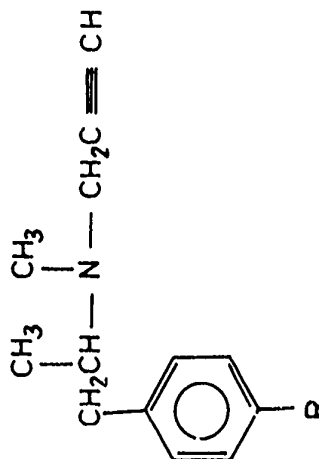


In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(71) siehe (73)
(72) Bodó, György, Dr.; Knoll, József, Dr.; Somfai, Eva, Dr.; Virág, Sándor, Dr.; Zák, Ferenc, HU
(73) Chinoín Gyógyszár és Vegyészeti Termékek Gyára RT, 1-5 Tó utca, Budapest, HU
(74) Patentanwaltsbüro Berlin, Frankfurter Allee 288, Berlin, 1130, DD

(55) Verfahren, Zusammensetzungen, Verbindungen; Prophylaxe; Schweißausbruch, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung, die Verbindungen der allgemeinen Formel I, (worin R Wasserstoff oder ein Halogen ist) und pharmazeutisch zulässige saure Additionssalze davon enthält. Sie sind für die Prophylaxe von unerwünschten und ungünstigen Symptomen (z. B. Schweißausbruch, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel usw.) geeignet, die auftreten, wenn gesunde Menschen oder Säugtiere einer ungewöhnlichen Bewegung (z. B. während der Beförderung mit dem Flugzeug, Fahrzeugen, Schiffen usw.) ausgesetzt werden. Formel (I)



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung, die für die Prophylaxe von unerwünschten und ungünstigen physiologischen Symptomen geeignet ist, die bei ungewöhnlicher äußerer Bewegung (z. B. Beförderung) von gesunden Menschen und Säugetieren auftreten, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, (worin R für Wasserstoff oder Halogen steht) wahlweise nach der Beimischung von Zusatzstoffen, Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, Geschmacksstoffen und/oder Farbstoffen, Aromastoffen in eine orale Dosierungsform gebracht wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Zusammensetzung nach bekannten Methoden der Süßwaren- und Zuckerindustrie, wahlweise nach der Beimischung von allgemein in der Süßwarenindustrie verwendeten Zusatzstoffen, in die Form von Bonbons (Drops), Kaugummis, überzogenen Pillen oder Dragees, denen Geschmacksstoffe beigemischt sind, Tabletten, Kapseln, Sirup oder Hartsirup gebracht wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Zusammensetzung in die Form eines Futterzusatzstoffes (Vormischung) gebracht wird.

Hierzu 4 Seiten Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung, insbesondere einer zur oralen Verabreichung vorgesehenen und wahlweise mit Zusatzstoffen wie Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, Geschmacksstoffen und/oder Farb- und Aromastoffen versetzten Zusammensetzung, die zur Verhinderung von nachteiligen physiologischen Symptomen geeignet ist, die bei ungewöhnlicher äußerer Bewegung (wie Beförderung) von gesunden Menschen und Säugetieren auftreten, und die eine Verbindung der allgemeinen Formel I enthält, worin R für ein Halogen oder Wasserstoff steht, sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Zusammensetzung und die Anwendung derselben.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Werden Menschen oder bestimmte Säugetiere (z. B. Hund, Katze) einer längeren äußeren Bewegung oder Beförderung ausgesetzt, die durch ungewöhnliche oder besondere Bewegungen (wie Schütteln, Schwenken, ungewöhnliche atmosphärische Bedingungen, große Beschleunigung, unebene Straßenbedingungen usw.) begleitet wird, treten bekanntlich charakteristische unerwünschte und ungünstige physiologische Symptome auf.

Diese Symptome werden allgemein als „Seekrankheit“ oder „Luftkrankheit“ (Nausea maris, Kinetose, Autokrankheit usw.) bezeichnet. Es handelt sich dabei jedoch nicht um eine wirkliche Krankheit, sondern um einen physiologischen Symptomkomplex, der unter bestimmten Bedingungen beim Menschen auftritt. Die Herausbildung dieser Symptome hängt vom Individuum und seinem Vorleben, Training, Gewohnheiten und biologischem Zustand ab. Diese Symptome können vor allem bei der Beförderung in der Luft oder zur See beobachtet werden, bei bestimmten Personen treten sie jedoch auch beim Reisen mit Auto, Bus, Zug oder beim Schaukeln, im Fahrstuhl, in der Drahtseilbahn usw. auf.

Die Nachteile dieses Zustandes brauchen hier nicht ausführlich erörtert zu werden. Personen, die moderne Verkehrsmittel benutzen, sind sehr oft diesem Zustand ausgesetzt, der äußerst unangenehm und auch gefährlich ist, wenn die jeweilige Person während des Transportes oder Verkehrs oder unmittelbar danach zu arbeiten hat. Kraftfahrzeugfahrer, Flugzeugpiloten, Raumfahrer, Flugzeugpersonal oder Sportler, Handelsreisende, Geschäftsleute usw., die geistig oder körperlich hochaktiv und konzentriert sein müssen, bedürfen dringend der Prophylaxe von Kinetose. Diesem Bedarf ist bislang noch nicht voll entsprochen worden. Gleichfalls besteht die Forderung nach Verhütung unerwünschter Symptome, die beim Transport von Säugetieren auftreten (z. B. hygienischer Transport von Tieren usw., nach Beendigung des Transports usw.).

