



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

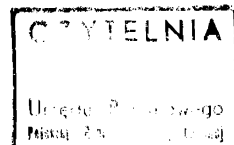
Int. Cl.³ C07C 91/06

Zgłoszono: 03.07.79 (P. 226370)

Pierwszeństwo: 13.07.78 Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 24.03.80

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1983



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company,
Indianapolis (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych, optycznie czynnych fenetanolamin

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, optycznie czynnych fenetanolamin, użytecznych w regulacji wagi ssaków.

W ostatnich latach przeprowadzono bardzo szerokie badania, dotyczące pochodnych β -fenyloetyloaminy, takich jak katecholaminy. Duża część badań poświęcona np. została katecholaminie występującej w naturze, a mianowicie adrenalinie.

Adrenalina jest skutecznym lekiem sympatykomimetycznym i silnym stymulatorem akcji serca. Tym niemniej, zastosowanie adrenaliny jest ograniczone z powodu niepożądanych skutków działań ubocznych, takich jak lęk, niepokój, drżenie, napięcie, pulsujący ból głowy, podwyższone ciśnienie krwi, zawroty głowy, upośledzenie oddychania i kołatanie serca, jak również z powodu krótkiego czasu działania adrenaliny.

Użycie leków, wywołujących więcej niż jeden skutek biologiczny, jak w każdym przypadku potencjalnie niebezpieczne. Na przykład, ponieważ zarówno w rozszerzeniu oskrzeli, jak i w stymulacji akcji serca pośredniczy szeroka grupa receptorów, znanych jako β -receptory, lek działający na te receptory nie tylko wpływałby na rozszerzenie oskrzeli, ale dodatkowo mógłby w widoczny sposób wpływać na serce. I tak, można domniemywać, że niektórzy osobnicy zmarli z powodu migotania komór spowodowanego ekstremalną β -stymulacją po użyciu czynników rozszerzających oskrzela [patrz: Greenburg i Pines, Br. Med. J., 1, 563 (1967)].

Działanie nasercowe fenetanolamin jest od dawna znane i dobrze udokumentowane, patrz np. opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3816516.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że pewne N-podstawione pochodne 3-fenylopropyloaminy w enancjomerycznej postaci R, S, są skuteczne w regulacji wagi otyłych ssaków przez usunięcie nadmiaru tkanki tłuszczowej, a także, że związki te wykazują minimalne działanie nasercowe.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe fenetanolaminy o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub fluoru, R₂ oznacza grupę metylową lub etylową, a R₃ oznacza grupę hydroksylową, grupę alkanoiloksyłową o 1-4 atomach węgla, grupę alkoksycarbonyłową o 1-2 atomach węgla w części alkoksylowej, C* oznacza asymetryczny atom węgla o absolutnej konfiguracji stereochemicznej R, C** oznacza asymetryczny atom węgla o absolutnej konfiguracji stereochemicznej S, i ich dopuszczalne farmaceutycznie sole.

Korzystną grupę związków stanowią związki o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę metylową.

Innymi korzystnymi związkami są związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru R_2 oznacza grupę metylową, a R_3 oznacza grupę hydroksylową, metoksykarbonylową, aminokarbonylową lub metyloaminokarbonylową.

Najbardziej korzystnymi związkami o wzorze 1 są te związki, w których wzorze R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę metylową, a R_3 oznacza grupę hydroksylową lub aminokarbonylową, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole.

Chociaż rodzajową nazwą związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest nazwa fenetanoloaminy, zgodnie z systematycznym nazewnictwem będą one nazywane jako N-podstawione 3-fenylpropyloaminy.

Stereochemiczna konfiguracja związków wytwarzanych sposobem według wynalazku oznaczona jest zgodnie z nomenklaturą R i S. Pełne omówienie tego systemu nomenklaturowego przedstawili Cahn i współpracownicy w *Experientia*, tom XII, strony 81–124 (1956). Stereochemiczna konfiguracja atomu węgla oznakowanego jako „C*” odpowiada R i stosowana będzie jako pierwsza przy przytaczaniu nazwy związków o wzorze 1. Asymetryczny atom węgla oznakowany „C**” ma absolutną konfigurację S. Fakt ten znajduje wyraz w systematycznym nazewnictwie tych związków, jak to wyjaśniono dla związku o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę metylową, a R_3 oznacza grupę aminokarbonylową, którego nazwa jest następująca: R,S-N-(2-fenyl-2-hydroksyetylo)-1-metylo-3-(4-aminokarbonylofenyl)-propyloamina.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1 według wynalazku polega na tym, że redukuje się związek o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie, a R_3 ma podane wyżej znaczenie lub oznacza grupę benzylową, a następnie w przypadku gdy R_3 oznacza grupę benzylową przeprowadza się hydrogenolizę grupy benzylowej, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę hydroksylową, i w przypadku otrzymania mieszaniny enancjomerów) przeprowadza się jej rozdzielanie z otrzymaniem R-S-enancjomeru.

Pochodną kwasu migdałowego poddaje się reakcji z propyloaminą z wytworzeniem amidu, którego grupę karbonylową następnie redukuje się. Reakcja ta jest przydatna zwłaszcza do wytwarzania związków, w którym R_3 we wzorze oznacza grupę hydroksylową lub alkoksykarbonylową, ale nie jest korzystna w odniesieniu do związków, w których R_3 oznacza grupę amidową, ponieważ można w ten sposób uzyskać mieszaninę produktów.

Reakcję pochodnej kwasu migdałowego z fenylpropyloaminą najlepiej prowadzi się w obecności czynników sprzęgających, takich jak zwykle stosuje się w syntezie peptydów. Do takich czynników należą karbodwuimidy, takie jak N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimid (DCC) i N,N'-dwuizopropylkarbodwuimid oraz N-etoksykarbonylo-2-etoksy-1,2-dwuodorochinolina (EEDQ). Na ogół, korzystnym czynnikiem sprzęgającym jest dwucykloheksylokarbodwuimid. Jeśli jest to pożądane, dla przpieszenia reakcji posłużyć się można podstawionym lub nie podstawionym 1-hydroksybenzotriazolem.

Ogólna metoda wytwarzania peptydów przy użyciu dwucykloheksylokarbodwuimidu i 1-hydroksybenzotriazolu jest szczegółowo omówiona przez Koniga i Geigera w *Chem. Ber.*, 103, 788–798 (1970).

Według tej korzystnej metody wytwarzanie związków sposobem według wynalazku polega na tym, że poddaje się albo kwas R-2-fenyl-2-hydroksycetowy, albo kwas R-2-(2-fluorofenyl)-2-hydroksyoctowy reakcji z mniej więcej równoważną ilością optycznie czynnej S-1-alkilo-3-fenylpropyloaminy w obecności zasadniczo równoważnej ilości tak dwucykloheksylokarbodwuimidu, jak i 1-hydroksybenzotriazolu. Reakcję sprzęgania najlepiej przeprowadza się w środowisku rozpuszczalnika organicznego, takiego jak dwumetyloformamid, sześciometylofosforotrójamid, acetonitryl, dwuchlorometan i temu podobne. Reakcję prowadzi się zazwyczaj w obniżonej temperaturze, takiej jak temperatura poniżej około 50°C, na ogół w temperaturze 0–10°C. Reakcja na ogół zachodzi całkowicie w ciągu około 2–20 godzin. Jednakże, dłuższy czas trwania reakcji nie jest szkodliwy, jeśli chodzi o żądany produkt i może być stosowany, jeśli jest to konieczne.

Sprzęganie kwasu i aminy w obecności dwucykloheksylokarbodwuimidu z utworzeniem amidu powoduje przekształcenie dwucykloheksylokarbodwuimidu w dwucykloheksylomocznik. Związek ten jest w sposób charakterystyczny całkowicie nierozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych, w wyniku czego można go usunąć z mieszaniny reakcyjnej po prostu przez odsącze-

nie. Po usunięciu dwucykloheksylomocznika z mieszaniny reakcyjnej, amid stanowiący produkt reakcji można wyodrębnić za pomocą usunięcia rozpuszczalnika stanowiącego środowisko reakcji, np. przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem.

Tak otrzymany produkt można rozpuścić w nie mieszącym się z wodą rozpuszczalniku organicznym, takim jak octan etylu i przemyć wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego w celu usunięcia ewentualnej pozostałości 1-hydroksybenzotriazolu. Jeśli jest to pożądane, tak utworzony amid można poddać dalszemu oczyszczaniu zwykłymi metodami, włącznie z krystalizacją i chromatografią.

