



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 03.07.79 (P. 216812)

Pierwszeństwo: 03.07.78 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 24.03.80

Opis patentowy opublikowano: 30.03.1984

Int. Cl.³

C07C 91/28

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
• • • • •

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany Zjed-
noczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenetanoloaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenetanoloaminy, będących niezwykle silnymi środkami inotropowymi.

Prowadzono wiele badań podstawowych dotyczących pochodnych β -fenyloetyloaminy, z których wiele jest aminodwuhydroksybenzenami. Związki te charakteryzują się różnorodnym działaniem farmakologicznym. Na przykład występująca w naturze adrenalina jest bardzo silnym lekiem sympatykomimetycznym i silnym stymulatorem pracy serca. Adrenalina znalazła tylko ograniczone zastosowanie przy przywracaniu działania serca, nawet mimo faktu, że jest jednym z najsilniejszych znanych leków pobudzających skurcz tkanki mięśniowej tętnic i naczyń włosowatych i podwyższa silnie skurczowe ciśnienie krwi. Podobnie jak w przypadku większości leków tej klasy, zastosowanie adrenaliny jest ograniczone z uwagi na niepożądane działania uboczne, takie jak strach, niepokój, drżenie, stan napięcia, gwałtowny ból głowy, trudności w oddychaniu i palpacje, a także ze względu na krótki okres jej działania.

Do innych leków podobnych do adrenaliny zarówno pod względem struktury, jak i właściwości fizjologicznych, należą dwa inne występujące w przyrodzie aminodwuhydroksybenzeny, to jest noradrenalina i dopamina, jak również 1-(3,4-dwuhydrofenylo)-2-izopropylaaminoetanol, będący lekiem syntetycznym o nazwie izoprotenerol. Takie środki sympatykomimetyczne są stosowane powszechnie do

2

regenerowania kurczliwości w szoku kardiogenicznym. Jednak, podobnie jak inne leki tej klasy, środki te posiadają działanie uboczne, co w dużym stopniu ogranicza ich przydatność kliniczną.

5 Stwierdzono, że różne aminodwuhydroksybenzeny posiadają dodatnie działanie inotropowe na mięsień sercowy, bez szkodliwego działania ubocznego polegającego na znacznym wzroście szybkości tętna lub zakłóceniu rytmu serca lub ciśnienia krwi. Opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3.987.200
10 podaje sposób zwiększania kurczliwości serca przy zastosowaniu takich związków, jak chlorowodorek dl-3,4-dwuhydroksy-N-[3-(4-hydroksyfenylo)-1-metylo-n-propylo]- β -fenetyloaminy, obecnie okre-
15 ślany powszechnie jako dobutamina. Dobutamina nadaje się dobrze do leczenia zawału mięśnia sercowego, niewydolności krążeniowej prawokomorowej z obrzękami, przy chirurgicznych zabiegach na sercu z obejściem serca oraz w chirurgii ura-
20 zowej. Jednak, podobnie jak większość innych pochodnych katechiny, ulega ona szybkiej dezaktywacji w układzie biologicznym wskutek działania transferazy O-metylo-katechinowej. Dobutamina i
25 leki należące do tej samej grupy mogą być wprowadzane dożylnie tylko pacjentom przebywającym w szpitalu.

Mimo, że liczba związków posiadających właściwości inotropowe jest znaczna, to stosowanie tych związków jest poważnie ograniczone, ze względu na niepożądane działanie uboczne i szybką dezakty-

wację metaboliczną. W wielu wypadkach leczenie niewydolności krążeniowej prawokomorowej może być przeprowadzone skutecznie tylko przy zastosowaniu digitalis i pokrewnych glikozydów nasercowych. Głównie działanie farmakodynamiczne digitalis polega na jego zdolności zwiększania siły skurczu mięśnia sercowego. Digitalis jest więc szeroko stosowane do leczenia zawałów serca. Mimo, że digitalis i pokrewne glikozydy są szeroko stosowane, to pewna liczba najbardziej niebezpiecznych leków jest również stosowana nadal. Wszystkie środki typu digitalis są toksyczne przy wysokich poziomach dawek. Toksyczne działanie digitalis dla serca może spowodować śmierć, przy czym większość zatruc digitalis wynika ze skumulowanego działania dawek podtrzymujących, branych w ciągu stosunkowo długiego okresu czasu, albo wskutek stosowania dużej dawki w leczeniu ostrych arytmii przedsionkowych.

Nieoczekiwanie stwierdzono obecnie, że dodatnie działanie inotropowe specyficznej klasy fenetanoloamin charakterystyczne jest prawie wyłącznie dla jednego izomeru optycznego, gdy inne biologiczne działania nie wiążące się aktualnym celem stosowania uwarunkowane są obecnością innych izomerów optycznie czynnych. Sposób według wynalazku umożliwia więc otrzymywanie środków do leczenia stanów obniżonej kurczliwości serca przy zastosowaniu optycznie czynnych pochodnych fenetanoloamin, które są pozytywnymi środkami inotropowymi, zasadniczo pozbawionymi innych właściwości biologicznych i które nie powodują niepożądanych oddziaływań ubocznych wcale lub powoduje je tylko w małym stopniu. Dzięki tym związkom możliwe jest leczenie zawału serca przez zastosowanie środków o bezpośrednim działaniu, charakteryzujących się natychmiastowym rozwijaniem działania i nie ulegających szybkiej dezaktywacji po wprowadzeniu do układu biologicznego. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku zapewniają niskie ryzyko arytmii i nie powodują zwężenia naczyń. Sposób leczenia zawału za pomocą związków wytwarzanych według wynalazku stanowi więc możliwą alternatywę do zaakceptowania dla terapii opartej na stosowaniu digitalis.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe pochodne fenetanoloaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub fluoru, R_2 oznacza grupę hydroksylową, R_3 oznacza grupę hydroksylową, a C_x oraz $x C_x$ oznaczają asymetryczne atomy węgla o absolutnej konfiguracji stereochemicznej R , a także farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków.

Najkorzystniejszymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku, są związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę hydroksylową przyłączoną w pozycji 4, a R_3 oznacza grupę hydroksylową przyłączoną w pozycji 4, a także ich farmakologicznie dopuszczalne sole.

Pochodne fenetanoloaminy o wzorze 1 lub ich farmakologicznie dopuszczalne sole mogą stanowić substancję czynną środków farmakologicznych, zawierających ponadto co najmniej jeden farmaceutyczny rozcieńczalnik lub nośnik. Szczególnie ko-

rzystny środek zawiera jako substancję czynną chlorek $R,R-N-[2-(4\text{-hydroksyfenilo})-2\text{-hydroksyetylo}]-1\text{-metylo-3-(4\text{-hydroksyfenilo})-propyloaminy}$, a ponadto dowolny rozcieńczalnik. Środek taki nadaje się szczególnie korzystnie do podawania doustnego, podskórnego lub doodbytniczego.

Sposób doprowadzania organizmu do pożądanej kondycji fizycznej polega na podawaniu skutecznej dawki związku o wzorze 1. Dzięki temu podawaniu pacjent może doświadczać korzystnych skutków ćwiczenia fizycznego bez wykonywania rzeczywistej pracy fizycznej.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku określone są ogólnie jako fenetanoloaminy, jednak systematyczne nazewnictwo określa je jako pochodne propyloaminy, a w szczególności jako pochodne $N-(2\text{-fenilo-2-hydroksyetylo})-1\text{-metylo-3-fenilopropyloaminy}$. Jak to zaznaczono we wzorze 1, związki wytwarzane sposobem według wynalazku zawierają dwa asymetryczne atomy węgla oznaczone jako C_x i $x C_x$. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są izomerami optycznie czynnymi o ogólnym wzorze 1, w którym obydwa asymetryczne atomy węgla mają absolutną konfigurację stereochemiczną R . Pełna dyskusja absolutnej konfiguracji stereochemicznej oraz nomenklatury przedstawiona jest przez Cahna i in. w *Experientia*, tom XII, str. 81—124 (1956). Konfiguracja stereochemiczna dwóch asymetrycznych atomów węgla w związkach wytwarzanych sposobem według wynalazku są podawane przy nazwach związków wytwarzanych sposobem według wynalazku. Tak więc, typowy związek wytwarzany sposobem według wynalazku określany będzie jako: $R,R-N-[2-(4\text{-hydroksyfenilo})-2\text{-hydroksyetylo}]-1\text{-metylo-3-(4\text{-aminokarbonylo-fenilo})-propyloamina}$.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że w związku o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a Q_1 i Q_2 są jednakowe lub różne i oznaczają grupy metylowe lub benzytowe zabezpieczające grupy hydroksylowe, odszczepia się grupy zabezpieczające.

Korzystnymi grupami Q_1 i Q_2 są grupy benzytowe, które mogą być usuwane w zwykłych warunkach wodorolizy, np. w reakcji uwodornienia w obecności niklu Raneya.

Ze względu na to, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku są pochodnymi fenetanoloaminy, mają one charakter zasadowy dzięki obecności grupy aminowej. Jako takie, związki te mają zdolność tworzenia soli z dowolnym kwasem nieorganicznym i organicznym. Określenie „farmakologicznie dopuszczalna sól” odnosi się do tych addycyjnych soli fenetanoloaminy z kwasami, które mogą być wprowadzane do organizmu bez powodowania niepożądanych skutków ubocznych, które można by przypisać działaniu danego kwasu użytego do utworzenia soli. Podczas gdy rodzaj poszczególnych kwasów użytych do utworzenia farmakologicznie dopuszczalnej soli nie ma decydującego znaczenia, to sól wytworzona przy użyciu takiego kwasu musi nadawać się do przyjęcia pod względem farmaceutycznym. Do kwasów ogólnie stosowanych do tworzenia soli związków o wzorze 1 należą kwasy nieorganiczne, takie jak kwas

solny, bromowodorowy, fosforowy, siarkowy, nadchlorowy, azotowy itp. oraz kwasy organiczne, takie jak octowy, masłowy, cytrynowy, maleinowy, bursztynowy, fumarowy, mlekowy, metanosulfonowy, p-toluenosulfonowy itp.