Zusammensetzungen, die Skopolamin (L-6,7-Epoxy-tropinotropat) enthalten, werden die ersten Präparate, die zur Prophylaxe der Seekrankheit verwendet wurden. Bei diesem Alkaloid handelt es sich jedoch um ein starkes Parasympatholytikum, das Sehstörungen, Benommenheit, Muskelschwäche, trockenen Mund verursacht und dessen Gebrauch gefährlich ist. Kürzlich wurden Versuche unternommen, gewisse unerwünschte Nebenwirkungen von Skopolamin durch intradermale Verabreichung desselben auszuschließen (Aviat, Space Environ. Med. 54 (II) S. 984-1000).

Die andere allgemein verwendete Zusammensetzung — Dymenhydrinat — enthält das 8-Chlor-theophyllinsalz von N,N-Dimethyl-2-(diphenylmethoxy)-ethylamin als aktiven Bestandteil (Daedalon®; J. Am. Med. Assn. 160, S. 755-760). Der Gebrauch dieser Zusammensetzung ist mit weniger Gefahren verbunden, allerdings zeigt diese Zusammensetzung eine sehr ungünstige hypnotische Beruhigungswirkung. Daedalon beeinträchtigt das Arbeitsvermögen und die Leistungsfähigkeit während der Beförderung oder danach auf unerwünschte Weise, in bestimmter Fällen werden diese sogar unmöglich gemacht.

Es ist weiterhin bekannt, das Cavinton® (enthält als aktiven Bestandteil Vinpocetin) die Neigung zu Kinetose mindert (Bodó, Hartmann: Therapia Hungarica 27.2 [1979]). Der Nachteil von Cavinton® ist der, daß die Wirkung erst 5-7 Tage nach der Einnahme einsetzt. Die Grundfaktoren der Neuropsychologie der Kinetose sind folgende:

Der vestibuläre Rezeptor, die Retina und die somatosensorischen Rezeptoren werden durch die Bewegung und Schwerelosigkeit ungewöhnlich stimuliert. Die verschiedenen Strukturen reagieren pathologisch auf die ungewöhnlichen Stimuli im

Zentralnervensystem. Die Cortex reagiert mit Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen und Schläfrigkeit. Die Reaktion des limbischen Systems führt zu Depression. Der Hypothalamus bewirkt über die Hypophyse eine erhöhte Bildung von ADH, ACTH, GH, PRL. Das vestibuläre Cerebellum verursacht über das vegetative Nervensystem kalten Schweiß, Blässe, eine verringerte Motilität des Magens sowie kardiovaskuläre und respiratorische Störungen. Das vestibuläre Cerebellum bewirkt ebenfalls aufgrund von Parvocellularis Reticularis Formation Erbrechen (Brain Res. 270:154-158). (Siehe auch Schema 1.) Der Angriffspunkt der gegen Kinetose wirkenden Arzneimittel ist nicht genau bekannt. Wirksame Mittel sind das zentral angreifende anticholinergische Hyoszin und das adrenergische Ephedrin und Amphetamin. Die Wirksamkeit von Phenothiazin, das Dopamin-D₂-Rezeptoren in der Chemo-Rezeptor-Triggerzone blockiert, ist sehr schwach. Wirksame präventive Mittel sind andere Antihistamine wie Dimenhydrinat, Cyclizin und Cinnarizin. Als peripher wirkendes Mittel kann Domperidon erwähnt werden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung ein Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur Verhinderung der Seekrankheit zu finden. Das Mittel soll schnell wirken, ohne daß es unerwünschte Nebenwirkungen und eine Verschlechterung der psychischen Aktivität zeigt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung, die zur Prophylaxe von unerwünschten und ungünstigen physiologischen Symptomen geeignet ist, die dann auftreten, wenn gesunde Menschen oder Säugetiere einer ungewöhnlichen äußeren Bewegung (z. B. Beförderung) ausgesetzt werden.

Die erfindungsgemäß hergestellte Zusammensetzung enthält als aktiven Bestandteil eine Verbindung der allgemeinen Formel I und liegt in oraler Dosierungsform wahlweise im Gemisch mit geeigneten Zusatzstoffen, Trägersubstanzen, Aromastoffen, Geschmacksstoffen und/oder Farbstoffen vor.

Die Zusammensetzungen werden durch Beimischen der Komponenten hergestellt.

Eine besonders bevorzugte Zusammensetzung der aktiven Bestandteile der allgemeinen Formel I ist die Verbindung der Formel IA (Selegilinum^X). Die aktiven Bestandteile und die Verfahren zu deren Herstellung sind in den ungarischen Patentspezifikationen Nr. 151.090, 154.655 und 167.755 beschrieben.

Die Verwendung dieser Verbindungen als Psychostimulanzien, Antidepressivum, katabolisches und schlankmachendes Mittel ist in dem ungarischen Patent Nr. 151.090 beschrieben. Die optisch wirksamen Antipoden und die Verwendung als MAO-Hemmstoff sind in dem ungarischen Patent Nr. 154.655 beschrieben.

