udviste mere end
90% åndedrætsbesvær inden for 3 minutter i den anvendte ae-
5 rosol. Marsvin behandlet med de omhandlede forbindelser og
uden nogen tegn på påvirkning af åndedrættet af histamin
i løbet af disse første tre minutter blev betragtede som be-
skyttede.

10 Resultater

Forsøgsresultaterne fremgår af nedenstående tabel 4.

15

20

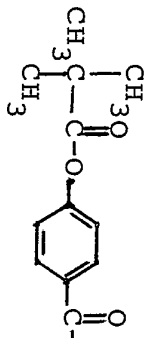
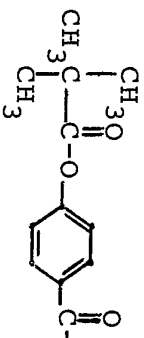
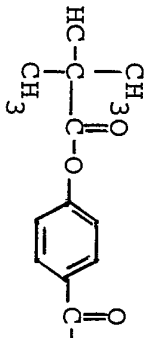
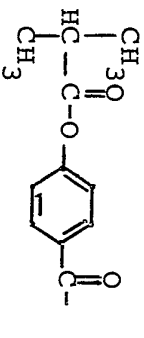
25

30

35

Tabel 4

Beskyttende virkning af teststofferne mod histamininduseret bronkospasmer hos vanæstese-rede marsvin. Forbindelsen med formlen I, R = $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

Forbin- delse nr.	Testforbindelse		Dosis som beskytter 50% af forsøgsdyrene i over 3 minutter (ED50)	
	R ¹	R ²	mg/kg	mmol/kg
	H	H (terbutalin, reference)	0,4	$1,5 \times 10^{-3}$
I			1,1	$1,6 \times 10^{-3}$
II			1,1	$1,6 \times 10^{-3}$

Det ses af tabel 4 at testforbindelserne I og II på molbasis var lige så effektive som terbutalin med hensyn til at beskytte forsøgsdyrene mod histamininducerede bronkospasmer. Dette skyldes den indre bronkospasmolytiske virkning af testforbindelserne.

D. Virkning af testforbindelserne på isolerede hjertepræparater

D1. Forsøg in vitro på isolerede marsvineforkamre

Metode

Hanmarsvin af stammen Dunkin-Hartley og en vægt på 400-500 g anvendtes til dette forsøg. Efter blødning og fjernelse af hjertet blev forkamrene dissekeret fri fra hjertekammerdelen og neddyppet i karbogenluftet Krebs' opløsning med en temperatur på 37°C. Frekvensen og styrken af det spontant slående præparat blev opnoteret ved hjælp af en Grass transducer FT03. I polygrafan (Grass 7D) passerende signaler fra den isometriske transducer en udløserfunktion fra drevforstærkeren til takografen til opnotering af hastigheden.

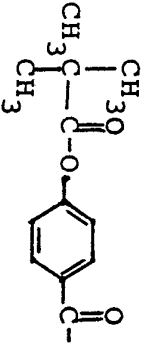
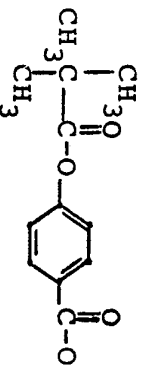
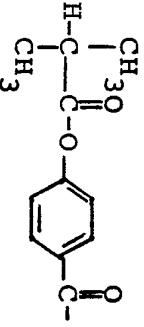
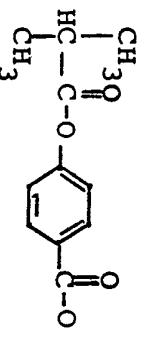
Esteraseinhibitoren eserin sættes i en koncentration på 1×10^{-6} mol/l til organbadet før de til afprøvning værende forbindelser sættes til badet. Den indre (intrinsic) aktivitet af testforbindelserne på hjertepræparatet, dvs. deres virkning på hjertefrekvensen (kronotrop virkning) og deres virkning på styrken af hjerteslagene (inotrop virkning) og deres mulige samspil med terbutalin blev undersøgt.

