



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 61871

- c (45) Patentti myönnetty 11 10 1982
Patent meddelat
(51) Kv.IK.³/Int.Cl.³ C 07 C 101/18

SUOMI—FINLAND
(FI)

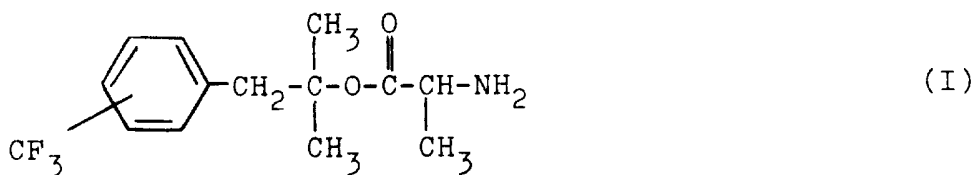
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknng	762501
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	31.08.76
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	31.08.76
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	05.03.77
(44) Nähtävääsiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.06.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	04.09.75
Ruotsi-Sverige(SE) 7509814-5	

- (71) Astra Läkemedel Aktiebolag, Kvarnbergagatan 16, S-151 85 Södertälje, Ruotsi-Sverige(SE)
- (72) Ulf Henrik Anders Lindberg, Södertälje, Svante Bertil Ross, Södertälje, Seth Olov Thorberg, Järna, Sven Ove Ögren, Södertälje, Ruotsi-Sverige(SE)
- (74) Berggren Oy Ab
- (54) Analogiamenetelmä masennuslääkkeinä vaikuttavien alaniinin trifluorimetyylisubstituoitujen aralkyyliestereiden valmistamiseksi - Analogiförfarande för framställning av antidepressivt verkande trifluormetylsubstituerade aralkylestrar av alanin

Tämä keksintö kohdistuu analogiamenetelmään uusien alaniinin trifluorimetyylisubstituoitujen aralkyyliestereiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

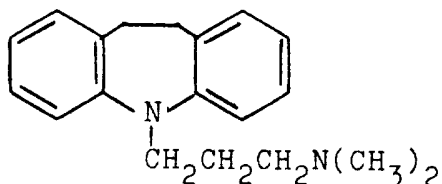
Uusia aralkyyliestereitä voidaan esittää yleisellä kaavalla



Tämän keksinnön tarkoituksena on aikaansaada keskushermosto-järjestelmään vaikuttavia yhdisteitä, joilla erityisesti on vaikutus masennuslääkkeinä ja vähemmän sivuvaikutuksia sekä suurempi teho verrattuna tällä alalla nykyisin käytössä oleviin lääkkeisiin.

Tällä hetkellä käytetyin yhdiste masennustilojen hoidossa on

imipramiini (Tofranil[®])

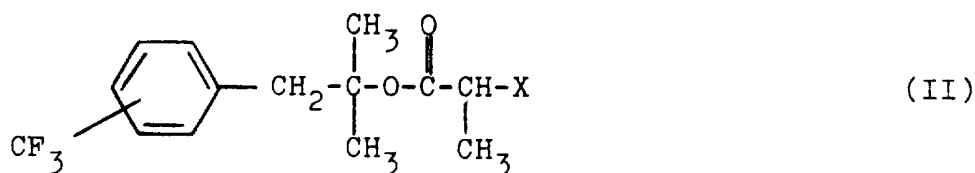


Tämä yhdiste on sekä mieltä kohentava että tahtoliikkeitä aktivoiva, mutta sillä on useita haittoja. Se on koliinivaikutusta vastustava aine ja aiheuttaa koliinin vastaisia oireita, kuten suun kuivumista, vapinaa, sydämen tiheälyöntisyyttä ja hikoilua. Suuremmissa annoksissa se voi panna alkuun vakavia sydämen rytmihäiriöitä ja tavallisissa annoksissa se voi aiheuttaa myrkyllisiä vuorovaikutuksia sydänviasta kärsivissä henkilöissä. Toinen haitta imipramiinihoidossa on lisäksi masennusta vastustavan vaikutuksen viivästyminen, joka vaikutus on havaittavissa vasta noin kolmen viikon hoidon jälkeen.

On osoitettu, että imipramiini vaikuttaa siirtoaineiden toimintaan keskushermostojärjestelmässä. Imipramiini erityisesti inhiboi noradrenaliinin (NA) ja 5-hydroksitryptamiinin (5-HT) yhteytysmekanismia. Masennusta vastustavan vaikutuksen mieltä ylentävän osan oletetaan liittyvän 5-HT-yhteytyksen estymiseen.