Die bevorzugte Dosis der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen beträgt in jedem Fall etwa 10-20 mg aktiver Bestandteil der allgemeinen Formel I. Bei Verabreichung der Zusammensetzung in einer Einzeldosis von 10-20 mg alle 24 Stunden kann ein angenehmes Allgemeinbefinden beobachtet werden, und die zuvor erwähnten unerwünschten Symptome, die infolge ungewöhnlicher Bewegungsbedingungen (Beförderung) auftreten, verschwinden während einer längeren Reise.

Die erfindungsgemäß hergestellte Zusammensetzung kann besonders vorteilhaft von Passagieren und Führern von Flugzeugen und Fahrzeugen (Kraftfahrzeuge, Schiffe, Luftschiffe usw.) angewendet werden.

Die erfindungsgemäß hergestellte Zusammensetzung ist zur Verabreichung an Kinder, die ungewöhnlichen Transportbedingungen (Flugzeug, Schiff) ausgesetzt sind, sehr geeignet. Die Einzeldosis beträgt bei Kindern 3-5 mg in 24 Stunden je nach Körpergewicht.

Der aktive Bestandteil kann wahlweise ohne Trägersubstanz in Kapselform vorliegen. Die gewünschte Menge aktiver Bestandteil, die in Gelatinekapseln gefüllt ist, kann direkt verbraucht werden. Die vorliegende Erfindung umfaßt jedoch alle oralen Dosierungsformen, d. h. alle zur oralen Verabreichung geeigneten Formen.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der aktive Bestandteil der allgemeinen Formel I in Form eines Dragees oder einer Tablette, die mit Zucker oder Schokolade überzogen sind, fertiggestellt.

Der aktive Bestandteil ist in den Kern eingebaut.

Die erfindungsgemäß hergestellte Zusammensetzung kann desweiteren vorzugsweise in Form folgender Präparate ausgeführt sein: Bonbons (Drops), Fondant, Süßigkeiten, Nougat, Marzipan, wahlweise kandiert oder mit Schokolade überzogen, gemischte Süßigkeiten, Karamel, Dragees, Dragees mit Überzug und insbesondere für Kinder Kaugummi, Sirup und Trockensirup.

Die Zusatzstoffe werden durch die Erscheinungsform der Zusammensetzung bestimmt. So können herkömmliche und allgemein verwendete Zusatzstoffe der Süßwarenindustrie (z. B. Saccharose und Stärkeflüssigkeit) verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden nach bekannten Verfahren der Süßwarenindustrie hergestellt. Der aktive Bestandteil der allgemeinen Formel I wird generell in der warmen Zusammensetzung dispergiert.

Als Geschmacksstoff können herkömmliche Zusatzstoffe der Süßwarenindustrie verwendet werden, z. B. Saccharose, Dextrose, Fructose, Malzzucker, Laktose, Mannit, Sorbit, Saccharin, Dulzit, Zyklam, Honig, Zuckerrübenextrakt, Kaffee-, Tee- und Kakaoextrakt, Orangenextrakt, Extrakt und Aroma von anderen Früchten, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure.

Die Zusammensetzung enthält herkömmliche Geschmacksstoffe, die in der Süßwarenindustrie angewendet werden und genehmigt sind, z. B. Tartrazin, Säuregelb, Amarant, Neuccocin, Indigokarmin, Brillantschwarz und Kohlepulver (carbo medicinalis).

Die Zusammensetzungen können auch Konservierungsstoffe und als weitere aktive Bestandteile Vitamine, insbesondere Vitamin B₃ und Vitamin C, enthalten. Zusammensetzungen, die einen Vitaminzusatzstoff enthalten, behalten ihre hohe Wirksamkeit insbesondere bei langandauernder Anwendung.

Die obigen Zusammensetzungen lassen sich vorzugsweise durch Auflösen des aktiven Bestandteils in einer wäßrigen Zuckerlösung und Zusetzen der Geschmacksstoffe und Verdünnungsmittel herstellen. Es kann auch so verfahren werden, daß dem Gemisch ein für die menschliche Ernährung geeignetes Bindemittel (z. B. Akaziegummi) und ein annehmbares Schmiermittel (z. B. Stearinsäure oder ein Salz davon) zugesetzt werden.

Die aktiven Bestandteile der erfindungsgemäß hergestellten prophylaktischen Zusammensetzungen können nach bekannten Methoden hergestellt werden, die in den HU-PS 151.090, 154.655, 187.755 und der HU-PA 2124/84 beschrieben sind. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und können optisch aktive Antipoden bilden. Die Erfindung umfaßt Zusammensetzungen, die optisch aktive Formen der Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten.

Die Herstellung der optisch aktiven Verbindungen ist in den HU-PS 154.655, 187.755 und der HU-PA 2124/84 beschrieben. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich vorzugsweise dadurch herstellen, daß ein 2-Phenylisopropylderivat der allgemeinen Formel III zur Reaktion gebracht wird, worin

- R¹ für Methyl oder Propynyl oder ein Radikal steht, das in Methyl oder Propynyl umgewandelt werden kann;
 R² für Wasserstoff oder Halogen oder ein Radikal steht, das in Halogen umgewandelt werden kann;
 A und B für Radikale stehen, die beim Reagieren miteinander ein bivalentes Radikal der allgemeinen Formel III bilden können oder dieses Radikal enthalten; und A durch eine Einfach- oder Doppelbindung an das Kohlenstoffatom gebunden ist (im letzteren Fall kann es kein Wasserstoffatom tragen);

wenn gewünscht wird, der R²-Halogensubstituent in das Amin der allgemeinen Formel V, das so gewonnen wurde, eingebracht wird; und, wenn gewünscht wird, das Propynylradikal in dem Amin der allgemeinen Formel IV in einem oder mehreren Schritten gebildet wird oder eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV N-methyliert wird, wobei die Reihenfolge der letzten drei Schritte verändert werden kann.

