



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208663

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 91/06

- (22) Přihlášeno 02 07 79
(21) (PV 1562-80)
(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

1

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

V posledních letech jsou beta-fenylethylaminové deriváty, zvláště catecholaminy, důkladně zkoumány. Podrobně byly studovány zejména přírodně se vyskytující catecholaminy 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 zprostředkovávají rozšíření průdušek a současně zvýšení srdeční činnosti, látka, která působí na tyto receptory, způsobí vždy nejen rozšíření průdušek, avšak i zvýšení srdeční činnosti.

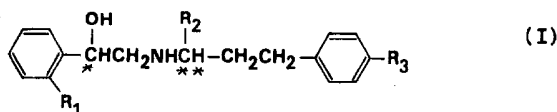
Bylo dokonce popsáno několik úmrtí, způsobených fibrilací srdečních komor u lidí, kteří užili sloučeniny povzbuzující beta-receptory za účelem rozšíření průdušek (Greenburg a Pines, Br. Med. J. 1, 563 (1967)).

Účinek fenethanolaminů na srdeční činnost je dlouho znám a dobře doložen, například v US patentu č. 3 816 516.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že R,S-enantiomerní formy některých N-substituovaných 3-fenylpropylaminových derivátů jsou účinné jako sloučeniny užívané ke snížení hmotnosti

u obezních savců, protože tyto látky odstraňují tukovou tkáň a přitom mají jen nepatrné účinky na srdeční činnost.

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,

R₂ methyl nebo ethyl,

R₃ hydroxyskupinu, alkanoyloxyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, aminokarbonylovou skupinu, methylaminokarbonylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu o 1 až 2 atomech uhlíku v alkoxylové části,

$\overset{C}{*}$ 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.

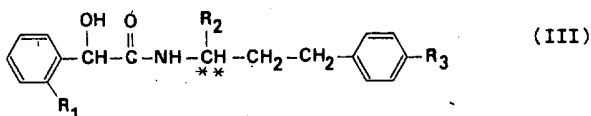
Výhodnou skupinou sloučenin podle vynálezu jsou ty látky svrchu uvedeného vzorce, v nichž R₂ znamená methylovou skupinu.

Další výhodnou skupinou sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny svrchu uvedeného obecného vzorce, v nichž znamená R₁ atom vodíku, R₂ methyl a R₃ hydroxyskupinu, methoxykarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu nebo methylaminokarbonylovou skupinu.

Nejvýhodnějšími sloučeninami obecného vzorce I jsou ty látky, v nichž znamená R₁ atom vodíku, R₂ methyl a R₃ 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 $\overset{C}{*}$ je R a uvádí se na začátku chemického názvu vyráběných sloučenin. Asymetrický atom uhlíku, označený $\overset{C}{**}$, 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 R₁ atom vodíku, R₂ methyl a R₃ aminokarbonyl: R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylamin.

Způsobem podle vynálezu je tedy možno připravit sloučeniny obecného vzorce I tak, že se redukuje sloučenina obecného vzorce III,



kde

R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam a

R₃ má svrchu uvedený význam nebo znamená benzylovou skupinu,

s následnou hydrogenolýzou benzylové skupiny v případě, že R_3 znamená benzyl, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v níž R_3 znamená hydroxylovou skupinu, 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.

Reakci derivátu kyseliny mandlové s fenylpropylaminem při výrobě sloučenin vzorce III je možno s výhodou provádět za přítomnosti činidel napomáhajících dovršení této reakce, tak jak jsou obvykle užívána v chemii peptidů. Běžně užívanými činidly jsou například karbodiimidy, například N,N'-dicyklohexylkarbodiimid (DCC) a N,N'-diisopropylkarbodiimid nebo N-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin (EEDQ). Dicyklohexylkarbodiimid je nejvýhodnějším činidlem. Je také možno užít substituovaný nebo nesubstituovaný 1-hydroxybenzotriazol k urychlení reakce. Obvyklé způsoby pro výrobu peptidů při použití dicyklohexylkarbodiimidu a 1-hydroxybenzyltriazolu jsou podrobně uvedeny v publikaci Geiger v Chem. Ber., 101, 788 až 798 (1970).

Při provádění způsobu podle vynálezu je možno uvést v reakci kyselinu R-2-fenyl-2'-hydroxyoctovou nebo kyselinu R-2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxyoctovou v reakci s přibližně ekvimolárním množstvím opticky aktivního S-1-alkyl-3-fenylpropylaminu za přítomnosti přibližně ekvimolárního množství dicyklohexylkarbodiimidu a 1-hydroxybenzotriazolu. Reakce se s výhodou provádí v organickém rozpouštědle, například dimethylformamidu, hexamethylfosfortriamidu, acetonitrilu, dichlormethanu a podobně. Obvykle se reakce provádí za snížené teploty, například při teplotě nižší než 50 °C, obvykle 0 až 10 °C. Reakce je obvykle dovršena v průběhu 2 až 12 hodin. Další reakční doba však nemá za následek rozklad produktu, ale v případě potřeby je možno ji užít.

