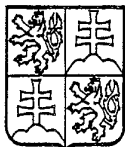


ČESKÁ
A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ
ÚŘAD PRO
VYNÁLEZY

- (21) Číslo přihlášky: **6898-87**
 (22) Přihlášeno: 25. 09. 87
 (30) Právo přednosti:
 25. 09. 86 HU 86/4101
 (40) Zveřejněno: 12. 08. 92
 (47) Uděleno: 28. 12. 92
 (24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 02. 93

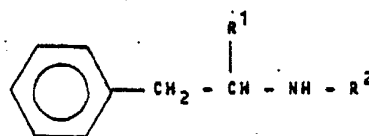
- (13) Druh dokumentu: **B6**
 (51) Int. Cl.⁵:
A 61 K 31/71

(73) Majitel patentu:
**CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI
 TERMÉKEK GYÁRA RT., Budapest, HU;**

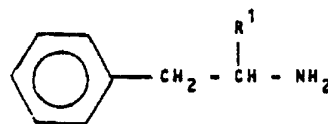
(72) Původce vynálezu:
 Knoll József dr., Budapest, HU;
 Simay Antal dr., Budapest, HU;
 Szinnyei Éva dr., Budapest, HU;
 Somfal Éva dr., Budapest, HU;
 Török Zoltán dr., Budapest, HU;
 Mozsolits Károly, Sopron, HU;
 Bergmann János, Visegrád, HU;

(54) Název vynálezu:
**Nové psychostimulační látky typu
 fenylalkylaminových derivátů, způsob
 jejich výroby a farmaceutické prostředky
 s jejich obsahem**

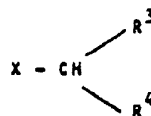
(57) Anotace:
 Řešení se týká nových psychostimulačních látek typu fenylalkylaminových derivátů obecného vzorce I, kde R¹ znamená alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 2 až 8 atomech uhlíku, fenylalkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, fenyl nebo cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, R² znamená alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 8 atomech uhlíku, alkylový zbytek o 1 až 8 atomech uhlíku, substituovaný atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkoxykupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, alkyl o 3 atomech uhlíku, substituovaný fenylovým zbytkem nebo cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, za předpokladu, že skupiny R¹ a R² obsahují společně alespoň 5 atomů uhlíku a v případě, že R¹ je ethyl, má R² oúsný význam od isobutylového zbytku tím, že se uvede do reakce fenylisopropylamin obecného vzorce II, kde R¹ má shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III, kde X znamená atom halogenu nebo zbytek esteru kyseliny sulfonové, R³ znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu, hydroxylovou skupinou, alkoxykupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo 1 nebo 2 fenylovými zbytky a R⁴ znamená atom vodíku, nebo spolu tvoří substituenty, R³ a R⁴ cykloalkylový zbytek o 3 až 8 atomech uhlíku. Řešení se týká rovněž způsobů výroby těchto látek a farmaceutických prostředků s jejich obsahem.



///



///



///

Oblast techniky

Vynález se týká nových psychostimulačních látek s novým spektrem účinnosti a způsobu jejich výroby. Jde o nové fenylalkylaminové deriváty, které je možno užít jako účinnou složku ve farmaceutických prostředcích, které slouží ke stimulaci centrálního nervového systému.

Účinné látky způsobují inhibici příjmu biogenních aminů neuronem, což je podstatou jejich účinku.

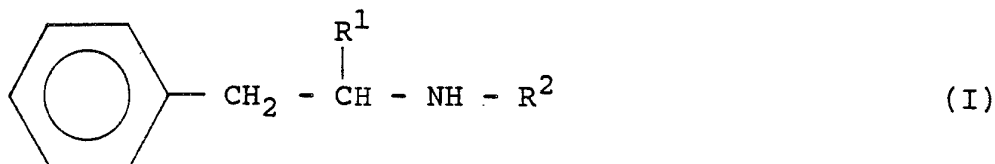
Dosavadní stav techniky

Je známo, že velká většina tzv. nepřímo působících sympathomimetických aminů, jejichž účinek je závislý na jejich dávce, přičemž běží většinou o fenylalkylaminy, například endogenní fenylethylamin (PEA) a tyramin, působí indukci výstupu katecholaminů, především noradrenalinu ze zásobních plasmatických orgánů neuronů. Další neendogenní fenylalkylaminy, například amfetamin a metamfetamin mají podobné vlastnosti. Mimoto je indukce výstupu noradrenalinu v závislosti na dávce i na dalších aminech, které se účastní přenosu (například serotonin) velmi silná a dlouhotrvající z metabolických důvodů. V případě metamfetaminu je in vivo tento účinek úplně potlačen účinkem noradrenalinu v opačném směru. Zejména metamfetamin způsobuje také inhibici příjmu nepřímo působících endogenních sympatomimetických aminů neuronem ve velmi značném rozsahu.

Vynález je založen na poznání, že ve skupině fenylalkylaminu je možno vhodnou změnou chemické struktury úplně vyloučit známé vlastnosti a dominantní účinek sloučenin této skupiny, zejména pokud jde o indukci výstupu aminů, které se účastní nervového přenosu a na druhé straně je tímto způsobem možno zesílit účinky těchto sloučenin, které byly až dosud podružné, zejména inhibici příjmu sympatomimetických aminů neuronem, a to selektivním způsobem. Tímto způsobem je tedy možno získat stimulační látky se zcela novým spektrem účinnosti.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří nové psychostimulační látky typu fenylalkylaminových derivátů obecného vzorce I



kde

R^1 znamená alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 2 až 8 atomech uhlíku, fenylalkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, fenyl nebo cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku.

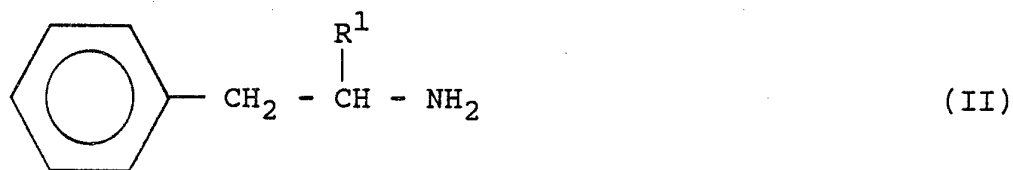
R^2 znamená alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 8 atomech uhlíku, alkylový zbytek o 1 až 8 atomech

uhlíku, substituovaný atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, alkyl o 3 atomech uhlíku, substituovaný fenylovým zbytkem, nebo cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

za předpokladu, že skupiny R^1 a R^2 obsahují společně alespoň 5 atomů uhlíku, a v případě, že R^1 je ethyl, má R^2 odlišný význam od isobutylového zbytku,

jakož i soli těchto sloučenin.