Następnie amid redukuje się, otrzymując odpowiednią optycznie czynną N-fenylopropylofenetyloaminę. Redukcji amidu dokonać można jedną z rutynowo stosowanych metod redukcji, taką jak relacja z czynnikami redukującymi w postaci wodorku metalu. Korzystnie, metoda redukcji polega na reakcji amidu z dwuboranem. I tak np. amid, taki jak R,S-N-[2-(2-fluorofenilo)-2-hydroksy-1-ketoetylo]-1-etylo-3-(3-hydroksyfenilo)-propyloamina, można zredukować dwuboranem, otrzymując związek o wzorze 1. W reakcji tej dwuboran stosuje się zazwyczaj w nadmiarze w stosunku do ilości amidu, takim, jak nadmiar około 1–4 molowy.

Redukcję na ogół prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak czterowodorofuran, eter etylowy, benzen, dwuchlorometan, toluen lub dioksan. Tego typu reakcje redukcji, prowadzone w temperaturze 0–100°C zachodzą na ogół całkowicie w ciągu około 2–20 godzin. Po zejściu redukcji do końca, nadmiar dwuboranu oraz kompleks borowodoru, pozostające w mieszaninie reakcyjnej można rozłożyć za pomocą dodania do tej mieszaniny alkoholu, takiego jak metanol lub etanol i kwasu takiego, jak kwas solny. Tak utworzony zredukowany produkt można wyodrębnić w prosty sposób przez usunięcie rozpuszczalnika, tworzącego środowisko reakcji, np. za pomocą odparowania.

Otrzymany produkt, którym jest optycznie czynna fenetanoloamina o wzorze 1, na ogół występuje jako ciało stałe i można ją dalej oczyszczać na drodze krystalizacji lub chromatografii. W inny sposób, utworzoną tak aminą można przekształcić w kwaśną sól addycyjną, jak to zostanie omówione dokładniej w poniższej części opisu.

Należy zauważyć, że wytwarzanie związków o wzorze ogólnym 1 można realizować przy wykorzystaniu związków wyjściowych nie rozdzielonych w odniesieniu do węgla C* z otrzymaniem diastereoizomerów S,N-fenylopropylofenetanolamin.

Rozdzielenie tak utworzonych diastereoizomerów można w razie potrzeby, przeprowadzić w zwykły sposób. Chociaż ze względu na użyteczną aktywność biologiczną, pożądany jest optyczny izomer R części fenetanolowej związków o wzorze 1 w odniesieniu do C*, nie stanowi zasadniczej wady jeśli jest on w mieszaninie z odpowiednim izomerem S (w odniesieniu do C*), ponieważ izomer S zasadniczo pozbawiony jest aktywności i nie wywołuje w dawkach terapeutycznych niepożądanych skutków ubocznych w układach biologicznych. Jednakże należy wziąć pod uwagę, że wynalazek dotyczy wyłącznie sposobu wytwarzania związków o wzorze 1, w których centrum asymetrii oznaczono C** posiada absolutną stereochemiczną konfigurację S, ponieważ optyczne izomery R (przy centrum asymetrii C**) są silnymi czynnikami inotropowymi i nie można ich stosować do leczenia otyłości bez jednoczesnego współdziału znacznych skutków działania na serce.

Użycie produktu nie rozdzielonego w odniesieniu do C* może okazać się szczególnie pożądane wtedy, gdy związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają być wykorzystane do polepszenia jakości mięsa zwierząt domowych, takich jak bydło, świnie, i owce, przez usunięcie, lub zabezpieczenie przed tworzeniem się, nadmiaru tkanki tłuszczowej.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku są szczególnie użyteczne w celu polepszenia tuszy świń, a więc zwierzęcia, które przejawia skłonność do tycia. W metodzie tej zwierzętom podaje się mieszaninę związków w ilości 5–200 mg/kg dziennie, zazwyczaj w paszy.

Ponadto związek o wzorze 1 można wytwarzać sposobem polegającym na tym, że halogenek fenacylu poddaje się reakcji z optycznie czynną S-1-alkilo-3-fenylopropyloaminą. Na przykład halogenek fenacylu taki jak bromek 2-fluorofenacylu można poddać reakcji z mniej więcej równoważną ilością aminy takiej jak S-1-metylo-3-(4-hydroksyfenilo)propyloamina. Reakcje alkilowania tego rodzaju normalnie przeprowadza się w środowisku rozpuszczalnika organicznego, takiego

jak etanol, w obecności zasady, takiej jak węglan sodowy lub trójetyloamina. Reakcja przeprowadzona w temperaturze około 50°C zachodzi całkowicie w ciągu około 6 godzin.

Otrzymuje się ketonowy związek pośredni, taki jak S-N- [2-fluorofenylo] -2-ketoetylo] -1-metylo-3-(4-hydroksyfenylo)propyloamina. Tak utworzony keton można wyodrębnić w postaci wolnej zasady jako aminę, albo jako kwaśną sól addycyjną. Redukcja ketonu, taka jak redukcja przy użyciu borowodorku sodowego, dostarcza związek o wzorze 1, na ogół w postaci optycznych izomerów przy C*. Taką mieszaninę optycznych izomerów R, S i S, S można rozdzielić zwykłymi metodami, bądź, jeśli jest to pożądane, stosować bezpośrednio, ponieważ izomer S, S zasadniczo nie posiada aktywności biologicznej.

Związki o wzorze 1, w którym R₃ oznacza grupę hydroksylową, to znaczy związki zawierające fenolową grupę hydroksylową, można łatwo acylować, z otrzymaniem związków o wzorze 1, w którym R₃ oznacza grupę alkanoiloksyloową o 1-4 atomach węgla. Określenie grupa alkanoiloksyloowa o 1-4 atomach węgla obejmuje grupy: formyloksylową, acetoksyloową, propionoksyloową, butyloksylową i izobutyloksylową.

Acylowanie związku, wytworzonego sposobem według wynalazku, zawierającego fenolową grupę hydroksylową, normalnie prowadzi się poddając pochodną hydroksylową reakcji z czynnikiem acylującym, takim jak odpowiedni bezwodnik kwasowy lub halogenek kwasowy, np. chlorek kwasowy lub bromek kwasowy. Do typowych czynników acylujących, powszechnie używanych, należą: bezwodnik kwasu octowego, chlorek propionylu, bromek izobutyrylu i bezwodnik mrówkowo-octowy.

Może okazać się pożądane zabezpieczenie grup hydroksylowych i aminowych fenetanolaminowego fragmentu cząstki związku wytwarzanego sposobem według wynalazku przed acylowaniem wolnych fenolowych grup hydroksylowych, uniemożliwiając w ten sposób zajście jakiegokolwiek niepożądanego reakcji ubocznej. Na przykład, związek wytwarzany sposobem według wynalazku, taki jak R,S-N- [-2-(2-fluorofenylo)-2-hydroksyetylo] -1-etylo-3-(4-hydroksyfenylo)-propyloamina, można poddać reakcji z chlorkiem tionylu w obecności zasady, takiej jak trójetyloamina, w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak czterowodorofuran z utworzeniem cyklicznego oksatiazolu, zabezpieczając w ten sposób skutecznie tak grupę hydroksylową, jak i aminową fenetanolaminowego fragmentu cząsteczki.

W wyniku tej reakcji zachodzi konwersja wyżej wymienionego związku do R,S-N-(1-etylo-3-(4-hydroksyfenylo)propylo] -5-(2-fluorofenylo)- 1-keto-4,5-dwuwodoro-1,2,3-oksatiazolu. Ten ostatni związek można poddać acylowaniu w miejscu wstępowania wolnej fenolowej grupy hydroksylowej, bez ryzyka naruszenia innych miejsc cząsteczki. Na przykład R,S-N-[1-etylo-3-(4-hydroksyfenylo)-propylo] -5-(2-fluorofenylo)-1-keto-4,5-dwuwodoro-1,2,3-oksatiazol można poddać reakcji z czynnikiem acylującym takim jak bezwodnik kwasu octowego lub chlorek kwasowy w środowisku rozpuszczalnika takiego, jak benzen, ksylen lub toluen i w obecności zasady, takiej jak trójetyloamina, na ogół w temperaturze około 50-100°C uzyskując zacylowanie fenolowej grupy hydroksylowej z otrzymaniem R,S-N-[1-etylo-3-(4-acetoksyfenylo)propylo] -5-(2-fluorofenylo)-1-keto-4,5-dwuwodoro-1,2,3-oksatiazolu.

Oksatiazol tak otrzymany zadaje się kwasem takim jak rozcieńczony kwas mineralny, w celu usunięcia grup zabezpieczających, odzyskując w ten sposób żadaną fenetanolaminę. Na przykład wyżej wspomniany oksatiazol można poddać działaniu 1N kwasu solnego w temperaturze około 30°C, otrzymując R,S-N-[2-(2-fluorofenylo) -2-hydroksyetylo] -1-etylo-3-(4-acetoksyfenylo)propyloaminę w postaci kwaśnej soli addycyjnej, którą działaniem zasady takiej, jak węglan sodowy przeprowadza się w wolną aminę o wzorze 1.

