Союз Советских Социалистических Республик

Государственный комитет СССР по делам изобретений и открытий

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 957761

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 13.08.80 (21) 2786202/2955864/23-04

(51) М. Кл.[3] С 07 С 91/16 //А 61 К 31/13

(23) Приоритет 02.07.79 (32) 03.07.78

(31) 921670 (33) США

Опубликовано 07.09.82. Бюллетень № 33

(53) УДК 547.233.07(088.8)

Дата опубликования описания 07.09.82

(72) Авторы изобретения: Иностранцы Джэк Миллэ, Клаус Курт Шмигель и Вальтер Норман Шоу (США)

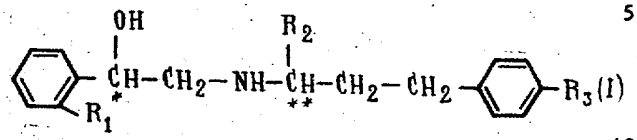
(71) Заявитель: Иностранная фирма "Эли Лилли энд Компани" (США)

13 ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ БИБЛИОТЕКА

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНЭТАНОЛАМИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

1

Изобретение относится к способу получения новых производных фенэтаноламина общей формулы



(I)

где R_1 - водород или фтор;

R_2 - метил или этил;

R_3 - группы: окси, C_1-C_4-алканоилокси, аминокарбонил, метиламинокарбонил или C_1-C_2-алкоксикарбонил;

C_x - асимметрический атом углерода, имеющий R-абсолютную стереохимическую конфигурацию;

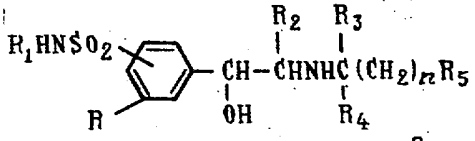
C_{xx} - асимметрический атом углерода, имеющий S-абсолютную стереохимическую конфигурацию,

а также их солей.

В литературе широко описаны различные производные фенэтаноламинов, обладающие β -адренергической активностью.

2

Известен способ получения фенэтаноламинов формулы

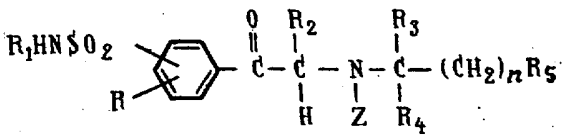


где R - атом водорода, гидроксильная группа, низшая алкильная группа, алкоксигруппа;

R_1, R_2, R_3 и R_4 могут быть одинаковыми или различными, представляют собой водород или низший алкил;

R_5 - арильная группа, бензодиоксановая группа, арилоксигруппа;

n - целое число от 0 до 3, заключающийся в том, что аминокетон формулы



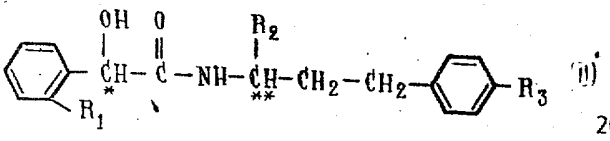
где Z - атом водорода или бензильная группа;

R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 и n имеют те же значения, что и выше,

восстанавливают комплексными гидридами металлов, и если Z бензильная группа, то удаляют ее каталитическим гидрированием [1].

Цель изобретения - расширение ассортимента средств, воздействующих на живой организм.

Цель достигается тем, что согласно способу получения оптически активных производных фенэтаноламинов формулы (I) или их солей, соединение формулы



где R_1 и R_2 имеют указанное значение;

R_3 имеет указанное значение или представляет собой бензил,

восстанавливают с помощью комплексного гидрида металла, такого как литийалюмогидрид или дибораном с последующим гидролизом бензильной группы, если R_5 - бензил. Восстановление обычно проводят в инертном органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, бензол и др. при температуре 0-100°С. Целевые продукты выделяют в виде смеси R, S- и S, S-энантиомеров или R, S-энантиомера, в виде свободных соединений или солей с наиболее употребительными кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, серная, фосфорная, уксусная, масляная, лимонная, малеиновая, янтарная и др.

Защитные бензильные группы отщепляются в стандартных условиях гидрирования.

Пример 1. R, S-N-(2-фенил-2-гидроксиэтил)-1-этил-3-(4-гидроксифенил)-пропиламин.

Раствор 7,16 г [S(1-этил-3)4-гидроксифенил]-пропиламина в 50 мл N,N-диметилформамида (ДМФ) охлаждают на ледяной бане и перемешивают в атмосфере азота, добавляя раствор 6,08 г R-миндальной кислоты и 5,41 г 1-гидроксибензотриазола в 15 мл ДМФ. Раствор 8,24 г дициклогексилкарбодиимида в 10 мл ДМФ добавляют по каплям к реакционной смеси 30 мин. Смесь перемешивают 2 ч при 5°С, а затем 12 ч при 0°С. Выпавшую из раствора дициклогексимочевину отделяют фильтрацией. Удаляют растворитель из фильтрата при пониженном давлении, получают твердый осадок, который промывают и кристаллизуют из ацетонитрила с образованием 7,31 г R,S-N-(2-фенил-2-гидрокси-1-оксоэтил)-1-этил-3-(4-гидроксифенил)-пропиламина. Т. пл. 116-118,5°С.

