



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226183

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 22 03 79
(21) (PV 1902-79)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 23 03 78
(7803411-3) Švédsko

(40) Zveřejněno 29 07 83

(45) Vydáno 15 03 86

(51) Int. Cl.³

C 07 D 207/08
C 07 G 103/75
//A 61 K 31/40

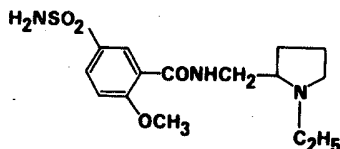
(72) Autor vynálezu FLORVALL GÖSTA LENNART, SÖDERTÄLJE, ÖGREN SVEN OVE, SÖDERTÄLJE (Švédsko)
(73) Majitel patentu ASTRA LÄKEMEDEL AKTIEBOLAG, SÖDERTÄLJE (Švédsko)

(54) Způsob výroby derivátů N-ethyl-2-(2,6-dialkoxybenzamidomethyl)pyrrolidinu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů N-ethyl-2-(2,6-dialkoxybenzamidomethyl)-pyrrolidinu. Vynález se týká rovněž farmaceutických přípravků obsahujících 2,6-dialkoxybenzamidů a způsobů jejich terapeutického použití.

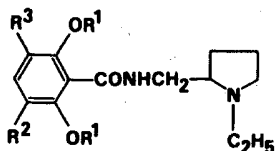
Sulpirid (popsaný v US patentu č. 3 342 826), který má obecný vzorec



je v současné době na trhu jako antipsychotické léčivo. Sulpirid vyvolává slabé extrapyramidové účinky u lidí a slabou katelepsi u experimentálních zvířat.

Ačkoliv má sulpirid cenné vlastnosti, byla podle vynálezu nalezena ještě účinnější sloučenina. Převaha sloučenin podle vynálezu nad sulpiridem po orální aplikaci je pozoruhodná.

Nová antipsychotika se vyznačují obecným vzorcem



(I)

kde

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
 R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé a jednotlivě znamenají atom vodíku, chloru nebo bromu.

Fyziologicky přijatelné soli sloučeniny obecného vzorce I jsou zahrnuty rovněž do vynálezu.

Alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku jsou methylová, ethylová, n-propylová a iso-propylová skupina. Nové sloučeniny podle vynálezu mohou být používány terapeuticky ve formě racemických směsí (+) a (-)-forem, které se získávají syntézou. Lze je rozštěpit na odpovídající enantiomery, kterých lze rovněž používat v terapii; (+) a (-)-formy lze získat rovněž reakcí opticky aktivní soli 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu s dialkoxybenzamidovým zbytkem.

Vynález uvažuje rovněž takové sloučeniny, které se strukturně odlišují od obecného vzorce I, po podání živému organismu se mohou v něm transformovat na sloučeninu obecného vzorce I a v této strukturní podobě projevují svůj účinek. Tato úvaha je dalším aspektem tohoto vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu lze podávat ve formě volných bází nebo jejich solí s netoxickými kyselinami. Některými typickými příklady těchto solí jsou hydrobromid, hydrochlorid, fosfát, sulfát, citrát a vinan.

V klinické praxi se sloučeniny podle vynálezu aplikují obvykle orálně, rektálně, nebo injekčně ve formě farmaceutických přípravků, obsahujících účinnou složku buď ve formě volné báze nebo fyziologicky přijatelné netoxické adiční soli kyseliny, například hydrochloridu, hydrobromidu, mléčnanu, acetátu, sulfátu, sulfamátu apod. ve spojení s fyziologicky přijatelným nosičem. V souladu s tím, názvy týkající se nových sloučenin podle vynálezu, ať obecné nebo specifikované, se týkají jak volných aminových bází, tak i adičních solí volných bází s kyselinami, ledaže by kontext, v němž se takové názvy používají, například ve specifických příkladech, byl v protikladu s touto širokou představou.

Nosič může být pevná, polopevná nebo tekutá ředidlo nebo kapsle. Tyto farmaceutické přípravky představují další aspekt tohoto vynálezu. Množství účinné látky se pohybuje obvykle v rozmezí 0,1 až 99 % hmot. přípravku, zejména 0,5 až 20 % hmot. přípravku určených pro injekční použití a v rozmezí 2 až 50 % hmot. u přípravků vhodných pro orální aplikaci.

Pro výrobu farmaceutických přípravků obsahujících sloučeninu podle vynálezu ve formě dávkovacích jednotek pro orální aplikaci lze vybranou sloučeninu míchat s pevným práškovitým nosičem, například laktózou, sacharózou, sorbitem, manitem, škroby, například bramborovým škrobem, kukuřičným škrobem, amylopektinem, deriváty celulózy nebo želatinou a kluznou látkou, například stearátem hořečnatým, stearátem vápenatým, polyethylenglykolovými vosky apod. a potom lisovat do tvaru tablet.