Związki o wzorze 1, w którym R₃ oznacza grupę aminokarbonylową można wytwarzać uzyskując je z tych związków, w których R₃ oznacza grupę alkoksykarbonylową o 1-2 atomach węgla w części alkoksylowej taką, jak grupa metoksykarbonylowa lub etoksykarbonylowa. Na przykład kwas R-migdałowy można sprzęgać z S-1-metylo-3-(4-metoksykarbonylofenylo)propyloaminę, otrzymując po redukcji grupy amidokarbonylowej, odpowiednią aminę wytworzoną sposobem według wynalazku, a mianowicie R,S,N-(2-fenylo-2-hydroksyetylo)-1-metylo-3-(4-metoksykarbonylofenylo)propyloaminę.

Aminę tę można poddać reakcji z hydrazyną w ciągu około 2-40 godzin w temperaturze około 50-100° w celu przekształcenia grupy alkoksykarbonylowej w grupę hydrazynokarbonylową. Ten

ostatni związek przekształca się za pomocą uwodornienia w odpowiednią pochodną aminokarbonylową, stosując powszechnie używany katalizator uwodornienia, taki jak nikiel Ranney'a.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są to aminy i jako takie są one z natury swej zasadowe. Wobec tego, można je łatwo przekształcić w kwaśne sole addycyjne za pomocą reakcji z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi.

Sposób według wynalazku obejmuje swym zakresem także wytwarzanie farmaceutycznie dopuszczalnych soli N-fenylpropylofenetanoloamin o powyższym wzorze. Rodzaj poszczególnego kwasu, który można wykorzystać do wytworzenia soli w sposób według wynalazku nie jest decydujący i do soli takich należą te, które wytwarza się za pomocą reakcji amin, wytworzonych sposobem według wynalazku, z szeregiem zwykłych kwasów, takich jak solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy, nadchlorowy, mrówkowy, octowy, masłowy, cytrynowy, maleinowy, bursztynowy, szczawiowy, fumarowy, mlekowy, metanosulfonowy, p-toluenosulfonowy i pokrewne kwasy.

Farmaceutycznie dopuszczalne kwaśne sole addycyjne, które tworzy się w wyniku reakcji aminy wytwarzanej sposobem według wynalazku z kwasem, takim jak jeden z wyżej wymienionych kwasów, zazwyczaj wstępują w postaci szczególnie dobrze krystalizujących ciał stałych i dzięki temu poddaje się je łatwo oczyszczaniu przez krystalizację ze zwykłych rozpuszczalników, takich jak metanol, etanol, octan etylu itp. Poza tym, z soli takich można łatwo sporządzać środki farmaceutyczne do podawania w dogodny sposób, zwłaszcza drogą doustną, osobnikom, którym potrzebna jest kuracja przeciw otyłości. Jeśli jest to pożądane, tego rodzaju kwaśne sole addycyjne łatwo przekształca się w odpowiednie aminy w postaci wolnych zasad za pomocą reakcji z odpowiednim związkiem zasadowym, takim jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, węglan sodowy, trójetyloamina, wodorowęglan sodowy itp.

Otyłość jest bardzo poważną chorobą, tak, że jest obecnie przedmiotem wielkiego zainteresowania, zwłaszcza dlatego, że nie są znane rzeczywiście skuteczne sposoby leczenia. Pełne omówienie chorób związanych z odżywianiem i otyłości przedstawili z ogólnego widzenia: Albrink w *Textbook of Medicine*, 12-te wydanie, 1969, W.B. Saunders Company, Filadelfia, Pensylwania, strony 1164–1174 i Lanus w *Current Therapy*, 1977, W.B. Saunders Company, strony 455–460.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku są szczególnie użyteczne z powodu ich zdolności do istotnego zmniejszenia wagi po podaniu dorosłym otyłym zwierzętom. To zmniejszenie wagi zachodzi bez zmniejszenia dziennego spożycia pokarmów.

W przypadku, gdy związki wytwarzane sposobem według wynalazku podaje się niedorosłym otyłym zwierzętom, stopień przyrostu wagi zmniejsza się znacząco w porównaniu ze stopniem przyrostu obserwowanym u młodych otyłych zwierząt nie otrzymujących związku.

Działanie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku przeciw otyłości wykazano w wielu testach biologicznych z użyciem myszy, szczurów i psów. Jednym z głównych działań tych związków na układ biologiczny jest uruchomienie z tkanki tłuszczowej zmagazynowanych tam kwasów tłuszczowych. W teście przeznaczonym do wykazania tego uruchomienia, związek wytwarzany sposobem według wynalazku poddawano wszystkim z ośmiu normalnie odżywianych szczurów szczepu Charles River, przy czym każdy z nich ważył około 180–200 g. Próbkę krwi od każdego zwierzęcia pobierano bezpośrednio przed podaniem badanego związku. Próbkę tę służyły jako kontrola dla każdego z ośmiu zwierząt.

Związek podawano każdemu zwierzęciu podskórnie w dawce 10 mg/kg wagi ciała. Próbkę krwi pobierano w odstępach czasu wynoszących 30, 60, 90 i 120 minut po podaniu i określono w każdej próbce krwi poziom wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy.

Tablica 1 przedstawia wyniki tego testu z użyciem dwóch związków wytwarzanych sposobem według wynalazku. Wyniki przedstawiają znaczny wzrost poziomu wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy, spowodowany przez związki wytwarzane sposobem według wynalazku.

Do testu, przeznaczonego do wykazania wpływu związków wytwarzanych sposobem według wynalazku na istotne zmniejszenie wagi, wybrano jako model zdolne do życia, genetycznie obciążone otyłością żółte myszy. Wiek wszystkich zwierząt wynosił 6 1/2 miesiąca w czasie rozpoczęcia badań. Podczas tych badań zwierzętom podawano karmę Purina Laboratory Chow i wodę w dowolnej ilości. Pięć otyłych zwierząt, losowo wybranych, otrzymywało R,S-N-(2-fenyl-2-hydroksyetylo) 1-metylo-3-(4-hydroksyfenyl)-propyloaminę w ilości 10 mg/kg. podskórnie,

azy dziennie, a pięć zwierząt otrzymywało placebo. Początkowo wagę ciała każdego zwierzęcia określono pierwszego dnia badań przed pierwszym wstrzyknięciem.

Tablica 2 ukazuje wyniki tych badań. Dane przedstawiają średnią wagę ciała w gramach dla grupy kontrolnej i dla grupy otrzymującej badany związek. Tę średnią wagę ciała w gramach przedstawiono w kolumnie I pod każdym ze wskazanych dni. Natomiast w kolumnie II pod każdym ze wskazanych dni podano średnie spożycie pokarmów w gramach, dla grupy kontrolnej i dla grupy badanej.

Wyniki przedstawione w tablicy 2 wykazują, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku powodują istotne zmniejszenie wagi ciała dorosłych otyłych zwierząt, nie powodując zmniejszenia spożycia pokarmu.

Podobne badania przeprowadzono używając genetycznie obciążonych otyłością szczurów Zucker. Po podaniu dorosłym (6-miesięcznym lub starszym) otyłym szczurom, związki wytwarzane sposobem według wynalazku powodują znaczne zmniejszenie wagi, nie powodując zmniejszenia dziennego spożycia pokarmu. Po podaniu niedorosłym (w wieku od 2 do 5 miesięcy) otyłym szczurom, związki wytwarzane sposobem według wynalazku były skuteczne w zapobieganiu nadmiernemu przyrostowi wagi, który zaobserwowano u młodych otyłych szczurów nie otrzymujących aktywnego związku.

Tablica 3 przedstawia wyniki otrzymane po podawaniu zwierzętom badanym R,S-N-(2-fenilo-2-hydroksyetylo)-1-metylo-3-(4-hydroksyfenilo)propyloaminy w ilości 10 mg/kg dwa razy dziennie. Wszystkim zwierzętom pozwalano na spożywanie dowolnej ilości karmy i picia dowolnej ilości wody. Spożycie pokarmu przez zwierzęta otrzymujące związek wytwarzany sposobem według wynalazku nie różniło się znacząco od spożycia przez zwierzęta kontrolne otrzymujące placebo. Każda z podanych w tablicy wartości odnoszących się do ciężaru ciała jest średnią dla pięciu zwierząt w każdej z grup testu.

