



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 03. 07. 79 (P. 216814)

Pierwszeństwo: 03. 07. 78 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 24. 03. 80

Opis patentowy opublikowano: 31. 10. 1983

Int. Cl.³
C07C 91/06

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych, optycznie czynnych fenetanolamin

1

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

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

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

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

2

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

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

10 minimalne działanie nasercowe.
Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe fenetanolaminy o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub fluoru, R₂ oznacza grupę metylową lub etylową, R₃ oznacza grupę hydroksy-
15 lową, alkanoiloksylową o 1—4 atomach węgla, aminokarbonylową, metyloaminokarbonylową lub alko-
ksykarbonylową o 1—2 atomach węgla w części al-
koksylowej, C oznacza asymetryczny atom węgla o absolutnej konfiguracji stereochemicznej R, C
20 oznacza asymetryczny atom węgla o absolutnej kon-
figuracji stereochemicznej S oraz ich farmaceuty-
cznie dopuszczalne sole.

Korzystną grupę związków stanowią związki o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę metylową.

25 Innymi korzystnymi związkami o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, R₂ oznacza grupę metylową, a R₃ oznacza grupę hydroksylową, metoksy-
karbonylową, aminokarbonylową lub metyloamino-
karbonylową.

30 Najbardziej korzystnymi związkami o wzorze 1 są

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

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

Stereochemiczna konfiguracja związków wytwarzanych sposobem według wynalazku oznaczana jest zgodnie z nomenklaturą R i S. Pełne omówienie tego systemu nomenklaturowego przedstawili Cahn i współpracownicy w *Experientia*, tom XII, strony 81—124 (1956). Stereochemiczna konfiguracja atomu węgla oznakowanego jako „C” odpowiada R i stosowana będzie jako pierwsza przy przytaczaniu nazwy związków o wzorze 1.

Asymetryczny atom węgla oznakowany „C” ma absolutną konfigurację S. Fakt ten znajduje wyraz w systematycznym nazewnictwie tych związków, jak to wyjaśniono dla związku o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę metylową, a R_3 oznacza grupę aminokarbonylową, którego nazwa jest następująca: R, S, N-(2-fenyl-2-hydroksyetylo)-1-metylo-3-(4-aminokarbonylofenyl)-propyloamina.

Sposób według wynalazku polega na tym, że tlenek styrenu o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z **pocho-**dną propyloaminą o wzorze 3, w którym R_1 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, i następnie, w **przypadku** gdy tlenek styrenu nie jest optycznie czynny, to znaczy gdy nie jest on R-tlenkiem styrenu, przeprowadza się rozdzielanie.

Korzystna metoda polega na reakcji optycznie czynnego tlenku styrenu z optycznie czynną 1-alkil-3-fenylpropyloaminą.

Optycznie czynne aminy o wzorze 3 są nowe, można je otrzymać z odpowiednich ketonów o wzorze 4, poddając je reakcji z (—)- α -metylobenzylaminą w obecności takiego kwasu, jak kwas p-toluenosulfonowy. Otrzymaną odpowiednią S-N- α -metylobenzyl-1- R_2 -3-4- R_3 /fenyl-propyloiminę poddaje się redukcji przy użyciu niklu Raneya i otrzymuje się związek o wzorze 5. Aminę tę przeprowadza się w sól, np. za pomocą HCl, a otrzymaną sól oczyszcza się przez powtarzaną krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego. Tak otrzymaną optycznie czynną sól S,S-N- α -metylobenzyl-1- R_2 -3-4- R_3 /fenyl-propyloamoniową można następnie poddać uwodornieniu przy użyciu palladu na węglu drzewnym w celu usunięcia grupy α -metylobenzylowej i uwolnienia aminy o wzorze 3 w postaci soli.

Na przykład optycznie czynny tlenek styrenu, taki jak R-orto-fluorostyren można poddać reakcji z mniej więcej równoważną ilością optycznie czynnej fenylpropyloaminy, takiej jak S-1-metylo-3-4-metyloaminokarbonylo-fenyl-propyloamina, otrzymując zgodnie ze sposobem według wynalazku odpowiednią optycznie czynną fenetanoloaminę, a mianowicie R,S-N-[2-2-fluorofenyl-2-hydroksyetylo]-1-metylo-3-4-metyloaminokarbonylofenyl-propyloaminę. Reakcję kondensacji tego typu można prze-

prowadzić w środowisku obojętnego polarnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak etanol, dioksan, toluen lub dwumetyloformamid, zazwyczaj w temperaturze 20—120°C, korzystnie 50—110°C. W tych warunkach, kondensacja na ogół zachodzi całkowicie w ciągu około 6—10 godzin.

