



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209815
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 91/06

(22) Přihlášeno 02 07 79
(21) (PV 4632-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 03 07 78
(921 670) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 27 02 81

(45) Vydáno 15 05 84

(72)
Autor vynálezu

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

(73)
Majitel patentu

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

(54) Způsob výroby nových fenethanolaminů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových fenethanolaminů, které je možno použít ke snížení hmotnosti u savců.

V poslední době bylo věnováno velké úsilí základnímu výzkumu sloučenin typu β -fenylethylaminů, z nichž některé jsou katecholaminy. Šlo zejména o výzkum přírodně se vyskytujícího katecholaminu epinefrinu. Epinefrin je velmi účinná sympatomimetická látka se silným stimulačním účinkem na srdeční sval. Použití této látky je však omezené vzhledem k nežádoucím vedlejším účinkům, jako jsou strach, úzkost, třes, pocit napětí, bolest hlavy, zvýšený krevní tlak, zaujatost, dýchací obtíže a bušení srdce, další nevýhodou je krátkodobý účinek.

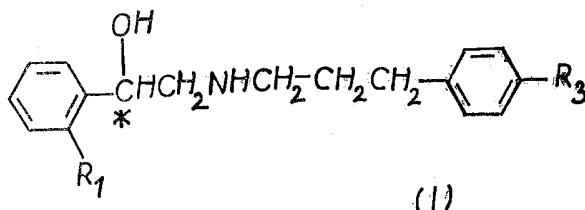
Používání sloučenin, které způsobují více než jeden biologický účinek může být velmi nebezpečné. Například celá řada látek ovlivňuje β -receptory a tyto sloučeniny obvykle mají dvojí účinek, a to rozšíření průdušek a povzbuzení srdeční činnosti, často však by bylo žádoucí využít jen jednoho z uvedených účinků. Byly podány zprávy o tom, že řada nemocných zemřela na kmitání srdečních komor, které bylo způsobeno přílišným podrážděním β -receptorů po použití látek, rozšiřujících průdušky, jak bylo uvedeno v publikaci Greenburg a Pines, Br. Med. J. 1, 563 (1967).

2

Vliv fenethylaminových derivátů na srdeční činnost je dlouho znám a byl popsán například v US patentovém spisu č. 3 816 516, který popisuje účinek některých 1-fenyl-2-alkylaminoalkanolových derivátů na β -receptory, přičemž tento účinek je podobný účinku sloučenin podle vynálezu.

Nyní bylo zjištěno, že některé p-substituované N-fenylpropylfenethanolaminy mohou způsobit účinný pokles hmotnosti nebo mohou bránit tvorbě tukové tkáně u savců, přičemž tyto látky mají velmi malé účinky na srdeční činnost.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby nových fenethanolaminů obecného vzorce I

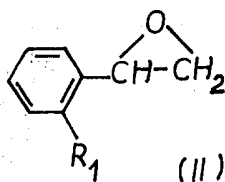


kde

R₁ znamená atom vodíku nebo fluoru,

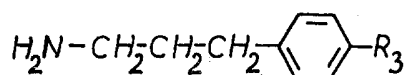
R₃ znamená aminokarbonylovou skupinu, methylaminokarbonylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu o 1 a 2 atomech uhlíku,

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 propylaminovým derivátem obecného vzorce



kde

R₃ má svrchu uvedený význam a v případě, že se získá racemický produkt a je žádoucí získání R-isomeru, rozdělí se takto získaný racemický produkt běžným způsobem.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu jsou fenethanolaminy, systematicky jde o N-substituované 3-fenylpropylaminy. Například sloučenina svrchu uvedeného obecného vzorce, v němž R₁ a R₂ znamenají vodíkové atomy a R₃ znamená aminokarboxylovou skupinu je systematicky N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-3-(4-aminokarbonylfenyl)propylamin.

Asymetrický atom uhlíku, který je ve svrchu uvedeném vzorci označen C má s výhodou absolutní stereochemickou konfiguraci R, podrobné údaje o stereochemické konfiguraci jsou uvedeny v publikaci Cahn a další, *Experientia*, sv. XII, strany 81 až 124 (1956).