Dodatkowo wykazano zdolność leków działających przeciw otyłości, otrzymanych sposobem według wynalazku, do wywołania zmniejszenia wagi otyłych psów. Do testu wybrano otyłe psy gończe z hodowli Pin Oak w wieku 4–9 miesięcy, ważące 15,4–29,0 kg. Zwierzęta spożywały w dowolnej ilości karmę Eucanuba, zawierającą 16% tłuszczu, przez 6 miesięcy przed rozpoczęciem badań, co stabilizowało stan otyłości psów.

W jednym z badań zwierzęta, otrzymywały chlorek R,S-N-(2-fenilo-2-hydroksyetylo)-1-metylo-3-(4-hydroksyfenilo)propyloamoniowy podskórnie, w dawce 3,2 mg/kg, dwukrotnie każdego dnia. Wpływ leku na wagę ciała określano przez pomiar wagi ciała w kilogramach. Nie stwierdzono zmniejszenia spożycia pokarmu. Wyniki 5-tygodniowego leczenia podano w tablicy 4.

W podanym teście użyto dorosłych otyłych ogarów spożywających w dowolnej ilości standardową karmę dla psów. Podawano im chlorek R,S-N-(2-fenilo-2-hydroksyetylo)-1-metylo-3-(4-aminokarbonylofenilo)propyloamoniowy doustnie w dawce 15 mg/kg, dwa razy dziennie, przez 27 dni. Wpływ leku na wagę ciała określano przez pomiar wagi ciała w kilogramach i obwodu w centymetrach. Wybrano dwa psy jako zwierzęta kontrolne, otrzymujące pokarm i wodę w dowolnej ilości, lecz nie otrzymujące leku. Tablica 5 przedstawia wyniki testu.

Jak wykazują dane, u psów kontrolnych nie było dużych fluktuacji dotyczących wagi i obwodu. W przeciwieństwie do tego, otyłe psy leczone związkiem wytwarzanym sposobem według wynalazku wykazały ubytek wagi od 1,8 do 2,9 kg w czasie 27-dniowego okresu leczenia, a obwód otyłych psów zmniejszył się o wielkość 5 cm w tym samym okresie czasu.

Jak to już uprzednio zaznaczono, unikalny wpływ fizjologiczny wywierany przez związki wytwarzane sposobem według wynalazku wywodzi się z ich skutecznego działania przeciw otyłości, w połączeniu z fizjologicznie tolerowanym stopniem aktywności wykazywanej w stosunku do serca i naczyń. Tę unikalną specyficzną aktywność osiąga się przez dobranie prawidłowej struktury stereochemicznej, to jest R,S-, w odniesieniu do obydwu asymetrycznych atomów węgla związku o wzorze I.

Unikalną aktywność fizjologiczną izomerów R,S otrzymanych sposobem według wynalazku wykazano na psach, w porównaniu z odpowiednimi izomerami R,R, które są silnymi czynnikami inotropowymi. Oceniane związki podawano dożylnie psom, którym implatowano przetworniki sercowo-naczyniowe w celu mierzenia pochodnej ciśnienia lewokomorowego, co jest wskaźnikiem

siły skurczowej serca. Podaje się dawkę związku wstarczającą do spowodowania 25% wzrostu siły skurczowej serca. Dawkę wymaganą do wywołania takiego wzrostu siły skurczowej zarejestrowano w tablicy 6 jako ED₂₅, w µg.

Wyniki wskazują, że ilość inotropowo aktywnego izomeru R,R, wymagana do wywołania 25% wzrostu siły skurczowej, jest bardzo mała, podczas gdy dawki odpowiednio izomeru R,S, wymagane do wywołania tego samego efektu, są znacząco wyższe.

Z powodu niespodziewanie niskiej inotropowej aktywności związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, można je podawać zwierzęciu w dawkach wystarczająco wysokich do spowodowania uwolnienia z tkanki tłuszczowej magazynowanych tam kwasów tłuszczowych jako wolnych kwasów, bez zasadniczego wzrostu siły skurczowej serca. To unikalne widmo aktywności biologicznej związków wytwarzanych sposobem według wynalazku czyni je szczególnie użytecznymi w regulacji wagi otyłych zwierząt. Użyty w niniejszym opisie termin: „regulacja wagi otyłych zwierząt” odnosi się do zdolności związków wytwarzanych sposobem według wynalazku do wywoływania istotnego zmniejszenia wagi, po podaniu tych związków dorosłemu otyłemu zwierzęciu, podczas gdy po podaniu niedorosłemu otyłemu zwierzęciu, związki te skutecznie zapobiegają nadmiernemu przyrostowi wagi.

Użyte w niniejszym opisie terminy: „dorosły” i „niedorosły” odnoszą się do ogólnie przyjętych definicji odnoszących się do wieku i faz rozwoju. „Otyłość” jest terminem przyjętym w sztuce lekarskiej i jako taki używany w niniejszym opisie.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się do regulowania wagi otyłych zwierząt. Podczas, gdy dawka związku skuteczna przeciw otyłości i używana w regulowaniu otyłości, będzie się różnić w zależności od zastosowanego określonego leku, i od stanu, w którym znajduje się leczony, zwykle dawkowanie związku będzie wynosić od około 1,0 do około 25 mg/kg wagi ciała zwierzęcia. Korzystnie, związki wytwarzane sposobem według wynalazku będzie się podawać doustnie w dawkach od około 1 do około 5 mg/kg, zazwyczaj w pojedynczych dawkach od jednego do czterech razy dziennie. Jeśli jest to pożądane, lek można podawać doustnie w postaci tabletki lub kapsułki, lub alternatywnie w postaci o przedłużonym działaniu. Zgodnie ze sposobem według wynalazku, związek określony powyższym wzorem ogólnym 1 podaje się dorosłym otyłym zwierzętom w celu osiągnięcia istotnego zmniejszenia wagi bez zmniejszenia dziennego spożycia pokarmów. Lek będzie się podawać codziennie, przy wzrastającym poziomie dawkowania, jeśli to będzie pożądane, aż do osiągnięcia pożądanego zmniejszenia wagi. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać niedorosłym otyłym zwierzętom w celu osiągnięcia zmniejszenia przyrostu wagi bez zmniejszenia dziennego spożycia pokarmów. Gdy niedorośle otyłe zwierzęta staną się dorosłe, będzie się dążyć do zmniejszenia wagi aż do osiągnięcia wagi zasadniczo normalnej.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można formułować zwykłymi metodami w celu dogodnego podawania jakkolwiek z dróg. Korzystnym jestg formułowanie związków do podawania doustnego.

Takie środki farmaceutyczne mogą zawierać jako składnik czynny jeden lub więcej związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, łącznie, jeśli jest to pożądane, z jakimkolwiek nieaktywnym izomerem wskazanym w poprzedniej części opisu, z dodatkiem jekiegokolwiek z szeregu farmaceutycznie dopuszczalnych nośników lub rozcieńczalników.

Do typowych nośników lub rozcieńczalników powszechnie używanych, należą takie jak żelatyna, skrobia, glukoza, sacharoza, laktoza, pochodne celulozy, stearyniany, poliwinylpirolidon, gliceryna, mleczan etylu, sorbit, mannit i temu podobne. Odpowiednie środki farmaceutyczne mogą dodatkowo zawierać jakkolwiek z szeregu zwykłych czynników konserwujących, stabilizatorów, antyoksydantów, czynników korygujących smak i temu podobne. Przykładami takich dodatków są: kwas askorbinowy, kwas sorbowy, różne estrы kwasu p-hydroksybenzoesowego i temu podobne.

Typowe środki farmaceutyczne użyteczne w leczeniu otyłości sposobem według wynalazku będą ogólnie zawierać od około 1 do około 50% (wagowych) związku wytwarzanego sposobem według wynalazku jako składnika czynnego. Pozostała część tych środków farmaceutycznych będzie się składać z odpowiednich nośników i rozcieńczalników, oraz jeśli jest to pożądane, ze wskazanych nieaktywnych izomerów optycznych.

Środek farmaceutyczny zawierający jako składnik czynny co najmniej jeden ze związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, można wytłaczać w tabletki, napełniać nim puste kapsułki żelatynowe, lub przeprowadzać w roztwór, bądź w zawiesinę. Takie środki farmaceutyczne można podawać otyłym osobnikom wymagającym leczenia, jakkolwiek z szeregu dróg podawania, włącznie z drogą doustną i pozajelitową.

Korzystny środek zawiera np. około 250 mg chlorku R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3- (4-aminokarbonylofenilo) propyloamoniowego z domieszką jakiegokolwiek z szeregu odpowiednich nośników i wytłacza się go w tabletki do doustnego podawania otyłym osobom, w ilości od około 1 do około 4 tabletek dziennie, w celu skutecznej regulacji wagi.

W celu pełniejszego objaśnienia sposobem według wynalazku podano następujące przykłady.

