



REPUBLIKA SLOVENIJA

Urad RS za varstvo industrijske lastnine

(10) **SI 9200091 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9200091**

(22) Datum prijave: **27.05.1992**

(51) MPK⁵: **C07C 215/22**, C07C 215/30,
C07C 229/34, C07C 213/00,
A61K 31/02, A61K 31/19,
A61K 31/045, A61K 31/135

(45) Datum objave: **31.12.1992**

(30) Prednost: **28.05.1991 GB 9111425**

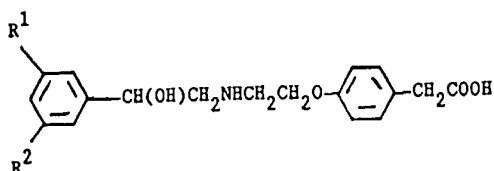
(72) Izumitelj: **HOLLOWAY BRIAN ROY, Cheshire, GB-SK10 4TG, GB;**
HOWE RALPH, Cheshire, GB-SK10 4TG, GB;
RAO BALBIR SINGH, Cheshire, GB-SK10 4TG, GB

(73) Nosilec: **IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, Millbank, London, GB-SW1P 3JF, GB**

(74) Zastopnik: **PATENTNA PISARNA D.O.O., Čopova 14, p.p. 322, 61000 Ljubljana, SI**

(54) **DERIVATI 4-[2-(2-HIDROKSİ-2-FENILETILAMINO)ETOKSİ]FENILOCETNE KISLINE ZA UPORABO PRI ZDRAVLJENJU DEBELOSTI IN SORODNIH STANJ**

(57) Spojine s formulo (I):



in njihovi bioprekursorji in farmacevtsko sprejemljive soli so opisani kot agonisti beta₃-adrenoceptorjev, ki imajo antiadiipozno, hipoglikemično in sorodne terapevtske koristnosti. Opisani so postopki za njihovo pripravo kot tudi pripravki, ki jih vsebujejo.

SI 9200091 A

Imperial Chemical Industries PLC

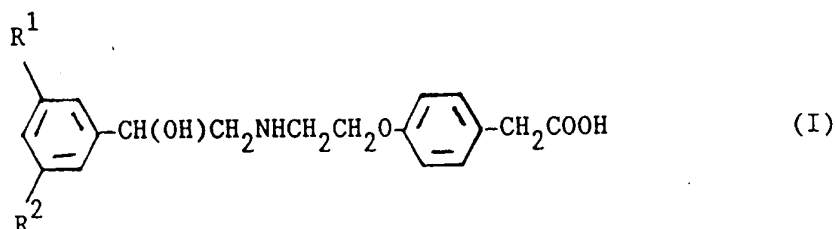
Derivati 4-[2-(2-hidroksi-2-feniletilamino)etoksi]fenilocetne kisline
za uporabo pri zdravljenju debelosti in sorodnih stanj

Pričujoči izum se nanaša na 2-hidroksi-2-feniletilamino spojine in podrobneje na take spojine, ki vsebuje fenilacetilno skupino. Ta izum se nadalje nanaša na postopke in intermediate za njihovo pripravo, na njihovo uporabo v metodah zdravljenja in na farmacevtske pripravke, ki jih vsebujejo. Spojine v smislu pričujočega izuma so agonisti β_3 -adrenoceptorjev in so koristne pri bolezenskih stanjih, na katera vplivajo taki adrenoceptorji. Dajanje spojin v smislu tega izuma toplokrvnim bitjem zagotavlja termogenski učinek, t.j. stimulira termogenezo, in dajanje spojin je koristno npr. pri zdravljenju debelosti in stanj v zvezi z njo, kot diabetesa, ki se pojavlja v zreli dobi, ki so povezana z debelostjo.

Poleg tega spojine v smislu izuma izboljšajo toleranco za glukozo pri toplokrvnih bitjih in so koristne za zdravljenje bolezenskih stanj, pri katerih je tak učinek ugoden; imajo npr. hipoglikemičen učinek. Spojine v smislu izuma lahko uporabimo tudi pri

zdravljenju diabetesa mellitusa, ki ni odvisen od insulina (NIDDM), in pri stanjih, pri katerih je pomembna odpornost do insulina, kot so hipertenzija, hiperlipidemija in znižana fibrinoliza (Reavenov sindrom ali sindrom X).

V skladu s tem zagotavlja pričujoči izum spojine s formulo (I)



v kateri je R¹ kloro, fluoro, bromo, trifluorometil ali metil; R² je vodik ali fluoro; ali njihov bioprekursor ali njihovo farmacevtsko sprejemljivo sol.

Primerno je R¹ kloro, bromo ali fluoro. V drugem vidiku je R¹ trifluorometil.

Prednostno je R² vodik.

V enem vidiku je R¹ kloro ali metil in R² je vodik. V nadaljnjem vidiku je R¹ trifluorometil in R² je vodik.

V prednostnem vidiku je R¹ kloro in R² je vodik.

V drugem prednostnem vidiku je R¹ bromo in R² je vodik.

Ugodno so spojine s formulo (I) v obliki karboksilne kisline ali njene farmacevtsko sprejemljive soli. Te spojine so amfoterne in jih lahko uporabimo v amfoionski obliki ali kot farmacevtsko sprejemljivo kislinsko adicijsko sol ali kot sol z bazo, ki daje farmacevtsko sprejemljiv kation. Posebni primeri farmacevtsko sprejemljivih kislinskih adicijskih soli vključujejo npr. soli z anorganskimi kisljinami, kot hidrohalide (zlasti hidrokloride ali hidrobromide), sulfate in fosfate, in soli z organskimi kisljinami, kot sukcinat, citrat, laktat, tartrate in soli, izvedene iz kislih, v vodi topnih polimerov. Posebni primeri soli z bazami, ki dajejo farmacevtsko sprejemljiv kation, vključujejo

npr. soli alkalijskih kovin in zemeljsko alkalijskih kovin, kot natrijeve, kalijeve, kalcijeve in magnezijeve soli, in amonijeve soli in soli s primernimi organskimi bazami, kot trietanolaminom.

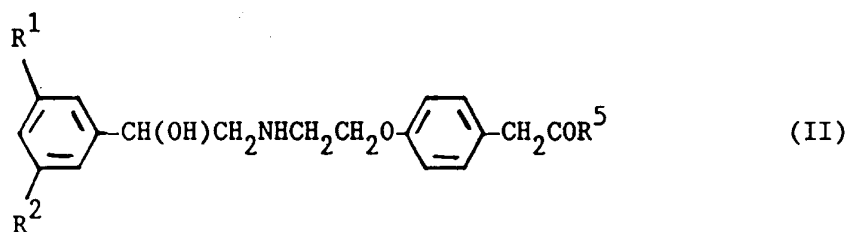
Bioprekursorji so tiste farmacevtsko sprejemljive spojine, ki se v živem telesu razgrade, da nastane osnovna kislina. Take spojine lahko identificiramo tako, da damo testni živali, npr. oralno, testirano spojino in nato preiščemo telesne tekočine testne živali.

En razred bioprekursorjev je razred ustreznih estrskih bioprekursorjev karbokske skupine v spojinah s formulo (I). Primerni estri vključujejo C_{1-6} alkilestre, npr. metil in etil ester.

Drugi razred bioprekursorjev je razred ustreznih estrskih bioprekursorjev hidrokske skupine. Taki estri vključujejo kot njihovo acilno skupino npr. acetil, propionil, pivaloil, C_{1-4} alkoksikarbonil, npr. etoksikarbonil, in fenilacetil. Zlasti primerna je acetilna skupina.

Nadaljnji razred bioprekursorjev je razred ustreznih amidnih bioprekursorjev karbokske skupine v spojinah s formulo (I). Primerni amidi vključujejo npr. amide s formulo $-CONR^3R^4$, v kateri sta R^3 in R^4 neodvisno vodik, C_{1-6} alkil, hidroksi C_{2-6} alkil (v katerem hidroksi substituent ni na α -ogljiku), C_{1-4} alkoksi C_{1-6} alkil, fenilalkil, alil, ciklopropil ali ciklopentil, ali je skupina $-NR^3R^4$ morfolino, piperidino ali pirolidino. Na splošno veljajo amidi, zlasti kjer sta R^3 in R^4 neodvisno vodik, prvenstveno kot intermedijati za pripravo ustrezne karboksilne kisline ali estra.

Prednosten razred bioprekursorjev je razred s formulo (II)



v kateri sta R^1 in R^2 definirana kot spredaj in je R^5 C_{1-6} alkoksi, npr. metoksi.

Bioprekursorji spojin s formulo (I) imajo lahko že sami po sebi termogenski učinek in to je še drug vidik izuma.

Posebne spojine v smislu izuma so

(R)-metil-4-[2-(2-hidroksi-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino)-etoksi]fenilacetat,
(R)-4-[2-(2-hidroksi-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino)etoksi]fenilocetna kislina,
metil 4-[2-(2-[3-klorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetat hidroklorid,
4-[2-(2-[3-klorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilocetna kislina,
metil 4-[2-(2-[3-fluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetat hidroklorid,
4-[2-(2-[3-fluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilocetna kislina,
metil 4-[2-(2-[3-bromofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetat hidroklorid,
4-[2-(2-[3-bromofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilocetna kislina,
4-[2-(2-[3,5-difluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilocetna kislina,
4-[2-(2-hidroksi-2-(3-metilfenil)etilamino)etoksi]fenilocetna kislina
in njihove farmacevtsko sprejemljive soli.