Esillä olevan keksinnön mukaan valmistetaan määrättyjä uusia yhdisteitä, joita voidaan kuvata aminohappojen trifluorimetyylisubstituoiduiksi aralkyylistereiksi. Niitä voidaan käyttää selektiivisesti inhiboimaan keskushermoston 5-hydroksitryptamiiniyhteytystä. Nämä uudet yhdisteet ovat lisäksi huomattavasti vähemmän myrkyllisiä sydämelle kuin imipramiini.

Keksinnön mukaan kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan saattamalla yhdiste, jolla on kaava

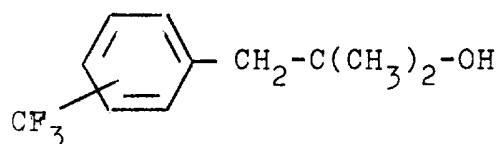


jossa X on kloori, bromi tai p-tolueenisulfonyylioksi; reagoimaan ammoniakin kanssa.

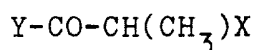
Alla olevat yhdisteet ovat esimerkkejä erityisen edullisista keksinnön mukaan valmistetuista yhdisteistä.

2-Aminopropaanihappo-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-metyyli-2-propyyliesteri ja
2-Aminopropaanihappo-1-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-metyyli-2-propyyliesteri.

Kaavan II välituote on uusi yhdiste, jota voidaan valmistaa saatamalla alkoholi, jolla on kaava



reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



joissa kaavoissa X tarkoittaa samaa kuin yllä ja Y on bromi tai kloori.

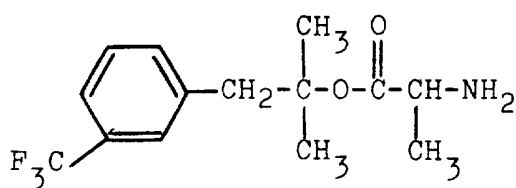
Kaavan II yhdisteen ja ammoniakin välinen reaktio suoritetaan edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka kykenee liuottamaan reagenssit. Mitä tahansa sopivaa painetta ja reaktiolämpötilaa voidaan käyttää. Reaktio suoritetaan edullisesti ilmakehän paineessa tai ylipaineessa, lämpötilassa välillä -10°C ja $+100^{\circ}\text{C}$, edullisesti $0-30^{\circ}\text{C}$:ssa.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja uusia yhdisteitä voidaan käyttää terapeuttisesti (+)- ja (-)-muotojen raseemisina seoksina, joita tavallisesti saadaan synteisissä. Ne voidaan myös erottaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä vastaaviksi optisesti aktiivisiksi modifikaatioiksi, joita myös voidaan käyttää terapiassa. Haluttaessa voidaan optisesti aktiivinen modifikaatio valmistaa suorasynteesillä, esim. yllä olevan kaavan II optisesti aktiivisen yhdisteen kautta.

Uusia yhdisteitä voidaan sisällyttää farmaseuttisiin valmisteisiin patentissa 59242 esitetyllä tavalla.

Yhdisteiden sopiva päiväannos terapeuttisessa hoidossa on 100-500 mg suun kautta annettuna ja 20-100 mg ruuansulatuskanavan kautta suukopuolisesti annettuna.

Keksinnön suositulla yhdisteellä on kaava



(GEA 820)

Tätä yhdistettä valmistetaan ja käytetään edullisesti sen hydrokloridisuolan muodossa.

Keksintöä selostetaan alla lähemmin esimerkin avulla.

2-aminopropaanihappo-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-metyyli-2-propyyliesterin valmistus

Liuosta, jossa oli 3-trifluorimetyylibentsyylikloridia (25,0 g; 0,128 moolia) eetterissä (130 ml) lisättiin tipottain 50 minuutin aikana magnesiumiin (3,11 g; 0,128 moolia) kolmikaulaisessa kuivapullossa varustettuna sekoittimella ja palautusjäähdyttimellä. Spontaanin palautusjäähdytyskiehumisen annettiin jatkua vielä toiset puoli tuntia. Liuosta jäähdytettiin ja asetonia (7,45; 0,128 moolia) lisättiin tipottain (8 min) ja liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 3 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen reaktioseos kaadettiin jäälle (100 ml) ja väkevöidylle suolahapolle (11 ml). Faasit erotettiin. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (natriumsulfaatti) ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännösöljyn fraktiointi antoi 1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-metyyli-2-propanolia (kp. 63-64°C/1,0 mm Hg, sp. 55-56°C uudelleenkiteytys petrolieetteristä). Saanto: 73 %; 20,3 g.

