



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208662

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 91/06

- (22) Přihlášeno 02 07 79
(21) (PV 4631-79)
- (32) (31)(33) Právo přednosti od 03 07 78
(921670) Spojené státy americké
- (40) Zveřejněno 31 12 80
- (45) Vydáno 15 03 84

(72) Autor vynálezu

MILLS JACK, SCHMIEGEL KLAUS KURT, SHAW WALTER NORMAN, INDIANAPOLIS,
INDIANA (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS INDIANA (Sp. st. a.)

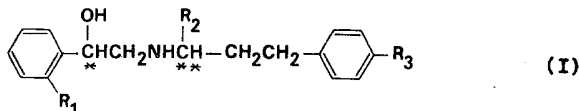
(54) Způsob výroby nových R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-alkyl-3-(4-substituovaný fenyl)propylaminů

Vynález se týká způsobu výroby nových fenethanolaminů, použitelných pro omezení hmotnosti savců.

V posledních letech jsou beta-fenylethylaminové deriváty, zvláště katecholaminy, důkladně zkoumány. Podrobně byly studovány zejména přírodně se vyskytující katecholaminy, a z nich zejména epinefrin. Epinefrin je velmi účinná sympatomimetická látka, která také silně povzbuzuje srdeční činnost. Použití epinefrinu je však omezené vzhledem k velkému množství nežádoucích vedlejších účinků, k nimž v průběhu jeho podávání dochází. Jde například o pocity strachu, úzkosti, třes, bolest hlavy, zvýšený krevní tlak, zvracení, bušení srdce a pocit nedostatku vzduchu, mimoto má tato látka velmi krátký účinek.

Použití látek, které způsobují více než jeden biologický účinek, je vždy potenciálně nebezpečné. Například v případě, že beta-receptory sprostředkovávají rozšíření průdušek a současně zvýšení srdeční činnosti, látka, která působí na tyto receptory, způsobí vždy nejen rozšíření průdušek, avšak i zvýšení srdeční činnosti.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby nových R,S,N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-alkyl-3-(4-substituovaný fenyl)propylaminů obecného vzorce I,



kde znamená

R₁ atom vodíku nebo atom fluoru,

- R_2 methyl nebo ethyl,
 R_3 hydroxyskupinu, alkanoyloxyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, aminokarbonylovou skupinu, methylaminokarbonylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu o 1 až 2 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 C znamená asymetrický atom uhlíku s absolutní stereochemickou konfigurací R a
 S
 C asymetrický atom uhlíku s absolutní stereochemickou konfigurací S,
 S

jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin.

Výhodnou skupinou sloučenin podle vynálezu jsou ty látky svrchu uvedeného vzorce, v nichž R_2 znamená methylovou skupinu.

Další výhodnou skupinou sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny svrchu uvedeného obecného vzorce, v nichž znamená R_1 atom vodíku, R_2 methyl a R_3 hydroxyskupinu, methoxykarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu nebo methylaminokarbonylovou skupinu.

Nejvýhodnějšími sloučeninami obecného vzorce I jsou ty látky, v nichž R_1 znamená atom vodíku, R_2 methyl a R_3 hydroxyskupinu nebo aminokarbonylovou skupinu, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelné soli těchto sloučenin.

Sloučeniny získávané způsobem podle vynálezu je možno nazývat fenethanolaminy, systematicky je možno je pojmenovat jako N-substituované-3-fenylpropylaminy. Stereochemickou konfigurací sloučenin svrchu uvedeného obecného vzorce je možno označit jako R a S. Podrobný popis tohoto systému je uveden v publikaci Cahn a další, *Experientia*, sv. XII, strany 81 až 124 (1956). Stereochemická konfigurace uhlíkového atomu označeného C_2 je R a uvádí se na začátku chemického názvu vyráběných sloučenin. Asymetrický atom uhlíku, označený C_{1N} , má absolutní stereochemickou konfiguraci S. Tato skutečnost je rovněž vyznačena na začátku chemického názvu sloučenin podle vynálezu, jak je možno jako příklad uvést pro sloučeniny svrchu uvedeného vzorce, v nichž znamená R_1 atom vodíku, R_2 methyl a R_3 aminokarbonyl: R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylamin.