Upoštevati je treba, da vsebujejo spojine s formulo (I) in njihovi bioprekursorji en ali več asimetričnih ogljikovih atomov in lahko obstajajo kot optično aktivni enantiomeri ali kot optično inaktivni racemati. Pričujoči izum obsega katerikoli enantiomer, racemat in/ali (če sta prisotna dva ali več asimetričnih ogljikovih atomov) diastereoizomer, ki zagotavlja, če ga damo v terapevtski množini, termogenski učinek pri toplokrvnih bitjih, pri čemer je v kemijski stroki znano, kako je treba pripraviti posamezne enantiomere, npr. z ločenjem racemata ali s stereospecifično sintezo, in kako je treba določiti termogenske lastnosti, npr. ob uporabi v nadaljevanju opisanih standardnih testov. Prednostno je, da so spojine v smislu pričujočega izuma zagotovljene v (R)-absolutni konfiguraciji pri skupini -CH(OH)- (po Cahn-Prelog-Ingoldovih pravilih).

Da bi uporabili spojino v smislu pričujočega izuma ali njeno farmacevtsko sprejemljivo sol za terapevtsko zdravljenje toplokrvnih sesalcev, vključno ljudi, zlasti za zdravljenje debelosti, jo v skladu s standardno farmacevtsko prakso normalno formuliramo kot farmacevtski pripravek.

Zato zagotavlja pričujoči izum v drugem vidiku farmacevtski pripravek, ki obsega

spojino s formulo (I) ali njen bioprekursor ali njeno farmacevtsko sprejemljivo sol in farmacevtsko spremenljiv nosilec.

Farmacevtske pripravke v smislu tega izuma lahko dajemo na standardni način, npr. z oralnim ali parenteralnim dajanjem. Za te namene jih lahko formuliramo na način, ki je v stroki znan, npr. v obliko tablet, kapsul, pilul, praškov, vodnih ali oljnih raztopin ali suspenzij, emulzij in sterilnih injekcijskih vodnih ali oljnih raztopin ali suspenzij.

Na splošno so prednostni pripravki za oralno dajanje.

Pripravke lahko dobimo ob uporabi standardnih ekscipientov in postopkov, ki so v stroki znani. Oblika dozirne enote, kot tableta ali kapsula, bo običajno vsebovala npr. 0,1 do 500 mg učinkovine, bolj primerno 10 do 250 mg in prednostno 50 do 100 mg spojine v smislu izuma.

Pripravki lahko vsebujejo tudi druge učinkovine, ki so znane za uporabo pri bolezenskem stanju, ki ga je treba zdraviti, npr. sredstva za zmanjševanje teka, vitamine, antihipertenzive in hipoglikemična sredstva, kot sulfonilsečnine, bigvanide in tiazolidindione. Razumljivo je, da obsegajo taki pripravki ko-formuliranje, vzporedno in zaporedno zdravljenje z dvema ali več učinkovinami.

V enem vidiku pričujočega izuma lahko spojino s formulo (I) ali njen prekursor formuliramo za oralno dajanje v pripravku s protrahiranim (ali zakasnelim) sproščanjem, npr. pripravku tablete z matrico, ki obsega netopno ali nabreklijo polimerno polnilo, ali preslojenem sferoidnem pripravku.

Kadar jih uporabljamo zato, da bi dosegli pri toplokrvnih bitjih, vključno ljudeh, termogenske učinke, bomo dali spojino s formulo (I) ali njen bioprekursor ali njeno farmacevtsko sprejemljivo sol, kot je pač primerno, tako, da bomo dali dozo v splošnem območju od 0,002 do 20 mg/kg, primerno v območju od 0,02 do 10 mg/kg in prednostno v območju od 0,5 do 5 mg/kg dnevno, dano po potrebi v eni sami dozi ali v deljenih dozah, tipično enkrat do trikrat dnevno. Vendar bo strokovnjak upošteval, da bo doziranje treba ustrezno variirati v odvisnosti od resnosti stanja, ki ga zdravimo, in od starosti in spola bolnika in v skladu z znanimi medicinskimi načeli.

Poleg tega spojine v smislu pričujočega izuma znižujejo nivoje trigliceridov in nivoje holesterola in zvišujejo nivoje lipoproteinov visoke gostote (HDL) in so zato koristne pri zdravljenju zdravstvenih stanj, za katera smatramo, da je tako zniževanje (in zviševanje) ugodno. Zato jih lahko uporabljamo pri zdravljenju hipertrigliceridemije, hiperholesterolemije in stanj z nizkimi nivoji HDL poleg zdravljenja ateroskleroznih obolenj, kot bolezni koronarnih, cerebrovaskularnih in perifernih arterij, kardiovaskularnega obolenja in stanj, ki so s tem v zvezi.

V skladu z drugim vidikom zagotavlja pričujoči izum metodo za znižanje nivojev trigliceridov in/ali holesterola in/ali zvišanje nivojev HDL, ki obsega dajanje terapevtsko učinkovite množine spojine s formulo (I) ali njenega bioprekursorja ali njene farmacevtsko sprejemljive soli bitju, ki mu je potrebna. V nadaljnjem vidiku zagotavlja pričujoči izum metodo za zdravljenje ateroskleroze, ki obsega dajanje spojine s formulo (I) ali njenega bioprekursorja ali njene farmacevtsko sprejemljive soli bitju, ki mu je potrebna. Pripravke formuliramo in dajemo na enak splošni način, kot je podrobno razloženo zgoraj za dosego termogenskega učinka. Vsebujejo lahko tudi druge učinkovine, za katere je znano, da se uporabljajo pri zdravljenju ateroskleroze in sorodnih stanj, npr. fibrates, kot klofibrat, bezafibrat in gemfibrozil, inhibitorje biosinteze holesterola, kot inhibitorje HMG-CoA reduktaze, npr. lovastatin, simvastatin in pravastatin, inhibitorje absorpcije holesterola, npr. beta-sitosterol in inhibitorje (acil CoA: holesterol aciltransferaze), npr. melinamid, anionske izmenjevalne smole, npr.olestiramin, kolestipol ali dialkilaminoalkilni derivat premreženega dekstrana, nikotinil alkohol, nikotinsko kislino ali njeno sol, vitamin E in tiromimetike.

V nadaljnjem vidiku stimulirajo spojine v smislu pričujočega izuma "atipične" β -adrenoceptorje v gastrointestinalnem traktu in zato zavirajo gastrointestinalno gibnost. Koristne so lahko pri zdravljenju zdravstvenih stanj, pri katerih smatrajo, da je stimulacija "atipičnih" β -adrenoceptorjev v gastrointestinalnem traktu ugodna, kot pri zdravljenju zdravstvenih stanj, za katere smatrajo, da je pomembno zaviranje gastrointestinalne gibnosti. Zato so lahko koristne npr. pri zdravljenju vnetnih črevesnih bolezni (IBD) (kot Crohnove bolezni in ulkusnega kolitisa), sindroma iritabilnega črevesja (IBS), nespecifične diareje in "dumping-sindroma".

V skladu s tem zagotavlja pričujoči izum metodo za stimuliranje "atipičnih" β -adrenoceptorjev v gastrointestinalnem traktu, ki obsega dajanje terapevtsko učinkovite množine spojine v smislu izuma bitju, ki mu je potrebna.

V nadaljnjem vidiku zagotavlja pričujoči izum metode za zaviranje gastrointestinalnega gibnosti, zdravljenje IBD, zdravljenje IBS, zdravljenje nespecifične diareje in zdravljenje praznjenja želodca pri "dumping-sindromu", ki obsegajo dajanje terapevtsko učinkovite množine spojine v smislu izuma bitju, ki mu je potrebna.