Reakce kyseliny a aminu za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu za účelem vzniku amidu má za následek převedení dicyklohexylkarbodiimidu na dicyklohexylmočovinu. Tato sloučenina je zcela nerozpustná v organických rozpouštědlech a je tedy možno ji odstranit z reakční směsi filtrací. Po odstranění dicyklohexylmočoviny z reakční směsi je možno výsledný amid izolovat odstraněním rozpouštědla, například jeho odpařením za sníženého tlaku. Takto získaný výsledný produkt je možno rozpustit v organickém rozpouštědle nemísitelném s vodou, například v ethylacetátu s následným promytím vodným roztokem hydrogenuhličitany sodného k odstranění zbyvajících 1-hydroxybenzotriazolu. Takto vzniklý amid je možno popřípadě čistit běžnými způsoby, například překrystalováním nebo chromatografií.

Amid se redukuje za vzniku odpovídajícího opticky aktivního N-fenylpropylfenethanolaminu podle vynálezu. Redukci tohoto amidu je možno provádět běžným způsobem, například použitím hydridu kovu. Výhodně je možno redukovat amid tak, že se uvede v reakci s diboranem. Je možno například redukovat R,S-N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxy-1-oxoethyl]-1-ethyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylamin diboranem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

Při provádění této redukce se diboran obvykle užije v přebytku vzhledem k amidu, a to v 1 až 4násobném molárním přebytku. Redukce se obvykle provádí v inertním organickém rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu, diethyletheru, benzenu, dichlormethanu, toluenu nebo dioxanu. Redukce tohoto typu je obvykle dovršena v průběhu 2 až 20 hodin v případě, že se provádí při teplotě 0 až 100 °C. Jakýkoliv přebytek diboranu nebo boranového komplexu v reakční směsi po redukci amidu je možno rozložit tak, že se k reakční směsi přidá alkohol, například methanol nebo ethanol, současně s kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou.

Takto získaný redukováný produkt je možno izolovat jednoduchým odstraněním reakčního rozpouštědla, například odpařením. Produkt, kterým je opticky aktivní fenethanolamin, obvykle existuje jako pevná látka a je tedy možno jej dále čistit krystalizací nebo chromatografií. Je také možno takto získaný amin převést na adiční sůl s kyselinou, jak bude dále podrobně uvedeno.

Je nutno zdůraznit, že svrchu uvedený způsob výroby sloučenin obecného vzorce I je možno provádět tak, že se užije výchozích látek, které nejsou rozděleny na isomery, takže se získají směsi diastereomerů S,N-fenylpropylfenethanolaminů. Rozdělení takto získaných diastereomerů je možno provést v případě potřeby běžným způsobem. Protože optický isomer R fenethanolového podílu sloučenin svrchu uvedeného vzorce (C) má nejvyšší biologickou účinnost, může být přítomen tento isomer ve směsi s odpovídajícím S-isomerem, protože S-isomer sice nemá téměř žádnou účinnost, avšak nezpůsobí nežádoucí vedlejší účinky v použitých dávkách.

Je však nutno zdůraznit, že jsou účinné jen ty sloučeniny obecného vzorce I, kde asymetrický střed C_{α} má absolutní stereochemickou konfiguraci S, protože optické isomery R na tomto centru jsou účinná inotropní činidla a není možno je užít k léčbě obezity bez současného nežádoucího účinku na srdeční činnost.

Použití nerozděleného výsledného produktu (na C) může být zvláště žádoucí v případě, že se sloučeniny podle vynálezu užívají ke zlepšení kvality masa domácích zvířat, například skotu, vepřů a ovcí, protože tímto způsobem je možno bránit tvorbě příliš velkého množství tukové tkáně. Sloučeniny podle vynálezu mají zvláště dobrý vliv na kvalitu vepřů, u nichž k vývoji tukové tkáně snadno dochází. Vepřům se obvykle podává 5 až 10 mg účinné látky na kg hmotnosti denně v běžném krmivu.

