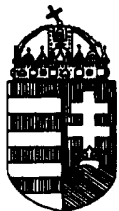


(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**211 732 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 01610

(22) A bejelentés napja: 1992. 05. 15.

(30) Elsőbbségi adatok:  
91/11425 1991. 05. 28. GB

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**C 07 C 217/48**

**A 61 K 31/13**

(40) A közzététel napja: 1993. 03. 29.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1995. 12. 28.

(72) Feltalálók:

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

(73) Szabadalmas:

ZENECA Ltd., London (GB)

(74) Képvisező:

dr. Tóth-Urbán László és dr. Jalsovszky  
Györgyné, Budapest

(54) **Eljárás 2-hidroxi-2-fenil-etil-amino-vegyületek és ezeket hatóanyagként  
tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

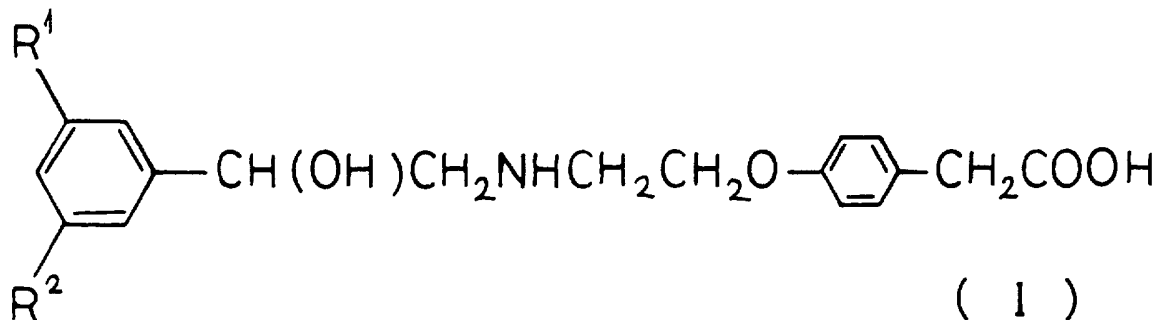
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű  
2-hidroxi-2-fenil-etil-amino-vegyületek, továbbá bio-  
prokurzorai és gyógyászati alkalmazható sóik elő-  
állítására – a képletben

R<sup>1</sup> klóratomot, fluoratomot, brómatomot, trifluor-me-  
til-csoportot vagy metilcsoportot jelent, és

R<sup>2</sup> hirogénatomot vagy fluoratomot képvisel.

Ezek a vegyületek elsősorban β<sub>3</sub>-adrenoreceptor  
agonista hatással rendelkeznek és gyógyászati hatáso-  
kat is kifejtenek.

A találmány tárgyához tartozik a fenti vegyületeket  
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása is.



A találmány tárgya eljárás 2-hidroxi-2-fenil-etil-amino-vegyületek, köztük elsősorban fenil-acetil-csoportot tartalmazó származékok előállítására. A találmány továbbá hatóanyagként 2-hidroxi-2-fenil-etil-amino-vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik. Ezek a vegyületek  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonista hatással rendelkeznek, ennek megfelelően a  $\beta_3$ -adrenoreceptorok által közvetített betegségek és rendellenes állapotok kezelésére használhatók fel. A vegyületek melegvérűen termogén hatást is kifejtenek, azaz növelik a szervezet hőtermelését, ennek megfelelően például a kóros elhízás és hasonló állapotok – például a kóros elhízással járó felnőttkori diabetes – kezelésére alkalmasak. Ezen túlmenően a vegyületek javítják a melegvérűek glükóz-toleranciáját, így olyan állapotok kezelésében is jó hatást fejtenek ki, ahol a szervezet glükóz-toleranciájának fokozására van szükség (a vegyületek például vércukorszint-csökkentő hatással rendelkeznek). A vegyületek továbbá a nem inzulin-függő diabetes mellitus (NIDDM) kezelésére, valamint olyan állapotok – például a magas vérnyomás, a hiperlipidémia és a csökkentett fibrinolízis (Reaven-szindróma vagy X-szindróma) – kezelésére is felhasználhatók, ahol jelentősége van az inzulin-rezisztenciának. Hasonló hatású fenil-ecetsav-származékokat ismertet az 1 245 148 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás.

A J. Med. Chem. 35, 1751–1758 (1992) és J. Med. Chem. 35, 1758–1764 (1992) közlemények adatai (elsősorban a folyóirat 1756. és 1762. oldalán közöltek), valamint a Nature 309, 163–165 (1984) közleményben foglaltak azt igazolják, hogy a karboxilcsoport hidroxilcsoportjának helyén alkoxi-, amino vagy helyettesített aminocsoportot tartalmazó egyes  $\beta_3$  adrenoreceptor agonista fenil- és fenoxi-ecetsav vegyületek bioprekurzoroknak minősülnek, amelyek a szervezetben a biológiai hatást hordozó szabad karbonsavakká alakulnak.

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű vegyületek, az (I) általános képletű vegyületek karboxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható észtereinek, az (I) általános képletű vegyületek karboxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható amidjainak, és a felsorolt vegyületek gyógyászatiilag alkalmazható sóinak előállítására – a képletben

$R^1$  klóratomot, fluoratomot, brómatomot, trifluor-metil-csoportot vagy metilcsoportot jelent, és  $R^2$  hidrogénatomot vagy fluoratomot képvisel.

Az egyszerűség érdekében a továbbiakban a leírásban az (I) általános képletű vegyületek karboxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható észtereit és az (I) általános képletű vegyületek karboxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható amidjait "az (I) általános képletű vegyületek bioprekurzorai"-nak, az in vivo karboxil-csoporttá hidrolizálható karbonsavészter és karbonsavamid csoportokat pedig "a karboxilcsoport bioprekurzorai"-nak nevezzük. Azt, hogy egy (I) általános képletű vegyület egy adott észtere vagy amidja az (I) általános képletű vegyület fentiek szerinti bioprekurzorának minősül-e, például úgy dönthetjük el, hogy a kezelendő egyednek beadjuk a feltételezett bioprekurzort, majd a kezelendő egyed testnedveit (I) általános

nos képletű vegyület jelenlétére elemezzük. Ilyen meghatározást ismertetnek például a fent idézett J. Med. Chem. közlemények.

5 Az (I) általános képletű vegyületekben  $R^1$  előnyösen klóratomot, brómatomot vagy fluoratomot jelenthet. Előnyösek az  $R^1$  helyén trifluor-metil-csoportot tartalmazó származékok is.  $R^2$  előnyösen hidrogénatomot jelenthet.

10 Az (I) általános képletű vegyületek egyik előnyös csoportját azok a származékok alkotják, amelyekben  $R^1$  klóratomot vagy metilcsoportot,  $R^2$  pedig hidrogénatomot jelent. Előnyösnek bizonyult az  $R^1$  helyén trifluor-metil-csoportot és  $R^2$  helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület is.

15 Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői azok a származékok, amelyekben  $R^1$  klóratomot vagy brómatomot, míg  $R^2$  hidrogénatomot jelent.

20 Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen szabad karbonsavak vagy gyógyászatiilag alkalmazható sók formájában állítjuk elő. Az (I) általános képletű vegyületek és egyes bioprekurzorai amfoterek, ezért ikerionos formában létezhetnek, továbbá gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sókká, valamint gyógyászatiilag alkalmas kationt szolgáltató bázisokkal képezett sókká is alakíthatók. A gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sók közül példaként a szerves savakkal képezett sókat, így a hidrogén-halogenideket (elsősorban a hidrokloridokat és hidrobromidokat), továbbá 30 a szulfátokat és foszfátokat, valamint a szerves savakkal képezett sókat, így a szukcinátokat, citrátokat, laktátokat és tartarátokat, és a savas vízolható polimerekkel képezett sókat említjük meg. A gyógyászatiilag alkalmas kationt szolgáltató bázisokkal képezett sók például 35 alkálifém- és alkáliföldfém-sók (így nátrium-, kálium-, kalcium- és magnéziumsók), ammóniumsók és megfelelő szerves bázisokkal, így trietanol-aminnal képezett sók lehetnek.

40 Az (I) általános képletű vegyületek bioprekurzorainak egyik csoportját az (I) általános képletű vegyületek karboxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható észtereit alkotják. Ezek az észterek például 1–6 szénatomos alkil-észterek lehetnek, amelyek közül a metil- és etilészteret említjük meg.