Podstatu vynálezu tvoří také způsob výroby uvedených látek, při němž se uvede do reakce fenylisopropylamin obecného vzorce II



kde R^1 má shora uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce III



kde

X znamená atom halogenu nebo zbytek esteru kyseliny sulfonové,

R^3 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu, hydroxylovou skupinou, a alkoxyskupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo 1 nebo 2 fenylovými zbytky a

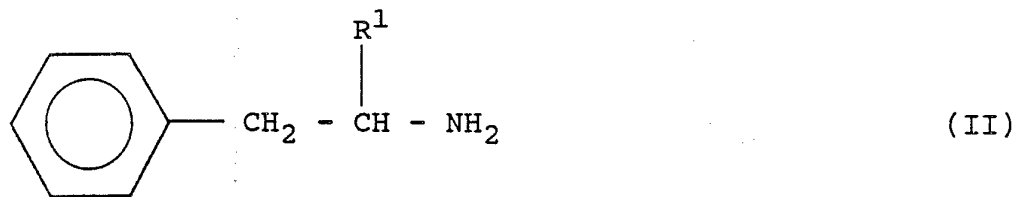
R^4 znamená atom vodíku,

nebo tvoří spolu substituenty,

R^3 a R^4 cykloalkylový zbytek o 3 až 8 atomech uhlíku.

Alkylace se provádí za běžných reakčních podmínek za přítomnosti činidla, které váže kyselinu, s výhodou přebytku aminu nebo organické nebo anorganické báze nebo alkalického iontoměníče.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno získat také tak, že se uvede do reakce fenylisopropylamin obecného vzorce II



kde

R^1 má shora uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce VIII



kde

R^3 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu, hydroxylovou skupinou, alkokyskupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo 1 nebo 2 fenylovými zbytky a

R^4 znamená atom vodíku.

nebo spolu tvoří substituenty,

R^3 a R^4 cykloalkylový zbytek o 3 až 8 atomech uhlíku.

Ve výhodném provedení se uvede do reakce amin obecného vzorce II, v němž R^1 má shora uvedený význam, s ketonem obecného vzorce VIII



v němž R^3 a R^4 mají shora uvedený význam,

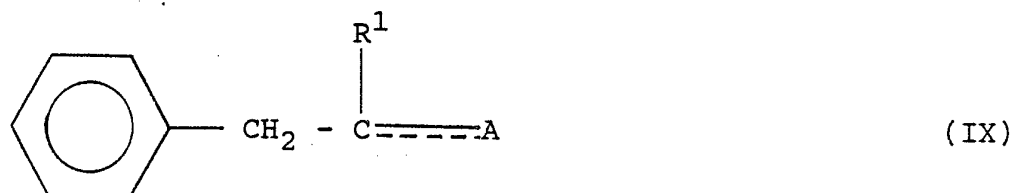
za přítomnosti redukčního činidla, s výhodou amalgamu hliníku nebo plynného vodíku a hydrogenačního kovového katalyzátoru nebo borohydridu alkalického kovu nebo dithionitu sodíku.

Sloučeniny obecného vzorce I se tedy získávají reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII s aminem obecného vzorce II s následnou redukcí ketiminového meziprojektu bez izolace nebo po izolaci. Redukci je možno provádět známým způsobem, například katalytickou hydrogenací, s výhodou za přítomnosti katalyzátoru jako paladia nebo Raneyova niklu nebo při použití komplexního hydridu kovu, například borohydridu nebo běžným chemickým redukčním činidlem jako dithionitem nebo amalgamem hliníku.

Uvedené látky lze získat také tak, že se uvede do reakce amin obecného vzorce V



kde R^2 má shora uvedený význam,
se sloučeninou obecného vzorce IX



kde

A znamená atom kyslíku nebo -X,

kde X znamená atom halogenu nebo zbytek esteru kyseliny sulfonové.

Ve výhodném provedení se uvede do reakce amin obecného vzorce V, v němž R^2 má shora uvedený význam s ketonem obecného vzorce IV



kde R^1 má shora uvedený význam,

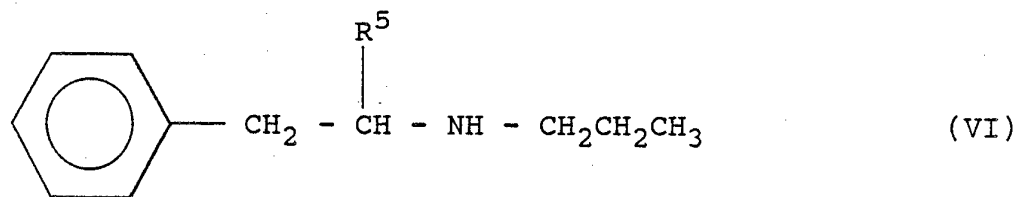
za běžných reakčních podmínek katalytickou hydrogenací, působením komplexního hydridu kovu, dithionitu sodíku nebo amalgamu hliníku.

V dalším výhodném provedení se uvede do reakce amin obecného vzorce V, v němž R^2 má shora uvedený význam s fenylisopropylovým derivátem obecného vzorce VII



za běžných reakčních podmínek, s výhodou za přítomnosti látky, která váže kyselinu.

Podskupinou sloučenin obecného vzorce I jsou nové sloučeniny obecného vzorce VI



kde R^5 znamená alkylový zbytek o 2 až 4 atomech uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu jsou ve volné formě olejovité, v tukovitých látkách rozpustné sloučeniny, které je možno v případě potřeby převést na krystalické, ve vodě rozpustné soli. Tyto soli je možno získat použitím anorganických nebo organických kyselin, přijatelných z farmaceutického hlediska, jako jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, mravenčí, octová, šťavelová, maleinová a podobně. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami, přijatelné z biologického hlediska je možno užít jako účinnou složku při výrobě farmaceutických prostředků pro použití v lidském lékařství. Tyto farmaceutické prostředky také tvoří podstatu vynálezu.

Uvedené farmaceutické prostředky s psychostimulačním účinkem obsahují jako účinnou složku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo adiční sůl této sloučeniny s kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

Uvedené farmaceutické prostředky se vyrábí běžným způsobem, v zásadě tak, že se smísí sloučenina obecného vzorce I nebo její adiční sůl s kyselinou, přijatelné z farmaceutického hlediska s vhodným inertním farmaceutickým nosičem.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovat na různé lékové formy, například tablety, pilulky, povlékané pilulky, dražé, kapsle, injekční roztoky a podobně. Prostředky mohou obsahovat běžné nosiče, přísady, kluzné látky, plniva, další pomocné látky a podobně.

Sloučeniny obecného vzorce I způsobují významnou inhibici výstupu noradrenalinu z plasmatických zásobních orgánů neuronů, vyvolaného tyraminem tak, že způsobují inhibici příjmu tyraminu. Na rozdíl od známých fenylalkylaminů tedy nepůsobí sloučeniny obecného vzorce I výstup noradrenalinu. Současně působí sloučeniny obecného vzorce I silnou inhibici příjmu noradrenalinu a dopaminu neuronem, podstatně zvyšují katecholaminerní účinek, avšak na rozdíl od amfetaminu a metamfetaminu neovlivňují serotoninerní účinek ani v případě, že jsou podány ve vysokých dávkách.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou tedy stimulační látky centrálního nervového systému, které mají stimulační účinek zejména při učení a při farmakologických testech na antidepresivní účinek, současně zvyšují pohyblivost a metabolismus jen mírně, nemají žádný vysoký anorektický účinek a jsou jen málo toxické.