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 tedy způsob výroby z farmaceutického hlediska přijatelných solí N-fenylpropylfenethanolaminů svrchu uvedeného obecného vzorce. Kyseliny užité k tvorbě soli mohou být anorganické i organické a připravují se 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, hydrogenuhličitánem 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-methyleaminokarbonylfenyl)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, 1979, W. D. Saunders Company, Philadelphia, Pa., str. 1 164 až 1 174 a Salans, Current Therapy, 1077, W. B. Sanders 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 myší, krys a psů. Jedním 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 1

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-hydroxy- -ethyl)-1-methyl-3-(4-amino- karbonylfenyl)propylamin	350

Při pokusu, v němž měl být prokázán pokles hmotnosti způsobený sloučeninami podle vynálezu, bylo užito geneticky obezních myší. 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-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 (Zacker). 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 I	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 byli krmeni po libosti krmivem Eucanuba s obsahem 15 % 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 za 5 týdnů 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, jimž 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.

Tabulka V

	Den 1		Den 7		Den 14		Den 21		Den 27	
	hmotnost	obvod	hmotnost	obvod	hmotnost	obvod	hmotnost	obvod	hmotnost	obvod
	kg	cm	kg	cm	kg	cm	kg	cm	kg	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	15,8	62,5	18,6	62,5

Jak již bylo uvedeno, fyziologický účinek sloučenin podle vynálezu se zakládá na jejich účinnosti proti obezitě při současném jen velmi nepatrném ovlivnění srdeční a cévní činnosti. Této specifické účinnosti 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.

Tabulka 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 nejrozličnějším způsobem. 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, antioxidační látky, chuťové látky a podobně. Jde například o kyseliny 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 pro 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. Vhodný 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-ethyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylamin

Roztok 7,16 g (S)-1-ethyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminu v 50 ml N,N-dimethylformamidu (DMF) se zchladí ve směsi vody a ledové drti a pak se míchá v dusíkové atmosféře, přičemž se najednou přidá roztok 6,08 g kyseliny R-mandlové a 5,41 g 1-hydroxybenzotriazolu v 15 ml dimethylformamidu. Pak se po kapkách v průběhu 30 minut přidá ještě roztok 8,24 g dicyklohexylkarbodiimidu v 10 ml dimethylformamidu za stálého míchání reakční směsi. Reakční směs se pak míchá ještě 2 hodiny při teplotě 5 °C, načež se nechá stát 12 hodin při teplotě 0 °C. Z roztoku se vysráží dicyklohexylmočovina, která se z reakční směsi oddělí filtrací. Z filtrátu se odstraní rozpouštědlo odpařením za sníženého tlaku za vzniku pevného odparku. Takto získaná pevná látka se čistí promytím uhlíčitánem sodným s následnou krystalizací z acetonitrilu. Tímto způsobem se získá 7,31 g R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxy-1-oxoethyl)-1-ethyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminu o teplotě tání 116 až 118,5 °C, $[\alpha]_D^{25} -61^\circ$ (methanol).

Analýza pro $C_{19}H_{23}NO_3$:

vypočteno: C 72,82, H 7,40, N 4,47 %;
nalezeno: C 72,73, H 7,22, N 4,77 %.

Roztok 6,17 g takto získaného amidu v 70 ml tetrahydrofuranu se po kapkách přidá v průběhu 1 hodiny za stálého míchání k roztoku 60 ml 1 M diboranu v tetrahydrofuranu. Po skončení přidávání se reakční směs míchá při teplotě 24 °C v dusíkové atmosféře ještě 48 hodin. K reakční směsi se pak přidá přebytek methanolu, čímž se rozloží jakýkoliv zbytek nezreagovaného diboranu. Pak se z reakční směsi odstraní rozpouštědlo odpařením za sníženého tlaku, čímž vznikne olejovitá kapalina. Tento olejovitý produkt se rozpustí ve směsi ethylalkoholu a diethyletheru, načež se přidá přebytek plynného chlorovodíku probubláváním reakční směsi. Tímto způsobem vzniká hydrochlorid. Tato sůl se po svém vaníku vysráží z roztoku a je možno ji oddělit filtrací. Takto získaný pevný produkt se nechá několikrát překrystalovat z ethylacetátu. Tímto způsobem se získá 171 mg R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-ethyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminiumchloridu o teplotě tání 148 až 151 °C, $[\alpha]_D^{25,0}$ (methanol).

Analýza pro $C_{19}H_{26}ClNO_2$

vypočteno: C 67,94, H 7,80, N 4,17 %;
nalezeno: C 67,97, H 7,72, N 4,45 %.

