



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 03.07.79 (P. 216811)

Pierwszeństwo: 03.07.78 dla zastrz. 2
Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 25.08.80

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1983

Int. Cl.³ C07C 91/06



Twórca wynalazku _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenetanoloaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenetanoloaminy, użytecznych do kontrolowania wagi ssaków.

Prowadzi się intensywne badania podstawowe nad związkami typu pochodnych β -fenyloetyloaminy, z których liczne są katecholoaminami. Wiele badań poświęcono np. katecholoaminie o nazwie epinefryna, będącej związkiem pochodzenia naturalnego. Epinefryna jest silnym lekiem pobudzającym układ współczulny i silnym czynnikiem pobudzającym pracę serca. Stosowanie jej ograniczają jednak niepożądane efekty uboczne, takie jak stany lękowe, niepokój, drżenia, naprężenia, pulsujący ból głowy, wzrost ciśnienia krwi, zawroty głowy, utrudnione oddychanie i kołatanie serca, jak również krótki okres działania.

Stosowanie leków, które wykazują więcej niż jedno działanie biologiczne może być bardzo niebezpieczne. Na przykład zarówno w rozszerzaniu oskrzeli, jak i stymulowaniu pracy serca pośredniczy szeroka grupa receptorów, znanych jako β -receptory i lek działający na takie β -receptory będzie powodował nie tylko rozszerzenie oskrzeli, lecz ponadto będzie działał na pracę serca. Stwierdzono istotnie przypadku śmierci spowodowanej migotaniem komór, wywołanym prawdopodobnie nadmierną β -stymulacją po podaniu czynników rozszerzających oskrzela (patrz: Greenburg i Pines, Brit. Med. J. 1, 563 (1967).

2

Działanie pochodnych fenetanoloaminy na serce znane jest od dawna, np. z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 816 516, w którym przedstawia się β -agonistyczne właściwości pewnych pochodnych 1-fenylo-2-alkiloaminoalkanolu, podobnych do związków wytwarzanych sposobem według wynalazku.

Obecnie niespodziewanie stwierdzono, że pewne podstawione w położeniu para N-fenylopropylofenetanoloaminy skutecznie wywołują zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej u ssaków lub zapobiegają tworzeniu się tej tkanki, przy czym działanie to, nieoczekiwanie u tego typu związków, zachodzi przy minimalnym oddziaływaniu na serce.

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub fluoru, R³ oznacza grupę aminokarbonylową, metyloaminokarbonylową lub alkoksykarbonylową o 1—2 atomach węgla w rodniku alkoksylowym lub farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków.

Jakkolwiek związki wytwarzane sposobem według wynalazku określa się ogólnie jako fenetanoloaminy, to ich nazwa systematyczna brzmi N-podstawione 3-fenylopropyloaminy. Na przykład związek o wzorze 1, w którym R¹ i R² oznaczają atomy wodoru, zaś R³ oznacza grupę aminokarbonylową zwany jest N-(2-fenylo-2-hydroksyetylo)-(3-/4-aminokarbonylofenylo)-propyloaminą.

Asymetryczny atom węgla, oznaczony we wzorze 1 jako „C”, korzystnie występuje w konfiguracji stereochemicznej R (patrz Cahn i współpracownicy, *Experientia*, tom XII, strony 81—124 (1956)).

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że tlenek styrenu o wzorze 2, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z pochodną propyloaminy o wzorze 3, w którym R² ma wyżej podane znaczenie, po czym jeśli tlenek styrenu nie jest związkiem optycznie czynnym, np. nie jest R-tlenkiem styrenu, zaś żądany produkt ma być optycznie czynny, przeprowadza się rozdzielanie izomerów przy użyciu znanych sposobów.

Przykładowo, tlenek styrenu, taki jak R-tlenek o-fluorostyrenu można poddawać reakcji z w przybliżeniu równomową ilością fenylopropyloaminy, takiej jak 3-(4-metyloaminokarbonylofenylo)propyloamina, w celu uzyskania odpowiedniej fenetanolaminy, np. R-N-[2-(fluorofenylo)-2-hydroksyetylo]-3-(4-metyloaminokarbonylofenylo)-propyloaminy. Takie reakcje kondensacji zwykle prowadzi się w obojętnym organicznym rozpuszczalniku polarnym, takim jak etanol, dioksan, toluen lub dwumetyloformamid, najczęściej w temperaturze około 20—120°C, korzystnie w temperaturze 50—110°C. W takich warunkach kondensacja zachodzi całkowicie na ogół w ciągu 6—10 godzin. Uzyskany produkt będący pochodną fenetanolaminy można izolować za pomocą prostego usuwania rozpuszczalnika, np. poprzez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Jeśli jest to pożądane, uzyskany produkt można dalej oczyścić przy użyciu zwykle stosowanych sposobów, takich jak chromatografia, krystalizacja i wytwarzanie soli.