Yllä oleva substituoitu propanoli (15,0 g; 0,069 moolia) sekoitettiin dimetyylianiiliiniin (9,32 g; 0,077 moolia) ja dikloorimetaanin (50 ml) kanssa. Liuos jäähdytettiin ja 2-bromipropionyylibromidia (22,2 g; 0,103 moolia) lisättiin tipottain tunnin aikana. Sekoitusta huoneen lämpötilassa jatkettiin yön yli. Vettä (200 ml) lisättiin reaktioseokseen ja faasit erotettiin. Pesun jälkeen 2-n natriumvetykarbonaattiliuoksella haihdutettiin orgaaninen faasi tyhjössä. Jäännösöljy laimennettiin eetterillä (200 ml), pestiin kolme kertaa 0,1-n rikkihapolla ja vedellä. Eetteriliuos kuivattiin (natriumsulfaatti) ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännösöljy antoi 2-bromi-propaanihappo-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-metyyli-2-propyyliesteriä (21,0 g; 87 %).

Edellä saatu bromiesteri (21,0 g; 0,059 moolia) liuotettiin etanoliin (600 ml) ja jäähdytettiin 0°C:seen. Liuos kyllästettiin ammoniakilla

(4 tuntia). Sekoitusta jatkettiin huoneen lämpötilassa 52 tuntia kyllästäen vielä kaksi kertaa ammoniakilla. Liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännösöljy liuotettiin 0,2-n suolahappoon ja pestiin vedellä. Hapotettu faasi tehtiin emäksiseksi lisäämällä 2-n natriumhydroksidia pH-arvoon 9,0. Emäksinen faasi uutettiin kahdesti eetterillä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihduutettiin tyhjössä. Emäksisestä öljymäisestä jäännöksestä valmistettiin hydrokloridi. Uudelleenkiteytys asetonista antoi 2-aminopropaanihappo-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-metyyli-2-propyyliesteri-hydrokloridia (sp. 140-141°C; 12,7 g, 66 %:nen saanto).

Farmakologisia menetelmiä

A. Biokemiallisia testejä

1. Hiili-14 5-HT:n ja tritoidun noradrenaliinin yhteytyksen estyminen koeputkessa ja elävässä elimistössä

Ross, Renyi ja Ögren ovat selostaneet menetelmää julkaisussa European Journal of Pharmacology 17 (1972), 107-112. Imipramiinityypiset trisykliset masennusta laimentavat lääkkeet vähentävät hiiriin koelassissa tai elävässä elimistössä lisättyinä ^{14}C -5-HT:n ja ^3H -NA:n yhteytystä elävässä elimistössä. Koelassissa suoritetuissa kokeissa lisättiin testiyhdistettä erilaisissa pitoisuuksissa idättämisväliaineeseen. Elävässä elimistössä suoritetuissa kokeissa annettiin testilääkettä eri annoksina vatsaontelon sisäisesti 1/2 tuntia ennen kuin eläimet otettiin hengiltä. Idätys suoritettiin samalla tavalla molemmissa koetyypeissä, so. keskiaivot poistettiin ja viipaloitiin sekä haudutettiin seoksessa, joka sisälsi 100 mg aivoviipaleita kohti 0,2 n-moolia ^{14}C -5-HT:tä, 0,2 n-moolia ^3H -NA:ta ja 11,umoolia glukosia 2 ml:ssa Krebs-Henseleit'in puskuria, pH 7,4. Haudutusaika oli 5 min. Viipaleisiin yhtyneet radioaktiiviset amiinit liuotettiin Soluene-350[®]:n kanssa (Packard) ja määrät määritettiin kaksoismerkitsemistekniikalla nestetuikkeen avulla. Se pitoisuus tai annos, joka antoi 50 % pienemmän aktiivisen yhteytyksen (ED_{50}), määritettiin graafisesti annostukselle herkistä käyristä. Aktiivinen yhteytyys määritellään siksi osaksi radioaktiivista yhteytystä, jota suuri pitoisuus kokaiinia inhiboi. Kaikkia annoksia annettiin vähintään neljälle eläimelle.

