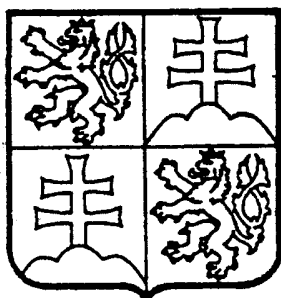


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 26.05.92

(32) 28.05.91

(31) 91/11425

(33) GB

(40) 16.12.92

(21) 1591-92

(13) A3

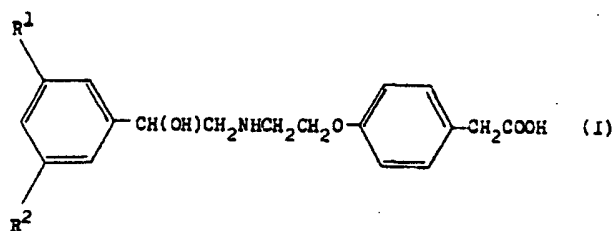
(51) C 07 C 59/48
C 07 C 59/64
C 07 C 69/614
C 07 C 229/42
C 07 C 233/11
A 61 K 31/195
A 61 K 31/215
A 61 K 31/24
A 61 K 31/165

(71) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, GB;

(72) Holloway Brian Roy, Macclesfield, GB;
Howe Ralph, Macclesfield, GB;
Rao Balbir Singh, Macclesfield, GB;

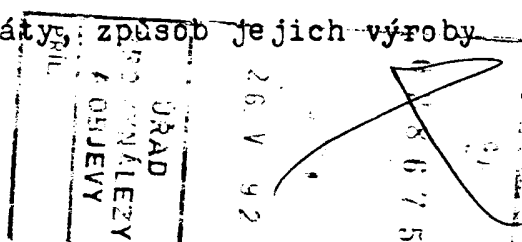
(54) 2-Hydroxy-2-fenylethylaminoderiváty, způsob
jejich výroby a jejich použití

(57) 2-Hydroxy-2-fenylethylaminoderiváty obecného vzorce I,
ve kterém R^1 je chlor, fluor, brom, trifluormethylová nebo
methylová skupina, a R^2 je vodík nebo fluor, jejich biopre-
kursory a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli. Tyto látky
působí jako agonisty β_3 -adrenoceptorů a terapeuticky lze
využít jejich anti-obesitní, hypoglykemické a obdobné
účinky. Vynález též popisuje způsoby jejich výroby a
prostředky, které je obsahují.



2-Hydroxy-2-fenylethylaminoderiváty, způsob jejich výroby
a jejich použití

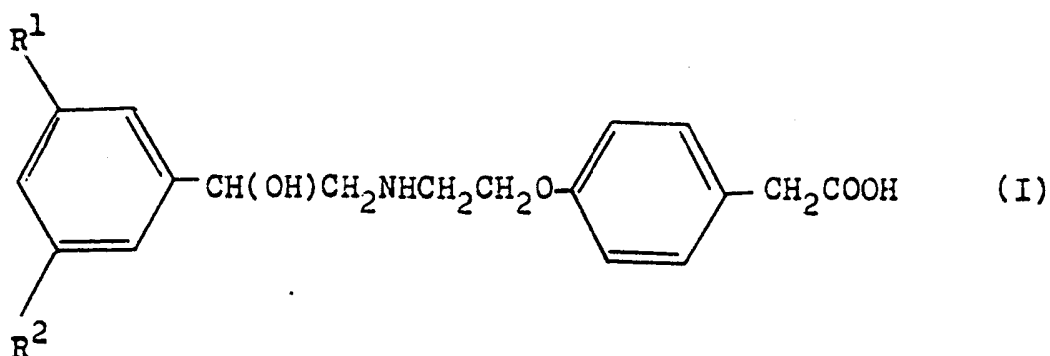
Oblast techniky



Vynález se týká 2-hydroxy-2-fenylethylaminoderivátů a zejména těchto derivátů obsahujících fenylacetylovou skupinu. Vynález se dále týká postupů a meziproduktů jejich výroby, jejich využití v terapeutických metodách a farmaceutických prostředků, které je obsahují. Sloučeniny podle vynálezu jsou agonisty β_3 -adrenoceptorů a mají význam u chorob zprostředkovaných těmito adrenoceptory. Podávání sloučenin podle vynálezu teplokrevným živočichům vyvolává thermogenní účinek, to znamená stimuluje thermogenesi a podávání těchto sloučenin lze použít například při léčení obesity a obdobných chorob, jako je diabetes spojená s obesitou, nastupující v dospělosti. Kromě toho, sloučeniny podle vynálezu zlepšují u teplokrevných živočichů toleranci glukosy a lze je použít při léčení chorob na něž má tento účinek kladný vliv; například mají hypoglykemický účinek. Sloučeniny podle vynálezu mohou být též využity při léčení diabetes mellitus nezávislé na inzulinu a chorob u nichž je důležitá rezistence na inzulin, jako je hypertenze, hyperlipidemie a zvýšená fibrinolýza (Reavenův syndrom nebo syndrom X).

Podstata vynálezu

Vynález popisuje sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

R^1 představuje atom chloru, fluoru či bromu, trifluormethylovou skupinu nebo methylovou skupinu a

R^2 znamená atom vodíku nebo atom fluoru,

a jejich bioprekursory a farmaceuticky upotřebitelné sole.

R^1 vhodně představuje atom chloru, bromu nebo fluoru. Podle jiného provedení R^1 znamená trifluormethylovou skupinu.

R^2 výhodně představuje atom vodíku.

Podle jednoho provedení R^1 představuje atom chloru nebo methylovou skupinu a R^2 znamená atom vodíku. Podle dalšího provedení R^1 představuje trifluormethylovou skupinu a R^2 znamená atom vodíku.

Při výhodném provedení vynálezu R^1 představuje atom chloru a R^2 znamená atom vodíku.

Podle jiného výhodného provedení R^1 představuje atom bromu a R^2 znamená atom vodíku.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou výhodně ve formě karboxylové kyseliny nebo její farmaceuticky upotřebitelné sole. Tyto sloučeniny jsou amfoterní a mohou být použity ve formě obojetných iontů, nebo jako farmaceuticky upotřebitelné adiční sole s kyselinami, nebo jako sole s bazickými sloučeninami dodávajícími farmaceuticky upotřebitelný kation. Konkrétní příklady farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami zahrnují například sole s anorganickými kyselinami jako jsou hydrohalogenidy (zejména hydrochloridy nebo hydrobromidy), sulfáty a fosfáty, a sole s organickými kyselinami jako jsou sukcináty, citráty, laktáty, tartráty a sole odvozené od kyselých ve vodě rozpustných polymerů. Konkrétní příklady solí s bazickými sloučeninami dodávajícími farmaceuticky upotřebitelný kation zahrnují například sole s alkalickými kovy a s kovy alkalických zemin, jako jsou sodné, draselné, vápenaté a hořečnaté sole, a amonné

sole a sole s vhodnými organickými bazemi, jako je triethanolamin.

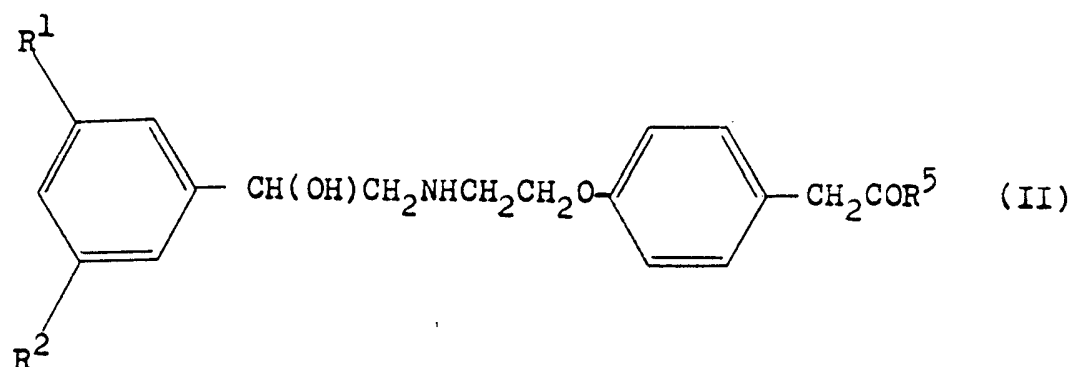
Bioprekursory jsou takové farmaceuticky upotřebitelné sloučeniny, které jsou degradovány v živočišném těle a vytváří se tak matečná kyselina. Tyto sloučeniny mohou být identifikovány podáním testované sloučeniny například orálně testovacímu zvířeti, a následným zkoumáním tělních tekutin testovacího zvířete.

Jednou skupinou bioprekursorů jsou esterové bioprekursory karboxylové skupiny ve sloučenině obecného vzorce I. Vhodné estery zahrnují alkylestery s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, například methyl- a ethylester.

Jinou skupinou bioprekursorů jsou esterové bioprekursory hydroxylové skupiny. Tyto estery obsahují jako svou acylovou skupinu například acetylovou skupinu, propionyllovou skupinu, pivaloylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například ethoxykarbonylovou skupinu a fenylacetylovou skupinu. Zvláště vhodná je acetylová skupina.

Další skupinou bioprekursorů jsou amidové bioprekursory karboxylové skupiny ve sloučenině obecného vzorce I. Vhodnými amidy jsou například amidy obecného vzorce $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, v němž každý ze symbolů R^3 a R^4 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku (v níž se hydroxylový substituent nachází na jiném než α -uhlíku), alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkylovou skupinu, allylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu nebo cyklopentylovou skupinu, nebo skupina $-\text{NR}^3\text{R}^4$ znamená morfolinovou, piperidinovou nebo pyrrolidinovou skupinu. Obecně jsou amidy, zejména ty v nichž každý ze symbolů R^3 a R^4 znamená atom vodíku, v první řadě považovány za meziprodukty výroby odpovídající karboxylové kyseliny nebo esteru.

Výhodnou skupinou bioprekursorů jsou sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém mají symboly R^1 a R^2 shora definovaný význam a R^5 představuje alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například methoxylovou skupinu.

Bioprekursory sloučeniny obecného vzorce I mohou vykazovat thermogenní účinek samy o sobě, což je dalším provedením vynálezu.

Konkrétní sloučeniny podle vynálezu jsou:

(R)-methyl-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino)ethoxy]fenylacetát,

(R)-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino)ethoxy]fenyloctová kyselina,

hydrochlorid methyl-4-[2-(2-[3-chlorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenylacetátu,

4-[2-(2-[3-chlorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenyloctová kyselina,

hydrochlorid methyl-4-[2-(2-[3-fluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenylacetátu,

4-[2-(2-[3-fluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenyloctová kyselina,

hydrochlorid methyl-4-[2-(2-[3-bromfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenylacetátu,

4-[2-(2-[3-bromfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenyloctová kyselina,

4-[2-(2-[3,5-difluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]-
fenyloctová kyselina,

4-[2-(2-hydroxy-2-(3-methylfenyl)ethylamino)ethoxy]fenyl-
octová kyselina a

jejich farmaceuticky upotřebitelné sole.

