



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 138062

(51) Int. Cl.² C 07 C 93/06

(21) Patentsøknad nr. 740670

(22) Inngitt 27.02.74

(23) Løpedag 27.02.74

(41) Alment tilgjengelig fra 29.08.74

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 13.03.78

(30) Prioritet begjært 28.02.73, 26.01.74, Forbundsrepublikken Tyskland,
nr. P 23 09 887, P 24 03 809

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye
1-aryloksy-2-hydroksy-3-alkyñylaminopropanforbindel-
ser.

(71)(73) Søker/Patenthaver C.H. BOEHRINGER SOHN,
D-6507 Ingelheim/Rhein,
Forbundsrepublikken Tyskland.

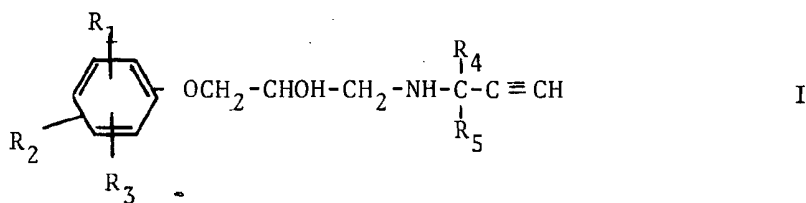
(72) Oppfinner HERBERT KÖPPE,
WERNER KUMMER,
HELMUT STÄHLE,
GOJKO MUACEVIC,
Ingelheim/Rhein,
Forbundsrepublikken Tyskland.

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

(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 115028 (12q-32/01), 131984
(C 07 C 93/06), 132835 (C 07 C 93/06)

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av nye substituerte racemiske eller optisk aktive 1-aryloksy-2-hydroksy-3-alkynylaminopropanforbindelser og syreaddisjonssalter derav, som anvendes som virksomme stoffer i legemidler.

De nye forbindelsene tilsvarer den generelle formel



hvor

R_1 betyr et hydrogen- eller halogenatom, en nitrogruppe, en alkylgruppe med 1 til 5 C-atomer, en alkoksygruppe med 1 til 4 C-atomer, en alkenyl- eller alkynylgruppe med 2 til 5 C-atomer, en lavere dialkylaminogruppe, en rest med delformelen $-(CH_2)_x-CN$, $-(CH_2)_x-NH_2$ eller $-(CH_2)_x-OH$, hvor x er 0 eller et helt tall fra 1 til 3, $-COOH$, $-COOR_6$, hvor R_6 betyr en alkylrest med 1 til 4 C-atomer, en alkenyloksy- eller alkynyloksyrest med 3 til 6 C-atomer, en lavere alifatisk acyl- eller acylamino-rest, gruppen $-Q-CO-NHR_7R_8$, hvor Q betyr en enkeltbinding, et oksygenatom, en $NH-$, en CH_2- eller en CH_2-NH -gruppe, og R_7 og R_8 betyr hydrogen eller lavere alkyl, eller en fenylrest;

R_2 betyr et hydrogen- eller halogenatom, en alkyl- eller alkoksygruppe med 1-4 C-atomer, en acyl- eller alkenylgruppe med 2-4 C-atomer, en cyano-, amino- eller nitrogruppe eller sammen med R_1 en 3,4-metylendioksygruppe,

R_3 betyr et hydrogen- eller halogenatom, en alkyl- eller alkoksygruppe med 1-4 C-atomer eller sammen med R_2 grupperingen $-CH=CH-CH=CH-$ eller $-(CH_2)_n-$ ($n =$ helt tall fra 3-5) med binding av de frie valenser i o -stilling til hverandre,

R_4 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest med 1 til 3 C-atomer, og

R_5 betyr en alkylrest med 1 til 3 C-atomer eller sammen med R_4 gruppen $-(CH_2)_p-$, hvor p betyr et av de hele tall 4 til 6. Når R_1 betyr en lavere alifatisk acylrest, så kommer som denne eksempelvis på tale en acetyl-, propionyl- eller butyrylrest resp. isobutyrylrest. Som aralifatisk acylrest kan R_1 eksempelvis bety en fenacetylrest, som eventuelt er substituert ved fenyl med ett eller flere halogenatomer eller en eller flere alkylgrupper, nitro-, cyano- eller karboksylgrupper. I betydningen aromatisk acyl kan R_1 eksempelvis bety en benzoylrest som eventuelt er substituert en eller flere ganger med halogen, lavere alkyl,

nitro, cyano eller karboksyl.

Betyr R_1 en acyloksy- eller acylaminorest, så kan acylresten deri bety de i det foranstående avsnitt enkeltvis oppførte acylgrupper.

Norsk patent 115.028 angår naftoksy-propanolaminer hvor naftylringen er substituert med én eller flere hydroksy- eller alkoksygrupper. Selv om aryloksypropanolresten i patentet i helt spesielle tilfeller kan være lik den tilsvarende rest i forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, er imidlertid amino-gruppen helt forskjellig i forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen. I de nye forbindelser er det tale om alkynylaminer, altså forbindelser med en helt spesiell aminogruppe, som også oppfinnelsen er basert på. Som det spesielt vil fremgå av forsøksrapport II, er denne gruppering langt bedre enn grupperingen $-NH-(CH_2)_n-OH$ som er angitt i det norske patent, og bare innføringen av denne gruppe i henhold til oppfinnelsen fører til en betydelig forbedring av virkningen.

Innføring av denne helt uvanlige gruppe er imidlertid ikke nærliggende på grunnlag av patentet, og det nevnes i patentet bare de substituenten som det er mest vanlig å finne omtalt i β -blokker-litteraturen, nemlig hydrogen, alkyl, cykloalkyl og hydroksyalkyl.

I norsk patent 131.984 beskrives fenoksypropanolaminer hvor likeledes gruppen NHR_1 er forskjellig fra den tilsvarende gruppe i de nye forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen. Det ovenfor angitte gjelder derfor også for dette patent. Det er i dette patent tale om de aller vanligste aminogrupeer i β -blokkere, nemlig isopropyl og tert.-butyl.

Virkningen av et representativt utvalg av forbindelsene ifølge patent 131.984 er angitt i forsøksrapport I, som kan sammenlignes med virkningene angitt i forsøksrapport II for forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen.