Podobnie jak większość soli amin, farmakologicznie dopuszczalne sole związków o wzorze 1, charakteryzują się wysoce krystaliczną strukturą stałą, co umożliwia ich łatwe oczyszczanie przez krystalizację z powszechnie stosowanych rozpuszczalników, takich jak etanol, metanol, aceton, woda i inne. Sole fenetanoloaminowe wytwarzane sposobem według wynalazku są często korzystnymi środkami leczniczymi, gdyż łatwo jest wytwarzać z nich środki do podawania doustnego lub pozajelitowego. Jest oczywiste, że sól addycyjna fenetanoloaminy z kwasem może być łatwo przetwarzana z wolną aminą, drogą reakcji z zasadą, np. taką jak roztwór wodorotlenku sodu, wodorotlenku potasu lub węglanu sodu.

Pochodne propyloaminy o zabezpieczonych grupach hydroksylowych w rodnikach fenylowych, czyli wyjściowe związki o wzorze 2, wytwarza się następująco. Na przykład, taki związek jak keton metylo-2-(3-hydroksyfenilo)-etylowy można poddać reakcji z chlorkiem benzylu w typowych dla reakcji alkilowania warunkach, w celu otrzymania iminy, którą następnie redukuje się, otrzymując propyloaminę, a mianowicie 1-metylo-3-(3-benzylloksyfenilo)-propyloaminę. Aminę rozdziela się zwykłymi sposobami i otrzymuje optycznie czynny izomer R. R-1-metylo-3-(3-benzylloksyfenilo)-propyloaminę sprzęga się następnie z optycznie czynną pochodną kwasu migdałowego, taką jak kwas R-2-(4-benzylloksyfenilo-2-hydroksy)-octowy. Produktem takiej reakcji sprzęgania jest odpowiedni amid, R,R-N-[2-(4-benzylloksyfenilo)-2-hydroksy-1-ketoetylo]-1-metylo-3-(3-benzylloksyfenilo)-propyloamina. Redukcja karbonylowej grupy amidu drogą reakcji z boroetanem lub podobnym środkiem redukującym prowadzi do otrzymania fenetanoloaminy o dwóch zabezpieczonych grupach.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają unikalne działanie, prowadzące do zwiększenia siły pompowania krwi przez serce, nie wywołując przy tym niekorzystnych stanów ogólnie obserwowanych przy stosowaniu powszechnie znanych leków naseńcowych. Innymi słowy, związki o wzorze 1, wykazują skuteczne działanie zwiększające skurczliwość serca, nie powodując istotnego spadku ciśnienia krwi, ani istotnej zmiany szybkości tętna. Związki te mają dodatkowo unikalne właściwości farmakologiczne, wynikające z natychmiastowości ich działania, oddziałują one bezpośrednio, nie powodując zwężenia naczyń, wywołują nieznaczne lub nie wywołują żadnego działania na centralny system nerwowy, a ryzyko spowodowania arytmii wskutek ich stosowania jest małe.

Z uwagi na to, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają unikalne działanie biologiczne stwierdzono, że mogą być one stosowane w celu doprowadzenia pacjenta do żądanej kondycji fizycznej. Stosowane w opisie określenie „pożądana kondycja fizyczna” stanowi synonim

zwiększonej zdolności oksydacyjnej mięśnia szkieletowego. Wiadomo jest, że ćwiczenia fizyczne wywierają korzystny wpływ na ludzi chorych na niedrożność naczyń obwodowych lub wieńcowych.

Wynikiem takiego treningu fizycznego jest to, że mięsień szkieletowy adaptuje się w taki sposób, że może lepiej wykorzystywać dostępną napływającą krew. Z fizjologicznego punktu widzenia trening fizyczny powoduje wzrost liczby lub wymiaru, albo równocześnie obu tych parametrów mitochondrii, zwiększając tą drogą zdolność mięśnia szkieletowego do wykorzystania tlenu. To z kolei pozwala mięśniowi na wykonywanie większej pracy przy takim samym lub mniejszym natężeniu przepływu krwi. Dlatego ograniczenie przepływu krwi powodowane chorobą naczyń zasilających mięsień szkieletowy staje się mniejszym utrudnieniem. Co więcej, ze względu na to, że mięsień szkieletowy wymaga mniejszego dopływu krwi, zadania serca ulegają zmniejszeniu, dzięki czemu zapotrzebowania na przetłaczanie krwi przez serce jest również zmniejszone. Ponadto ograniczenie przepływu krwi wskutek obstrukcyjnej choroby naczyń wieńcowych w sercu staje się mniej uciążliwe.

Dalszym pozytywnym skutkiem treningu fizycznego jest spadek szybkości tętna. Szybkość tętna stanowi o liczbie przyrostów ciśnienia krwi w ciągu minuty w rezultacie pracy serca i oczywistym jest, że zmniejszenie szybkości tętna obniża wymagane natężenie przepływu krwi przez serce. Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku powodują takie same sercowo-naczyniowe procesy adaptacji, jakie towarzyszą treningowi fizycznemu, a mianowicie zwiększoną zdolność oksydacyjną mięśnia szkieletowego, zmniejszone zapotrzebowanie na ilość krwi przepływającej przez serce i znaczne zmniejszenie szybkości tętna, zarówno w czasie spoczynku, jak i w czasie wykonywania czynności fizycznych, na przykład przy chodzeniu i bieganiu.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku reprezentują istotny postęp w tej dziedzinie, gdyż wielu ludzi potrzebujących treningu fizycznego nie jest w stanie go przeprowadzić wskutek trudności natury fizycznej, artretyzmu, choroby naczyń obwodowych, albo choroby serca, to jest w sytuacjach, w jakich trening mógłby wywołać lub zaostrzyć symptomy zawału serca. Przez stałe leczenie przy pomocy związku wytwarzanego sposobem według wynalazku można osiągnąć efekty towarzyszące ćwiczeniom fizycznym.