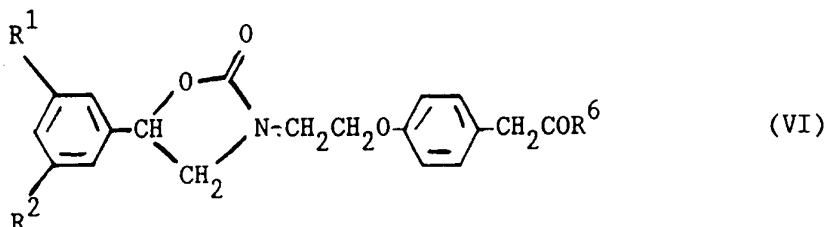
V nadaljnjem vidiku zagotavlja pričujoči izum postopek za pripravo spojine s formulo (I) ali njenega prekursorja ali njene farmacevtsko sprejemljive soli, ki obsega:

a) presnovo spojine (III) ali (IV) s spojino s formulo (V)



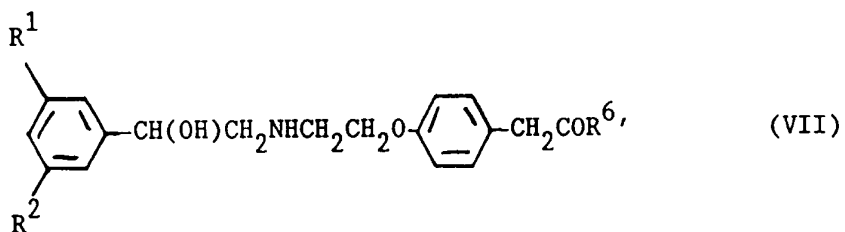
v kateri sta R^1 in R^2 definirana kot spredaj in je $-\text{COR}^6$ karboksi ali njegov biopreksor in je L nadomestljiva skupina; ali

b) hidrolizo spojine s formulo (VI)



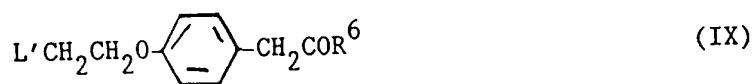
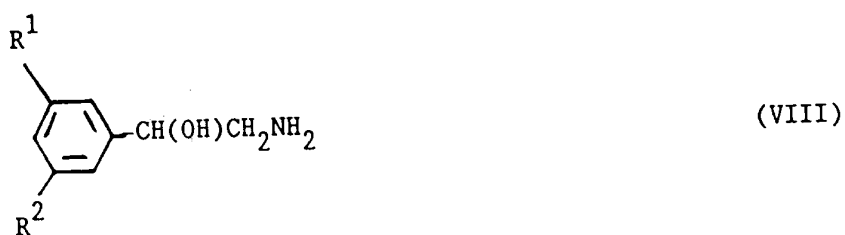
v kateri so R^1 , R^2 in $-\text{COR}^6$ definirani kot spredaj; ali

c) za tvorbo spojin s formulo (I) hidrolizo spojine s formulo (VII)



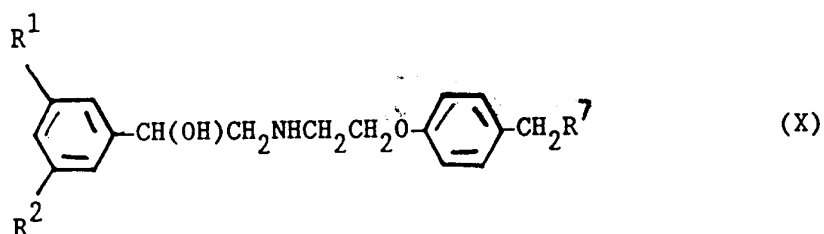
v kateri sta R^1 in R^2 definirana kot spredaj in je R^6 skupina, ki se da hidrolizirati;

d) presnovo spojine s formulo (VIII) s spojino s formulo (IX)



v kateri so R^1 , R^2 , $-COR^6$ definirani kot spredaj in je L' nadomestljiva skupina;

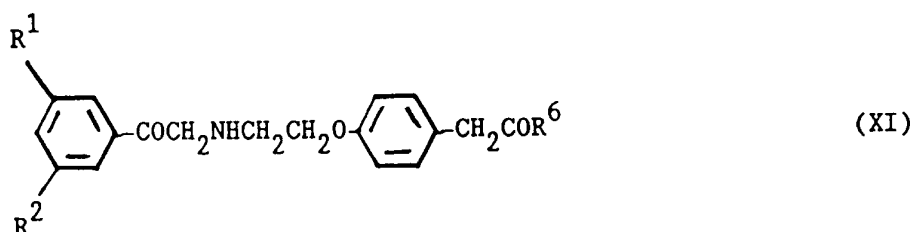
e) odstranitev zaščite s spojine s formulo (X)



v kateri sta R^1 in R^2 definirana kot spredaj in je R^7 zaščiten derivat skupine $-COR^6$;

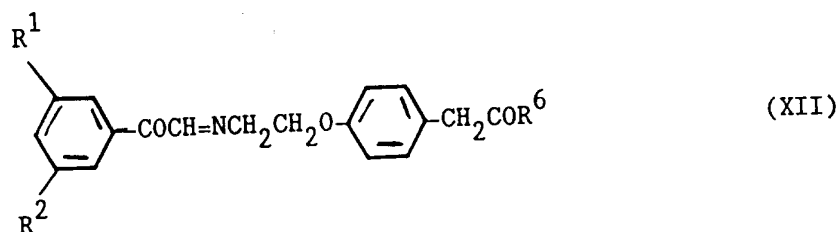
f) pretvorbo spojine s formulo (I) v bioprekursor ali obratno ali pretvorbo bioprekursorja spojine s formulo (I) v drug bioprekursor spojine s formulo (I);

g) redukcijo spojine s formulo (XI)



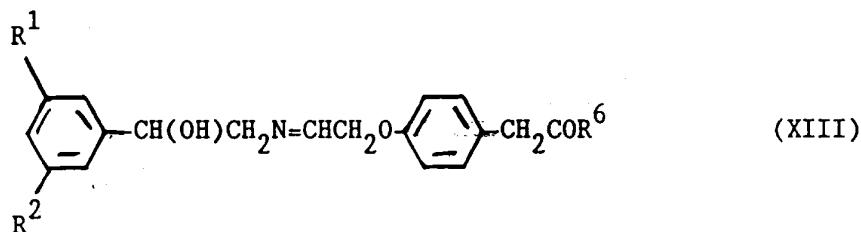
v kateri so R^1 , R^2 in $-COR^6$ definirani kot spredaj;

h) redukcijo spojine s formulo (XII)



v kateri so R^1 , R^2 in $-COR^6$ definirani kot spredaj;

i) redukcijo spojine s formulo (XIII)



v kateri so R^1 , R^2 in $-COR^6$ definirani kot spodaj;

in kjer je katerakoli funkcionalna skupina v danem primeru zaščitena, in nato, če je potrebno,

- (i) odstranitev vseh zaščitnih skupin;
- (ii) tvorbo farmacevtsko sprejemljive soli.

Zaščitne skupine lahko na splošno izberemo med katerikoli skupinami, ki so opisane v literaturi ali ki so izkušenemu kemiku znane kot primerne za zaščito skupine, za katero gre, in uvedemo jih lahko z običajnimi metodami.

Zaščitne skupine lahko na splošno odstranimo s katerokoli prikladno metodo, ki je opisana v literaturi ali ki je izkušenemu kemiku znana kot primerna za odstranitev zaščitne skupine, za katero gre, pri čemer izberemo take metode tako, da izvedemo odstranitev zaščitne skupine s kar najmanj motenj za skupine, ki so druge v molekuli.

Posebna zaščitna skupina je skupina, ki se da hidrogenolizirati in je prisotna na atomu dušika skupine $-CH(OH)CH_2NCH_2CH_2O-$. Prikladno je zaščitna skupina benzil ali substituirana benzilna skupina. Tako zaščitno skupino lahko odstranimo na običajen način ob uporabi metod katalitskega hidrogeniranja, npr. katalizatorjev iz paladija na oglju v atmosferi vodika. Primerni pogoji obsegajo sobno in zvišane temperature in tlake v topilu, kot C_{2-6} -alkanolu, npr. etanolu ali propan-2-olu. Spojine, ki ustrezajo formuli (I), ki so na atomu dušika zaščitene s skupino, ki se da hidrogenolizirati, lahko pripravimo z metodami, ki so analogne tistim, opisanim zgoraj za formulo (I).

Presnovo med spojino s formulama (III) ali (IV) in spojino s formulo (V) lahko izvedemo v primernem topilu, npr. alkoholu, kot etanolu ali propan-2-olu, pri temperaturi v območju npr. 10 °C do 110 °C in najprimerneje pri vrelišču reakcijske zmesi ali blizu njega. V spojini s formulo (IV) je lahko L npr. halogen, kot kloro ali bromo, ali arilsulfoniloksi skupina, kot toluensulfoniloksi, ali alkansulfoniloksi skupina, kot metansulfoniloksi.

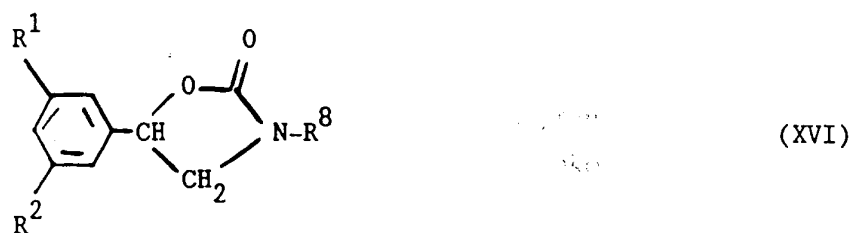
Spojine s formulo (V) pripravimo na katerikoli, strokovnjaku znani primeren način. Pripravimo jih lahko npr. primerno s presnovo spojine (XIV) s spojino s formulo (XV)



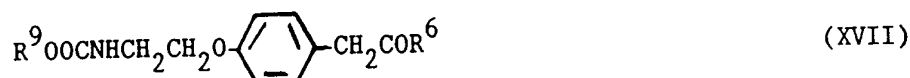
To reakcijo lahko izvedemo npr. ob uporabi Mitsunobujeve reakcije z dietil azodikarboksilatom in trifenilfosfinom. Zaželeno je, da med to presnovo amino funkcijo (in karboksi funkcijo, če je prisotna), zaščitimo, in da nato zaščito odstranimo na običajen način. Primeri primernih zaščitnih skupin za amino funkcijo obsegajo ftaloilno in t-butoksikarbonilno skupino. Spojine s formulo (XV) lahko pripravimo v skladu z metodami, ki so v stroki znane.