Yllä selostettujen testien tulokset on koottu alla olevaan taulukoon. Koodinumero GEA 820 tarkoittaa yhdistettä 2-aminopropaanihappo-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-metyyli-2-propyyliesteri-hydrokloridia, so. keksinnön mukaista yhdistettä.

Taulukko

Yhdiste	Yhteytyksen inhibointi (50 %)			
	Koelasissa		Elävässä elimistössä	
	5-HT ¹⁾	NA ²⁾	5-HT ¹⁾	NA ²⁾
	(µg/ml)		(mg/kg i.p.)	
GEA 820	0,5	>10	30	>40
Imipramiini	0,1	0,06	24	6

1) 5-HT = 5-hydroksitryptamiini, $1 \times 10^{-7}M$

2) NA = 1-noradrenaliini, $1 \times 10^{-7}M$

i.p. = vatsaontelon sisäinen anto

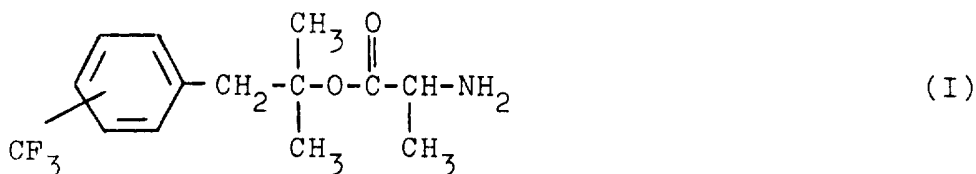
Farmakologisissa testeissä saatujen tulosten arviointi

Keksinnön mukaiset yhdisteet estävät 5-hydroksitryptamiinin yhteytystä aivoviipaleissa koelasissa sekä elävässä elimistössä, mutteivät inhiboi noradrenaliinin yhteytystä.

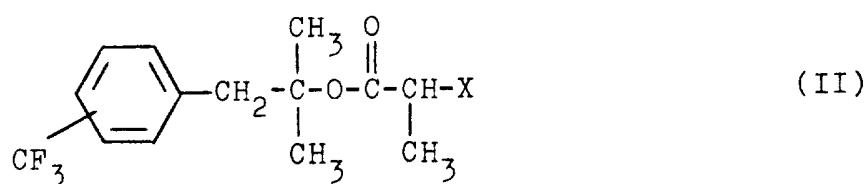
Tulokset osoittavat, että uudet yhdisteet ovat paljon selektiivisempiä kuin imipramiini 5-hydroksitryptamiinin yhteytyksen inhiboinnissa.

Patenttivaatimus

Analogiamenetelmä masennuslääkkeinä vaikuttavien alaniinin trifluorimetyylisubstituoitujen aralkyyliestereiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, joilla yhdisteillä on kaava



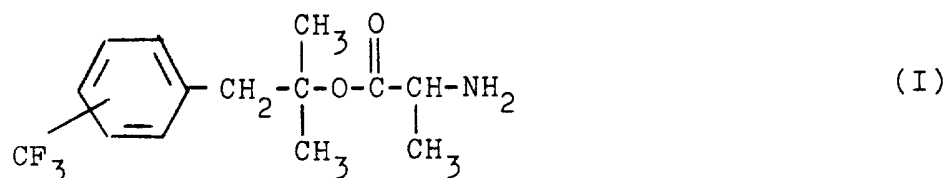
t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava



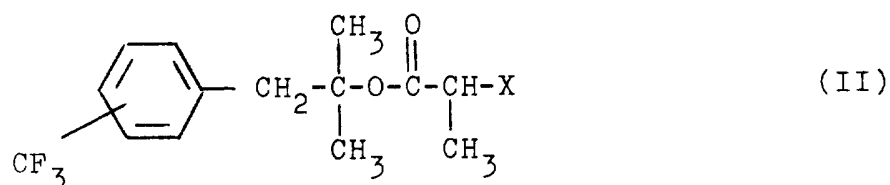
jossa X on kloori, bromi tai p-tolueenisulfonyylioksi, saatetaan reagoimaan ammoniakin kanssa.

Patentkrav

Analogiförfarande för framställning av antidepressivt verkande trifluormetylsubstituerade aralkylestrar av alanin och farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalter därav, vilka föreningar har formeln



k ä n n e t e c k n a t av att en förening med formeln



vari X är klor, brom eller p-toluensulfonyloxi, omsättes med ammoniak.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—