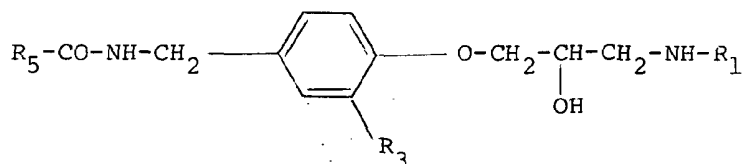
Norsk patent 132.835 angår fenoksypropanolaminer (β -blokkere) med det karakteristiske fellestrekk at aminogruppen er substituert med hydroksyalkyl. Heller ikke på grunnlag av dette patent blir alkynylaminostrukturen ifølge de nye forbindelser, nærliggende.

At de overlegne egenskaper for de nye forbindelser beror nøyaktig på denne struktur fremgår av forsøksrapport II, hvor det er sammenlignet ellers helt like forbindelser fra patent 132.835 og forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen.

Første, tredje og fjerde forbindelse fremstilt ifølge oppfinnelsen i forsøksrapport II, er særliq foretrukne.

Forsøksrapport I

(Norsk patent 131.984)

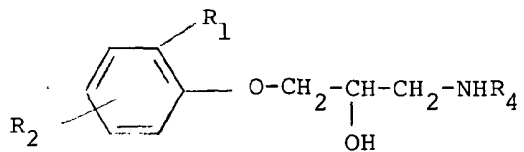


R ₅	R ₃	R ₁	Isoproterenol- antagonisme ^x
CH ₃	H	iso-C ₃ H ₇	3,7 x DCI
CH ₃	H	tert.-C ₄ H ₉	2,1 x DCI
CH ₃	H	sek.-C ₄ H ₉	3,2 x DCI

^x DCI = 3,4-diklorisoproterenol (som er en standard-forbindelse hvis virkning er satt lik 1)

Forsøksrapport II

(norsk patent 132.835)



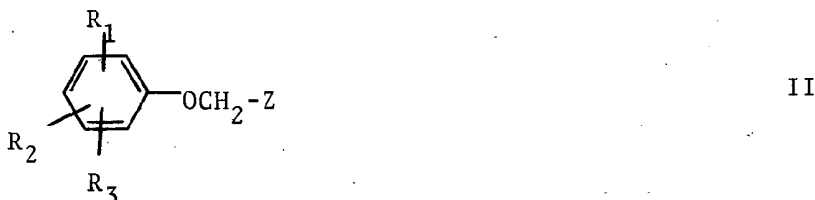
A. Oppfinnelsen

B. Teknikkens stand

R ₄	Isoproterenol- antagonisme	R ₁	R ₂	Isoproterenol- antagonisme	R ₄
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	170 x DCI	2-CN	H	19 x DCI	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
"	25 x DCI	2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	5 x DCI	"
"	78 x DCI	2-C≡CH	H	22 x DCI	"
"	107 x DCI	2-Br	H	4 x DCI	"
"	62 x DCI	2-iso-C ₃ H ₇	H	22 x DCI	"
"	31 x DCI	2-Cl	H	17 x DCI	"

De nye forbindelsene fremstilles på følgende måte:

- a) Ved å omsette en forbindelse med den generelle formel II



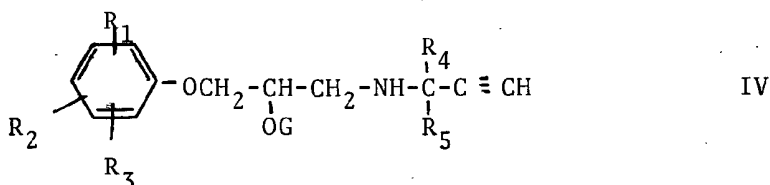
hvor R_1 til R_3 er som definert i formel I, og Z betyr gruppen $\begin{matrix} \text{-CH-CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{matrix}$ eller $\text{-CHOH-CH}_2\text{-Hal}$ (Hal = halogen), med et amin med

den generelle formel



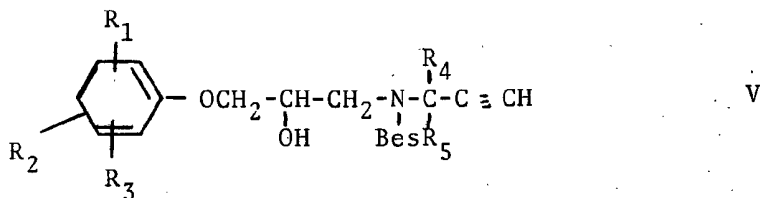
hvor R_4 og R_5 har de i formel I angitte betydninger.

- b) Ved å avspalte en lett fjernbar beskyttelsesgruppe fra forbindelser med den generelle formel IV



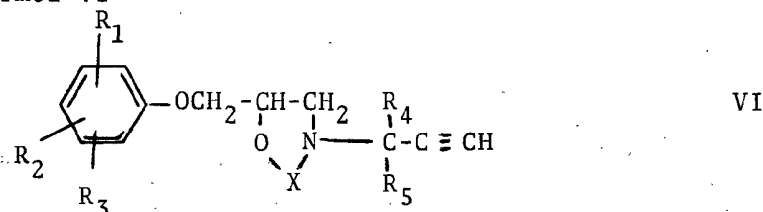
hvor R_1 til R_5 er som definert i formel I, og G betyr en hydrolytisk lett avspaltbar gruppe, eksempelvis en acyl- eller en acetalgruppe.

- c) Ved å avspalte en beskyttelsesgruppe fra en forbindelse med den generelle formel V



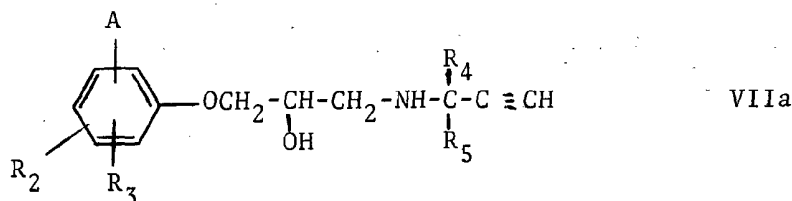
hvor R_1 til R_5 er som definert i formel I, og Bes betyr en lett avspaltbar beskyttelsesgruppe, eksempelvis en acylrest eller en karbobenzoksyrest.