Spojino s formulo (VI) lahko hidroliziramo v spojino s formulo (I) ali njen biopreksor pod pogoji, ki so znani v stroki β -adrenergnih blokerjev; npr. preko alkalne hidrolize v primernem topilu.

Spojine s formulo (VI) lahko pripravimo s presnovo spojine s formulo (XV) s spojino s formulo (XVI)



v kateri sta R^1 in R^2 definirana kot spredaj in je R^8 skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. To presnovo lahko izvedemo na katerikoli običajen način, npr. z metodo, ki je analogna presnovi spojin s formulama (XIV) in (XV). Alternativno lahko spojine s formulo (VI) pripravimo s presnovo spojine s formulo (XVI), v kateri je R^8 vodik, s spojino s formulo (IX), kot je opisano spredaj. Po nadaljnji alternativni lahko spojine s formulo (VI) pripravimo s presnovo spojine (III) s spojino s formulo (XVII)



v kateri je $-\text{COR}^6$ definiran kot spredaj in je $R^9\text{O}-$ odhodna skupina, npr. $R^9\text{O}-$ je C_{1-4} alkoksi.

Spojino s formulo (XVI), v kateri je R^8 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, lahko pripravimo npr. s presnovo spojine s formulo (III) z N-alkoksikarbonilnim derivatom spojine s formulo (XIV), v kateri je hidroksi skupina v danem primeru zaščitena, npr. tetrahidropiraniinim etrom t-butoksikarbonilaminoetanol. Spojine s formulo (XVI), v kateri je R^8 vodik, lahko dobimo na običajen način. Spojine s formulama (IX) in (XVII) lahko dobimo z alkiliranjem spojin s formulo (XV) na običajen način.

Presnovo med spojinami s formulama (VIII) in (IX) izvedemo prikladno pod pogoji, ki so analogni presnovi med spojino (IV) in spojino s formulo (V). L' ima lahko podobne pomene, kot so navedeni spredaj za L .

V spojinah s formulo (VII) vključujejo primeri skupin R^7 , ki se dajo hidrolizirati, C_{1-6} alkoksi in skupine $-NR^3R^4$, tako, da predstavlja $-COR^7$ C_{1-6} alkil ester ali amidno funkcijo. Take skupine lahko hidroliziramo (kislinsko, bazično ali encimsko) v skupino $-COOH$ pod običajnimi pogoji. Pretvorbe, pri katerih je R^7 del, ki se da hidrolizirati in vivo, tudi predstavljajo primere medsebojnih pretvorb bioprekursorja spojine s formulo (I) v spojino s formulo (I). Primerni kislinski pogoji so npr. močna mineralna kislina, kot klorovodikova, žveplove ali fosforjeva kislina, prikladno pri temperaturi v območju npr. 20 do 110 °C in v polarnem topilu, kot vodi, C_{1-4} alkanolu (npr. metanolu ali etanolu) ali očetni kislini. V takih primerih lahko prikladno izoliramo ustrezno sol mineralne kisline spojine s formulo (I). Alternativno lahko uporabimo bazične pogoje, npr. litijev, natrijev ali kalijev hidroksid, prikladno v primernem topilu ali razredčilu, kot vodnem C_{1-4} alkanolu, pri temperaturi v območju npr. 10° do 110 °C, ali alkalijski halogenid, npr. litijev klorid, v polarnem topilu, kot dimetilsulfoksidu. Kot še nadaljnje alternative, če je $-COR^7$ t-butoksikarbonil, lahko izvedemo razkroj npr. s termolizo pri temperaturi v območju npr. 100 do 220 °C, samo ali v prisotnosti primerne razredčila, kot difenil etra.

Spojine s formulo (VII) lahko pripravimo z metodami, ki so analogne tistim, ki so opisane spredaj za spojino s formulo (I) ali njen prekursor, s fakultativno zaščito amino funkcije, npr. z benzilno skupino.

Spojine s formulo (I) ali njihove amidne bioprekursorje lahko pretvorimo v njene estrske prekursorje. Primerni pogoji so npr. refluktiranje v ustreznem alkanolu pod kislimi pogoji, npr. z dodatkom koncentrirane žveplove kisline kot katalizatorja.

Redukcijo spojin (XI), (XII) in (XIII) lahko izvedemo z običajnimi kemijskimi ali katalitskimi metodami, kot kemijsko redukcijo ob uporabi natrijevega borohidrida ali s katalitskim hidrogeniranjem ob uporabi katalizatorjev, kot paladija na oglju ali platine.

Redukcijo natrijevega borohidrida izvedemo prikladno v alkoholu, kot metanolu, in presnovno izvedemo na splošno pri 0 do 20 °C.

Katalitsko redukcijo izvedemo prikladno v običajnem topilu za hidrogeniranje, kot alkoholu, npr. etanolu. Hidrogeniranje izvedemo na splošno pod plinastim vodikom pri tlaku okoli 1 do okoli 10 barov in pri sobni ali zvišani temperaturi.

Spojine s formulo (XI) lahko pripravimo s presnovo spojine s formulo (V) s spojino s formulo (XVIII)



v kateri sta R^1 in R^2 definirana kot spredaj in je L'' nadomestljiva skupina.

Presnovo med spojino s formulo (XVIII) in spojino s formulo (V) lahko izvedemo v primernem topilu, kot alkoholu ali etru, npr. metanolu ali dietil etru, pri temperaturi v območju npr. -10 do 110 °C in najprikładneje pri sobni temperaturi. V spojinah s formulo (XVIII) je lahko L'' npr. halogen, kot kloro ali bromo.

Nastale spojine s formulo (XI) lahko pretvorimo v spojino s formulo (I) ali njene bioprekursorje in situ.

Spojine s formulo (XVIII) lahko pripravimo po metodah, ki so v stroki znane.

Spojine s formulo (XII) lahko pripravimo s presnovo spojine (XIX) s spojino s formulo (V)



Presnovo med spojino (XIX) in spojino s formulo (V) lahko izvedemo v primernem topilu, kot alkoholu, npr. etanolu, v temperaturnem območju npr. 0 do 80 °C in najprikładneje pri sobni temperaturi. Nastale spojine s formulo (XII) lahko pretvorimo v spojine s formulo (I) ali njihove bioprekursorje in situ.

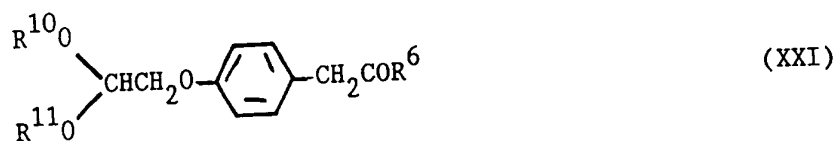
Spojine s formulo (XIII) lahko pripravimo s presnovo spojin s formulo (XX) s spojino s formulo (VIII)



v kateri je R^6 definiran kot spredaj.

Presnovo med spojino s formulo (XX) in spojino (VIII) lahko izvedemo v primernem topilu, kot alkoholu, npr. etanolu, pri temperaturi v območju npr. 0 do 80 °C in najprikladneje pri sobni temperaturi. Nastale spojine s formulo (XIII) lahko pretvorimo v spojine s formulo (I) ali njihove bioprekursorje in situ.

Spojine s formulo (XX) lahko pripravimo s hidrolizo spojine s formulo (XXI)



v kateri je $-\text{COR}^6$ definiran kot spredaj in sta R^{10} in R^{11} neodvisno vodik ali C_{1-4} alkil. Primerni pogoji za hidrolizo so npr. močna mineralna kislina, kot klorovodikova ali žveplova, prikladno v temperaturnem območju npr. 20 do 110 °C v primernem topilu, kot tetrahidrofuranu, diklorometanu ali dietil etru.

Spojine s formulo (XXI) lahko pripravimo po standardnih metodah, ki so v stroki znane; npr. s presnovo spojine s formulo (XXII) s spojino s formulo (XV) v prisotnosti blage baze



v kateri sta R^{10} in R^{11} definirana kot spredaj in je L''' nadomestljiva skupina.

Primerni pogoji vključujejo segrevanje v primernem topilu, kot diklorometanu, v prisotnosti blage baze, npr. natrijevega karbonata. V spojini s formulo (XXII) je L''' lahko npr. halogen, kot bromo.

Spojine s formulami (VI), (VII), (X), (XI), (XII) in (XIII) so nove in tvorijo nadaljnji vidik izuma.

Bioprekursorske estre hidroksi skupine lahko pripravimo na običajen način, npr. tako, da presnovimo hidroksi skupino z aktiviranim kislinskim derivatom pod pogoji, ki so znani v stroki β -adrenergnih blokerjev.

Farmacevtsko sprejemljive soli lahko pripravimo tako, da presnovimo spojino s formulo (I) ali njen bioprekursor z ustrezno kislino ali bazo na običajen način. Alternativno lahko hidrogenhalidno sol, če se zahteva, prikladno dobimo s hidrogeniranjem proste baze skupaj s stehiometrično množino ustreznega benzil halida.