Je třeba vzít v úvahu, že sloučeniny obecného vzor-
ce I a jejich bioprekursory obsahují jeden nebo několik
asymetrických uhlíkových atomů a mohou existovat jako
opticky aktivní enanciomery nebo jako opticky neaktivní
racemát. Vynález zahrnuje libovolný enantiomer, racemát
nebo/a (pokud jsou přítomny dva nebo více asymetrické
uhlíkové atomy) diastereoisomer, který při podání teplo-
krevným živočichům v terapeutickém množství vyvolává thermo-
genní účinek, přičemž v chemickém oboru je dobře známo, jak
připravit jednotlivé enanciomery, například rozkladem race-
mátu nebo stereospecifickou syntesou, a jak určovat thermo-
genní vlastnosti, například s použitím standardních testů
popsaných níže. Je výhodné, aby se sloučeniny podle vyná-
lezu nacházely v (R) absolutní konfiguraci na skupině
-CH(OH)- (podle pravidel Cahn-Prelog-Ingolda).

Pro použití sloučenin podle vynálezu nebo jejich
farmaceuticky upotřebitelných solí na terapeutické ošetření
teplokrevných savců včetně člověka, zejména na léčení obe-
sity, jsou tyto normálně formulovány v souladu se standardní
farmaceutickou praxí jako farmaceutický prostředek.

Podle dalšího provedení tedy vynález popisuje farma-
ceutické prostředky, které obsahují sloučeninu obecného
vzorce I, či její bioprekursor nebo její farmaceuticky
upotřebitelnou sůl a farmaceuticky upotřebitelný nosič.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být
podávány standardním způsobem, například orálním nebo paren-
terálním podáním. Pro tyto účely mohou být formulovány
způsobem známým v oboru do formy například tablet, kapslí,
pilulek, prášků, vodných nebo olejových roztoků nebo sus-
penzí, emulzí, a sterilních vodných nebo olejových roztoků

nebo suspenzí, které umožňují injekční podání.

Obecně jsou výhodné prostředky pro orální podání.

Prostředky mohou být získány za použití standardních nosných a pomocných látek a pomocí postupů dobře známých v oboru. Jednotková dávkovací forma, jako je tableta nebo kapsle, obsahuje obvykle například 0,1 - 500 mg účinné složky, účelně 10 - 250 mg, a s výhodou 50 - 100 mg sloučeniny podle vynálezu.

Prostředky mohou též obsahovat jiné účinné složky, které mohou být použity při ošetření daných chorob, například látky potlačující chuť k jídlu, vitaminy, anti-hypertenzivní a hypoglykemická činidla, jako jsou sulfonyl-močoviny, biguanidy a thiazolidindiony. Tyto prostředky tedy zahrnují ko-formulace, souběžnou a postupnou terapii za použití dvou nebo několika účinných složek.

Podle jednoho provedení vynálezu může být sloučenina obecného vzorce I nebo její bioorekursor připravena pro orální podání jako prostředek s postupným (nebo zbrzděným) uvolňováním účinné látky, například jako tableta obsahující nerozpustné nebo botnavé polymerní plnidlo, nebo potahované kulovité formulace.

Sloučenina obecného vzorce I, nebo její bioprekursor, nebo její farmaceuticky upotřebitelná sůl se při použití k vyvolání thermogenního účinku u teplokrevných živočichů včetně člověka podává v denních dávkách obecně v rozsahu 0,002 - 20 mg/kg, účelně v rozsahu 0,02 - 10 mg/kg a s výhodou v rozsahu 0,5 - 5 mg/kg, v jedné dávce nebo v případě potřeby v dělených dávkách, typicky jednou až třikrát denně. Je třeba vzít v úvahu, že dávky budou nutně kolísat, v závislosti na vážnosti ošetřované choroby a na věku a pohlaví pacienta, v souladu se známými lékařskými pravidly.

Kromě toho sloučeniny podle vynálezu snižují hladinu triglyceridů a hladinu cholesterolu a zvyšují hladinu lipoproteinů s vysokou hustotou ("high density lipoprotein" = HDL), čímž mohou mít význam v boji proti chorobám, u nichž

je takové snížení (a zvýšení) pokládáno za výhodné. Mohou být tedy použity při léčení hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie a chorob spojených s nízkými hladinami HDL a kromě toho k léčení atherosklerotických chorob, jako jsou choroby koronárních, cerebrovaskulárních a periferních arterií, kardiovaskulárních chorob a obdobných chorobných stavů.

V souladu s dalším provedením vynález popisuje metodu snížení hladin triglyceridů nebo/a cholesterolu nebo/a zvýšení hladin HDL, která zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího biopreksoru nebo její farmaceuticky upotřebitelné sole živočichovi potřebujícímu toto ošetření. Podle dalšího provedení vynález popisuje metodu léčení atherosklerosy, která zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, nebo jejího biopreksoru, nebo její farmaceuticky upotřebitelné sole živočichovi potřebujícímu takové ošetření. Prostředky jsou vyráběny a podávány obecně stejným způsobem, jako je popsán výše pro vyvolání thermogenního účinku. Mohou též obsahovat jiné účinné složky používané v léčení atherosklerosy a obdobných chorob, například fibraty jako je clofibrate, bezafibrate a gemfibrozil; inhibitory biosyntesy cholesterolu jako jsou inhibitory HMG-CoA reduktasy například lovastatin, simvastatin a pravastatin; inhibitory absorpce cholesterolu například beta-sitosterol a inhibitory (acyl CoA:cholesterol-acyltransferasy) například melinamid; anxy například cholestyramin, colestipol nebo dialkylaminoalkyl-derivát zesítěného dextranu; nikotinylalkohol, nikotinovou kyselinu nebo její sole; vitamin E; a thyromimetika.

Podle dalšího provedení sloučeniny podle vynálezu stimulují "atypické" β -adrenoceptory v gastrointestinálním traktu a tím inhibují gastrointestinální motilitu. Mohou být upotřebitelné v boji proti chorobám u nichž je stimulace "atypických" β -adrenoceptorů v gastrointestinálním

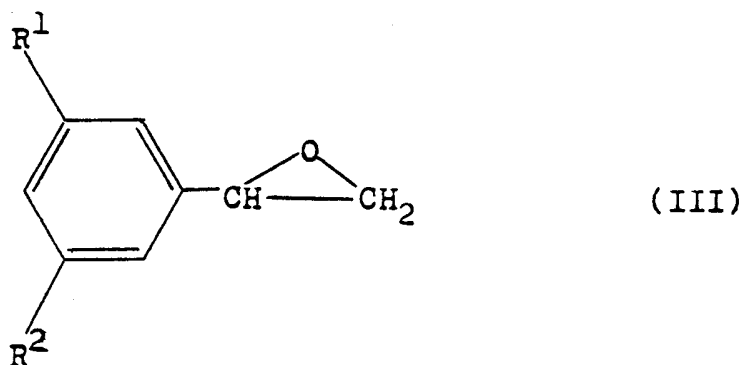
traktu pokládána za prospěšnou, jako je boj proti chorobám kde je pokládána za významnou inhibice gastrointestinální motility. Tak mohou mít význam například při léčení zánětu tlustého střeva (jako je Crohnova choroba a ulcerativní kolitida), syndromu dráždivého tračníku, nespecifických průjmů a tzv. "dumping syndromu" (DS).

V souladu s tím vynález popisuje metodu stimulace "atypických" β -adrenoceptorů v gastrointestinálním traktu, která zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu živočichovi, který potřebuje takové ošetření.

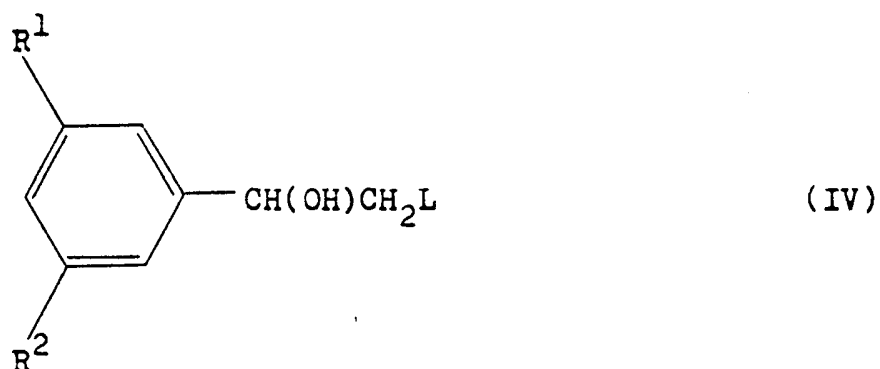
Podle dalšího provedení vynález popisuje metody inhibice gastrointestinální motility, léčení zánětu tlustého střeva, syndromu dráždivého tračníku, nespecifických průjmů a žaludečního vyprazdňování při DS, které zahrnují podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu živočichovi, který potřebuje takové ošetření.

Podle dalšího provedení vynález popisuje způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I nebo jejího biopre-kursoru nebo její farmaceuticky upotřebitelné sole, který spočívá:

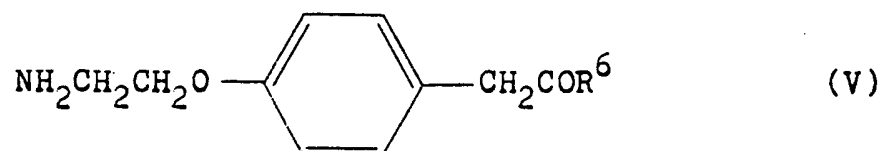
a) v reakci sloučeniny obecného vzorce III



nebo obecného vzorce IV

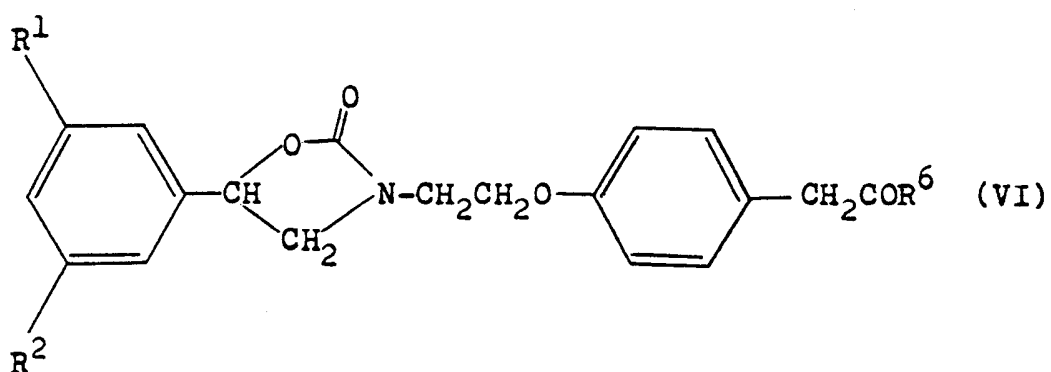


se sloučeninou obecného vzorce V



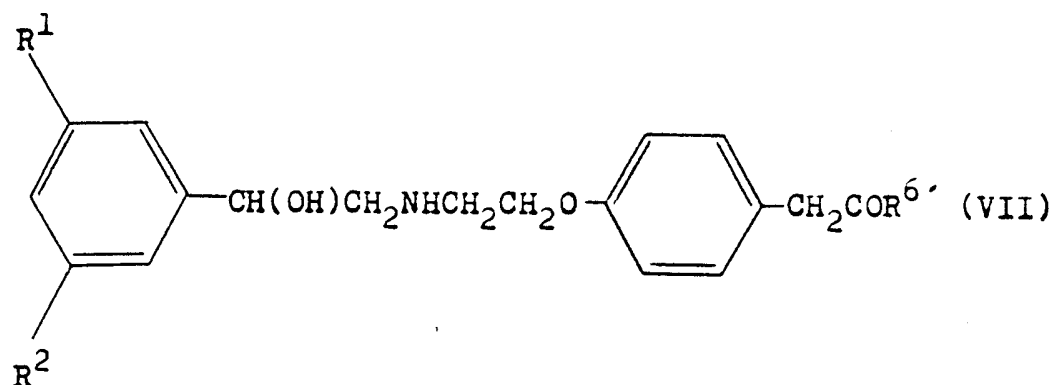
ve kterých mají R^1 a R^2 shora definovaný význam a $-COR^6$ představuje karboxylovou skupinu nebo její bioprekursor a L znamená vyměnitelnou skupinu; nebo