- d) Ved å hydrolysere et oksazolidin-derivat med den generelle formel VI

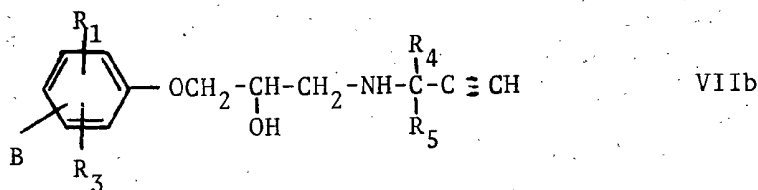


hvor R_1 til R_5 er som definert i formel I, og X betyr en $-CO-$, $-CH_2-$ eller $-CH-$ lavere-alkyl-gruppe, eksempelvis med natron- eller kalilut i vann eller i en alkohol-vann-blanding.

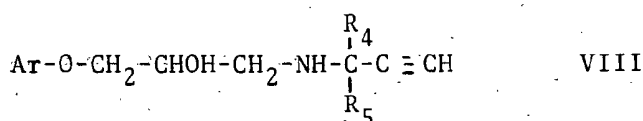
Det foreligger ytterligere fremgangsmåtemuligheter til fremstilling av forbindelser med formel I ved at ved forbindelser som allerede bærer 3-alkynylaminopropanol-2-kjeden, men ved hvilke imidlertid en av substituentene R_1 , R_2 eller R_3 enda ikke er til stede i fenykjernen men betyr en til vedkommende rest overførbar gruppe, kan denne gruppe etter vanlige metoder bli overført til resten R_1 resp. R_2 resp. R_3 . Således kan man for eksempel overføre e) forbindelser med formelen VIIa



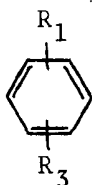
hvor R_2 til R_5 er som definert i formel I, og A betyr en $-CONH_2-$, $-COOR_6-$ (hvor R_6 er som definert i formel I), en alkoksy-, O-acyl- eller NO_2 -gruppe, eller forbindelser med den generelle formel VIIB



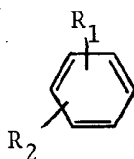
hvor R_1 og R_3 til R_5 er som definert i formel I, og B betyr en $-\text{CONH}_2-$ eller NO_2- gruppe, til forbindelser med formel I, idet man anvender den nødvendige aktuelle metode (vannavspalting, reduksjon, forsåpning, eterspaltung, alkylering). Egnert til fremstilling av slike forbindelser med den generelle formel I ved hvilke R_2 eller R_3 betyr et halogenatom, er videre f) innføring av et halogenatom i forbindelser med den generelle formel VIII



hvor R_4 og R_5 er som definert i formel I, og Ar betyr en rest med delformelen

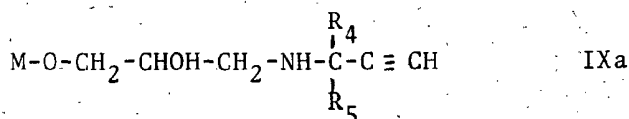


eller

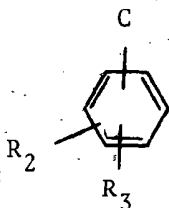


(hvor R_1 , R_2 og R_3 har de ovenfor angitte betydninger), eksempelvis med en blanding av halogenhydrogensusyre/hydrogenperoksyd ved forhøyet temperatur. Egnert til fremstilling av slike forbindelser med den generelle formel I hvor R_1 og R_2 betyr en CN-gruppe, er videre

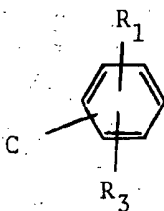
g) innføring av en CN-gruppe i forbindelser med den generelle formel IXa



hvor R_4 og R_5 er som definert i formel I, og M betyr en rest med delformelen

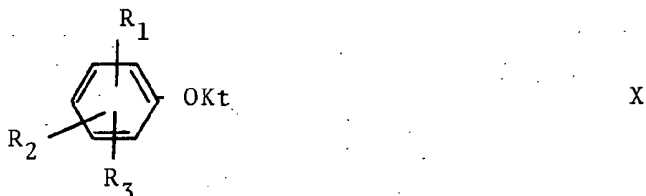


eller



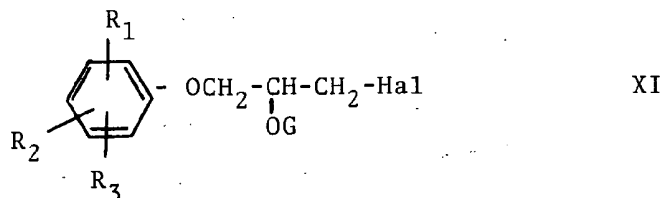
(hvor R_1 , R_2 og R_3 er som definert i formel I; og C betyr en aminogruppe eller halogen). Dette kan dersom C betyr en aminogruppe, skje ved diazotering og koking i nærvær av cyanider så som KCN, og dersom C betyr halogen, ved omsetning med Cu(I)CN i et høytkokende oppløsningsmiddel.

De for gjennomføring av fremgangsmåtene a) til g) nødvendige utgangsmaterialer er til dels allerede kjent og tildels kan de erholdes etter vanlige fremgangsmåter. Således kan epoksydene med formel II lett fremstilles ved omsetning med et tilsvarende fenol resp. fenolat med formelen



hvor R_1 til R_3 har den ovenfor angitte betydning, og Kt betyr hydrogen eller en kation (eksempelvis en alkalimetallkation). Epoksydene kan på sin side bli anvendt til fremstilling av ytterligere utgangsmaterialer, for eksempel kan halogenhydrinene med formel II fremstilles ved omsetning av epoksydet med den tilsvarende halogenhydrogensyre.

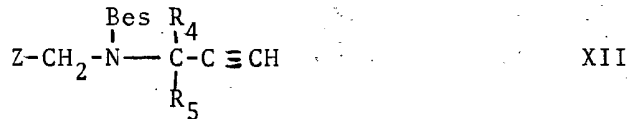
Aminer med formel III er kjente og fremstilles i flere handelsprodukter. Forbindelser med formel IV kan fremstilles således at man omsetter et halogenhydrin med formel II med en forbindelse som danner en beskyttelsesgruppe G (så som kanskje en vinyl eter eller dihydropyran), og i tilslutning til dette omsetter den erholdte forbindelse med formelen



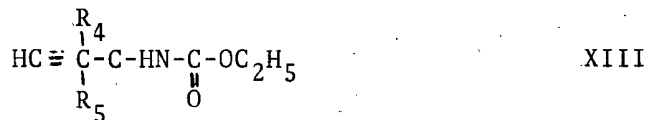
med en forbindelse med den generelle formel III.