Požadují-li se potažené tablety, jádra připravovaná výše uvedeným způsobem lze potahovat koncentrovaným roztokem cukru, který může obsahovat například arabskou gumu, želatinu, telen, kysličník titaničitý apod. Tablety lze potahovat popřípadě lakem rozpouštěným ve snadno těkavém organickém rozpouštědle nebo ve směsi organických rozpouštědel. K tomuto laku lze přidávat barviva, aby byly snadno rozlišeny tablety obsahující různé aktivní látky nebo různá množství aktivní sloučeniny.

Pro přípravu měkkých želatinových kapslí (perličkovitých uzavřených kapslí), obsahujících želatinu a například glycerin, nebo podobných uzavřených kapslí, lze aktivní látku míchat s rostlinným olejem. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granuláty aktivní látky v kombinaci s pevnými práškovitými nosiči, například laktózou, sacharózou, sorbitem,

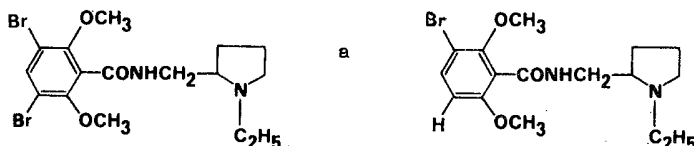
manitem, se škroby (například bramborovým škrobem, kukuřičným škrobem nebo amylopektinem), s deriváty celulózy nebo se želatinou.

Dávkovací jednotky pro rektální aplikaci lze připravovat ve formě čípků obsahujících aktivní látku ve směsi s neutrální tukovouází, nebo jako želatinové rektální kapsle obsahující aktivní látku ve směsi s rostlinným olejem nebo parafinovým olejem.

Tekuté přípravky pro orální aplikaci mohou být ve formě sirupů nebo suspenzí, například roztoků obsahujících asi 0,2 až do 20 % hmotnostních aktivní látky podle vynálezu, přičemž zbytek tvoří cukr a směs ethanolu, glycerinu, nebo propylenglykol. Takové tekuté přípravky mohou popřípadě obsahovat barviva, zchutňovadla, sacharin a karboxymethylcelulózu jako zahusťovadlo.

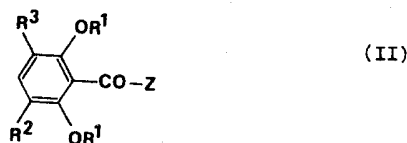
Roztoky pro parenterální injekční aplikaci lze připravovat ve vodném roztoku ve vodě rozpustné fyziologicky přijatelné soli účinné látky, s výhodou v koncentraci asi od 0,5 až do 10 % hmot. Tyto roztoky mohou obsahovat rovněž stabilizátory a/nebo pufrý a mohou být výhodně k dispozici ve formě ampulí s různými dávkovacími jednotkami. Vhodné perorální denní dávky sloučenin podle vynálezu jsou 100 až 500 mg, s výhodou 200 až 300 mg.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu mají vzorce



přednost je dáána zejména (-)-formám výše uvedených sloučenin.

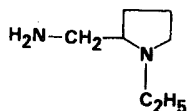
Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu lze připravovat reakcí derivátu kyseliny 2,6-dialkoxybenzoové obecného vzorce II



ve kterém

R^1 značí akylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
 R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé a znamenají jednotlivě atom vodíku, chloru nebo bromu a
 $-CO-Z-$ znamená reaktivní skupinu schopnou reakce s aminoskupinou za tvorby amidového zbytku,

se 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinem vzorce

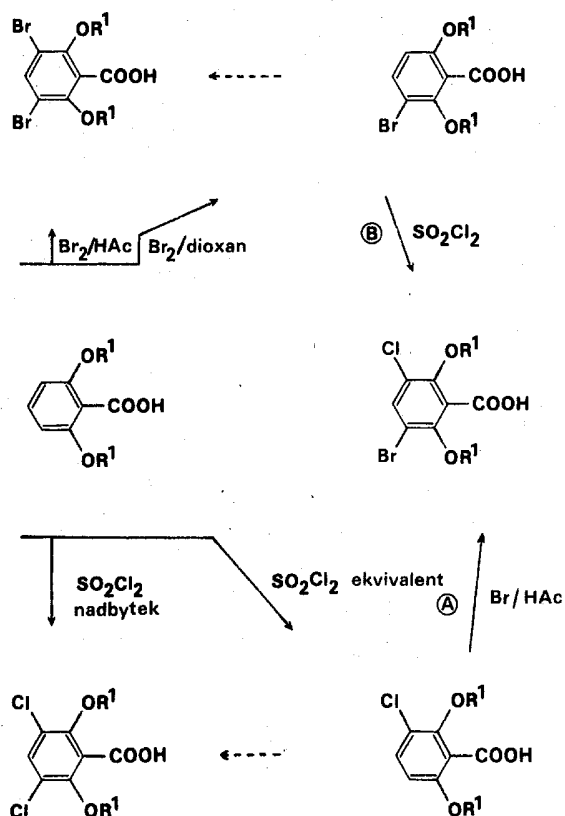


Reakce se provádí ve vhodném rozpouštědle, například diethyletheru, acetonu nebo methylethylketonu. Rezultující hydrochlorid aminu se snadno izoluje, například filtrací. Získaná sůl se popřípadě rozpouští ve vodě a převádí se na volnou bázi za použití obvyklých způsobů, například přidáním roztoku hydroxidu sodného.

