



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

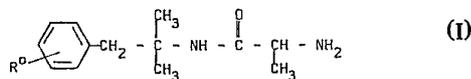
11

624 659

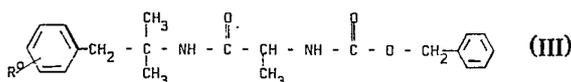
<p>21) Gesuchsnummer: 4107/80</p> <p>62) Teilgesuch von: 11227/76</p> <p>22) Anmeldungsdatum: 03.09.1976</p> <p>30) Priorität(en): 04.09.1975 SE 7509813</p> <p>24) Patent erteilt: 14.08.1981</p> <p>45) Patentschrift veröffentlicht: 14.08.1981</p>	<p>73) Inhaber: Astra Läkemedel Aktiebolag, Södertälje (SE)</p> <p>72) Erfinder: Ulf Henrik Anders Lindberg, Södertälje (SE) Svante Bertil Ross, Södertälje (SE) Seth Olov Thorberg, Järna (SE) Sven Ove Oegren, Södertälje (SE)</p> <p>74) Vertreter: Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich</p>
--	---

54) Verfahren zur Herstellung von neuen Aminosäurearalkylamiden.

57) Zur Herstellung der neuen Aminosäurearalkylamiden der Formel I



mit R⁰ Wasserstoff, Chlor, Brom, Methyl, Trifluormethyl oder Methoxy, werden Carbamate der Formel III



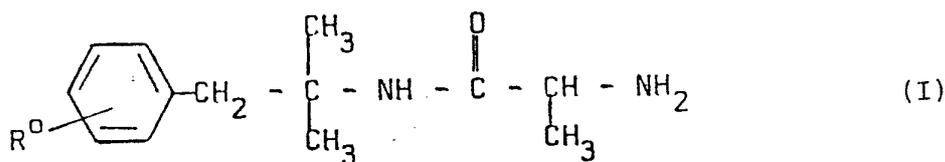
worin R⁰ die oben angegebene Bedeutung hat, katalytisch hydriert.

Die erhaltenen Verbindungen können anschliessend in pharmazeutisch zulässige Säureadditionssalze übergeführt werden.

Die neuen Aminosäurearalkylamide zeigen verstärkte antidepressive Aktivität bei erheblich geringeren Nebenwirkungen.

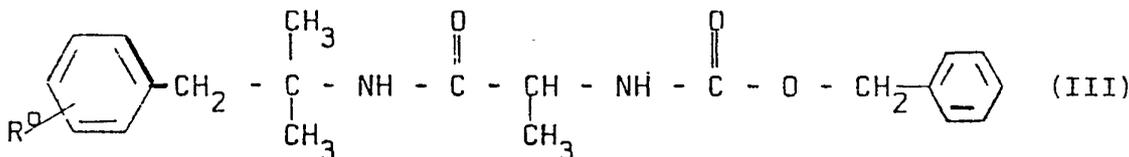
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Aminosäurearalkylamiden der Formel I



in der R⁰ für Wasserstoff, Chlor, Brom, Methyl, Trifluormethyl oder Methoxy steht, sowie pharmazeutisch zulässigen Sal-

zen davon, dadurch gekennzeichnet, dass ein Carbamat der Formel III



worin R⁰ die oben angegebene Bedeutung hat, katalytisch hydriert wird und dass die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in pharmazeutisch zulässige Säureadditionssalze übergeführt werden.

2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem inerten organischen Lösungsmittel, in dem die Reaktionsteilnehmer löslich sind, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen -10 und +100 °C, insbesondere bei einer Temperatur zwischen 0 und 30 °C, durchgeführt wird.

3. Verfahren gemäss Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I, worin R⁰ Wasserstoff oder - vorzugsweise - Chlor, Brom oder Methyl, insbesondere in p-Stellung, bedeutet, hergestellt wird.