De tertiære aminer med formelen V erholdes på den måten at man omsetter en forbindelse med den generelle formel X med en forbindelse med den generelle formel

138062



hvor R_4 , R_5 og Bes har de ovenfor angitte betydninger. Oksazolidinonene med formelen VII (dvs. forbindelser hvor $X = \text{CO}$) kan eksempelvis fremstilles ved å gå ut fra epoksyder med formelen II, i det man omsetter disse med en (fremstillbar fra klormaur-syreetyleter og en amin med formelen II) uretan med formelen



hvor R_4 og R_5 har de ovenfor angitte betydninger.

Forbindelsene med formlene VIIa, VIIb, VIII, IXa og IXb inneholder allerede det ferdige 1-fenoksy-2-hydroksey-3-alkynylaminopropan-skjelett, og kan derfor fremstilles analogt med den ovenfor beskrevne fremgangsmåte a) ved å gå ut fra det tilsvarende fenol, over det (ved omsetning med epiklorhydrin derav fremstillbare) tilsvarende 1-fenoksey-2,3-apoksypropan ved omsetning med et alkynylamin med formelen III.

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen er i besittelse av et asymmetrisk C-atom ved CHOH-gruppen og forekommer derfor som racemat og også i form av de optiske antipoder. De sistnevnte kan foruten ved racematatskillelse med vanlige hjelpesyreer så som dibenzoyl- (resp. di-p-toluy1-)D-vinsyre eller D-3-bromkamfer-8-sulfonsyre, også erholdes ved å gå ut fra optisk aktive utgangsmaterialer.

1-fenoksey-2-hydroksey-3-alkynylaminopropan-forbindelsene med den generelle formel I i henhold til oppfinnelsen kan på vanlig måte overføres til deres fysiologisk forlikelige syreaddisjonsalter. Syreer som er egnet er for eksempel saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, metansulfonsyre, maleinsyre, eddiksyre, oksalsyre, melkesyre, vinsyre eller 8-klorteofyllin.

Forbindelsene med den generelle formel I, resp. fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter derav, har ved dyreforsøk på niseunger vist verdifulle terapeutiske, spesielt β -adrenolytiske egenskaper, og kan derfor eksempelvis anvendes i humanmedisin ved behandling eller forebygging av hjertesykdommer og til behandling av hjertearrhythmi, spesielt tachycardi. Også de blodtrykkssenkende egenskaper til forbindelsene er terapeutisk interessante. For-

bindelsene har overfor kjente β -reseptorblokkeringsmidler, for eksempel handelsproduktet 1(1-naftyloksi)-2-hydroksey-3-isopropylaminopropan (propranolol), den fordel at de har betraktelig mindre toksisitet og overlegen virkning.

Slike forbindelser med den generelle formel I hvor R_4 og R_5 nå og da betyr en metylgruppe (substituerte 1-fenoksey-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2-)-2-propanoler), har dessuten spesielt fremhevet seg som verdifulle.

Blandt de foretrukne betydninger for R_1 kan spesielt fremheves de umettede substituenten så som alkenyl (for eksempel allyl), alkynyl (for eksempel etynyl, propynyl), alkenyloksy (for eksempel allyloksy), alkynyloksy (for eksempel propargyloksy) eller cyan, spesielt når de står i 2-stilling til propanolamin-sidekjeden. R_2 kan i dette tilfelle fortrinnsvis bety hydrogen, videre også lavere alkyl (for eksempel metyl) - fortrinnsvis i 5-stilling til propanolamin-sidekjeden-, mens R_3 som regel betyr hydrogen. En ytterligere foretrukket undergruppe dannes av slike substanser med den generelle formel I hvor R_1 betyr en hydrokseyalkyl- spesielt en hydroksymetylrest, videre en amino- eller acylamino- spesielt en acetylaminorest, og hvor R_2 og R_3 i første tilfelle kan bety hydrogen og i andre tilfelle hydrogen eller også halogen resp. lavere alkyl. Viktige enkeltforbindelser er spesielt 1(2-cyano-fenoksey)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2-)-2-propanol og 1(2-etynyl-fenoksey)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2-)-2-propanol, 1(2-allyl-fenoksey)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2-)-2-propanol, videre 1(3,5-dibrom-4-aminofenoksey)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2-)-2-propanol, 1-(2-hydroksymetyl-fenoksey)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2-)-2-propanol, 1-(3-klor-fenoksey)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2-)-2-propanol og 1-(4-acetamidofenoksey)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2-)-2-propanol resp. deres fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter.

Enkeltdosisene av forbindelsene ligger på 1-300 mg, fortrinnsvis 5-100 mg (oral) resp. 1-20 mg (parenteral).

De følgende eksempler belyser oppfinnelsen.

Eksempel 1

1- α -naftoksy-3-(3-etylpentynyl-4-amino-3)-2-propanol · HCl

(etter fremgangsmåte a)

10 g (0,05 mol) 1- α -naftoksy-2,3-epoksypropan blir oppløst i 80 ml etanol, blir tilsatt 5,55 g (0,05 mol) 3-etylpentyn-4-amin-3 og blir oppvarmet til kokning i to timer under tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling blir oppløsningsmidlet avdestillert, resten blir oppløst i eter og surgjort med alkoholisk HCl. Den krystalliserende forbindelse blir isolert og omkrystallisert fra en blanding av acetonitril og etanol.

Utbytte: 9,5 g. S.p.: 195 - 196°C.

Eksempel 2

1-m-tolyloksy-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-propanol · HCl

(etter fremgangsmåte a)

8,2 g (0,05 mol) 1-m-tolyloksy-2,3-epoksypropan blir oppløst i 90 ml etanol og blir etter tilsetning av 6,25 g (0,075 mol) 2-metylbutyn-3-amin-2 oppvarmet i to timer under tilbakeløpskjøling. Etter avdestillering av oppløsningsmidlet blir resten omkrystallisert fra eddikester under tilsetning av petroleter. Den krystallinske base blir oppløst i acetonitril, blir tilsatt alkoholisk HCl og krystalliseringen blir igangsatt ved tilsetning av eter. Det blir beholdt 6,5 g med fargeløse krystaller som er kromatografisk rene. S.p.: 139 - 141°C.