b) v hydrolýze sloučeniny obecného vzorce VI



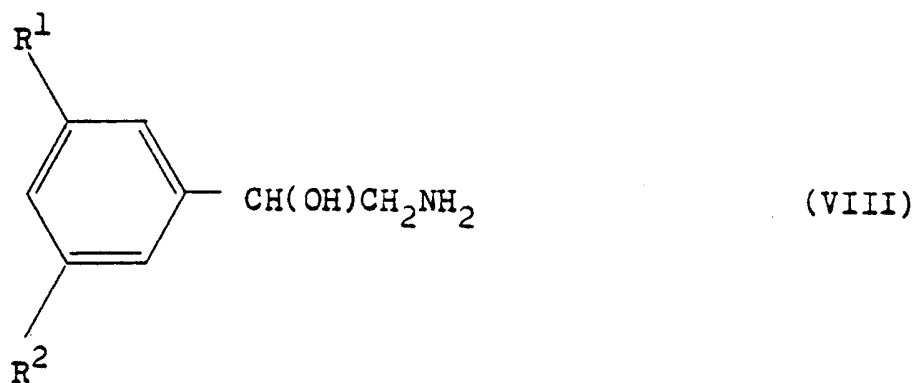
ve kterém mají R^1 , R^2 a $-COR^6$ shora definovaný význam; nebo

c) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I v hydrolýze sloučeniny obecného vzorce VII

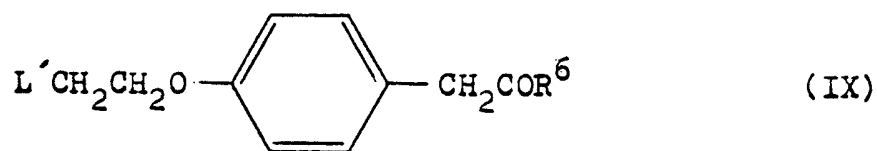


ve kterém mají R^1 a R^2 shora definovaný význam a R^6 představuje hydrolyzovatelnou skupinu; nebo

d) v reakci sloučeniny obecného vzorce VIII

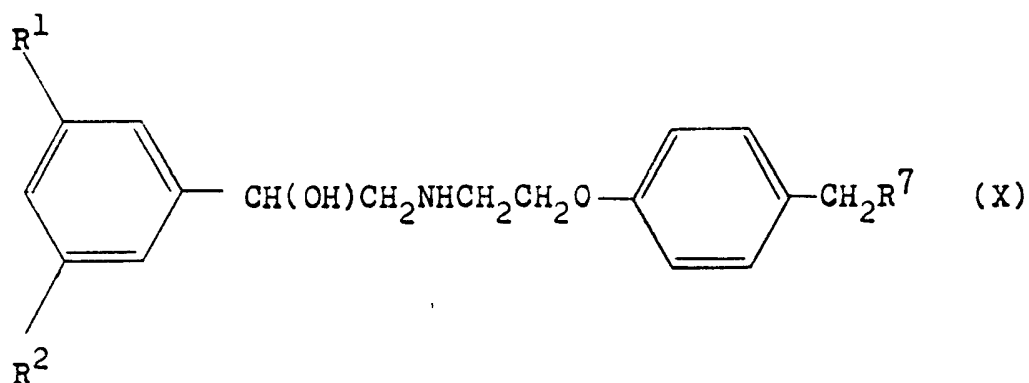


se sloučeninou obecného vzorce IX



ve kterých R^1 , R^2 a $-COR^6$ mají shora definovaný význam a L' představuje vyměnitelnou skupinu; nebo

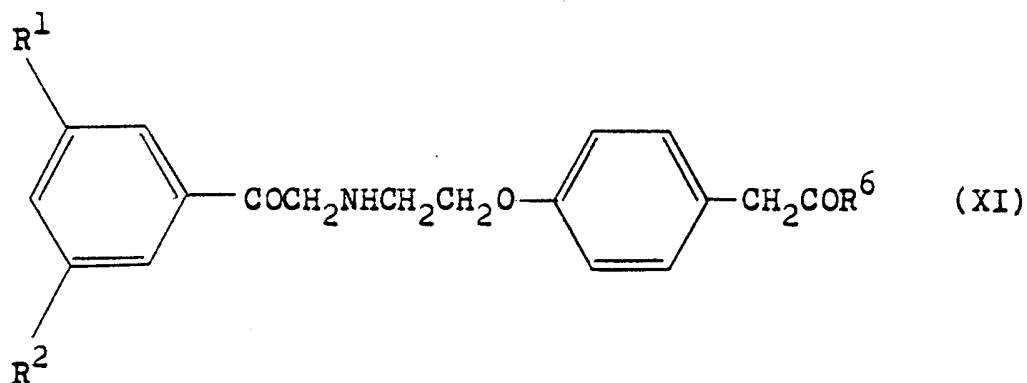
e) v odstranění chránicích skupin ze sloučeniny obecného vzorce X



ve kterém R^1 a R^2 mají shora definovaný význam a R^7 představuje chráněný derivát skupiny $-\text{COR}^6$; nebo

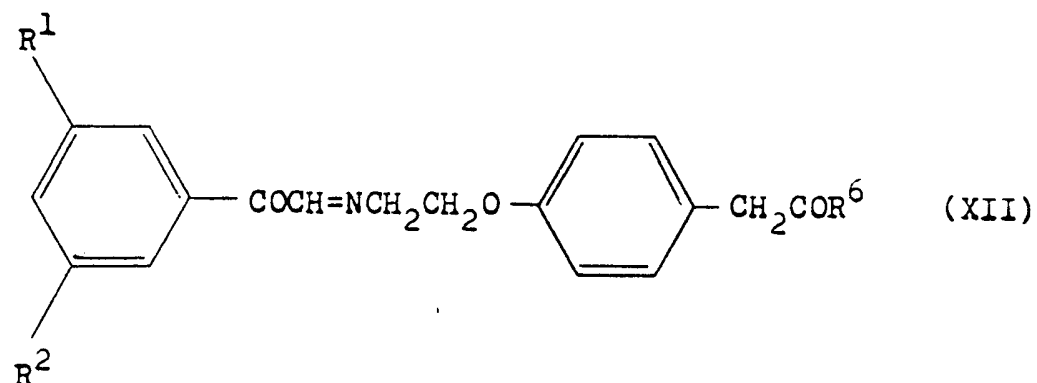
f) v přeměně sloučeniny obecného vzorce I v bioprekursor, nebo naopak, nebo v přeměně bioprekursoru sloučeniny obecného vzorce I v jiný bioprekursor sloučeniny obecného vzorce I; nebo

g) v redukci sloučeniny obecného vzorce XI



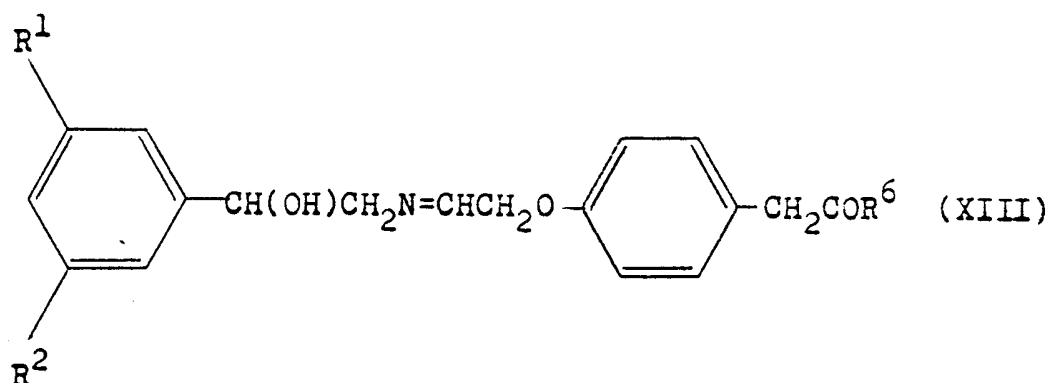
ve kterém mají R^1 , R^2 a $-\text{COR}^6$ shora definovaný význam; nebo

h) v redukci sloučeniny obecného vzorce XII



ve kterém mají R^1 , R^2 a $-COR^6$ shora definovaný význam; nebo

i) v redukci sloučeniny obecného vzorce XIII



ve kterém mají R^1 , R^2 a $-COR^6$ shora definovaný význam;

a v nichž je libovolná funkční skupina popřípadě chráněna a poté se, pokud je to nutné

- (i) odstraní libovolná chránicí skupina,
- (ii) vytvoří farmaceuticky upotřebitelná sůl.

Chránicí skupiny mohou obecně být vybrány z libovolných skupin popsanych v literatuře nebo známých zkušenému chemikovi jako vhodné pro chránění dané skupiny, a mohou být zavedeny obvyklými způsoby.

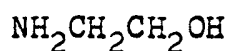
Chránicí skupiny mohou být odstraněny vhodným způsobem popsáním v literatuře nebo známým zkušenému chemikovi

pro odstranění dané chránicí skupiny, přičemž se tyto způsoby vybírají tak, aby způsobily odstranění chránicí skupiny s minimálním narušením skupin kdekoli v molekule.

Konkrétní chránicí skupinou je hydrogenolyzovatelná skupina přítomná na dusíkovém atomu skupiny $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$. Účelně je touto chránicí skupinou benzylová nebo substituovaná benzylová skupina. Tato chránicí skupina může být odstraněna běžným způsobem za použití metod katalytické hydrogenace, například za použití katalyzátoru palladia na uhlí v atmosféře vodíku. Účelná je teplota místnosti, nebo zvýšená teplota a tlak, ^{použití} a rozpouštědla jako je alkanol s 2 až 6 atomy uhlíku, například ethanol nebo propan-2-ol. Sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I chráněné hydrogenolyzovatelnou skupinou na dusíkovém atomu mohou být připraveny analogickými způsoby s těmi, které jsou popsány výše pro sloučeninu obecného vzorce I.

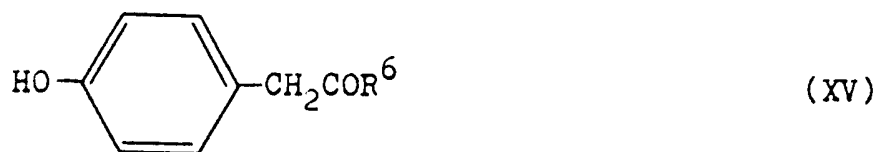
Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce III nebo IV a sloučeninou obecného vzorce V se může provádět ve vhodném rozpouštědle například v alkoholu jako je ethanol nebo propan-2-ol, při teplotě v rozmezí například 10°C až 110°C a nejvhodněji při teplotě varu reakční směsi nebo při teplotě blízké teplotě varu. V sloučenině obecného vzorce IV může L představovat například atom halogenu jako je atom chloru nebo bromu nebo arylsulfonyloxyskupinu jako je toluensulfonyloxyskupina nebo alkansulfonyloxyskupinu jako je methansulfonyloxyskupina.