Das Propylamin der allgemeinen Formel I kann in ein saures Additionssalz umgewandelt werden, das mit einer Mineralsäure oder organischen Säuren gebildet wird.

Es kann auch so vorgegangen werden, daß ein Amin der allgemeinen Formel VIII, worin R⁴ für ein wahlweise halogensubstituiertes und/oder ungesättigtes Propyl oder Wasserstoff steht und R⁵ Wasserstoff oder Methyl darstellt, mit einem Phenylacetonderivat der allgemeinen Formel IX zur Reaktion gebracht wird, worin R² der obigen Festlegung entspricht, das so gewonnene Ketimin oder Oxyamin reduziert wird und, wenn gewünscht wird, die R⁴-Gruppe in Propynyl und/oder die R⁵-Gruppe in Methyl umgewandelt wird, wobei die Reihenfolge beliebig ist.

Es kann auch so vorgegangen werden, daß ein Amin der allgemeinen Formel VIII mit einem Phenylisopropylamin der allgemeinen Formel XI zur Reaktion gebracht wird, worin X für Halogen oder eine Sulfonsäureestergruppe steht, und, wenn gewünscht, die R²-Gruppe in ein Halogen, die R⁴-Gruppe in Propynyl und/oder die R⁵-Gruppe in Methyl umgewandelt wird, wobei die Reihenfolge beliebig ist.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird das Amin der allgemeinen Formel XII der Methylierung und Propynylierung in beliebiger Reihenfolge unterzogen, oder ein Amin der allgemeinen Formel IV wird mit Formaldehyd und Acetylen kondensiert. Die Propylierung kann auch schrittweise über eine Halogenpropyl- bzw. Propenylgruppe durchgeführt werden. Es kann also so vorgegangen werden, daß das Amin der allgemeinen Formel XII mit 1,2-Dibrompropan zur Reaktion gebracht wird und das so gewonnene 2-Brompropenylderivat auch thermische Behandlung oder Reaktion mit einer Base in das Propynylderivat umgewandelt wird.

Es kann auch so vorgegangen werden, daß ein Amin der allgemeinen Formel XIV mit einem Methylierungsmittel oder mit Formaldehyd und Ameisensäure zur Reaktion gebracht wird. Die obengenannte Methylierung kann mit Hilfe von Dimethylphosphat, Methylhalogenid, Dimethylsulfat oder Methylschwefelsäure durchgeführt werden.

Als Beispiel für die Einbringung des Halogenatoms wird die nachfolgende Methode erwähnt:

In einer Verbindung der allgemeinen Formel VI oder der allgemeinen Formel XIII, worin R³ eine Nitro-, Amino- oder Diazoniumgruppe ist, wird die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert, und die letzte e wird in Diazoniumfluorborat umgewandelt und auf diese Weise wird ein Fluoratom an die Stelle von R³ eingebracht.

Optisch aktive Derivate werden hergestellt, indem als Ausgangsstoff eine optisch aktive Verbindung der allgemeinen Formel II, IV, V, VII und der allgemeinen Formel XI oder XIV verwendet wird oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder VI der Auflösung unterzogen wird, indem ein diastereomeres Paar von Salzen durch Reaktion mit einer optisch aktiven Säure gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können die Verbindung der allgemeinen Formel I in Form eines pharmazeutisch zulässigen sauren Additionssalzes davon (z. B. Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Format, Maleat, Tartarat, Lactat, 3,5-Dinitrobenzoat, Citrat oder vorzugsweise Ascorbinat, Oxalat usw.) enthalten.

Weitere Einzelheiten der Erfindung gehen aus den nachfolgenden Beispielen hervor, ohne daß diese den Umfang der Erfindung einschränken.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Es werden runde oder eckige Pastillen mit einer Masse von 1,3g hergestellt, die wie folgt zusammengesetzt sind:

Bestandteil:	Menge:
/-/N-Methyl-N-propargyl-/2-phenyl- -1-methyl-/ethylaminhydrochlorid (Selegilinumhydrochlorid)	10 mg
Saligenin	50 mg
Carbowax 6000	40 mg
Magnesiumstearat	7 mg
Tragant	58 mg
Weinsäure	13 mg
Geschmack-Aroma	0,004 ml
Zuckermasse	ad 1,3 g

Die Zuckergrundmasse und die Weinsäure werden gründlich vermischt, woraufhin von den aktiven Bestandteilen Saligenin und Carbowax, in einer kleinen Menge Alkohol aufgelöst, hinzugegeben werden. Das Gemisch wird gründlich homogenisiert und getrocknet. Das trockene Gemisch wird durch ein Sieb der Größe 40 gegeben, der Tragant wird hinzugegeben, das Gemisch wird gründlich homogenisiert und granuliert, indem eine kleine Menge Sirup hinzugegeben wird. Das Granulat wird bei 30-40°C getrocknet, der Aromastoff wird hinzugegeben, und das Gemisch wird über Nacht in einem geschlossenen Behälter stehengelassen. Nach Zugabe von Magnesiumstearat wird das Gemisch in einer geeigneten Vorrichtung zu Pastillen gepreßt.