Przykład I. Otrzymywanie R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-etylo-3- (4-hydroksyfenilo) propyloaminy.

Do roztworu 7,16 g (S)-1-etylo-3- (4-hydroksyfenilo) propyloaminy w 50 ml N,N-dwumetyloformamidu (DMF), przy oziębieniu na łaźni wodnej z lodem i mieszaniu w atmosferze azotu dodaje się w jednej porcji roztwór 6,08 g kwasu R-migdałowego i 5,41 g 1-hydroksybenzotriazolu w 15 ml DMF.

Do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się w ciągu 30 minut, przy mieszaniu, roztwór 8,24 g dwucykloheksylokarbodiimidu w 10 ml DMF. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 5°C, po czym odstawia na 12 godzin w temperaturze 0°C. Z roztworu wytrąca się dwucykloheksylomocznik, który oddziela się od mieszaniny reakcyjnej za pomocą odsączenia.

Po usunięciu rozpuszczalnika z przesączu za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się stałą pozostałość, którą poddaje się oczyszczaniu przez przemycie węglanem sodowym, a następnie krystalizacji z acetonitrylu, otrzymując 7,31 g R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksy-1-ketoetylo) -1-etylo-3- (4-hydroksyfenilo) propyloaminy. Temperatura topnienia 116–118,°C. [α] - 61° (metanol).

Analiza elementarna dla $C_{19}H_{23}NO_3$:

obliczono: C-72,82; H-7,40; N-4,47

znaleziono: C-72,73; H-7,22; N-4,77

Roztwór 6,17 g tak wytworzonego amidu w 70 ml czterowodorofuranu (THF) wkrapla się w ciągu 1 godziny, przy mieszaniu, do 60 ml 1 M roztworu dwuboranu w THF.

Po zakończeniu dodawania, mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 24°C, w atmosferze azotu, w ciągu 48 godzin. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się w nadmiarze metanol w celu rozłożenia nieprzereagowanego dwuboranu, po czym z mieszaniny reakcyjnej usuwa się rozpuszczalnik za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w alkoholu etylowym i eterze etylowym. Następnie przez mieszaninę reakcyjną przepuszcza się w nadmiarze chlorowodoru w celu utworzenia kwaśnej soli addycyjnej w postaci chlorowodoru.

Wytrąconą z roztworu sól usuwa się za pomocą odsączenia i kilkakrotnie poddaje krystalizacji z octanu etylu, otrzymując 171 mg chlorku R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-etylo-3- (4-hydroksyfenilo) propyloamoniowego. Temperatura topnienia 148–151°C [α]_D - 25,0° (metanol).

Analiza elementarna dla $C_{19}H_{26}ClNO_2$:

obliczono: C-67,94; H-7,80; N-4,17

znaleziono: C-67,97; H-7,72; N-4,15.

Przykład II. Otrzymywanie R,S-N-[2- (2-fluorofenilo) -2-hydroksyetylo]-1-metylo-3- (4-hydroksyfenilo) propyloaminy.

Do roztworu 15,05 g S-1-metylo-3- (4-benzyluksyfenilo) propyloaminy w 50 ml DMF, przy oziębieniu na łaźni wodnej z lodem i mieszaniu w atmosferze azotu dodaje się w jednej porcji roztwór 10,0 g kwasu R-2- (2-fluorofenilo-2-hydroksy) octowego i 7,97 g 1-hydroksybenzotriazolu w 50 ml DMF.

Do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się w ciągu 30 minut, przy mieszaniu, w temperaturze 5°C roztwór 12,15 g dwucykloheksylokarbodiimidu w 20 ml DMF. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 5°C w ciągu 1 godziny, po czym odstawia się w temperaturze 9°C na 12 godzin. Wytrącony w roztworu dwucykloheksylomocznik usuwa się z mieszaniny reakcyjnej za

pomocą odsączenia. Otrzymany przesącz rozcieńcza się octanem etylu, przemywa węglanem sodowym i zatęża za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika, otrzymując 23 g R,S-N-[2- (2-fluorofenylo) -2-hydroksy-1-ketoetylo] -1-metylo-3- (4-benzylksyfenylo) propyloaminy w postaci oleju.

Do roztworu 15,2 g wodorku litowo-glinowego w 800 ml eteru etylowego wkrapla się w ciągu 1 godziny roztwór 23,0 g tak utworzonego amidu w 100 ml THF. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym miesza się jeszcze w temperaturze 24°C przez 12 godzin.

Nieprzereagowany wodorek litowo-glinowy rozkłada się za pomocą wkroplenia 16 ml wody, a następnie dodania 12 ml 20% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 56 ml wody. Po przesączeniu mieszaniny reakcyjnej i usunięciu z niej rozpuszczalników za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się R,S-N-[2- (2-fluorofenylo) -2-hydroksyetylo] -1-metylo-3- (4-benzylksyfenylo) propyloaminę. Tak utworzoną pozostałość rozpuszcza się w alkoholu etylowym i eterze etylowym, po czym przez roztwór przepuszcza się w nadmiarze chlorowodoru.

Tak utworzony strąt wyodrębnia się za pomocą odsączenia i dwukrotnie poddaje krystalizacji z alkoholu etylowego i eteru etylowego, otrzymując 10,0 g chlorku R,S-N-[2- (2-fluorofenylo) -2-hydroksyetylo] -1-metylo-3- (4-benzylksyfenylo) propyloamoniowego. Temperatura topnienia 162–163°C.

Analiza elementarna dla $C_{25}H_{29}ClFNO_2$:

obliczono: C–69,84; H–6,80; N–3,26

znaleziono: C–70,04; H–6,95; N–3,41.

Roztwór 10,0 g tak utworzonej soli w 190 ml alkoholu etylowego, zawierającego 2,0 g zawiesiny, zawierającej 5% pallad na węglu ogrzewa się w temperaturze 50°C i miesza w ciągu 2 godzin w atmosferze wodoru pod ciśnieniem $3,43 \cdot 10^2$ KPa. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury pokojowej i sączy.

Otrzymany przesącz zatęża się przez odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując po dwukrotnej krystalizacji z etanolu i eteru 6,9 g chlorku R,S-N-[2- (2-fluorofenylo) -2-hydroksyetylo] -1-metylo-3- (4-hydroksyfenylo) propyloamoniowego. Temperatura topnienia 180–183°C. $[\alpha]_D - 40,6^\circ$ (metanol).

Analiza elementarna dla $C_{18}H_{23}ClFNO_2$:

obliczono: C–63,62; H–6,82; Cl–10,43; F–5,54; N–4,12

znaleziono: C–63,44; H–6,81; Cl–10,63; F–5,38; N–4,27.

Przykład III. Otrzymywanie R,S-N-[2- (2-fluorofenylo) -2-hydroksyetylo] -1-etylo-3- (4-hydroksyfenylo) -propyloaminy.

Do roztworu 11,62 g S-1-etylo-3- (4-hydroksyfenylo) propyloaminy w 50 ml DMF, przy oziębianiu na łaźni wodnej z lodem i mieszanii w atmosferze azotu, dodaje się w jednej porcji roztwór 11,0 g kwasu R-2- (2-fluorofenylo) -2-hydroksyoctowego w 20 ml DMF zawierającego 8,78 g 1-hydroksybenzotriazolu. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 5°C i wkrapla się do niej w ciągu 30 minut roztwór 13,39 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 15 ml DMF. Po zakończeniu dodawania roztworu dwucykloheksylokarbodwuimidu, mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 5°C w ciągu 2 godzin, po czym utrzymuje się w temperaturze 0°C w ciągu dodatkowych 72 godzin. Z roztworu wytrąca się dwucykloheksylomocznik, który usuwa się z mieszaniny reakcyjnej za pomocą odsączenia. Przesącz zatęża się za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika, otrzymując oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w 200 ml octanu etylu.

Roztwór ten przemywa się rozcieńczonym roztworem kwasu solnego, wodnym roztworem węglanu sodowego i wodą, a następnie osusza. Następnie rozpuszczalnik usuwa się za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując R,S-N-[2- (2-fluorofenylo) -2-hydroksy-1-ketoetylo] -1-etylo-3- (4-hydroksyfenylo) propyloaminę w postaci ciała stałego. Temperatura topnienia 114–118°C.

Roztwór 13,0 g wyżej wymienionej pochodnej amidowej 100 ml czterowodorofuranu (THF) wkrapla się w ciągu 1 godziny przy mieszanii do 105 ml 1 M roztworu dwuboranu w THF.

Po zakończeniu dodawania pochodnej amidowej, mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 6 godzin w temperaturze 24°C, po czym oziębia do temperatury 0°C i odstawia na 12 godzin.

Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury pokojowej i miesza, dodając w nadmiarze metanol w celu rozłożenia nieprzereagowanego dwuboranu pozostałego jeszcze w mieszaninie reakcyjnej. Po odparowaniu rozpuszczalnika stanowiącego środowisko reakcji pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się R,S-N-[2- (2-fluorofenylo) -2-hydroksyetylo]-1- metylo-3-(4-hydroksyfenylo) -propyloaminę w postaci oleju, którą rozpuszcza się w etanolu. Do tego roztworu dodaje się eter etylowy, zawierający w nadmiarze gazowy chlorowodór. Z roztworu wykrystalizowuje chlorowodorek wyżej wymienionej aminy i wyodrębnia się go za pomocą odsączenia.

Po krystalizacji tak utworzonego osadu z etanolu i eteru etylowego otrzymuje się chlorek R,S-N-[2- (2-fluorofenylo) -2-hydroksyetylo] -1-etylo-3- (4-hydroksyfenylo) propyloamoniowy. Temperatura topnienia 121–124°C. $[\alpha]_D - 27,3^\circ$ (metanol).

Analiza elementarna dla $C_{19}H_{25}ClFNO_2$:

obliczono: C-64,49; H-7,12; Cl-10,02; F-5,37; N-3,96

znaleziono: C-64,58; H-6,91; Cl-10,16; F-5,47; N-4,11.

Przykład IV. Otrzymywanie R,S-N- (2-fenylo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3- (4-hydroksy-fenylo) propyloaminy.

Do roztworu 10,4 g S-1-metylo-3- (4-benzylloksyfenylo) propyloaminy w 150 ml DMF dodaje się przy mieszaniu w temperaturze pokojowej i w atmosferze azotu, 6,35 g kwasu R-migdałowego i 5,63 g 1-hydroksybenzotriazolu.

Mieszaninę reakcyjną oziębia się na łaźni metanolowej z lodem do temperatury -5°C i przy mieszaniu wkrapla się w ciągu 10 minut roztwór 9,03 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 70 ml DMF. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 5°C w ciągu 1 godziny i pozostawia na 12 godzin w temperaturze 0°C, po czym sączy usuwając w ten sposób wytrącony dwucykloheksylomocznik. Przesącz zateża się za pomocą odparowania rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oleistą pozostałość. Tak utworzony olej rozpuszcza się w 400 ml benzenu i przemywa wodnym roztworem węglanu sodowego, 1 N kwasem solnym i wodą.

Po osuszeniu mieszaniny reakcyjnej usuwa się rozpuszczalnik za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 13,6 g R,S-N- (2-fenylo-2-hydroksy-1-ketoetylo) -1-metylo-3- (4-benzylloksyfenylo) -propyloaminy w postaci krystalicznego ciała stałego. Temperatura topnienia 102–104,5°C. $[\alpha]_D - 48,98^\circ$ (metanol).

Analiza elementarna dla $C_{25}H_{27}NO_3$:

obliczono: C-77,09; H-6,99; N-3,60

znaleziono: C-76,87; H-7,03; N-3,65.

110 ml 1 M roztworu dwuboranu w THF rozcieńcza się dodatkową porcją 100 ml THF. Otrzymany roztwór oziębia się na łaźni acetonowej z lodem i przymieszaniu, w atmosferze azotu do roztworu tego wkrapla się w ciągu 20 minut roztwór 12,3 g R,S-N- (2-fenylo-2-hydroksy-1-ketoetylo) -1-metylo-3- (4-benzylloksyfenylo) propyloaminy w 75 ml THF.

Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym oziębia do temperatury pokojowej i miesza jeszcze w ciągu 12 godzin. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się metanol w nadmiarze w celu rozłożenia pozostałego nieprzereagowanego dwuboranu. Po zateżeniu mieszaniny reakcyjnej za pomocą odparowania rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w 100 ml metanolu i 100 ml eteru etylowego.

Otrzymany roztwór miesza się i przepuszcza się przez niego chlorowodór, doprowadzając w ten sposób do utworzenia osadu, który wyodrębnia się za pomocą odsączenia i poddaje krystalizacji z acetonitrylu.

Krystaliczny osad zawiesza się następnie w octanie etylu i przemywa węglanem sodowym i wodą. Po osuszeniu roztworu octanowego usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, otrzymując R,S-N- (2-fenylo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3- (4-benzylloksyfenylo) propyloaminę. Temperaturę topnienia 113–115,5°C. $[\alpha]_D - 17,5^\circ$ (metanol).

Analiza elementarna dla $C_{25}H_{29}NO_2$:

Do roztworu 5,9 g tak utworzonej aminy w 50 ml metanolu, przy mieszaniu, w temperaturze 24°C, dodaje się w jednej porcji roztwór użytego w nadmiarze chlorowodorku w eterze etylowym. Natychmiast utworzony, wytrącony osad wyodrębnia się za pomocą odsączenia i poddaje krystalizacji z acetonitrylu i eteru etylowego, otrzymując 6,39 g aminy w postaci chlorowodorku. Temperatura topnienia 158,0–160,5°C [α]_D -36,1° (metanol).

Analiza elementarna dla C₂₅H₃₀ClNO₂:

obliczono: C-72,89; H-7,34 N-3,40.

znaleziono: C-72,91; H-7,34; N-3,27.

Do roztworu 10,6 g chlorku R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3- (4-benzyloksy-fenilo) propyloamoniowego w 140 ml metanolu dodaje się porcjami przy mieszaniu 1,0 g 5% zawiesiny palladu na węglu. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze 60°C w atmosferze wodoru pod ciśnieniem 3,43 i 10² KPa. Następnie mieszaninę reakcyjną sączy się i przesącza zateża za pomocą odparowania rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 10,6 g produktu w postaci piany o barwie różowej.

Pianę tę rozpuszcza się w 600 ml wody i miesza, dodając porcjami, w ciągu 10 minut roztwór 34 g węglanu sodowego w 300 ml wody. Produkt wytrącony z wodnego roztworu alkalicznego wyodrębnia się za pomocą odsączenia i dwukrotnie poddaje krystalizacji z 450 ml gorącego octanu etylu, otrzymując 6,63 g R,S-N-(2-fenilo-2-hydroksyetylo-1-metylo-3- (4-hydroksyfenilo)propyloaminy. Temperatura topnienia 169,5–173°. [α]_D -24,5° (metanol).

Analiza elementarna dla C₁₈H₂₃NO₂:

obliczono: C-75,76; H-8,12 N-4,91

znaleziono: C-75,99; H-8,11; N-4,68.

Przykład V. Otrzymywanie chlorku R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3- (4-hydroksyfenilo) propyloamoniowego.

Do roztworu 6,63 g wolnej aminy, wytworzonej w sposób jak wyżej opisano w przykładzie IV, w 200 ml metanolu, dodaje się w jednej porcji, przy mieszaniu roztwór chlorowodorku w eterze etylowym. Następnie usuwa się rozpuszczalnik za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując produkt w postaci ciała stałego o barwie białej.

Produkt ten wyodrębnia się za pomocą odsączenia, po czym poddaje się krystalizacji z acetonu i eteru etylowego, otrzymując chlorek R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3- (4-hydroksyfenilo) -propyloamoniowy. Temperatura topnienia 150–159°C [α]_D -47,0° (metanol).

Analiza elementarna dla C₁₈H₂₄ClNO₂:

obliczono: C-67,17; H-7,52; N-4,35; Cl-11,02

znaleziono: C-66,97; H-7,29; N-4,50; Cl-11,32.

Przykład VI. Otrzymywanie R,S-N-(2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3-(4-metoksykarbonylofenilo)propyloaminy.

Keton metylowo-2-(4-hydroksykarbonylofenilo)etylowy estryfikuje się za pomocą reakcji z alkoholem metylowym i kwasem solnym, otrzymując keton metylowo-2- (4-metoksykarbonylofenilo) etylowy. Otrzymany keton poddaje się kondensacji z optycznie czynną S- α -metylobenzyloaminą, po czym utworzoną iminę poddaje się redukcji, otrzymując N-(α -metylobenzylo) -1-metylo-3- (4-metoksykarbonylofenilo)propyloaminę. Aminę tę przekształca się w chlorowodorek. Sól tę poddaje się krystalizacji frakcyjnej, otrzymując optycznie czynny chlorek S,S-N-(α -metylobenzylo) -1-metylo-3- (4-metoksykarbonylofenilo)propyloamoniowy. Temperatura topnienia 198–205°. [α]_D -81,2° (metanol).

Rozdzielony, zabezpieczony grupą α -metylobenzylową chlorek amoniowy poddaje się uwodornianiu w obecności niklu Raney'a w celu usunięcia α -metylobenzylowej grupy zabezpieczającej, otrzymując optycznie czynny chlorek S-1-metylo-3- (4-metoksykarbonylofenilo) propyloamoniowy. Temperatura topnienia 165–172°C [α]_D -6,7° (metanol).