Resultater

Forsøgsresultaterne fremgår af nedenstående tabel 5.

Tabel 5.

Virkning af testforbindelserne på isolerede forkamre fra marsvinehjerter. Forbindelsen med formelen I, $R = -C(CH_3)_3$

Forbin- delse nr.	Testforbindelse R^1	R^2	Virkning på isolerede forkamre Inotrop virkning kromotrop virkning (relative værdier)	
H	H (terbutalin, reference)	1.0	1,0	
I			0	0
II			0	0

Det ses af tabel 5 at ingen af testforbindelserne I og II udviste nogen kronotrop eller inotrop virkning.

Den mulige potentierende eller inhiberende reaktion af testforbindelserne I og II på den kronotrope og inotrope virkning af terbutalin blev også undersøgt ved tilsætning af testforbindelserne I og II til organbadet i samme koncentration som terbutalin. Der blev ikke iagttaget nogen potentierende eller inhiberende virkning på den kronotrope og inotrope effekt af terbutalin for nogen af testforbindelserne I's og II's vedkommende.

D2. Forsøg in vivo på virkningen af testforbindelserne på hjerteraten hos hunde-----

Metode

Fem hanhunde (beagle, 13-18 kg) brugtes flere gange ved denne undersøgelse. Hver af hundene brugtes højst en gang om ugen. Dyrene blev unddraget føde natten før forsøget (vand ad libitum). Testforbindelsen opløstes eller suspenderedes i 8 ml destilleret vand og blev indgivet i den bageste del af munden ved hjælp af en sprøjte og et kort rør. Denne orale indgift blev efterfulgt af skylning med 8 ml vand.

Blodet opsamledes fra cephalvenerne i forbene ved hjælp af evakuerede rør. Der tilsattes esteråseinhibitoren diisopropylfluorfosfat (DFP), prøverne centrifugeredes ved +5°C og mængden af terbutalin i plasma bestemtes ved en massefragmentografisk analysemetode. Serumkoncentrationen af terbutalin angiver graden af bronkospasmolytisk virkning af testforbindelserne, forudsat at terbutalin er eneansvarlig for den bronkospasmolytiske effekt. Denne metode måler imidlertid ikke testforbindelsernes indre (intrinsic) aktivitet.

De indgivne mængder testforbindelse blev valgt på en sådan måde at koncentrationen af terbutalin ved indgift som sådan svarer til de serumkoncentrationer der opnås og viser sig effektive hos patienter ved klinisk anvendelse, dvs. en koncentration af terbutalin på mindst 2 ng/ml serum i 6-8 timer. Doser af teststoffer fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen blev valgt på en sådan måde at de opnåede serumkoncentrationer af terbutalin vil svare tilnærmelsesvis

til de serumkoncentrationer der opnås efter indgift af terbutalin som sådant.

Hjerteraten bestemtes med et stetoskop (gennemsnittet af tre bestemmelser inden for en periode på 5 minutter) før indgiften af testforbindelsen og før hver blodudtagning.

Resultater

Den relative virkning af testforbindelserne på forsøgsdyrenes hjerterate blev belyst ved at man i et diagram opstillede forøgelsen i hjerteraten, målt ved en vis serumkoncentration af terbutalin, mod logaritmen til denne terbutalinkoncentration i serum. Der anvendtes kun værdier før og op til den maximale forøgelse i hjerteraten. Ved denne metode frembringes der en graf som består af en i hovedsagen ret linie. Når der optegnes en sådan linie for hver testforbindelse, kan det af liniens hældning ses hvorledes hjerteraten er korreleret til testforbindelsens serumkoncentration.

Ved dette forsøg blev hældningen af linien og korrelationskoefficienten undersøgt for referencestoffet terbutalin og for testforbindelsen I. Resultaterne fremgår af tabel 6.