Acylovní skupina $-CO-Z$ v obecném vzorci II může být chlorid kyseliny nebo skupina stejné reaguující, například bromid kyseliny, azid kyseliny, anhydrid, smíšený anhydrid, vytvořený z anorganické kyseliny nebo z organické kyseliny, například kyseliny alkyluhličitě

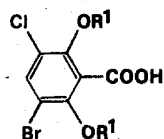
či uhlíčitě kyseliny. Derivát kyseliny (s výhodou chlorid kyseliny) se uvádí popřípadě do reakce s aminem v přítomnosti báze, například triethylaminu. Skupina $-CO-Z$ může být rovněž esterová skupina, například alkylester, jako methylester.

Volné karboxylové kyseliny odpovídající derivátu obecného vzorce II se připravují halogenací kyseliny 2,6-dialkoxybenzoové vhodným halogenačním činidlem, například volným halogenem nebo sulfurylchloridem. Způsoby přípravy jsou uvedeny níže:



Volná karboxylová kyselina se potom převádí obvyklými způsoby v příslušný derivát obecného vzorce II.

Sloučeniny obecného vzorce



nebyly dosud v literatuře popsány.

Příprava výchozích látek

P ř í k l a d 1

Kyselina 3-brom-2,6-dimethoxybenzoová

Roztok 15 ml bromu (0,3 mol) v 50 ml chloroformu se přikape za míchání a chlazení ledem k 54,9 g (0,3 mol) kyseliny 2,6-dimethoxybenzoové ve 150 ml dioxanu. Roztok se ponechá při teplotě místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se překrystaluje z vodného ethanolu.

Výtěžek: 59,3 g

Teplota tání: 144 až 145 °C.

P ř í k l a d 2

Kyselina 3-chlor-2,6-dimethoxybenzoová

Roztok 16,2 ml (0,2 mol) sulfurylchloridu ve 100 ml chloroformu se přikape za míchání k roztoku 36,4 g (0,02 mol) kyseliny 2,6-dimethoxybenzoové ve 300 ml chloroformu. Směs se zahřívá po dobu 0,5 hodiny při teplotě 50 °C a ponechá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se překrystaluje ze směsi isopropylether-petrolether.

Výtěžek: 35,4 g.

Teplota tání: 132 až 133 °C.

P ř í k l a d 4

Kyselina 3,5-dichlor-2,6-dimethoxybenzoová

Roztok 20 ml (0,25 mol) sulfurylchloridu v 50 ml chloroformu se přikape k roztoku 15,0 g (0,08 mol) kyseliny 2,6-dimethoxybenzoové ve 100 ml chloroformu. Roztok se ponechá přes noc při teplotě místnosti a potom se zahřívá po dobu 0,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se překrystaluje dvakrát z petroletheru.

Výtěžek: 17,0 g

Teplota tání: 98 až 100 °C (po první krystalizaci).

Výtěžek: 12,0 g

Teplota tání: 102 až 103 °C (po druhé krystalizaci)

P ř í k l a d 5

Kyselina 3-brom-5-chlor-2,6-dimethoxybenzoová

A. Z kyseliny 3-chlor-2,6-dimethoxybenzoové

Roztok 1,5 ml (0,03 mol) bromu v kyselině octové se přidá ke směsi 2,7 g (0,01 mol) kyseliny 3-chlor-2,6-dimethoxybenzoové a 3,0 g bezvodého octanu sodného v 50 ml kyseliny octové. Směs se ponechá přes noc při teplotě místnosti a potom se vlije do 300 ml ledové vody. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou, vysuší a překrystaluje ze směsi isopropylether-petrolether.

Výtěžek: 0,5 g

Teplota tání: 99 až 100 °C.

Analýza pro $C_9H_6BrClO_4$

Vypočteno: 36,58 % C, 2,73 % H, 27,04 % Br, 12,0 % Cl, 21,65 % O;

Nalezeno: 36,6 % C, 2,51 % H, 11,8 % Cl.

B. Z kyseliny 3-brom-2,6-dimethoxybenzoové

Roztok 40 ml (0,5 mol) sulfurylchloridu v 100 ml chloroformu se přikape k roztoku 26,1 g (0,1 mol) kyseliny 3-brom-2,6-dimethoxybenzoové ve 150 ml chloroformu. Po stání přes noc při teplotě místnosti se roztok zahřeje k varu pod zpětným chladičem po dobu 45 minut. Rozpuštědlo se odpaří a zbytek se překrystaluje ze směsi isopropylether-petrol-ether.