Eksempel 3

1-(2-allylfenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol-oksalat

(etter fremgangsmåte a)

9,5 g (0,05 mol) 1-(2-allylfenoksy)-2,3-epoksypropan blir oppløst i 60 ml metanol, blir tilsatt 8,3 g (0,1 mol) 2-metylbutyn-3-amin-2 og blir oppvarmet til kokning i 3 timer under tilbakeløpskjøling. Etter avdestillering av oppløsningsmidlet blir den basiske rest oppløst i aceton og blir tilsatt en oppløsning av 6 g oksalsyre i aceton. Det krystallinske oksalat som skiller seg ut, blir enda en gang omkrystallisert fra aceton.

Utbytte: 4,7 g. S.P.: 114 - 146°C.

138062

12

Eksempel 4

1-(2-cyanofenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol · HCl
(etter fremgangsmåte a)

17,5 g (0,1 mol) 1-(2-cyanofenoksy)-2,3-epoksypropan blir oppløst i 130 ml etanol og blir etter tilsetning av 16,6 g (0,2 mol) 2-metylbutyn-3-amin-2 oppvarmet i to timer til kokning under tilbakeløpskjøling. Oppløsningsmidlet blir avdestillert og den gjenværende rest blir surgjort med HCl og utristet. Etter avsuging av uoppløselige bestanddeler blir filtratet gjort alkalisk med NaOH, basen som faller ut blir oppløst i kloroform og den organiske fase blir etter fraskilling tørket over Na_2SO_4 . Etter filtrering blir kloroformen avdestillert og resten blir omkrystallisert fra eddikester under tilsetning av petroleter. Basen blir oppløst i acetonitril og surgjort med alkoholisk HCl. Hydrokloridet krystalliserer ut fargeløst.

Utbytte: 13,9 g (ensartet substans ved tynnsjikt-kromatografi).
S.p.: 169 - 171°C.

Eksempel 5

1-(2-cyanofenoksy)-3-(1-etynylcykloheksylamino)-2-propanol · HCl
(etter fremgangsmåte a)

9 g (0,05 mol) 1-etynylcykloheksylamin blir sammen med 8,7 g (0,05 mol) 1-(2-cyanofenoksy)-2,3-epoksypropan oppløst i 100 ml etanol og blir oppvarmet til kokning under tilbakeløpskjøling i to timer. Etter avdestillering av oppløsningsmidlet blir resten løst i eddikester og utristet med fortynnet HCl. Den vandige fase blir gjort alkalisk med NaOH, og basen som faller ut blir ekstrahert med eddikester. Den organiske fase blirasket, tørket over MgSO_4 , filtrert og oppløsningsmidlet blir avdestillert. Den gjenværende rest blir omkrystallisert fra eddikester under tilsetning av ligroin. Den fargeløse krystallinske base blir oppløst i alkohol, det blir tilsatt alkoholisk HCl og hydrokloridet blir brakt til å krystallisere ved tildyping av eter. Etter fraskilling blir saltet enda en gang omkrystallisert fra etanol under tilsetning av eter.

Utbytte: 6,4 g. S.p.: 176 - 177°C.

I analogi med eksemplene 1 til 5 ble følgende forbindelser med formel I fremstilt etter fremgangsmåte a), dvs. ved omsetning av de tilsvarende substituerte 1-fenoksy-2,3-epoksypropanforbindelser

i samsvar med formel II med det tilsvarende amin i samsvar med formel III i etanol:

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	S.p. til HCl-saltene, dersom ikke annet er angitt
2-CN	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	170-171°
3-CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	143-145°
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	112-113°
2-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	128-129°
2,3-CH=CH-CH=CH-		H	CH ₃	CH ₃	159-161°
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	100-103°
3-CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₅ -		159-160°
2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	-(CH ₂) ₅ -		120-22°
2-Br	H	H	CH ₃	CH ₃	138-139°
4-CN	H	H	CH ₃	CH ₃	194-196°
4-NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	183-184°
4-CH ₂ OH	H	H	CH ₃	CH ₃	108-110°
					(Base)
2-OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	161-163°
4-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	127-129°
3,4-(CH ₂) ₃ -		H	CH ₃	CH ₃	139-140°
4-tert.C ₄ H ₉	H	H	CH ₃	CH ₃	146-147°
2-isoC ₃ H ₇	H	H	CH ₃	CH ₃	157-158°
2-C≡CH	H	H	CH ₃	CH ₃	165-167°
4-NH-CO-NHCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	107-109°
					(Base)
4-O-CO-N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	125-127°
4-NH-CO-NHC ₂ H ₅	2-CN	H	CH ₃	CH ₃	161-164°
					(Base)
4-NH-CO-NHCH ₃	2-CN	H	CH ₃	CH ₃	155-157°
					(Base)
4-NH-CO-NHiC ₃ H ₇	2-CN	H	CH ₃	CH ₃	127-130°
					(Base)
4-CH ₂ -CO-NH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	107-110°
					(Base)
3-(C ₂ H ₅)N-	H	H	CH ₃	CH ₃	134-137°
					(Dihydroklorid)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	S.p. til HCl-saltene, dersom ikke annet er angitt
4-COOH	H	H	CH ₃	CH ₃	159-162°
4-NH-COCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	137-138° (Base)
2-CH ₂ OH	H	H	CH ₃	CH ₃	150-152° (Oksalat)
2-C ₆ H ₁₁	H	H	CH ₃	CH ₃	150-152°
2-Cl	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	170-171°
3-Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	142-144°
2-CONH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	230-233°
2-CN	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	176-177°
3-Br	4-NH ₂	5-Br	CH ₃	CH ₃	183-185° (Dihydroklorid)
2-C≡C-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	164-166°
3,4-O-(CH ₂) ₂ -O-		H	CH ₃	CH ₃	175-176°
4-CO-C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	149-151°
4-OH	H	H	CH ₃	CH ₃	136-137,5° (Base)
2-C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	157-158°
2-Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	150-151°

Eksempel 6

1-(2-allyloksyfenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2-)-2-propanol · HCl
(etter fremgangsmåte b)

Til 6,42 g (0,025 mol) 1-(2-allyloksyfenoksy)-3-brom-2-propanol og en katalytisk mengde p-toluolsulfonsyre, blir det ved 20 til 25°C langsomt tildryppet 2,4 g (0,025 mol) tetrahydropyran. Deretter blir det oppvarmet i 30 minutter ved 40°C, oppløst i 40 ml benzen og det blir tilsatt 5 g (0,06 mol) 2-metylbutyn-3-amin-2. Blandingen blir oppvarmet i 2 timer under tilbakeløpskjøling, derpå blir oppløsningsmidlet avdestillert og resten, som omfatter 1-(2-allyloksyfenoksy)-2-(tetrahydropyranyloksy)-3-(2-metylbut-3-yn-2-yl-amino)-propan, blir oppvarmet i 15 minutter ved 80°C sammen med fortynnet saltsyre. Etter avkjøling blir det ekstrahert med eter, og den vandige fase blir gjort alkalisk med NaOH. De basiske bestanddeler som faller ut, blir opptatt i eter, den organiske fase blir tørket med MgSO₄ og etter filtrering blir eteren avdestillert. Resten blir oppløst i litt etanol, det blir tilsatt

eterisk HCl og det krystallinske hydroklorid blir omkrystallisert enda to ganger.