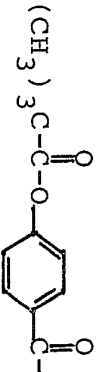
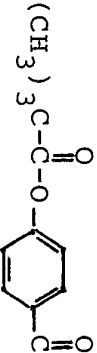
25

30

35

Tabel 6

Indflydelsen af testforbindelser på hjerteraten hos hunde. Forbindelsen med formlen I,
 $R = -C(CH_3)_3$.

Forbin- delse nr.	Testforbindelse	R ¹ R ²		Afprøvet dosisom- råde, mg/kg	Hældning af den lineære stigning i hjerterate mod logarit- men til den tilsvarende serumkon- centration	Korre- lati- ons- koef- fici- ent	Antal må- lin- ger
		H	H (reference)				
I				0,3-2,7	0,53	0,9764	6

Det ses af tabel 6 at testforbindelsen I frembringer en forholdsvis langt lavere stigning i hjerteraten end referenceforbindelsen terbutalin.

5

Kommentarer til forsøgsresultaterne af de farmakologiske forsøg

10 Det vil for det første bemærkes at de ved fremgangs-
måden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser hydroly-
seres i serum og legemsvæsker og herved frembringer forbin-
delsen terbutalin, der derpå udøver sin bronkodilaterende
15 lysende ud fra de anførte farmakologiske forsøg, hvor serum-
koncentrationer etc. af terbutalin konsekvent er målt.

Det fremgår af forsøg A at forbindelsen I giver en
klinisk værdifuld serumkoncentration af terbutalin (2 ng/ml
serum eller derover) i en tidsperiode der er mindst dobbelt
20 så lang som den periode i hvilken referencestoffer terbutalin
giver en tilsvarende serumkoncentration (16 timer mod 8 ti-
mer).

Forsøg B viser at forbindelse I ved lokal indgift som
aerosol ved ED50 doser giver en varighed af virkningen som
25 er tre gange længere end varigheden af terbutalins virkning.

I forsøg C1 (bronkodilaterende virkning in vitro på
isoleret marsvineluftrør) påvises det at forsøgsforbindelser-
ne I og II udøver en vis indre (intrinsic) bronkodilaterende
virkning. I modsætning til hvad tilfældet er med terbutalin
30 inhiberes denne bronkodilaterende virkning ikke af det β -
receptorblokerende middel propranolol. Den indre bronkodi-
laterende virkning af de ved fremgangsmåden ifølge opfindel-
sen fremstillede forbindelser er en yderligere frodelagtig
egenskab som giver disse forbindelser særlig interesse til
35 lokal indgift i lungerne, fx i aerosolform, eller til oral
indgift. Den indre virkning gør forbindelserne egnede også
til andre indgiftsformer såsom indgift ved injektion.

Forsøg C2 viser den bronkospasmolytiske virkning af

testforbindelserne I og II ved forsøg in vivo med marsvin. Den bronkospasmolytiske virkning af testforbindelserne ved oral indgift er på molær basis omtrent den samme som virkningen af referenceforbindelsen terbutalin. Dette viser
5 at testforbindelsernes indre aktivitet er af praktisk værdi.

I forsøg D1 vises det ved forsøg in vitro at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede testforbindelser som sådanne ikke har nogen inotrop eller kronotrop virkning på præparater af isolerede marsvinehjerter. Estera-
10 seinhhibitoren tilsættes for at sikre at det er den indre virkning af testforbindelserne - som er estere - som måles og ikke virkningen af hydrolyseproduktet terbutalin.

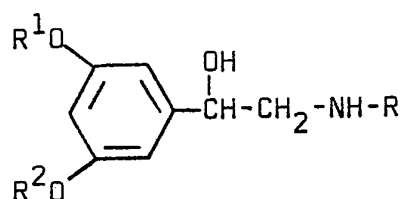
Forsøg D2 viser ved forsøg in vivo med hunde at den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede testforbindelse I har betydeligt nedsat stimulerende virkning på
15 hjerteraten i sammenligning med den hjerteratestimulerende virkning af terbutalin.