Výtěžek: 23,5 g

Teplota tání: 98,5 až 100 °C.

P ř í k l a d 6

3-brom-2,6-diethoxybenzoová kyselina

Tato sloučenina se připravuje analogicky jako 2,6-dimethoxysloučenina z příkladu 1 ze 28,8 g (0,14 molu) kyseliny 2,6-diethoxybenzoové a 7 ml (0,14 molu) bromu. Získaný produkt se překrystalizuje z isopropyletheru a lehkého petroleje.

Výtěžek: 28,7 g (72 %), teplota tání 125 až 126 °C.

Příprava finálních sloučenin

P ř í k l a d 7

Hydrochlorid N-ethyl-2-(2,6-dimethoxybenzamidomethyl)pyrrolidinu

30 ml thionylchloridu se přidá k 18,2 g (0,1 mol) kyseliny 2,6-dimethoxybenzoové. Směs se zahřívá na vodní lázni po dobu 30 minut. K roztoku se přidá 50 ml toluenu. Rozpuštědlo a nadbytečný thionylchlorid se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přikape za míchání k 12,8 g (0,1 mol) 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu v 50 ml methylethylketonu. Po přidání se směs míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje etherem a překrystaluje ze směsi ethanol-isopropylether.

Výtěžek: 26,7 g

Teplota tání: 182 až 184 °C.

P ř í k l a d 8

Hydrochlorid N-ethyl-2-(3-brom-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)pyrrolidinu

30 ml thionylchloridu se přidá k 17,6 g (0,067 mol) kyseliny 3-brom-2,6-dimethoxybenzoové. Směs se zahřívá na vodní lázni po dobu 30 minut. K roztoku se přidá 50 ml toluenu. Rozpuštědlo a nadbytečný thionylchlorid se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 50 ml suchého methylethylketonu. Roztok se přikape za míchání k 9,23 g (0,072 mol) 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu v 50 ml methylethylketonu. Po míchání po dobu 30 minut při teplotě místnosti se přidá 150 ml etheru. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje etherem a překrystaluje dvakrát ze směsi ethanol-isopropylether.

Výtěžek: 21,0 g

Teplota tání: 182 až 184 °C (po první krystalizaci)

Teplota tání: 184 až 185 °C (po druhé krystalizaci)

P ř í k l a d 9

Hydrochlorid N-ethyl-2-(3-chlor-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)pyrrolidinu

30 ml thionylchloridu se přidá k 17,0 g (0,078 mol) kyseliny 3-chlor-2,6-dimethoxybenzoové. Směs se zahřívá na vodní lázni po dobu 30 minut. K roztoku se přidá 50 ml toluenu. Rozpouštědlo a nadbytečný thionylchlorid se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 50 ml suchého methylethylketonu. Roztok se přikape za míchání k 10,0 g (0,078 mol) 2-(aminoethyl)-1-ethylpyrrolidinu v 50 ml methylethylketonu. Po míchání po dobu 30 minut při teplotě místnosti se přidá 150 ml etheru. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje etherem a překrystaluje dvakrát ze směsi ethanol-isopropylether.

Výtěžek: 21,3 g

Teplota tání: 175 až 177 °C (po první krystalizaci)

Teplota tání: 179 až 180 °C (po druhé krystalizaci)

P ř í k l a d 10

Hydrochlorid N-ethyl-2-(3,5-dibrom-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)pyrrolidinu

Stejným způsobem jako u sloučeniny z příkladu 9 se tato sloučenina připraví z 20,4 g (0,06 mol) kyseliny 3,5-dibrom-2,6-dimethoxybenzoové, 50 ml thionylchloridu a 7,7 g (0,06 mol) 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu. Získaný produkt se překrystaluje ze směsi ethanol-ether.

Výtěžek: 20,2 g

Teplota tání: 164 až 165 °C.

Volná báze se vysráží z vodného roztoku hydrochloridu přidáním hydroxidu sodného.

Teplota tání: 133 až 134 °C.

P ř í k l a d 11

N-ethyl-2-(3,5-dichlor-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)pyrrolidin

20 ml thionylchloridu se přidá k 11,9 g (0,047 mol) kyseliny 3,5-dichlor-2,6-dimethoxybenzoové. Směs se zahřívá po dobu 30 minut na vodní lázni. Rozpouštědlo a nadbytečný thionylchlorid se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 50 ml suchého etheru. Získaný roztok se přikape za míchání k 6,0 g (0,047 mol) 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu v 50 ml etheru. Po době 30 minut při teplotě místnosti se za míchání přidá 300 ml vody. Vodná vrstva se oddělí a alkalizuje roztokem hydroxidu sodného, který se přikape za míchání a chlazení ledem. Sraženina se izoluje a promyje vodou.