45 Az (I) általános képletű vegyületek bioprekurzorainak másik csoportját az (I) általános képletű vegyületek karboxilcsoportján képezett in vivo hidrolizálható amidok alkotják. Ezek az amidok például -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> általános képletű amidocsoportot tartalmazó vegyületek lehetnek – a képletben  $R^3$  és  $R^4$  50 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, a hidroxilcsoportot az  $\alpha$  helyzetűtől eltérő szénatomon hordozó hidroxi-(2-szénatomos alkil)-csoport, (1–4 szénatomos alkoxi)-1–6 szénatomos alkil-csoport, fenil-alkil-csoport, alilcsoport, ciklopropilcsoport vagy ciklopentilcsoport, vagy az -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> csoport együttesen morfolino-, piperidino- vagy pirrolidinocsoportot jelent. Az amidokat – elsősorban az  $R^3$  és  $R^4$  helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó vegyületeket, amelyek a (XXI- 60

II) általános képletnek felelnek meg – azonban a megfelelő karbonsavak vagy észterek előállításához kiindulási anyagokként is felhasználhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek bioprekurzorainak előnyös csoportját alkotják a (II) általános képletű vegyületek – a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fenti,  $R^5$  pedig 1–6 szénatomos alkoxicsoportot, például metoxi-csoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek bioprekurzorai önállóan is rendelkezhetnek termogén hatással. Oltalmi igényünk ezen bioprekurzorok és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is kiterjed.

A találmány szerint például a következő vegyületeket és azok gyógyászatilag alkalmazható sóit állítjuk elő:

(R)-4-[2-(2-hidroxi-2-/3-(trifluor-metil)-fenil)-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter,

(R)-4-[2-(2-hidroxi-2-(3-/trifluor-metil)-fenil)-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav,

4-[2-(2-/3-klór-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter-hidroklorid,

4-[2-(2-/3-klór-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav,

4-[2-(2-/3-fluor-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter-hidroklorid,

4-[2-(2-/3-fluor-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav,

4-[2-(2-/3-bróm-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter-hidroklorid,

4-[2-(2-/3-bróm-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav,

4-[2-(2-/3,5-difluor-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav, és

4-[2-(2-hidroxi-2-/3-metil-fenil/-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav.

Az (I) általános képletű vegyületek és bioprekurzorai egy vagy több aszimmetrikus szubsztituált szénatomot tartalmaznak, ennek megfelelően optikailag aktív enantiomerek és optikailag inaktív recemátok formájában létezhetnek. Oltalmi igényünk a vegyületek összes olyan enantiomerjének, recemátjának és/vagy (két vagy több aszimmetriacentrum jelenléte esetén) diasztereoizomerjének előállítására kiterjed, amelyek terápiás mennyiségben beadva melegvérűeken termogén hatást fejtenek ki. Az egyedi enantiomereket ismert módszerekkel – például a recemátok rezolválásával vagy sztereospecifikus szintézissel – állíthatjuk elő, és az egyedi enantiomerek, illetve a recemátok termogén hatását ismert farmakológiai módszerekkel (például a későbbiekben ismertetendő eljárások szerint) vizsgálhatjuk. Előnyöseknek bizonyultak azok a vegyületek, amelyekben a -CH(OH)-csoport a Cahn-Prelog-Ingold rendszer szerint R-konfigurációjú.

Az (I) általános képletű vegyületeket, azok bioprekurzorait és gyógyászatilag alkalmazható sóit gyógyászati készítmények formájában használjuk fel melegvérűek – köztük emberek – terápiás célú kezelésére, elsősorban a kóros elhízás kezelésére. A gyógyászati készítményeket ismert gyógyszer technológiai módszerekkel, szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával állíthat-

juk elő. Oltalmi igényünk a gyógyászati készítmények előállítására is kiterjed.

A gyógyászati készítmények például orálisan vagy parenterálisan beadható gyógyszerformák, így tabletták, kapszulák, pirulák, porkeverékek, vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók, emulziók és steril injektálható vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók lehetnek.

A gyógyászati készítmények közül rendszerint az orálisan adagolható gyógyszerformák az előnyösek.

Miként már közöltük, a gyógyászati készítményeket ismert gyógyszer technológiai módszerekkel, szokásos gyógyszerészeti segédanyagok felhasználásával állíthatjuk elő. A dózisegységek formájában kikészített gyógyászati készítmények (például tabletták vagy kapszulák) dózisegységként rendszerint például 0,1–500 mg, előnyösen 10–250 mg, célszerűen 50–100 mg hatóanyagot tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítmények a találmány szerint előállított hatóanyagokon kívül adott esetben más, az adott betegség vagy rendellenesség kezelésében szokásosan alkalmazott ismert gyógyhatású anyagokat is tartalmazhatnak. Ezek a további gyógyhatású anyagok például étvágycsökkentők, vitaminok, vérnyomáscsökkentők és vércukorszint-csökkentők (így szulfonil-karbamidok, biguanidok és tiazolidin-dionok) lehetnek. A gyógyászati készítmények a két- vagy többféle hatóanyagot együtt tartalmazhatják, vagy a kezelés párhuzamosan vagy váltakozva végezhető a találmány szerint előállított és az egyéb hatóanyagokkal.

Egy előnyös megoldás szerint az (I) általános képletű vegyületeket vagy azok bioprekurzorait orálisan adagolható, késleltetett vagy nyújtott hatóanyag-felszabadulású készítményekké, például oldhatatlan vagy duzzadóképes polimer töltőanyagot tartalmazó mátrix-tablettákká vagy bevont labdacsokká alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy azok bioprekurzorait vagy gyógyászatilag alkalmazható sóit termogén hatás előidézése céljából melegvérűeknek – köztük embereknek – általában 0,002–20 mg/kg-os, előnyösen 0,02–10 mg/kg-os, célszerűen 0,5–5 mg/kg-os napi dózisban adhatjuk be egyetlen dózisban vagy több részletre elosztva (jellemzően napi 1–3 részletben). Szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy a közölt értékek csak tájékoztató jellegűek, és azoktól szűkség esetén – a kezelendő rendellenesség súlyosságától, a beteg korától és nemétől és más, az általános orvosi gyakorlatban közismerten figyelembe veendő tényezőktől függően – el kell térni.

A találmány szerint előállított vegyületek a fentiekben túlmenően csökkentik a vér triglicerid- és koleszterin-szintjét és növelik a vér nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) szintjét, ennek megfelelően olyan betegségek vagy rendellenességek kezelésére is alkalmasak, ahol az adott anyagok vérszintjének csökkentésére, illetve növelésére van szükség. A hatóanyagokat például a hipertrigliceridémia, a hiperkoleszterolémia és a kis HDL szinttel járó rendellenességek, valamint érelmeszesedések, így koszorúér-, agyér- és perifériás érelmeszesedések, szív- és érrendszeri megbetegedések és hasonló állapotok kezelésére is felhasználhatjuk.

A felsorolt gyógyászati célokra az (I) általános képletű vegyületek, bioprekurzorai vagy gyógyászatiilag alkalmazható sóik hatásos mennyiséget tartalmazó gyógyászati készítményeket állítunk elő. A gyógyászati készítmények előállítására és adagolási módja megfelel a termogén hatás előidézésére céljából előállított készítményekkel kapcsolatban fent ismertetett általános előírásoknak. Ezek a gyógyászati készítmények adott esetben az érlelmeszedés és hasonló állapotok kezelésében szokásosan alkalmazott más gyógyhatású anyagokat is tartalmazhatnak. A más gyógyhatású anyagok közül példaként a következőket soroljuk fel: fibrátok (így klofibrát, bezafibrát és gemfibrozil); a koleszterin bioszintézisét gátló anyagok, például HMG-CoA-reduktáz inhibitorok (így lovasztatin, szimvasztatin és poravasztatin), a koleszterin abszorpcióját gátló anyagok (így  $\beta$ -szitoszterin) és (acil CoA: koleszterin aciltransferáz)-inhibitorok (így melinamid); anioncserélő gyanták (így kolesztiramin, kolesztipol vagy térhálós dextránok dialkil-amino-alkil-származékai); nikotilalkohol, nikotinsav, nikotinsav-sók, E-vitamin és tiro-mimetikumok.

A találmány szerint előállított vegyületek továbbá serkentik az "atipikus"  $\beta$ -adrenoreceptorokat a gyomor- és bélrendszerben, ennek megfelelően gátolják a gyomor- és bélrendszer mozgását. Így a vegyületek olyan betegségek és rendellenességek kezelésére is alkalmasak, amelyek esetén szükség van az "atipikus"  $\beta$ -adrenoreceptorok serkentésére a gyomor- és bélrendszerben, például szükség van a gyomor- és bélmozgások gátlására. A vegyületeket például hatóanyagokként használhatjuk a gyulladáshoz vezető betegségek (így Crohn-kór és ulceratív kolitisz), az irritatív béltünetek, a nemspecifikus diaré és a puffadáshoz vezető tünetek kezelésében.

A felsorolt gyógyászati célokra a találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek, bioprekurzorai vagy gyógyászatiilag alkalmazható sóik hatásos mennyiséget tartalmazó gyógyászati készítményeket állítunk elő.