Roztwór chlorku S-1-metylo-3- (4-metoksykarbonylofenilo) propyloamoniowego w octanie etylu poddaje się reakcji z wodnym roztworem węglanu sodowego, otrzymując 4,8 g S-1-metylo-3- (4-metoksykarbonylofenilo)propyloaminy, następnie optycznie czynną wolną aminę rozpuszcza się w roztworze 150 ml N,N-dwumetyloformamidu, zawierającego 3,52 g kwasu R-migdałowego i

obliczono: C-79,96; H-7,78; N-3,73

znaleziono: C-76,74; H-7,82; N-3,43.

3,4 g 1-hydroksybenzotriazolu. Do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się w ciągu 20 minut, przy mieszaniu roztwór 4,78 g N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimidu w 50 ml DMF.

Po zakończeniu dodawania dwucykloheksylokarbodwuimidu, mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury około 10°C i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 12 godzin. Wytrącony z mieszaniny reakcyjnej dwucykloheksylomocznik usuwa się za pomocą odsączenia, po czym przesącz zateża się do sucha za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika, otrzymując pozostałość w postaci oleju, którą rozpuszcza się w octanie etylu i przemycwa wodnym roztworem węglanu sodowego i wodą, po czym roztwór osusza się. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się oleistą pozostałość, którą poddaje się krystalizacji z eteru etylowego i heksanu, otrzymując 6,27 g R,S- (2-fenilo-2-hydroksy-1-ketoheksylo) -1-metylo-3- (4-metoksykarbaonylofenylo) propyloaminy. Temperatura topnienia 99–101°C. $[\alpha]_D^{20}$ —59,2° (metanol).

Analiza elementarna dla $C_{20}H_{23}NO_4$:

obliczono: C-70,36; H-6,79; N-4,10

znaleziono: C-70,57; H-6,85; N-4,21.

Powyższy proces powtórzono jeszcze kilka razy w celu wytworzenia dodatkowych ilości amidu. Do roztworu 26,2 g R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksy-1-ketoetylo) -1-metylo-3- (4-metoksykarbaonylofenylo) propyloaminy w 300 ml czterowodorofuranu dodaje się przy mieszaniu, porcjami w ciągu 1 godziny 400 ml 1,02 N roztworu dwuboranu w czterowodorofuranie.

Po dodaniu, otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 25°C w ciągu 26 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się za pomocą dodania 250 ml metanolu. Po usunięciu rozpuszczalnika, tworzącego środowisko reakcji, za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się oleisty surowy produkt, który rozpuszcza się w 50 ml świeżego metanolu, po czym otrzymany roztwór rozcieńcza się 100 ml eteru etylowego wysyconego chlorowodem. W ten sposób tworzy się chlorowoderek żądanego związku w postaci ciała stałego o barwie białej.

Otrzymany osad poddaje się krystalizacji ze 100 ml acetonitrylu, otrzymując 15,60 ml chlorku R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3- (4-metoksykarbaonylofenylo) propyloamonowego. Temperatura topnienia 141–155°C. Otrzymaną sól przekształca się w aminę w postaci wolnej zasady, którą poddaje się krystalizacji z octanu etylu. Temperatura topnienia 125–128°C. Wolną zasadę przekształca się w chlorowoderek, który poddaje się krystalizacji z acetonitrylu i eteru etylowego, otrzymując żądany związek o temperaturze topnienia 149–154°C. $[\alpha]_D^{20}$ —48,8° (metanol).

Analiza elementarna dla $C_{20}H_{26}ClNO_3$:

obliczono: C-66,02; H-7,20; N-3,85

znaleziono: C-65,91; H-6,96; N-3,78.

Przykład VII. Otrzymywanie R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3- (4-amino-karbonylofenylo) propyloaminy.

Roztwór 1,21 g R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3- (4-metoksykarbonylofenylo) propyloaminy w 60 ml alkoholu etylowego zawierającego 20 ml bezwodnej hydrazyny miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 28 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury pokojowej, po czym rozpuszczalnik usuwa się za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując pozostałość, którą poddaje się krystalizacji z izopropanolu, otrzymując 940 mg R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3- (4-hydrazynokarbonylofenylo) propyloaminy. Temperatura topnienia 134–142°C $[\alpha]_D^{20}$ —27,9° (metanol).

Analiza elementarna dla $C_{19}H_{23}N_3O_2$:

obliczono: C-69,70; H-7,70; N-12,83

znaleziono: C-69,72; H-7,44; N-12,97.

Roztwór 720 mg R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -metylo-3- (4-hydrazynokarbonylofenylo) propyloaminy w 100 ml etanolu zawierającego 8 g niklu Raney'a podaje się uwodornieniu w aparacie Browna do uwodorniania, stosując jako źródło wodoru 4 g borowodoru sodowego.

Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 25°C w ciągu 12 godzin, a następnie sączy przez warstwę ziemi okrzemkowej Hyflo Super Cell.

Otrzymany przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując stałą pozostałość, którą rozpuszcza się w 50 ml wody zawierającej 25 ml 2 N kwasu solnego. Kwaśny roztwór wodny przemywa się octanem etylu, a następnie alkalizuje za pomocą stopniowego dodawania wodorotlenku amonowego. Alkaliczny roztwór wodny poddaje się kilkakrotnie ekstrakcji świeżymi porcjami octanu etylu. Ekstrakty ograniczone łączy się, przemywa wodą i suszy.

Po usunięciu rozpuszczalnika za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3- (4-aminokarbonylofenylo) propyloaminy w postaci ciała stałego o barwie białej.

Tak utworzoną pozostałość rozpuszcza się w metanolu i otrzymany roztwór rozcieńcza się 30 ml eteru etylowego wysyconego chlorowodorem. Po odsączeniu wytrąconego osadu otrzymuje się 72,6 mg chlorku R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3- (4-aminokarbonylofenylo) propyloamoniowego. Temperatura topnienia 229–230°C [α]_D —51,6° (metanol).

Analiza elementarna dla C₁₉H₂₅ClN₂O₂:

obliczono: C–65,41; H–7,22; N–8,03; Cl–10,16

znaleziono: C–65,29; H–7,14; N–8,24; Cl–10,04

Przykład VIII. Otrzymywanie R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksy-etylo) -1-metylo-3- (4-hydroksyfenylo) propyloaminy.

Mieszaninę 100 g kwasu R-migdałowego i 244 ml chlorku dwuchloroacetylu ogrzewa się w temperaturze 60°C przy mieszaniu w ciągu 3 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury pokojowej i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując pozostałość w postaci oleju o barwie żółtej.

Otrzymany olej rozpuszcza się w 200 ml chlorku tionylu, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i miesza w ciągu 4 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury pokojowej i usuwa nadmiar chlorku tionylu za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany produkt poddaje się oczyszczaniu za pomocą destylacji, otrzymując 180,9 g chlorku R- (2-fenilo-2-dwuchloroacetoksy) acetylu. Temperatura wrzenia 112,5°C 10,6 Pa. [α]_D —191° (toluen).

Do zawiesiny 5,5 g wodorowęglanu sodowego i 5,02 g chlorku R-(2-fenilo-2-dwuchloroacetoksy)acetylu w 100 ml dwuchlorometanu dodaje się w jednej porcji przy mieszaniu roztwór 4,3 g S-1-metylo-3- (4-benzyluksyfenylo) propyloaminy w 70 ml dwuchlorometanu. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin, po czym sączy. Przesącz zatęża się za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika, otrzymując stałą pozostałość, którą poddaje się krystalizacji z 75 ml eteru etylowego, otrzymując 6,70 g R,S-N- (2-fenilo-2-dwuchloroacetoksy-1-ketoetylo) -1-metylo-3- (4-benzyluksyfenylo) propyloaminy. Temperatura topnienia 110–111,5°C [α]_D —41,7° (metanol).

Analiza elementarna dla C₂₇H₂₇Cl₂NO₄:

obliczono: C–64,80; H–5,44; N–2,80; Cl–14,17

znaleziono: C–64,66; H–5,61; N–2,94; Cl–14,42.

Roztwór 6,70 g tak wytworzonego amidu w 130 ml czterowodorofuranu, zawierającego 50 ml 1 N roztworu dwuboranu w czterowodorofuranie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przy mieszaniu w ciągu 20 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 60°C, po czym rozkłada za pomocą wkroplenia 2 ml wody i 35 ml 3 N kwasu solnego. Wodną kwaśną mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, znów oziębia do temperatury 40°C, a następnie alkalizuje za pomocą dodania 100 ml 5 N wodorotlenku sodowego. Alkaliczną mieszaninę miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, po czym warstwę organiczną oddziela się a alkaliczną warstwę wodną poddaje się ekstrakcji octanem etylu.