Sposób leczenia zawałów serca polega na podawaniu, w celu zwiększenia skurczliwości serca, skutecznej dawki związku o ogólnym wzorze 1, pacjentowi cierpiącemu na zawał serca wskutek stanu obniżonej skurczliwości serca i niedostatecznego działania komór sercowych, albo niedostatecznego działania przepompowującego, bądź też pacjentowi podejrzanemu o postępujący zawał serca wskutek niedostatecznego pompującego działania serca. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być przetwarzane w środki, które dogodnie jest podawać doustnie miejscowo, doodbytniczo lub pozajelitowo. Są one zazwyczaj podawane w po-

staci nietoksycznej, farmakologicznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem. W poszczególnych przypadkach droga podawania środka może być różna, co zależy od aktualnego stanu pacjenta, który ma być leczony. W przypadkach ostrych zawałów serca spowodowanych silnym obniżeniem skurczliwości serca, może być korzystnym podawanie pochodnej fenetanoloaminy o wzorze 1 dożylnie dopóty, dopóki nie nastąpi poprawa działania pompującego serca, a następnie pacjent może być podtrzymywany środkami podawanymi domięśniowo lub doustnie.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być stosowane ponadto w środkach przeznaczonych do podawania doustnie, w pastylkach podjęzykowych, jako czopki doodbytnicze, jako aerozole w odmierzonych dawkach i przez skórę. Te ostatnie z wymienionych dróg podawania środków według wynalazku są szczególnie korzystne przy profilaktycznym leczeniu niedostatecznego działania komór sercowych, do czego związki wytwarzane sposobem według wynalazku dobrze się nadają.

Przy podawaniu dożylnym sposób leczenia za pomocą związków o ogólnym wzorze 1, wytwarzanych sposobem według wynalazku przewiduje podawanie optycznie czynnej fenetanoloaminy w dawkach około 0,01 — 10 $\mu\text{g/kg}$ /minutę do czasu przywrócenia do normalnego poziomu siły kurczącej mięsień sercowy. Wlew dożylny z taką prędkością kontynuuje się do czasu, gdy pacjent zacznie wykazywać objawy ulgi, po czym prędkość wlewu dożylnego można zmniejszyć, na przykład do około 0,01—10 $\mu\text{g/kg}$ /10 minut, lub do potrzebnego poziomu.

Terapię podtrzymującą można przeprowadzać gdy to jest pożądane, przez wstrzykiwanie domięśniowo około 5—90 $\mu\text{g/kg}$ wagi ciała, 1—4 razy dziennie, lub w miarę potrzeby określonej stanem, leczonego serca oraz tolerancją wykazywaną przez pacjenta. Terapię podtrzymującą dogodnie jest prowadzić również przez podawanie drogą doustną kapsulek zawierających dostateczną ilość związku wytwarzanego sposobem według wynalazku, w takich ilościach, aby efektywna dawka wynosiła około 5—90 $\mu\text{g/kg}$ wagi ciała. Z uwagi na charakterystyczną wysoką rozpuszczalność w wodzie addycyjnych soli zasad fenetanoloaminowych o ogólnym wzorze 1 z kwasami, korzystnie jest przy podawaniu doustnym stosować środki zawierające fenetanoloaminę w postaci takiej właśnie farmakologicznie dopuszczalnej soli. Szczególnie korzystnym sposobem leczenia przy pomocy związków o wzorze 1, wytwarzanych sposobem według wynalazku, jest na przykład podawanie dawki skutecznej dla zwiększenia siły pompowania mięśnia sercowego R,R-N-[2-(4-hydroksyfenylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-hydroksyfenylo)-propyloaminy w postaci soli chlorowodorowej. Związek taki nadaje się idealnie do podawania doustnego, podjęzykowego, doodbytniczego lub przez skórę w dawkach około 5—150 $\mu\text{g/kg}$ pacjentowi cierpiącemu na zawał serca albo profilaktycznie pacjentowi, u którego podejrzewać można rozwój zawału serca wskutek niedostatecznego działania pompującego serca.