Otrzymaną fenetanoloaminę można wyizolować w prosty sposób przez usunięcie rozpuszczalnika, stanowiącego środowisko reakcji, np. odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymany produkt można poddać dalszemu oczyszczaniu, jeśli jest to pożądane, zwykłą metodą, taką jak chromatografia, krystalizacja i tworzenie soli.

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

Rozdzielenie tak utworzonych diastereoizomerów można w razie potrzeby, przeprowadzić w zwykły sposób. Chociaż, ze względu na użyteczną aktywność biologiczną, pożądany jest optyczny izomer R części fenetanolowej związków o wzorze 1 w odniesieniu do C, nie stanowi zasadniczej wady, jeśli jest on w mieszaninie z odpowiednim izomerem S (w odniesieniu do C), ponieważ izomer S zasadniczo pozbawiony jest aktywności i nie wywołuje w dawkach terapeutycznych niepożądanych skutków ubocznych w układach biologicznych.

Jednakże należy wziąć pod uwagę, że wynalazek dotyczy wyłącznie sposobu wytwarzania związków o wzorze 1, w których centrum asymetrii oznaczone C posiada absolutną stereochemiczną konfigurację S, ponieważ optyczne izomery R (przy centrum asymetrii C) są silnymi czynnikami inotropowymi i nie można ich stosować do leczenia otyłości bez jednoczesnego współdziału znacznych skutków działania na serce.

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

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

Związki o wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę hydroksylową, to znaczy związki zawierające fenolową grupę hydroksylową, można łatwo acylować, z otrzymaniem związków o wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę alkanoiloksyloową o 1—4 atomach węgla. Określenie grupa alkanoiloksyloowa o 1—4 atomach węgla obejmuje grupy: formyloksyloową, acetyloksyloową, propionoksyloową, butyloksyloową i izobutyloksyloową.

Acylowania związku, wytworzonego sposobem według wynalazku, zawierającego fenolową grupę hydroksylową normalnie prowadzi się poddając pocho-

dną hydroksylową reakcji z czynnikiem acylującym, takim jak odpowiedni bezwodnik kwasowy lub halogenek kwasowy, np. chlorek kwasowy lub bromek kwasowy. Do typowych czynników acylujących, powszechnie używanych, należą: bezwodnik kwasu octowego, chlorek propionylu, bromek izobutyrylu i bezwodnik mrówkowo-octowy.

Może okazać się pożądane zabezpieczenie grup hydroksylowych i aminowych fenetanoloaminowego fragmentu cząsteczki związku wytwarzanego sposobem według wynalazku przed acylowaniem wolnych fenolowych grup hydroksylowych, uniemożliwiając w ten sposób zajście jakiegokolwiek niepożądanego reakcji ubocznej.

Na przykład związek wytwarzany sposobem według wynalazku, taki jak R,S-N-[2-/2-fluorofenilo/-[2-hydroksyetylo]-1-etylo-3-/4-hydroksyfenilo/propyloamina, można poddać reakcji z chlorkiem tlenyłu, w obecności zasady, takiej jak trójetiloamina, w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak czterowodorofuran z utworzeniem cyklicznego oksatiazolu, zabezpieczając w ten sposób skutecznie tak grupę hydroksylową, jak i aminową fenetanoloaminowego fragmentu cząsteczki. W wyniku tej reakcji zachodzi konwersja wyżej wymienionego związku do R,S-N-[1-etylo-3-/4-hydroksyfenilo/propylo]-5-/2-fluorofenilo/-1-keto-4,5-dwuwodoro-1-2-3-oksatiazolu. Ten ostatni związek można poddać acylowaniu w miejscu występowania wolnej fenolowej grupy hydroksylowej, bez ryzyka naruszenia innych miejsc cząsteczki.

Na przykład R,S-N-[1-etylo-3-/4-hydroksyfenilo/-propylo]-5-/2-fluorofenilo/-1-keto-4,5-dwuwodoro-1,2,3-oksatiazol można poddać reakcji z czynnikiem acylującym, takim jak bezwodnik kwasu octowego lub chlorek kwasowy w środowisku rozpuszczalnika takiego, jak benzen, ksylen lub toluen i w obecności zasady, takiej jak trójetiloamina, na ogół w temperaturze około 50—100°C, uzyskując zacylowanie fenolowej grupy hydroksylowej z otrzymaniem

R,S-N-[1-etylo-3-/4-acetoksyfenilo/propylo]-5-fluorofenilo/-1-keto-4,5-dwuwodoro-1,2,3-oksatiazolu. Oksatiazol tak otrzymany zadaje się kwasem takim, jak rozcieńczony kwas mineralny, w celu usunięcia grup zabezpieczających, odzyskując w ten sposób żadaną fenetanoloaminę.