A találmány tárgya továbbá eljárás (I) általános képletű vegyületek, bioprekurzorai vagy gyógyászatiilag alkalmazható sóik előállítására oly módon, hogy

- a) egy (III) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fenti – vagy annak az epoxidgyűrű felnyitásával képezett (IV) általános képletű származékát – a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fenti és L kilépő csoportot jelent – (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben  $-COR^6$  karboxilcsoportot vagy karboxilcsoport bioprekurzorát jelenti –; vagy
- b) (I) általános képletű kabronsav előállítására egy (VII) általános képletű vegyület – a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fenti.  $R^7$  pedig karboxil-védőcsoportot jelent –  $R^7$  védőcsoportját lehasítjuk; vagy
- c) egy (I) általános képletű vegyületet bioprekurzorává, vagy egy (I) általános képletű vegyület bioprekurzorát más bioprekurzorá alakítjuk; vagy
- d) egy (XI) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $-COR^6$  jelentése a fenti – redukálunk; vagy

e) egy (XII) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $-COR^6$  jelentése a fenti – redukálunk;

mimellett a (III)-(XII) általános képletű vegyületek bármelyikét az érzékeny csoportokon védőcsoportot hordozó formában használhatjuk,

(i) szükség esetén az esetlegesen jelenlévő védőcsoport(ka)t lehasítjuk,

(ii) kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet karboxilcsoporton vagy hidroxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható észterévé vagy karboxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható amidjává alakítunk, vagy egy kapott (I) általános képletű vegyület karboxilcsoporton vagy hidroxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható észterét vagy karboxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható amidját egy másik, a jelen pontban meghatározott észterré vagy amiddá alakítjuk, vagy

(iii) kívánt esetben a kapott terméket gyógyászatiilag alkalmazható sójává alakítjuk, és/vagy

(iv) kívánt esetben optikailag aktív vegyület előállítására a megfelelő optikailag aktív kiindulási vegyületet használjuk vagy a kapott racém terméket rezolváljuk.

Védőcsoportokként az adott csoport védelmére alkalmas, szakember számára ismert védőcsoportok bármelyikét felhasználhatjuk; a védőcsoportokat önmagukban ismert módszerekkel vihetjük fel a védendő funkcionális csoportokra.

A védőcsoportokat szakember számára ismert módszerekkel távolíthatjuk el, ügyelve arra, hogy a védőcsoport lehasítására alkalmazott módszer ne vagy csak minimális mértékben érintse a molekula megtartandó csoportjait.

A védőcsoportok egyik csoportját a  $-CH(OH)-CH_2NCH_2CH_2O-$  molekularész nitrogénatomjához kapcsolódó, hidrogenolízissel lehasítható csoportok alkotják. Ilyen védőcsoportként előnyösen benzilcsoportot vagy szubsztituált benzilcsoportot alkalmazhatunk. Ezeket a védőcsoportokat ismert katalitikus hidrogénezési módszerekkel hasíthatjuk le; a hidrogenolízist például csontrégen felviitt palládium katalizátor jelenlétében, hidrogén atmoszférában végezhetjük. A hidrogenolízist környezeti vagy megnövelt hőmérsékleten, atmoszferikus vagy megnövelt nyomáson egyaránt végrehajthatjuk; a reakciót célszerűen oldószer, így 2–6 szénatomos alkanol (például etanol vagy propán-2-ol) jelenlétében végezzük. Az (I) általános képletnek egyébként megfelelő, azonban a nitrogénatomon hidrogenolízissel lehasítható védőcsoportot hordozó vegyületeket az (I) általános képletű vegyületek előállítására fent ismertetett módszerekhez hasonlóan alakíthatjuk ki.

A (III) általános képletű vegyületeket vagy azoknak az epoxidgyűrű felnyitásával képezett (IV) általános képletű származékait [amelyek esetenként magában a reakcióelegyben alakulnak ki (III) általános képletű vegyületekből] rendszerint oldószerben, például alkoholban (így etanolban vagy propan-2-olban), 10–110 °C-on reagáltatjuk (V) általános képletű vegyületekkel. A reakciót rendszerint a reakcióelegy forráspontján vagy ahhoz közel eső hőmérsékleten végezzük. Az (V) általános képletű vegyületeket ismert módsze-

rekkel állíthatjuk elő. Eljárhatunk például úgy, hogy a (XIV) általános képletű vegyületeket (XV) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk – a képletben -COR<sup>6</sup> jelentése a fenti. Ezt a reakciót például a Mitsunobu-reakciók körülményei között végezhetjük azodikarbonsav-dietil-észter és trifenil-foszfín felhasználásával. Az aminocsoportot (és az esetlegesen jelenlévő karboxilcsoportot) célszerűen előzetesen védőcsoporttal látjuk el; a reakció lezajlása után a védőcsoportot ismert módon lehasítjuk. Az aminocsoport védelmére például ftaloil- vagy terc-butoxi-karbonil-csoportot használhatunk. A (XV) általános képletű vegyületeket ismert módszerekkel állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket a (VII) általános képletű vegyületek karboxil-védőcsoportjának lehasításával is előállíthatjuk. A (VII) általános képletű vegyületekben R<sup>7</sup> például hidrolízissel lehasítható csoport, így 1–6 szénatomos alkoxicsoport vagy -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> általános képletű csoport lehet; e vegyületekben tehát a -COR<sup>7</sup> általános képletű csoport 1–6 szénatomos alkil-észter-csoportot vagy savamid-csoportot jelenthet. Ezeket a csoportokat ismert körülmények között (például savasan, lugosan vagy enzimes úton) hidrolizálhatjuk a kívánt -CO-OH csoporttá. Amennyiben R<sup>7</sup> in vivo körülmények között hidrolizálható csoportot jelent, ezzel az eljárással egyben az (I) általános képletű vegyületek karboxilcsoporton képezett bioprekurzorait alakítjuk át (I) általános képletű karbonsavakká. Megjegyezzük azonban, hogy R<sup>7</sup> jelentése nem korlátozódik az in vivo körülmények között lehasadó csoportokra. A savas hidrolízis során például erős ásványi savat (így sósavat, kénsavat vagy foszforsavat) használunk fel; a reakciót rendszerint 20–110 °C-on, poláris oldószer, így víz, 1–4 szénatomos alkohol (például metanol vagy etanol) vagy ecetsav jelenlétében végezzük. Ezekben az esetekben az (I) általános képletű vegyületeket a jelenlévő ásványi savval képezett sóik formájában egyszerűen elkülöníthetjük. A lugos hidrolízishez bázisként például lítium-, nátrium- vagy kálium-hidroxidot használhatunk, és a reakciót rendszerint 10–110 °C-on, megfelelő oldószer vagy hígítószer (így vizes 1–4 szénatomos alkohol) jelenlétében végezzük. A lugos hidrolízishez alkálifém-halogenideket, például lítium-kloridot is felhasználhatunk poláris oldószer, így dimetil-szulfoxid jelenlétében.

Ha a (VII) általános képletű vegyületekben -COR<sup>7</sup> terc-butoxi-karbonil-csoportot jelent, a terc-butyl-védőcsoportot természetesen is lehasíthatjuk. A hőbontást például 100–220 °C-on végezhetjük oldószer távollétében, vagy megfelelő oldószer vagy hígítószer (így difenil-éter) jelenlétében.

Ha a (VII) általános képletű vegyületekben -COR<sup>7</sup> például benzil-oxi-karbonil-csoportot jelent, a benzil-védőcsoportot hidrogenolízissel is eltávolíthatjuk.

A (VII) általános képletű vegyületeket az (I) általános képletű vegyületek vagy bioprekurzorai előállítására fent ismertetett módszerekhez hasonlóan alakíthatjuk ki; adott esetben a jelenlévő aminocsoportot védőcsoporttal – például benzilcsoporttal – védjük.

Az (I) általános képletű vegyületeket és azok amid-bioprekurzorait ismert észterezési módszerekkel észter-bioprekurzorokká alakíthatjuk. Eljárhatunk például úgy, hogy az

átalakítandó vegyületet sav (így katalitikus mennyiségű tömény kénsav) jelenlétében a kialakítandó észterek megfelelő alkanolban visszafolyatás közben forraljuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket, illetve azok bioprekurzorait a (XI) és (XII) általános képletű vegyületek redukálásával is előállíthatjuk. A reakcióhoz szokásos kémiai redukálószereket, például nátrium-bórhidridet használhatunk. Más megoldás szerint a redukciót katalitikus hidrogénezéssel végezhetjük; hidrogénátvívó katalizátorként például csontszénre felvitt palládiumot alkalmazhatunk.

A nátrium-bórhidrides redukciót rendszerint alkohol, így metanol jelenlétében, 0–20 °C-on végezzük.

A katalitikus redukció közegeként a hidrogénezéshez szokásosan felhasználható oldószereket (így alkanolokat, köztük etanolt) alkalmazhatjuk. A hidrogénezést rendszerint hidrogén atmoszférában, körülbelül 1–10 atmoszféra nyomáson, szobahőmérsékleten vagy megnövelt hőmérsékleten végezzük.

Megjegyezzük, hogy ha (XII) általános képletű vegyületekből indulunk ki, a reakció rendszerint (XI) általános képletű, részlegesen redukált közbenső termék képződésén keresztül megy végbe.