Warstwy organiczne łączy się, przemywa wodnym roztworem chlorku sodowego i osusza po czym odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 5,1 g stałej pozostałości, którą rozpuszcza się w 100 ml gorącego etanolu i zakwasza za pomocą dodania eterowego roztworu chlorowodoru. Powstaje krystaliczny osad który wyodrębnia się przez odsączenie i suszy, otrzymując 4,40 g chlorku R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3- (4-benzyluksyfenylo) propyloamoniowego. Temperatura topnienia 160–162,5°C. [α] —37,8° (metanol).

Analiza elementarna dla $C_{25}H_{30}ClNO_2$:

obliczono: C-72,89; H-7,34; N-3,40; Cl-8,61

znaleziono: C-73,02; H-7,58; N-3,64; Cl-8,96.

4,28 soli aminy tak utworzonej poddaje się hydrogenolizie w obecności 500 mg 5% palladu na węglu w środowisku metanolu w ciągu 3 godzin w temperaturze 40°C, w wyniku czego następuje usunięcie benzylovej grupy zabezpieczającej z otrzymaniem, po oczyszczeniu za pomocą krystalizacji z acetonu i eteru etylowego, 2,79 g chlorku R,S-N- (2-fenilo-2-hydroksyetylo) -1-metylo-3-(4-hydroksyfenilo) propyloamoniowego. Temperatura topnienia 153–154°C. $[\alpha]_D -49^\circ$ (metanol).

Analiza elementarna dla $C_{18}H_{24}ClNO_2$:

obliczono: C-67,17; H-7,52; N-4,35; Cl-11,02

znaleziono: C-67,08; H-7,33; N-4,51; Cl-11,37.

T a b l i c a 1

Nazwa związku	Średni procentowy wzrost wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy po podaniu związku
R,S-N-/2-fenilo-2-hydroksy/-1-metylo-3-/4-hydroksyfenilo/propyloamina	425%
R,S-N-/2-fenilo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-aminokarbonylofenilo/propyloamina	350%

T a b l i c a 2

	Dzień 1		Dzień 10		Dzień 20		Dzień 30		Dzień 40		Dzień 50	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Grupa kontrolna otrzymująca placebo	50	3,2	50	4,8	51	5,1	50	5,0	50	4,0	51	4,0
Grupa badana otrzymująca lek	48	3,0	43	4,8	40	5,0	37	5,0	36,5	4,4	37	4,5

T a b l i c a 3

	Ciężar ciała w gramach				
	Dzień 1	Dzień 20	Dzień 40	Dzień 60	Dzień 80
Kontrolne niedoroste szczury Zucker	490	500	525	550	570
Niedoroste szczury Zucker otrzymujące lek	475	480	482	478	485
Kontrolne dorosłe szczury Zucker	629	631	630	625	629
Dorosłe szczury Zucker otrzymujące lek	632	625	595	575	560

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych optycznie czynnych fenetanoloamin o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub fluoru, R_2 oznacza grupę metylową lub etylową. R_3 oznacza grupę hydroksylową, grupę alkanoiloksyłową o 1-4 atomach węgla, grupę aminokarbonyłową, grupę metyloaminokarbonyłową lub grupę alkoksykarbonyłową o 1 lub 2 atomach węgla w części alkoksylowej, C^* oznacza asymetryczny atom węgla, posiadający absolutną konfigurację stereochemiczną R, C^{**} oznacza asymetryczny atom węgla, posiadający absolutną konfigurację stereochemiczną S i ich dopuszczalnych farmaceutycznie soli, **znamienny tym**, że redukuje się z wiązek o wzorze 2, w którym R, R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie rozdziela się związek o wzorze 1, stanowiący mieszaninę enancjomerów, R,S i S,S.

Tablica 4

	Waga w kg		Ubytek wagi w kg	Procentowy ubytek wagi
	Dzień 1	Dzień 35		
Pies 1	17,2	15,8	1,4	8%
Pies 2	29,2	25,5	3,7	12,5%
Pies 3	18,7	16,5	2,2	12%
Pies 4	16,2	15,0	1,2	7,5%

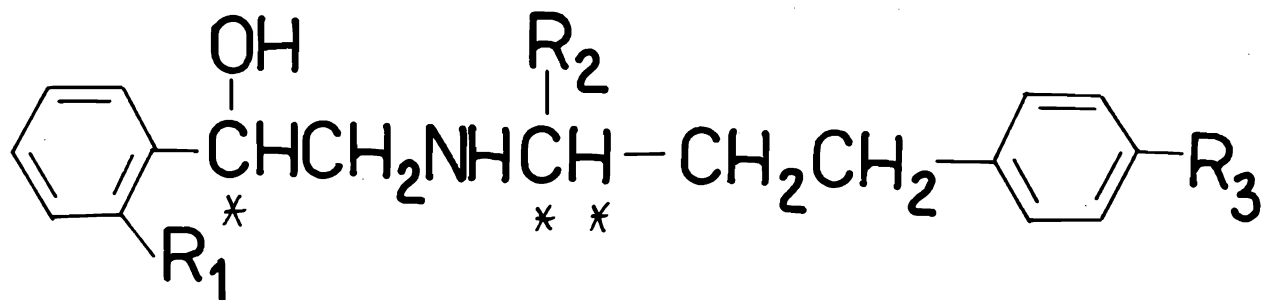
Tablica 5

	Dzień 1		Dzień 7		Dzień 14		Dzień 21		Dzień 27	
	waga kg	obwód cm	waga kg	obwód cm	waga kg	obwód cm	waga kg	obwód cm	waga kg	obwód cm
Zwierzę kontrolne	16,7	61	16,2	62,2	16,9	62,2	16,2	63,5	16,4	63,5
Zwierzę kontrolne	16,3	63,5	16,4	63,5	16,5	61	16,5	61	16,5	63,5
Zwierzę badane	20,4	69,8	20,5	68,6	19,5	65,6	18,1	68,6	17,5	64,8
Zwierzę badane	17,7	66	16,9	66	16,7	64,8	15,9	66	15,9	63,5
Zwierzę badane	20,7	66	20,0	66	19,7	64,8	19,8	63,5	18,6	63,5

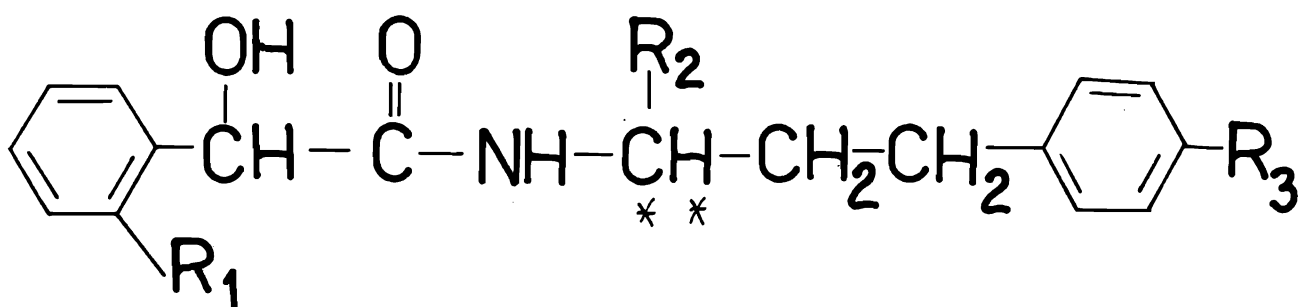
Tablica 6

Podawany związek	Siła skurczowa ED ₂₅ µg/kg
R,S-N-/2-fenylo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-hydroksyfenylo/propyloamina	100,0
R,R-N-/2-fenylo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-hydroksyfenylo/propyloamina	2,5
R,S-N-/2-fenylo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-aminokarbonylofenylo/propyloamina	100,0
R,R-N-/2-fenylo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-aminokarbonylofenylo/propyloamina	3,0

2. Sposób wytwarzania nowych, optycznie czynnych fenetanolamin o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub fluoru, R_2 oznacza grupę metylową lub etylową, R_3 oznacza grupę hydroksylową, C^* oznacza asymetryczny atom węgla o absolutnej konfiguracji stereochemicznej R, C^{**} oznacza asymetryczny atom węgla o absolutnej konfiguracji stereochemicznej S i ich dopuszczalnych farmaceutycznie soli, **znamienny tym**, że redukuje się związek o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza grupę benzylową, a następnie przeprowadza się hydrogenolizę grupy benzylowej i ewentualnie rozdziela się produkt o wzorze 1, stanowiący mieszaninę enancjomerów R,S i S,S.



Wzór 1



Wzór 2