Na przykład wyżej wspomniany oksatiazol można poddać działaniu 1N kwasu solnego w temperaturze około 30°C, otrzymując R,S-N-[2-/2-fluorofenilo/-2-hydroksyetylo]-1-etylo-3-/4-acetoksyfenilo/propyloaminę w postaci kwaśnej soli addycyjnej, którą działaniem zasady takiej jak węglan sodowy przeprowadza się w wolną aminę o wzorze 1.

Związki o wzorze 1, w którym R₃ oznacza grupę aminokarbonylową można wytwarzać albo bezpośrednio, poddając odpowiednią fenilopropyloaminę reakcji z tlenkiem styrenu, albo, alternatywnie, uzyskując je z tych związków, w których R₃ oznacza grupę alkoksycarbonylową o 1—2 atomach węgla w części alkoksylowej taką, jak grupa metoksycarbonylowa lub etoksycarbonylowa.

Na przykład, kwas R-migdałowy można sprzęgać z S-1-metylo-3-/4-metoksycarbonylofenilo/propyloaminą, otrzymując po redukcji grupy amidokarbonylowej, odpowiednią aminę wytworzoną sposobem

według wynalazku, a mianowicie R,S-N-/2-fenilo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-metoksycarbonylofenilo/propyloaminę.

Aminę tę można poddać reakcji z hydrazyną w ciągu około 2—40 godzin w temperaturze około 50—100°C w celu przekształcenia grupy alkoksycarbonylowej w grupę hydrazynokarbonylową. Ten ostatni związek przekształca się za pomocą uwodornienia w odpowiednią pochodną aminokarbonylową, stosując powszechnie używany katalizator uwodornienia, taki jak nikiel Ranney'a.

Związki o wzorze 1, w którym R₃ oznacza grupę metyloaminokarbonylową, korzystnie wytwarza się poddając tlenek styrenu reakcji z 3-/4-metyloaminokarbonylofenilo/-propyloaminę. Potrzebny tu związek wyjściowy w postaci fenilopropyloaminy wytworzyć można po prostu przez poddanie metyloaminy reakcji z odpowiednią pochodną chlorku benzolu.

Na przykład, chlorek S-1-etylo-3-/4-chlorokarbonylofenilo/propyloamoniowy można poddać reakcji z metyloaminą otrzymując S-1-etylo-3-/4-metyloaminokarbonylofenilo/propyloaminę. Związek ten poddaje się następnie reakcji z tlenkiem styrenu, otrzymując żądany związek wytwarzany sposobem według wynalazku.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są to aminy i jako takie są one z natury swej zasadowe. Wobec tego, można je łatwo przekształcić w kwaśne sole addycyjne za pomocą reakcji z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi. Zgodnie z tym, wynalazek obejmuje swym zakresem także sposób wytwarzania farmaceutycznie dopuszczalnych soli N-fenilopropylofenetanoloamin o powyższym wzorze.

Rodzaj poszczególnego kwasu, który można wykorzystać do wytworzenia soli w sposób według wynalazku, nie jest decydujący i do soli takich należą te, które wytwarza się za pomocą reakcji amin, wytworzonych sposobem według wynalazku, z szeregiem zwykłych kwasów, takich jak solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy, nadchlorowy, mrówkowy, octowy, masłowy, cytrynowy, malenowy, bursztynowy, szczawiowy, fumarowy, mlekowy, metanosulfonowy, p-toluenosulfonowy i pokrewne kwasy.

Farmaceutycznie dopuszczalne kwaśne sole addycyjne, które tworzy się w wyniku reakcji aminy wytwarzanej sposobem według wynalazku z kwasem, takim jak jeden z wyżej wymienionych kwasów, zazwyczaj występują w postaci szczególnie dobrze krystalizujących ciał stałych i dzięki temu poddaje się je łatwo oczyszczaniu przez rekrystalizację ze zwykłych rozpuszczalników, takich jak metanol, etanol, octan etylu itp. Poza tym, z soli takich można łatwo sporządzać środki farmaceutyczne do podawania w dogodny sposób, zwłaszcza drogą doustną, osobnikom, którym potrzebna jest kuracja przeciw otyłości.

Jeśli jest to pożądane, tego rodzaju kwaśne sole addycyjne łatwo przekształca się w odpowiednie aminy w postaci wolnych zasad za pomocą reakcji z odpowiednim związkiem zasadowym, takim jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, węglan sodowy, trójetiloamina, wodorowęglan sodowy itp.

Otyłość jest bardzo poważną chorobą, tak, że jest obecnie przedmiotem wielkiego zainteresowania, zwłaszcza dlatego, że nie są znane rzeczywiście skuteczne sposoby leczenia. Pełne omówienie chorób związanych z odżywianiem i otyłości przedstawili z ogólnego punktu widzenia: Albrink w Textbook of Medicine, 12-te wydanie, 1959, W.B. Saunders Company, Filadelfia, Pensylwania, strony 1164—1174 i Lalans w Current Therapy, 1977, W.B. Saunders Company, strony 455—460.