Je například možno uvést v reakci styrenoxid, jako R-o-fluorstyrenoxid s přibližně ekvimolárním množstvím fenylpropylaminu, například 3-(4-methylaminokarbonylfenyl)propylaminem za vzniku odpovídajícího fenethanolaminu podle vynálezu, například R-N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-3-(4-methylaminokarbonylfenyl)propylamin. Tato kondenzace se běžně provádí v nereaktivním polárním organickém rozpouštědle, například v ethanolu, dioxanu, toluenu nebo dimethylformamidu při teplotě 120 °C, s výhodou 50 až 110 °C. Za těchto podmínek je kondenzace obvykle dovršena v průběhu 6 až 10 hodin a výsledný fenethanolamin je pak možno izolovat jednoduchým odstraněním reakčního rozpouštědla, například odstraněním za sníženého tlaku. Další případné čištění získaného produktu je možno provádět v případě potřeby běžným způsobem, jako chromatografií, krystalizací nebo tvorbou soli.

Při provádění způsobu podle vynálezu při použití nerozdělených výchozích látek, postupuje se s výhodou tak, že se po získání výsledných racemických směsí N-fenylpropylfenethanolaminů podle vynálezu dělí tak-

to získané diastereomery běžným způsobem. Protože však S-isomer je neaktivní a nemá nepříznivé vedlejší účinky, je možno užít racemát bez dělení. Je však nutno zdůraznit, že právě R-isomer má biologickou účinnost.

Podáváním sloučenin podle vynálezu je možno zlepšit kvalitu masa u jatečných zvířat jako vepřů, ovcí a skotu. Toto zlepšení je založeno na tom, že se odstraňuje typ, který již je přítomen a na tom, že se brání vzniku další tukové tkáně. Sloučeniny podle vynálezu se s výhodou podávají v krmivu.

Sloučeniny podle vynálezu je tedy možno zpracovávat na krmivo pro hospodářská zvířata.

Sloučeniny podle vynálezu jsou aminy a mají tedy povahu bází. Z toho vyplývá, že je možno tyto látky snadno převádět na adiční soli s kyselinami reakcí s organickými nebo anorganickými kyselinami. Způsobem podle vynálezu je možno vyrobit také z farmaceutického hlediska přijatelné soli N-fenylpropylfenethanolaminů svrchu uvedeného obecného vzorce. Je možno užít nejrozličnějších kyselin k přípravě solí, například kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, dusičnou, chloristou, mravenčí, octovou, máselnou, citrónovou, maleinovou, jantarovou, oxalovou, fumarovou, mléčnou, methansulfonovou, p-toluen-sulfonovou a příbuzné kyseliny. Vzniklé soli jsou vysoce krystalické pevné látky a je tedy možno je snadno čistit překrystalováním z běžných rozpouštědel, například methanolu, ethanolu, ethylacetátu a podobně. Mimoto je možno tyto soli snadno zpracovávat zejména pro perorální podání na farmaceutické přípravky, které je pak možno podávat osobám k léčbě obezity. Je-li to žádoucí, je možno tyto adiční soli s kyselinami snadno převádět na odpovídající volné aminy reakcí s vhodnouází, například s hydroxidem sodným nebo draselným, uhlíkatým sodným, triethylaminem, hydrogenuhličitelným sodným a podobně.

Obezita je velmi závažné onemocnění, kterému je v poslední době věnována velká pozornost zejména proto, že není známa skutečně účinná léčba. Poruchy výživy jsou podrobně popsány v publikaci Albrink v *Textbook of Medicine*, 12. vydání, 1969, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pa., str. 1164 až 1174 a v publikaci Salans v *Current Therapy*, 1977, W. B. Saunders Company, str. 455 až 460. Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu jsou zvláště vhodné k léčbě obezity vzhledem ke své schopnosti způsobit pokles hmotnosti při podávání dospělým obézním savcům. Toto snížení hmotnosti je možno dosáhnout bez snížení přívodu potravy. V případě, že se sloučeniny podle vynálezu podávají nedospělým savcům, je vzestup hmotnosti podstatně nižší než v případě, že se tyto sloučeniny nepodávají.