Na rozdíl od hlavní skupiny známých psychoenergetických látek jsou sloučeniny obecného vzorce I prosté inhibičního účinku MAO (monoaminoxidáza) a její mechanismus účinku i chemická

struktura se podstatně liší také od známých tricyklických anti-depresivních látek.

Z toho, co bylo uvedeno, je zřejmé, že fenylalkylaminové deriváty obecného vzorce I představují skupinu psychofarmakologických látek s novým mechanismem účinku, kterých je možné využít pro zvýšení psychické aktivity (ukládání do paměti, učení) a také pro léčbu klinických depresí, a to bez vedlejších účinků, které mají známé stimulační látky, způsobující výstup katecholaminů.

Sloučeniny obecného vzorce I je tedy možno užít u zdravých lidí k usnadnění procesu výuky a u nemocných lidí ke zlepšení paměti a proti depresím. Je možno užít sloučeniny obecného vzorce I i jejich adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmaceutického hlediska.

Výhodná denní dávka sloučenin obecného vzorce I se pohybuje v rozmezí 10 až 150 mg, s výhodou přibližně 30 mg. Farmaceutické prostředky s obsahem těchto látek je možno podávat perorálně, parenterálně nebo sublinguálně.

Vzhledem k jejich nízké toxicitě, je možno sloučeniny obecného vzorce I užít také v dětském lékařství po příslušném přepočítání dávky.

Vhodná dávka ve veterinárním lékařství je 2 až 8 mg/kg.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

K roztoku 16,2 g (0,1 mol) benzylpropylketonu ve 200 ml methanolu se přidá 23,6 g (0,4 mol) isopropylaminu a 6 g 5% paladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru a reakční směs se hydrogenuje při tlaku 0,7 až 1 MPa za protřepávání. Po příjmu vypočítaného množství vodíku se reakční směs zfiltruje, filtrát se odpaří a odparek se rozpustí v ethanolu s obsahem kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá směs se odpaří. Tímto způsobem se získá výsledný N-isopropyl-1-fenyl-2-pentylamin-hydrochlorid, který je možno čistit překrytalováním. Teplota tání tohoto produktu je 136 až 139°C.

Příklad 2

K roztoku 16,2 g (0,1 mol) benzylpropylketonu ve 30 ml methanolu se přidá roztok 7,5 g (0,1 mol) 3-propanolaminu a 20 ml methanolu. Směs se nechá stát, potom se přidá 1,7 g borohydridu sodíku, reakční směs se znovu nechá stát a potom se odpaří. Odparek se smísí s vodou, směs se extrahuje benzenem, benzenový roztok se vysuší a odpaří. Získá se surový N-(3-hydroxypropyl)-1-fenyl-2-pentylamin, který se čistí destilací ve vakuu. Teplota varu je 100 až 110 °C při tlaku 0,0035 MPa, $n_D^{20} = 1,5173$.

Etherový roztok shora uvedené volné látky se okyselí na pH 2 přidáním etherového roztoku kyseliny šťavelové. Vysrážený oxalát se oddělí filtrací a usuší. Teplota tání je 144 až 146 °C po překrystalování z ethylacetátu.

Příklad 3

K roztoku 19,62 g (0,1 mol) deoxybenzoinu ve 130 ml methanolu se přidá 7,8 g (0,13 mol) n-propylaminu a po několikahodinovém stání ještě 3,78 g (0,1 mol) borohydridu sodíku. Reakční směs se nechá stát a potom se odpaří. Odparek se smísí s vodou a směs se extrahuje benzenem. Benzenový roztok se okyselí za míchání 10% kyselinou chlorovodíkovou. Vysráží se krystalický N-propyl-1,2-difenylethylaminhydrochlorid, oddělí se filtrací a usuší. Teplota tání produktu je 229 až 231 °C po překrystalování ze směsi ethanolu a etheru.

Příklad 4

11,0 g (0,068 mol) benzylpropylketonu se rozpustí ve 110 ml benzenu, potom se k roztoku přidá 8,0 g (0,135 mol) n-propylaminu a 22,6 g (0,2 mol) bezvodého chloridu vápenatého. Reakční směs se míchá 6 hodin při teplotě 40 až 50 °C, potom se zfiltruje a odpaří. Takto získaný surový ketimin se rozpustí ve 120 ml methanolu, potom se přidá 6,4 g (0,17 mol) borohydridu sodíku. Reakční směs se nechá stát, potom se vlije do 500 ml vody a směs se pětkrát extrahuje vždy 100 ml benzenu. Benzenový roztok se vysuší a odpaří. Tímto způsobem se získá surový N-propyl-1-fenyl-2-pentylamin, který se čistí destilací ve vakuu. Teplota varu je 112 až 120 °C při tlaku 0,049 MPa, $n_D^{20} = 1,5030$.

Ethylacetátový roztok uvedené volné látky se okyselí ethanolovým roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vysrážený hydrochlorid se čistí a potom usuší. Teplota tání hydrochloridu je 122 až 124 °C po překrystalování ze směsi ethanolu a etheru.

Příklad 5

14,82 g (0,1 mol) benzylethylketonu se rozpustí ve 100 ml 96% ethanolu. K získanému roztoku se přidá 12,12 g (0,1 mol) 2-fenylethylaminu, směs se míchá půl hodiny a potom se přidá 3,5 g amalgamovaných hliníkových úlomků za míchání. Reakční směs se míchá 20 hodin při teplotě 55 °C, potom se zfiltruje a odpaří. Tímto způsobem se získá N-(2-fenylethyl)-1-fenyl-2-butylamin, který se čistí destilací ve vakuu. Teplota varu je 171 až 173 °C při tlaku 0,007 MPa, $n_D^{20} = 1,5471$.

14,5 g shora uvedené volné látky se rozpustí ve 14,5 ml bezvodého ethanolu a roztok se okyselí na pH 2 přidáním ethanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové. K čistému roztoku se přidá po částech 800 ml etheru. Roztok se zchladí, vysrážený hydrochlorid se odfiltruje a usuší. Teplota tání je 127 až 131 °C po překrystalování ze směsi ethanolu a etheru.

Příklad 6

K roztoku 21,03 g (0,1 mol) 1,3-difenylacetonu ve 140 ml 96% ethanolu se přidá 11,8 g (0,2 mol) n-propylaminu, směs se

1 hodinu míchá a potom se přidá 3,5 g amalgamované hliníkové fólie. Reakční směs se míchá 20 hodin při teplotě 55 °C, potom se směs zfiltruje a odpaří. Odparek se rozpustí v benzenu a potom se za míchání okyselí 10% kyselinou chlorovodíkovou. vysrážený krystalický N-propyl-1,3-difenyl-2-propylaminhydrochlorid se oddělí filtrací a usuší. Teplota tání produktu je 174 až 176 °C po překrystalování ze směsi ethanolu a etheru.