A (XI) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (XVIII) általános képletű vegyületeket – a képletben R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a fenti és L" kilépő csoportot jelent – (V) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk.

A reakciót rendszerint megfelelő oldószer, például alkohol vagy éter (így metanol vagy dietil-éter) jelenlétében végezzük. A reakció hőmérséklete például -10 °C és 110 °C közötti érték lehet; a reakciót rendszerint szobahőmérsékleten végezzük. A (XVIII) általános képletű vegyületekben L" például halogénatomot, így klóratomot vagy brómatomot jelenthet.

A kapott (XI) általános képletű vegyületeket közvetlenül a képződési reakcióelegyben átalakíthatjuk a kívánt (I) általános képletű vegyületekké, illetve azok bioprekurzoraivá.

A (XVIII) általános képletű vegyületeket ismert módszerekkel állíthatjuk elő.

A (XII) általános képletű vegyületeket (V) általános képletű vegyületek és (XIX) általános képletű vegyületek – a képletben R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a fenti – reakciójával állíthatjuk elő.

A reakciót megfelelő oldószer, például alkohol (így etanol) jelenlétében hajthatjuk végre. A reakció hőmérséklete például 0–80 °C, célszerűen szobahőmérséklet lehet. A kapott (XII) általános képletű vegyületeket képződési elegyeikben közvetlenül átalakíthatjuk a kívánt (I) általános képletű vegyületekké vagy azok bioprekurzoraivá.

A fentiekben felsorolt (VII), (XI) és (XII) általános képletű vegyületek újak.

Ha az (I) általános képletű vegyületeket optikailag aktív izomerek formájában kívánjuk előállítani, a fentiekben ismertetett eljárások során a megfelelő optikailag aktív kiindulási anyagokat használhatjuk, vagy a racémátok rezolválásával különíthatjuk el a kívánt optikailag aktív izomeket.

A gyógyászatilag alkalmazható sók előállítására az (I) általános képletű vegyületeket vagy azok bioprekurzorait a megfelelő savakkal vagy bázisokkal reagáltatjuk. A hidrogén-halogenideket úgy is előállíthatjuk, hogy a szabad bázis és a megfelelő benzil-halogenid sztöchiometrikus arányú elegyét hidrogénezzük.

Az (I) általános képletű vegyületek és bioprekurzoraiak termogén hatását a következő farmakológiai módszerekkel vizsgáltuk:

(a) módszer:

Patkányokat hőtermelő képességük fokozása érdekében 5 napon keresztül 4 °C hőmérsékletű térhez szoktattunk. Ezután az állatokat 2 napra 25 °C hőmérsékletű környezetbe helyeztük át. Az ezt követő napon az állatoknak orálisan vagy szubkután beadtuk a vizsgálandó vegyületet. 1 óra elteltével az állatokat leöltük, és az állatok lapockaközi barna zsírszövet-rétegét elkülönítettük. Az elkülönített barna zsírszövet-rétegből differenciális centrifugálással mitokondrium-preparátumokat készítettünk, és Holloway és munkatársai módszerével [International Journal of Obesity 8, 295 (1984)] mértük a preparátum GDP-megkötő képességét. A vizsgálatokban kezeletlen kontrollokként olyan állatokat használtunk, amelyeknek csak hordozóanyagot adtunk be, kezelt (pozitív) kontrollokként pedig 1 mg/testtömeg kg izoprenalinnal kezelt állatokat alkalmaztunk (az izoprenalint szulfátja formájában adtuk be). A vizsgálandó vegyületeket rendszerint 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 és 10 mg/testtömeg kg-os dózisban alkalmaztuk, és az eredményeket a pozitív kontrollon tapasztalt GDP-megkötéshez viszonyítva értékeltük. A mért eredményekből görbeillesztéses módszerrel meghatároztuk az izoprenalin hatásának 50%-át előidéző hatóanyag-dózist (ED<sub>50</sub>). Ebben a kísérletben akkor tekintettük a vegyületeket hatásosaknak, ha azok a kezeletlen kontrollokhöz viszonyítva jelentősen növelték a GDP-megkötést.

(b) módszer:

Patkányokat a barna zsírszövet által közvetített, borszongással nem járó hőtermelőképeség csökkentése céljából 2 héten át termoneutrális (29 °C-os) környezetben tartottunk. Az utolsó öt napon a patkányokat a szívfrekvencia nem-invazív módon való mérésére alkalmas berendezés (EKG-integrátorhoz kapcsolt, lábra illesztett elektródok) elviseléséhez szoktattuk; így folyamatosan mértük az állatok szívfrekvenciáját. Az állatoknak az (a) módszer szerint meghatározott ED<sub>50</sub> értékben megfelelő mennyiségben orálisan vagy szubkután úton beadtuk a vizsgálandó vegyületet, és 15-30 perc elteltével mértük az állatok szívfrekvenciáját. Ezt a vizsgálatot azután a dózis többszörözésével megismételtük mindaddig, amíg a szívfrekvencia el nem érte vagy meg nem haladta az 500 szívverés/perc értékét, vagy amíg a dózis el nem érte az (a) módszer szerint meghatározott ED<sub>50</sub> érték százszorosát. A mért értékekből számítással vagy becsléssel meghatároztuk az 500 szívverés/perc szívfrekvencia előidézéséhez szükséges dózist (D<sub>500</sub>).

A D<sub>500</sub>/ED<sub>50</sub> hányados az adott vegyület szelektivitási indexe (SI), ami azt jelenti, hogy a vegyület mennyivel nagyobb szelektivitással hat a barna zsír-

szövetekre, mint a szív- és érrendszerre. Azokat a vegyületeket tekintjük szignifikánsan szelektíveknek, amelyeknél az SI érték 1-nél nagyobb. A nem szelektív hatású vegyületek SI értéke 1-nél kisebb; így például az izoprenalin SI értéke 0,06.

(c) módszer:

Patkányokat legalább 2 napon át 23 °C-os környezetben tartottunk, majd éjszakára kikötöttünk. A következő napon az Arundel és munkatársai által ismertetett [J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol. 57 (5), 1591-1593 (1984)] zártkörű oxigénfogyasztásmérő berendezés segítségével meghatároztuk az állatok anyagcsere-sebességének alapértékét. Ezután az állatoknak orális úton körülbelül 1 mg/testtömeg kg dózisban beadtuk a vizsgálandó vegyületet 0,025 tömeg/térfogat %-os Polysorbate 80-nal készített oldat vagy szuszpenzió formájában (0,5 ml/100 g). A hatóanyag beadása után legalább 1 órán át mértük az állatok anyagcsere-sebességét. Ebben a vizsgálatban azokat a vegyületeket tekintettük hatásosaknak, amelyek a csak horodzóanyaggal kezelt kontrollokhöz képest jelentősen növelték az állatok anyagcsere-sebességét (p<0,05, Student-féle t próba szerint).

A fenti vizsgálatokban az (I) általános képletű vegyületek általában a következő dózisokban bizonyultak hatásosaknak toxicitásra utaló tünetek fellépése nélkül:

(a) módszer: ED<sub>50</sub> s.c. vagy p.o. 0,01-10 mg/kg;

(b) módszer: SI≥50;

(c) módszer: 2-9 ml O<sub>2</sub>/perc.kg<sup>0,75</sup> 1 mg/kg hatóanyag orális beadása után.

A 2. példa szerint előállított vegyület framakológiai adatai a fenti vizsgálatokban a következők voltak:

(a) módszer: ED<sub>50</sub> p.o. 0,75 mg/kg;

(b) módszer: SI p.o.≥50;

(c) módszer: 6,57 ml O<sub>2</sub>/perc.kg<sup>0,75</sup> 1 mg/kg hatóanyag orális beadása után.

A tanulmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesebben ismertetjük. Amennyiben a példákban mást nem közlünk,

(i) a kromatografáláshoz adszorbensként 0,343 - 0,596 mm (230-400 mesh) szemcseméretű, Kiesegel Art. 9385 minőségű szilikagél használtunk (gyártja az E. Merck cég, Darmstadt, Német Szövetségi Köztársaság);

(ii) a bepárlást forgó bepárló készülékben, csökkentett nyomáson végeztük;

(iii) a közölt olvadáspont-adatok korrigálatlan értékek.

1. Példa

(R)-4-[2-(2-Hidroxi-2-3-(trifluor-metil)-fenil-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter előállítására 1,6 g (R)-4-[2-(2-hidroxi-2/3-(trifluor-metil)-fenil-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidroklorid, 1,5 ml tömény kénsav és 120 ml metanol elegyét 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 500 ml diklór-metánban oldjuk, és az oldatot kétszer 75 ml vízzel, majd 75 ml vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. Az oldatot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, ezután az oldószert

csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott 0,8 g maradékot 120 ml metil-acetátban oldjuk, és az oldathoz hidrogén-kloriddal telített étert adunk. A kivált szilárd anyagot metanol és metil-acetát elegyéből kristályosítjuk. 0,25 g (R)-4-[2-(2-hidroxi-2-/3-(trifluor-metil)-fenil/-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk; op.: 165-166 °C.  $[\alpha]_D^{25} = -20,7^{\circ}$  (c = 1,0%, metanolban).