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

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

Działanie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku przeciw otyłości wykazano w wielu testach biologicznych z użyciem myszy, szczurów i psów.

Jednym z głównych działań związków wytwarzanych sposobem według wynalazku na układ biologiczny jest uruchomienie z tkanki tłuszczowej magazynowanych tam kwasów tłuszczowych. W teście przeznaczonym do wykazania tego uruchomienia, związek wytwarzany sposobem według wynalazku poddawano wszystkim z ośmiu normalnie odżywianych szczurów szczepu Charles River, przy czym każdy z nich ważył około 180—200 g.

Tabela 1

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

Próbki krwi od każdego zwierzęcia pobierano bezpośrednio przed podaniem badanego związku. Próbkę tę służyły jako kontrola dla każdego z ośmiu zwierząt. Związek podawano każdemu zwierzęciu podskórnie w dawce 10 mg/kg wagi ciała. Próbkę krwi pobierano w odstępach czasu wynoszących 30, 60, 90 i 120 minut po podaniu i określano w każdej próbce krwi poziom wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy.

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

Do testu, przeznaczonego do wykazania wpływu związków wytwarzanych sposobem według wynalazku na istotne zmniejszenie wagi, wybrano jako model zdolne do życia, genetycznie obciążone otyłością, żółte myszy. Wiek wszystkich zwierząt wynosił 6 1/2 miesiąca w czasie rozpoczęcia badań. Podczas tych badań zwierzętom podawano karmę Purina Laboratory Chow i wodę w dowolnej ilości. Pięć otyłych zwierząt, losowo wybranych, otrzymywało R,S-N-/2-fenylo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-hydroksyfenylo/propyloaminę w ilości 10 mg/kg, podskórnie, dwa razy dziennie, a pięć zwierząt otrzymywało placebo. Początkową wagę ciała każdego zwierzęcia określono pierwszego dnia badań przed pierwszym wstrzyknięciem.

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

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

Podobne badania przeprowadzono używając genetycznie obciążonych otyłością szczurów Zucker. Po podaniu dorosłym (6-miesięcznym lub starszym) otyłym szczurom, związki wytwarzane sposobem według wynalazku powodują znaczne zmniejszenie wagi, nie powodując zmniejszenia dziennego spożycia pokarmu. Po podaniu niedorosłym (w wieku od 2 do 5 miesięcy) otyłym szczurom, związki wy-

Tabela 2

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

tworzane sposobem według wynalazku były skuteczne w zapobieganiu nadmiernemu przyrostowi wagi, który zaobserwowano u młodych, otyłych szczerów nie otrzymujących aktywnego związku.

Tabela 3 przedstawia wyniki otrzymane po podawaniu zwierzętom badanym R,S-N-/2-fenilo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-hydroksyfenilo/propyloaminy w ilości 10 mg/kg dwa razy dziennie. Wszystkim zwierzętom pozwolono na spożywanie dowolnej ilości karmy i picia dowolnej ilości wody.

Spożycie pokarmu przez zwierzęta otrzymujące związek wytwarzany sposobem według wynalazku nie różniło się znacząco od spożycia przez zwierzęta kontrolne otrzymujące placebo. Każda z podanych w tabeli wartości odnoszących się do ciężaru ciała jest średnią dla pięciu zwierząt w każdej z grup testu.

Tabela 3

	Ciężar ciała w gramach				
	Dzień 1	Dzień 20	Dzień 40	Dzień 60	Dzień 80
Kontrolne niedorose szczury Zucker	490	500	525	550	570
Niedorose szczury Zucker otrzymujące lek	475	480	482	478	485
Kontrolne dorosłe szczury Zucker	629	631	630	625	629
Dorosłe szczury Zucker otrzymujące lek	632	625	595	575	580

Dodatkowo wykazano zdolność leków działających przeciw otyłości, otrzymywanych sposobem według wynalazku, do wywoływania zmniejszenia wagi otyłych psów. Do testu wybrano otyłe psy gończe z hodowli Pin Oak w wieku od 4 do 9 mie-

sięcy, ważące od 15,4 do 29,0 kg. Zwierzęta spożywały w dowolnej ilości karmę Eucanuba, zawierającą 16% tłuszczu, przez 6 miesięcy przed rozpoczęciem badań, co stabilizowało stan otyłości psów.

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

Tabela 4

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

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

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

Tabela 5

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

Jak to już uprzednio zaznaczono, unikalny wpływ fizjologiczny wywierany przez związki wytwarzane sposobem według wynalazku wywodzi się z ich skutecznego działania przeciw otyłości, w połączeniu z fizjologicznie tolerowanym stopniem aktywności wykazywanej w stosunku do serca i naczyń. Tę unikalną specyficzną aktywność osiąga się przez dobranie prawidłowej struktury stereochemicznej, to jest R,S-, w odniesieniu do obydwu asymetrycznych atomów węgla związku o wzorze 1.