Účinek sloučenin podle vynálezu na obezitu byl prokázán v řadě biologických poku-

sů, při nichž bylo užito myší, krys a psů. Hlavním účinkem sloučenin podle vynálezu na biologický systém je pravděpodobně mobilizace mastných kyselin ze zásobní tukové tkáně.

Mimoto je možno sloučeninami podle vynálezu dosáhnout účinné redukce u dospělých savců, aniž by bylo nutno snížit příjem potravy a chuť k jídlu.

Jak již bylo uvedeno, zvláštností sloučenin podle vynálezu z fyziologického hlediska je jejich účinnost proti obezitě bez většího účinku na srdeční nebo cévní systém. Tento neočekávaný biologický účinek se dosahuje výběrem specifických fenethanolaminů podle vynálezu.

Protože sloučeniny podle vynálezu mají neočekávaně nízký inotropní účinek, je možno je podávat v dostatečných dávkách k dosažení mobilizace volných mastných kyselin z tukové tkáně bez zvýšení síly stahu srdečního svalu. Z tohoto důvodu je používání sloučenin podle vynálezu poměrně velmi bezpečné. Pokud jde o pojem „snížení hmotnosti obézních savců“, jde o schopnost sloučenin podle vynálezu způsobit skutečný pokles hmotnosti při podávání dospělým obézním savcům nebo o schopnost bránit příliš velkému přírůstku na hmotnosti v případě, že se sloučeniny podávají nedospělým obézním živočichům. Pokud jde o pojmy „dospělí“ a „nedospělí“ jsou používány v běžném pojetí. Rovněž pojem obezity je používán v běžném smyslu.

Sloučeninami podle vynálezu je tedy možno snížit hmotnost obézních živočichů. Účinná dávka pro toto použití se bude měnit podle typu sloučeniny a podle závažnosti onemocnění, obvyklé rozmezí dávek je 1,0 až 25 mg/kg. Sloučeniny podle vynálezu se s výhodou podávají perorálně v dávce 1 až 5 mg/kg, obvykle 1 až 4krát denně. V případě potřeby je možno užít tablety nebo kapsle nebo lékové formy s pomalým uvolňováním účinné látky. Tímto způsobem je možno dosáhnout snížení hmotnosti bez snížení dávky potravy. Sloučeniny se podávají denně popřípadě ve zvýšených dávkách tak dlouho, až se dosáhne žádaného snížení hmotnosti. Sloučeniny podle vynálezu je možno podat i nedospělým obézním živočichům ke snížení přírůstku bez snížení denní spotřeby potravy. Jakmile nedospělý obézní živočich dosáhne dospělosti, dosáhne se rovněž snížení hmotnosti, které pokračuje tak dlouho, až se dosáhne hmotnosti normální.

Sloučeniny podle vynálezu je možno zpracovávat běžným způsobem na farmaceutické přípravky, které jsou vhodné zejména pro perorální podání a užívají se ke snížení hmotnosti dospělých živočichů.

Tyto farmaceutické přípravky obsahují jako účinnou složku jednu nebo větší počet sloučenin podle vynálezu popřípadě ve směsi s neaktivním isomerem a mimoto jeden nebo větší množství z farmaceutického hlediska přijatelných nosičů nebo ředidel. Ty-

pickými běžně užívanými nosiči nebo ředidly jsou například želatina, škrob, dextróza, sacharóza, laktóza, deriváty celulózy, stearáty, polyvinylpyrrolidon, glycerin, ethyllaktát, sorbitol, mannitol a podobně. Farmaceutický přípravek může mimoto obsahovat běžná konzervační činidla, stabilizátory, antioxidační činidla, chuťové látky a podobně. Příkladem dalších přísad tohoto typu může být kyselina askorbová, kyselina sorbinová, různé estery kyseliny p-hydroxybenzoové a podobně.

Typický farmakologický přípravek užíváný k léčbě obezity bude obsahovat 1 až 50 hmotnostních % sloučeniny podle vynálezu jako účinnou látku. Mimoto bude obsahovat vhodné nosiče a ředidla.