I konklusion kan det siges at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er bronkospasmolytiske midler med overordentlig lang virkningsvarighed
20 og en hurtigt indsættende virkning ved lokal indgift som aerosol. Desforuden udviser de nedsatte hjertevirkninger i sammenligning med den kendte forbudelse terbutalin. De udviser også indre bronkospasmolytisk virkning.

Virkningens lange varighed, målt som den tidsperiode
25 i hvilken serumkoncentrationen af hydrolyseproduktet terbutalin er mindst 2 ng/ml eller derover, betyder at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser gør det muligt at nedsætte det antal gange per døgn, hvor
30 astmapatienter må tage deres medicin. Specielt vil en varighed af den terapeutiske aktivitet på ca. 16 timer gøre det muligt at beskytte patienterne effektivt og med mindre bivirkninger under normale søvnperioder med en enkelt dosis af det virksomme stof.

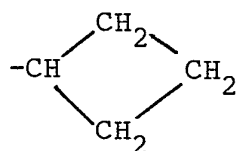
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af terbutalin-derivater med den almene formel

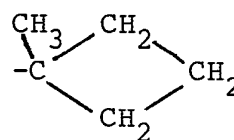


I

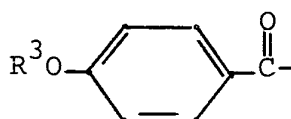
eller terapeutisk acceptable salte deraf, i hvilken formel R betegner gruppen $\text{---C}(\text{CH}_3)_3$,



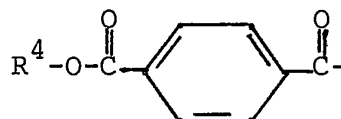
eller



R^1 er et hydrogenatom eller gruppen R^2 og R^2 er gruppen

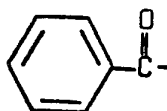


eller



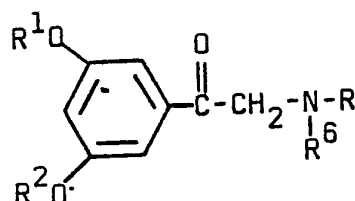
i hvilke grupper R^3 betegner (i) hydrogen, (ii) $\text{R}^5\text{---C}(=\text{O})\text{---}$, hvor R^5 er en lige eller forgrenet C_{1-4} alkylgruppe eller

(iii)



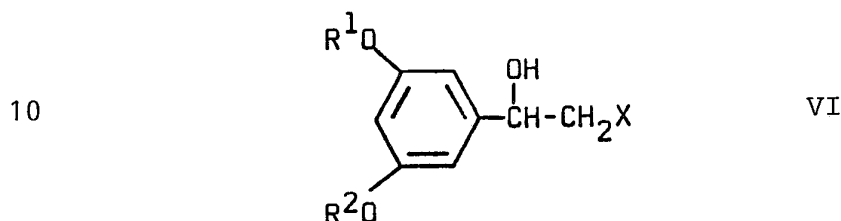
og R^4 er et hydrogenatom eller en C_{1-3} alkylgruppe, k e n d e t e g n e t ved at man