4. Verfahren gemäss Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

2-Amino-N¹-[3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-2-propyl]-propionamid,

2-Amino-N¹-[3-(4-bromphenyl)-2-methyl-2-propyl]-propionamid,

2-Amino-N¹-[3-(4-methylphenyl)-2-methyl-2-propyl]-propionamid,

20 2-Amino-N¹-[3-(4-trifluormethylphenyl)-2-methyl-2-propyl]-propionamid,
2-Amino-N¹-[3-(3-methylphenyl)-2-methyl-2-propyl]-propionamid oder
2-Amino-N¹-[3-phenyl-2-methyl-2-propyl]-propionamid
25 hergestellt wird.

5. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz, vorzugsweise das Hydrobromid, Lactat, Acetat, Phosphat, Sulfat, Sulfamat, Citrat, Tartrat oder Oxalat, insbesondere das Hydrochlorid, umgewandelt wird.

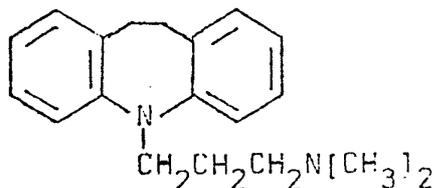
6. Nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 hergestellte Aminosäurearalkylamide der Formel I.

7. Verwendung einer racemischen Verbindung der Formel I gemäss Patentanspruch 6 zur Herstellung der entsprechenden optisch aktiven Antipoden, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Racemat der Formel I mit einer optisch aktiven Säure umsetzt, das erhaltene Gemisch der diastereomeren Salze trennt und daraus die optisch aktiven Antipoden freisetzt und isoliert.

40 8. Verwendung gemäss Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als optisch aktive Säure Weinsäure, Kampfer-10-Sulfonsäure oder Dibenzoylweinsäure verwendet.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Aralkylamide von Aminosäuren, die als Arzneimittel mit antidepressiver Wirkung verwendet werden können. Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen wirken auf das Zentralnervensystem. Sie haben im Vergleich zu bekannten Medikamenten auf diesem Gebiet eine erhöhte Wirksamkeit bei erheblich geringerer Häufigkeit von schädlichen Nebenwirkungen.

Die derzeit am meisten zur Kontrolle von Depressionen verwendete Verbindung ist Imipramin (Tofranil®)



Diese Verbindung ist stimmungshhebend und psychomotorisch aktivierend, doch besitzt sie verschiedene Nachteile. Sie

ist anticholinergisch und verursacht anticholinergische Symptome, wie Trockenheit im Mund, Tremor, Tachykardie und Schweissausbrüche. In hohen Dosierungen kann sie ernsthafte Herzarrhythmien hervorrufen, und bereits in normalen Dosierungen kann sie bei Personen mit Herzfehlern toxische Wechselwirkungen hervorrufen. Ausserdem ist ein anderer Nachteil bei der Behandlung mit Imipramin das späte Anlaufen der antidepressiven Wirkung, und diese Wirkung ist erst nach etwa drei Wochen Behandlung beobachtbar.

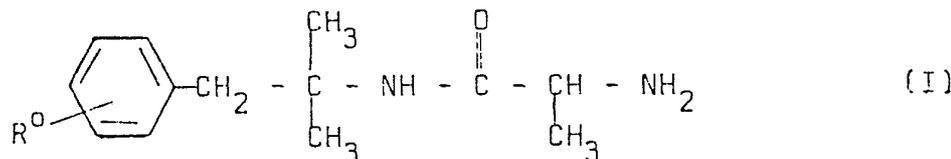
Es wurde gezeigt, dass Imipramin einen Effekt auf die Wirkung der Trägersubstanzen im Zentralnervensystem hat. Speziell hemmt Imipramin den Wiederaufnahmemechanismus für Noradrenalin (NA) und 5-Hydroxytryptamin (5-HT). Der stimmungshhebende Teil der antidepressiven Wirkung steht wohl hauptsächlich in Beziehung zu der Hemmung der 5-HT-Aufnahme.

Die Herstellung von Imipramin ist bekannt; siehe dazu The Merck Index, 9th edition.