Farmaceutické prostředky, které obsahují jako účinnou složku alespoň jednu sloučeninu podle vynálezu je možno zpracovávat na tablety, ukládat do želatinových kapslí nebo zpracovávat na roztoky nebo suspenze. Tyto farmaceutické přípravky se pak podávají obézním osobám různým způsobem, například perorálně nebo parenterálně. Výhodný farmaceutický přípravek obsahuje například 500 mg N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-3-[4-aminokarbonylfenyl]propylamoniumchloridu ve směsi s vhodnými nosiči a je zpracován na tablety, vhodné pro perorální podání osobám se zvýšenou tělesnou hmotností v dávce 1 až 4 tablety denně k dosažení poklesu této hmotnosti.

Vynález bude osvětlen následujícími přípravami a příklady, přičemž v přípravách je uvedena výroba výchozích látek a v příkladech výroba výsledných produktů obecného vzorce I a jejich zpracování na farmaceutické přípravky.

Příprava 1

Příprava R-styrenoxidu

Ke chladnému roztoku 300 g kyseliny R-mandlové ve 2000 ml tetrahydrofuranu se po kapkách přidá za stálého míchání v průběhu 2 hodin 3000 ml M roztoku diboranu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě 25 °C po skončení přidávání, načež se zchladí na 0 °C ve směsi vody a ledové drti. K chladnému roztoku se přidá po kapkách v průběhu 30 minut 600 mililitrů methanolu a reakční směs se pak míchá další 3 hodiny. Pak se rozpouštědlo odstraní odpařením za sníženého tlaku, čímž se získá 260 g výsledného produktu ve formě pevné látky. Tato pevná látka se krystaluje z diethyletheru, čímž se získá R-2-fenyl-2-hydroxyethanol.

Roztok 256,7 g R-2-fenyl-2-hydroxyethanolu v 1000 ml toluenu s obsahem 50 ml pyridinu se míchá při teplotě 0 °C a současně se po kapkách v průběhu 2 hodin přidává roztok 372,1 g p-toluensulfonylchloridu ve 400 ml toluenu.

Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 48 hodin a pak se zfiltruje k odstranění vysráženého pyridinhydrochloridu. Filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku, čímž se získá surový produkt jako olejovitá kapalina. Tento olej se rozpustí v čerstvém toluenu, promyje se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou a pak se usuší. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku s následným překrystalováním získaného produktu ze směsi diethyletheru a hexanu se získá 435 g R-2-fenyl-2-hydroxy-1-p-toluen-sulfonyloxyethanu. Takto získaný produkt se rozpustí v 1000 ml dimethylsulfoxidu s obsahem 418 ml 5 N hydroxidu sodného. Alkalický roztok se míchá při teplotě 0 °C po dobu 12 hodin a pak se vlije do směsi vody a ledu. Produkt se extrahuje 50% diethyletherem v pentanu, organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a vysuší. Odpařením rozpouštědla se po destilaci získá 165 g R-styrenoxidu o teplotě varu 55 až 56 °C při tlaku 80 Pa. $[\alpha]_D -23,7^\circ$ (chloroform).

Příprava 2

Příprava R-o-fluorstyrenoxidu

103 g dl-o-fluormandlové kyseliny se dělí reakcí s d(+)- α -methylbenzylaminem za vzniku soli s následnou krystalizací této soli z ethanolu a ethylacetátu, čímž se získá opticky aktivní α -methylbenzylamonium-2-(2-fluorfenyl-2-hydroxy)acetát o teplotě tání 155 až 157 °C. $[\alpha]_D -43,1^\circ$ (methanol). Takto získaná sůl se hydrolyzuje na volnou kyselinu, čímž se získá kyselina R-o-fluormandlová o teplotě tání 88 až 90 °C. $[\alpha]_D -138^\circ$ (methanol). Takto získaná kyselina se pak převede na R-o-fluorstyrenoxid způsobem podle přípravy 1. Získaná látka má teplotu varu 58 až 61 °C při tlaku 400 Pa. $[\alpha]_D -32,7^\circ$ (chloroform).

Tyto opticky aktivní výchozí látky je možno užít k výrobě opticky aktivních sloučenin obecného vzorce I.