Příklad 7

K roztoku 29,6 g (0,2 mol) benzylethylketonu ve 200 ml 96% ethanolu se přidají 34 ml (0,5 mol) propylaminu, směs se 1 hodinu míchá a potom se přidá 6,75 g úlomků amalgamové hliníkové fólie. Reakční směs se míchá 5 hodin při teplotě 55 °C, potom se za míchání přidá 60 ml 40% roztoku hydroxidu sodného. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se smísí s benzenem, směs se promyje vodou a extrahuje se 150 ml 10% kyseliny chlorovodíkové. Kyselý roztok se alkalizuje 40% roztokem hydroxidu sodného, extrahuje se benzenem, benzenový roztok se vysuší a odpaří. Výsledný N-propyl-1-fenyl-2-butylamin se čistí destilací ve vakuu. Teplota varu je 84 až 88 °C při tlaku 0,0035 MPa. $n_D^{20} = 1,4956$.

Shora uvedená volná látka se rozpustí v etheru a roztok se okyselí ethanolovým roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vysrážený krystalický hydrochlorid se oddělí filtrací a usuší. Teplota tání produktu je 98 až 100 °C po překrystalování z ethylacetátu.

Příklad 8

K roztoku 16,34 g (0,2 mol) ethylaminhydrochloridu v 90 ml 96% ethanolu se po kapkách přidá roztok 8 g hydroxidu sodného a 8 ml vody. K získané suspenzi se za chlazení přidá 13,42 g (0,1 mol) benzylmethylketonu, směs se ještě hodinu míchá a potom se přidá 3,45 g úlomků amalgamové hliníkové fólie. Reakční směs se míchá 8 hodin při teplotě 40 °C, potom se zfiltruje a odpaří. Odparek se smísí s benzenem a znovu se odpaří. Surový produkt se rozpustí ve 14 ml 96% ethanolu a roztok se okyselí na pH 1 přidáním ethanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové. K získanému roztoku se přidá 100 ml etheru. Vysrážený krystalický N-ethyl-1-fenyl-2-propylaminhydrochlorid se oddělí filtrací a usuší. Teplota tání produktu je 148 až 149 °C po překrystalování ze směsi ethanolu a etheru.

Příklad 9

K roztoku 67,5 g (0,5 mol) 1-fenyl-2-propylaminu ve 340 ml benzenu se přidá 17,0 g (0,074 mol) 2-methoxyethyltosylátu (J. Org. Chem. 9, 235 /1944/). Reakční směs se zahřívá tři hodiny na teplotu varu a potom se odpaří. Odparek se smísí s benzenem, směs se extrahuje 100 ml 10% roztoku hydroxidu sodného, promyje se 700 ml vody, potom se benzenová fáze vysuší a odpaří. Výsledný surový N-(2-methoxyethyl)-1-fenyl-2-propylamin se čistí destilací ve vakuu. Teplota varu 94 až 102 °C při tlaku 0,056 MPa, $n_D^{20} = 1,5012$.

Etherový roztok shora uvedené báze se okyselí ethanolovým roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vysrážený krystalický hydro-

chlorid se odfiltruje a usuší. teplota tání je 115 až 118 °C po překrytání z acetonu.

Příklad 10

Směs 5 g N-(3-hydroxypropyl)-1-fenyl-2-propylaminu, připraveného podle příkladu 2 a 20 ml koncentrované kyseliny bromovodíkové se vaří 5 hodin. Reakční směs se odpaří a odparek se třikrát promyje vždy 25 ml benzenu k odstranění vody. Získaný N-(3-brom-propyl)-1-fenyl-2-propylaminhydrobromid se čistí překrytáním z ethylacetátu. Teplota tání je 94 až 96 °C.

Příklady 11 až 20

Obdobným způsobem jako v příkladech 1 až 10 je možno získat sloučeniny, uvedené v následující tabulce:

Tabulka 1

příklad číslo	R ¹	R ²	teplota varu °C/MPa	n _D ²⁰	kyselina pro tvorbu soli	teplota tání °C	rozpuštědlo pro překrysta- lování
11	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	-	HCl	145 až 147	ethanol-ether
12	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₁	137 až 140/0,007	1,5160	HCl	202 až 203	aceton-ethanol
13	C ₃ H ₇	CH ₃	47 až 50/0,105	1,4203	HCl	125,5	ethanol-ether
14	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	-	-	HCl	78 až 80	ethyl-acetát
15	C ₄ H ₉	CH/CH ₃ /CH ₂ C ₆ H ₅	-	-	HCl	174 až 176	ethyl-acetát
16	C ₆ H ₁₃		118 až 126/0,0014	-	/COOH/2	118 až 120	i-propanol
17	CH ₃	C ₆ H ₅	176 až 188/0,063	-	HCl	155 až 157	ethanol-ether
18	CH ₃	/CH ₂ / ₂ Br	-	-	HBr	148 až 150	acetonitril
19	CH ₃	C ₄ H ₉ -i	63 až 66/0,0014	1,4915	HCl	128 až 130	aceton
20	CH ₃	C ₆ H ₁₁	112 až 113/0,021	1,5178	HCl	216 až 218	ethanol-ether

CS 277418 B6

V následujících příkladech je uveden způsob výroby farmaceutických prostředků, které jako účinnou složku obsahují sloučeniny obecných vzorců I nebo IX. Jako účinná složka byl v těchto případech užit výsledný produkt z příkladu 4, je však možno stejně dobře užit jakoukoli jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo IX.

Příklad 21

Kapsle z tvrdé želatiny je možno připravit z následující směsi:

složka	množství v mg/kapsle
N-propyl-1-fenyl-2-pentyl-aminhydrochlorid	30,0
kukuřičný škrob	67,0
Avicel	50,0
laktosa	50,0
polyvinylpyrrolidon	1,0
mastek	2,0
celkem	200,0

Z uvedené směsi je možno připravit 1 000 kapslí následujícím způsobem:

30,0 g účinné látky se homogenizuje s 67,0 g kukuřičného škrobu, 50 g Avicelu a 50 g laktosy. Homogenizovaný prášek se granuluje při použití alkoholového roztoku polyvinylpyrrolidinu a síta č. 18, granule se suší a potom se znovu granulují při použití síta č. 24. Potom se přidá mastek a získaný materiál se plní ručně nebo strojem do zasouvacích kapslí č. 1. Kapsle se zbaví případného poprašku, leští se a balí.