Bestimmte neue Verbindungen, die als Aralkylester von Aminosäuren beschrieben werden können, können benützt werden, um selektiv die zentrale Neuroaufnahme von 5-Hy-

droxy-tryptamin zu hemmen. Ausserdem sind die Herztoxicitäten für diese neuen Verbindungen wesentlich schwächer als jene von Imipramin.

Die neuen Verbindungen haben die Formel I



worin R⁰ Wasserstoff, Chlor, Brom, Methyl, Trifluormethyl oder Methoxy bedeutet. Die Verbindung kann auch in Form eines pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalzes verwendet werden.

Da die neuen erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, existieren optisch aktive Formen, in die sie nach an sich bekannten Methoden aufgespalten werden können, beispielsweise durch Verwendung optisch aktiver Säuren, wie Weinsäure, Kampfer-10-sulfonsäure, Dibenzoylweinsäure und dergleichen.

Eine bevorzugte Untergruppe von Verbindungen sind solche Verbindungen der Formel I, bei der Gruppe R⁰ Wasserstoff, Chlor, Brom, Methyl oder Methoxy ist, wobei besonders bevorzugt wird, wenn die Substituenten in p-Stellung stehen, insbesondere sind Chlor, Brom und Methyl (vorzugsweise in p-Stellung) bevorzugt.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Verbindungen:

2-Amino-N¹-[3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-2-propyl]-propionamid,

2-Amino-N¹-[3-(4-bromphenyl)-2-methyl-2-propyl]-propionamid,

2-Amino-N¹-[3-(4-methylphenyl)-2-methyl-2-propyl]-propionamid,

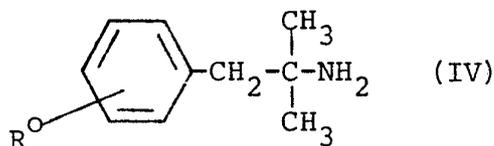
2-Amino-N¹-[3-(4-trifluormethylphenyl)-2-methyl-2-propyl]-propionamid,

2-Amino-N¹-[3-(3-methylphenyl)-2-methyl-2-propyl]-propionamid und

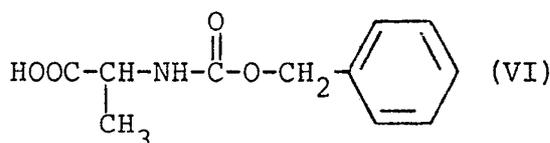
2-Amino-N¹-[3-phenyl-2-methyl-2-propyl]-propionamid.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem inerten, organischen Lösungsmittel, in denen die Reaktionsteilnehmer löslich sind, durchgeführt. Es kann jeder geeignete Druck und jede geeignete Reaktionstemperatur angewendet werden. Vorzugsweise wird die Reaktion unter Atmosphärendruck oder unterhalb des Atmosphärendrucks ausgeführt, und zwar bei einer Temperatur zwischen -10 und +100 °C, vorzugsweise zwischen 0 und 30 °C.

Die Zwischenprodukte der Formel III sind neue Verbindungen, die durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV



mit einer Verbindung der Formel VI



in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid hergestellt werden können.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von neuen Aminosäurearalkylamiden der Formel I ist im Patentanspruch 1 charakterisiert.

Die neuen Verbindungen können therapeutisch als racemische Gemische von (+) und (-)-Formen verwendet werden, die im üblichen Falle bei der Synthese erhalten werden. Sie können auch in die optisch aktiven Formen aufgetrennt werden, die ebenfalls in der Therapie verwendet werden können. Wenn erwünscht, kann die optisch aktive Modifikation durch direkte Synthese hergestellt werden, wie beispielsweise über eine optisch aktive Verbindung der Formel VI, wie oben beschrieben wurde.