Sloučeniny obecného vzorce V se připraví libovolným vhodným způsobem známým v oboru. Například mohou být vhodně připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce XIV



(XIV)

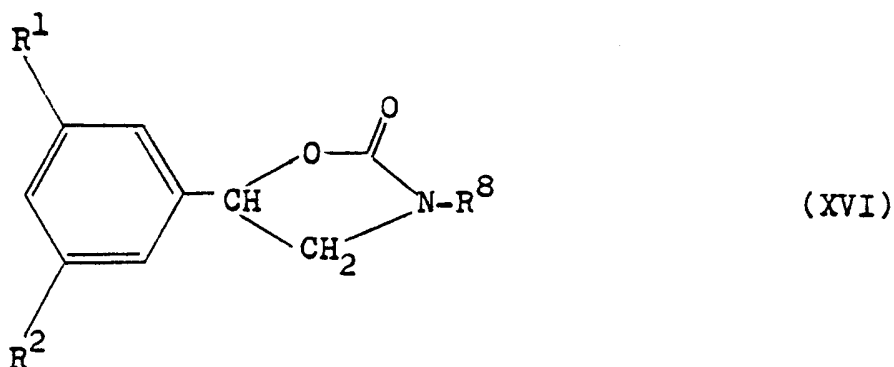
se sloučeninou obecného vzorce XV



Tato reakce může být například prováděna za použití Mitsunobu-ovy reakce s diethylazodikarboxylátem a trifenylosfinem. Vhodné je chránit aminoskupinu (a karboxyskupinu, pokud je přítomna) během reakce, s následným odstraněním chránicích skupin běžným způsobem. Příklady vhodných chránicích skupin aminoskupiny zahrnují ftaloylovou skupinu a t-butoxykarbonylovou skupinu. Sloučeniny obecného vzorce XV mohou být vyrobeny způsoby známými v oboru.

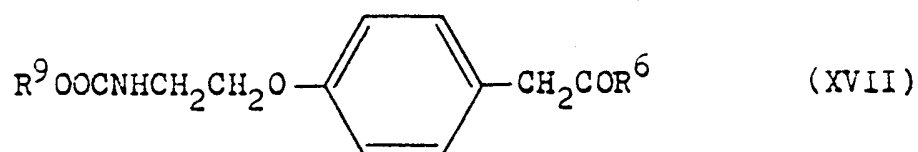
Sloučenina obecného vzorce VI může být hydrolyzována na sloučeninu obecného vzorce I nebo její bioprekursor za použití podmínek známých v oblasti adrenergních beta-blokátorů, například alkalickou hydrolyzou ve vhodném rozpouštědle.

Sloučeniny obecného vzorce VI mohou být vyrobeny reakcí sloučeniny obecného vzorce XV se sloučeninou obecného vzorce XVI



ve kterém mají R^1 a R^2 shora definovaný význam a R^8 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Tato reakce může být prováděna libovolným obvyklým způsobem, například postupem analogickým s reakcí sloučenin obecných vzorců XIV a XV. Alter-

nativně mohou být sloučeniny obecného vzorce VI připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce XVI, ve kterém R^8 znamená atom vodíku se sloučeninou obecného vzorce IX, jak je popsána výše. Dalším alternativním způsobem výroby sloučenin obecného vzorce VI může být reakce sloučeniny obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce XVII



ve kterém má $-\text{COR}^6$ shora definovaný význam a $R^9\text{O}-$ představuje odštěpitelnou skupinu, například $R^9\text{O}-$ znamená alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Sloučenina obecného vzorce XVI, ve kterém R^8 představuje $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ může být vyrobena například reakcí sloučeniny obecného vzorce III s N-alkoxykarbonylderivátem sloučeniny obecného vzorce XIV, ve kterém je hydroxylová skupina popřípadě chráněna například tetrahydropyranylietherem terc.butoxykarbonylaminoethanolu. Sloučeniny obecného vzorce XVI, ve kterém R^8 znamená atom vodíku, lze získat běžným způsobem. Sloučeniny obecných vzorců IX a XVII mohou být získány alkylací sloučenin obecného vzorce XV běžným způsobem.

Reakce mezi sloučeninami obecných vzorců VIII a IX se vhodně provádí za analogických podmínek jako reakce mezi sloučeninou obecného vzorce IV a sloučeninou obecného vzorce V. L' může mít podobný význam jako je uveden výše pro L.

Ve sloučeninách obecného vzorce VII příklady hydrolyzovatelných skupin R^6 zahrnují alkoxylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a skupiny $-\text{NR}^3\text{R}^4$, takže $-\text{COR}^6$ představuje alkylester s 1 až 6 atomy uhlíku nebo amidickou funkci. Takové skupiny mohou být hydrolyzovány (acidicky, zásadicky,

enzymaticky) na skupinu -COOH za běžných podmínek. Příklady vzájemných přeměn bioprekursorů sloučeniny obecného vzorce I na vlastní sloučeninu obecného vzorce I představují též konverse v případech, kdy R^6 znamená skupinu hydrolyzovatelnou *in vivo*. Vhodné kyselé podmínky lze získat například při použití silné minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, sírová nebo fosforečná, účelné při teplotě v rozmezí například 20°C až 110°C a v polárním rozpouštědle, jako je voda, alkanol s 1 až 4 atomy uhlíku (například methanol nebo ethanol) nebo octová kyselina. V takových případech může být účelné izolována odpovídající sůl sloučeniny obecného vzorce I s minerální kyselinou. Alternativně mohou být použity báze podmínky, například při použití hydroxidu lithného, sodného nebo draselného, účelné ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle jako je vodný roztok alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku při teplotě v rozmezí například 10°C až 110°C ; nebo halogenidu alkalického kovu například chloridu lithného v polárním rozpouštědle jako je dimethylsulfoxid. Jako další alternativní postup může být v případě, že -COR^6 představuje terc.butoxykarbonylovou skupinu, prováděn rozklad, například thermolysou při teplotě v rozmezí například 100°C až 220°C buď samotné sloučeniny nebo v přítomnosti vhodného ředidla jako je difenylether.

Sloučeniny obecného vzorce VII lze připravit metodami analogickými metodám popsaným výše pro sloučeninu obecného vzorce I nebo její bioprekursor, přičemž aminová funkce může být popřípadě chráněna, například benzylovou skupinou.

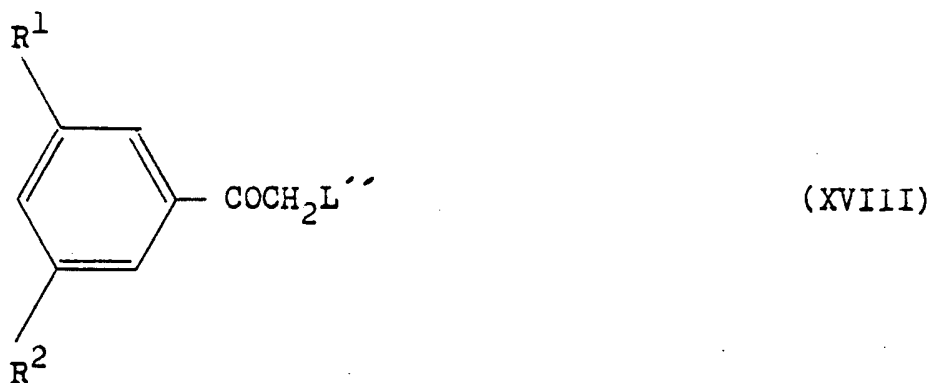
Sloučeniny obecného vzorce I a jejich amidové bioprekursory mohou být přeměněny na jejich esterové prekursory. Vhodnými podmínkami je například zahřívání k varu pod zpětným chladičem v odpovídajícím alkanolu v kyselém prostředí, například s přidáním koncentrované kyseliny sírové jako katalyzátoru.

Redukci sloučenin obecných vzorců XI, XII a XIII lze provádět běžnými chemickými nebo katalytickými metodami, jako je chemická redukce za použití natriumborohydridu nebo katalytická hydrogenace za použití katalyzátorů jako je palladium na uhlí nebo platina.

Redukce natriumborohydridem se účelně provádí v alkoholu jako je methanol a reakce se obecně provádí při teplotách 0 - 20 °C.

Katalytická redukce se účelně provádí v běžném hydrogenačním rozpouštědle jako je alkohol, například ethanol. Hydrogenace se obecně provádí v atmosféře vodíku při tlaku 100 až 1000 kPa a při teplotě místnosti nebo zvýšené teplotě.

Sloučeniny obecného vzorce XI lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce V se sloučeninami obecného vzorce XVIII



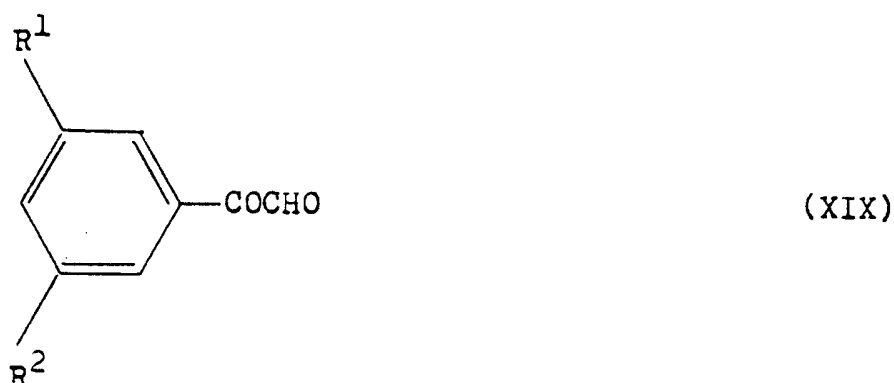
ve kterém mají R^1 a R^2 shora definovaný význam a L'' představuje vyměnitelnou skupinu.

Reakci mezi sloučeninou obecného vzorce XVIII a sloučeninou obecného vzorce V lze provádět ve vhodném rozpouštědle jako je alkohol nebo ether, například methanol nebo diethylether, při teplotách v rozmezí například od -10 °C do 110 °C a nejúčelněji při teplotě místnosti. Ve sloučeninách obecného vzorce XVIII může L'' představovat například atom halogenu jako je atom chloru nebo bromu.

Výsledné sloučeniny obecného vzorce XI mohou být in situ přeměňovány na sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich bioprekursory.

Sloučeniny obecného vzorce XVIII lze připravit metodami známými v oboru.

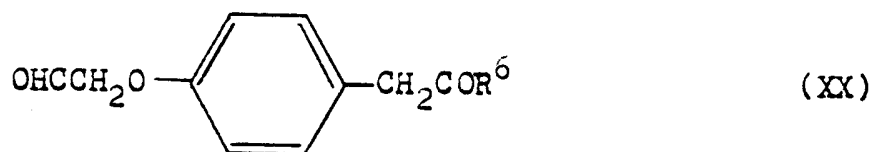
Sloučeniny obecného vzorce XII lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce XIX



ve kterém mají R^1 a R^2 výše definovaný význam, se sloučeninami obecného vzorce V.

Reakci mezi sloučeninou obecného vzorce XIX a sloučeninou obecného vzorce V lze provádět ve vhodném rozpouštědle jako je alkohol, například ethanol, při teplotě v rozmezí například 0 - 80 °C a nejučelněji při teplotě místnosti. Výsledné sloučeniny obecného vzorce XII mohou být in situ převedeny na sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich bioprekursory.

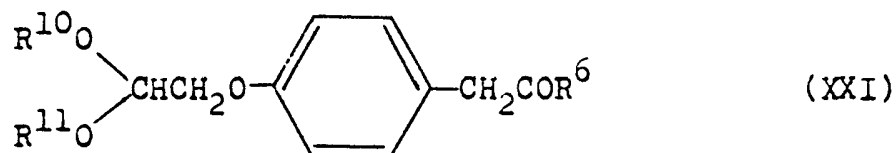
Sloučeniny obecného vzorce XIII lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce XX



ve kterém má R^6 výše definovaný význam, se sloučeninami obecného vzorce VIII.