Żadaną fenylopropyloaminę będącą substancją wyjściową wytwarza się drogą prostej reakcji metyloaminy z odpowiednią pochodną chloru benzoilu. Na przykład, chlorowodorek 3-(4-chlorokarbonylofenylo)-propyloaminy poddaje się reakcji z metyloaminą w celu uzyskania 3-(4-metyloaminokarbonylofenylo) propyloaminy. Ten związek poddaje się reakcji z tlenkiem styrenu, uzyskując związek o wzorze 1.

Związki o wzorze 1 są aminami i jako takie wykazują charakter zasadowy. W związku z tym, można je łatwo przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami, drogą reakcji z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi. Tak więc sposób według wynalazku obejmuje wytwarzanie soli N-fenylopropylofenetanolamin o wzorze 1, dopuszczonych do stosowania w farmacji. Rodzaj stosowanych kwasów nie stanowi cechy mającej decydujące znaczenie dla wynalazku. Sole takie obejmują pochodne uzyskane w wyniku reakcji aminy o wzorze 1 z którymkolwiek ze znanych kwasów, takich jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy, nadchlorowy, mrówkowy, octowy, masłowy, cytrynowy, maleinowy, bursztynowy, szczawowy, fumarowy, mlekowy, metanosulfonowy, p-toluenosulfonowy itp. Sole addycyjne z kwasami dopuszczalnymi do stosowania w farmacji, wytwarzane drogą reakcji aminy o wzorze 1 z jednym z kwasów wymienionych powyżej, zwykle wystę-

pują w postaci krystalicznych ciał stałych; tym samym można je łatwo oczyścić za pomocą krystalizacji z ogólnie stosowanych rozpuszczalników, takich jak metanol, etanol, octan etylu itp. Solom można łatwo nadawać postać preparatów do podawania różnymi drogami, zwłaszcza doustnie, osobnikom, u których leczy się otyłość. Jeśli jest to pożądane, sole addycyjne z kwasami przeprowadza się łatwo w odpowiednie wolne zasady drogą reakcji z odpowiednim związkiem zasadowym, np. wodorotlenkiem sodowym lub potasowym, węglanem sodowym, trójetyloaminą, wodorowęglanem sodowym itp.

Stosując związki o wzorze 1 wytwarzane sposobem według wynalazku poprawiać można jakość mięsa zwierząt hodowlanych, takich jak świnię, owce i bydło, drogą podawania tych związków zwierzętom. Takie poprawianie jakości mięsa uzyskuje się dwoma drogami, a mianowicie poprzez usuwanie obecnej w organizmie zwierzęcia tkanki tłuszczowej albo poprzez zapobieganie formowaniu się tkanki tłuszczowej. Związek o wzorze 1 można zwykle podawać zwierzętom w paszy.

Otyłość jest bardzo poważną chorobą, stwarzającą ostatnio wiele problemów, zwłaszcza, że nie jest znane prawdziwie skuteczne jej zwalczanie. Pełną dyskusję o chorobach układu pokarmowego i otyłości przedstawia Albrink w *Textbook of Medicine* wydanie 12, przez W.B. Saunders Company, Filadelfia, Pa., strony 1164—1174 oraz Salans w *Current Therapy*, 1977, wydanej przez W.B. Saunders Company strony 455—460. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są szczególnie użyteczne ze względu na ich zdolność do rzeczywistego zmniejszania wagi po podaniu dojrzałym otyłym zwierzętom. Takie zmniejszenie wagi osiąga się bez zmniejszenia dziennej dawki konsumpcyjnej. Gdy związki o wzorze 1 podaje się niedojrzałym otyłym zwierzętom, to obserwuje się znaczny spadek stopnia wzrostu wagi, w porównaniu z otyłymi młodymi zwierzętami, którym nie podawano tych związków.

Zdolność działania przeciwko otyłości wykazywaną przez związki o wzorze 1 bada się w licznych testach biologicznych przeprowadzanych na myszach, szczurach i psach. Jedno z ważniejszych działań tych związków na układ biologiczny polega na mobilizacji kwasów tłuszczowych zmagazynowanych w tkance tłuszczowej.