Раствор полученного таким образом амида (6,17) в 70 мл тетрагидрофурана (ТГФ) добавляют по каплям 1 ч к раствору 1 М диборана в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают 48 ч при 24°С в атмосфере азота. Затем добавляют избыток метанола для разложения непрореагировавшего диборана. Растворитель удаляют при пониженном давлении с образованием маслообразного продукта. Масло растворяют в смеси этанола с диэтиловым эфиром и затем пропускают через реакционную смесь избыток хлористого водорода для получения соли. Выпавшую из раствора соль отделяют фильтрованием. Полученный твердый продукт перекристаллизовывают из этилацетата и получают 171 мг R,S-N-(2-фенил-2-гидроксиэтил)-1-этил-3-(4-гидроксифенил)-пропиламмоний хлорида. Т. пл. 148-151°С.

Пример 2. R,S-N-[2-(фторфенил)-2-гидроксиэтил]-1-метил-3-(4-гидроксифенил)-пропиламин.

К раствору 15,05 г S-1-метил-3-(4-бензилоксифенил)-пропиламина в 50 мл ДМФ, охлажденному баней со льдом, в атмосфере азота добавляют 10,0 г R-2-(2-фторфенил-2-гидрокси)-уксусной кислоты и 7,97 г 1-гидроксибензотриазола в 50 мл ДМФ, смесь перемешивают при 5°С и добавляют 12,15 г циклогексилкарбодиимида в 20 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивают при 5°С 1 ч, а затем при 9°С - 12 ч. Выпавшую из раствора дициклогексилмочевину отфильтровывают, фильтрат разбавляют этилацетатом, промывают карбонатом натрия, упаривают растворитель и получают 23,0 г маслообразного R,S-N-[2-(фторфенил)-2-гидрокси-1-оксоэтил]-1-метил-3-(4-бензилоксифенил)-пропиламина. К перемешиваемому раствору 15,2 г литийалюмогидрида в 800 мл диэтилового эфира по каплям добавляют за 1 ч 23,0 г этого амида, растворенного в 100 мл ТГФ. Реакционную смесь кипятят 6 ч с обратным холодильником, а затем дополнительно перемешивают 12 ч при 24°С. Непрореагировавший литийалюмогидрид разлагают добавлением 16 мл воды и 12 мл 20%-ного водного раствора гидроокиси натрия и 56 мл воды. Получают R,S-N-[2-(2-фторфенил)-2-гидроксиэтил]1-метил-3-(4-бензилоксифенил)-пропиламина. Полученный осадок растворяют в смеси этанола и диэтилового эфира, и через раствор пробулькивают избыток хлористого водорода. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанола с диэтиловым эфиром, получая 10,0 г R,S-N-[2-(2-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-1-метил-3-(4-бензилоксифенил)-пропиламмоний-хлорида. Т. пл. 162-163°С.

Раствор 10,0 г полученной соли в 120 мл этанола, содержащий 2,0 г суспензии 5% палладия на угле, нагревают до 50 С и перемешивают 2 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают. Фильтрат концентрируют упариванием растворителей при пониженном давлении и получают 6,9 г R,S-N-[2-(2-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-1-метил-3-(4-гидроксифенил)-пропиламмонийхлорид. Т. пл. 180-183°С.

Пример 3. R,S-N-[2-(2-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-1-этил-3-(4-гидроксифенил)-пропиламин.

К раствору 11,62 г S-1-этил-3-(4-гидроксифенил)-пропиламина в 50 мл ДМФ, охлажденному в ледяной бане, при перемешивании в атмосфере азота добавляют порцию раствора 11,0 г R-2-[(2-фторфенил)-2-гидрокси]-уксусной кислоты в 20 мл ДМФ, содержащего 8,78 г 1-гидроксибензотриазола. К реакционной смеси при 5°С при перемешивании добавляют по каплям за 30 мин 13,39 г дициклогексилкарбодиимида в 15 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при 5°С, а затем при 0°С еще дополнительно 72 ч. Фильтрованием удаляют выпавший осадок дициклогексилмочевины. Фильтрат концентрируют упариванием растворителя при пониженном давлении и получают маслообразный продукт. Масло растворяют в 200 мл этилацетата, промывают разбавленным водным раствором соляной кислоты, водным раствором карбоната натрия и водой. Раствор высушивают, а растворитель удаляют перегонкой при пониженном давлении с образованием твердого осадка R,S-N-[2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-1-оксоэтил]-1-этил-3-(4-гидроксифенил)-пропиламина. Т. пл. 114-118°С. Раствор 13,0 г полученного амида в 100 мл ТГФ добавляют по каплям к 105 мл перемешиваемого раствора 1 моль диборана в ТГФ. После прекращения прикапывания смесь перемешивают 6 ч при 24°С, далее охлаждают до 0°С и оставляют на 12 ч. Далее реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и при перемешивании добавляют избыток метанола. Упаривание растворителя приводит к получению маслообразного R,S-N-[2-(2-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-1-этил-3-(4-гидроксифенил)-пропиламина. Полученное таким образом масло растворяют в этаноле и добавляют избыток хлористого водорода в диэтиловом эфире. Хлоргидратная соль указанного амина выпадает из раствора и ее отделяют фильтрованием. Перекристаллизация полученной таким образом соли из смеси этанола и диэтилового эфира приводит к R,S-N-[2-(2-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-1-этил-3-(4-гидроксифенил)-пропиламмоний хлориду. Т. пл. 121-124°С, $[\alpha]_D^{20}$ = -27,3 (метанол).