Unikalną aktywność fizjologiczną izomerów R,S otrzymanych sposobem według wynalazku wykazano na psach, w porównaniu z odpowiednimi izomerami R,R, które są silnymi czynnikami inotropowymi. Oceniane związki podawano dożylnie psom, którym implantowano przetworniki sercowonaczyniowe w celu mierzenia pochodnej ciśnienia lewokomorowego, co jest wskaźnikiem siły skurczowej serca. Podaje się dawkę związku wystarczającą do spowodowania 25%-wego wzrostu siły skurczowej serca.

Dawkę wymaganą do wywołania takiego wzrostu siły skurczowej zarejestrowano w tabeli 6 jako ED₂₅, w µg. Wyniki wskazują, że ilość inotropowo aktywnego izomeru R,R, wymagana do wywołania 25%-wego wzrostu siły skurczowej, jest bardzo mała, podczas gdy dawki odpowiedniego izomeru R,S, wymagane do wywołania tego samego efektu, są znacząco wyższe.

Tabela 6

Podawany związek	Siła skurczowa ED ₂₅ µg/kg
R,S-N-/2-fenilo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-hydroksyfenilo/propylenoamina	100,0
R,R-N-/2-fenilo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-hydroksyfenilo/propyloamina	2,5
R,S-N-/2-fenilo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-amino-karbonylofenilo/propyloamina	100,0
R,R-N-/2-fenilo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-amino-karbonylofenilo/propyloamina	3,0

Z powodu niespodziewanie niskiej inotropowej aktywności związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, można je podawać zwierzęciu w dawkach wystarczających wysokich do spowodowania uwolnienia z tkanki tłuszczowej magazynowanych tam kwasów tłuszczowych jako wolnych kwasów, bez zasadniczego wzrostu siły skurczowej serca. To unikalne widmo aktywności biologicznej związków wytwarzanych sposobem według wynalazku czyni je szczególnie użytecznymi w regulacji wagi otyłych zwierząt.

Użyty w niniejszym opisie termin: „regulacja wagi otyłych zwierząt” odnosi się do zdolności związków wytwarzanych sposobem według wynalazku do

wywoływania istotnego zmniejszenia wagi, po podaniu tych związków dorosłemu otyłemu zwierzęciu, podczas gdy po podaniu niedorosłemu otyłemu zwierzęciu, związki te skutecznie zapobiegają nadmiernemu przyrostowi wagi.

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

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się do regulowania wagi otyłych zwierząt. Podczas, gdy dawka związku skuteczna przeciw otyłości i używana w regulowaniu otyłości, będzie się różnić w zależności od zastosowanego określonego leku i od stanu, w którym znajduje się leczony, zwykle dawkowanie związku będzie wynosić około 1,0—25 mg/kg wagi ciała zwierzęcia.

Korzystnie, związki wytwarzane sposobem według wynalazku będzie się podawać doustnie w dawkach około 1—5 mg/kg, zazwyczaj w pojedynczych dawkach od jednego do czterech razy dziennie.

Jeśli jest to pożądane, lek można podawać doustnie w postaci tabletki lub kapsułki, lub alternatywnie w postaci o przedłużonym działaniu.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku, związek określony powyższym wzorem ogólnym 1 podaje się dorosłym otyłym zwierzętom w celu osiągnięcia istotnego zmniejszenia wagi bez zmniejszenia dziennego spożycia pokarmów. Lek będzie się podawać codziennie, przy wzrastającym poziomie dawkowania, jeśli to będzie pożądane, aż do osiągnięcia pożądanego zmniejszenia wagi.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać niedorosłym otyłym zwierzętom w celu osiągnięcia zmniejszenia przyrostu wagi bez zmniejszenia dziennego spożycia pokarmów.

Gdy niedorosłe, otyłe zwierzęta staną się dorosłe, będzie się dążyć do zmniejszenia wagi aż do osiągnięcia wagi zasadniczo normalnej.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można formułować zwykłymi metodami w celu dogodnego podawania jakiegokolwiek z dróg.

Korzystne jest formułowanie związków do podawania doustnego.

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

Do typowych nośników lub rozcieńczalników powszechnie używanych, należą takie jak żelatyna, skrobia, glukoza, sacharoza, laktoza, pochodne celulozy, stearyniany, poliwinylpirolidon, gliceryna, mleczan etylu, sorbit, mannit i temu podobne.