Elemzés a  $C_{20}H_{23}ClF_3NO_4$  képlet alapján:  
számított: C: 55,4%, H: 5,3%, N: 3,2%, Cl: 8,2%;  
talált: C: 55,4%, H: 5,4%, N: 3,2%, Cl: 8,2%.

A kiindulási anyagként felhasznált (R)-4-[2-(2-hidroxi-2-/3-(trifluor-metil)-fenil/-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidrokloridot a következőképpen állítjuk elő: 3,2 g 4-(2-/benzil-amino/-etoxi)-fenil-acetamid (a 2 135 678 sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratban ismertetett vegyület), (R)-3-(trifluor-metil)-szirol-oxid (a 40 000 sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett vegyület) és 125 ml etanol elegyét 72 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A kapott (R)-4-[2-(N-benzil-N-/2-hidroxi-2-(3-/trifluor-metil/-fenil)-etil/-amino)-etoxi]-fenil-acetamidot tartalmazó oldatot lehűtjük, és 20 ml jégcetet adunk hozzá. Ezt az oldatot 0,4 g 1 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor jelenlétében 48 órán át 20 bar nyomáson, 60 °C hőmérsékleten hidrogénezzük. Az elegyet lehűtjük, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. Az olajos maradékot 10 ml metanolban oldjuk, és az oldathoz hidrogén-kloriddal telített étert adunk. A kivált szilárd anyagot etanol és metil-acetát elegyéből kristályosítjuk. 0,25 g (R)-4-[2-(2-hidroxi-2-(3-/trifluor-metil/-fenil)-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidrokloridot kapunk; op.: 232-234 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -18,2^{\circ}$  (c=1,0 °C, metanolban).

Elemzés a  $C_{19}H_{22}ClF_3N_2O_3$  képlet alapján:  
számított: C: 54,5%, H: 5,3%, N: 6,7%, Cl: 8,5%;  
talált: C: 54,9%, H: 5,5%, N: 6,9%, Cl: 8,7%.

#### 2. Példa

(R)-4-[2-(2-Hidroxi-2-/3-(trifluor-metil)-fenil/-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav előállítása

1,8 g (R)-4-[2-(2-hidroxi-2-/3-(trifluor-metil)-fenil/-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidroklorid és 20 ml 4 N vizes sósavoldat elegyét 3 órán át forrásban lévő vízfürdőn tartjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, és a szilárd anyagot kiszűrjük, majd vízből kristályosítjuk. 1,0 g (R)-4-[2-(2-hidroxi-2-/3-(trifluor-metil)-fenil/-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-hidrokloridot kapunk; op.: 170-172 °C.

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

Elemzés a  $C_{19}H_{21}ClF_3NO_4$  képlet alapján:  
számított: C: 54,4% H: 5,0%, N: 3,3%, Cl: 8,4%;  
talált: C: 54,8%, H: 5,1%, N: 3,3%, Cl: 8,4%.

#### 3. Példa

4-[2-(2-/3-Klór-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter előállítása

2,6 g 4-[2-(2-/3-klór-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidroklorid, 60 ml metanol és 2,0 ml tömény kénsav elegyét 18 órán át visszafolytatás közben

forraljuk. Az elegyet lehűtjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 50 ml diklór-metánban oldjuk, az oldatot 10 ml vízzel, kétszer 20 ml 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 10 ml vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletből csökkentett nyomáson lepároljuk az oldószert. A kapott 1,9 g viszkozus, olajos anyagot 30 ml metil-acetátban oldjuk, és az oldathoz hidrogén-kloriddal telített étert adunk. A kivált szilárd anyagot metanol és metil-acetát elegyéből kristályosítjuk. 139-141 °C-on olvadó 4-[2-(2-/3-klór-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk.

Elemzés a  $C_{19}H_{23}Cl_2NO_4$  képlet alapján:  
számított: C: 57,0%, H: 5,8%, N: 3,5%, Cl: 17,7%;  
talált: C: 56,8%, H: 5,8%, N: 3,5%, Cl: 17,6%.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-[2-(2-/3-klór-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidrokloridot a következőképpen állítjuk elő:

2,79 g 3-klór-fenil-giloxál-hidrát, 2,31 g 4-(2-amino-etoxi)-fenil-acetamid-hidroklorid, 1,01 g trietil-amin és 100 ml metanol elegyét oldat képződéséig melegítjük. A kapott oldathoz keverés és jeges hűtés közben, kis részletekben, 1 óra alatt 1,5 g nátrium-bórhidridet adunk. Az elegyet még 18 órán át keverjük, ezután az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 200 ml diklór-metánban oldjuk, és az oldatot 50 ml vízzel mossuk. A vizes mosófolyadékot 50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános oldatokat egyesítjük, kétszer 30 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A szilárd maradékot etil-acetátban oldjuk, és az oldathoz hidrogén-kloriddal telített étert adunk. A kivált szilárd anyagot metanol és etil-acetát elegyéből kristályosítjuk. 0,89 g 4-[2-(2-/3-klór-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidrokloridot kapunk; op.: 239-241 °C.

Elemzés a  $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_3$  képlet alapján:  
számított: C: 56%, H: 5,8%, N: 7,3%, Cl: 18,4%;  
talált: C: 56,1%, H: 5,8%, N: 7,4%, Cl: 17,9%.

#### 4. Példa

4-[2-(2-/3-Klór-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav előállítása

0,6 g 4-[2-(2-/3-klór-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidroklorid és 30 ml 2 N vizes sósavoldat elegyét 3 órán át forrásban lévő vízfürdőn melegítjük, majd a forró oldatot szűrjük. Az oldatot lehűtjük, a kivált szilárd anyagot elkülönítjük, és vízből átkristályosítjuk. 0,32 g 4-[2-/3-klór-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-hidrokloridot kapunk; op.: 180-182 °C.

Elemzés a  $C_{18}H_{21}Cl_2NO_4$  képlet alapján:  
számított: C: 56,0%, H: 5,5%, N: 3,6%, Cl: 18,4%;  
talált: C: 55,7%, H: 5,4%, N: 3,6%, Cl: 18,3%.

#### 5. Példa

4-[2-(2-/3-Fluor-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter-hidroklorid előállítása

0,9 g 4-[2-/3-fluor-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-eto-

xi)-fenil-acetamid-hirdorklorid, 30 ml metanol és 0,5 ml tömény kénsav elegyét 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet lehűtjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 50 ml diklór-metánban oldjuk. Az oldatot kétszer 30 ml 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 10 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletből csökkentett nyomáson lepároljuk az oldószert. A kapott 0,6 g szilárd maradékot 10 ml metil-acetátban oldjuk, és az oldathoz hidrogén-kloriddal telített étert adunk. A kivált szilárd anyagot metanol és metil-acetát elegyéből kristályosítjuk. 0,4 g 4-[2-(2-/3-fluor-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk; op.: 159–161 °C.

Elemzés a  $C_{19}H_{23}ClFNO_4$  képlet alapján:  
számított: C: 59,5%, H: 6,0%, N: 3,7%, Cl: 9,2%;  
talált: C: 59,4%, H: 6,0%, N: 3,7%, Cl: 9,0%.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-[2-(2-/3-fluor-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidrokloridot a következőképpen állítjuk elő:

3,0 g 3-fluor-fenil-glioxál-hidrát, 2,7 g 4-(2-amino-etoxi)-fenil-acetamid-hidroklorid, 1,18 g trietil-amin és 200 ml etanol elegyét oldódásig (körülbelül 5 percig) melegítjük. A kapott oldathoz, ami 4-[2-(3-fluor-benzoil-metil-imino)-etoxi]-fenil-acetamidot tartalmaz, keverés és hűtés közben, jégfürdőn, kis részletekben, 1 óra alatt 3,0 g nátrium-bórhidridet adunk. Az elegyet további 18 órán át keverjük. A reakció során a 4-[2-(3-fluor-benzoil-metil-imino)-etoxi]-fenil-acetamid 4-[2-(3-fluor-benzoil-metil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid képződésén keresztül 4-[2-(2-/3-fluor-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamiddá alakul.

A reakcióelegyből az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 200 ml diklór-metánban oldjuk, és az oldatot 200 ml vízzel mossuk. A vizes mosófolyadékot 20 ml diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános oldatokat egyesítjük, kétszer 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A szilárd maradékot etil-acetátban oldjuk, és az oldathoz hidrogén-kloriddal telített étert adunk. A kivált szilárd anyagot metanolból kristályosítjuk. 1,5 g 4-[2-(2-(2-/3-fluor-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi)-fenil-acetamid-hidrokloridot kapunk; op.: 248–250 °C.