Příprava 3

3-(4-Methoxykarbonylfenyl)propylamin

Z 55 g 50% disperze hydridu sodíku v minerálním oleji se odstraní několikanásobným promytím toluenem olej v dusíkové atmosféře. Získaný hydrid sodíku se převrství 500 ml dimethylformamidu a 500 ml toluenu. Směs se míchá a současně chladí na ledové lázni. Pak se pomalu přidá 339 g ethylkyanoacetátu, přičemž se současně teplota udržuje na hodnotě 25 °C. Po skončení přidávání se pomalu přidá roztok methyl- α -bromtoluátu v 500 ml toluenu. Reakční směs se pak zahřívá 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se vlije do směsi ledu a kyseliny chlorovodíkové a výsledná směs se extrahuje etherem. Etherové extrakty se promyjí vodou a odpaří se

za sníženého tlaku, čímž se odstraní rozpouštědlo a přebytečný ethylkyanoacetát. Získá se 218 g olejovitého ethyl-3-(4-methoxykarbonylfenyl)-2-kyanopropionátu.

Směs 26,1 g získaného kyanodiesteru, 75 mililitrů dimethylsulfoxidu, 6,4 g chloridu sodného a 5,4 g vody se zahřívá na 150 °C tak dlouho, až se přestane vyvíjet kysličník uhličitý. Pak se směs odpaří do sucha, zředí se vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se promyjí vodou, vysuší a odpaří. Odparek se destiluje, čímž se získá 6,4 g olejovité kapaliny o teplotě varu 100 až 120 °C při tlaku 6,65 Pa. Tato olejovitá kapalina stáním tuhne.

Analýza pro $C_{11}H_{11}NO_2$

vypočteno:

69,83 % C, 5,86 % H, 7,40 % N;

nalezeno:

69,57 % C, 5,69 % H, 7,62 % N.

Destilát, který se stáním změnil na pevnou látku se pak hydrogenuje v 90 ml methanolu s obsahem 3,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 1 g oxidu platiny. Katalyzátor se odstraní filtrací a rozpouštědlo se odpaří. Překrystalováním z methanolu se tímto způsobem získá 7,4 g 3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylamoniumchloridu o teplotě tání 163 až 168 °C.

Tento hydrochlorid se pak uvede v reakci s hydroxidem sodným, čímž se získá výsledný produkt ve formě volné báze. Tento produkt se užije bez dalšího čištění pro reakci z příkladu 1.

Příklad 1

dl-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylamin

Roztok 7,0 g 3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylaminu v 75 ml ethanolu s obsahem 4,8 gramu d-styrenoxidu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem za stálého míchání 7 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku, čímž se získá výsledný produkt ve formě pevného odparku. Tento odparek se nechá krystalizovat z diethyletheru, čímž se získá 1,7 g dl-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylaminu o teplotě tání 109 až 112 °C. Takto získaný amin se převede na hydrochlorid reakcí s chlorovodíkem v methanolu, čímž se získá 1,3 g dl-N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylamonium chloridu o teplotě tání 179 až 181 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{21}NO_3Cl$

vypočteno:

65,23 % C, 6,91 % H, 4,00 % N;

nalezeno:

65,49 % C, 6,79 % H, 3,97 % N.

Takto získaná směs optických isomerů se užívá jako taková, protože S-isomer je v podstatě prost biologické účinnosti. Je-li to žádoucí, je však možno racemickou směs rozdělit běžným způsobem.

Příklad 2

Příprava tablet s obsahem 250 mg účinné látky

Složka	mg
N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)- -3-(4-aminokarbonylfenyl)pro- pylamoniumchlorid	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. Užitá pasta z kukuřičného škrobu je 10% vodná pasta, která se smísí se svrchu uvedenou směsí, pak se přidá stearan vápenatý a výsledná směs se lisuje na tablety. Tyto tablety je možno podávat osobám s vysokou hmotností v dávkách 1 až 4 tablety denně nebo podle potřeby.

Příklad 3

Příprava čípků

Složka	mg
N-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)- -3-(4-methoxykarbonyl)propyl- amoniumchlorid	500
theobrominový olej	1500

Svrchu uvedené složky se důkladně promísí při teplotě 60 °C, pak se nechají zchladnout ve formě na čípky. Každý čípek má hmotnost 2 g a je možno jej podat jednou až dvakrát denně obézním osobám ke snížení hmotnosti, nebo nedospělým obézním osobám ke snížení přírůstku.