Beispiel 2

Es werden Bonbons (Drops) mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Bestandteil:	Menge:
Zucker	20,25 kg
flüssige Glucose	9,45 kg
Weinsäure	255,00 g
aktiver Bestandteil	16,38 g
Amyl-m-cresol	13,6 g
Aromastoff	je nach Geschmack
Farbstofflösung	je nach Geschmack
Wasser	nach Bedarf

Der Zucker und die flüssige Glucose werden einer geeigneten Menge Wasser zugesetzt, und der so gewonnene Sirup von entsprechender Konsistenz wird bis zum Sieden erhitzt. Dem heißen Sirup werden die Weinsäure und der Farbstoff zugegeben, das Gemisch wird auf 60°C abgekühlt, woraufhin der aktive Bestandteil, Amyl-m-cresol und der Aromastoff hinzugegeben werden. Der flüssige Sirup wird sorgfältig verrührt und durch eine Zuckerformungsvorrichtung gegeben. Auf diese Weise werden Drops mit 10mg aktivem Bestandteil gewonnen.

Beispiel 3

Herstellung von Tabletten, die mit einer Zuckerglasur überzogen werden können und für die Herstellung von Dragees geeignet sind.

Folgende Stoffe werden eingesetzt:

Bestandteil:	Menge:
/-/-N-Methyl-N-propargyl-(2-phenyl-1-methyl)ethylaminhydrochlorid	5 kg
pulverförmiges Polyvidon	9 kg
Kartoffelstärke	35 kg
Lactose	84 kg
96 % Ethanol	80 l
Wasser	17 l

Die gesiebten Bestandteile werden in einem Mischer homogenisiert, mit wäßrigem Ethanol granuliert und bei 60°C getrocknet. Nach dem Regranulieren werden die Körnchen in einer Fluid-Vorrichtung homogenisiert, und die fertigen Körner werden in einem Behälter gelagert. Das Gemisch kann auch zu 10mg Tabletten in einer Fette P XXXI Tablettiermaschine gepreßt werden.

Beispiel 4

Es werden die folgenden Bestandteile zusammengemischt:

Bestandteil:	Menge:
/-/-N-Methyl-N-propargyl-/2-(4-Fluor-phenyl)-1-methyl/-ethylaminhydrochlorid	10 g
Talkum	7 g
Magnesiumstearat	5 g
Polyvidon	20 g
Kartoffelstärke	100 g
Lactose	150 g

Die Bestandteile werden homogenisiert, und aus dem Gemisch werden in gleicher Weise wie in den vorangegangenen Beispielen 1 000 Tabletten gepreßt.

Beispiel 5

Es werden Kaugummis (etwa 10g) mit der nachfolgenden Zusammensetzung hergestellt:

Bestandteil:	Menge:
/±/-N-Methyl-N-propargyl-/2-phenyl-1-methyl/-ethylaminhydrochlorid	0,02 g
natürlicher Kautschuk (gereinigt)	2,8 g

Bestandteil:	Menge:
Dextrose	2,8 g
Karamelbrei	0,2 g
Staubzucker	11,4 g
Aromastoffe	je nach Geschmack

Der natürliche Kautschuk, der Karamelbrei und der Purdärzucker werden zusammengeknetet, und die Lösung aus aktivem Bestandteil, flüssiger Dextrose und Aromastoff wird unter fortwährendem Rühren hinzugegeben. Das Gemisch wird gründlich homogenisiert, in Form von Streifen getrocknet, in Stücke zu je 10 g geschnitten und verpackt.

Beispiel 6

Wirksamkeitstests

Die Humantests werden an gesunden jungen Männern im Alter von 18 bis 23 Jahren durchgeführt. Der Gesundheitszustand der Kandidaten wird durch geeignete Grundtests kontrolliert (Blutdruck, Pulsmessung, Konzentrationstest, woraufhin die Kandidaten nach der Methode von Coriolis stimuliert werden). (Siehe Voenno Med. Zs. [1966], 9, Seite 59.)

Die Tests werden unter den üblichen Bedingungen durchgeführt:

- die Zustimmung wird eingeholt;
- die Vollkommenheit des Gleichgewichtssystem wird durch Hals-Nasen-Ohr- und andere Untersuchungen überprüft;
- die psychische Leistungsfähigkeit wird mittels des „Révész Nagy“ Konzentrationstests bestimmt / „Psychologiai Tanácsadás a pályaválasztásban, Módszertani füzetek, 11., S. 5; herausgegeben von Országos Pedagógiai Intézet Budapest (1982)/.

Die nach Beispiel 3 zubereitete Zusammensetzung, die 20 mg Selegilinum enthält, wird getestet und mit Placebo und Daedalon verglichen. Bei jeder einzelnen Person wird der Zeitraum gemessen, der zwischen dem Einsetzen des Coriolis-Stimulus und dem Auftreten von Übelkeit („Widerstandszeit“) vergeht. Die Zusammensetzungen werden oral verabreicht, und zwar an folgende drei Gruppen:

- 11 Personen erhalten 20 mg Selegilinum-Hydrochlorid;
- 11 Personen erhalten Placebo in der gleichen Dosis;
- 11 Personen werden mit 2 Daedalon-Tabletten (insgesamt 100 mg) behandelt.