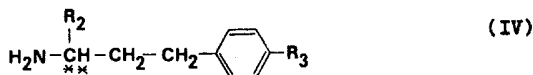
Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu je možno získat celou řadou způsobů, které jsou zásadně známy. Výhodným způsobem výroby těchto látek je reakce opticky aktivního styrenoxidu s rovněž opticky aktivním 1-alkyl-3-fenylpropylaminem.

Způsobem podle vynálezu je tedy možno připravit sloučeniny obecného vzorce I tak, že se uvede v reakci styrenoxid obecného vzorce II,



kde
 R_1 má svrchu uvedený význam,

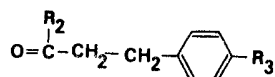
s derivátem propylaminu obecného vzorce IV,



kde
 R_2 a R_3 mají svrchu uvedený význam,

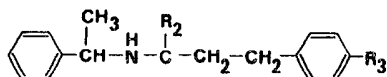
a v případě potřeby se rozdělí výsledný produkt obecného vzorce I, který je směsí R,S- a S,S-enantiomeru, čímž se získá R,S-enantiomer.

Opticky aktivní aminy obecného vzorce I jsou rovněž novými sloučeninami a tyto sloučeniny je možno získat z odpovídajících ketonů obecného vzorce



kde

R_2 a R_3 mají svrchu uvedený význam, reakcí s (-)-alfa-methylbenzylaminem za přítomnosti kyseliny p-toluensulfonové za vzniku odpovídajícího S-N-(alfa-methylbenzyl)-1-(R_2)-3-(4-(R_3)fenyl)propylaminu. Redukcí tohoto aminu působením Raneyova niklu se získá sloučenina obecného vzorce



kde

R_2 a R_3 mají svrchu uvedený význam.

Svrchu uvedený amin se převede na sůl například působením kyseliny chlorovodíkové a tato sůl se čistí opakovanou krystalizací z vhodného organického rozpouštědla. Opticky aktivní S,S-N-(alfa-methylbenzyl)-1-(R_2)-3-(4-(R_3)fenyl)propylaminová sůl získaná tímto způsobem se pak popřípadě hydrogenuje za použití palladia na aktivním uhlí k odstranění alfa-methylbenzylové skupiny a k uvolnění aminu obecného vzorce IV ve formě soli.

Postupuje se například tak, že se opticky aktivní styrenoxid, například R-orthofluorstyrenoxid, uvede v reakci s přibližně ekvimolárním množstvím opticky aktivního fenylpropylaminu, například S-1-methyl-3-(4-methylaminokarbonylfenyl)propylaminu za vzniku odpovídajícího opticky aktivního fenethanolaminu podle vynálezu, například R,S-N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-methylaminokarbonylfenyl)propylaminu. Kondenzace tohoto typu je možno provádět v nereaktivním polárním organickém rozpouštědle, například ethanolu, dioxanu, toluenu nebo dimethylformamidu, obvykle při teplotě 20 až 120 °C, s výhodou 50 až 110 °C. Za těchto podmínek je kondenzace obvykle dovršena po 6 až 10 hodinách a výsledný fenethanolamin je možno izolovat jednoduchým odstraněním reakčního rozpouštědla, například odpařením za sníženého tlaku. Další čištění takto získaného výsledného produktu je možno provádět standardními způsoby, například chromatografií, krystalizací, a tvorbou soli.

Sloučeniny podle vynálezu jsou v zásadě aminy a jako takové mají zásaditou povahu. Z toho také vyplývá, že tyto látky je možno snadno převádět na adiční soli s kyselinami reakcí s organickou nebo anorganickou kyselinou.

Dalším předmětem vynálezu je způsob výroby z farmaceutického hlediska přijatelných soli N-fenylpropylfenethanolaminů svrchu uvedeného obecného vzorce. Kyseliny užité k tvorbě soli mohou být anorganické i organické. Soli se připravují reakcí aminu s kyselinami, například kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, dusičnou, chloristou, mravenčí, octovou, máselnou, citrónovou, maleinovou, jantarovou, oxalovou, fumarovou, mléčnou, methansulfonovou, p-toluensulfonovou a podobně.