Ponadto związki wytwarzane sposobem według wynalazku powodują rzeczywiste zmniejszenie wagi ciała u dojrzałych otyłych zwierząt bez powodowania zwiększenia konsumpcji paszy, to znaczy bez zwiększania apetytu.

Jak stwierdzono powyżej, związki o wzorze 1 wykazują silne działanie fizjologiczne przeciw otyłości przy fizjologicznie tolerowanym stopniu aktywności wobec układu sercowo-naczyniowego. To unikalne i niespodziewane rozdzielanie aktywności biologicznej uzyskuje się poprzez właściwy dobór chemicznych podstawników pochodnej fenetanoliny o wzorze 1.

Ponieważ związki o wzorze 1 wykazują niespodziewanie niską aktywność inotropową, można je podawać zwierzętom w dużych dawkach, zdolnych

do usunięcia wolnych kwasów tłuszczowych z tkanek tłuszczowych bez poważnego przyspieszenia pracy serca. Taki unikalny zakres działania biologicznego omawianych związków czyni je szczególnie użytecznymi do stosowania w celu kontrolowania wagi otyłych zwierząt. Określenie „kontrolowanie wagi otyłych zwierząt” oznacza „zdolność związków o wzorze 1 do wywołania rzeczywistego zmniejszenia wagi ciała po podaniu dojrzałym otyłym zwierzętom, podczas gdy jednocześnie związki takie skutecznie zapobiegają nadmiernemu wzrostowi wagi, po podaniu niedojrzałym otyłym zwierzętom. Określenie „dojrzały” i „niedojrzały” stosuje się w celu określenia wieku i wzrostu osobnika. Określenie „otyłość” jest określeniem uznanym w tej dziedzinie i jako takie stosuje się je w niniejszym opisie.

Skuteczna przeciwko otyłości dawka związku o wzorze 1 stosowana w celu kontrolowania otyłości, zmienia się w zależności od stosowanego związku oraz warunków leczonego zwierzęcia, przy czym zwykle związki według niniejszego wynalazku stosuje się w ilości około 1,0—25 mg/kg wagi ciała zwierzęcia. Związki o wzorze 1 korzystnie podaje się doustnie w dawce około 1—5 mg/kg, na ogół w podzielonych dawkach 1—4 razy dziennie. Jeśli to pożądane, związki o wzorze 1 podaje się doustnie w postaci tabletek lub kapsułek, lub alternatywnie w postaci uwolnionej. Związek o wzorze 1 podaje się dojrzałym otyłym zwierzętom w celu wywołania u nich rzeczywistego zmniejszenia wagi bez zmniejszenia dziennej dawki konsumpcyjnej. Lek podaje się codziennie, stosując wzrastającą dawkę dotąd aż uzyska się pożądane zmniejszenie wagi. Związki o wzorze 1 podaje się niedojrzałym otyłym zwierzętom, w celu zmniejszenia wzrostu wagi, bez zmniejszania dziennej dawki konsumpcyjnej. Gdy niedojrzałe otyłe zwierzęta osiągną dojrzałość zmniejszania wagi zachodzić będzie do momentu uzyskania normalnej wagi.

Związkom o wzorze 1 można nadawać znanymi sposobami postać różnych preparatów. Korzystnie związkom tym nadaje się postać preparatów do podawaniu doustnego.

Środki farmakologiczne do kontrolowania wagi otyłych zwierząt zawierają jeden lub większą ilość związków o wzorze 1 jako substancję czynną oraz jeśli jest to korzystne, jakikolwiek nieaktywny izomer określony powyżej, a także jakikolwiek z licznych nośników lub rozcieńczalników dopuszczonych do stosowania w farmacji. Jako typowe nośniki i rozcieńczalniki zwykle stosuje się żelatynę, skrobię, glikozę, sacharozę, laktozę, pochodne celulozy, stearyniany, poliwinylpirolidon, glicerynę, mleczan etylu, sorbitol, mannitol, itp. Odpowiedni środek farmakologiczny może ponadto zawierać jeden ze zwykle stosowanych środków konserwujących, stabilizujących, przeciwutleniający, środków smakowych, itp., np. kwas askorbinowy, kwas sorbinowy, różne estry kwasu p-hydroksybenzoesowego, itp.