Reakci mezi sloučeninou obecného vzorce XX a sloučeninou obecného vzorce VIII lze provádět ve vhodném rozpouštědle jako je alkohol, například ethanol, při teplotě v rozmezí například 0 - 80 °C a nejúčelněji při teplotě místnosti. Výsledné sloučeniny obecného vzorce XIII mohou být in situ přeměněny na sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich bioprekursory.

Sloučeniny obecného vzorce XX lze připravit hydrolyzou sloučenin obecného vzorce XXI



ve kterém má COR^6 výše definovaný význam a každý ze symbolů R^{10} a R^{11} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku. Vhodnými podmínkami pro hydrolyzu je například prostředí silné minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo sírová, účelně při teplotě v rozmezí například 20 - 110 °C, ve vhodném rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, dichlormethan nebo diethylether.

Sloučeniny obecného vzorce XXI lze připravit standardními metodami známými v oboru, například reakcí sloučenin obecného vzorce XXII



ve kterém mají R^{10} a R^{11} výše definovaný význam a L'''

představuje vyměnitelnou skupinu, se sloučeninami obecného vzorce XV za přítomnosti mírné báze.

Vhodné podmínky zahrnují zahřívání ve vhodném rozpouštědle jako je dichlormethan, v přítomnosti mírné báze, například uhličitanu sodného. Ve sloučenině obecného vzorce XXII může L''' představovat například atom halogenu jako je atom bromu.

Sloučeniny obecných vzorců VI, VII, X, XI, XII a XIII jsou nové a vytváří další provedení vynálezu.

Bioprekursory typu esterů hydroxylové skupiny lze připravit běžným způsobem, například reakcí hydroxylové skupiny s aktivovaným derivátem kyseliny za podmínek známých v oboru adrenergických beta-blokátorů.

Farmaceuticky upotřebitelné sole lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce I nebo jejich bioprekursorů běžným způsobem s vhodnými kyselinami nebo bázemi. Alternativně může být sůl s halogenovodíkovou kyselinou účelně získána hydrogenací volné báze společně se stechiometrickým množstvím odpovídajícího benzyhalogenidu.

Vynález ilustrují následující biologické testy, získané údaje a příklady provedení vynálezu.

Thermogenní účinky

Thermogenní účinky sloučenin obecného vzorce I a jejich bioprekursorů je možno doložit následujícími standardními testy:

(a) k zvýšení thermogenní schopnosti se krysy adaptují na chlad pětidenním pobytem v prostředí o teplotě 4 °C. Poté se přemístí na dva dny do prostředí o teplotě 25 °C. Následující den se podá subkutánně nebo orálně testovaná sloučenina. Po 1 hodině se zvířata usmrtí a vyjme se polštářek hnědé tukové tkáně mezi lopatkami ("brown adipose tissue" = BAT). Diferenciálním odstředěním se připraví mitochondrie BAT a stanoví se vazba GDP (viz Holloway a spol., International Journal of Obesity, 1984, 8, 295), jako mě-

řítka thermogenní aktivace. U každého testu se provádí kontrolní pokus, při němž se zvířatům podává pouze nosné prostředí sloužící pro přípravu roztoku nebo suspenze, a pozitivní kontrolní pokus, při němž se zvířatům podává isoprenalin (ve formě sulfátu) v dávce 1 mg/kg. Testované sloučeniny se běžně podávají v dávkách 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 a 10 mg/kg a zjištěné výsledky se vyjadřují jako zlomky účinku na vazbu GDP vyvolaného v pozitivním kontrolním pokusu. Z výsledků se za pomoci lineární regrese analýzy vypočítá dávka ED_{50} , což je dávka potřebná k vyvolání účinku odpovídajícího 50 % účinku isoprenalinu. Při tomto testu se sloučeniny pokládají za účinné v případě, že způsobují výrazné zvýšení vazby GDP v porovnání s kontrolním pokusem.

(b) Krysy se 2 týdny adaptují na teplotně neutrální prostředí (29 °C), aby se snížila jejich schopnost termogeneze bez třesu zprostředkované BAT. Během posledních 5 dnů se zvířata zvykají na zařízení k měření srdeční frekvence neinvasivním způsobem, za použití elektrod umístěných na spodní straně tlapky, spojených s ECG-integrátorem umožňujícím kontinuální odečet srdeční frekvence. Testovaná sloučenina se aplikuje subkutánně nebo orálně v dávce ED_{50} určené v testu (a) a po 15 - 30 minutách se zjistí srdeční frekvence. Celý postup se pak opakuje v následujících testech za použití zvyšujících se násobků ED_{50} určené v testu (a) tak dlouho, až srdeční frekvence dosáhne nebo přestoupí 500 tepů za minutu, nebo až dávka dosáhne stonásobku dávky ED_{50} určené v testu (a). Tento postup umožní výpočet dávky nutné k vyvolání srdeční frekvence ve výši 500 tepů za minutu (dávka D_{500}).

Poměr dávky D_{500} k dávce ED_{50} z testu (a) je znám jako index selektivity (SI) a představuje měřítko selektivity dané sloučeniny pro BAT oproti kardiovaskulárnímu systému. Sloučeniny se pokládají za významně selektivní

v případě, že mají SI vyšší než 1. Neselektivní sloučeniny mají SI nižší než 1 (například isoprenalin má $SI = 0,06$).

(c) Krysy se chovají po dobu minimálně dvou dnů při teplotě 23°C a poté se nechají přes noc hladovět. Následujícího dne se změří hodnota bazálního metabolismu zvířat za použití přístroje s uzavřeným okruhem měřícího spotřebu kyslíku, typu, který popsal Arundel a spol., 1984; J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol., 1984, 57 (5) 1591 - 1593. Poté se krysám podá orálně testovaná sloučenina v dávce 1 mg/kg ve formě roztoku nebo suspenze v $0,025\%$ (hmotnost/objem) Polysorbátu 80 ($0,5\text{ ml/100g}$). Alespoň jednu hodinu po podání se měří hodnota metabolismu. Při tomto testu se sloučeniny pokládají za účinné v případě, že způsobují výrazné zvýšení hodnoty metabolismu ve srovnání s kontrolními zvířaty, kterým bylo podáno pouze nosné prostředí sloužící pro přípravu roztoku nebo suspenze (Studentův t-test: $p < 0,05$).

Ve shora uvedených testech vykazují sloučeniny obecného vzorce I řádově následující účinky bez zřetelných známek toxicity:

test (a): ED_{50} (subkutánní nebo orální podání) pro vazbu GDP v mitochondriích BAT v rozmezí od $0,01$ do 10 mg/kg ,

test (b): SI vyšší než 50, a

test (c): $2 - 9\text{ ml O}_2\text{ min}^{-1} (\text{Kg}^{0,75})^{-1}$ při dávce 1 mg/kg (orální podání).

Pro ilustraci jsou v následujícím přehledu uvedeny účinky, jaké byly ve shora popsaných testech zjištěny pro sloučeninu z příkladu 2:

(a) ED_{50} (orální podání): $0,75\text{ mg/kg}$,

(b) SI větší než 50 (při orálním podání),

- (c) $6,57 \text{ ml O}_2 \text{ min}^{-1} (\text{Kg}^{0,75})^{-1}$ při dávce
1 mg/kg (orální podání).

Vynález ilustrují následující příklady provedení,
jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.
V těchto příkladech, pokud není uvedeno jinak:

- a) chromatografie se provádějí na silikagelu Kieselgel
(Art 9385; 230 - 400 Mesh) od firmy E. Merck, Darmstadt,
SRN;
- b) odpařování se provádějí za sníženého tlaku na ro-
tační odparce;
- c) teploty tání nejsou korigovány.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(R)-methyl-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluormethylfenyl)ethyl-
amino)ethoxy]fenylacetát

1,6 g (R)-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluormethylfenyl)-
ethylamino)ethoxy]fenylacetamid-hydrochloridu se po dobu
18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem ve 120 ml
methanolu obsahujících 1,5 ml koncentrované kyseliny sí-
rové. Směs se ochladí a rozpouštědlo odpaří za sníženého
tlaku. Odparek se rozpustí v 500 ml dichlormethanu a
promývá postupně 2x 75 ml vody, a 75 ml roztoku chloridu
sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se
odstraní za sníženého tlaku. Odparek (0,8 g) se rozpustí
ve 20 ml methylacetátu a přidá se roztok etheru nasyce-
ného chlorovodíkem. Vysrážená pevná látka se nechá vy-
krystalizovat ze směsi methanolu a methylacetátu, a získá
se tak 0,25 g (R)-methyl-4-[2-(2-hydroxy-(3-trifluormethyl-
fenyl)ethylamino)ethoxy]fenylacetát-hydrochloridu o teplo-
tě tání 165 - 166 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{20}H_{23}ClF_3NO_4$

vypočteno: 55,4 % C, 5,3 % H, 3,2 % N, 8,2 % Cl;

nalezeno: 55,4 % C, 5,4 % H, 3,2 % N, 8,2 % Cl.

$[\alpha]_D^{25} = -20,7^\circ$ ($c = 1,0$ v methanolu).

(R)-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino)ethoxy]fenylacetamid-hydrochlorid používaný jako výchozí materiál se připraví následovně:

Směs 3,2 g 4-[2-(benzylamino)ethoxy]fenylacetamidu (německý zvěřejňovací spis č. 2135678), (R)-3-trifluormethylstyren-oxidu (evropský patent č. 40 000: příprava 6, str. 44) a 125 ml ethanolu se zahřívá 72 hodin k varu pod zpětným chladičem, za vzniku (R)-4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-2-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino)ethoxy]fenylacetamidu. Roztok se ochladí a přidá se 20 ml ledové kyseliny octové, načež se roztok hydrogenuje v přítomnosti 0,4 g 10% (hmotnost/hmotnost) palladia na uhlí po dobu 48 hodin při tlaku přibližně 2 MPa a teplotě $60^\circ C$. Směs se ochladí, zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se rozpustí v 10 ml methanolu a přidá se roztok etheru nasyceného chlorovodíkem. Vysrážená pevná látka se nechá vykryštalizovat ze směsi methanolu a methylacetátu, čímž se získá 0,25 g (R)-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino)ethoxy]fenylacetamid-hydrochloridu o teplotě tání 232 až $234^\circ C$.

Mikroanalýza: pro $C_{19}H_{22}ClF_3N_2O_3$

vypočteno: 54,5 % C, 5,3 % H, 6,7 % N, 8,5 % Cl;

nalezeno: 54,9 % C, 5,5 % H, 6,9 % N, 8,7 % Cl.

$[\alpha]_D^{25} = -18,2^\circ$ ($c = 1,0$ v methanolu).

Příklad 2

(R)-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino)-ethoxy]fenyloctová kyselina

1,8 g (R)-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino)ethoxy]fenylacetamid-hydrochloridu se zahřívá ve 20 ml 4N HCl na parní lázni po dobu 3 hodin. Reakční směs se ochladí a filtrací se oddělí pevná látka. Tato pevná látka se nechá vykrytalizovat z vody, čímž se získá 1,0 g (R)-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino)ethoxy]fenyloctové kyseliny ve formě hydrochloridu, o teplotě tání 170 - 172 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{19}H_{21}ClF_3NO_4$

vypočteno: 54,4 % C, 5,0 % H, 3,3 % N, 8,4 % Cl;

nalezeno: 54,8 % C, 5,1 % H, 3,3 % N, 8,4 % Cl.