Příklad 2

R,S-N-[2-(2-Fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylamin

Roztok 15,05 g S-1-methyl-3-(4-benzyloxyfenyl)propylaminu v 50 ml dimethylformamidu se zchladí na lázni z vody a ledové drti a míchá se v dusíkové atmosféře, přičemž se najednou přidá roztok 10,0 g R-2-(2-fluorfenyl-2-hydroxy)octové kyseliny a 7,97 g 1-hydroxybenzotriazolu v 50 ml dimethylformamidu. Pak se reakční směs míchá při teplotě 5 °C a současně se v průběhu 30 minut po kapkách přidává roztok 12,15 g dicyklohexylkarbodiimidu ve 20 ml dimethylformamidu. Pak se reakční směs míchá při teplotě 5 °C ještě hodinu, načež se nechá stát 12 hodin při teplotě 9 °C. Tímto způsobem se z roztoku vysráží dicyklohexylmočovina a tato látka se od reakční směsi oddělí filtrací, filtrát se zředí ethylacetátem, promyje se uhličitánem sodným a pak se rozpouštědlo odstraní se sníženého tlaku, čímž se získá ve formě olejovité kapaliny 23,0 g R,S-N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxy-1-oxoethyl]-1-methyl-3-(4-benzyloxyfenyl)propylaminu.

K roztoku 15,2 g lithiualuminiumhydridu v 800 ml diethyletheru se po kapkách v průběhu 1 hodiny přidá za stálého míchání roztok 23,0 g takto vytvořeného amidu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Po skončení přidávání se reakční směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 6 hodin, načež se míchá ještě dalších 12 hodin při teplotě 24 °C. Příkladný zbytek nezreagovaného lithiualuminiumhydridu, zůstávající ještě v reakční směsi, se rozloží tak, že se po kapkách přidá 15 ml vody a pak 12 ml 20% vodného roztoku hydroxidu sodného a 56 ml vody. Reakční směs se zfiltruje a rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku, čímž se získá R,S-N-[2-(2-fluorfenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyfenyl)propylamin. Takto získaný odparek se rozpustí ve směsi ethylalkoholu a diethyletheru a roztokem se nechá probublávat přebytek plynného chlorovodíku. Vytvoří se sraženina, která se oddělí filtrací a nechá se dvakrát překrystalovat z ethylalkoholu a diethyletheru. Tímto způsobem se získá 10,0 g R,S-N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-benzyloxyfenyl)propylaminiumchloridu o teplotě tání 162 až 163 °C.

Analýza pro $C_{25}H_{29}ClFNO_2$:

vypočteno: C 69,84, H 6,80, N 3,26 %;
nalezeno: C 70,04, H 6,95, N 3,41 %.

Roztok 10,0 g takto vytvořené soli ve 190 ml ethylalkoholu s obsahem 2,0 g suspenze, obsahující 5 % palladia na aktivním uhlí, se zahřívá na teplotu 50 °C a současně se 2 hodiny míchá v atmosféře vodíku při tlaku 0,135 MPa. Reakční směs se pak zchladí na teplotu místnosti a zfiltruje se. Filtrát se zahustí odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku, čímž se po dvojí krystalizaci ze směsi ethanolu a etheru získá 6,9 g R,S-N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminiumchloridu o teplotě tání 180 až 183 °C, $[\alpha]_D -40,6^\circ$ (methanol).

Analýza pro $C_{18}H_{23}ClFNO_2$

vypočteno: C 63,62, H 6,82, Cl 10,43, F 5,54, N 4,12 %;
nalezeno: C 63,44, H 6,81, Cl 10,63, F 5,48, N 4,27 %.

P ř í k l a d 3

R,S-N-[2-(2-Fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylamin

Roztok 11,62 g S-1-ethyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminu v 50 ml dimethylformamidu se zchladí ve směsi vody a ledové drti a pak se míchá v dusíkové atmosféře. Současně se najednou přidá roztok 11,0 g kyseliny R-2-(2-fluorfenyl-2-hydroxy)octové ve 20 ml dimethylformamidu s obsahem 8,78 g 1-hydroxybenzotriazolu. Reakční směs se míchá při teplotě 5 °C a současně se po kapkách v průběhu 30 minut přidává roztok 13,39 g dicyklohexylkarbodiimidu v 15 mililitrech dimethylformamidu. Po skončení přidávání dicyklohexylkarbodiimidového roztoku se reakční směs míchá při teplotě 5 °C ještě 2 hodiny, načež se skladuje při teplotě 0 °C ještě 72 hodin. V průběhu této doby se z roztoku vysráží dicyklohexylmočovina a tato látka se odstraní z reakční směsi filtrací. Získaný filtrát se zahustí odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku na olejovitou kapalinu. Tato olejovitá kapalina se rozpustí ve 200 ml ethylacetátu a roztok se postupně promývá zředěným vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodným roztokem uhličitanu sodného a nakonec vodou. Pak se roztok vysuší a rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku, čímž se ve formě pevné látky získá R,S-N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxy-1-oxoethyl]-1-ethyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylamin o teplotě tání 114 až 118 °C.