Zwei Stunden nach Verabreichung der Testzusammensetzung wird der Coriolis-Stimulus wiederholt und die „Widerstandszeit“ wird bestimmt. Der Konzentrationstest (Aufmerksamkeitstest) wird nach dem ersten und zweiten Coriolis-Stimulus durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Figur 1 in tabellarischer Form zusammengefaßt.

Die Widerstandszeit ist auf der senkrechten Achse in Minuten aufgetragen. Auf der Horizontalachse sind 11 Personen nebeneinander dargestellt. Die Richtung des in den Tabellen erscheinenden Pfeils zeigt die durch die Behandlung bewirkte Veränderung an. Der Anfangspunkt des Pfeils zeigt die vegetative Widerstandszeit ohne Beeinflussung des Organismus an, während der Endpunkt des Pfeils die Widerstandszeit nach Verabreichung von verschiedenen Testsubstanzen angibt (der Aufwärtspfeil zeigt die Verbesserung, während der Abwärtspfeil die Verschlechterung in jedem einzelnen Fall angibt). Tabelle I zeigt die mit Selegilinum-Hydrochlorid gewonnenen Ergebnisse, Tabelle II gibt die mit Placebo ermittelten Ergebnisse an, und Tabelle III enthält die mit der Vergleichsverbindung Daedalon gewonnenen Ergebnisse.

Auswertung des Tests:

I. Selegilinum-Hydrochlorid

davor: $\bar{X} = 8,58$	danach: $\bar{X} = 14,68$	$T = -2,568$
$S = 3,65$	$S = 6,97$	signifikant

Es geht daraus hervor, daß die Widerstandszeit von 8,58 Minuten verbessert wird / $T = -2,568$ /. Die Verbesserung ist also wesentlich.

II. Placebo

davor: $\bar{X} = 3,87$	danach: $\bar{X} = 6,25$	$T = -1,64$
$S = 2,33$	$S = 4,18$	signifikant

Bei Placebo erhöht sich die Widerstandszeit von 3,87 Minuten auf 6,25 Minuten / $T = -1,64$ /, was nicht wesentlich ist.

III. Daedalon

davor: $\bar{X} = 4,4$	danach: $\bar{X} = 11,53$	$T = -3,858$
$S = 2,54$	$S = 7,3$	signifikant

Die Widerstandszeit wird von 4,4 Minuten auf 11,53 Minuten / $T = -3,858$ / erhöht, d. h. die Veränderung ist signifikant. Um festzustellen, ob der Unterschied zwischen der Wirksamkeit von Selegilinum und Daedalon erheblich ist, werden die nachfolgenden Berechnungen durchgeführt:

$\bar{X} = 6,1$	$\bar{X} = 7,13$
$S = 4,23409$	$S = 6,7743$
$F = 20$	
$P(5\%) = 2,886$	
$T = 0,427622$	

Was die Widerstandszeit betrifft, so gibt es keinen erheblichen Unterschied zwischen den zwei Zusammensetzungen. Auch der Konzentrationstest (Aufmerksamkeitstest) zeigt keine wesentliche Veränderung zwischen den beiden Zusammensetzungen. Die subjektiven Untersuchungen ergeben jedoch die folgenden Ergebnisse:

- Placebo führt zu überhaupt keiner Veränderung.
 - Unter der Wirkung von Daedalon werden die Testpersonen schläfrig, müde und schlafen nach dem Test ein.
 - Unter der Wirkung von Selegilinum wird der Allgemeinzustand angenehm, und die Testpersonen werden nicht schläfrig.
- Eine eindeutige Erklärung für den Wirkungsmechanismus der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann noch nicht gegeben werden. Da gemäß Beobachtungen in der Literatur die zerebrale dopaminergische Stimulation, d. h. basierend auf der bekannten MAO-paralysierenden Wirksamkeit von Selegilinum, nicht oder nur schwach auf Kinetose wirkt, können wir für die Tatsache, daß durch den Coriolis-Stimulus induzierte Kinetose durch Selegilinum hydrochloricum wesentlich reduziert wird, zwei Erklärungen geben:
1. Die Erhöhung des Dopaminspiegels in der kürzlich entdeckten Parvocellularis Reticularis Formatio (PCRF) führt zu einer Verringerung des Erbrechens.
 2. Selegilinum hydrochloricum wirkt nicht durch Erhöhen des Dopaminspiegels, sondern durch einen anderen, bis jetzt noch unbekannten Mechanismus.

Herstellung der aktiven Bestandteile

Beispiel 7

21,92 g N-1-Phenylisopropyl-N-methyl-2-brom-propenyl-amin werden in 320 ml Alkohol aufgelöst, und 40 ml einer 50%igen wäßrigen Kaliumhydroxidlösung werden hinzugegeben. Das Gemisch wird 216 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Alkohol wird abdestilliert, und zu dem Rückstand wird Wasser hinzugegeben, danach wird das Gemisch mit Benzen extrahiert. Die Benzenlösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird unter Vakuum destilliert. Bei 104 bis 110°C, 5 mm Quecksilbersäule werden 15 g N-1-Phenylisopropyl-N-methyl-propynylamin als Hauptfraktion gewonnen. $n_D^{20} = 1,5229$.

Die so gewonnene Base wird unter Verwendung von Chlorwasserstoff enthaltendem wasserfreiem Alkohol in Hydrochlorid umgewandelt. Schmelzpunkt: 131–131,5°C (nach Rekristallisation aus einem Gemisch aus Alkohol und Ether).