$[\alpha]_D^{25} = -18,7^\circ$ ($c = 1,0$ v methanolu).

Příklad 3

Methyl-4-[2-(2-[3-chlorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenylacetát

2,6 g 4-[2-(2-[3-chlorfenyl]-2-hydroxyethylamino)-ethoxy]fenylacetamid-hydrochloridu se zahřívá po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem v 60 ml methanolu obsahujících 2,0 ml koncentrované kyseliny sírové. Směs se ochladí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a promyje se postupně 10 ml vody, dvakrát 20 ml 5% roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 10 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. 1,9 g získaného viskózního oleje se rozpustí ve 30 ml methylacetátu a přidá se roztok etheru nasyceného chlorovodíkem. Vysrážená pevná látka se nechá

vykrytalizovat ze směsi methanolu a methylacetátu, čímž se získá methyl-4-[2-(2-[3-chlorfenyl]-2-hydroxyethyl-amino)ethoxy]fenylacetát-hydrochlorid o teplotě tání 139 - 141 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{19}H_{23}Cl_2NO_4$

vypočteno: 57,0 % C, 5,8 % H, 3,5 % N, 17,7 % Cl;

nalezeno: 56,8 % C, 5,8 % H, 3,5 % N, 17,6 % Cl.

4-[2-(2-[3-chlorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]-fenylacetamid-hydrochlorid používáný jako výchozí materiál se získá následovně:

Směs 2,79 g 3-chlorfenylglyoxal-hydrátu, 2,31 g 4-(2-aminoethoxy)fenylacetamid-hydrochloridu a 1,01 g triethylaminu se zahřívá ve 100 ml methanolu, aby se získal roztok. K tomuto roztoku se poté za míchání a chlazení v ledu během 1 hodiny přidá po malých dávkách 1,5 g natriumborhydridu. V míchání se pokračuje po dobu 18 hodin a poté se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 200 ml dichlormethanu a promyje se 50 ml vody. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje 50 ml dichlormethanu. Smíchané dichlormethanové extrakty se promyjí dvakrát 30 ml vody, vysuší se sírenem hořečnatým, a odpaří. Získaná pevná látka se rozpustí v ethylacetátu a přidá se roztok etheru nasyceného chlorovodíkem. Vysrážená pevná látka se nechá vykrytalizovat ze směsi methanolu a ethylacetátu, čímž se získá 0,89 g 4-[2-(2-[3-chlorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenylacetamid-hydrochloridu, o teplotě tání 239 - 241 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_3$

vypočteno: 56,1 % C, 5,8 % H, 7,3 % N, 18,4 % Cl;

nalezeno: 56,1 % C, 5,8 % H, 7,4 % N, 17,9 % Cl.

Příklad 4

4-[2-(2-[3-chlorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenyl-octová kyselina

0,6 g 4-[2-(2-[3-chlorfenyl]-2-hydroxyethylamino)-ethoxy]fenylacetamid-hydrochloridu se zahřívá ve 30 ml 2N HCl na parní lázni po dobu 3 hodin, a poté se horký roztok zfiltruje. Roztok se ochladí a oddělí se pevná látka, která se nechá vykristalizovat z vody, čímž se získá 0,32 g 4-[2-(2-[3-chlorfenyl]-2-hydroxyethylamino)-ethoxy]fenyloctové kyseliny ve formě hydrochloridu, o teplotě tání 180 - 182 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{18}H_{21}Cl_2NO_4$

vypočteno: 56,0 % C, 5,5 % H, 3,6 % N, 18,4 % Cl;

nalezeno: 55,7 % C, 5,4 % H, 3,6 % N, 18,3 % Cl.

Příklad 5

Methyl-4-[2-(2-[3-fluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenylacetát-hydrochlorid

0,9 g 4-[2-(2-[3-fluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)-ethoxy]fenylacetamid-hydrochloridu se zahřívá po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem ve 30 ml methanolu obsahujících 0,5 ml koncentrované kyseliny sírové. Směs se ochladí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a promyje se postupně dvakrát 30 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 10 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. 0,6 g získané pevné látky se rozpustí v 10 ml methylacetátu a přidá se roztok etheru nasyceného chlorovodíkem. Vysrážená pevná látka se nechá vykristalizovat ze směsi methanolu a methylacetátu, čímž se získá 0,4 g methyl-4-[2-(2-[3-fluorfe-

nyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenylacetát-hydrochloridu, o teplotě tání 159 - 161 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{19}H_{23}ClFNO_4$

vypočteno: 59,5 % C, 6,0 % H, 3,7 % N, 9,2 % Cl;

nalezeno: 59,4 % C, 6,0 % H, 3,7 % N, 9,0 % Cl.

4-[2-(2-[3-fluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]-fenylacetamid-hydrochlorid používaný jako výchozí materiál se získá následovně:

Směs 3,0 g 3-fluorfenylglyoxal-hydrátu, 2,7 g 4-(2-aminoethoxy)fenylacetamid-hydrochloridu a 1,18 g triethylaminu se zahřívá ve 200 ml ethanolu po dobu přibližně 5 minut, aby se získal roztok. Tento roztok se potom ochladí a během 1 hodiny se za míchání a chlazení v ledu přidá po malých dávkách 3,0 g natriumborohydridu. V míchání se pokračuje 18 hodin a poté se odstraní rozpouštědlo za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 200 ml dichlormethanu a promyje se 200 ml vody. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se 20 ml dichlormethanu. Smíchané dichlormethanové extrakty se promyjí dvakrát 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, a odpaří. Získaná pevná látka se rozpustí v ethylacetátu a přidá se roztok etheru nasyceného chlorovodíkem. Vysrážená pevná látka se nechá vykrytalizovat z methanolu, čímž se získá 1,5 g 4-[2-(2-[3-fluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenylacetamid-hydrochloridu, o teplotě tání 248 - 250 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{18}H_{22}ClFN_2O_3$

vypočteno: 58,6 % C, 6,0 % H, 7,6 % N, 9,6 % Cl;

nalezeno: 58,2 % C, 6,1 % H, 7,6 % N, 9,4 % Cl.

Příklad 6

4-[2-(2-[3-fluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenyl-
octová kyselina

1,0 g 4-[2-(2-[3-fluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)-
ethoxy]fenylacetamid-hydrochloridu se zahřívá v 10 ml
2N HCl na parní lázni po dobu 2,5 hodiny, a poté se hor-
ký roztok zfiltruje. Roztok se ochladí a oddělí se 0,52 g
4-[2-(2-[3-fluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenyl-
octové kyseliny ve formě hydrochloridu, jako pevné látky
o teplotě tání 184 - 186 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{18}H_{21}ClFNO_4$

vypočteno: 58,5 % C, 5,7 % H, 3,8 % N, 9,6 % Cl;

nalezeno: 58,2 % C, 5,7 % H, 3,8 % N, 9,2 % Cl.

Příklad 7

Methyl-4-[2-(2-[3-bromfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]-
fenylacetát

1,0 g 4-[2-(2-[3-bromfenyl]-2-hydroxyethylamino)-
ethoxy]fenylacetamid-hydrochloridu se zahřívá po dobu
20 hodin k varu pod zpětným chladičem ve 250 ml metha-
nolu obsahujících 2,0 ml koncentrované kyseliny sírové.
Směs se ochladí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého
tlaku. K odparku se přidá 100 ml 5% vodného roztoku
hydrogenuhlíčitanu sodného a poté 10 g pevného hydrogen-
uhlíčitanu sodného, a směs se extrahuje 200 ml a poté
50 ml dichlormethanu. Smíchané dichlormethanové extrakty
se promyjí 20 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, a
rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. 1,0 g získa-
né olejovité pevné látky se rozpustí v 15 ml methylaceta-
tu a přidá se roztok etheru nasyceného chlorovodíkem.
Vysrážená pevná látka se nechá vykrystalizovat ze směsi

methanolu a methylacetátu, čímž se získá 0,49 g methyl-4-[2-(2-[3-bromfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenylacetát-hydrochloridu, o teplotě tání 156 - 158 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{19}H_{23}BrClNO_4$

vypočteno: 51,3 % C, 5,2 % H, 3,2 % N, 8,0 % Cl;

nalezeno: 51,3 % C, 5,2 % H, 3,0 % N, 8,2 % Cl.

4-[2-(2-[3-bromfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]-fenylacetamid-hydrochlorid používaný jako výchozí materiál se připraví následovně:

Směs 4,46 g 3-bromfenylglyoxal-hydrátu a 2,5 g 4-(2-aminoethoxy)fenylacetamidu ve 220 ml ethanolu se zahřívá po dobu přibližně 10 minut, aby se získal roztok. K tomuto roztoku se poté za míchání a chlazení v ledu přidá během 1 hodiny po malých dávkách 3,9 g natrium-borohydridu. V míchání se pokračuje po dobu 20 hodin a poté se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku. Odparek se roztřepe s 200 ml dichlormethanu a 200 ml vody a filtrací se izoluje 4,65 g bílé pevné látky. Tato pevná látka se rozpustí ve směsi 50 ml methanolu a 450 ml dichlormethanu a k roztoku se přidá roztok etheru nasyceného chlorovodíkem. Oddělí se pevná látka, která se nechá vykrystalizovat z methanolu, čímž se získá 2,72 g 4-[2-(2-[3-bromfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenylacetamid-hydrochloridu, o teplotě tání 232 - 235 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{18}H_{22}BrClN_2O_3$

vypočteno: 50,3 % C, 5,2 % H, 6,5 % N, 8,25 % Cl;

nalezeno: 50,1 % C, 5,0 % H, 6,5 % N, 8,5 % Cl.

Příklad 8

4-[2-(2-[3-bromfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenyl-octová kyselina

1,4 g 4-[2-(2-[3-bromfenyl]-2-hydroxyethylamino)-

ethoxy]fenylacetamid-hydrochloridu se zahřívá na parní lázni po dobu 5 hodin ve 25 ml vody obsahujících 12,5 ml 37% chlorovodíkové kyseliny. Přidá se dalších 50 ml vody, horký roztok se zfiltruje a nechá vychladnout. Oddělí se pevná látka, která se nechá vykristalizovat z vody, čímž se získá 0,4 g 4-[2-(2-[3-bromfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenylactové kyseliny ve formě hydrochloridu, o teplotě tání 179 - 182 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{18}H_{21}BrClNO_4$

vypočteno: 50,2 % C, 4,9 % H, 3,25 % N, 8,2 % Cl;

nalezeno: 50,4 % C, 5,0 % H, 3,2 % N, 8,1 % Cl.

Příklad 9

4-[2-(2-[3,5-difluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenylactová kyselina

Za použití podobného postupu jako v příkladu 6 se získá 4-[2-(2-[3,5-difluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenylactová kyselina ve formě hydrochloridu, o teplotě tání 197 - 198 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{18}H_{20}ClF_2NO_4$

vypočteno: 55,7 % C, 5,2 % H, 3,6 % N, 9,1 % Cl;

nalezeno: 55,7 % C, 5,3 % H, 4,0 % N, 8,7 % Cl.

Výchozí materiál se připraví následovně:

K roztoku 2,55 g 3,5-difluorfenylglyoxal-hydrátu ve 30 ml methanolu se za míchání přidá suspenze vyrobená z 1,94 g 4-[2-aminoethoxy]fenylacetamidu ve 30 ml methanolu. Směs se zahřívá na parní lázni, až se získá čirý roztok, poté se naředí dalšími 30 ml methanolu a ochladí se na 0 °C. V průběhu 15 minut se přidá natriumborohydrid (3 tablety (Aldrich) po 0,4 g; 31,5 mmol), přičemž se udržuje teplota 0 - 5 °C. Směs se přes noc míchá a nechá se dosáhnout teplotu místnosti.