Z farmaceutického hlediska přijatelné adiční soli podle vynálezu, vznikající reakcí aminu s kyselinou, jsou vysoce krystalické pevné látky a je tedy možno je snadno čistit překrystalováním z běžných rozpouštědel, například z methanolu, ethanolu, ethylacetátu a podobně. Mimoto se tyto soli snadno zpracovávají na farmaceutické přípravky, zejména pro perorální podání. Tyto přípravky se pak užívají k léčbě obezity. V případě potřeby je možno uvedené adiční soli s kyselinami snadno převést na volné aminy reakcí s vhodnou zásadou, například hydroxidem sodným nebo draselným, uhličitánem sodným, triethylaminem, hydrógenuhlíčitánem sodným a podobně.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou zvláště sloučeniny, které budou dále uvedeny jako příklad. Jde o výběr nejvýhodnějších látek podle vynálezu.

R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylamin,
 R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylamin,
 R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-ethyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylamin,
 R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-ethyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylamin,
 R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methylaminokarbonylfenyl)propylamin,
 R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-acetoxifenyl)propylamin,
 R,S-N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-ethoxykarbonylfenyl)propylamin,
 R,S-N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-1-ethyl-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylamin,
 R,N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-3-(4-methylaminokarbonylfenyl)propylamin,
 R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-isobutyroxyfenyl)propylamin,
 R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-ethyl-3-(4-methylaminokarbonylfenyl)propylamin,
 R,N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-3-(4-ethoxykarbonylfenyl)propylamin,
 R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-ethoxykarbonylfenyl)propylamin,
 R,N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylamin,
 R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminiumchlorid,
 R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methylaminokarbonylfenyl)propylaminiumbromid,
 R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminiumacetát,
 R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminiumbutyrát,
 R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylaminiumsukcinát.

Obezita je velmi závažné onemocnění, jemuž se nyní věnuje velká pozornost, zvláště proto, že není známa skutečně účinná léčba. Podrobné projednání této choroby spolu s dalšími chorobami způsobenými poruchami výživy je uvedeno v publikaci Albrink, Textbook of Medicine, 12. vydání, 1969, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pa., str. 1 164 až 1 174 a Salans, Current Therapy, 1967, W. B. Saunders Company, str. 455 až 460. Sloučeniny podle vynálezu jsou zvláště cenné vzhledem ke své schopnosti způsobit pokles hmotnosti v případě, že se aplikují dospělým obezním zvířatům. Toto snížení je spojeno se snížením denního příjmu potravy. V případě, že se sloučeniny podle vynálezu podávají nedospělým obezním živočichům, je denní přírůstek podstatně snížen ve srovnání s mladými obezními živočichy, kterým není podávána sloučenina podle vynálezu.

Účinek sloučenin podle vynálezu na obezitu bylo možno prokázat na celé řadě biologických pokusů, při nichž bylo užito myši, krysy a psa. Jeden z hlavních účinků sloučenin podle vynálezu na biologické systémy je mobilizace alifatických kyselin ze zásobní tukové tkáně. V pokuse, jímž měla být prokázána tato mobilizace, byla podávána sloučenina podle vynálezu 8 krysám kmene Charles River o hmotnosti 180 až 200 g. Krysy byly krmeny běžným způsobem. Těsně před podáváním účinné látky byl odebrán vzorek krve každého zvířete a tento vzorek byl považován za kontrolní. Pak byla podávána každému ze zvířat sloučenina podle vynálezu podkožně v dávce 10 mg/kg. Krevní vzorky pak byly odebírány v intervalech 30, 60, 90 a 120 minut po podání účinné látky a v každém z těchto vzorků byla stanovena hladina volných alifatických kyselin. V tabulce I jsou uvedeny výsledky tohoto pokusu, při němž bylo užito dvou sloučenin podle vynálezu. Výsledky prokazují vysoký vzestup volných alifatických kyselin v krevním séru po podání sloučenin podle vynálezu.