Jak wspomniano powyżej, związki o wzorze 1 mogą być stosowane w sposobie doprowadzania pacjenta do pożądanej kondycji fizycznej przez podawanie skutecznej dawki fenetanoloaminy wytwarzanej sposobem według wynalazku. Sposób ten zapewnia osiągnięcie fizjologicznych skutków ćwiczeń fizycznych u pacjentów niezdolnych lub nie chcących podjąć takiego treningu metodami fizycznymi. Omawiany sposób polega na podawaniu związku o ogólnym wzorze 1 pacjentowi, w dawkach około 5 $\mu\text{g/kg}$ — 200 $\mu\text{g/kg}$. Związek korzystnie jest podawać na początku w stosunkowo małej dawce, na przykład około 5—10 $\mu\text{g/kg}$, 1—2 razy dziennie przez okres około jednego lub dwóch tygodni. Efektywną dawkę następnie zwiększa się do wartości około 10—20 $\mu\text{g/kg}$, 1—2 razy dziennie, w ciągu około jednego do dwóch tygodni. Następnie dawkę leku zwiększa się w regularnych odstępach czasu dopóty, dopóki nie osiągnie się maksymalnego stopnia przystosowania fizycznego, bez niekorzystnego zwiększania szybkości tętna. Taka procedura zwiększania dawki może być realizowana przy podawaniu efektywnych ilości takiego związku, jak bromek R,R-N-(2-fenylo-2-hydroksyetylo)-1-metylo-3-(4-aminokarbonylofenylo)-propyloaminy. Korzystnie jest podawać związek doustnie, przy dawce początkowej około 10 $\mu\text{g/kg}$. Alternatywnie można taki związek podawać na skórę w postaci kremu, przy dawce początkowej około 1,0—20 $\mu\text{g/kg}$. Wielkość dawki, niezależnie od rodzaju obranej drogi, stopniowo podwyższa się, aż do osiągnięcia żadanego stopnia adaptacji organizmu. Dawka takiego związku, jak bromek R,R-N-(2-fenylo-2-hydroksyetylo)-1-metylo-3-(4-aminokarbonylofenylo)-propyloaminy można osiągnąć przy podawaniu doustnym na przykład górną wartość graniczną około 60—90 $\mu\text{g/kg}$, rozłożoną na około jedną do czterech porcji w ciągu każdego dnia. Dawkowanie takie kontynuuje się w miarę potrzeby dla podtrzymania pożądanych skutków adaptacji fizycznej. Taka terapia podtrzymująca może być realizowana przez podawanie leku w ilości około 60—90 $\mu\text{g/kg}$, około jeden do czterech razy w tygodniu, w miarę potrzeby.

Związkom wytwarzanym sposobem według wynalazku można dowolnymi znanymi metodami nadawać postać preparatów, które wygodnie jest podawać doustnie, dożylnie, domięśniowo, przez skórę, podjęzykowo, doodbytniczo, w postaci aerozoli, przez jamę ustną itd. Fenetanoloaminę o wzorze 1 w postaci wolnej zasady lub soli addycyjnej z kwasem można mieszać z powszechnie stosowanymi rozcieńczalnikami i nośnikami, takimi jak skrobia, sacharoza, dekstroza, włókno celulozowe, sorbitol, mannitol, glikol propylenowy, ciekła parafina, krzemian wapnia, krzemionka, poliwinylpirlidon, masło kakaowe, metyloceluloza, hydroksybenzoesan metylu, mleczan etylu, trójoleinian sorbitanu itp. Środki farmakologiczne mogą zawierać więcej niż jedną substancję czynną, wytworzoną sposobem według wynalazku, jak również mniej aktywne inotropowo izomery optyczne, takie jak izomery S, R. Środki takie zawierają na ogół około 0,1—10% wagowych substancji czynnej. Środkom można nadawać dogodną do podawania do-

ustnego postać kapsulek, saszetek, kapsulek opłatkowych i innych. Alternatywnie można środki formować w prasie, otrzymując tabletki odpowiadające dawkom jednostkowym. Dla wprowadzania dożylnego najkorzystniej jest rozpuszczać związki o ogólnym wzorze 1 w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak izotoniczny roztwór soli lub glikozy albo wyjałowiona woda.

Skuteczność działania inotropowego pochodnych fenetanoloaminy wytwarzanych sposobem według wynalazku określono ilościowo w oparciu o próby z psami w stanie narkozy i psami w stanie świadomym. Psom wszczepiono uprzednio przetworniki sercowo-naczyniowe. Mierzonymi parametrami były szybkość tętna, ciśnienie naczyniowe, wydatek serca oraz pochodna ciśnienia w lewej komorze, będąca wskaźnikiem kurczliwości serca.

Próby wykazały, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają silne bezpośrednie działanie inotropowe, ujawniające się praktycznie natychmiast po podaniu i nie działają na α -receptory. Jak wspomniano wyżej, izomery R,S nie wykazują w zasadzie działania inotropowego, wykazują one jednak działanie pobudzające zanik tkanki tłuszczowej u otyłych zwierząt, bez powodowania niekorzystnych efektów sercowych i są dlatego przydatne jako leki przeciw otyłości. Unikalne i nieoczekiwane różnice działania farmakologicznego jakie obserwuje się u R,R-fenetanoloamin

Tablica 1

Związek	Skuteczność w działaniu na skurczliwość serca ED ₅₀	Zmiana szybkości tętna, uderzeń/minutę przy ED ₅₀	Zmiana ciśnienia krwi w Pa przy ED ₅₀
R,R-N-[2-(4-hydroksyfenylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-hydroksyfenylo)propyloamina	0,32	15	-665
R,R-N-[2-(4-hydroksyfenylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-hydroksyfenylo)propyloamina	11	15	-266
R,R-N-(2-fenylo-2-hydroksyetylo-1-metylo-3-)-4-hydroksyfenylo)-propyloamina	6	15	-1729

¹⁾ ED_{max} oznacza, że 50% wzrost siły skurczliwości nie mógł być osiągnięty. Maksymalny przyrost osiągnięty przy podanej dawce wynosi w przybliżeniu 45%.