Příklad 22

Čípky je možno připravit z následující směsi:

složka	množství v mg/čípek
N-propyl-1-fenyl-2-pentyl-aminhydrochlorid	25,0
Massa Estarinum ^R C (1)	2 975,0
celkem	3 000,-

(1) = Adops solidus (hartfett DAB - Dynamit Nobel)

Z uvedené směsi je možno připravit 1 000 čípků následujícím způsobem:

2 975 g Massa Estarinum^R C se zváží při teplotě 39 až 40 °C a roztaví. K roztavené hmotě, která tvoří základ čípku se přidá 25 g účinné složky a směs se míchá až do úplného rozpuštění přibližně 5 až 10 minut. Ze získané taveniny se odlévají čípky o hmotnosti 3,0 g. Po zchlazení se přebytečná hmota odstraní a čípky se vyjmou z formy a balí.

Příklad 23

Dražé (povlékané pilulky) je možno získat z následující směsi:

složka	množství v mg/dražé
N-propyl-1-fenyl-2-pentyl-aminhydrochlorid	30
kukuřičný škrob	51
laktosa	82
Luviscol VA64	4
stearin	4
Avicel	25
mastek	4

celkem	200

Jádra dražé se připravují následujícím způsobem:

Účinná složka, kukuřičný škrob a laktosa se homogenizují (směs I). Luviscol a stearin se rozpustí v isopropanolu (roztok II).

Homogenní prášková směs I se granuluje při použití isopropanolového roztoku II. Granule se usuší a potom znovu granulují při použití síta č. 16. Přidá se Avicel a mastek a směs se homogenizuje. Jádra dražé se připraví při použití konvexní formy s průměrem 10 mm. Takto získaná jádra dražé je možno povlékat při použití sirupu nebo filmu běžným způsobem (například E. Pandula, C. Takács, Industrial Pharmacy /Ipari Gyógyszorészlet/, Medicina, Budapešť, /1964/; H. A. Lieberman, L. Lachmann, Pharmaceutical dosage forms, Marcel Dokkar, Inc. N. Y. /1982/).

Příklad 24

Tablety je možno získat z následující směsi:

složka	množství v mg/tableta
N-propyl-1-fenyl-2-pentyl-aminhydrochlorid	30
kukuřičný škrob	29
laktosa	24
kukuřičný škrob	9
bílá želatina	3
mastek	3
stearan hořečnatý	2

celkem	100

Tablety se z uvedené směsi připraví následujícím způsobem:

Účinná složka, kukuřičný škrob a laktosa se prosejí a homogenizují a směs se granuluje při použití přibližně 5% vodného roztoku želatiny. Granule se suší na obsah vody 2 % a materiál se znovu granuluje při použití síta č. 18. Ke granulím se jako zevní fáze přidá zbývající podíl kukuřičného škrobu, mastek a stearan hořečnatý a ze získané směsi se lisují tablety o průměru 8 mm.

Příklad 25

Ampule se připraví s obsahem roztoku následujícího složení:

složka	množství
N-propyl-1-fenyl-2-pentyl-aminhydrochlorid	30,0 mg
chlorid sodný	8,9 mg
1,7% hydroxid amonný do pH 3,0-8,0	
destilovaná voda pro injekční podání do	1,0 ml

1 000 ampulí se připraví následujícím způsobem:

30,0 g účinné složky a 8,9 g chloridu sodného se rozpustí v 800 ml destilované vody, vhodné pro injekční podání. Potom se pH roztoku upraví na 3,0 až 8,0 přidáním 1,7% roztoku hydroxidu amonného. Roztok se doplní na 1 000,0 ml destilovanou vodou pro injekční podání. Obsah mikroorganismů v roztoku se sníží filtrací bakteriologickým filtrem před plněním do ampulí a před sterilizací.

Zfiltrovaný roztok se okamžitě plní do vhodných ampulí, které se potom zataví. Potom se ampule sterilizují. Další zpracování se provádí způsobem, běžným ve farmaceutickém průmyslu.

Biologické účinky sloučenin obecného vzorce I, získaných způsobem podle vynálezu budou osvětleny v následujících příkladech, v nichž budou uvedeny výsledky biologických pokusů s těmito látkami.

II. Příklady biologického účinku

II/1 Stanovení účinku na výstup noradrenalinu u koček in vivo

Stav membrány nictitans narkotizované kočky byl kontinuálně sledován pomocí svorek s pružinkami a záznamového zařízení. Po nitrožilním podání zkoumané látky bylo možno pozorovat kontrakci, úměrnou množství uvolněného noradrenalinu.

Při tomto pokusu j mg/kg PEA vyvolává silnou kontrakci. Dávka 1 mg/kg amfetaminu a metamfetaminu způsobí kontrakci obdobné síly, avšak delšího trvání. Ve shora uvedeném pokusu nepůsobí sloučenina obecného vzorce I žádnou kontrakci. Metoda je popsána v publikaci J. Knoll: Moncamine Oxidase and its Inhibition (vydavatel Wolstenholme and Knight), Elsevier, 1976, str. 131.

II/2 Stanovení psychostimulačního účinku u krys

a) Modifikovaný pokus, při němž se zvíře brání nepříjemnému podnětu výskokem (J. Knoll a B. Knoll: Arch. Int. Pharmacodyn. 148, 200 /1964/).

Při tomto pokusu malé dávky amfetaminu 1 až 2 mg/kg zlepšují vštěpování, kdežto větší dávky nad 3 mg/kg vštěpování a paměť zhoršují v závislosti na dávce. Sloučeniny obecného vzorce I zlepšují vštěpování a paměť v dávce 0,5 až 15 mg/kg v závislosti na velikosti dávky. To znamená, že mizí zhoršující se účinek,

který je charakteristický pro vysoké dávky amfetaminu, při nichž dochází k serotoninergnímu mechanismu, dávky nad 10 mg/kg se pokládají za velmi vysoké.

b) Metoda vybíravého podmiňování (Shutte-box test) (B. Knoll, J. Knoll: Pol. J. Pharmacol. Pharm. 34, 17 - 23 /1982/)

Podle tohoto testu podkožní dávka 1 mg/kg amfetaminu podstatně zvyšuje rychlost vzniku a udržování podmíněné reakce. Toto zlepšení je však doprovázeno vysokou intersignální reaktivitou. Účinek vyšších dávek amfetaminu 5 až 10 mg/kg již tímto způsobem není možno vyhodnotit, protože dochází k velkému zvýšení pohyblivosti zvířat.

Při dávce 0,5 mg/kg sloučeniny z příkladu 4 dochází k podstatnému zlepšení rychlosti vzniku podmíněné reakce i ke zlepšení jejího udržování ve srovnání s kontrolními pokusy. Ošetřená zvířata si také lépe vyvolávají nepodmíněné reakce. Ve vzniku intersignálních reakcí však k významnému vzestupu nedochází.