Elemzés a  $C_{18}H_{22}ClFN_2O_3$  képlet alapján:  
számított: C: 58,6%, H: 6,0%, N: 7,6%, Cl: 9,6%;  
talált: C: 58,2%, H: 6,1%, N: 7,6%, Cl: 9,4%.

#### 6. Példa

4-[2-(2-/3-Fluor-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav előállítás

1,0 g 4-[2-(2-/3-fluor-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidroklorid és 10 ml 2 N vizes sósavoldat elegyét 2,5 órán át forrásban lévő vízfürdőn melegítjük. Az oldatot forrón szűrjük, a szűrletet lehűtjük, és a kivált szilárd anyagot elkülönítjük. 0,25 g 184–186 °C-on olvadó 4-[2-(2-/3-fluor-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsavat kapunk hidrokloridja formájában.

Elemzés a  $C_{18}H_{21}ClFNO_4$  képlet alapján:  
számított: C: 58,5%, H: 5,7%, N: 3,8%, Cl: 9,6%;  
talált: C: 58,2%, H: 5,7%, N: 3,8%, Cl: 9,2%.

#### 7. Példa

4-[2-(2-/3-Bróm-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter előállítás

1,0 g 4-[2-(2-/3-bróm-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidroklorid, 250 ml metanol és 2,0 ml tömény kénsav elegyét 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 100 ml 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kezeljük, az elegyhez 10 g szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot adunk, és a kapott elegyet 200 ml, majd 50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános extraktumokat egyesítjük, 20 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és a szűrletből csökkentett nyomáson lepároljuk az oldószert. A kapott 1,0 g olajos-szilárd anyagot 15 ml metil-acetátban oldjuk, és az oldathoz hidrogén-kloriddal telített étert adunk. A kivált szilárd anyagot metanol és metil-acetát elegyéből kristályosítjuk. 0,49 g 4-[2-(2-/3-bróm-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk; op.: 156–158 °C.

Elemzés a  $C_{19}H_{23}BrClNO_4$  képlet alapján:  
számított: C: 51,3%, H: 5,2%, N: 3,2%, Cl: 8,0%;  
talált: C: 51,3%, H: 5,2%, N: 3,0%, Cl: 8,2%.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-[2-(2-/3-bróm-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidrokloridot a következőképpen állítjuk elő:

4,46 g 3-bróm-fenil-glioxál-hidrát, 2,5 g 4-(2-amino-etoxi)-fenil-acetamid és 220 ml etanol elegyét oldódásig (körülbelül 10 percig) melegítjük. A kapott oldathoz keverés és jeges hűtés közben kis részletekben, 1 óra alatt 3,9 g nátrium-bórhidridet adunk. Az elegyet még 20 órán át keverjük, ezután az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 200 ml diklór-metánnal és 200 ml vízzel összerázzuk, és a kivált 4,65 g szilárd, fehér anyagot kiszűrjük. Ezt a szilárd anyagot 50 ml metanol és 450 ml diklór-metán elegyében oldjuk, és az oldathoz hidrogén-kloriddal telített étert adunk. A kivált szilárd anyagot metanolból kristályosítjuk. 2,72 g 4-[2-(2-/3-bróm-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidrokloridot kapunk; op.: 232–235 °C.

Elemzés a  $C_{18}H_{22}BrClN_2O_3$  képlet alapján:  
számított: C: 50,3%, H: 5,2%, N: 6,5%, Cl: 8,25%;  
talált: C: 50,1%, H: 5,0%, N: 6,5%, Cl: 8,5%.

#### 8. Példa

4-[2-(2-/3-Bróm-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav előállítás

1,4 g 4-[2-(2-/3-bróm-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-acetamid-hidroklorid és 12,5 ml 37 tömeg%-os vizes sósavoldatot tartalmazó 25 ml víz elegyét 5 órán át forrásban lévő vízfürdőn melegítjük. Az elegyhez további 50 ml vizet adunk, az oldatot forrón szűrjük, és a szűrletet lehűlni hagyjuk. A kivált szilárd anyagot vízből kristályosítjuk. 0,4 g 4-[2-(2-/3-bróm-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav-hidrokloridot kapunk; op.: 179–182 °C.

Elemzés a  $C_{18}H_{21}BrClNO_4$  képlet alapján:  
számított: C: 50,2%, H: 4,9%, N: 3,25%, Cl: 8,2%;  
talált: C: 50,4%, H: 5,0%, N: 3,2%, Cl: 8,1%.



## 9. Példa

4-[2-(2-/3,5-Difluor-fenil/-2-hidroxi-etil-aminol-  
etoxi)]-fenil-ecetsav előállítás

Ezt a vegyületet a 6. példában leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő 4-[2-(2-/3,5-difluor-fenil/-2-hidroxi-etil-ami-  
no)-etoxi]-fenil-acetamidból kiindulva. A terméket hid-  
rokloridja formájában különítjük el; op.: 197–198 °C.

Elemzés a  $C_{18}H_{20}ClF_2NO_4$  képlet alapján:

számított: C: 55,7%, H: 5,2%, N: 3,6%, Cl: 9,1%;  
talált: C: 55,7%, H: 5,3%, N: 4,0%, Cl: 8,7%.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:  
2,55 g 3,5-difluor-fenil-glioxál-hidrát 30 ml metanollal  
készített oldatához keverés közben 1,94 g 4-(2-amino-  
etoxi)-fenil-acetamid 30 ml metanollal készített szusz-  
penzióját adjuk. Az elegyet átlátszó oldat képződéséig  
forrásban lévő vízfürdőn melegítjük, majd 30 ml meta-  
nollal hígítjuk, és 0 °C-ra hűtjük. Az oldathoz 15 perc  
alatt, 0–5 °C-on három, egyenként 0,4 g tömegű nátri-  
um-bórhidrid tablettát (Aldrich gyártmány; 31,5 mmól)  
adunk. Az elegyet éjszakán át keverjük, és eközben  
szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni.

A metanolt csökkentett nyomáson lepároljuk, és a  
fehér, szilárd maradékot 20 ml víz és 30 ml diklór-me-  
tán elegyével összerázzuk. A kapott szuszpenziót szűr-  
jük, és a szilárd szűrőleplenyt addig mossuk vízzel,  
amíg a mosófolyadék lúgmentessé nem válik. 2,75 g  
4-[2-/2-/3,5-difluor-fenil/-2-hidroxi-etil-aminol-  
etoxi)]-fenil-acetamidot kapunk; op.: 132–133 °C.

## 10. Példa

4-[2-(2-Hidroxi-2-(3-metil-fenil)-etil-amino)-eto-  
xi]-fenil-ecetsav előállítás

Ezt a vegyületet a 6. példában leírtakhoz hasonlóan  
állítjuk elő 4-[2-(2-hidroxi-2-/3-metil-fenil)-etil-ami-  
no)-etoxi]-fenil-acetamidból kiindulva. A terméket hid-  
rokloridja formájában különítjük el; op.: 177–178 °C.

Elemzés a  $C_{19}H_{24}NO_4Cl$  képlet alapján:

számított: C: 62,4%, H: 6,6%, N: 3,8%, Cl: 9,7%;  
talált: C: 62,1%, H: 6,7%, N: 4,0%, Cl: 9,8%.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-[2-(2-hidroxi-  
2-/3-metil-fenil)-etil-aminol-  
etoxi)]-fenil-acetamidot  
(op.: 146–147 °C) a 9. példa második bekezdésében  
leírtak szerint állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy  
3-metil-fenil-glioxál-hidrátból indulunk ki.

## 11. Példa

## Gyógyászati készítmények előállítás

Melegvérűek kezelése céljából orálisan adagolható  
gyógyászati készítményekként például olyan tablettá-  
kat állíthatunk elő, amelyek hatóanyagokként az előző  
példákban ismertetett (I) általános képletű vegyülete-  
ket vagy azok gyógyszerilag alkalmazható sóit tartal-  
mazzák. A tablettákat nedves granulálással és a granu-  
látum préselésével vagy közvetlen préseléssel állíthat-  
juk elő; a préselendő anyaghoz őrlött laktózt és ismert  
szétesést elősegítő anyagot és/vagy sikosítószert kever-  
hetünk. Ha kis (például 0,5–10 mg) hatóanyagtartalmú  
tablettákat kívánunk előállítani, a tablettákat célszerű-  
en közvetlen préseléssel állítjuk elő úgy, hogy a ható-  
anyagot 1:10 tömegarányban laktózzal és/vagy 0,5 tö-

meg% sikosítószert (például magnézium-sztearátot) és  
5 tömeg% szétesést elősegítő anyagot (például térhálósz  
nátrium-karboxi-metil-cellulózt vagy nátrium-kemé-  
nyítő-glikolátot) tartalmazó mikrokristályos cellu-  
lózsal keverjük össze, és a keveréket préseljük. A ned-  
ves granulálással és a granulátum préselésével előállít-  
ható tabletták összetétele például a következő lehet:

5	hatóanyag	50–100 mg
	laktóz	230 mg
10	kukoricakeményítő	80 mg
	zselatin	2,2 mg
	magnézium-sztearát	4 mg
	krószkarmellóz-nátrium	7 mg

## 12. Példa

(R)-4-[2-(3-Klór-fenil/-2-hidroxi-etil-amino)-eto-  
xi]-fenil-ecetsav előállítás

4 g (R)-4-[2-/3-klór-fenil/-2-hidroxi-etil-aminol-  
etoxi]-fenil-acetamid, 24 ml 2 N vizes sósavoldat és 40  
ml víz elegyét 3 órán át forrásban lévő vízfürdőn mele-  
gítjük. 15 perc eltelével a szuszpenzióhoz 20 ml vizet  
adunk; a szuszpenzióból fokozatosan oldat képződik.  
Az oldatot összesen 135 percig keverjük, majd lehűt-  
jük. A képződött kristályos anyagot elkülönítjük. 3,2 g  
25 (R)-4-[2-/3-klór-fenil/-2-hidroxi-etil-aminol-  
etoxi)]-fe-  
nil-ecetsav-hidrokloridot kapunk; op.: 191 °C.