Příklad 4

Příprava suspenze pro perorální podání

N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxy-

ethyl]-3-(4-methoxykarbonyl- fenyl)propylamoniumacetát	5000 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 v této směsi se rozpustí N-[2-(2-fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propylamoniumacetát. K roztoku se přidá ještě laktóza, benzoan sodný a chuťová přísada a všechny složky se rozpustí. Objem roztoku se upraví na 100 ml destilovanou vodou. Každý ml sirupu obsahuje 50 mg účinné látky. Dospělým obézním osobám se podává 5 až 20 ml tohoto sirupu denně k dosažení poklesu hmotnosti.

Příklady 5 a 6

Jak již bylo uvedeno, je možno užít sloučeniny podle vynálezu ke zlepšení jakosti masa u vepřů. Z tohoto důvodu budou dále uvedeny typické denní dávky krmiv, která obsahují sloučeniny podle vynálezu, a to jednak pro rostoucí vepře, jednak pro vepře dospělé.

Krmivo pro rostoucí vepře

Složka	kg/tuna
žlutá mletá kukuřice	732
vojtěšková dehydratovaná moučka 17%	25
sójová mouka, zbavená slupek a extrahovaná rozpouštědlem 50%	123
odřezky masa 55%	25
rybí moučka s rozpustným podílem	25
lihovarské výpalky z kukuřice	25
živočišný tuk	20
uhličitán vápenatý	7
hydrogenfosforečnan vápenatý, krmná jakost	5
chlorid sodný	5
směs stopových prvků	1
směs vitamínů	5
hydroxylanalog methioninu 90%	2

Dále je uvedeno typické krmivo pro dospělé vepře.

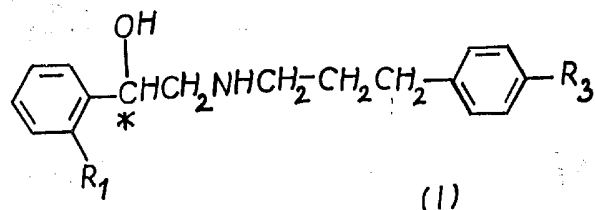
Krmivo pro dospělé vepře

Složka	%	kg/tuna
žlutá mletá kukuřice	78,25	782,5
dehydratovaná vojtěšková moučka 17%	2,50	25
sójová mouka, zbavená slupek, extrahovaná rozpouštědlem, 50%	10,50	105
odřezky masa, 55%	2,50	25
lihovarské výpalky kukuřice	2,50	25
živočišný tuk	2,00	20
hydrogenfosforečnan vápenatý, krmná jakost	0,50	10
uhličitan vápenatý	0,40	4
chlorid sodný	0,50	5
směs stopových prvků	0,10	1
směs vitamínů	0,25	2,5

Sloučeniny podle vynálezu se včlení dotohoto krmiva v takovém množství, aby krmivo obsahovalo 5 až 250 mg/kg účinné látky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

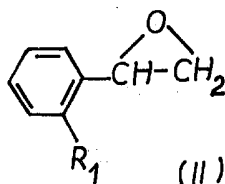
1. Způsob výroby nových fenethanolaminů obecného vzorce I



kde

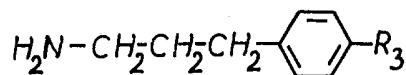
R₁ znamená atom vodíku nebo atom fluoru,

R₃ znamená aminokarbonylovou skupinu, methylaminokarbonylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu o 1 až 2 atomech uhlíku, 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 propylaminovým derivátem obecného vzorce



kde

R₃ má svrchu uvedený význam, a v případě, že se získá racemický produkt a je žádoucí získání R-isomeru, rozdělí se takto získaný racemický produkt.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se užije výchozích látek, v nichž R₁ znamená atom vodíku.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se užije výchozích látek, v nichž R₃ znamená aminokarbonylovou skupinu.

4. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se užije výchozích látek, v nichž R₃ znamená methoxykarbonylovou skupinu.