Sloučenina obecného vzorce I působí silné urychlení osvojovacích reakcí od prvního dne celého pokusného období, a to i při podání velmi vysoké dávky 15 mg/kg. Zvířata nereagují na nepodmíněné podněty. Zrychlení intersignálních reakcí je mírné, bere-li se v úvahu veliké zvýšení rychlosti vzniku podmíněných reakcí. Zvířata, ošetřená dávkou 15 mg/kg sloučeniny z příkladu 4 si úplně udržují nabyté reakce na konci prvního týdne ještě dalších šest týdnů po ukončení podávání účinné látky. Podle těchto pokusů sloučeniny podle vynálezu velmi zlepšují rychlost vzniku podmíněných reakcí, tento účinek je velmi silný a dlouhotrvající, vzniká však zřejmě jiným mechanismem, než v případě amfetaminu.

II/3 Stanovení antagonismu deprese, vyvolané tetrabenazinem při vštěpování u krys

a) Test, při němž se pokusné zvíře brání podmíněnému podnětu nepříjemné povahy výskokem (J. Knoll, B. Knoll: Arzneimittel Forschung 8, 339 /1958/, 9 633 /1959/)

Podmíněný reflex, získaný při tomto pokusu není možno potlačit ani vysokými dávkami sloučenin obecného vzorce I, například dávkou 15 mg/kg sloučeniny z příkladu 7. Reflex je možno úplně potlačit pouze vysokými dávkami 5 mg/kg tetrabenazinu, depresivní efekt tetrabenazinu je však možno úplně antagonistovat dávkou 15 mg/kg sloučeniny, získané způsobem podle příkladu 7.

b) Metoda vybíravého podmiňování (Shuttle-box test) (B. Knoll, J. Knoll: Pol. J. Pharmacol. Pharm. 34, 17 - 23 /1982/)

V tomto pokusu je možno antagonistovat depresi, vyvolanou tetrabenazinem sloučeninami obecného vzorce I. V následující tabulce 3 jsou uvedeny číselné hodnoty, které byly získány v popisech, prováděných se sloučeninou, získanou způsobem podle příkladu 7.

Obdobné výsledky je možno získat při použití sloučenin z příkladů 4 a 14.

V tabulce je užito následujících zkratk:

C = kontrola, tj. fyziologický roztok chloridu sodného denně podkožně, N = 12

T = 0,5 mg/kg tetrabenazinu denně podkožně, N = 12

V = 0,5 mg/kg tetrabenazinu + 10 mg/kg sloučeniny z příkladu 7 denně podkožně, N = 12

F+ = procento zvířat s podmíněnou reakcí

f+ = procento zvířat, odpovídajících na nepodmíněný podnět

f- = procento zvířat, neodpovídajících na žádný podnět

IR = počet intersignálních reakcí

Tabulka 3

		odpověď na podněty			
		F+	f+	f-	IR
1. den	C	29,67 ± 6,31	51,67 ± 6,62	18,67 ± 7,86	9,25 ± 2,39
	T	9,58 ± 3,74	31,25 ± 9,20	59,17 ± 11,68	10,25 ± 2,45
	V	34,60 ± 7,00	49,80 ± 7,08	16,40 ± 10,18	10,50 ± 2,05
2. den	C	53,33 ± 9,87	25,25 ± 6,01	21,42 ± 10,84	11,00 ± 2,51
	T	8,50 ± 3,68	30,75 ± 9,81	60,75 ± 11,81	8,33 ± 2,34
	V	62,20 ± 11,39	21,00 ± 7,17	16,80 ± 11,45	14,70 ± 5,27
3. den	C	58,25 ± 10,43	31,17 ± 8,35	10,58 ± 6,46	13,83 ± 4,00
	T	11,42 ± 4,94	15,83 ± 6,14	72,75 ± 11,10	4,67 ± 1,23
	V	69,20 ± 11,65	9,80 ± 3,17	21,00 ± 12,51	21,30 ± 7,50
4. den	C	66,00 ± 8,97	28,83 ± 8,14	5,17 ± 4,09	13,25 ± 5,80
	T	9,8 ± 4,02	17,83 ± 6,81	73,08 ± 10,63	4,50 ± 1,31
	V	64,90 ± 10,92	17,70 ± 5,21	17,40 ± 11,66	14,30 ± 5,06

pokračování tabulky 3

		odpověď na podněty			
		F+	f+	f-	IR
5. den	C	72,25 ± 7,60	23,33 ± 6,62	4,52 ± 3,60	12,83 ± 4,06
	T	17,67 ± 8,10	12,58 ± 4,03	69,75 ± 11,64	6,92 ± 1,90
	V	76,10 ± 11,29	8,50 ± 2,33	15,40 ± 10,31	16,80 ± 5,78

II/4 Stanovení účinku na motilitu u kryš

Test se provádí v zařízení pro sledování vybíravého podmiňování, avšak nepřivádí se elektrický proud, ani se nezapíná světlo. Počítá se počet samovolných přechodů z jedné strany klece na druhou 30 minut a výsledek se zaznamenává. Pokus se provádí na skupinách 112 kryš CFY obojího pohlaví o hmotnosti 180 až 200 g. Zkoumaná látka obecného vzorce I se podává před pokusem podkožně jako taková nebo spolu s referenčními látkami tetrabenazinem a desmethylimipraminem (DMI).

Podle tohoto pokusu nezvyšují sloučeniny z příkladů 3 a 7 motilitu v dávce 10 mg/kg, zatímco sloučeniny z příkladů 4, 6 a 14 motilitu při téže dávce zvyšují. Inhibiční účinek 1 mg/kg tetrabenazinu na motilitu je statisticky významně antagonizován dávkou 2,5 mg/kg sloučeniny z příkladu 7 a úplně antagonizován již 1 mg/kg sloučeniny z příkladu 4. Při tomto pokusu způsobuje DMI spíše inhibici tetrabenazinového účinku než jeho antagonizaci.

II/5 Stanovení účinku na metabolismus u kryš

Bylo užito postupu podle publikace B. Issekutz, B. Issekutz Jr., Naumy, Schiedeberg 2 Arch. Pharmac. 306 /1942/.

V tomto testu zvyšují sloučeniny obecného vzorce I metabolismus podstatně méně a na kratší dobu než amfetamin nebo 1-dopronyl.

II/6 Stanovení účinku na příjem potravy u kryš

U dobře krmených sytých zvířat nemění perorální nebo podkožní dávka 15 mg/kg sloučeniny z příkladu 7 příjem potravy, zatímco amfetamin má anerektický účinek již v dávce 1 mg/kg. V obdobných dávkách sloučenina neovlivňuje příjem potravy ani u kryš, které byly chovány na lačno po 96 hodin, v tomto případě bylo možno příjem potravy úplně potlačit na 3 až 4 hodiny podáním 2 až 5 mg/kg amfetaminu.

Dávka 5 mg/kg sloučenin z příkladů 4 a 14 způsobuje snížení příjmu potravy, přibližně rovné stavu po podání 0,5 mg/kg amfetaminu v průběhu první hodiny.