In der klinischen Praxis werden die neuen Verbindungen normalerweise oral, rektal oder durch Injektion in der Form pharmazeutischer Präparate verabreicht, die den aktiven Bestandteil entweder als freie Base oder als pharmazeutisch verträgliches, nichtgiftiges Säureadditionssalz, wie als Hydrochlorid, Hydrobromid, Lactat, Acetat, Phosphat, Sulfat, Sulfamat, Zitrat, Tartrat oder Oxalat, in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Trägermaterial enthalten. Wenn demnach hier von den neuen Verbindungen allgemein oder speziell die Rede ist, soll dies sowohl die freie Aminbase als auch deren Säureadditionssalze einschliessen, es sei denn, dass der Kontext, in dem diese Bezeichnungen verwendet werden, wie in den speziellen Beispielen, eine solche breite Bedeutung nicht zuliesse. Das Trägermaterial kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Verdünnungsmittel oder eine Kapsel sein. Gewöhnlich macht die aktive Substanz 0,5 bis 20 Gew.-% bei Präparaten für Injektion und 2 bis 50% bei Präparaten für orale Verabreichung aus.

Um pharmazeutische Präparate herzustellen, die eine neue Verbindung in der Form von Dosierungseinheiten für orale Verabreichung enthalten, kann die ausgewählte Verbindung mit einem festen pulverförmigen Trägermaterial, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, wie Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopectin, Cellulosederivaten, einem Bindemittel, wie Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, und einem Schmiermittel, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Polyäthylenglykolwachsen und dergleichen vermischt und dann zu Tabletten gepresst werden. Wenn überzogene Tabletten oder Dragees erforderlich sind, können die wie oben hergestellten Drageekerne mit einer konzentrierten Zuckerlösung, die auch beispielsweise Gummi arabicum, Gelatine, Talcum, Titandioxid oder dergleichen enthalten kann, überzogen werden. Stattdessen können die Tabletten, Kerne oder Drageekerne auch mit einem Lack überzogen werden, der in einem leicht flüchtigen organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelöst ist. Farbstoffe können diesen Überzügen zugesetzt werden, um leicht zwischen Tabletten unterschiedlicher aktiver Substanzen oder unterschiedlicher Mengen der aktiven Verbindungen zu unterscheiden.

Für die Herstellung weicher Gelatine kapseln (perlförmiger geschlossener Kapsel), die aus Gelatine und beispielsweise Glycerin bestehen, oder zur Herstellung ähnlicher geschlossener Kapseln kann die aktive Substanz mit einem pflanzlichen Öl vermischt werden. Harte Gelatine kapseln können Granulate der aktiven Substanz in Kombination mit festen, pulverförmigen Trägermaterialien, wie Lactose, Saccharose, Sorbit,

Mannit, Stärken (wie Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopectin), Cellulosederivaten oder Gelatine, enthalten.

Dosierungseinheiten für rektale Verabreichung können in der Form von Suppositorien hergestellt werden, die die aktive Substanz im Gemisch mit einer neutralen Fettgrundlage umfassen, oder als Gelatinerektalkapseln, die die aktive Substanz im Gemisch mit pflanzlichem Öl oder Paraffinöl umfassen, hergestellt werden.

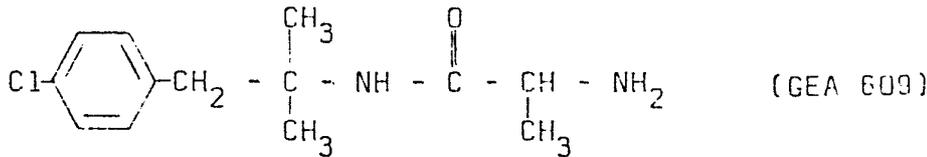
Flüssige Präparate für orale Verabreichung können in der Form von Sirupen oder Suspensionen hergestellt werden, wie beispielsweise in der Form von Lösungen, die etwa 0,2 bis 20 Gew.-% der hier beschriebenen aktiven Substanz enthalten, wobei der Rest aus Zucker und einem Gemisch von Äthanol, Wasser, Glycerin und Propylenglykol besteht. Gegebenenfalls können solche flüssigen Präparate Färbemittel, Geschmacks-

stoffe, Saccharin und Carboxymethylcellulose als Verdickungsmittel enthalten.