Elemzés a  $C_{18}H_{21}Cl_2NO_4$  képlet alapján:

számított: C: 56,0%, H: 5,5%, N: 3,6%, Cl: 18,4%;  
talált: C: 56,0%, H: 5,9%, N: 3,5%, Cl: 18,4%.

30  $[\alpha]_D^{20} = -24,6^0$  (c=1,0 metanolban) (egy második, a fenti-  
ekhez hasonlóan végzett reakcióban kapott terméken  
meghatározva).

A kiindulási anyagként felhasznált (R)-4-[2-(2-/3-  
klór-fenil/-2-hidroxi-etil-aminol-  
etoxi)]-fenil-acetami-  
dot a következőképpen állítjuk elő:

17,72 g (R)-3-klór-sztirol-oxid, 22,24 g 4-(2-amino-  
etoxi)-fenil-acetamid és 400 ml etanol elegyét argon  
atmoszférában 72 órán át keverés és visszafolytatás  
közben forraljuk. A kapott oldatot lehűtjük, és csök-  
kentett nyomáson bepároljuk. A maradékot ultrahang-  
besugárzás közben 150 ml diklór-metánban szuszpen-  
dáljuk. A képződött finom szuszpenziót szűrjük, és a  
szűrletet 500 g 9385 típuszámú szilikagélen kroma-  
tografáljuk. Eluálószerként 5 térfogat % metanolt tar-  
talmazó diklór-metánt használunk. A megfelelő eluá-  
tum-frakciókat egyesítjük és bepároljuk. 13,6 g (R)-4-  
45 [2-(2-/3-klór-fenil/-2-hidroxi-etil-aminol-  
etoxi)]-fenil-  
acetamidot kapunk. Op.: 146 °C (egy második, a fenti-  
ekhez hasonlóan végzett reakcióban kapott terméken  
meghatározva).

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

55 1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a  
képletben  
R<sup>1</sup> klóratomot, fluoratomot, brómatomot, trifluor-me-  
til-csoportot vagy metilcsoportot jelent, és  
R<sup>2</sup> hidrogénatomot vagy fluoratomot jelent–,  
60 az (I) általános képletű vegyületek karboxilcsopor-

ton képezett in vivo hidrolizálható észterei és karboxilcsoporton képzett in vivo hidrolizálható amidjai, továbbá ezek gyógyászatilag alkalmazható sóinak előállítására optikailag aktív izomerek vagy ezek elegyei formájában, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (III) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi kör szerinti – vagy annak az epoxidgyűrű felnyitásával kialakított (IV) általános képletű származékát – a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi kör szerinti és L kilépő csoportot jelent – egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben -COR<sup>6</sup> karboxilcsoportot vagy annak in vivo hidrolizálható észterét vagy amidját jelenti –; vagy

b) (I) általános képletű karbonsav előállítására egy (VII) általános képletű vegyület – a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi kör szerinti és  $R^7$  karboxil-védőcsoportot jelent –  $R^7$  védőcsoportját lehasítjuk; vagy

c) egy (XI) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi kör szerinti és -COR<sup>6</sup> karboxilcsoportot vagy annak in vivo hidrolizálható észterét vagy amidját jelenti – redukálunk; vagy

d) egy (XII) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi kör szerinti és -COR<sup>6</sup> karboxilcsoportot vagy annak in vivo hidrolizálható észterét vagy amidját jelenti – redukálunk;

mimellett a (III)–(XII) általános képletű vegyületek bármelyikét adott esetben az érzékeny csoportokon védőcsoportot hordozó formában használjuk, majd

(i) szükség esetén az esetlegesen jelenlévő védőcsoport(oka)t lehasítjuk,

(ii) kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet karboxilcsoportot képzett in vivo hidrolizálható észterévé vagy karboxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható amidjává alakítunk, vagy egy kapott (I) általános képletű vegyület karboxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható észtrét vagy karboxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható amidját egy másik, a jelen pontban meghatározott észterre vagy amiddá alakítjuk, és/vagy

(iii) kívánt esetben egy kapott terméket gyógyászatilag alkalmazható sójává alakítunk, és/vagy

(iv) kívánt esetben, optikailag aktív vegyület előállítására a megfelelő optikailag aktív kiindulási vegyületet használjuk, vagy a kapott racém terméket rezolváljuk.

2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket – a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése az 1. igénypontban megadott –, azok karboxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható észtereit, azok karboxilcsoporton képezett in vivo hidrolizálható amidjait, vagy az említett vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sóit szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával, ismert gyógyszer technológiai műveletekkel gyógyászati készítményekké alakítjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy  $\beta_3$ -adrenooreceptorok által közvetített rendellenes állapotok vagy betegségek kezelésére alkalmas gyógyászati készítményeket állítunk elő.

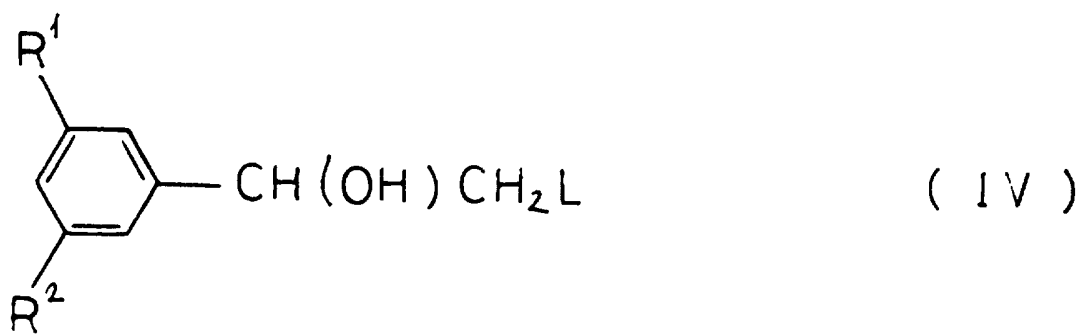
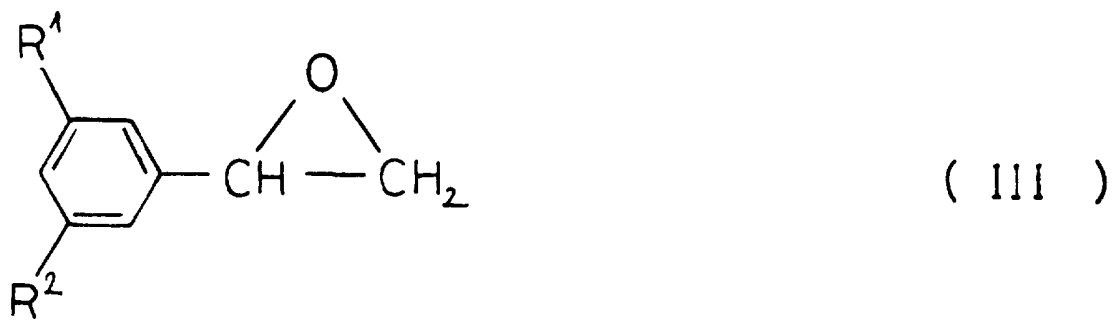
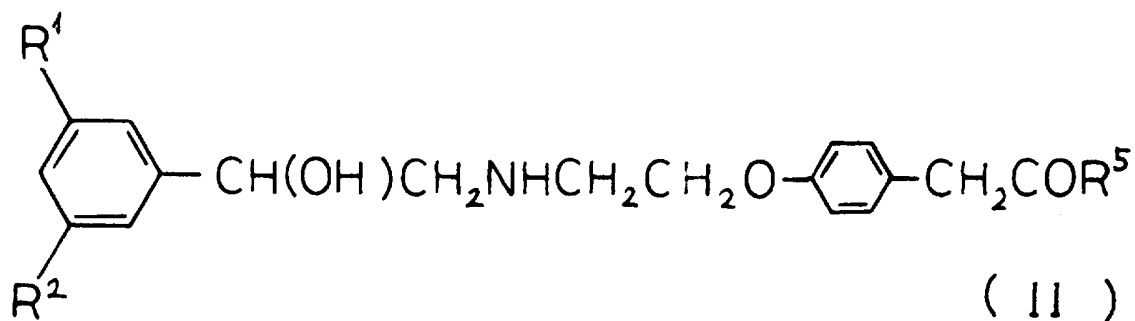
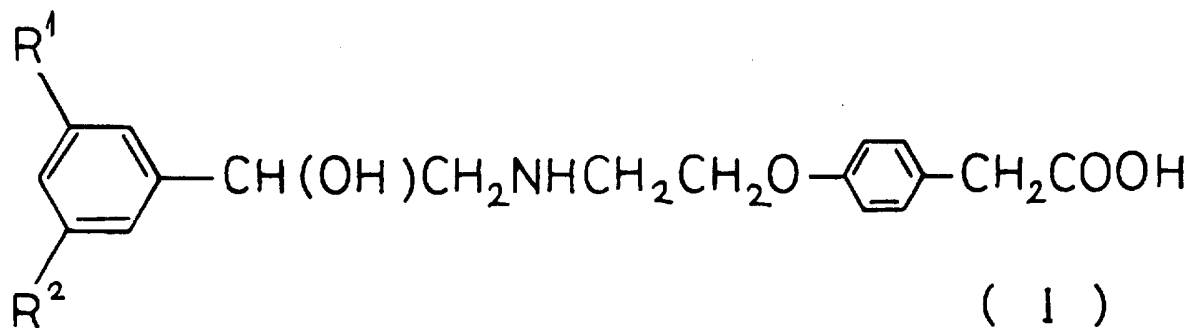
4. A 2. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a hőtermelés serkentésére és/vagy a glükóz-tolerancia javítására alkalmas gyógyászati készítményeket állítunk elő.