Sledeče biološke testne metode, podatki in primeri rabijo za pojasnitev tega izuma.

Termogenški učinki

Termogenske učinke spojin s formulo (I) in njihovih bioprekursorjev lahko dokažemo ob uporabi enega ali več naslednjih standardnih testov.

(a) Podgane privajamo na mraz pri 4°C 5 dni, da povečamo njihovo sposobnost za termogenezo. Nato jih prenesemo za 2 dni v toplo okolje s 25°C . Naslednji dan jim damo subkutano ali oralno testno spojino. Eno uro kasneje živali usmrtime in odstranimo blazinico interskapularnega, rjavega adipoznega tkiva (BAT). Mitochondrije BAT pripravimo z diferenčnim centrifugiranjem in določimo vezavo GDP (Holloway et al., *International Journal of Obesity*, 1984, 8, 295) kot merila termogenske aktivacije. Vsak test vključuje kontrolo, ki ji damo samo vehikel raztopine/suspenzije, in pozitivno kontrolo, ki ji damo 1 mgkg^{-1} izoprenalina (kot

njegov sulfat). Testne spojine rutinsko doziramo z 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 in 10 mgkg⁻¹ in rezultate izrazimo kot učinek na vezavo GDP, ki ga povzroči pozitivna kontrola. Iz teh rezultatov izračunamo s prilagoditvijo krivulji dozo (ED₅₀), ki je potrebna, da povzroči 50 % učinka izoprenalina. Smatramo, da so v tem testu aktivne tiste spojine, ki povzročijo v primerjavi s kontrolami signifikanten porast vezave GDP.

(b) Podgane privajamo 2 tedna na termonevtralno okolje (29 °C), da zmanjšamo njihovo sposobnost za termogenezo, ki ne povzroča drgetanja, na katero vpliva BAT. Med zadnjimi 5 dnevi učimo živali uporabe aparata za merjenje srčnega utripa neinvazivno preko elektrod na blazinicah na taci, priključenih na EKG-integrator, ki daje kontinuiran odčitek srčnega utripa. Testno spojino damo subkutano ali oralno z ED₅₀, določeno v testu (a), in srčni utrip določimo 15 do 30 minut po dajanju te doze. Postopek nato ponovimo v sledečih testih ob uporabi naraščajočih mnogokratnikov ED₅₀, določene v testu (a), dokler srčni utrip (HR) ne doseže ali preseže 500 utripov na minuto ali dokler doza ne doseže 100-kratnika ED₅₀, določene v testu (a). Ocenimo dozo, ki je potrebna, da povzroči srčni utrip 500 utripov na minuto (doza D₅₀₀).

Razmerje med D₅₀₀ in ED₅₀ v testu (a) lahko definiramo kot indeks selektivnosti (SI) in predstavlja merilo selektivnosti spojine za BAT v primerjavi s kardiovaskularnim sistemom. Smatramo, da imajo spojine, ki imajo SI >1, signifikantno selektivnost. Neselektivne spojine imajo SI <1 (npr. izoprenalin = 0,06).

(c) Podgane imamo pri 23 °C najmanj 2 dni, nato jih postimo preko noči. Naslednji dan določimo stopnjo bazalnega metabolizma živali ob uporabi aparata za porabo kisika z zaprtim krogom take vrste, kot so jo opisali Arundel *et al.*, 1984, *J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, 1984, 57 (5) 1591-1593. Podganam damo nato (oralno) okoli 1 mgkg⁻¹ testne spojine kot raztopino ali suspenzijo v 0,025 m/v %-nem Polysorbatu 80 (0,5 ml/100 g). Metabolno stopnjo nato določimo najmanj 1 uro po dajanju. Kot aktivne smatramo v tem testu tiste spojine, ki povzročijo signifikanten porast metabolne stopnje v primerjavi s kontrolnimi živalmi (Studentov t test: p <0,05), ki so dobile samo raztopino ali suspenzijo vehikla.

V gornjih testih povzročijo spojine s formulo (I) na splošno učinke tega-le reda, ne da bi povzročile očitno toksičnost.

test (a): subkutano ali oralno: ED_{50} za vezavo GDP v mitohondrijih BAT 0,01-10 $mgkg^{-1}$;

test (b): kaže $SI > 50$; in

test (c): kaže 2-9 $ml O_2 min^{-1} (kg^{0,75})^{-1}$ pri 1 $mgkg^{-1}$ p.o.

Za ilustracijo, spojina, opisana v priloženem primeru 1, povzroči v gornjih testih te učinke:

(a) oralno: ED_{50} 0,75 $mgkg^{-1}$;

(b) $SI > 50$ (oralno);

(c) 6,57 $ml O_2 min^{-1} (kg^{0,75})^{-1}$ pri 1 $mgkg^{-1}$ p.o.

Izum bomo sedaj pojasnili z naslednjimi primeri, v katerih, v kolikor ni navedeno drugače,

a) smo izvedli kromatografijo na Kieselgelu (Art 9385; 230-400 Mesh), ki se ga da dobiti od firme E. Merck, Darmstadt, Zvezna republika Nemčija,

b) smo izvedli uparjevanja pod zmanjšanim tlakom ob uporabi rotacijskega uparjalnika in

c) so tališča nekorrigirana.

PRIMER 1

(R)-metil 4-[2-(2-hidroksi-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino)etoksi]fenilacetat

(R)-4-[2-(2-hidroksi-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid (1,6 g) smo segrevali pod refluxom v metanolu (120 ml), ki je vseboval koncentrirano žveplovo kislino (1,5 ml), 18 ur. Zmes smo ohladili in topilo uparili pod zmanjšanim tlakom. Preostanek smo raztopili v diklorometanu (500 ml) in zapored sprali z vodo (2 x 75 ml) in slanico (75 ml), posušili nad MgSO_4 in topilo odstranili pod zmanjšanim tlakom. Preostanek (0,8 g) smo raztopili v metil acetatu (20 ml) in obdelali z raztopino etra, nasičenega s klorovodikom. Oborjeno trdno snov smo kristalizirali iz zmesi metanola in metil acetata, da smo dobili (R)-metil 4-[2-(2-hidroksi-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino)etoksi]fenilacetat hidroklorid (0,25 g), tal. 165-166 °C;

mikroanaliza: ugotovljeno: C 55,4; H 5,4; N 3,2; Cl 8,2 %; zahtevano za $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{NO}_4$: C 55,4; H 5,3; N 3,2; Cl 8,2 %; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -20,7^\circ$ ($c=1,0$ v metanolu).

(R)-4-[2-(2-hidroksi-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid, ki smo ga uporabili kot izhodni material, smo pripravili takole:

Zmes 4-[2-(benzilamino)etoksi]fenilacetamida (OLS 2135678) (3,2 g), (R)-3-trifluorometilstiren oksida (evropski patent 40,000: priprava 6, str. 44) in etanola (125 ml) smo segrevali pod refluxom 72 ur, da smo dobili (R)-4-[2-(N-benzil-N-(2-hidroksi-2-(3-trifluorometilfenil)etil)amino)etoksi]fenilacetamid. Raztopino smo ohladili in dodali ledasto očetno kislino (20 ml). To raztopino smo hydrogenirali v prisotnosti 10 m/m %-nega paladija na oglju (0,4 g) pri okoli 20 barih in 60 °C 48 ur. Zmes smo ohladili, filtrirali in filtrat uparili pod zmanjšanim tlakom. Preostalo olje smo raztopili v metanolu (10 ml) in obdelali z raztopino etra, nasičenega s klorovodikom. Oborjeno trdno snov smo kristalizirali iz zmesi metanola in metil klorida, da smo dobili (R)-4-[2-(2-hidroksi-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid (0,25 g), tal. 232-234 °C; mikroanaliza: ugotovljeno: C 54,9; H 5,5; N 6,9; Cl 8,7 %; zahtevano za $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$: C 54,5; H 5,3; N 6,7; Cl 8,5 %; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -18,2^\circ$ ($c=1,0$ v metanolu).

PRIMER 2

(R)-4-[2-(2-hidroksi-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino)etoksi]fenilacetna kislina

(R)-4-[2-(2-hidroksi-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid (1,8 g) smo segrevali na parni kopeli 3 ure v 4N HCl (20 ml). Reakcijsko zmes smo ohladili in trdno snov zbrali s filtracijo. Trdno snov smo kristalizirali iz vode, da smo dobili (R)-4-[2-(2-hidroksi-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino)etoksi]fenilacetno kislino kot hidroklorid (1,0 g), tal. 170-172 °C; mikroanaliza: ugotovljeno: C 54,8; H 5,1; N 3,3; Cl 8,4 %; zahtevano za $C_{19}H_{21}ClF_3NO_4$: C 54,4; H 5,0; N 3,3; Cl 8,4 %; $[\alpha]^{25}_D = -18,7^\circ$ (c=1,0 v metanolu).