Lösungen für parenterale Verabreichung durch Injektion können als eine wässrige Lösung eines wasserlöslichen pharmazeutisch verträglichen Salzes der aktiven Substanz, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 10 Gew.-%, hergestellt werden. Diese Lösungen können auch Stabilisierungsmittel und/oder Puffermittel enthalten und bequemerweise in verschiedenen Dosierungseinheiten auf Ampullen abgezogen werden.

Geeignete Tagesdosen der Verbindungen bei therapeutischer Behandlung liegen bei 100 bis 500 mg bei peroraler Verabreichung und bei 20 bis 100 mg bei parenteraler Verabreichung.

Die bevorzugte Verbindung besitzt die Formel



Vorzugsweise wird diese Verbindung in der Form ihres Hydrochlorides hergestellt und verwendet.

Im folgenden werden an Hand von Beispielen bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung näher erläutert.

Herstellung von 2-Amino-N¹-[3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-2-propyl]-propionamid

4,5 g (0,020 Mol) N-Carbobenzoxalyalanin wurden in 45 ml Methylenchlorid gelöst und auf Eis gekühlt. Unter Rühren (das dann noch 15 Min. lang fortgesetzt wurde) wurden portionweise 4,1 g (0,020 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zugesetzt. Es wurde ein dicker, weißer Niederschlag erhalten. Zu dieser Mischung wurde innerhalb eines Zeitraumes von 10 Min. eine Lösung von 3,7 g (0,020 Mol) 3-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-2-propylamin (IV) (vgl. Methode A) in 10 ml Methylenchlorid gegeben. Das Rühren wurde bei Zimmertemperatur 1,5 Stunden lang fortgesetzt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde mit Wasser, 3 n Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natronchloridlösung gewaschen. Trocknen und Eindampfen der organischen Phase ergab 7,2 g (93%) eines viskosen, farblosen Öls.

7,0 g (0,018 Mol) des carbobenzyoxgeschützten Produktes (III) wurden in 150 ml einer 0,2 n Lösung von Chlorwasserstoff in absolutem Äthanol gelöst, und die Lösung wurde auf Eis gekühlt. Durch die Lösung wurde Stickstoffgas geleitet, und Palladium-Aktivkohle (5%; 2,0 g) wurde zugegeben. Das Kühlen und Rühren unter Stickstoff wurde 10 Minuten lang fortgesetzt. Dann wurde 3 Stunden lang Wasserstoff in die Mischung eingeleitet. Nach Beendigung der Reaktion wurde der überschüssige Wasserstoff durch Einleiten von Stickstoff entfernt (15 Min.). Der Katalysator wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, wobei ein weißes, kristallines Produkt erhalten wurde, das aus Äthylacetat umkristallisiert wurde. Der Schmelzpunkt war 180 bis 181 °C, und die Ausbeute betrug 4,3 g (83%) an dem gewünschten Hydrochlorid des 2-Amino-N¹-[3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-2-propyl]-propionamids.

Pharmakologische Methoden

A. biochemische Versuche

1. Hemmung der Aufnahme von mit Kohlenstoff-14 markiertem 5-HT und von mit Tritium behandeltem Noradrenalin in vitro und in vivo

Die Methode ist von Ross, Renyi und Ögren in *European Journal of Pharmacology*, 17 (1972), Seiten 107 bis 112, be-