wytwarzanych sposobem według wynalazku i izomerów R,S zilustrowane są w tablicy 1.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku poddawano również próbom dla sprawdzenia ich działania jako środków poprawiających kondycję fizyczną. W typowym doświadczeniu grupie dziesięciu psów wszczepiono do lewych komór sercowych miniaturowe przetworniki ciśnienia, co umożliwiało dokonywanie pomiarów szybkości tę-

na, ciśnienia skurczowego i pochodnej ciśnienia lewokomorowego stanowiącej wskaźnik kurczliwości serca. Psy były tresowane tak, aby umiały chodzić po kieracie w kształcie cylindra ze stopniami. Pięć psów wybierano losowo dla podania związku wytwarzanego sposobem według wynalazku, np. chlorku R,R-N-[2-(4-hydroksyfenylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-hydroksyfenylo)-propyloaminy. Zwierzęta doświadczalne otrzymywały kapsułki napełnione roztworem soli w ciągu pierwszego tygodnia trwania próby. W ciągu drugiego i trzeciego tygodnia psy otrzymywały poddawany próbie związek w dawce 10 μ g/kg dwa razy dziennie. Dawkę zwiększano do 40 μ g/kg dwa razy dziennie w czwartym tygodniu i do 60 μ g/kg dwa razy dziennie w tygodniach od piątego do jedenastego. Inne pięć psów otrzymywało kapsułki wypełnione roztworem soli w ciągu całego okresu badań.

Jeden raz w każdym tygodniu określano reakcję zwierzęcia na ćwiczenie na kieracie. Dane spoczynkowe uzyskiwano pozwalając psom na leżenie na kieracie przed jego uruchomieniem. Następnie uruchamiano kierat z prędkością 3,5 km/godzinę, przy czym psy chodziły z tą prędkością w płaszczyźnie poziomej przez 5 minut i następnie w ciągu 5 minut przy nachyleniu 20%. W czasie jedenastego tygodnia takiej próby psy miały możliwość chodzenia przy nachylaniu 40%, co dawało dostateczny stres dla podwyższenia poziomu kwasu mlekowego i amino-dwuhydrobenzenów w płazmie. Przed każdym ćwiczeniem i w ciągu 2 minut po zakończeniu ćwiczenia pobierano próbki krwi z żyły szyjnej.

Po upływie kilku tygodni psy były poddawane narkozie i wykonywano pomiary działania komór sercowych i przepływu krwi przez mięsień szkieletowy oraz poziomu enzymów. Wyniki wykazały, że u psów którym było podawane placebo nie obserwowano w czasie doświadczenia istotnych zmian szybkości tętna, natomiast szybkość tętna zarówno w stanie spoczynku, jak i przy wykonywaniu ćwiczeń była znacznie obniżona u psów otrzymujących związek wytwarzany sposobem według wynalazku.

Ponadto przepływ krwi przez mięsień szkieletowy był znacznie obniżony, ze względu na zwiększoną zdolność mięśnia do wykorzystywania tlenu, co wykazała znacznie zwiększona aktywność suksynodehydrogenazy. Dalszy dowód posiadania przez związek wytwarzany sposobem według wynalazku właściwości polepszających kondycję fizyczną stanowiły wyniki pomiarów poziomu kwasu mlekowego i noradrenaliny w krwiobiegu. W czasie ćwiczenia na kieracie stężenie kwasu mlekowego i noradrenaliny w krwi było znacznie niższe u psów o kondycji poprawionej za pomocą związku wytwarzanego sposobem według wynalazku, niż w przypadkach, gdy psy otrzymywały tylko placebo. Wyniki te są przedstawione w tablicy 2 i 3.

Ze względu na zdolność powodowania przez związki wytwarzane sposobem według wynalazku takiego samego skutku w organizmie, jaki osiąga się przez ćwiczenie fizyczne, związki te mogą być zastosowane do poprawy fizycznej kondycji zwierzęcia niezdolnego lub nie chcącego wykonać

ćwiczenia fizycznego, a także mogą być używane do dalszej poprawy kondycji fizycznej zwierzęcia wykonującego ćwiczenia fizyczne. Najkorzystniej czyste izomery R,R wytwarzane sposobem według wynalazku podaje się w dawce około 5–90 µg/kg, 1–4 razy dziennie człowiekowi pragnącemu uzyskać dobrą kondycję fizyczną. Ze względów ekonomicznych przy poprawianiu kondycji zwierząt takich jak psy i konie wyścigowe korzystne może być stosowanie wszystkich czterech optycznych izomerów w postaci mieszaniny.

Tablica 2

	Kwas mleko- wy we krwi (mg %)		Noradrenali- na w płazmie (pikogra- my/ml)	
	w stanie spoczynku	w stanie ćwiczenia	w stanie spoczynku	w stanie ćwiczenia
	p < 0,01		p < 0,05	
Psy otrzymujące chlorek R,R-N-[2-(4-hydroksyfe-nylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-hydroksyfe-nylo)propyloaminy	5,2	6,3	235	200
Psy otrzymujące placebo	6	10	270	380

Tablica 3

	Przepływ krwi przez mięsień szkieletowy (ml/min/100 g)	Aktywność sukcynodehy- drogenazy (µM/mgP/- minutę)	Szybkość tętna (liczba uderzeń/ /minutę) w tem- peraturze 200°C	
	p < 0,01	p < 0,01	w spo- czynku	przy chodze- niu
	p < 0,01		p < 0,01	
Psy otrzymujące chlorek R,R-N-[2-(4-hydroksyfe-nylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-hydroksyfe-nylo)propyloaminy	2,5	3,3	55	150
Psy otrzymujące placebo	3,5	2	85	170

Sposób według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. Mieszaninę 51,6 g chlorku R,R-N-[2-(4-benzylloksyfenylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-benzylloksyfenylo)-propyloaminy i 5,0 g niklu Raneya w 2 litrach etanolu i 2 litrach octanu etylu miesza się w temperaturze 25°C w ciągu 4,5 godzin w atmosferze wodoru pod ciśnieniem $4,2 \cdot 10^5$ Pa. Mieszaninę reakcyjną przesącza się w celu usunięcia pozostałości niklu Raneya i zateża przesącz przez odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem.