PRIMER 3

Metil 4-[2-(2-[3-klorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetat

4-[2-(2-[3-klorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid (2,6 g) smo segrevali pod refluxom v metanolu (60 ml), ki je vseboval koncentrirano žveplovo kislino (2,0 ml), 18 ur. Zmes smo ohladili in topilo uparili pod zmanjšanim tlakom. Preostanek smo raztopili v diklorometanu (50 ml) in zapored sprali z vodo (10 ml), 5 %-no raztopino natrijevega bikarbonata (2 x 20 ml) in slanico (10 ml), posušili nad $MgSO_4$ in topilo odstranili pod zmanjšanim tlakom. Preostalo viskozno olje (1,9 g) smo raztopili v metil acetatu (30 ml) in obdelali z raztopino etra, nasičenega s klorovodikom. Oborjeno trdno snov smo kristalizirali iz zmesi metanola in metil acetata, da smo dobili metil 4-[2-(2-[3-klorofenil]-2-hidroksietilamino)-etoksi]fenilacetat hidroklorid, tal. 139-141 °C; mikroanaliza: ugotovljeno: C 56,8; H 5,8; N 3,5; Cl 17,6 %; zahtevano za $C_{19}H_{23}Cl_2NO_4$: C 57,0; H 5,8; N 3,5; Cl 17,7 %.

4-[2-(2-[3-klorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid, ki smo ga uporabili kot izhodni material, smo pripravili takole:

Zmes 3-klorofenilglioksal hidrata (2,79 g), 4-(2-aminoetoksi)fenilacetamid hidroklorida (2,31 g) in trietilamina (1,01 g) smo segrevali v metanolu (100 ml), da smo dobili raztopino. To raztopino smo nato mešali in hladili na ledni kopeli, medtem ko smo v teku 1 ure dodali v majhnih obrokih natrijev borohidrid (1,5 g). Z mešanjem

smo nadaljevali še 18 ur in nato topilo uparili pod zmanjšanim tlakom. Preostanek smo raztopili v diklorometanu (200 ml) in sprali z vodo (50 ml). Vodni sloj smo ločili in ekstrahirali z diklorometanom (50 ml). Združene diklorometanske ekstrakte smo sprali z vodo (2 x 30 ml), posušili nad MgSO_4 in uparili. Preostalo trdno snov smo raztopili v etil acetatu in obdelali z raztopino etra, nasičenega s klorovodikom. Oborjeno trdno snov smo kristalizirali iz zmesi metanola in etil acetata, da smo dobili 4-[2-(2-[3-klorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid (0,89 g), tal. 239-241 °C; mikroanaliza: ugotovljeno: C 56,1; H 5,8; N 7,4; Cl 17,9 %; zahtevano za $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$: C 56,1; H 5,8; N 7,3; Cl 18,4 %.

PRIMER 4

4-[2-(2-[3-klorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilocetna kislina

4-[2-(2-[3-klorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid (0,6 g) smo segrevali na parni kopeli 3 ure v 2N HCl (30 ml) in nato vročo raztopino filtrirali. Raztopino smo ohladili in trdno snov, ki se je izločila, zbrali in prekristalizirali iz vode, da smo dobili 4-[2-(2-[3-klorofenil]-2-hidroksietilamino)-etoksi]-fenilocetno kislino kot hidroklorid (0,32 g), tal. 180-182 °C; mikroanaliza: ugotovljeno: C 55,7; H 5,4; N 3,6; Cl 18,3 %; zahtevano za $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C 56,0; H 5,5; N 3,6; Cl 18,4 %.

PRIMER 5

Metil 4-[2-(2-[3-fluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetat hidroklorid

4-[2-(2-[3-fluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]-fenilacetamid hidroklorid (0,9 g) smo segrevali pod refluxom v metanolu (30 ml), ki je vseboval koncentrirano žveplovo kislino (0,5 ml), 18 ur. Zmes smo ohladili in topilo uparili pod zmanjšanim tlakom. Preostanek smo raztopili v diklorometanu (50 ml) in sprali zapored s 5 %-no raztopino natrijevega bikarbonata (2 x 30 ml) in vodo (10 ml), posušili nad MgSO_4 in topilo odstranili pod zmanjšanim tlakom. Preostalo trdno snov (0,6 g) smo raztopili v metil acetatu (10 ml) in obdelali z raztopino etra, nasičenega s klorovodikom. Oborjeno trdno snov smo kristalizirali iz zmesi metanola in metil acetata, da smo dobili

metil 4-[2-(2-[3-fluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetat hidroklorid (0,4 g), tal. 159-161 °C; mikroanaliza: C 59,4; H 6,0; N 3,7; Cl 9,0 %; zahtevano za $C_{19}H_{23}ClFNO_4$: C 59,5; H 6,0; N 3,7; Cl 9,2 %.

4-[2-(2-[3-fluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid, ki smo ga uporabili kot izhodni material, smo pripravili takole:

Zmes 3-fluorofenilglikoksal hidrata (3,0 g), 4-(2-aminoetoksi)fenilacetamid hidroklorida (2,7 g) in trietilamina (1,18 g) smo segrevali v etanolu (200 ml) okoli 5 minut, da smo dobili raztopino. To raztopino smo nato ohladili in mešali na ledni kopeli, medtem ko smo v teku 1 ure dodali v majhnih obrokih natrijev borohidrid (3,0 g). Z mešanjem smo nadaljevali 18 ur in nato topilo uparili pod zmanjšanim tlakom. Preostanek smo raztopili v diklorometanu (200 ml) in sprali z vodo (200 ml). Vodni sloj smo ločili in ekstrahirali z diklorometanom (20 ml). Združene diklorometanske ekstrakte smo sprali z vodo (2 x 50 ml), posušili nad $MgSO_4$ in uparili. Preostalo trdno snov smo raztopili v etil acetatu in obdelali z raztopino etra, nasičenega s klorovodikom. Oborjeno trdno snov smo kristalizirali iz metanola, da smo dobili 4-[2-(2-[3-fluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid (1,5 g), tal. 248-250 °C; mikroanaliza: ugotovljeno: C 58,2; H 6,1; N 7,6; Cl 9,4 %; zahtevano za $C_{18}H_{22}ClFN_2O_3$: C 58,6; H 6,0; N 7,6; Cl 9,6 %.

PRIMER 6

4-[2-(2-[3-fluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilocetna kislina

4-[2-(2-[3-fluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid (1,0 g) smo segrevali na parni kopeli 2,5 ure v 2N HCl (10 ml) in nato vročo raztopino filtrirali. Raztopino smo ohladili in trdna snov, ki se je izločila, je bila 4-[2-(2-[3-fluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilocetna kislina kot hidroklorid (0,52 g), tal. 184-186 °C; mikroanaliza: ugotovljeno: C 58,2; H 5,7; N 3,8; Cl 9,2 %; zahtevano za $C_{18}H_{21}ClFNO_4$: C 58,5; H 5,7; N 3,8; Cl 9,6 %.

PRIMER 7

Metil 4-[2-(2-[3-bromofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetat

4-[2-(2-[3-bromofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid (1,0 g) smo segrevali pod refluxom v metanolu (250 ml), ki je vseboval koncentrirano žveplovo kislino (2,0 ml), 20 ur. Zmes smo ohladili in topilo uparili pod zmanjšanim tlakom. Preostanek smo obdelali s 5 %-nim vodnim natrijevim bikarbonatom (100 ml), dodali trden natrijev bikarbonat (10 g) in zmes ekstrahirali z diklorometanom (200 ml in nato 50 ml). Združene diklorometanske ekstrakte smo sprali z vodo (20 ml), posušili nad MgSO_4 in topilo odstranili pod zmanjšanim tlakom. Preostalo oljnato trdno snov (1,0 g) smo raztopili v metil acetatu (15 ml) in obdelali z raztopino etra, nasičenega s klorovodikom. Oborjeno trdno snov smo kristalizirali iz zmesi metanola in metil acetata, da smo dobili metil 4-[2-(2-[3-bromofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetat hidroklorid (0,49 g), tal. 156-158 °C; mikroanaliza: ugotovljeno: C 51,3; H 5,2; N 3,0; Cl 8,2 %; zahtevano za $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrClNO}_4$: C 51,3; H 5,2; N 3,2; Cl 8,0 %.

4-[2-(2-[3-bromofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid, ki smo ga uporabili kot izhodni material, smo pripravili takole:

Zmes 3-bromofenilglioksal hidrata (4,46 g) in 4-(2-aminoetoksi)fenilacetamida (2,5 g) v etanolu (220 ml) smo segrevali okoli 10 minut, da smo dobili raztopino. To raztopino smo nato mešali in hladili na ledni kopeli, pri čemer smo v teku 1 ure dodali v majhnih obrokih natrijev borohidrid (3,9 g). Z mešanjem smo nadaljevali 20 ur in nato topilo uparili pod zmanjšanim tlakom. Preostanek smo stresali z diklorometanom (200 ml) in vodo (200 ml) in belo trdno snov (4,65 g), ki se je izločila, izolirali s filtracijo. Trdno snov raztopili v zmesi metanola (50 ml) in diklorometana (450 ml) in raztopino obdelali z raztopino etra, nasičenega s klorovodikom. Trdno snov, ki se je izločila, smo kristalizirali iz metanola, da smo dobili 4-[2-(2-[3-bromofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid (2,72 g), tal. 232-235 °C; mikroanaliza: C 50,1; H 5,0; N 6,5; Cl 8,5 %; zahtevano za $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrClN}_2\text{O}_3$: C 50,3; H 5,2; N 6,5; Cl 8,25 %.