S.p. : 99 - 102°C.

Eksempel 7

1-(4-nitrofenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-propanol · HCl

(etter fremgangsmåte c)

2,7 g (ca. 0,008 mol) 1-(4-nitrofenoksy)-3-(N-acetyl-2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol blir oppvarmet til kokning under tilbakeløpskjøling i to timer i 25 ml etanol sammen med 1 g KOH. Etter avdestillering av oppløsningsmidlet blir det tilbake en viskøs rest som blir dispergert med fortynnet HCl. Etter utristing med kloroform blir den vandige fase gjort alkalisk med NaOH, og aminet som faller ut blir opptatt i kloroform. Etter tørking over NaSO₄ blir oppløsningsmidlet avdestillert og resten blir omkrystallisert fra eddikester under tilsetning av petroleter.

Utbytte: 1,5 g. S.p.: 125 - 127°C (base). Blande - smeltepunkt til substans erholdt etter fremgangsmåte a: 126 - 127°C.

Eksempel 8

1-(2-cyanofenoksy)-3-(metylbutyn-3-amin-2)-2-propanol · HCl

(etter fremgangsmåte d)

2,84 g (0,01 mol) 3-(2-metylbutyn-3-yl-2)-5-(2-cyanofenoksymetyl)-okszolidin-2-on blir oppvarmet til kokning under tilbakeløpskjøling i tre timer i 20 ml etanol, etter tilsetning av 3 g KOH i 6 ml H₂O. Etter avdestillering av oppløsningsmidlet blir resten dispergert med H₂O og ekstrahert med kloroform. Kloroformoppløsningen blir så utristet med fortynnet HCl og den fraskilte vandige fase blir gjort alkalisk med NaOH. Basen som faller ut blir opptatt i kloroform, den organiske fase blir vasket med H₂O og tørket over Na₂SO₄. Etter filtrering blir CHCl₃ avdestillert, og resten blir omkrystallisert fra eddikester under tilsetning av petroleter.

Utbytte: 1,3 g. S.p. 84 - 86°C (base). Blandesmeltepunkt med identisk substans: 83 - 85°C.

Eksempel 9

1-(4-aminofenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol · HCl

(etter fremgangsmåte e)

En blanding av 8,1 g tinn-II-klorid i 20 ml kons. HCl blir oppvarmet til 60°C og porsjonsvis tilsatt 2,62 g (0,01 mol)

1-(4-nitrofenoksy)-3-(2-metyl-butynyl-3-amino-2)-2-propanol slik at temperaturen ikke overstiger 65°C . Etter avslutning av tilsetningen blir det rørt i ytterligere 30 minutter, og etter avkjøling blir det gjort alkalisk med NaOH. De basiske andeler som faller ut blir utristet med kloroform, kloroformopløsningen blir vasket med H_2O og tørket over Na_2SO_4 . Etter avdestillering av CHCl_3 blir det tilbake en fast rest som blir omkrystallisert fra eddikester under tilsetning av petroleter. Utbytte: 1,4 g. S.p.: $122 - 123^{\circ}\text{C}$ (base).

I samsvar med fremgangsmåte e) kan også 1-(4-hydroksyfenoksy)-3-(2-metylbutynyl-2-amino-2)-2-propanol erholdes fra 1-(4-dietyl-amino-karbonyloksyfenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol (s.p. til hydrokloridet: 126°C) ved oppvarming med konsentrert saltsyre. S.p.: $136 - 137,5^{\circ}\text{C}$ (base).

Eksempel 10

1-(2-cyano-4-klorfenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol · HCl

(etter fremgangsmåte f)

3,87 g (0,015 mol) 1-(2-cyanofenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol blir satt til 25 ml kons. HCl og oppvarmet til 45°C . Under avkjøling blir det tildryppet 1,7 g (0,015 mol) 30%-ig H_2O_2 slik at temperaturen ikke stiger til over 65°C . Etter at blandingen har blitt etterrørt i 30 minutter, blir den grøtaktige krystallmasse avsugd og vasket med H_2O . Hydrokloridet blir omkrystallisert fra etanol.

Utbytte: 1,95g. Smeltepunkt: $176 - 177^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 11

1-(2-cyanofenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol · HCl

(etter fremgangsmåte g)

0,697 g (0,002 mol) 1-(2-bromfenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol-hydroklorid blir blandet med 0,376 g (0,0042 mol) Cu(I)CN og 0,4 g dimetylformamid og oppvarmet i to timer til 190°C . Etter avkjøling blir det dispergert med H_2O og gjort alkalisk med NaOH. De basiske bestanddeler blir opptatt i CHCl_3 og vasket med vann. Kloroformen blir avdestillert og resten blir rensert over en kiselgelsøyle. Den således erholdte rene base blir oppløst i acetonitril og surgjort med alkoholisk HCl. Hydrokloridet krystalliserer ut fargeløst.

S.p.: $168 - 171^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 12

1-(4-hydroksykarbonylfenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol · HCl

(etter fremgangsmåte e)

5 g 1-(4-etoksykarbonylfenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol-hydroklorid blir kokt i 30 ml kons. HCl i to timer ved tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling blir den ved hydrolyse dannede krystallinske masse avsugd og omkrystallisert to ganger fra etanol under tilsetning av eter.

Utbytte: 3,1 g. S.p. 159 - 162°C.