T a b u l k a I

	Vzestup volných alifatických kyselin v séru v %
R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxy)-1-methyl- -3-(4-hydroxyfenyl)propylamin	425
R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-me- thyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylamin	350

Při pokusu, v němž měl být prokázán pokles hmotnosti způsobený sloučeninami podle vynálezu, bylo užito geneticky obezních myši. Všechna zvířata byla ve stáří 6,5 měsíce na začátku pokusu. Zvířatům bylo podáváno krmivo Purina Laboratory Chow a dostatečné množství vody. Pět z těchto zvířat bylo podáváno podkožně dvakrát denně 10 mg/kg R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminu, pět zvířatům bylo podáváno placebo. Počáteční hmotnost každého zvířete byla stanovena první den pokusu před prvním podáním účinné látky. Výsledky jsou uvedeny v tabulce II. Je uvedena průměrná hmotnost v g pro kontrolní skupinu i pro pokusnou skupinu. Tato hmotnost je uvedena ve sloupci I pod každým z uvedených dní. Ve sloupci II je uvedena průměrná spotřeba krmiva v gramech pro kontrolní skupinu i pro pokusnou skupinu. Z výsledků uvedených v tabulce II je zřejmé, že podáváním sloučenin podle vynálezu je možno zesílit snížení hmotnosti u dospělých obezních zvířat bez poklesu spotřeby krmiva.

T a b u l k a II

	Den I		Den 10		Den 20		Den 30		Den 40		Den 50	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Kontrolní skupina (placebo)	50	3,2	50	4,8	51	5,1	50	5,0	50	4,0	51	4,0
pokusná skupina (účinná látka)	48	3,0	43	4,8	40	5,0	37	5,0	36,5	4,4	37	4,5

Pokusy byly prováděny při použití geneticky obezních krys (Zucker). Sloučeniny podle vynálezu způsobovaly velké snížení hmotnosti bez poklesu spotřeby krmiva při podávání dospělým krysám ve stáří 6 měsíců nebo starším. V případě podání nedospělým obezním krysám ve věku 2 až 5 měsíců sloučeniny podle vynálezu bránily přílišným přírůstkům oproti krysám, kterým sloučenina nebyla podávána. V tabulce III jsou uvedeny výsledky získané při podání R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminu v dávce 10 mg/kg dvakrát denně pokusným zvířatům. Zvířatům bylo podáváno krmivo i voda bez omezení. Spotřeba krmiva u ošetřených zvířat se podstatně nelišila od spotřeby u zvířat kontrolních. Každý hmotnostní údaj uvedený v tabulce je průměrem údajů pěti zvířat v každém případě.

T a b u l k a III

	Den 1	Den 20	Den 40	Den 60	Den 80
	tělesná hmotnost v gramech				
Nedospělé kontrolní krysy	490	500	525	550	570
Nedospělé ošetřené krysy	475	480	482	478	485
Dospělé kontrolní krysy	629	631	630	625	629
Dospělé ošetřené krysy	632	625	595	575	560

Je možno prokázat, že sloučeniny podle vynálezu mohou snížit hmotnost u obezních psů. Psi kmene Pin Oak ve stáří 4 až 9 let o hmotnosti 15,4 až 29,0 kg byly krměny po libosti krmivem Eucanuba s obsahem 16 % tuku 6 měsíců před počátkem pokusu, čímž byla zkatyzována jejich obezita. Část zvířat pak dostávala R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminiumchlorid v podkožní dávce 3,2 mg/kg dvakrát denně. Vliv sloučeniny na hmotnost byl stanoven vážením a uváděn v kg. Nebylo možno pozorovat pokles spotřeby krmiva. Výsledky pokusu trvají 5 týdnů a jsou uvedeny v tabulce IV.

T a b u l k a IV

	Hmotnost v kg Den 1	Hmotnost v kg Den 35	Pokles hmotnosti v kg	% poklesu hmotnosti
Pes 1	17,2	15,8	1,4	8
Pes 2	29,2	25,5	3,7	12,5
Pes 3	18,7	16,5	2,2	12
Pes 4	16,2	15,0	1,2	7,5

V podobném pokusu při použití téhož typu psů, kterým bylo podáváno dostatečné množství běžného krmiva pro psy, byl podáván R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylaminiumchlorid perorálně v dávce 15 mg/kg dvakrát denně po dobu 27 dní. Vliv sloučeniny byl stanoven vážením a měřením obvodu. Dva psi byli kontrolní a těmto psům bylo podáváno pouze krmivo a voda, avšak nikoliv sloučenina podle vynálezu. Jak je z tabulky zřejmé, kontrolní psi nezměnili svou hmotnost ani svůj obvod. Naproti tomu psi, jímž byla podávána sloučenina podle vynálezu, ztratili 1,8 až 2,9 kg v průběhu 27 dnů a jejich obvod se zmenšil v této době o 5 cm.