Odpowiednie środki farmaceutyczne mogą dodatkowo zawierać jakiegokolwiek z szeregu zwykłych czynników konserwujących, stabilizatorów, antyoksydantów, czynników korygujących smak i temu podobne. Przykładami takich dodatków są: kwas askorbinowy, kwas sorbowy, różne estrы kwasu p-hydroksybenzoesowego i temu podobne.

Typowe środki farmaceutyczne użyteczne w leczeniu

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

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

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

W celu pełniejszego objaśnienia sposobu według wynalazku podano następujące przykłady.

Przykład I. Otrzymywanie tlenku R-styrenu.

Do zimnego roztworu 300 g kwasu R-migdałowego w 2000 ml czterowodorofuranu wkrapla się przy mieszaniu w ciągu 2 godzin 3000 ml 1 molowego roztworu dwuboranu w czterowodorofuranie. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 12 godzin w temperaturze 25°C, po czym oziębia się do temperatury 0°C na łaźni z wodą z lodem.

Do zimnego roztworu wkrapla się w ciągu 30 minut 600 ml metanolu i otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze przez 3 godziny. Po usunięciu rozpuszczalnika za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 260 g produktu w postaci ciała stałego, który poddaje się krystalizacji z eteru etylowego, otrzymując R-2-fenilo-2-hydroksyetanol.

Do roztworu 256,7 g R-2-fenilo-2-hydroksyetanolu w 1000 ml toluenu, zawierającego 50 ml pirydyny wkrapla się przy mieszaniu w temperaturze 0°C w ciągu 2 godzin roztwór 372,1 g chloru p-toluenosulfonylu w 400 ml toluenu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 48 godzin, po czym sączy się w celu usunięcia wytrąconego chlorowodoru pirydyny. Przesącz zateża się do sucha przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w świeżym toluenie, przemywa rozcieńczonym kwasem solnym i wodą, a następnie suszy.

Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika i krystalizacji produktu z eteru etylowego i heksanu otrzymuje się 435 g R-2-fenilo-2-hydroksy-1-p-toluenosulfonyloksyetanu. Tak otrzymany produkt rozpuszcza się w 1000 ml dwumetylosulfotlenku, zawierającego 418 ml 5N wodorotlenku sodowego. Alkaliczny roztwór miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 12 godzin, po czym wlewa się do wody z lodem.

Następnie otrzymany produkt poddaje się ekstrakcji 50% mieszaniną eteru etylowego z pentanem, po czym warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą i suszy.

Następnie usuwa się rozpuszczalnik za pomocą odparowania i po przedestylowaniu otrzymuje się 165 g tlenku R-styrenu. Temperatura wrzenia: 55—56°C (79,8 Pa). $[\alpha]_D^{23,7}$ (chloroform).

Otrzymywanie S-1-metylo-3-/4-metyloaminokarbonylofenylo/propyloaminy.

Optycznie czynną S,S-N- α -metylobenzyl/-1-metylo-3-/4-metoksykarbonylofenylo/propyloaminę poddaje się hydrolizie w reakcji z 10% kwasem solnym, otrzymując optycznie czynny chlorek S,S-N- α -metylobenzyl/-1-metylo-3-/4-hydroksykarbonylofenylo/propyloamoniczy. Temperatura topnienia 234—237°C. Tak utworzony kwas poddaje się reakcji z chlorkiem oksalitu w benzenie otrzymując odpowiedni optycznie czynny chlorek kwasowy, który rozpuszcza się w dioksanie i wkrapla przy mieszanii do roztworu metyloaminy w 50 ml dioksanu.

Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 12 godzin, następnie rozcieńcza 100 ml wody. Wodną mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się octanem etylu, oddziela warstwę organiczną, przemywa ją wodą i suszy. Rozpuszczalnik usuwa się za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując, po chromatografii na żelu krzemionkowym optycznie czynną S,S-N- α -metylobenzyl/-1-metylo-3-/4-metyloaminokarbonylofenylo/propyloaminę.

Uwodornienie tak utworzonego produktu powoduje odbenzylowanie z uzyskaniem chloru S-1-metylo-3-/4-metyloaminokarbonylofenylo/propyloamoniowego. $[\alpha]_D^{25} - 42,3^\circ$ (metanol).

Otrzymywanie R,S-N-2-fenilo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-metyloaminokarbonylofenylo/propyloaminy.

Do ogrzewanego pod zwrotnicą zwrotną roztworu 3,6 g S-1-metylo-3-/4-metyloaminokarbonylofenylo/propyloaminy w 50 ml etanolu wkrapla się w ciągu 10 minut roztwór 2,1 g tlenku R-styrenu w 20 ml etanolu. Po zakończeniu dodawania tlenku styrenu, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, a następnie, po ochłodzeniu do temperatury 25°C, miesza się w tej temperaturze w ciągu 12 godzin.