Výtěžek: 9,0 g

Teplota tání: 120 až 121 °C.

P ř í k l a d 12

N-ethyl-2-(3-brom-5-chlor-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)pyrrolidin

20 ml thionylchloridu se přidá k 11,82 g (0,04 mol) kyseliny 3-brom-5-chlor-2,6-dimethoxybenzoové. Směs se zahřívá po dobu 1 hodiny na vodní lázni. K roztoku se přidá 50 ml toluenu. Rozpouštědlo a nadbytečný thionylchlorid se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 50 ml suchého methylethylketonu. Roztok se přikape za míchání k 5,13 g (0,04 mol) 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu v 50 ml methylethylketonu. Po míchání po dobu 30 minut při teplotě místnosti se přidá 300 ml etheru. Získaný polopevný produkt se oddělí a rozpustí v 300 ml vody. Za míchání a chlazení ledem se přidá roztok hydroxidu sodného. Sraženina se izoluje a promyje vodou.

Výtěžek: 12,0 g

Teplota tání: 124 až 125 °C.

P ř í k l a d 13

N-ethyl-2-(3,5-dibrom-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)pyrrolidin

20 ml thionylchloridu se přidá k 12,2 g (0,036 mol) kyseliny 3,5-dibrom-2,6-dimethoxybenzoové. Směs se zahřívá na vodní lázni po dobu 30 minut. K roztoku se přidá toluen a rozpouštědlo a nadbytečný thionylchlorid se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se přikape za míchání chloroformový extrakt připravený následujícím způsobem: 75 ml 30% hydroxidu sodného se přidá k 10,0 g (0,036 mol) D-vínanu (+)-2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu. Směs se extrahuje 100 ml chloroformu a extrakt se vysuší síranem hořečnatým.

Roztok získaný po přidání chloroformového extraktu se zahřívá na vodní lázni po dobu 10 minut. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí ve 150 ml vody, okyselí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje etherem. Etherová vrstva se alkalizuje roztokem hydroxidu sodného a získaná sraženina se izoluje a promyje vodou.

Výtěžek: 7,0 g

Teplota tání: 161 až 162 °C, $[\alpha]_D^{20} = +53,4^\circ$ (1 % v acetonu).

P ř í k l a d 14

Hydrochlorid N-ethyl-2-(3,5-dibrom-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)pyrrolidinu.

Stejným způsobem jako u sloučeniny z příkladu 13 se připraví tato sloučenina z 19,8 g (0,056 mol) kyseliny 3,5-dibrom-2,5-dimethoxybenzoové, 30 ml thionylchloridu a 15,8 g (0,056 mol) L-vínanu (-)-2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu.

Výtěžek: 13,5 g

Teplota tání: 159 až 160 °C.

P ř í k l a d 15

Hydrochlorid N-ethyl-2-(3-brom-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)pyrrolidinu

23,8 g (0,09 mol) kyseliny 3-brom-2,6-dimethoxybenzoové se zahřívá se 35 ml thionylchloridu na vodní lázni po dobu 30 minut. Po přidání toluenu se nadbytečný thionylchlorid odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se přikape za míchání směs 12,6 g (0,09 mol) triethylaminu a chloroformový extrakt připravený následujícím způsobem: 100 ml/30% roztoku hydroxidu sodného se přidá k 25,0 g (0,09 mol) L-vínanu (-)-2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu. Směs se extrahuje 150 ml chloroformu a extrakt se vysuší síranem hořečnatým. Roztok získaný po přidání chloroformového extraktu se zahřívá po dobu 10 minut na vodní lázni. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí ve vodě, okyselí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje etherem.

Vodná vrstva se alkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbylý olej se rozpustí v etheru a okyselí chlorovodíkem. Získaná sraženina se izoluje filtrací.

Výtěžek: 20,3 g

Teplota tání: 160 až 168 °C, $[\alpha]_D^{20} = -11,1^\circ$ (0,5 % ve vodě).

P ř í k l a d 16

Hydrochlorid N-ethyl-2-(3-brom-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)pyrrolidinu

Stejně jako u sloučeniny z příkladu 15, s výjimkou přidání triethylaminu, se tato sloučenina připraví z 8,4 g (0,032) kyseliny 3-brom-2,6-dimethoxybenzoové, 20 ml thionylchloridu a 9,0 g (0,032 mol) D-vínanu (+)-2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu.

Výtěžek: 7,5 g

Teplota tání: 166 až 168 °C, $[\alpha]_D^{20} = +10,7^\circ$ (0,5 % ve vodě).