T a b u l k a V

	Den 1		Den 7		Den 14		Den 21		Den 27	
	hmotnost kg	obvod cm	hmotnost kg	obvod cm	hmotnost kg	obvod cm	hmotnost kg	obvod cm	hmotnost kg	obvod cm
kontrolní zvířata	16,7	60	16,2	61	16,9	61	16,2	62,5	16,4	62,5
kontrolní zvířata	16,3	62,5	16,4	62,5	16,5	60	16,5	60	16,5	62,5
Pokusná zvířata	20,4	69	20,5	67,5	19,5	67,5	18,1	67,5	17,5	64
Pokusná zvířata	17,7	65	16,9	65	16,7	64	15,9	65	15,9	62,5
Pokusná zvířata	20,7	65	20,0	65	19,7	64	19,8	62,5	18,6	62,5

Jak již bylo uvedeno, zakládá se fyziologický účinek sloučenin podle vynálezu na jejich účinnosti proti obezitě při současném jen velmi nepatrném ovlivnění srdeční a cévní činnosti. Tato specifická účinnost se dosahuje volbou správné stereochemické konfigurace na obou asymetrických uhlíkových atomech sloučeniny obecného vzorce I.

Fyziologická účinnost R,S-isomerů podle vynálezu byla ve srovnání s účinností odpovídajících R,R-isomerů, které jsou účinnými inotropními látkami, sledována u psů. Sloučeniny byly podávány nitrožilně psům s implantovaným elektronickým zařízením pro měření podílu tlaku v levé komoře, protože tento tlak je podstatou síly srdečního stahu. Byla podávána dávka dostatečná pro 20% vzestup síly stahu. Dávka nutná k dosažení tohoto vzestupu je uvedena v následující tabulce VI jako ED₂₅ v mg/kg. Z výsledků je zřejmé, že postačí malé množství inotropně účinného R,R-isomeru k dosažení 25% vzestupu síly stahu, kdežto množství odpovídajícího R,S-isomeru k dosažení téhož účinku je podstatně vyšší.

T a b u l k a VI

Sloučenina	Množství nutné k dosažení ED ₂₅ v µg/kg
R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)- -1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)- propylamin	100,0
R,R-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)- -1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)- propylamin	2,5
R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)- -1-methyl-3-(4-aminokarbonyl- fenyl)propylamin	100,0
R,R-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)- -1-methyl-3-(4-aminokarbonylfe- nyl)propylamin	3,0

Protože sloučeniny podle vynálezu mají výjimečně nízkou inotropní účinnost, je možno je podávat zvířatům v dostatečně velké dávce k uvolnění volných alifatických kyselin ze zásobní tukové tkáně bez podstatného zvýšení síly srdečního stahu. Z tohoto důvodu jsou sloučeniny podle vynálezu zvláště cenné při léčbě obezity. Jde o schopnost těchto sloučenin snížit hmotnost dospělých zvířat nebo bránit zvýšení hmotnosti v případě, že se sloučenina podává zvířatům nedospělým. Pojem dospělosti a nedospělosti je v tomto případě míněn tak, jak se obecně užívá. Rovněž pojem obezity má běžně užívaný význam.

Sloučeninami podle vynálezu je tedy možno řídit hmotnost obezních živočichů. Dávka sloučenin podle vynálezu nutná k dosažení tohoto cíle se bude měnit v závislosti na jednotlivých sloučeninách a na závažnosti případu, běžná dávka sloučenin podle vynálezu se pohybuje v rozmezí 1,0 až 25 mg/kg. Sloučeniny podle vynálezu se s výhodou podávají perorálně v dávce 1 až 5 mg/kg, obvykle 1 až 4x denně. Perorální léková forma může být tableta nebo kapsle, popřípadě může jít o lékovou formu se zpomaleným uvolňováním účinné látky. Sloučeniny svrchu uvedeného obecného vzorce se tedy podávají dospělým zvířatům se zvýšenou hmotností za účelem snížení hmotnosti bez poklesu spotřebované denní dávky. Sloučeniny podle vynálezu se podávají tak dlouho, až se dosáhne žádaného poklesu hmotnosti. Když se sloučeniny podle vynálezu podají nedospělým zvířatům, lze alespoň zabránit dalšímu zvyšování hmotnosti bez snížení denní dávky. Jakmile nedospělý živočich dospěje, dojde ke snižování hmotnosti až do dosažení normální hmotnosti.