Beispiel 8

7,4 g (0,0443 Mol) *N*-N-Methyl-2-(4-fluor-phenyl)-1-methyl-ethylamin ($n_D^{20} = -3,44^\circ$ (Ethanol)) werden in 80 ml Aceton aufgelöst, woraufhin 28,9 g (0,21 Mol) Kaliumcarbonat hinzugegeben werden. Danach wird eine 60%ige Toluenu Lösung von 7,56 g (0,045 Mol) Propargylbromid tropfenweise unter Rühren hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 35–40°C 3 bis 4 Stunden lang verrührt, gefiltert, mit Aceton gewaschen, und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird bei 2 mm QS abdestilliert. Auf diese Weise werden 3,3 g *N*-N-Propynyl-2-(4-fluor-phenyl)-1-methyl-ethylamin gewonnen. Der Siedepunkt liegt bei 120–122°C, $n_D^{20} = 1,5052$. Der Schmelzpunkt beträgt für das Hydrochlorid 169–171°C. $n_D^{20} = -6,2^\circ$ (c = 2,4, Ethanol); $n_D^{20} = -10,98^\circ$ (c = 2,9, Wasser).

Beispiel 9

10 g (0,065 Mol) 4-Fluor-phenyl-aceton und 5,3 g (0,097 Mol) Propargylamin werden in 55 ml 96%igem Alkohol aufgelöst. Nach einer halben Stunde werden mit Quecksilberchlorid aktivierte 1,75 g Aluminiumfolie bei 60°C hinzugegeben, und das Gemisch wird über Nacht stehen gelassen. Dem Reaktionsgemisch werden 15 ml 40%iges Natriumhydroxid hinzugegeben, und der Alkohol wird abdestilliert. Der Rückstand wird mit Benzen extrahiert. Die Benzenlösung wird mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure extrahiert, die wäßrige Chlorwasserstoffsäureschicht wird alkalisch gemacht und mit Benzen extrahiert. Die Benzenphase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird vakuumdestilliert. Auf diese Weise werden 4,9 g $\pm$ *N*-Propynyl-2-(4-fluor-phenyl)-1-methyl-ethylamin gewonnen.

Siedepunkt: 134–140°C / 17 mm QS, $n_D^{20} = 1,5031$, Ausbeute 36%.

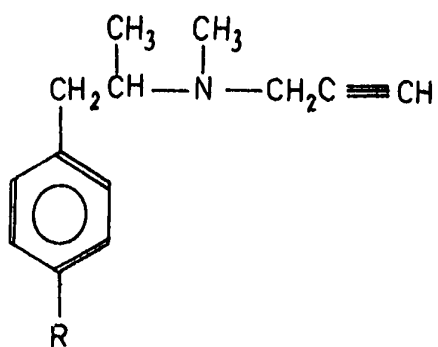
4 g des so gewonnenen Produktes werden in 25 ml Aceton aufgelöst, und zu der Lösung werden 4 g Kaliumcarbonat und 4 g Methylodid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wird in 10%iger Chlorwasserstoffsäure aufgelöst, geklärt, gefiltert, mit 40%iger Natriumhydroxidlösung alkalisch gemacht und mit Toluol extrahiert. Die Toluollösung wird getrocknet und mit ethanolischem Chlorwasserstoff azidifiziert. Das ausgefällte Produkt wird gefiltert und getrocknet. Auf diese Weise werden 3,1 g $\pm$ *N*-Methyl-N-propynyl-2-(4-fluor-phenyl)-1-methyl-ethylamin-hydrochlorid gewonnen.

Schmelzpunkt 131–133°C.

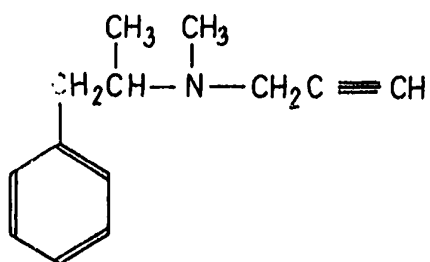
Beispiel 10

29,8 g d-Phenylisopropyl-N-methylamin und 14 g Propargylaldehyd werden in 100 ml Alkohol aufgelöst. 7 g Aluminiumfolie werden in kleine Stücke geschnitten und mit fettfreiem Alkohol gewaschen. Danach wird eine Lösung aus 30 g Natriumchlorid und 30 ml Wasser auf die Aluminiumfolie gegossen. Das Gemisch erwärmt sich, und es beginnt sich Gas zu entwickeln. Die Lösung wird nach 6–7 Minuten dekantiert, und die Aluminiumfolie wird mit Wasser gewaschen.