Аналогичным способом получены следующие соединения:

R,S-N-(2-фенил-2-гидроксиэтил)-1-метил-3-(4-гидроксифенил)-пропиламин, т. пл. 169,5-173°С;

R,S-N-(2-фенил-2-гидроксиэтил)-1-метил-3-(4-гидроксифенил)-пропиламмоний хлорид, т. пл. 150-159°С;

R,S-N-(2-фенил-2-гидроксиэтил)-1-метил-3-(4-ацетоксифенил)-пропиламмоний хлорид, т. пл. 160-161°С;

R,S-N-(2-фенил-2-гидроксиэтил)-1-метил-3-(4-изобутилоксифенил)-пропиламмоний хлорид, т. пл. 158,5-160°С;

R,S-N-(2-фенил-2-гидроксиэтил)-1-метил-3-(4-метоксикарбонилфенил)-пропиламмоний хлорид, т. пл. 141-155°С;

R,S-N-(2-фенил-2-гидроксиэтил)-1-метил-3-(4-аминокарбонилфенил)-пропиламмоний хлорид, т. пл. 229-230°С;

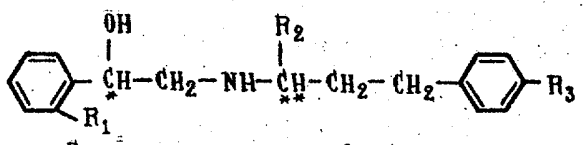
R,S-N-(2-фенил-2-гидроксиэтил)-1-метил-3-(4-гидроксифенил)-пропиламмоний хлорид, т. пл. 153-154°С.

Соединения, полученные в соответствии с предлагаемым способом, особенно ценны из-за их способности приводить к существенному понижению веса при введении половозрелым животным с ожирением. Это понижение веса достигается без уменьшения ежедневного рациона пищи. При введении предлагаемых соединений неполовозрелым животным с ожирением степень прибавки в весе существенно понижена в сравнении с тем, что наблюдается для молодых животных с ожирением, не получающих этих соединений. Действие предлагаемых соединений для борьбы с ожирением демонстрировалось на ряде биологических тестов с мышами, крысами и собаками. Основное действие указанных соединений на биологическую систему заключается в мобилизации жирных кислот из жировых депо. В тесте, разработанном для демонстрации такой мобилизации, соединение вводили восьми крысам линии Cherles River получавшим нормальный рацион, каждая из крыс весила от 180 до 200 г. Непосредственно перед введением вещества у каждой из крыс была взята кровь на анализ, которая служила для контроля за каждым из восьми животных. Далее каждому животному вводили предлагаемое соединение подкожно в дозе 10 мг/кг веса тела. Затем у каждого животного брали кровь на анализ с интервалами в 30, 60, 90 и 120 мин после введения дозы вещества, и затем для каждого образца крови определяли уровень свободных жирных кислот в сыворотке. Результаты свидетельствуют о том, что предлагаемые соединения вызывают существенное увеличе-

ние уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови.

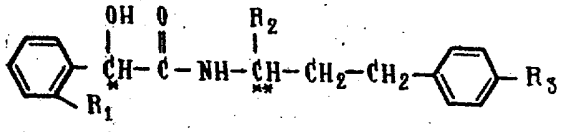
Формула изобретения

Способ получения оптически активных производных фенэтаноламина общей формулы



где R_1 - водород или фтор;
R_2 - метил или этил;
R_3 - группы: окси, C_1-C_4-алканоилокси, аминокарбонил, метиламинокарбонил или C_1-C_2-алкоксикарбонил;
C* - асимметрический атом углерода, имеющий R -абсолютную стереохимическую конфигурацию;
C** - асимметрический атом углерода, имеющий S-абсолютную стереохимическую конфигурацию,

или их солей, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что соединение формулы



где R_1 и R_2 имеют указанное значение, а R_3 имеет указанное значение или представляет собой бензил, восстанавливают с помощью комплексного гидрида металла, такого как литийалюмогидрид или дибораном с последующим гидролизом бензильной группы, если R_3 -бензил, и выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли, в виде смеси R,S- и S,S--энантиомеров или R,S-энантиомера.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Патент СССР по заявке № 2673556/23-04, кл. C 07 C 91/16, 12.10.77.

Составитель Л. Иоффе
Редактор Н. Киштулинец Техред Т.Фанта Корректор Г. Решетник

Заказ 6634/50 Тираж 445 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4