Roztok 13,0 g svrchu uvedeného derivátu amidu ze 100 ml tetrahydrofuranu se v průběhu 1 hodiny po kapkách za stálého míchání přidá k roztoku 105 ml 1 M diboranu v tetrahydrofuranu. Po skončení přidávání amidového derivátu se reakční směs míchá ještě 6 hodin při teplotě 24 °C, pak se zchladí na teplotu 0 °C a nechá se stát ještě 12 hodin. Pak se reakční směs zahřeje za stálého míchání na teplotu místnosti a pak se za stálého míchání přidá přebytek methanolu, čímž se rozloží jakýkoliv zbytek nezreagovaného diboranu, který ještě zbývá v reakční směsi. Pak se z reakční směsi odstraní rozpouštědlo odpařením za sníženého tlaku, čímž se ve formě olejovité kapaliny získá R,S-N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-1-ethyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylamin. Tímto způsobem získaná olejovitá kapalina se rozpustí v ethanolu a k roztoku se přidá diethylether, obsahující přebytek plynného chlorovodíku. Vznikne hydrochlorid svrchu uvedeného aminu. Tato sůl se vysráží z roztoku a je možno ji oddělit filtrací. Překrystalováním takto oddělené soli ze směsi ethanolu a diethyletheru se získá R,S-N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-1-ethyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminiumchlorid o teplotě tání 121 až 124 °C, $[\alpha]_D -27,3^\circ$ (methanol).

Analýza pro $C_{19}H_{25}ClFNO_2$:

vypočteno: C 64,49, H 7,12, Cl 10,02, F 5,37, N 3,96 %;
nalezeno: C 64,58, H 6,91, Cl 10,16, F 5,47, N 4,11 %.

P ř í k l a d 4

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

Roztok 10,4 g S-1-methyl-3-(4-benzyloxyfenyl)propylaminu ve 150 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře a současně se přidá 6,35 g kyseliny R-mandlové a 5,63 g 1-hydroxybenzotriazolu. Reakční směs se zchladí na teplotu -5°C v ledové drti a methanolu a za stálého míchání se v průběhu 10 minut po kapkách přidá roztok 9,03 g dicyklohexylkarbodiimidu v 70 ml dimethylformamidu. Pak se reakční směs míchá při teplotě 5°C ještě hodinu, načež se nechá 12 hodin stát při teplotě 0°C . Pak se reakční směs zfiltruje k odstranění vysrážené dicyklohexylmočoviny. Filtrát se zahustí odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku, čímž vznikne olejovitý odparek. Takto získaná olejovitá kapalina se rozpustí ve 400 ml benzenu a roztok se promyje vodným roztokem uhličitanu sodného, 1 N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a nakonec vodou. Po vysušení reakční směsi se rozpouštědlo odstraní odpařením za sníženého tlaku, čímž se ve formě krystalické pevné látky získá 13,6 g R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxy-1-oxoethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyfenyl)-propylaminu o teplotě tání 102 až $104,5^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D -48,98^{\circ}$ (methanol).

Analýza pro $C_{25}H_{27}NO_3$:

vypočteno: C 77,09, H 6,99, N 3,60 %;
nalezeno: C 76,87, H 7,03, N 3,65 %.

Roztok 110 ml 1 M diboranu v tetrahydrofuranu se zředí ještě 100 ml tetrahydrofuranu. Pak se tento roztok zchladí na lázni ledu a acetonu a míchá se v dusíkové atmosféře, přičemž se současně po kapkách v průběhu 20 minut přidá roztok 12,3 g R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxy-1-ethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyfenyl)propylaminu v 75 ml dimethylformamidu. Reakční směs se pak zahřívá 4 hodiny na teplotu místnosti a míchá se ještě dalších 12 hodin. Pak se k reakční směsi přidá přebytek methanolu k rozkladu případného zbytku nezreagovaného diboranu.

Reakční směs se pak zahustí odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku na olejovitý odparek. Tato olejovitá kapalina se rozpustí ve směsi 100 ml methanolu a 100 ml diethyletheru. Za stálého míchání se pak roztokem nechá probublávat plynný chlorovodík, čímž se vytvoří sraženina. Tato sraženina se oddělí filtrací a nechá se překrystalovat z acetonitrilu. Takto vzniklá krystalická pevná látka se uvede v suspenzi v ethylacetátu a promyje se uhličitane sodným a vodou. Ethylacetátový roztok se vysuší a rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku, čímž se získá výsledný R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyfenyl)propylamin o teplotě tání 113 až $115,5^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D -17,5^{\circ}$ (methanol).