PRIMER 8

4-[2-(2-[3-bromofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetna kislina

4-[2-(2-[3-bromofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetamid hidroklorid (1,4 g) smo segrevali na parni kopeli 5 ur v vodi (25 ml), ki je vsebovala 37 %-no klorovodikovo kislino (12,5 ml). Dodali smo nadaljnjo količino vode (50 ml), vročo raztopino filtrirali in pustili, da se je ohladila. Trdno snov, ki se je izločila, smo kristalizirali iz vode in dobili 4-[2-(2-[bromofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetno kislino kot hidroklorid (0,4 g), tal. 179-182 °C; mikroanaliza: ugotovljeno: C 50,4; H 5,0; N 3,2; Cl 8,1 %; zahtevano za $C_{18}H_{21}BrClNO_4$: C 50,2; H 4,9; N 3,25; Cl 8,2 %.

PRIMER 9

4-[2-(2-[3,5-difluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetna kislina

Ob uporabi postopka, podobnega tistemu, ki je opisan v primeru 6, smo dobili 4-[2-(2-[3,5-difluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetno kislino kot hidroklorid, tal. 197-198 °C, mikroanaliza; ugotovljeno: C 55,7; H 5,3; N 4,0%; Cl 8,7 %; zahtevano za $C_{18}H_{20}ClF_2NO_4$: C 55,7; H 5,2; N 3,6; Cl 9,1 %.

Izhodni material smo pripravili takole:

4-[2-aminoetoksi]fenilacetamid (1,94 g) smo suspendirali v metanolu (30 ml) in dodali med mešanjem k raztopini 3,5-difluorofenilglioksal hidrata (2,55 g) v metanolu (30 ml). Zmes smo segrevali na parni kopeli, dokler nismo dobili bistre raztopine, jo razredčili z nadaljnjim metanolom (30 ml) in ohladili na 0 °C. V teku 15 minut smo dodali natrijev borohidrid (3 x 0,4 g, tablete (Aldrich), 31,5 mmola), pri čemer smo vzdrževali temperaturo pri 0 do 5 °C. Zmes smo mešali preko noči in jo pustili, da je dosegla sobno temperaturo.

Metanol smo uparili pod zmanjšanim tlakom in nastalo belo trdno snov stresali z vodo (20 ml) in diklorometanom (30 ml). Tako nastalo goščo smo filtrirali in dobljeno trdno snov spirali z vodo, dokler izpiralne tekočine niso bile več alkalne. Tako smo dobili 4-[2-(2-[3,5-difluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetamid (2,75 g), tal. 132-133 °C.

PRIMER 10

4-[2-(2-hidroksi-2-(3-metilfenil)etilamino)etoksi]fenilacetna kislina

Ob uporabi postopka, podobnega tistemu, ki je opisan v primeru 6, smo dobili 4-[2-(2-hidroksi-2-(3-metilfenil)etilamino)etoksi]fenilacetno kislino kot hidroklorid, tal. 177-178 °C, mikroanaliza: ugotovljeno: C 62,1; H 6,7; N 4,0; Cl 9,8 %; zahtevano za C₁₉H₂₄NO₄Cl: C 62,4; H 6,6; N 3,8; Cl 9,7 %.

Izhodni material, 4-[2-(2-hidroksi-2-(3-metilfenil)etilamino)etoksi]fenilacetamid, tal. 146-147 °C, smo dobili na analogen način kot izhodni material v primeru 9 ob uporabi 3-metilfenilglioksal hidrata kot začetnega reagenta.

PRIMER 11

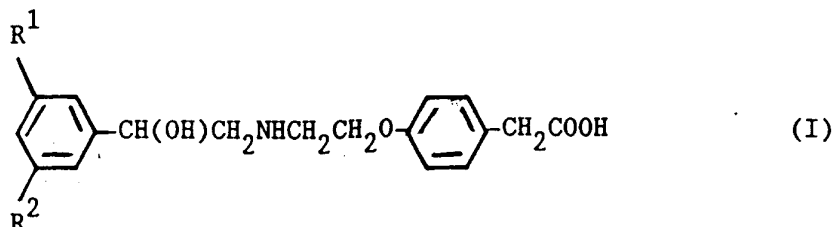
Kot smo že navedli, lahko dobimo primerne farmacevtske pripravke spojin s spredaj definirano formulo (I) s standardnimi tehnikami formuliranja.

Tipični pripravek tablete, primerne za oralno dajanje toplokrvnim bitjem, obsega kot učinkovino spojino s formulo (I) ali njeno farmacevtsko sprejemljivo sol, kot je definirana spredaj (npr., kot je opisana v enem od prejšnjih primerov), in lahko ga pripravimo z vodno granulacijo ali direktnim stiskanjem skupaj z mleto laktozo, ki vsebuje standardno dezintegracijsko sredstvo in/ali lubrikant. Če so potrebne tablete, ki vsebujejo majhne množine učinkovine (npr. 0,5 do 10 mg), lahko uporabimo metodo direktnega stiskanja, pri kateri učinkovino zmešamo z laktozo v razmerju 1:10 masnih delov in/ali mikrokristalinično celulozo, ki vsebuje 0,5 mas.% lubrikanta (kot magnezijevega stearata) in 5 mas.% dezintegracijskega sredstva (kot premrežene natrijeve karboksimetilceluloze ali natrijevega škrobovega glikolata).

Primer tablete, pripravljene z vodno granulacijo, je tableta, ki vsebuje učinkovino (50 do 100 mg), laktozo (230 mg), koruzni škrob (80 mg), želatino (2,2 mg), magnezijev stearat (4 mg) in premreženo natrijevo karboksimetilcelulozo (7 mg).

PATENTNI ZAHTEVKI

1. Spojina s formulo (I)



v kateri je R^1 kloro, fluoro, bromo, trifluorometil ali metil, R^2 je vodik ali fluoro; ali njen bioprekursor ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol.

2. Spojina po zahtevku 1, v kateri je R^1 kloro, fluoro ali bromo in je R^2 vodik.

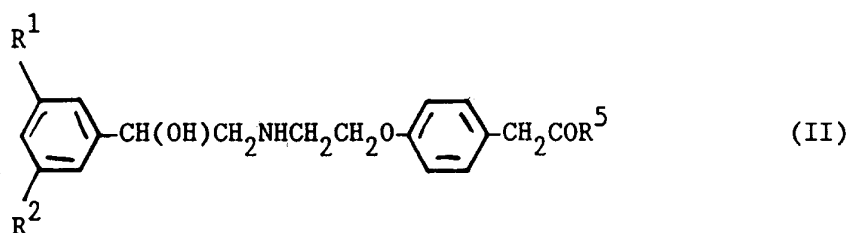
3. Spojina po zahtevku 1, v kateri je R^1 trifluorometil in je R^2 vodik.

4. Spojina po zahtevku 1, v kateri je R^1 kloro in je R^2 vodik.

5. Spojina po kateremkoli zahtevku 1 do 4, če je v obliki karboksilne kisline ali njene farmacevtsko sprejemljive soli.

6. Spojina po zahtevku 5 v obliki soli, ki jo tvori s klorovodikovo kislino.

7. Spojina po zahtevku 1 s formulo (II)



v kateri sta R^1 in R^2 definirana kot v zahtevku 1 in je R^5 C_{1-6} alkoksi, ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol.

8. Spojina po zahtevku 7, v kateri je R⁵ metoksi.

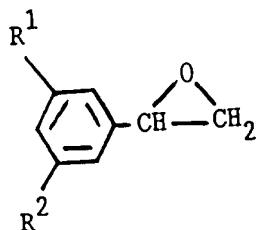
9. Spojina po zahtevku 1, ki je

(R)-metil-4-[2-(2-hidroksi-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino)-etoksi]fenilacetat,
(R)-4-[2-(2-hidroksi-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino)etoksi]fenilocetna kislina,
metil 4-[2-(2-[3-klorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetat hidroklorid,
4-[2-(2-[3-klorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilocetna kislina,
metil 4-[2-(2-[3-fluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetat hidroklorid,
4-[2-(2-[3-fluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilocetna kislina,
metil 4-[2-(2-[3-bromofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilacetat hidroklorid,
4-[2-(2-[3-bromofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilocetna kislina,
4-[2-(2-[3,5-difluorofenil]-2-hidroksietilamino)etoksi]fenilocetna kislina,
4-[2-(2-hidroksi-2-(3-metilfenil)etilamino)etoksi]fenilocetna kislina
ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol.

10. Farmacevtski pripravek, označen s tem, da obsega spojino po zahtevku 1 ali njen bioprekursor ali njeno farmacevtsko sprejemljivo sol in farmacevtsko sprejemljiv nosilec.