P ř í k l a d 17

N-ethyl-2-(3-brom-2,6-diethoxybenzamidomethyl)pyrrolidinhydrochlorid

Titulní sloučenina se získává z 18,36 g (0,043 molu) S(-)-2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidin(-)-ditartrátu, 19,2 g (0,066 molu) kyseliny 3-brom-2,6-diethoxybenzoové a 40 ml thionylchloridu za použití postupu uvedeného pro sloučeninu z příkladu 16. Získaný produkt se překrystaluje z ethanol-etheru.

Výtěžek: 12,7 g (68 %), teplota tání 163 až 164 °C. $[\alpha]_D^{20} = -16,6$ (0,5 % ve vodě).

V tabulce 1 jsou shrnuty fyzikální konstanty sloučenin připravených podle popisu v příkladech 7 až 17. Tabulka 1 viz str. 10.

Následující příklady ilustrují, jak sloučeniny podle vynálezu lze zpracovat do farmaceutických přípravků.

P ř í k l a d 18

Příprava měkkých želatinových kapslí

500 g účinné dávky se smíchá s 500 g kukuřičného oleje, načež se směs naplní do měkkých želatinových kapslí, přičemž jednotlivá kapsle obsahuje 100 mg směsi (tj. 50 mg účinné látky).

P ř í k l a d 19

Příprava měkkých želatinových kapslí

500 g účinné dávky se smíchá se 750 g podzemnicového oleje, načež se směs naplní do měkkých želatinových kapslí, přičemž jednotlivá kapsle obsahuje 125 mg směsi (tj. 50 mg účinné látky).

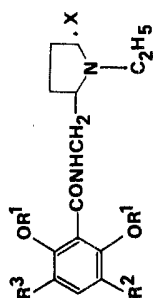
P ř í k l a d 20

Příprava tablet

50 kg účinné látky se smísí s 20 kg kyseliny křemičité obchodního názvu Aerosil. Přimíchá se 45 kg bramborového škrobu a 50 kg laktózy a směs se navlhčí škrobovou pastou připravenou z 5 kg bramborového škrobu a destilované vody, potom se směs granuluje sítem. Granulát se vysuší a sítuje, načež se k němu přidají 2 kg stearátu hořečnatého. Nakonec se směs lisuje do tablet, přičemž jednotlivá tableta váží 172 mg.

Tabulka 1

N-ethyl-2-(2,6-dialkoxybenzamidomethyl)pyrrolidiny



Sloučenina přípravena podle pří- kladu čis.	R ¹	R ²	R ³	X	Teplota tání °C	C	H	N	O	Analýza: vypočteno (%) nalezeno (%)			
										Cl	Cl ⁻	Cl + Cl ⁻	Br
7 rac.	CH ₃	H	H	HCl	182-84	58,44 58,7	7,66 7,82	8,52 8,54		10,57 10,8			
8 rac.	CH ₃	Br	H	HCl	184-85	47,13 46,8	5,93 5,97	6,87 6,75	11,77 11,6				
9 rac.	CH ₃	Cl	H	HCl	179-80	52,90 52,9	6,66 6,9	7,71 7,64	13,21 13,2		9,76 10,0	19,52 19,6	
10 rac.	CH ₃	Br	Br	HCl	164-65	39,49 39,5	4,76 4,73	5,76 5,47	9,88 9,88		7,29 7,64		32,84 32,7
11 rac.	CH ₃	Cl	Cl	-	120-21	53,19 53,4	6,14 6,29	7,76 7,55	13,29 13,1	19,63 19,6			
12 rac.	CH ₃	Br	Cl	-	124-25	47,36 47,3	5,47 5,69	6,91 6,79	11,83 11,6	8,74 8,52			
13 (+)	CH ₃	Br	Br	-	161-62	42,69 42,7	4,93 4,83	6,22 6,06	10,66 10,8				35,50 35,3
14 (-)	CH ₃	Br	Br	HCl	159-60	39,49 39,39	4,76 4,73	5,76 5,88			7,29 7,15		
15 (-)	CH ₃	Br	H	HCl	166-68	47,13 47,07	5,93 5,91	6,87 6,87			8,70 8,85		
16 (+)	CH ₃	Br	H	HCl	166-68	47,13 47,0	5,93 6,00	6,87 6,71			8,70 8,77		
17 (-)	C ₂ H ₅	Br	H	HCl	163-64	49,61 49,6	6,48 6,27	6,43 6,35	11,01 11,2		8,14 8,26		

P ř í k l a d 21

Příprava šumivých (efervescentních) tablet

100 g účinné látky, 140 g jemně rozetřené kyseliny citrónové, 100 g jemně rozetřené hydrogenuhličitanu sodného, 3,5 g stearátu hořečnatého a zchutňovadlo (kolik je zapotřebí) se smíchají a směs se lisuje do tablet, přičemž jednotlivá tableta obsahuje 100 mg účinné látky.