W wyniku tej operacji otrzymuje się olej, z którego po przekrystalizowaniu ze świeżego etanolu i eteru etylowego uzyskuje się 29,8 g chlorku R,R-

-N-[2-(4-hydroksyfenylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-hydroksyfenylo)-propyloaminy o temperaturze topnienia 176–176,5°C (z rozkładem).

$[\alpha]_D - 22,7^\circ$, $[\alpha]_{365} - 71,2^\circ$ (3,7 mg/ml MeOH).

Analiza elementarna dla $C_{18}H_{24}NO_3Cl$:

Obliczono: C 63,99; H 7,16; N 4,15,

Stwierdzono: C 63,70; H 7,26; N 4,32.

Związek wyjściowy stosowany w powyższej reakcji wytwarza się następująco. Roztwór 93,9 g R-1-metylo-3-(4-benzylloksyfenylo)-propyloaminy w 500 ml N,N-dwumetyloformamidu zawierającego 63,0 g 1-hydroksybenzotriazolu i 104,6 g kwasu R-2-(4-benzylloksyfenylo)-2-hydroksyoctowego schładza się do temperatury 0°C i miesza, wkraplając równocześnie w ciągu 1 godziny roztwór 83,6 g N,N-dwucykloheksylokarbodwuimidu w 300 ml dwumetyloformamidu.

Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 12 godzin w temperaturze 3°C i następnie rozcieńcza 10 ml wody, miesza w ciągu 1 godziny i następnie oziębia do temperatury -30°C w łaźni wypełnionej mieszaniną lodu z acetonem. Mieszaninę reakcyjną przesącza się w celu usunięcia wytworzonego dwucykloheksylomocznika i następnie zateża przesącz przez odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Zateżony roztwór rozcieńcza się przy pomocy octanu etylu i przemywa nasyconym wodnym roztworem węglanu sodu, wodą 300 mililitrami 1 n kwasu solnego i ponownie wodą. Warstwę organiczną osusza się i rozpuszczalnik usuwa przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując produkt w postaci stałej substancji o białym zabarwieniu. Stałą substancję przekrystalizowuje się jednokrotnie z acetonitrylu i ponownie z metanolu, otrzymując 159,7 g R,R-N-[2-(4-benzylloksyfenylo)-2-hydroksy-1-ketoetylo]-1-metylo-3-(4-benzylloksyfenylo)propyloaminy o temperaturze topnienia 145–148°C.

$[\alpha]_D - 15,9^\circ$, $[\alpha]_{365} - 50,1^\circ$ (MeOH).

Analiza elementarna dla $C_{32}H_{38}NO_4$.

Obliczono: C 77,55; H 6,71; N 2,83,

Stwierdzono: C 77,04; H 6,84; N 2,53.

Do mieszanego roztworu 10,0 g R,R-N-[2-(4-benzylloksyfenylo)-2-hydroksy-1-ketoetylo]-1-metylo-3-(4-benzylloksyfenylo)-propyloaminy w 500 ml świeżo przedestylowanego czterowodorofuranu, utrzymanego w atmosferze azotu, wkrapla się w ciągu 30 minut 41 ml 2 m roztworu kompleksowego związku siarczku dwumetylu i borowodoru w czterowodorofuranie. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 25°C w ciągu 20 godzin, a następnie ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną i miesza w ciągu dodatkowych 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną schładza się do temperatury 25°C i miesza w ciągu dalszych 18 godzin, a następnie rozkłada nadmiar borowodoru przez powolne wprowadzenie w kilku porcjach 400 ml metanolu. Rozpuszczalnik usuwa się z mieszaniny reakcyjnej przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując produkt w postaci oleju. Olej rozpuszcza się w 250 ml gorącego metanolu, a następnie po zateżeniu roztworu do objętości 125 ml produkt zaczyna wykryształizować. Krystaliczny produkt odsącza się i przekrystalizowuje dwukrotnie z metanolu, otrzymując 6,65 g

R,R-N-[2-(4-benzylloksyfenylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-benzylloksyfenylo)-propyloaminy o temperaturze topnienia 119—123,5°C.

Wytworzoną tym sposobem aminę rozpuszcza się w metanolu i dodaje do eterowego roztworu chlorowodoru, otrzymując 6,49 g chlorku R,R-N-[2-(4-benzylloksyfenylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-benzylloksyfenylo)-propyloaminy o temperaturze topnienia 214,5—216°C.

$[\alpha]_D - 13,4^\circ$, $[\alpha]_{365} - 30,2^\circ$ (MeOH).