Typowe środki farmakologiczne użyteczne w zwalczaniu otyłości zwykle zawierają około 1—50% wagowych związków o wzorze 1. Pozostałą część środka stanowią odpowiednie nośniki i rozcień-

czalniki. Środki takie, zawierające co najmniej jeden związek o wzorze 1, można przygotowywać w postaci tabletek, zamykać w puste kapsułki żelatynowe lub przygotowywać w postaci roztworów lub zawieszin. Takie preparaty można podawać otyłym zwierzętom w zależności od potrzeby jedną z licznych dróg, np. doustnie lub pozajelitowo. Korzystny preparat zawiera np. około 500 mg chlorowodoru N-(2-fenyl-2-hydroksyetylo)-3-(4-amino-karbonylofenyl)propyloaminy w mieszaninie z jakimkolwiek odpowiednim nośnikiem i ma postać tabletki do podawania doustnego. Leczonym otyłym zwierzętom podaje się 1—4 takich tabletek dziennie.

Działanie biologiczne związków o wzorze 1 potwierdzają wyniki następującego testu.

12 szczurów z wrodzoną otyłością (w wieku 4—5 miesięcy) podzielono na dwie grupy po 6 osobników, zawierające po 4 otyłe samce i 2 otyłe samice. W jednej z grup służących jako grupa kontrolna, podawano szczurom podskórnie dwukrotnie w ciągu dnia po 0,1 ml roztworu soli/100 g wagi ciała. W drugiej grupie podawano szczurom podskórnie dwukrotnie w ciągu dnia po 10 mg/kg wagi ciała chlorku d1-N-(2-fenyl-2-hydroksyetylo)-3-(4-metoksykarbonylofenyl)propyloaminowego. Podawanie prowadzono w ciągu 25 dni sprawdzając codziennie wagę ciała szczurów. Uzyskano wyniki przedstawione w tabeli.

Tabela

Dzień zabiegu	Dawka (mg/kg)	Zmiana wagi ciała w grupie kontrolnej	Zmiana wagi ciała w grupie poddawanej zabiegowi
1	10	507	445
25	10	525 + 18 ± 1,8	448 + 3 ± 2,8

W czasie trwania eksperymentu ilość pożywienia przyjmowanego przez szczury nie ulegała zmniejszeniu, a więc powyższe dane stanowią dowód o skuteczności badanego związku jako środka przeciw otyłości.

Sposób według wynalazku ilustruje poniższy przykład.

Przykład. Wytwarzanie d1-N-(2-fenyl-2-hydroksyetylo)-3-(4-metoksykarbonylofenyl)-propyloaminy.

A. Wytwarzanie 3-(4-metoksykarbonylofenyl)propyloaminy.

Z 55 g 50% zawiesiny wodoru sodowego w oleju mineralnym usuwa się olej drogą kilkakrotnego przemywania toluenem w atmosferze azotu. Woderek sodowy umieszcza się w mieszaninie 500 ml dwumetyloformamidu i 500 ml toluenu. Całość miesza się i oziębia w łaźni lodowej. Do mieszaniny powoli dodaje się 339 g cyjanooctanu etylu jednocześnie utrzymując temperaturę 25°C. Po zakończeniu dodawania poprzedniego reagentu powoli dodaje się roztwór α-bromometylobenzoesanu metylu w 500 ml toluenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą

zwrotną w ciągu 4 godzin, wlewa do mieszaniny lodu i kwasu solnego, po czym ekstrahuje eterem. Eterowe ekstrakty przemywa się wodą i oddestylowuje z nich rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Jednocześnie oddestylowuje się nadmiar cyjanooctanu etylu. Uzyskuje się 218 g 3-(4-metoksykarbonylofenylo)-2-cyjanopropionianu etylu.

Mieszaninę 26,1 g wymienionego powyżej dwu-estru pochodnej cyjanowej, 75 ml dwumetylosulfotlenku, 6,4 g chlorku sodowego i 5,4 g wody ogrzewa się w temperaturze 150°C dotąd, aż zakończy się wydzielanie dwutlenku węgla. Z mieszaniny całkowicie oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość rozcieńcza się wodą i ekstrahuje octanem etylu. Organiczne ekstrakty przemywa się wodą, suszy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość destyluje się pod ciśnieniem 6,65 Pa w temperaturze 100—120°C uzyskując 6,4 g oleju, który pozostawiony zestala się.

Analiza elementarna w % dla $C_{11}H_{11}NO_2$
obliczono: C=69,83; H=5,86; N=7,40
znaleziono: C=69,57; H=5,69; N=7,62.