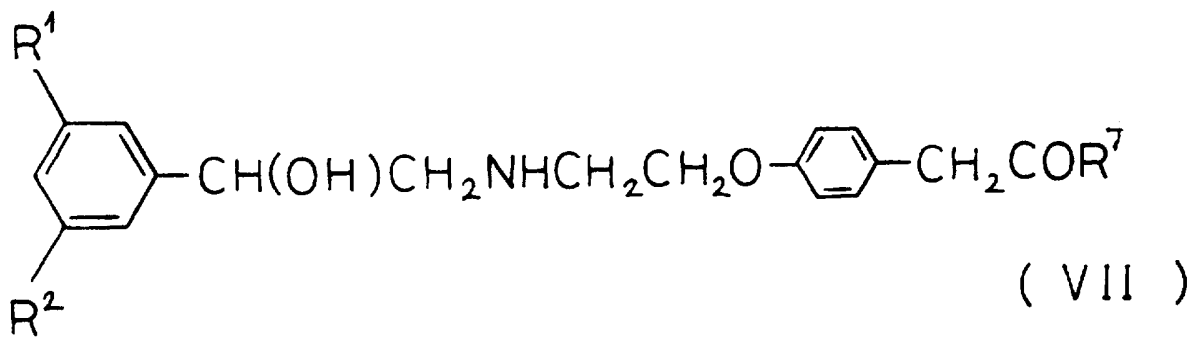
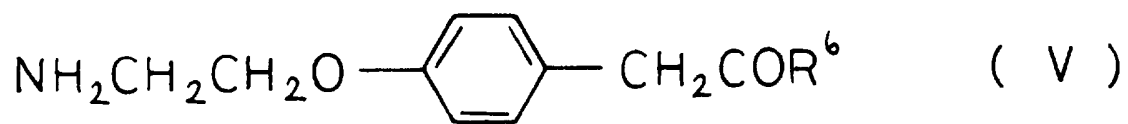
5. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy elhízás, felnőttkori diabetes, nem inzulin-függő diabetes mellitus, magas vérnyomás és/vagy hiperlipidémia kezelésére alkalmas gyógyászati készítményeket állítunk elő.

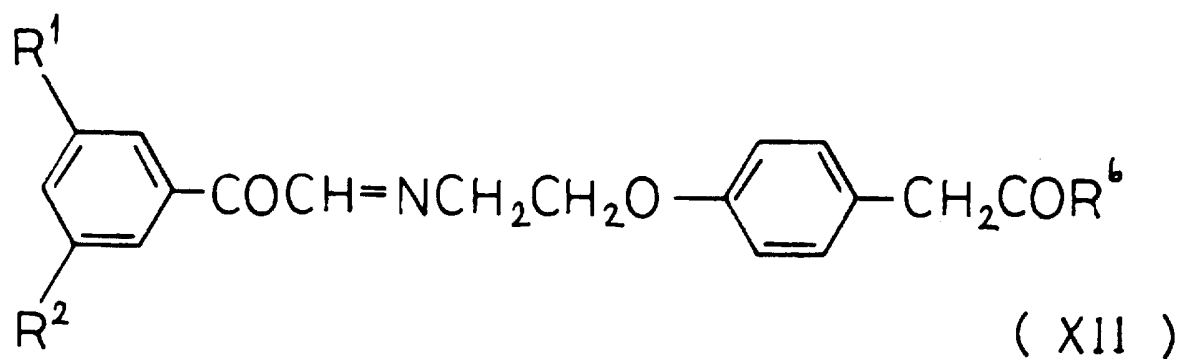
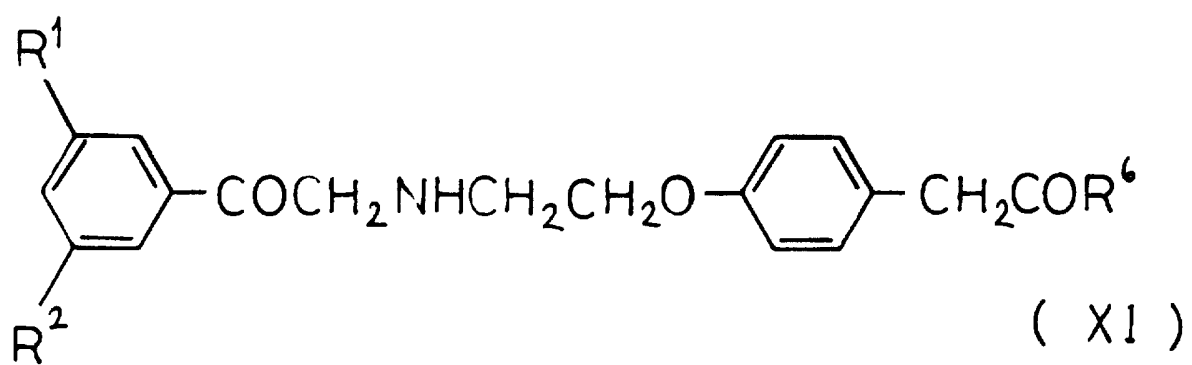
6. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hipertrigliceridémia, hiperkoleszterolémia, érelmeszesedés megbetegedések és alacsony nagy sűrűségű lipoprotein-szinttel járó állapotok kezelésére alkalmas gyógyászati készítményeket állítunk elő.

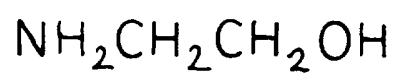
7. A 2–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként (R)-4-[2-(2-/3-klór-fenil-/2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsavat használunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás (R)-4-[2-(2-/3-klór-fenil-/2-hidroxi-etil-amino)-etoxi]-fenil-ecetsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat és reagenseket használjuk.

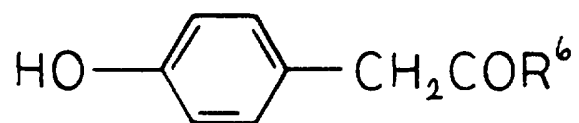




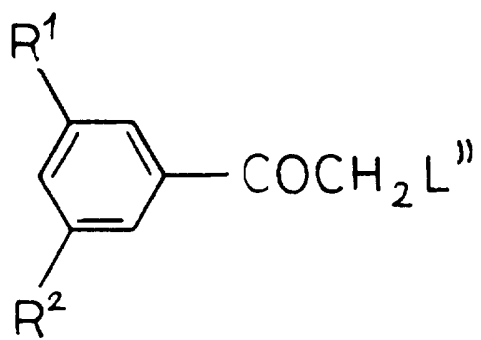




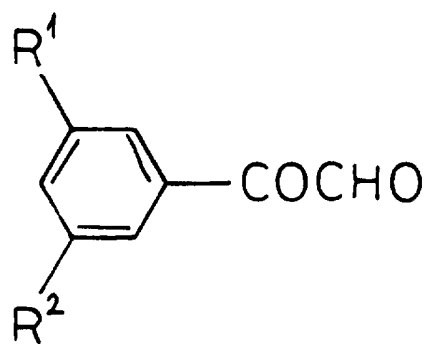
( XIV )



( XV )



( XVIII )



( XIX )

HU 211 732 B  
Int. Cl.<sup>6</sup>: C 07 C 217/48