Analýza pro $C_{25}H_{29}NO_2$

vypočteno: C 79,96, H 7,78, N 3,73 %;
nalezeno: C 79,74, H 7,82, N 3,43 %.

Roztok 5,9 g takto vzniklého aminu v 50 ml methanolu se míchá při teplotě 24°C a současně se najednou přidá roztok přebytku plynného chlorovodíku v diethyletheru. Okamžitě vznikne sraženina, která se oddělí filtrací a nechá se překrystalovat ze směsi acetonitrilu a diethyletheru, čímž se získá 6,39 g aminu ve formě hydrochloridu o teplotě tání $158,0$ až $160,5^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D -36,1^{\circ}$ (methanol).

Analýza pro $C_{25}H_{30}ClNO_2$:

vypočteno: C 72,89, H 7,34, N 3,40 %;
nalezeno: C 72,91, H 7,34, N 3,27 %.

Roztok 10,6 g R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-benzyl-oxyfenyl)propylaminiumchloridu ve 140 ml methanolu se míchá a současně se po částech přidává 1,0 g 5% suspenze palladia na aktivním uhlí. Pak se reakční směs míchá ještě 4 hodiny při teplotě 60 °C ve vodíkové atmosféře při tlaku 0,35 MPa. Pak se reakční směs zfiltruje a filtrát se zahustí odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku, čímž se získá 10,6 g růžového pěnovitého produktu. Tento produkt se rozpustí v 600 ml vody a míchá se, přičemž se současně po částech v průběhu 10 minut přidá roztok 35 g uhličitanu sodného ve 300 ml vody. Produkt se z vodného alkalického roztoku vysráží a oddělí se filtrací. Překrystalováním takto vytvořeného pevného produktu ze 450 ml horkého ethylacetátu se získá 6,63 g R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminu o teplotě tání 169,5 až 173 °C, $[\alpha]_D -24,5^\circ$ (methanol).

Analýza pro $C_{18}H_{23}NO_2$:

vypočteno: C 75,76, H 8,12, N 4,91 %;
nalezeno: C 75,99, H 8,11, N 4,68 %.

P ř í k l a d 5

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

Roztok 6,63 g volného aminu z příkladu 4 ve 200 ml methanolu se míchá a současně se přidá roztok chlorovodíku v diethyletheru. Rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku, čímž vznikne výsledný produkt ve formě bílé pevné látky. Tato pevná látka se oddělí filtrací a pak se nechá překrystalovat ze směsi acetonu a diethyletheru, čímž se získá R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminiumchlorid o teplotě tání 150 až 159 °C, $[\alpha]_D -47,0^\circ$ (methanol).

Analýza pro $C_{18}H_{24}ClNO_2$:

vypočteno: C 67,17, H 7,52, N 4,35, Cl 11,02 %;
nalezeno: C 66,97, H 7,29, N 4,50, Cl 11,32 %.

P ř í k l a d 6

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

Methyl-2-(4-hydroxykarbonylfenyl)ethylketon se esterifikuje reakcí s methylalkoholem a kyselinou chlorovodíkovou za vzniku methyl-2-(4-methoxykarbonylfenyl)ethylketonu. Keton se kondenzuje s opticky aktivním S-alfa-methylbenzylaminem a vzniklý imin se redukuje na N-(alfa-methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylamin. Amin se převede na hydrochlorid a frakční krystalizací takto vzniklé soli se získá opticky aktivní S,S-N-(alfa-methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylaminiumchlorid o teplotě tání 198 až 205 °C, $[\alpha]_D -81,2^\circ$ (methanol).

Oddělený alfa-methylbenzylaminiumchlorid se hydrogenuje za přítomnosti Raneyova niklu, čímž se odstraní alfa-methylbenzyl-ová ochranná skupina a vznikne opticky aktivní S-1-methyl-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylaminiumchlorid o teplotě tání 165 až 172 °C, $[\alpha]_D -6,7^\circ$ (methanol).

Roztok S-1-methyl-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylaminiumchloridu v ethylacetátu se uvede v reakci s vodným roztokem uhličitanu sodného za vzniku 4,8 g S-1-methyl-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylaminu. Opticky aktivní volný amin se rozpustí v roztoku 150 ml N,N-dimethylformamidu s obsahem 3,52 g kyseliny R-mandlové a 3,4 g 1-hydroxybenzotriazolu. Reakční směs se míchá a současně se po kapkách přidává v průběhu 20 minut roztok 4,78 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu v 50 ml dimethylformamidu. Po skončení přidávání dicyklohexylkarbodiimidu se reakční směs zchladí na teplotu 10 °C a při této teplotě se nechá stát 12 hodin. Vysrážená dicyklohexylmočovina se oddělí filtrací a filtrát se odpaří dosucha za sníženého tlaku, čímž se získá olejovitý odparek. Tato olejovitá kapalina se rozpustí v ethylacetátu a promyje se vodným roztokem uhličitanu sodného, vodou, a vysuší se. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá olejovitá kapalina, která se nechá krystalizovat z diethyletheru a hexanu za vzniku 6,27 g R,S-(2-fenyl-2-hydroxy-1-oxoethyl)-1-methyl-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylaminu o teplotě tání 99 až 101 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -59,2° (methanol).