P ř í k l a d 22

Příprava tablet se zpomaleným uvolňováním

200 g účinné látky se roztaví spolu s 50 g kyseliny stearové a 50 g karnaubského vosku. Takto získaná směs se ochladí a rozmělní na částice velikosti nejvýše 1 mm v průměru. Takto získaná směs se smíchá s 5 g stearátu hořečnatého a lisuje do tablet, přičemž jednotlivá tableta váží 305 mg. Každá tableta obsahuje tak 200 mg účinné látky.

Farmakologické zkoušky

Úvod

Četné studie naznačují, že antipsychotická účinnost neuroleptik souvisí nějak se snížením přenosu katecholaminů v mozku, vyvolaným těmito látkami a zejména v důsledku blokády centrálního receptoru dopaminu (DA), jak bylo navrženo původně Carlssonem (Acta pharmacol. 20, 140 až 144, 1963; J. Neur. Transmission, 34, 125 až 132, 1973).

Zdá se, že většina sloučenin s antipsychotickou účinností působí na několik DA systémů v mozku. Byla vyslovena hypotéza, že antipsychotickou aktivitu lze vztahovat na blokádu DA receptorů v subkortikálních a kortikálních limbických strukturách (J. Pharmacol. 25, 346, 1973; Lancet, nov. 6, 1 027, 1976) nebo na blokádu DA receptorů v nigroneostriálním DA systému (Intern. J. Neurol. 8, 27 až 45, 1967).

K dispozici je několik způsobů studie blokády DA receptorů v mozku. Jedna metoda je založena na schopnosti antipsychotik blokovat efekty chování indukované antagonistou DA apomorfinem.

Apomorfin vyvolává u krys a jiných druhů charakteristický syndrom, spočívající v opakovaných pohybech (stereotypních) a hyperaktivitě, která je patrně vyvolána aktivací postsynaptických DA receptorů v mozku (J. Pharmacol. 19, 627, 1967; J. Neurol. Transm. 40, 97 až 113, 1977). Stereotypie (žvýkání, lízání, kousání), jak se zdá, zobrazují hlavně účinek na DA receptory neostriálního systému (J. Psychiat. Res. 11, 1, 1974), zatímco zvýšená lokomotorická aktivita (hyperaktivita) se zdá být způsobena aktivací DA receptorů v mesolimbických strukturách (nucleus olfactorium, nucleus accumbens), J. Pharm. Pharmacol. 25, 1 003, 1973).

Rada studií ukázala, že neuroleptika blokují apomorfinové stereotypie a že tato blokáda je v dobré relaci s blokádou přenosu DA měřenou jinými způsoby. Antiapomorfinový efekt je tedy v korelaci se změnami v převodu DA (Eur. J. Pharmacol. 11, 303, 1970), se studiemi vazby DA receptorů (Life Science, 17, 993 až 1 002, 1976) a co je nejdůležitější, s antipsychotickou účinností (Nature, 263, 388 až 341, 1976).

Metody

Bylo použito samců krys Sprague-Dawley vážících 225 až 275 g. Krysy byly pozorovány v průhledných klecích [rozměrů 40 (délka) x 25 (šířka) x 30 (výška) cm] a 5, 20, 40 a 60

minut po podání apomorfinu bylo hodnoceno chování. Sloučeniny byly vstříknuty 60 minut před hydrochloridem apomorfinu (1 mg/kg), který byl injikován subkutánně do krku. Bylo nalezeno, že tato dávka a způsob podání vyvolávají velice stálou reakci a malou změnu v mohutnosti reakce. Dále, apomorfin podaný subkutánně vyvolává velmi stálou hyperaktivitu.

Přímo po injekci byla zvířata umístěna do klecí, po jednom do každé klece. Hodnocení stereotypů bylo prováděno dvěma různými metodami. První systém hodnocení byl modifikovanou verzí systému zavedeného Costallem a Naylerem (1973). Síla stereotypie byla hodnocena na stupnici 0 až 3 následujícím způsobem:

Hodnocení	Popis stereotypického chování
0	Chování ve srovnání s kontrolami s chloridem sodným nebo uklidněnými je beze změny
1	Diskontinuální šňupání
2	Kontinuální šňupání
3	Kontinuální šňupání, žvýkání, kousání a lízání.

Podle druhého systému byl hodnocen počet zvířat vykazujících hyperaktivitu vyvolanou apomorfinem. Každá skupina sestávala ze 6 až 8 zvířat. Současně byly prováděny vždy kontroly s roztokem chloridu sodného. Jako ED_{50} v prvním hodnotícím systému (stupnice 0 až 3) jsou uvažovány dávky, které redukuje sílu stereotypií během pozorování po dobu 60 minut o 50 %. Jako ED_{50} druhého hodnotícího systému jsou uvažovány dávky, které redukuje během pozorování po dobu 60 minut počet zvířat vykazujících hyperaktivitu o 50 %. ED_{50} dávky byly vypočteny z logaritmů křivek dávka-reakce metodou nejmenšího čtverce ze 4 až 6 hladin dávky u 6 až 8 zvířat na hladinu dávky.