11. Postopek za pripravo spojine po zahtevku 1, označen s tem, da obsega

a) presnovo spojine (III) ali (IV) s spojino s formulo (V)

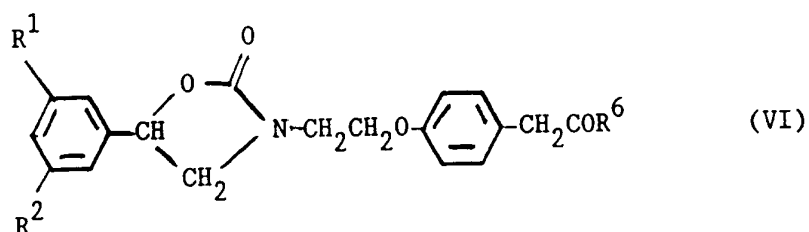


(III)



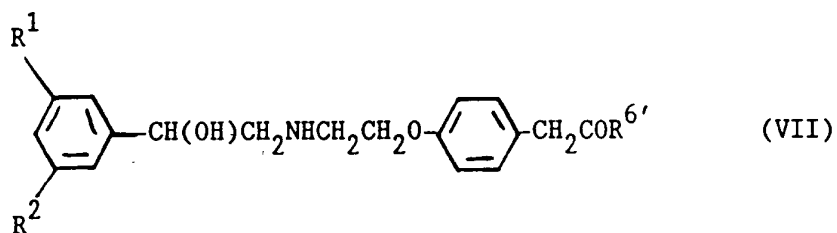
v kateri sta R^1 in R^2 definirana kot spredaj in je $-\text{COR}^6$ karboksi ali njegov bioprekursor in je L nadomestljiva skupina; ali

b) hidrolizo spojine s formulo (VI)



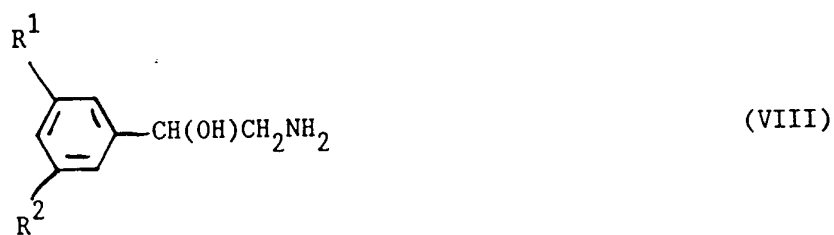
v kateri so R^1 , R^2 in $-\text{COR}^6$ definirani kot spredaj; ali

c) za tvorbo spojin s formulo (I) hidrolizo spojine s formulo (VII)

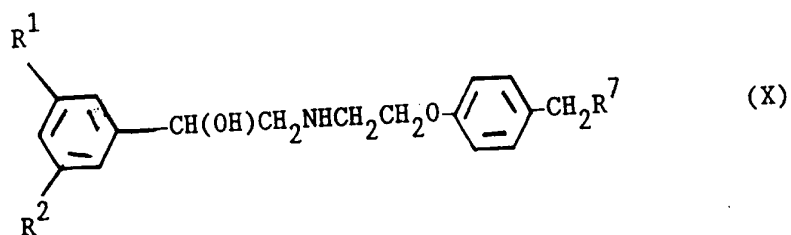


v kateri sta R^1 in R^2 definirana kot spredaj in je $\text{R}^{6'}$ skupina, ki se da hidrolizirati;

d) presnovo spojine s formulo (VIII) s spojino s formulo (IX)



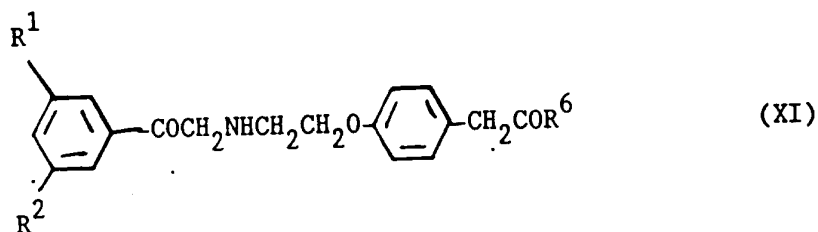
v kateri so R^1 , R^2 , $-\text{COR}^6$ definirani kot spredaj in je L' nadomestljiva skupina;
 e) odstranitev zaščite s spojine s formulo (X)



v kateri sta R^1 in R^2 definirana kot spredaj in je R^7 zaščiten derivat skupine $-\text{COR}^6$;

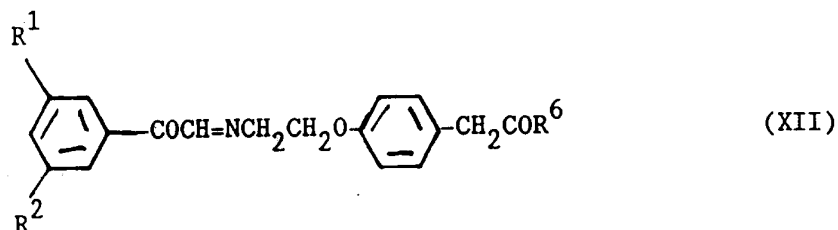
f) pretvorbo spojine s formulo (I) v biopreksor ali obratno ali pretvorbo biopreksorja spojine s formulo (I) v drug biopreksor spojine s formulo (I);

g) redukcijo spojine s formulo (XI)



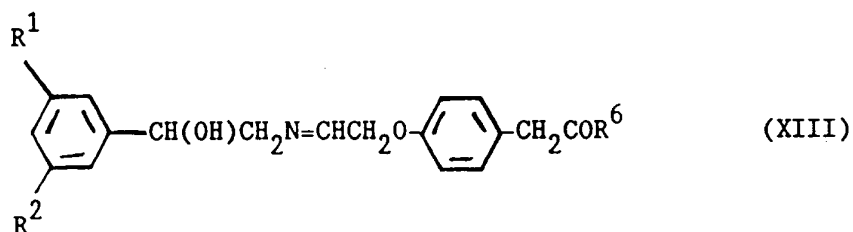
v kateri so R^1 , R^2 in $-COR^6$ definirani kot spredaj;

h) redukcijo spojine s formulo (XII)



v kateri so R^1 , R^2 in $-COR^6$ definirani kot spredaj;

i) redukcijo spojine s formulo (XIII)



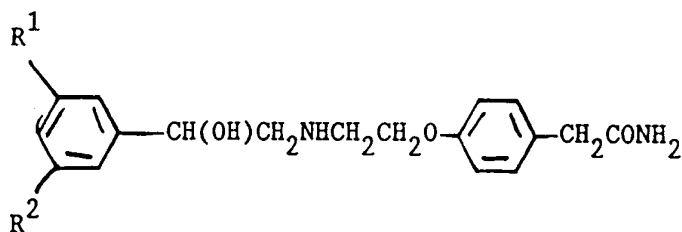
v kateri so R^1 , R^2 in $-COR^6$ definirani kot spredaj;

in kjer je katerakoli funkcionalna skupina v danem primeru zaščitena, in nato, če je potrebno,

- (i) odstranitev vseh zaščitnih skupin;
- (ii) tvorbo farmacevtsko sprejemljive soli.

12. Spojina s formulo (VI), (VII), (X), (XI), (XII) ali (XIII), kot je definirana v zahtevku 11.

13. Spojina s formulo



14. Uporaba spojine po zahtevku 1 ali njenega bioprekursorja ali njene farmacevtsko sprejemljive soli v izdelavi zdravila za zdravljenje bolezenskih stanj, na katera vplivajo β_3 -adrenoceptorji.
15. Uporaba spojine po zahtevku 1 ali njenega bioprekursorja ali njene farmacevtsko sprejemljive soli v izdelavi zdravila za stimuliranje termogeneze in/ali izboljšanje tolerance za glukozo.
16. Uporaba spojine po zahtevku 1 ali njenega bioprekursorja ali njene farmacevtsko sprejemljive soli v izdelavi zdravila za zdravljenje debelosti, diabetesa zrele dobe, NIDDM, hipertenzije in/ali hiperlipidemije.
17. Uporaba spojine po zahtevku 1 ali njenega bioprekursorja ali njene farmacevtsko sprejemljive soli v izdelavi zdravila za zdravljenje hipertrigliceridemije, hiperholesterolemije, aterosklerozne bolezni in stanj z nizkimi nivoji HDL.

Za

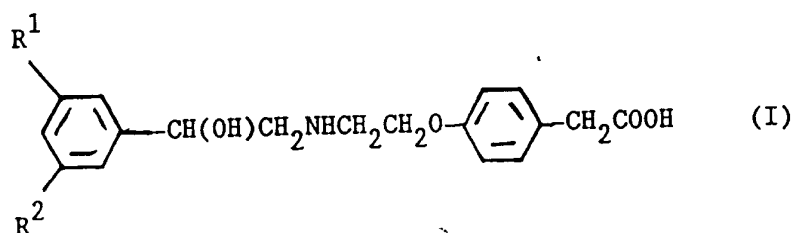
Imperial Chemical Industries PLC:

PATENTNA PISARNA
LJUBLJANA

POVZETEK

Derivati 4-[2-(2-hidroksi-2-feniletilamino)etoksi]fenilocetne kisline
za uporabo pri zdravljenju debelosti in sorodnih stanj

Spojine s formulo (I)



in njihovi bioprekursorji in farmacevtsko sprejemljive soli so opisani kot agonisti β_3 -adrenoceptorjev, ki imajo antiadipozno, hipoglikemično in sorodne terapevtske koristnosti. Opisani so postopki za njihovo pripravo kot tudi pripravki, ki jih vsebujejo.