Analýza pro $C_{20}H_{23}NO_4$

vypočteno: C 70,36, H 6,79, N 4,10 %;
nalezeno: C 70,57, H 6,85, N 4,21 %.

Svrchu uvedené reakce byly několikrát opakovány k získání dalších množství amidů. K roztoku 26,2 g R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxy-1-oxoethyl)-1-methyl-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylaminu ve 300 ml tetrahydrofuranu se po částech přidá v průběhu 1 hodiny 400 ml 1,02 N roztoku diboranu v tetrahydrofuranu. Po skončení přidávání se reakční směs míchá 26 hodin při teplotě 25 °C. Pak se reakční směs zředí přidáním 250 ml methanolu. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá surový produkt v olejovité formě. Tento olej se rozpustí v 50 ml čerstvého methanolu a vzniklý roztok se zředí 100 ml diethyletheru, nasyceného chlorovodíkem, čímž vznikne hydrochlorid výsledného produktu jako bílá pevná látka. Tato pevná látka se nechá překrystalovat ze 100 ml acetonitrilu, čímž se získá 15,60 g R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylaminiumchloridu o teplotě tání 141 až 155 °C. Tato sůl se převede na volný amin, který se nechá krystalizovat z ethylacetátu. Jeho teplota tání je 125 až 128 °C. Volná zásada se převede na hydrochlorid, který se pak nechá krystalizovat ze směsi acetonitrilu a diethyletheru, čímž se získá výsledný produkt o teplotě tání 149 až 154 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -48,8° (methanol).

Analýza pro $C_{20}H_{26}ClNO_3$:

vypočteno: C 66,02, H 7,20, N 3,85 %;
nalezeno: C 65,91, H 6,96, N 3,78 %.

P ř í k l a d 7

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

Roztok 1,21 g R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylaminu v 60 ml ethylalkoholu s obsahem 20 ml bezvodého hydrazinu se míchá a zahřívá na teplotu varu 28 hodin. Pak se reakční směs zchladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku, získaný produkt se nechá krystalizovat z isopropanolu, čímž se získá 940 mg R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydrazinkarbonylfenyl)propylaminu o teplotě tání 134 až 142 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -27,9° (methanol).

Analýza pro $C_{19}H_{25}N_3O_2$

vypočteno: C 69,70, H 7,70, N 12,83 %;
nalezeno: C 69,72, H 7,44, N 12,97 %.

Roztok 720 mg R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydrazinkarbonylfenyl)propylaminu ve 100 ml ethanolu s obsahem 8 g Raneyova niklu se hydrogenuje v Brownově hydrogenačním přístroji při použití 4 g borohydridu sodíku. Reakční směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 12 hodin a pak se zfiltruje (přes přípravek Hvflo super cell). Filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku, čímž se získá pevná látka. Tato pevná látka se rozpustí v 50 ml vody s obsahem 25 ml 3 N kyseliny chlorovodíkové. Vodný roztok se promyje ethylacetátem a pak se alkalizuje postupným přidáváním hydroxidu amonáého. Vodný alkalický roztok se několikrát extrahuje čerstvými podíly ethylacetátu. Organické extrakty se slijí, promyjí se vodou a vysuší. Odstraněním rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku se jako bílá pevná látka získá R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylamin. Takto vzniklá pevná látka se rozpustí v methanolu a roztok se zředí 30 ml diethyletheru, nasyceného chlorovodíkem. Odfiltrováním vysrážené pevné látky se tímto způsobem získá 72,6 mg R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylaminiumchloridu o teplotě tání 229 až 230 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -51,6° (methanol).

Analýza pro $C_{19}H_{25}ClN_2O_2$:

vypočteno: C 65,41, H 7,22, N 8,03, Cl 10,16 %;
nalezeno: C 65,29, H 7,14, N 8,24, Cl 10,04 %.