Sloučeniny podle vynálezu je možno zpracovávat na farmaceutické přípravky nejrůznějšími způsoby. Výhodné je zejména perorální podání. Farmaceutické přípravky s obsahem sloučenin podle vynálezu se užívají ke snížení hmotnosti obezních živočichů.

Farmaceutický přípravek obsahuje jako účinnou látku jednu nebo větší počet sloučenin podle vynálezu, popřípadě ve spojení s neaktivními isomery, jak bylo svrchu uvedeno, a spolu s běžnými farmaceutickými nosiči nebo ředidly. Typickými nosiči a ředidly v tomto smyslu jsou například želatina, škrob, dextróza, sacharóza, laktóza, deriváty celulózy, stearáty, polyvinylpyrrolidon, glycerin, ethyllaktát, sorbitol, manitol a podobně. Vhodný farmaceutický přípravek může obsahovat ještě konzervační činidla, stabilizační činidla, antioxidantní látky, chuťové látky a podobně. Jde například o kyselinu askorbovou, sorbinovou, různé estery kyseliny p-hydroxybenzoové a podobně.

Typické farmaceutické přípravky používané ke svrchu uvedenému účelu obsahují 1 až 50 hmotnostních % sloučeniny podle vynálezu jako aktivní složky. Zbývající podíl přípravku tvoří ředidlo a nosiče nebo neúčinný optický isomer.

Farmaceutický přípravek s obsahem alespoň jedné sloučeniny podle vynálezu jako účinné složky může mít formu tablet, želatinových kapslí, popřípadě roztoku nebo suspenze. Tyto přípravky je možno podávat obezním osobám s výhodou perorálně nebo parenterálně. Výhodný přípravek obsahuje například 250 mg R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylaminiumchloridu ve směsi s jedním nebo větším počtem nosičů a má formu tablet pro perorální podání obezním osobám v dávce 1 až 4 tablety denně za účelem snížení hmotnosti.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

R,S-N-(2-Fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methylaminokarbonylfenyl)propylamin

K roztoku 3,6 g S-1-methyl-3-(4-methylaminokarbonylfenyl)propylaminu v 50 ml ethanolu se při teplotě varu pod zpětným chladičem po kapkách v průběhu 10 minut přidá roztok 2,1 g R-styrenoxidu ve 20 ml ethanolu. Po skončeném přidávání styrenoxidu se reakční směs znovu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem ještě 4 hodiny a pak se zchladí na teplotu 25 °C a při této teplotě se míchá ještě 12 hodin. Pak se rozpouštědlo odstraní odpařením za sníženého tlaku, čímž se získá olejovitá kapalina, která se nechá krystalizovat z diethyletheru, čímž se získá 3,5 g výsledného produktu ve formě pevné látky. Tato pevná látka se nechá překrystalovat z ethylacetátu a diethyletheru, čímž se získá 1,7 g R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methylaminokarbonylfenyl)propylaminu o teplotě tání 158 až 160 °C.

Takto získaný amin se převede na hydrochlorid reakcí s chlorovodíkem v diethyletheru. Tímto způsobem se po krystalizaci ze směsi methanolu a ethylacetátu získá 1,2 g R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methylaminokarbonylfenyl)propylaminiumchloridu o teplotě tání 179 až 182 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{27}ClN_2O_2$

vypočteno: C 66,19, H 7,50, N 7,72 %;
nalezeno: C 66,40, H 7,82, N 7,49 %

P ř í k l a d 2

R,S-N-(2-Fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylaminiumchlorid

K roztoku 109,6 g S-1-methyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylaminu v 600 ml ethanolu a 200 ml methanolu se přidá po kapkách v průběhu 1 hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem roztok 68,4 g R-styrenoxidu ve 100 ml ethanolu. Reakční směs se pak zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 3 hodiny po skončeném přidávání styrenoxidu a pak se zchladí na teplotu místnosti a zahustí se odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku. Pak se reakční směs zředí přidáním 200 ml diethyletheru a zfiltruje se.