Eksempel 13

1-(3,5-dibrom-4-aminofenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol · 2HCl

(etter fremgangsmåte f)

4,96 g (0,02 mol) 1-(4-aminofenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol blir innført i en blanding av 30 ml HBr (65%ig) og 10 ml H₂O og oppvarmet til 45°C. Under røring og avkjøling blir så 4,54 g (0,04 mol) 30%ig H₂O₂ dryppet til på en slik måte at temperaturen ikke overstiger 65°C. Etter at temperaturen er holdt ved ca. 65°C i ytterligere 30 minutter, blir den krystallinske substans etter avkjøling avsugd og omkrystallisert fra etanol under tilsetning av eter. Hydrokloridet blir så oppløst i vann, NaOH blir tilsatt, basen blir ekstrahert med CHCl₃ og etter fordamping av oppløsningsmidlet blir det omkrystallisert fra eddikester under tilsetning av petroleter. Den kromatografisk rene base blir oppløst i etanol, tilsatt alkoholisk HCl og di-hydrokloridet blir brakt til å krystallisere ved tilsetning av eter.

Utbytte: 3,8 g. S.p.: 183 - 185°C.

Eksempel 14

(Ifølge fremgangsmåte a)

Ved omsetning av det passende epoksyd med den generelle formel II med det passende amin med den generelle formel III i etanol fremstilles de følgende forbindelser med formel I hvor subsituentene har de angitte betydninger:

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Smp (HCl-Salt)
4-NH-COC ₃ H ₇	H	H	CH ₃	CH ₃	129-130° (Base)
4-NH-COC ₃ H ₇	6-COCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	175-177°
2-COCH ₃	4-NH ₂	H	CH ₃	CH ₃	118-119° (Base)
2-C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	CH ₃	140-141°
2-C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	149-151°
4-NH-CO-C ₃ H ₇	6-CN	H	CH ₃	CH ₃	137-138° (Base)
2-CN	4-NH ₂	H	CH ₃	CH ₃	56- 59° (Base)

Eksempel 15

1-(2-cyanofenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol·HCl
(alternativ 2 av fremgangsmåte a)

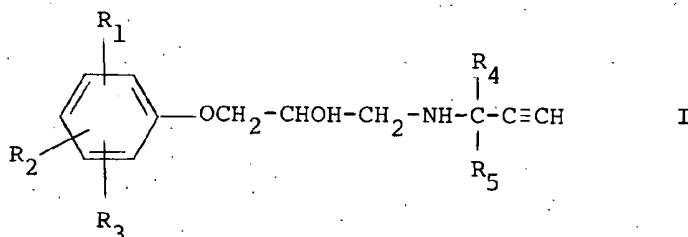
25,6 g (0,1 mol) 1-(2-cyanofenoksy)-3-brom-2-propanol oppløses i 75 ml etanol og oppvarmes til 80°C i 2 timer sammen med 16,6 g (0,2 mol) 2-metylbutyn-3-amin-2. Etter avdestillering av alkoholen i vakuum opparbeides residuet som i eksempel 4. Smeltepunkt for hydrokloridet er 170°C, utbytte 83%.

Eksempel 16

Forbindelsen 1-(2-propargyloksyfenoksy)-3-(2-metylbutynyl-3-amino-2)-2-propanol i form av oksalatet fremstilles ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3. Smeltepunkt 160-162°C.

P a t e n t k r a v

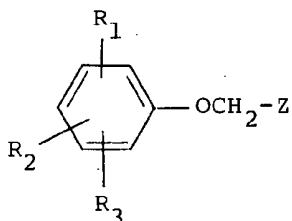
1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel



hvor

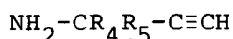
- R_1 betyr et hydrogen- eller halogenatom, en nitrogruppe, en alkylgruppe med 1 til 5 C-atomer, en alkoksygruppe med 1 til 4 C-atomer, en alkenyl- eller alkynylgruppe med 2 til 5 C-atomer, en lavere dialkylaminogruppe, en rest med delformelen $-(CH_2)_x-CN$, $-(CH_2)_x-NH_2$ eller $-(CH_2)_x-OH$, hvor x er 0 eller et helt tall fra 1 til 3, $-COOH$, $-COOR_6$, hvor R_6 betyr en alkylrest med 1 til 4 C-atomer, en alkenyloksy- eller alkynyloksyrest med 3 til 6 C-atomer, en lavere alifatisk acyl- eller acylamino-rest, gruppen $-Q-CO-NHR_7R_8$, hvor Q betyr en enkeltbinding, et oksygenatom, en $NH-$, en CH_2- eller en CH_2-NH- gruppe, og R_7 og R_8 betyr hydrogen eller lavere alkyl, eller en fenylrest;
- R_2 betyr et hydrogen- eller halogenatom, en alkyl- eller alkoksygruppe med 1 til 4 C-atomer, en acyl- eller alkenylgruppe med 2 til 4 C-atomer, en cyano-, amino- eller nitrogruppe eller sammen med R_1 en 3,4-metylendioksygruppe,
- R_3 betyr et hydrogen- eller halogenatom, en alkyl- eller alkoksygruppe med 1 til 4 C-atomer eller sammen med R_2 grupperingen $-CH=CH-CH=CH-$ eller $-(CH_2)_n$ ($n =$ helt tall fra 3-5) med binding av de frie valenser i o-stilling til hverandre,
- R_4 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest med 1 til 3 C-atomer, og
- R_5 betyr en alkylrest med 1 til 3 C-atomer eller sammen med R_4 gruppen $-(CH_2)_p-$, hvor p betyr et av de hele tall 4 til 6, og fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter derav,
- k a r a k t e r i s e r t v e d a t

- a) en forbindelse med den generelle formel



II

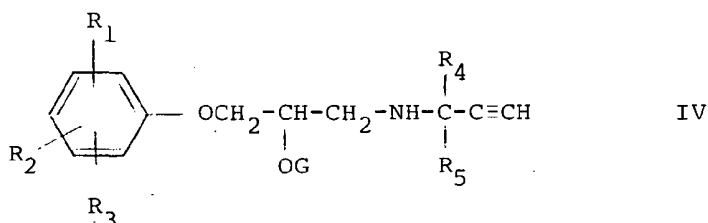
hvor R_1 til R_3 er som ovenfor angitt, og Z betyr gruppen $-CH-CH_2$ eller $-CHOH-CH_2-Hal$ ($Hal =$ halogen), omsettes med et amin med den generelle formel