P ř í k l a d 8

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

Směs 100 g kyseliny R-mandlové a 244 ml dichloracetylchloridu se zahřívá na teplotu 60 °C za stálého míchání 3 hodiny. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti a zahustí za sníženého tlaku na žlutou olejovitou kapalinu. Tato kapalina se rozpustí ve 200 ml thionylchloridu a reakční směs se pak zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem za stálého míchání ještě 4 hodiny. Pak se reakční směs zchladí na teplotu místnosti a přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Produkt se pak čistí destilací, čímž se získá 180,9 g R-(2-fenyl-2-dichloracetoxy)acetylchloridu o teplotě varu 112,5 °C při tlaku 10 Pa, $[\alpha]_D^{20}$ -191° (toluen).

Roztok 4,3 g S-1-methyl-3-(4-benzyloxyfenyl)propylaminu v 70 ml dichlormethanu se na jednu přidá za stálého míchání k suspenzi 5,5 g hydrogenuhlíčitanu sodného a 5,02 g R-(2-fenyl-2-dichloracetoxy)acetylchloridu ve 100 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku, čímž se získá pevný odparek. Tento odparek se nechá krystalizovat ze 75 ml diethyletheru, čímž se získá 6,70 g R,S-N-(2-fenyl-2-dichloracetoxy-1-oxoethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyfenyl)propylaminu o teplotě tání 110 až 111,5 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -41,7° (methanol).

Analýza pro $C_{27}H_{27}Cl_2NO_4$:

vypočteno: C 64,80, H 5,44, N 2,80, Cl 14,17 %;
nalezeno: C 64,66, H 5,61, N 2,94, Cl 14,42 %.

Roztok 6,70 g takto získaného amidu ve 130 ml tetrahydrofuranu s obsahem 50 ml 1 N diboranu v tetrahydrofuranu se zahřívá za stálého míchání na teplotu varu pod zpětným chladičem 20 hodin. Pak se reakční směs zchladí na 60 °C a rozloží se tak, že se po kapkách přidává 2 ml vody a 35 ml 3 N kyseliny chlorovodíkové. Vodná kyselá směs se pak znovu zahřívá 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, znovu se zchladí na 40 °C a pak se alkalizuje přidáním 100 ml 5 N roztoku hydroxidu sodného. Pak se alkalická směs 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se organická vrstva oddělí a vodná alkalická vrstva se extrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se slijí, promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 5,1 g pevného odparku. Tento odparek se rozpustí ve 100 ml horkého ethanolu a okyslí se přidáním roztoku chlorovodíku v diethyletheru.

Vznikne krystalická sraženina, která se oddělí filtrací a usuší, čímž se získá 4,40 g R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-benzyloxyfenyl)propylaminiumchloridu o teplotě tání 160 až 162,5 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -37,8° (methanol).

Analýza pro $C_{25}H_{30}ClNO_2$:

vypočteno: C 72,89, H 7,34, N 3,40, Cl 8,61 %;
nalezeno: C 73,02, H 7,58, N 3,64, Cl 8,96 %.

Hydrogenolýzou 4,28 g takto získaného aminu v přítomnosti 500 mg 5% paládía na aktivním uhlí v methanolu po dobu 3 hodin při teplotě 40 °C se odstraní benzylová ochranná skupina, čímž se po čištění krystalizací ze směsi acetonu a diethyletheru získá 2,79 g R,S-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propylaminiumchloridu o teplotě tání 153 až 154 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -49,9° (methanol).

Analýza pro $C_{18}H_{24}ClNO_2$:

vypočteno: C 67,17, H 7,52, N 4,35, Cl 11,02 %;
nalezeno: C 67,08, H 7,33, N 4,51, Cl 11,37 %.

P ř í k l a d 9

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 10

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.

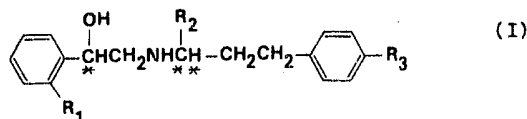
Příprava suspenze pro perorální použití

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

Roztok 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, obeznám osobám.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. 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,

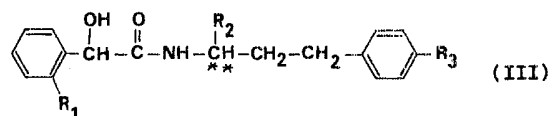
R₂ methyl nebo ethyl,

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

$\overset{\text{C}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}}$ asymetrický atom uhlíku s absolutní stereochemickou konfigurací R a

$\overset{\text{C}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}}$ asymetrický atom uhlíku s absolutní stereochemickou konfigurací S,

jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce III,



kde

R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam a

R₃ má svrchu uvedený význam a navíc může znamenat benzylovou skupinu,

načež se v případě, že R₃ znamená benzyl, provádí hydrogenolýza benzylové skupiny za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v níž R₃ znamená hydroxylovou skupinu, 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.