Następnie usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oleistą pozostałość, którą poddaje się krystalizacji z eteru etylowego z otrzymaniem 3,5 g stałego produktu. Po krystalizacji tego ostatniego z octanu etylu i eteru etylowego otrzymuje się 1,7 g R,S-N-2-fenilo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-metyloaminokarbonylofenylo/propyloaminy.

Tak utworzoną aminę przeprowadza się w chlorowodorek za pomocą reakcji z chlorowodorem w roztworze eterowym, otrzymując, po krystalizacji z metanolu i octanu etylu, 1,2 g chloru R,S-N-2-fenilo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-metyloaminokarbonylofenylo/propyloamoniowego. Temperatura topnienia 179—182°C.

Analiza elementarna dla $C_{20}H_{27}ClN_2O_2$:

Obliczono: C — 66,19 H — 7,50 N — 7,72

Znaleziono: C — 66,40 H — 7,82 N — 7,49

Przykład II. Otrzymywanie S-1-metylo-3-/4-aminokarbonylofenylo/propyloaminy.

Olej pochodzący z 280 g 50% zawiesiny wodoru sodowego w oleju mineralnym usuwa się za pomocą kilkakrotnego przemycia heksanem. Heksan zastępuje się dwumetyloformamidem, w ilości 1,5 litra, po czym otrzymaną mieszaninę umieszcza się i oziębia na łaźni z lodem, dodając powoli, przy mieszaniu 950 g octoocianu etylu. Po przereagowaniu wodoru sodowego dodaje się roztwór 314 g kwasu α -bromo-p-toluilowego w 500 ml dwumetyloformamidu.

Następnie usuwa się łaźnię z lodem i mieszaninę miesza się w temperaturze 25°C w ciągu 18 godzin, po czym wlewa się do wody zakwaszonej 3N kwasem solnym i poddaje ekstrakcji octanem etylu. Warstwy organiczne łączy się, przemycia wodą i wodnym roztworem chlorku sodowego, po czym suszy bezwodnym siarczanem sodowym.

Następnie usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik i nadmiar octoocianu etylu, otrzymując 500 g olejistej pozostałości.

Do olejistej surowego produktu dodaje się 1,2 litra kwasu octowego lodowatego, 140 ml stężonego kwasu solnego i 750 ml wody. Całość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 1/2 godziny.

Następnie usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik i pozostałość rozpuszcza w mieszaninie eteru i ksylenu, po czym przemycia się wodą. Stałą pozostałość uzyskaną po usunięciu rozpuszczalników poddaje się dwukrotnie krystalizacji z mieszaniny etanolu i wody, otrzymując 111 g 4-/4-karbonylofenylo/-2-butanonu. Temperatura topnienia 120,5–123°C.

Analiza elementarna dla $C_{11}H_{12}O_2$:

obliczono: C — 68,74 H — 6,29

znaleziono: C — 68,99 H — 6,10

Mieszaninę 9,50 g 4-/4-karbonylofenylo/-2-butanonu, 100 ml benzenu, 15,7 g chlorku oksalilu i 1 kropli dwumetyloformamidu miesza się i ogrzewa do temperatury 50°C w ciągu 2 godzin.

Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 25°C w ciągu 18 godzin, po czym zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 50 ml dioksanu i przy mieszaniu, powoli dodaje się 300 ml zimnego (0°C) stężonego wodorotlenku amonowego.

Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 75 minut, po czym rozcieńcza wodą do objętości 1 litra. Osad odsącza się, przemycia wodą, suszy i poddaje krystalizacji z mieszaniny metanolu i eteru, otrzymując 4,1 g 4-/4-aminokarbonylofenylo/-2-butanonu. Temperatura topnienia 144–146°C. Próbkę analityczną o temperaturze topnienia 149–150°C otrzymuje się za pomocą dwukrotnej rekrytalizacji z mieszaniny etanolu i eteru.

Analiza elementarna dla $C_{11}H_{13}NO_2$:

obliczono: C — 69,09 H — 6,85 N — 7,32

znaleziono: C — 68,98 H — 7,10 N — 6,99

Roztwór 45,7 g 4-/4-aminokarbonylofenylo/-2-butanonu w 400 ml toluenu zawierającego 29,0 g /-/- α -metylobenzylaminy i 1,0 g kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin z jednoczesnym usuwaniem wody przy użyciu nasadki Deana Starka. Po oziębieniu

mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej rozpuszczalnik usuwa się za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując S-N-/ α -metylobenzyl/-1-metylo-3-/4-aminokarbonylofenylo/propyloaminę, którą poddaje się uwodornieniu w środowisku 635 ml metanolu przy użyciu 15 g niklu Ranney'a jako katalizatora, otrzymując mieszaninę izomerów optycznych N-/ α -metylobenzyl/-1-metylo-3-/4-aminokarbonylofenylo/propyloaminy. Aminę tę poddaje się reakcji z chlorowodorem otrzymując odpowiednią kwaśną sól addycyjną w postaci ciała stałego.