Výsledky

Výsledky jsou shrnuty v tabulce 2. Sloučeniny podle vynálezu byly srovnávány s antipsychotikem sulpiridem (Life Science, 17, 1 551 až 1 556, 1975). Výsledky v tabulce ukazují, že sloučeniny podle vynálezu jsou mohutnými inhibitory DA receptorů v mozku. V důsledku své schopnosti antagonizovat jak apomorfinové stereotypie, tak i hyperaktivitu, blokují pravděpodobně DA receptory v striatálních i limbických oblastech (viz úvod). Jsou dále význačně aktivnější než antipsychotikum sulpirid. Protože je vysoce signifikantní korelace mezi apomorfinovou bloádou a klinickou antipsychotickou účinností (Nature, 263, 388 až 341, 1967) je velice pravděpodobné, že sloučeniny podle vynálezu budou vykazovat vysoce významnou antipsychotickou aktivitu u lidí.

T a b u l k a 2

Schopnost blokování apomorfinem navozených stereotypií a hyperaktivity

Sloučeniny podle příkladu čís.	Stereotypie ED_{50} $\mu\text{mol/kg}$ i.p.	Hyperaktivita ED_{50} $\mu\text{mol/kg}$ i.p.
7	122	70
8	23	11
9	47	30
10	5,3	1,8
11	5,8	3,0
12	6,2	3,9

T a b u l k a 2 - pokračování

Sloučeniny podle příkladu čísl.	Stereotypie ED ₅₀ μmol/kg i.p.	Hyperaktivita ED ₅₀ μmol/kg i.p.
13	> 178	~ 11
14	3,3	0,33
15	5,6	0,83
16	> 196	~ 123
17	2,5	0,27
Sulpirid	293	50

Sloučeniny podle vynálezu byly srovnány rovněž se sulpiridem ve stejném zkušebním systému po orální aplikaci. Výsledky jsou uvedeny v tabulce níže.

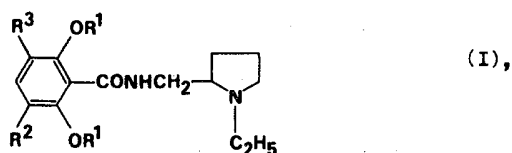
T a b u l k a 3

Sloučenina z pří- kladu číslo	Stereotypie ED ₅₀ μmol/kg p.o.	Hyperaktivita ED ₅₀ μmol/kg p.o.
8	47 (19 mg/kg)	17 (7 mg/kg)
10	8,2 (4,0 mg/kg)	5,5 (2,7 mg/kg)
sulpirid	> 586 (> 200 mg/kg)	> 586 (> 200 mg/kg)

Jak je patrné, ztratil sulpirid veškerou účinnost. Na rozdíl od toho zkoušené látky podle vynálezu jsou po orálním podání ještě účinné.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů N-ethyl-2-(2,6-dialkoxybenzamidomethyl)pyrrolidinu obecného vzorce I

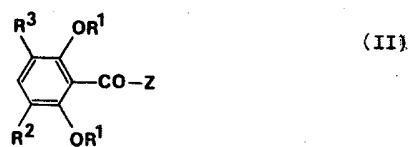


kde

R¹ značí alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíků,

R² a R³ jsou stejné nebo různé a jednotlivě značí atom vodíku, chloru nebo bromu,

nebo jejich fyziologicky přijatelných solí nebo stereoisomerů, vyznačující se tím, že se uvádí do reakce derivát 2,6-dialkoxybenzoové kyseliny obecného vzorce II



ve kterém

R¹, R² a R³ mají výše uvedený význam a

-CO-Z značí reaktivní skupinu schopnou reagovat s aminovou skupinou za vzniku amidového zbytku,
se 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinem vzorce

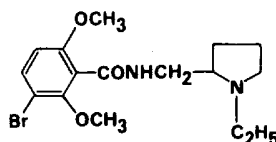


za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, načež se popřípadě získaná sloučenina převádí na fyziologicky neškodnou sůl a/nebo se převádí na svůj čistý stereoisomer.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá odpovídajících výchozích sloučenin za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé, a jednotlivě značí atom vodíku, chloru nebo bromu, přičemž jestliže R^3 značí atom vodíku, R^2 je atom chloru nebo bromu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá odpovídajících výchozích sloučenin za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí methylovou skupinu a R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé a jednotlivě značí atom chloru nebo bromu.

4. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučeniny vzorce



vyznačující se tím, že derivát obecného vzorce II uvedeného v bodě 1, v němž R^1 značí methyl, R^2 značí brom, R^3 značí vodík a Z má stejný význam, jak udáno v bodě 1, se uvádí do reakce se 2-(amino-methyl)-1-ethylpyrrolidinem vzorce III uvedeného v bodě 1.