a) reducerer en forbindelse med den almene formel

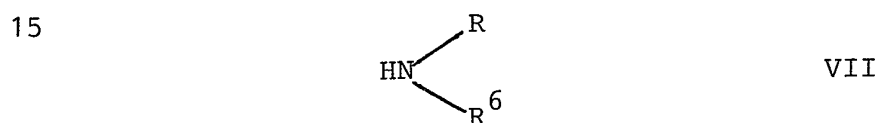


V

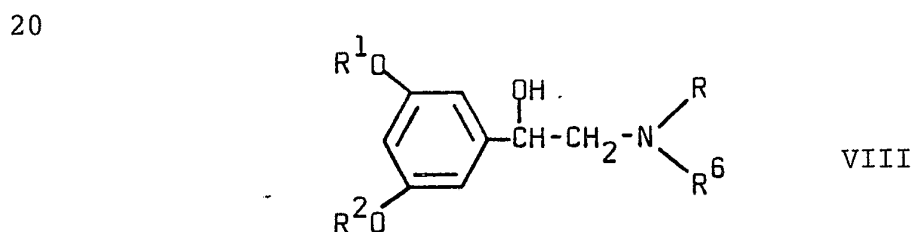
- hvor R , R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, idet man, såfremt R^1 eller R^2 er hydrogen om ønsket inden reduktionen beskytter vedkommende hydroxygruppe med en hydroxybeskyttende gruppe, og hvor R^6 er et hydrogenatom eller
- 5 N-beskyttende gruppe, hvorpå man om nødvendigt udskifter den eller de beskyttende grupper med hydrogen, eller
- b) omsætter en forbindelse med den almene formel



med en forbindelse med den almene formel



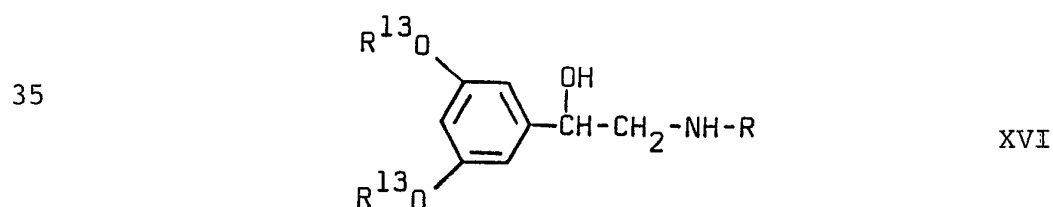
til dannelse af en forbindelse med den almene formel



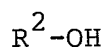
25 hvorpå man om nødvendigt udskifter beskyttende grupper med hydrogen, i hvilke formler R , R^1 , R^2 og R^6 har de ovenfor angivne betydninger og X betegner halogen eller en funktionelt ækvivalent gruppe med evne til at reagere med aminen,

30 eller sammen med den atanoliske hydroxygruppe danner en epoxybro, eller

c) omsætter en forbindelse med den almene formel



med en forbindelse med den almene formel



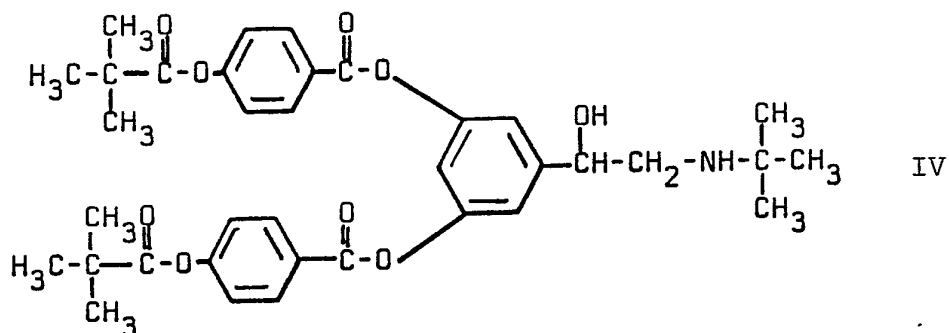
XVII

hvor i karboxylgruppen er aktiveret, i hvilke formler R og
 5 R^2 har de ovenfor angivne betydninger og hvor R^{13} er H,
 R^2 eller en hydroxybeskyttende gruppe dog således at i
 det mindste én gruppe R^{13} er hydrogen,

hvorpå den således vundne forbindelse med den almene formel
 I om ønsket opsplittes i sine optiske antipoder og/eller om-
 10 dannes til et terapeutisk acceptabelt salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
 ved at den bruges til fremstilling af en forbindelse med
 formelen

15



20

eller et terapeutisk acceptabelt salt deraf.

25

30

35