Następnie mieszaninę tę poddaje się dwukrotnie oczyszczeniu za pomocą krystalizacji z metanolu i acetonitrylu, otrzymując 23,6 g optycznie czynnego chlorku S,S-N-/ α -metylobenzyl/-1-metylo-3-/4-aminokarbonylofenylo/-propyloamoniowego. Temperatura topnienia 256–258°C. $[\alpha]_D^{20}$ -80,1° (metanol).

Roztwór 16,3 g otrzymanej soli w 480 ml etanolu zawierającego 3,0 g 5% zawiesiny palladu na węglu poddaje się uwodornieniu w ciągu 22 godzin w temperaturze 50°C pod ciśnieniem 4,13·10² kPa.

Następnie mieszaninę reakcyjną sączy się i rozpuszczalnik usuwa z przesączu za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując produkt w postaci ciała stałego, który trzykrotnie krystalizuje się z etanolu i octanu etylu, otrzymując 9,4 g chlorku S-1-metylo-3-/4-aminokarbonylofenylo/propyloamoniowego. Temperatura topnienia 237–240°C $[\alpha]_D^{20}$ -8,2 (metanol).

Otrzymywanie chlorku R,S-N-/2-fenylo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-aminokarbonylofenylo/propyloamoniowego.

Do ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 109,6 g S-1-metylo-3-/4-aminokarbonylofenylo/propyloaminy w 600 ml etanolu i 200 ml metanolu wkrapla się w ciągu 1 godziny roztwór 68,4 g tlenku R-styrenu w 100 ml etanolu. Mieszaninę reakcyjną, po zakończeniu dodawania tlenku styrenu, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, a następnie oziębia do temperatury pokojowej i zatęża za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika.

Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się za pomocą dodania 200 ml eteru etylowego i sączy, po czym osad rozciera się z wodą, suszy i poddaje krystalizacji z acetonitrylu, otrzymując 72,6 g wolnej aminy w postaci stałej. Tak utworzoną aminę przekształca się w chlorowodorek poddając ją reakcji z chlorowodorem w eterze etylowym, otrzymując 64,0 g chlorku R,S-N-/2-fenylo-2-hydroksyetylo/-1-metylo-3-/4-aminokarbonylofenylo/propyloamoniowego. Temperatura topnienia 229–231°C, $[\alpha]_D^{20}$ -52,1° (metanol).

Analiza elementarna dla $C_{19}H_{25}ClN_2O_2$:

obliczono: C — 65,41 H — 7,22 N — 8,03

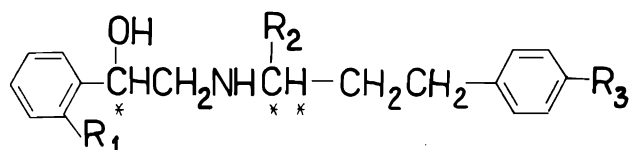
znaleziono: C — 65,17 H — 7,10 N — 8,03.

Zastrzeżenie patentowe

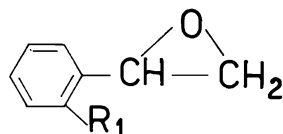
1. Sposób wytwarzania nowych, optycznie czynnych fenetanoloamin o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub fluoru, R₂ oznacza grupę metylową lub etylową, R₃ oznacza grupę hydroksylową, grupę alkanooiloksylową o 1–4 atomach węgla, grupę aminokarbonylową, grupę me-

tyloaminokarbonylową lub grupę alkoksykarbonylową o 1 lub 2 atomach węgla w części alkoksylowej, C oznacza asymetryczny atom węgla, posiadający absolutną konfigurację stereochemiczną R, C oznacza asymetryczny atom węgla posiadający absolutną konfigurację stereochemiczną S, i ich dopuszczalnych farmaceutycznie soli, **znamienny tym,**

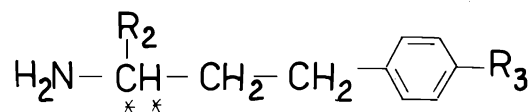
że tlenek styrenu o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodną propyloaminy o wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie i w przypadku, gdy stosowany związek o wzorze 2 nie jest optycznie czynny, rozdziela się otrzymaną mieszaninę enancjomerów R,S i S,S.



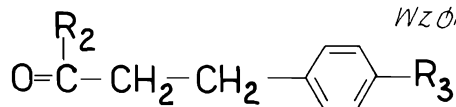
Wzór 1



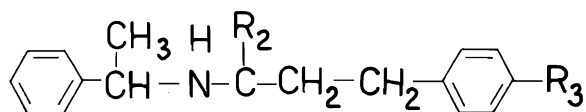
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5