II/7 Stanovení příjmu ^3H -noradrenalinu v supernatantu krysí moz- kové kůry bez jader

Mozková kůra se homogenizuje v 0,32 M sacharose při použití teflonového zařízení, jádra buněk se odstředí při teplotě 0 °C a 100 g po dobu 20 minut a získaný supernatant se užije pro pokus. Příjem se provádí v Krebs-Heinseleitově roztoku, nasyceném oxidem uhličitým v konečném objemu 1 ml při koncentraci ^3H -noradrenalinu 5×10^{-8} molu. Předběžná inkubace a inkubace se provádějí vždy 5 minut při teplotě 37 °C. Reakce se zastaví přidáním 4 ml Krebsova roztoku, zchlazeného ledem a tkáň se oddělí filtrací (GF/B). Nespecifický příjem se stanoví při použití 10^{-4} M nisozetinu při teplotě 37 °C. Radioaktivita použitého filtračního papíru se stanoví kapalinovou scintilací ve směsi toluenu, PPO, POPOP a tritonu.

Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 4.

Tabulka 4

sloučenina	IC ₅₀ (M)
DMI	$10^{-9} - 5 \times 10^{-9}$
sloučenina z příkladu 4	5×10^{-8}
sloučenina z příkladu 7	5×10^{-7}
sloučenina z příkladu 24	1×10^{-7}
1-deprenyl	7×10^{-6}

Stanovení účinku na zvýšení tonu, tj. dopaminergního účinku na preparátu izolovaného c. striatum krysy

Bylo použito způsobu podle publikace Koreosen a další: Chromatography, the State of the Art, vyd. Kalász, Etre/ Akademi Kiadó Budapešť /1985/ str. 195 až 203.

Pokusná látka se zvířatům podává podkožně tři týdny, orgán se vyjme 2 hodiny po posledním podání. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 5 a 6.

Tabulka 5

Změny v koncentraci dopaminu (DA) a DOPAC v orgánové lázni in vitro ($\text{pmol} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)

zkoumaná látka	dávka	DA	DOPAC
kontroly	-	91	258
sloučenina z příkladu 7	0,3	214*	172*
	1,0	366*	190*
	3,0	290*	331*
	10,0	477*	537*

Tabulka 6

Změny koncentrace DA a DOPAC v orgánové lázni ($\text{pmol.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$)

zkoumaná látka	denní dávka	DA	DOPAC
kontroly	-	91	258
sloučenina z příkladu 7	0,25	257*	222
	5,0	189*	223

* = statisticky významné

II/8 Akutní toxicita u krys

Výsledky provedených stanovení jsou shrnuty v následující tabulce 7.

Tabulka 7

sloučenina z příkladu	nitrožilně	LD ₅₀ mg/kg podkožně	perorálně
1	-	135	-
2	50	>200 (0 %)	-
3	-	75 (0 %)*	-
4	27	50	270
5	-	140	-
6	-	>150 (0 %)	-
7	40	140	300
8	-	>200 (0 %)	-
9	-	>200 (0 %)	-
10	-	>200 (20 %)	-
11	46	195	-
12	-	160	-
13	18	175	-
14	-	110	-
15	16	> 25*	-
16	-	> 50 (0 %)*	-
17	75	>200	-
18	-	>200 (0 %)	-
19	-	>200 (0 %)	-
20	-	>100 (20 %)	-

* - koncentrovanější roztok nelze připravit

II/9 Inhibice účinku tyraminu na uvolňování noradrenalinu na preparátu plicní tepny králíka in vitro

Bylo užito způsobu podle publikace J. Knoll: J. Neutral. Transm. 43, 177 /1978/.

Pokus probíhá v následujících stupních:

- 1) Získá se kontrolní křivka pro tyramin při použití kumulativních dávek tyraminu o velikosti 1, 3, 8 a 18 $\mu\text{g/ml}$.
- 2) Po promývání 20 minut se znovu provádí kontrolní křivka pro tyramin.
- 3) Přidá se dávka zkoumané látky obecného vzorce I a nechá se působit 30 minut do dosažení rovnováhy.
- 4) Získá se křivka pro tyramin za přítomnosti zkoumaných látek, dávky tyraminu jsou stejné jako v odstavci 1).
- 5) Preparát se 20 minut promývá, potom se znovu provádí křivka pro tyramin.

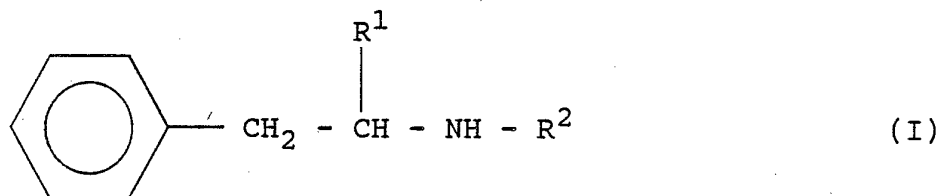
Výsledky těchto pokusů jsou shrnuty v následující tabulce 8.

Tabulka 8

sloučenina z příkladu	IC ₅₀ (M)	r ²
1	7,47 x 10 ⁻⁶	0,78
2	3,68 x 10 ⁻⁷	0,77
3	7,47 x 10 ⁻⁶	0,80
4	1,22 x 10 ⁻⁶	0,77
5	4,80 x 10 ⁻⁷	0,81
7	8,46 x 10 ⁻⁷	0,61
8	4,51 x 10 ⁻⁶	0,62*
9	1,41 x 10 ⁻⁵	0,74
10	5,75 x 10 ⁻⁷	0,94
11	1,89 x 10 ⁻⁶	0,7
12	7,99 x 10 ⁻⁷	0,69
13	1,80 x 10 ⁻⁶	0,69
14	nelze získat	
15	3,46 x 10 ⁻⁶	0,96
16	5,01 x 10 ⁻⁷	0,80
17	nelze získat	
18	nelze získat	
19	nelze získat	
20	1,87 x 10 ⁻⁶	0,84

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nové psychostimulační látky typu fenylalkylaminových derivátů obecného vzorce I



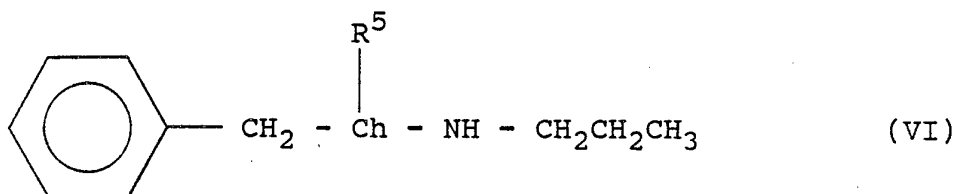
kde

R^1 znamená alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 2 až 8 atomech uhlíku, fenylalkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, fenyl nebo cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku.