Methanol se odpaří za sníženého tlaku a získaná bílá pevná látka se roztřepe s 20 ml vody a 30 ml dichlor-methanu. Takto vytvořená suspenze se zfiltruje a získaná pevná látka se promývá vodou, až promývací kapaliny přestanou být alkalické. Takto se získá 2,75 g 4-[2-(2-[3,5-difluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenyl-acetamidu, o teplotě tání 132 - 133 °C.

Příklad 10

4-[2-(2-hydroxy-2-(3-methylfenyl)ethylamino)ethoxy]fenyl-octová kyselina

Za použití podobného postupu jako v příkladu 6 se získá 4-[2-(2-hydroxy-2-(3-methylfenyl)ethylamino)-ethoxy]fenyloctová kyselina ve formě hydrochloridu, o teplotě tání 177 - 178 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{19}H_{24}NO_4Cl$

vypočteno: 62,4 % C, 6,6 % H, 3,8 % N, 9,7 % Cl;

nalezeno: 62,1 % C, 6,7 % H, 4,0 % N, 9,8 % Cl.

Výchozí materiál 4-[2-(2-hydroxy-2-(3-methylfenyl)-ethylamino)ethoxy]fenylacetamid, o teplotě tání 146 až 147 °C, se získá analogickým způsobem jako výchozí materiál v příkladu 9, s použitím 3-methylfenylglyoxal-hydrátu jako počátečního činidla.

Příklad 11

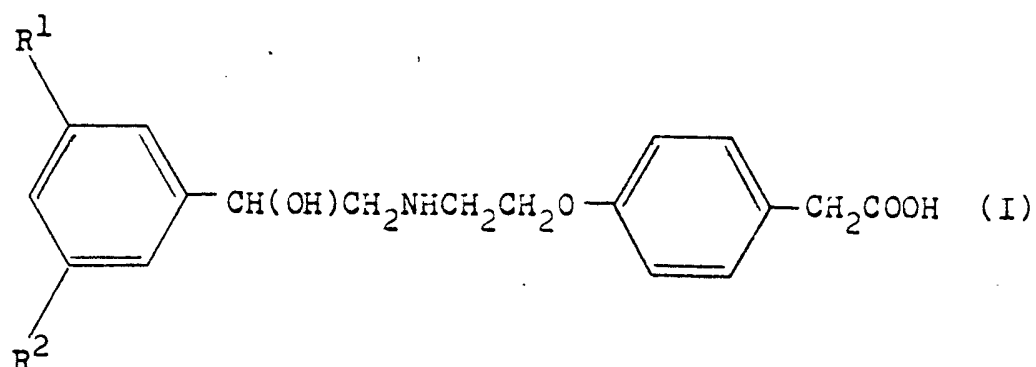
Jak již bylo uvedeno dříve, vhodné farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny obecného vzorce I, jak jsou definovány výše, lze získat použitím standardních technik.

Typickou tabletu vhodnou pro orální podání teplo-krevným živočichům, která obsahuje jako účinnou složku

sloučeninu obecného vzorce I, nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, jak jsou definovány výše (například jak jsou popsány v některém z předcházejících příkladů), lze vyrobit granulací v přítomnosti vody nebo přímým lisováním společně s mletou laktosou, s obsahem standardního desintegračního činidla nebo/a kluzné látky. K výrobě tablet obsahujících malá množství účinné složky (například 0,5 - 10 mg) může být použita metoda přímého lisování, při které se účinná složka míchá v hmotnostním poměru 1 : 10 s laktosou nebo/a mykrokryсталickou celulosou s obsahem 0,5 % hmotnostních kluzné látky (jako je stearát hořečnatý) a 5 % hmotnostních desintegračního činidla (jako je zesíťená natrium-karboxymethylcelulosa nebo sodná sůl glykolátu škrobu). Jako příklad tablety vyrobené granulací v přítomnosti vody lze uvést tabletu obsahující 50 - 100 mg účinné složky, 230 mg laktosy, 80 mg kukuřičného škrobu, 2,2 mg želatiny, 4 mg stearátu hořečnatého a 7 mg natrium-kroskarmelosy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



ve kterém

R^1 představuje atom chloru, atom fluoru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu nebo methylovou skupinu, a

R^2 znamená atom vodíku nebo atom fluoru, nebo její bioprekursor nebo její farmaceuticky upotřebitelná sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 představuje atom chloru, atom fluoru nebo atom bromu a R^2 znamená atom vodíku.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 představuje trifluormethylovou skupinu a R^2 znamená atom vodíku.

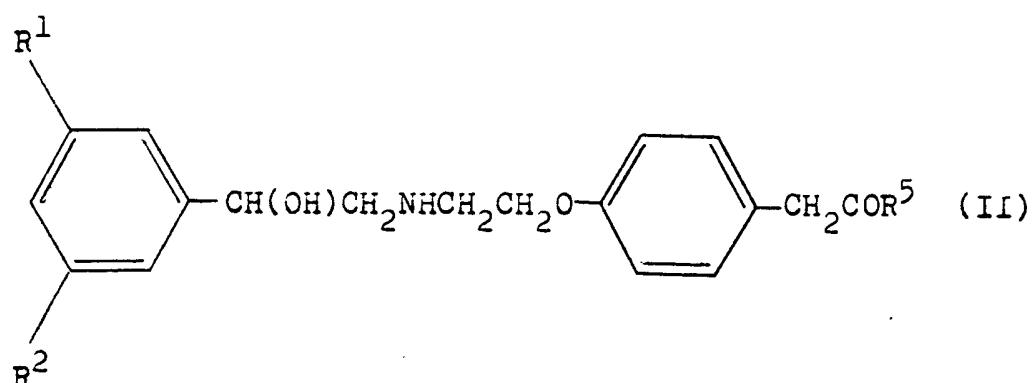
4. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 představuje atom chloru a R^2 znamená atom vodíku.

5. Sloučenina podle libovolného z nároků 1 až 4 ve formě karboxylové kyseliny nebo její farmaceuticky

upotřebitelné sole.

6. Sloučenina podle nároku 5 ve formě sole s chlo-
rovodíkovou kyselinou.

7. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce II



ve kterém mají R^1 a R^2 význam jako v nároku 1 a R^5 před-
stavuje alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
nebo její farmaceuticky upotřebitelná sůl.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde R^5 znamená methoxy-
lovou skupinu.

9. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny
zahrnující:

(R)-methyl-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluormethylfenyl)ethyl-
amino)ethoxy]fenylacetát,

(R)-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino)-
ethoxy]fenyloctovou kyselinu,

methyl-4-[2-(2-[3-chlorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]-
fenylacetát-hydrochlorid,

4-[2-(2-[3-chlorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenyl-
octovou kyselinu,

methyl-4-[2-(2-[3-fluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]-
fenylacetát-hydrochlorid,

4-[2-(2-[3-fluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenyl-
octovou kyselinu,

methyl-4-[2-(2-[3-bromfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]-
fenylacetát-hydrochlorid,

4-[2-(2-[3-bromfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]fenyl-
octovou kyselinu,

4-[2-(2-[3,5-difluorfenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]-
fenyloctovou kyselinu,

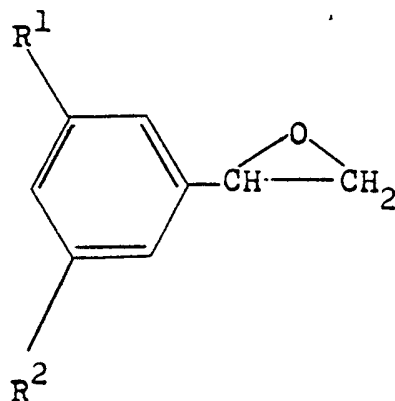
4-[2-(2-hydroxy-2-(3-methylfenyl)ethylamino)ethoxy]fenyl-
octovou kyselinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné sole.

10. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle náro-
ku 1 nebo její bioprekursor nebo její farmaceuticky upo-
třebitelnou sůl a farmaceuticky upotřebitelný nosič.

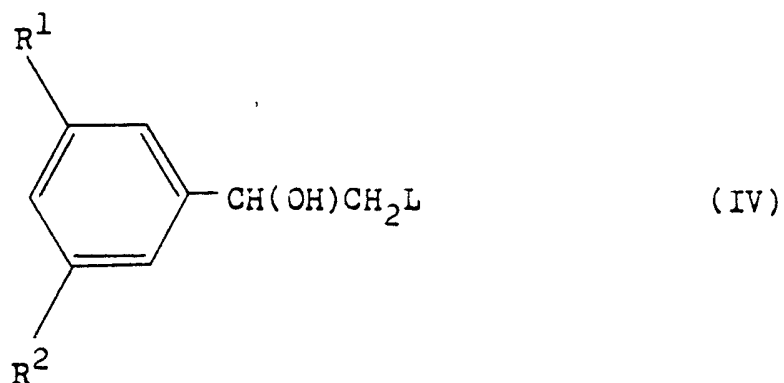
11. Způsob výroby sloučeniny podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III

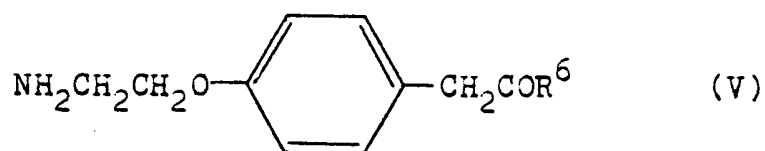


(III)

ve kterém mají R^1 a R^2 výše definovaný význam,
nebo sloučenina obecného vzorce IV

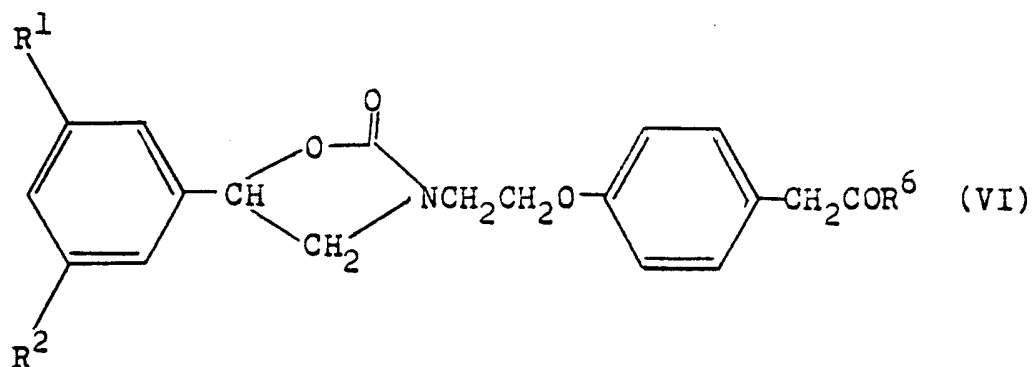


ve kterém mají R^1 a R^2 výše definovaný význam a L představuje vyměnitelnou skupinu,
se sloučeninou obecného vzorce V