Vzniklá sraženina se smísí s vodou, vysuší a nechá překrystalovat z acetonitrilu, čímž se získá 72,6 g volného aminu ve formě pevné látky. Takto získaný amin se převede na hydrochlorid reakcí s chlorovodíkem v diethyletheru, čímž se získá 64,0 g R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylaminiumchloridu o teplotě tání 229 až 231 °C, $[\alpha]_D^{20} -52,1^\circ$ (methanol).

Analýza pro $C_{19}H_{25}ClN_2O_2$

vypočteno: C 65,41, H 7,22, N 8,03 %;
nalezeno: C 65,17, H 7,10, N 8,03 %

P ř í k l a d 3

Příprava tablet o hmotnosti 250 mg

Složka	mg
R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylaminiumchlorid	250
laktóza	200
kukuřičný škrob	300
pasta z kukuřičného škrobu	50
stearan vápenatý	5
hydrogenfosforečnan vápenatý	45

Účinná látka, kukuřičný škrob, laktóza a hydrogenfosforečnan vápenatý se spolu důkladně promísí. Připraví se pasta z kukuřičného škrobu s obsahem 10 % škrobu a tato pasta se smísí s předchozí směsí. Přidá se stearan vápenatý a směs se pak lisuje na tablety. Tyto tablety se podávají obezním osobám v dávce 1 až 4 kusy denně.

P ř í k l a d 4

Příprava čípků

Složka	mg
R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminiumchlorid	500
theobrominový olej	1 500

Svrchu uvedené složky se spolu důkladně promísí při teplotě 60 °C a pak se nechají zchladnout ve formě na čípky. Každý čípek má hmotnost 2 g a je možno jej podávat obezním osobám jednou až dvakrát denně k dosažení poklesu hmotnosti nebo je možno tyto čípky podávat nedospělým osobám, aby nedošlo k vzestupu hmotnosti.

P ř í k l a d 5

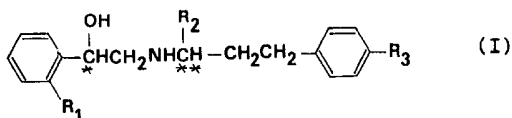
Příprava suspenze pro perorální použití

R,S-N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminiumacetát	5 000 mg
roztok sorbitolu (70 % N. F.)	40 mg
benzoát sodný	150 mg
laktóza	10 mg
třešňová esence	50 mg
destilovaná voda do	100 ml

Rožtok sorbitolu se přidá ke 40 ml destilované vody a ve vzniklém roztoku se rozpustí R,S-N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminiumchlorid. Přidá se laktóza, benzoát sodný a esence a tyto složky se rozpustí. Pak se objem roztoku upraví na 100 ml destilovanou vodou. 1 ml sirupu obsahuje 50 mg účinné látky. Podává se 5 až 20 ml dospělým obezním osobám.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-alkyl-3-(4-substituovaný fenyl)propylaminů obecného vzorce I,



kde znamená

R₁ atom vodíku nebo atom fluoru,

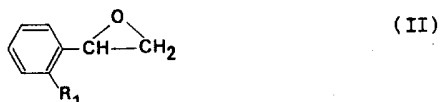
R₂ methyl nebo ethyl,

R₃ hydroxyskupinu, alkanoyloxyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, aminokarbonylovou skupinu, methylaminokarbonylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,

$\overset{C}{*}$ asymetrický atom uhlíku s absolutní stereochemickou konfigurací R a

$\overset{C}{**}$ asymetrický atom uhlíku s absolutní stereochemickou konfigurací S,

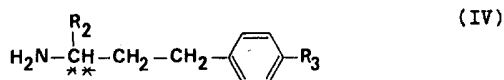
jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se uvede v reakci styrenoxid obecného vzorce II,



kde

R₁ má svrchu uvedený význam,

s derivátem propylaminu obecného vzorce IV,



kde

R₂ a R₃ mají svrchu uvedený význam,

a v případě potřeby se rozdělí výsledný produkt obecného vzorce I, který je směsí R,S- a S,S-enantiomeru, čímž se získá R,S-enantiomer, a získané sloučeniny se popřípadě převedou na své soli přijatelné z farmaceutického hlediska.