R^2 znamená alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 8 atomech uhlíku, alkylový zbytek o 1 až 8 atomech uhlíku, substituovaný atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkoxykupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, alkyl o 3 atomech uhlíku, substituovaný fenylovým zbytkem, nebo cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

za předpokladu, že skupiny R^1 a R^2 obsahují společně alespoň 5 atomů uhlíku, a v případě, že R^1 je ethyl, má R^2 odlišný význam od isobutylového zbytku.

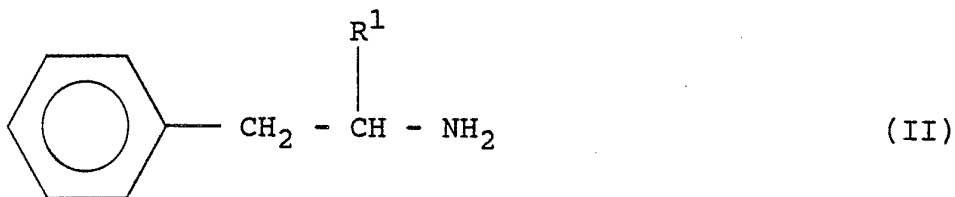
2. Sloučeniny obecného vzorce VI



kde

R^5 znamená alkylový zbytek o 2 až 4 atomech uhlíku.

3. Způsob výroby nových psychostimulačních látek obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se uvede do reakce fenylisopropylamin obecného vzorce II



kde

R^1 má shora uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce III



kde

X znamená atom halogenu nebo zbytek esteru kyseliny sulfonové,

R³ znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu, hydroxylovou skupinou, a alkoxykupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo 1 nebo 2 fenylými zbytky a

R⁴ znamená atom vodíku,
nebo spolu tvoří substituenty,

R³ a R⁴ cykloalkylový zbytek o 3 až 8 atomech uhlíku.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se uvede do reakce amin obecného vzorce II, v němž R¹ má shora uvedený význam,

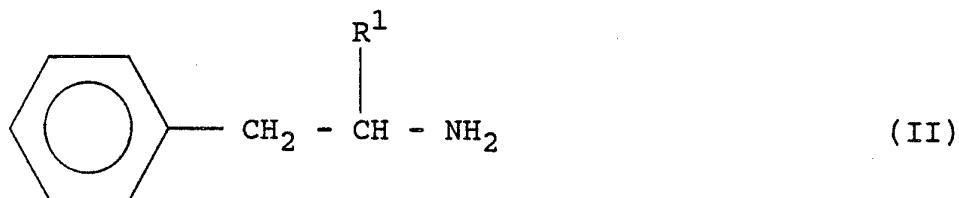
se sloučeninou obecného vzorce III



kde R³, R⁴ a X mají shora uvedený význam,

za přítomnosti činidla, které váže kyselinu, s výhodou přebytku aminu nebo organické nebo anorganické báze nebo alkalického iontoměníče.

5. Způsob výroby nových psychostimulačních látek obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se uvede do reakce fenylisopropylamin obecného vzorce II



kde R¹ má shora uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce VIII



kde

R^3 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu, hydroxylovou skupinou, alkokyskupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo 1 nebo 2 fenylovými zbytky a

R^4 znamená atom vodíku.

nebo spolu tvoří substituenty,

R^3 a R^4 cykloalkylový zbytek o 3 až 8 atomech uhlíku.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se uvede do reakce amin obecného vzorce II, v němž R^1 má význam uvedený v bodu 1 s ketonem obecného vzorce VIII



v němž R^3 a R^4 mají shora uvedený význam,

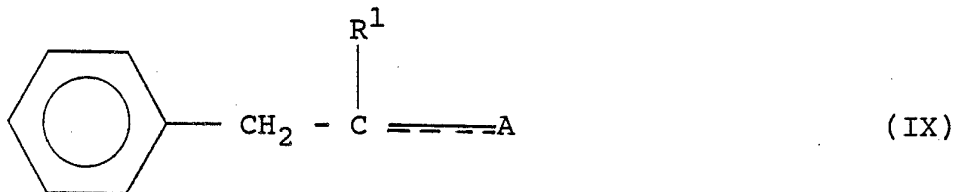
za přítomnosti redukčního činidla, s výhodou amalgamu hliníku nebo plynného vodíku a hydrogenačního kovového katalyzátoru nebo borohydridu alkalického kovu nebo dithionitu sodíku.

7. Způsob výroby nových psychostimulačních látek obecného vzorce podle bodu 1, vyznačující se tím, že se uvede do reakce amin obecného vzorce V



kde R^2 má shora uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce IX

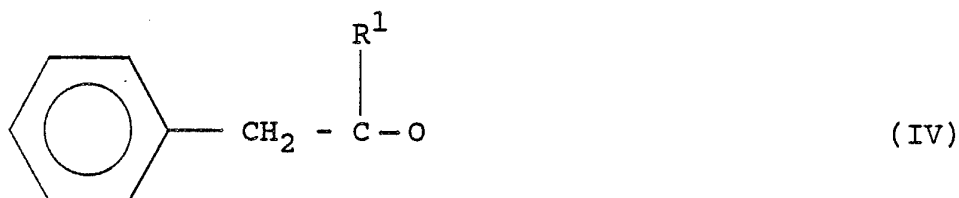


kde

A znamená atom kyslíku nebo -X,

kde X znamená atom halogenu nebo zbytek esteru kyseliny sulfonové.

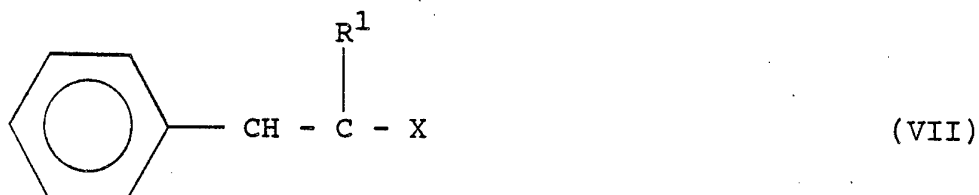
8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se uvede do reakce amin obecného vzorce V, v němž R^2 má shora uvedený význam s ketonem obecného vzorce IV



kde R^1 má shora uvedený význam,

za běžných reakčních podmínek katalytickou hydrogenací, působením komplexního hydridu kovu, dithionitu sodíku nebo amalgamu hliníku.

9. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se uvede do reakce amin obecného vzorce V, v němž R^2 má shora uvedený význam s fenylisopropylovým derivátem obecného vzorce VII



za běžných reakčních podmínek, s výhodou za přítomnosti látky, která váže kyselinu.

10. Farmaceutický prostředek s psychostimulačním účinkem, vyznačující se tím, že jako svou účinnou složku obsahuje alespoň jeden fenylalkylaminový derivát obecného vzorce I podle bodu 1 spolu s nosičem, přijatelným z farmaceutického hlediska.
11. Farmaceutický prostředek podle bodu 10, vyznačující se tím, že jako svou účinnou složku obsahuje alespoň jeden fenylalkylaminový derivát obecného vzorce VI podle bodu 2.

Konec dokumentu