Zestawiony produkt destylacji poddaje się uwodornieniu w 90 ml metanolu zawierającego 3,5 ml stężonego kwasu solnego i 1 g tlenku platyny. Katalizator odsącza się i z przesączu oddestylowuje rozpuszczalnik. Otrzymane ciało stałe krystalizuje się z metanolu, uzyskując 7,4 g chlorowodoru 3-(4-metoksykarbonylofenylo)propyloaminy o temperaturze 163—168°C.

Chlorowodorek poddaje się działaniu wodorotlenku sodowego, uzyskując podany w tytule związek w postaci wolnej zasady, którą stosuje się bezpośrednio w procesie opisanym w punkcie B.

B. Wytwarzanie dl-N-(2-fenylo-2-hydroksyetylo)-3-(4-metoksykarbonylofenylo)propyloaminy.

Roztwór 7,0 g 3-(4-metoksykarbonylofenylo)propyloaminy w 75 ml etanolu zawierającego 4,8 g dl-tlenku styrenu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przy jednoczesnym mieszaniu, w ciągu 7 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury pokojowej i oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik uzyskując stałą pozostałość. Pozostałość tę krystalizuje się z eteru etylowego otrzymując 1,7 g dl-N-

-(2-fenylo-2-hydroksyetylo)-3-(4-metoksykarbonylofenylo)propyloaminy o temperaturze topnienia 109—112°C. Uzyskaną aminę przekształca się w chlorowodorek drogą reakcji z chlorowodorem w metanolu i otrzymuje się 1,3 g chlorowodoru dl-N-(2-fenylo-2-hydroksyetylo)-3-(4-metoksykarbonylofenylo)propyloaminy o temperaturze topnienia 179—181°C.

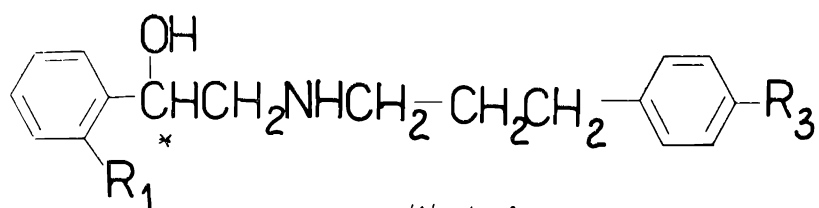
Analiza elementarna w % dla $C_{19}H_{24}NO_3Cl$:
obliczono: C=65,23; H=6,91; N=4,00
znaleziono: C=65,49; H=6,79; N=3,97.

Uzyskaną mieszaninę izomerów optycznych stosuje się w postaci nierozdzielonej, ponieważ izomer S zasadniczo nie wykazuje aktywności biologicznej. Jednak, jeśli jest to pożądane, racemiczną mieszaninę można rozdzielać zwykle stosowanymi sposobami.

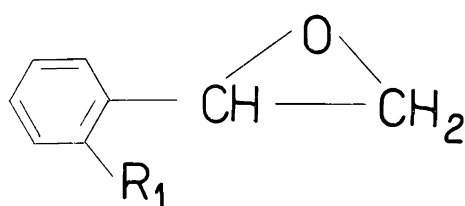
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenetanoluaminy o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub fluoru, a R^2 oznacza grupę aminokarbonylową, metyloaminokarbonylową lub alkoksycarbonylową, zawierającą rodnik alkoksylowy o 1—2 atomach węgla, a także farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że tlenek styrenu o wzorze 2, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodną propyloaminy o wzorze 3, w którym R^2 , ma wyżej podane znaczenie i otrzymaną mieszaninę racemiczną związku o wzorze 1 ewentualnie rozdziela się tę mieszaninę na izomery.

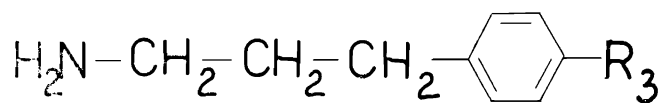
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenetanoluaminy o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub fluoru, a R^2 oznacza grupę aminokarbonylową, metyloaminokarbonylową lub alkoksycarbonylową, zawierającą rodnik alkoksylowy o 1—2 atomach węgla, a C oznacza atom węgla, na którym występuje układ podstawników w absolutnej konfiguracji stereochemicznej R, a także farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że optycznie czynny tlenek styrenu o wzorze 2, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodną propyloaminy o wzorze 3, w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3