schrieben. Tricyclische antidepressive Mittel vom Imipramintyp, die in vivo Mäusen verabreicht wurden, senken die Aufnahme von ¹⁴C-5-HT und ³H-NA in vitro. Die Mittel wurden intraperitoneal 1/2 Stunde, bevor die Tiere getötet wurden, verabreicht, und das Mittelhirn wurde herausgenommen, in Scheiben geschnitten und in einem Gemisch inkubiert, das je 100 mg der Gehirnscheiben aus 0,2 n Mol ¹⁴C-5-HT, 0,2 n-Mol ³H-Na und 11 µMol Glukose in 2 ml Krebs-Henseleit-Puffer von pH 7,4 bestand. Die Inkubationszeit lag bei 5 Minuten. Die Aufnahme radioaktiver Amine in den Gehirnscheiben wurde in Soluene-350® (Packard) gelöst, und die Mengen wurden nach der Doppelmarkierungstechnik durch Flüssigkeitsszintillation bestimmt. Die 50% Abnahme der aktiven Aufnahme ergebende Dosis (ED₅₀) wurde grafisch aus den Kurven bestimmt, in denen die Dosis gegen das Ansprechen aufgetragen wurde. Die aktive Aufnahme ist als der Teil der Radioaktivitätsaufnahme definiert, der durch eine hohe Konzentration an Kokain gehemmt wird. Alle Dosen wurden wenigstens vier Tieren verabreicht.

B. Pharmakologische Versuche

1. 5-HTP-Ansprechpotenzierungstest

Die Hemmung der Aufnahme von 5-HT potenziert die Wirkungen von verabreichten 5-Hydroxytryptophan (5-HTP), wahrscheinlich durch Erhöhung der Menge an 5-HT bei dem Rezeptor. Drei Mäuse erhielten die Testverbindungen 1 Stunde (oder 4 beziehungsweise 24 Stunden) vor dl-5-HTP. 90 mg/kg i.v. 5-HTP allein ergeben nur ein schwaches Verhaltenssyndrom, doch bei vorbehandelten Mäusen sieht man ein charakteristisches Verhaltenssyndrom, das innerhalb von 5 Minuten auftritt: Tremor, Lordose, Abduktion der Hinterpfoten, Kopfschlagen. Die Stärke des Syndroms wird mit 0 bis +3 eingestuft. Jede Gruppe bestand aus drei Tieren, und wenigstens vier Gruppen wurden mit 25 mg/kg i.p. getestet. Als Vergleich wurden Kontrollgruppen verwendet, die Imipramin (Trofranil®) erhielten, da Imipramin konstant dl-5-HTP potenziert. Die kleinste Dosis der Testverbindung, die maximale Bewertung (+3) bei allen Tieren ergibt, wird aus einer logarithmischen Dosis-Ansprechkurve ermittelt und in der folgenden Tabelle als «wirksame Dosis» bezeichnet.

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Tests sind in der folgenden Tabelle angegeben. Die Codenummer GEA 609 stellt die Verbindung 2-Amino-N¹-[3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-2-propyl]-propionamid-Hydrochlorid dar.

Tabelle

Verbindung	Hemmung (50%) der Aufnahme				Potenzierung von 5-HTP ³ wirksame Dosis (mg/kg i.p.)
	in vitro		in vivo		
	5-HT ¹	NA ²	5-HT ²	NA ²	
	(μ g/ml)	(mg/kg i.p.)	(mg/kg i.p.)	(mg/kg i.p.)	(mg/kg i.p.)
GEA 609	0,7	>10	20	>40	0,5
Imipramin	0,1	0,06	24	6	15

¹ 5-HT = 5-Hydroxytryptamin, 1×10^{-7} m

² NA = 1-Noradrenalin, 1×10^{-7} m

³ 5-HTP = 5-Hydroxytryptophan

i.p. = intraperitoneale Verabreichung

Bewertung der in den pharmakologischen Versuchen erhaltenen Ergebnisse

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen blockieren in vitro und in vivo die Aufnahme von 5-Hydroxytryptamin in Gehirnscheiben, sie hemmen jedoch nicht die Aufnahme von Noradrenalin. In vivo sind sie wirksamer als Imipramin als Inhibitoren für 5-Hydroxytryptamin. Mit wesentlich geringeren Dosen als Imipramin potenzieren sie die Reaktionen auf 5-Hydroxytryptophan.

¹⁰ Diese Ergebnisse zeigen, dass die neuen erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen viel selektiver als Imipramin bei der Hemmung der Aufnahme von 5-Hydroxytryptamin sind.