III

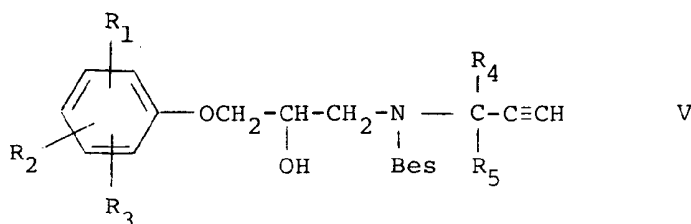
hvor R_4 og R_5 har de ovenfor angitte betydninger, eller

b) i en forbindelse med den generelle formel



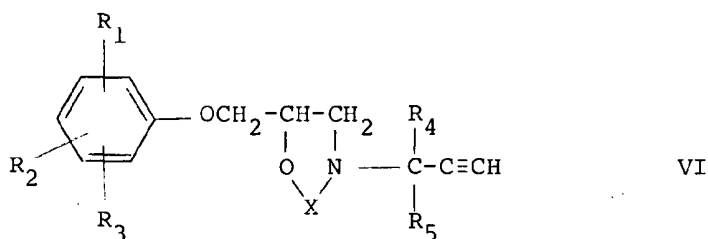
hvor R_1 til R_5 er som ovenfor angitt, og G betyr en hydrolytisk lett avspaltbar gruppe, erstattes gruppen G med hydrogen, eller

c) i en forbindelse med den generelle formel



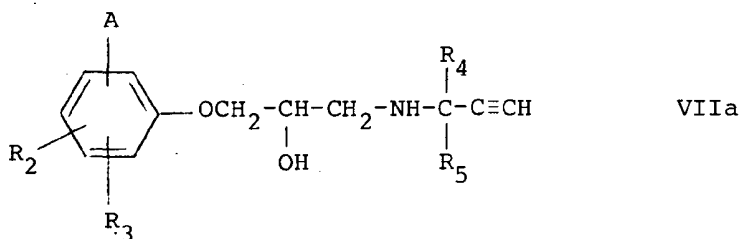
hvor R_1 til R_5 er som ovenfor angitt, og Bes betyr en lett avspaltbar beskyttelsesgruppe, erstattes gruppen Bes med hydrogen, eller

d) et oksazolidin-derivat med den generelle formel

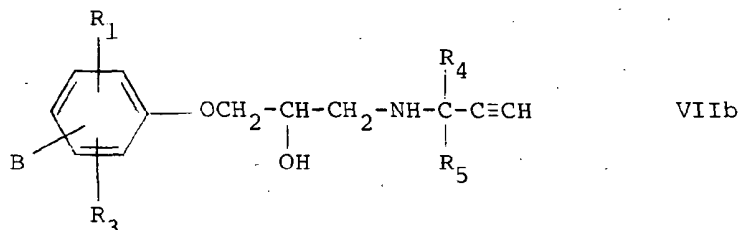


hvor R_1 til R_5 er som ovenfor angitt, og X betyr en $-CO-$, $-CH_2-$ eller $-CH-$ lavere-alkyl-gruppe, hydrolyseres, eller

e) en forbindelse med den generelle formel

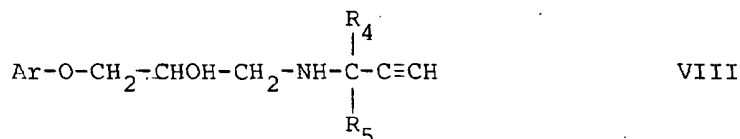


hvor R_2 til R_5 er som ovenfor angitt, og A betyr $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOR}_6$ (hvor R_6 er som ovenfor), alkoksy, O-acyl eller NO_2 , eller en forbindelse med den generelle formel

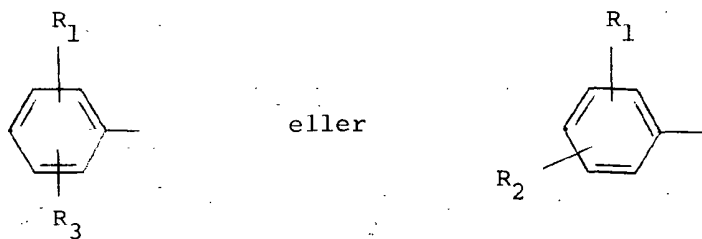


hvor R_1 og R_3 til R_5 er som ovenfor angitt, og B betyr $-\text{CONH}_2$ eller NO_2 , overføres til en forbindelse med den generelle formel I ved omdannelse av henholdsvis A til R_1 og B til R_2 , eller

f) i en forbindelse med den generelle formel

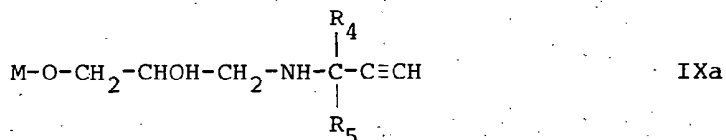


hvor R_4 og R_5 er som ovenfor angitt, og Ar betyr en rest med delformelen:



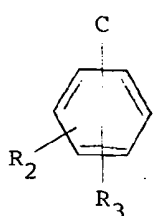
(hvor R_1 , R_2 og R_3 har de ovenfor angitte betydninger), innføres et halogenatom, eller

g) i en forbindelse med den generelle formel

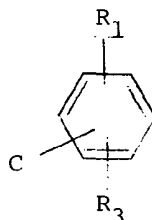


hvor R_4 og R_5 er som ovenfor angitt, og M betyr en rest med delformelen

138062



eller



(hvor R_1 , R_2 og R_3 er som ovenfor angitt, og C betyr en amino-gruppe eller halogen) utskiftes resten C med en cyanogruppe, og eventuelt omdannes en erholdt forbindelse til det fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalt derav.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av 1-(2-cyanofenoksy)-3-(2-metylbut-3-yn-2-yl-amino)-propan-2-ol, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes utgangsmaterialer hvor den med R_1 , R_2 og R_3 substituerte fenylgruppe er eller omdannes til 2-cyanofenyl, og R_4 og R_5 er metyl.

3. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, for fremstilling av 1-(2-etynylfenoksy)-3-(2-metylbut-3-yn-2-yl-amino)-propan-2-ol, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes utgangsmaterialer hvor den med R_1 , R_2 og R_3 substituerte fenylgruppe er eller omdannes til 2-etynylfenyl, og R_4 og R_5 er metyl.

4. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, for fremstilling av 1-(2-bromfenoksy)-3-(2-metylbut-3-yn-2-yl-amino)-propan-2-ol, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes utgangs-materialer hvor den med R_1 , R_2 og R_3 substituerte fenylgruppe er eller omdannes til 2-bromfenyl, og R_4 og R_5 er metyl.