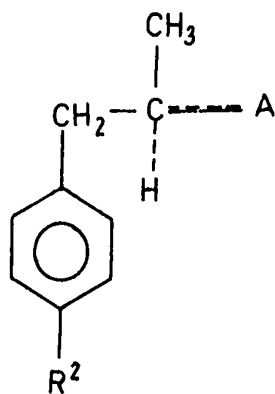
Das so gewonnene Aluminium wird unter Rühren und Kühlen zu der obigen Lösung hinzugegeben. Während der Zugabe wird das Reaktionsgemisch gekühlt, so daß die Temperatur zwischen 15°C und 30°C liegt. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden lang umgerührt, woraufhin 80 ml einer 40%igen Natriumhydroxidlösung hinzugegeben werden und das Gemisch eine weitere Stunde lang verrührt wird. Die zwei Schichten werden getrennt, und die wäßrige Phase wird dreimal mit Benzen extrahiert. Die Benzenextrakte werden mit der alkoholischen Phase vereint und eingedampft. Die entstehende ölige und wäßrige Schicht werden getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Benzen extrahiert. Die Benzenextrakte werden mit dem Öl verbunden, über Kaliumcarbonat getrocknet, und das Benzen wird entfernt. Der Rückstand wird bei 5 mm QS abdestilliert. Die d-Phenylisopropyl-N-methylpropynylamin-Hauptfraktion destilliert bei 5 mm QS ab. $n_D^{20} = 1,5175$; Schmelzpunkt des Hydrochlorids 131,5°C; $n_D^{20} = +10,9^\circ$.



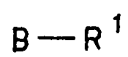
(I)



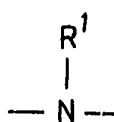
(I A)



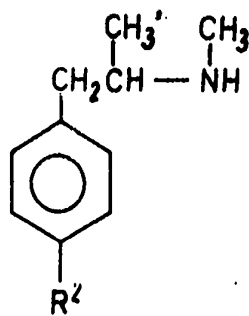
(II)



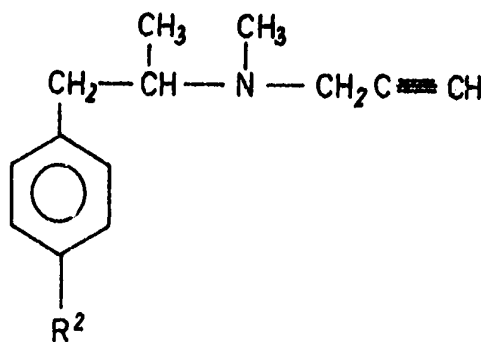
(III)



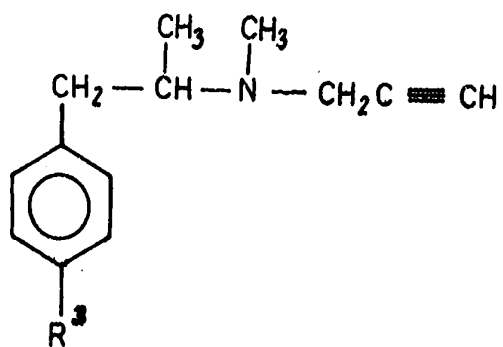
(III A)



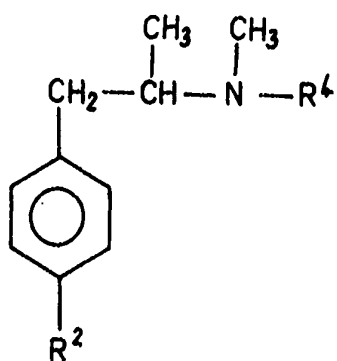
(IV)



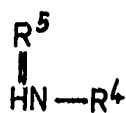
(V)



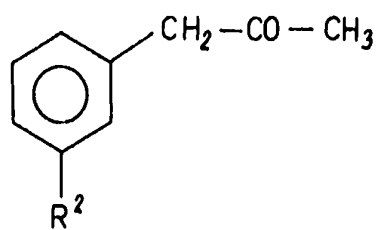
(VI)



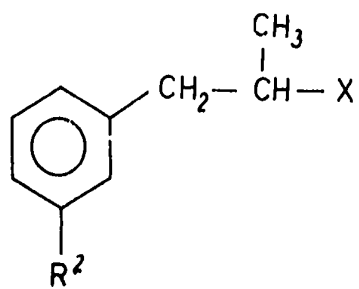
(VII)



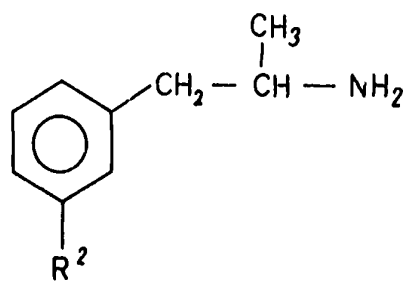
(VIII)



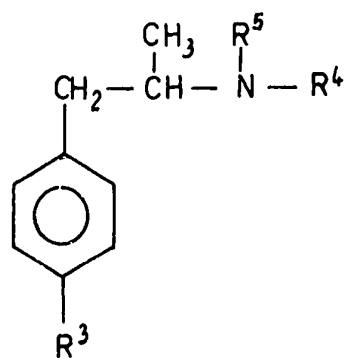
(IX)



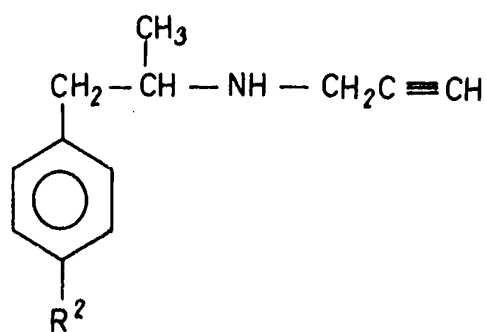
(XI)



(XII)



(XIII)



(XIV)

Schema 1

Neurophysiologie der Kinetose