Analiza elementarna dla $C_{32}H_{36}NO_3Cl$:

Obliczono: C 74,10; H 7,00; N 2,70; Cl 6,84.

Stwierdzono: C 74,20; H 6,98; N 2,65; Cl 6,63.

Przykład II. Roztwór 9,8 g chlorku R,R-N-[2-(2-fluorofenylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-benzylloksyfenylo)-propyloaminy w 140 ml etanolu zawierającego 2,0 g 5% palladu na nośniku węglowym wysycha się wodorem w ciągu 5,5 godzin w temperaturze 25° w atmosferze wodoru pod ciśnieniem $3,5 \cdot 10^5$ Pa. Mieszaninę reakcyjną następnie przesącza się i rozpuszczalnik usuwa z przesączu przez odparowywanie pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 7,8 g soli stałej chlorowodorowej.

Stałą sól przekrystalizowuje się z etanolu i eteru etylowego oraz octanu etylu i etanolu, a następnie przetwarza w wolną aminę przez reakcję z węglanem sodu. Wolną aminę rozpuszcza się w świeżym eterze etylowym i roztwór eterowy rozcieńcza roztworem chlorowodoru w eterze etylowym. Wytrąconą krystaliczną stałą substancję odsącza się, suszy i przekrystalizowuje ze świeżego etanolu i eteru etylowego, otrzymując tą drogą chlorek R,R-N-[2-(2-fluorofenylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-hydroksyfenylo)-propyloaminy o temperaturze topnienia 180—183°C.

$[\alpha]_D - 20,1^\circ$, $[\alpha]_{365} - 60,6^\circ$ (149, 132 mg/5 ml MeOH).

Analiza elementarna dla $C_{25}H_{29}NO_2FCl$:

Obliczono: C 63,62; H 6,82; N 4,12; F 5,59; Cl 10,43.

Stwierdzono: C 63,91; H 7,12; N 4,35; F 5,36; Cl 10,63.

Związek wyjściowy stosowany w powyższej reakcji wytwarza się następująco.

10,20 g kwasu R-o-fluoromigdałowego sprzęga się z 15,30 g R-1-metylo-3-(4-benzylloksyfenylo)-propyloaminy przez reakcję w środowisku dwumetyloformamidu w obecności 8,10 g 1-hydroksybenzo-

triazolu i 12,36 g N,N'-dwucykloheksylokarbodwuamidu z wytworzeniem, po wyodrębnieniu i oczyszczeniu, 24,6 g R,R-N-[2-(2-fluorofenylo)-2-hydroksy-1-ketoetylo]-1-metylo-3-(4-benzylloksyfenylo)-propyloaminy.

Wytworzony tym sposobem amid redukuje się drogą reakcji z 16,1 g wodoru litowo-glinowego w 800 ml eteru etylowego, stosując tok postępowania podany w przykładzie I. Nadmiar środka redukującego rozkłada się przez dodanie do mieszaniny reakcyjnej 17 ml wody, 13 ml 20% wodnego roztworu wodorotlenku sodu i dodatkowych 59 ml wody. Mieszaninę reakcyjną przesącza się i przesącz zatęża przez odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskaną tym sposobem pozostałość rozpuszcza się w eterze etylowym i etanolu i dodaje do roztworu chlorowodoru w eterze etylowym i etanolu i dodaje do roztworu chlorowodoru w eterze etylowym. Wytrąconą substancję stałą zbiera się przez odsączenie, suszy i przekrystalizowuje z etanolu etylowego otrzymując chlorek R,R-N-[2-(2-fluorofenylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-benzylloksyfenylo)-propyloaminy o temperaturze topnienia 176—177°C.

Analiza elementarna dla $C_{25}H_{29}NO_2FCl$:

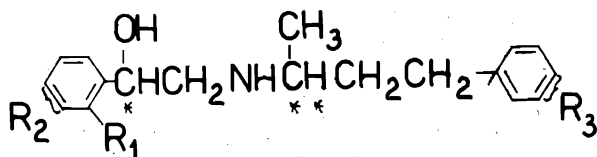
Obliczono: C 69,84; H 6,80; N 3,26; F 44,2; Cl 8,25.

Stwierdzono: C 70,04; H 6,84; N 3,44; F 4,30; Cl 8,55.

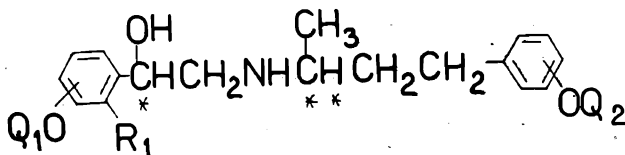
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenetanoloaminy o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub fluóru, R_2 oznacza grupę hydroksylową, R_3 oznacza grupę hydroksylową, a C_x i C_{xx} oznaczają asymetryczne atomy węgla o absolutnej stereochemicznej konfiguracji R, a także farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że ze związku o wzorze 2, w którym Q_1 i Q_2 są jednakowe lub różne i oznaczają grupy metylowe lub benzylowe, zabezpieczające grupy hydroksylowe, a R_1 ma wyżej podane znaczenie, odszczepia się grupy zabezpieczające.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w R,R-N-[2-(4-benzylloksyfenylo)-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-(4-benzylloksyfenylo)-propyloaminie usuwa się grupy benzylowe.



Wzór 1



Wzór 2