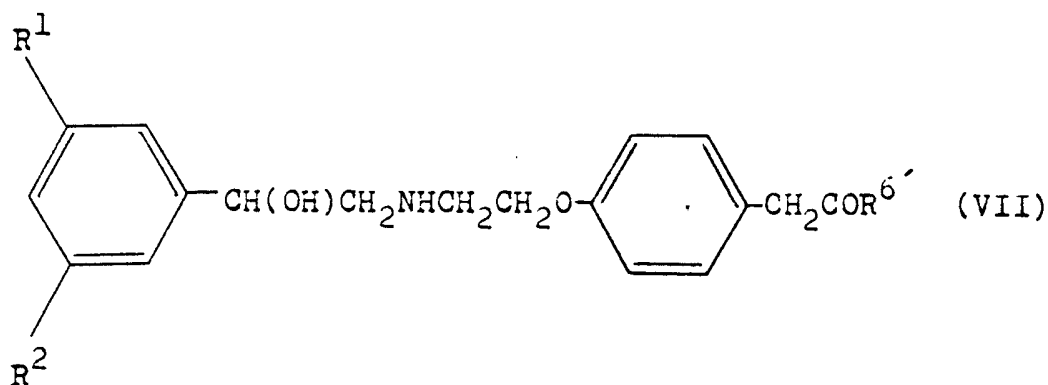
ve kterém $-COR^6$ představuje karboxylovou skupinu nebo její bioprekursor; nebo že se

b) hydrolýzuje sloučenina obecného vzorce VI



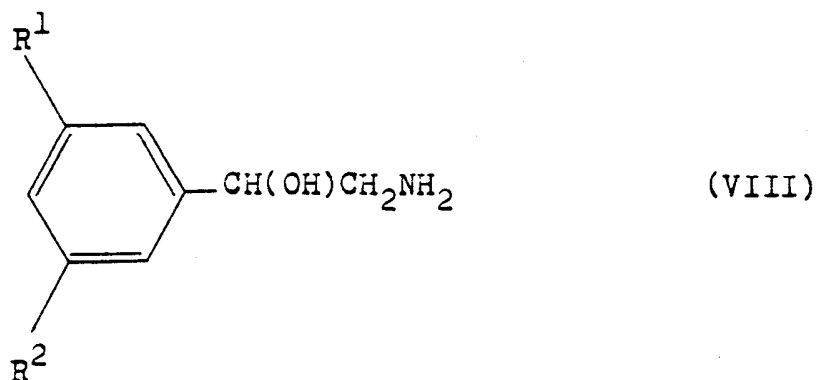
ve kterém mají R^1 , R^2 a $-\text{COR}^6$ výše definovaný význam;
nebo že se

c) k výrobě sloučenin obecného vzorce I hydrolý-
zuje sloučenina obecného vzorce VII

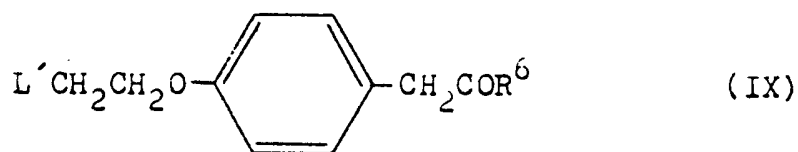


ve kterém mají R^1 a R^2 výše definovaný význam a $R^{6'}$ před-
stavuje hydrolýzovatelnou skupinu; nebo že se

d) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VIII

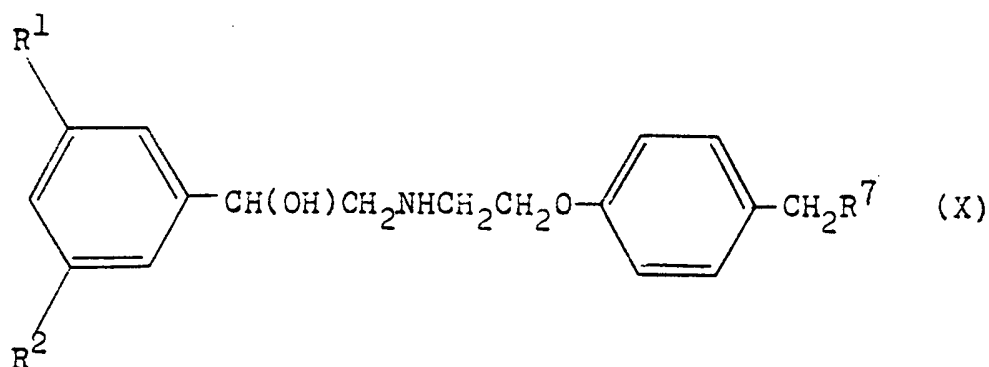


ve kterém mají R^1 a R^2 výše definovaný význam,
se sloučeninou obecného vzorce IX



ve kterém má $-COR^6$ výše definovaný význam a L' představuje vyměnitelnou skupinu; nebo že se

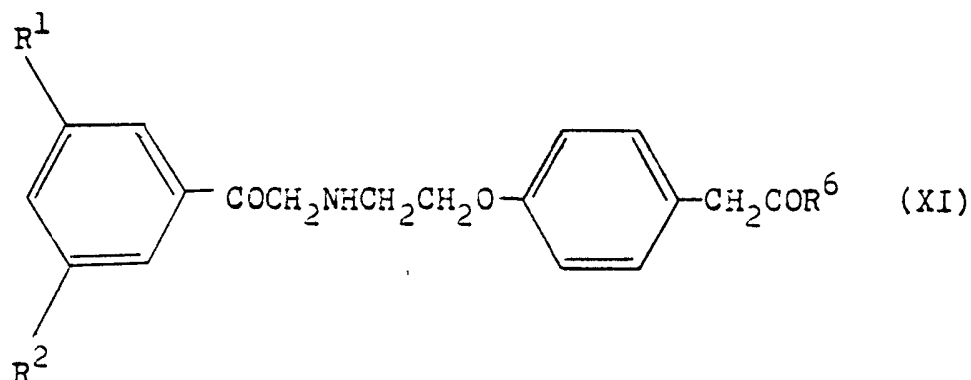
e) odstraní chránicí skupina ze sloučeniny obecného vzorce X



ve kterém mají R^1 a R^2 výše definovaný význam a R^7 znamená chráněný derivát skupiny $-COR^6$; nebo že se

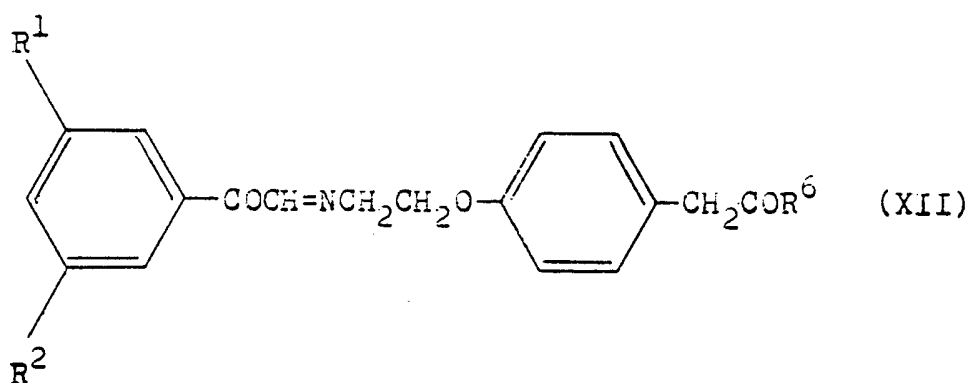
f) přemění sloučenina obecného vzorce I na bioprekursor, nebo naopak, nebo že se přemění bioprekursor sloučeniny obecného vzorce I na jiný bioprekursor sloučeniny obecného vzorce I; nebo že se

g) redukuje sloučenina obecného vzorce XI



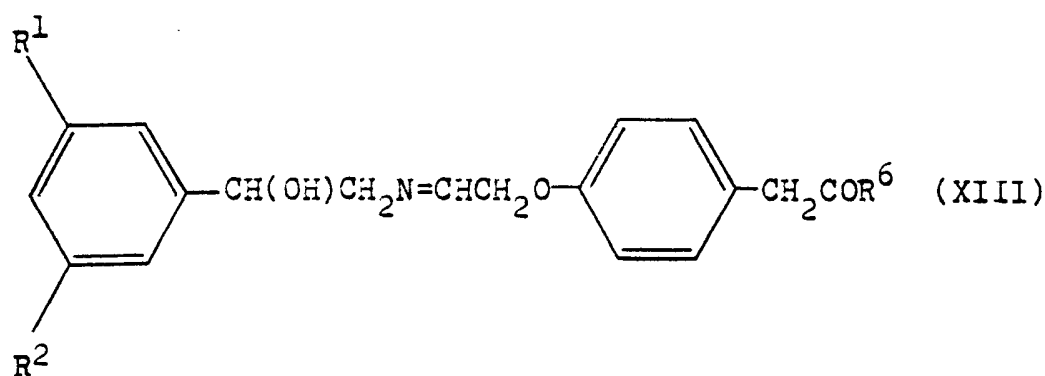
ve kterém mají R^1 , R^2 a $-COR^6$ výše definovaný význam;
nebo že se

h) redukuje sloučenina obecného vzorce XII



ve kterém mají R^1 , R^2 a $-COR^6$ výše definovaný význam;
nebo že se

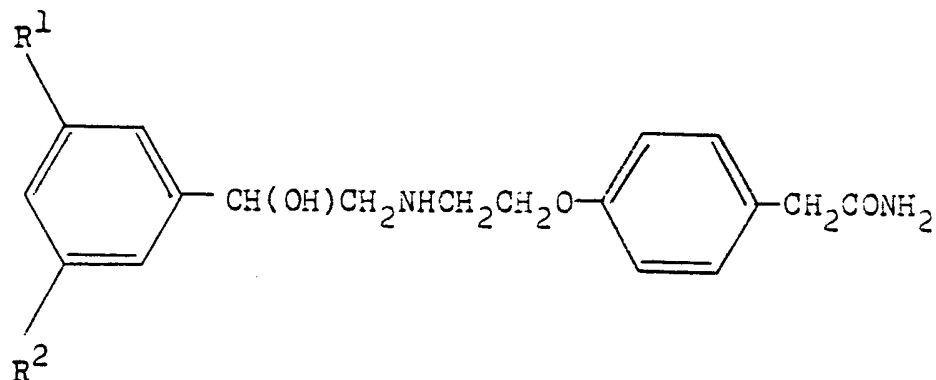
i) redukuje sloučenina obecného vzorce XIII



ve kterém mají R^1 , R^2 a $-\text{COR}^6$ výše definovaný význam
přičemž jsou libovolné funkční skupiny popřípadě chrá-
něny, a načež se popřípadě odstraní libovolné chránicí
skupiny nebo/a se výsledný produkt převede na farmaceu-
ticky upotřebitelnou sůl.

12. Sloučenina obecného vzorce VI, VII, X, XI,
XII nebo XIII, definovaná v nároku 11.

13. Sloučenina obecného vzorce



ve kterém mají R^1 a R^2 výše definovaný význam.

14. Sloučenina podle nároku 1, nebo její biopre-
kursor nebo její farmaceuticky upotřebitelná sůl, k lé-
čení chorob zprostředkovaných β_3 -adrenoceptory.

15. Sloučenina podle nároku 1, nebo její biopre-
kursor nebo její farmaceuticky upotřebitelná sůl, k sti-
mulaci thermogenese nebo/a zlepšení tolerance na glukosu.

16. Sloučenina podle nároku 1, nebo její biopre-
kursor nebo její farmaceuticky upotřebitelná sůl, k lé-
čení obesity, diabetes nastupující v dospělosti, diabe-

tes mellitus nezávislé na inzulinu, hypertense nebo/a hyperlipidemie.

17. Sloučenina podle nároku 1, nebo její biopre-kursor nebo její farmaceuticky upotřebitelná sůl, k lé-čení hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, athero-sklérosy a stavů spojených s nízkými hladinami lipopro-teinů s vysokou hustotou.