



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

259545
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 07/455

[22] Přihlášeno 15 12 86
[21] (PV 9305-86.R)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 17 12 85
[85/31071] Velká Británie
[40] Zveřejněno 15 02 88
[45] Vydáno 15 05 89

[72]
Autor vynálezu JEFFERY JAMES EDWARD, WHYBROW DEREK, NOTTINGHAM
(Velká Británie)
[73]
Majitel patentu THE BOOTS COMPANY PLC, NOTTINGHAM (Velká Británie)

[54] Způsob výroby monohydrátu N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklo-
butyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu

1

2

Způsob výroby monohydrátu N,N-dime-
thyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-me-
thylbutylaminhydrochloridu, vyznačující se
tím, že se N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)-
cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochlo-
rid překrystaluje z prostředí tvořeného vo-
dou nebo obsahujícího vodu. Vyráběný mo-
nohydrát není hygroskopický a snadněji se
s ním manipuluje při výrobě lékových fo-
rem obsahujících shora zmíněnou sloučení-
nu jako účinnou látku.

Vynález se týká N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu, který je užitečný při léčbě depresí.

V britském patentovém spisu č. 2 098 602 jsou popsány preparativní metody, které by mohly být vhodné pro přípravu shora uvedeného sloučeniny. Autoři tohoto vynálezu zjistili, že různé vzorky N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu, připravené metodami popsanými ve shora citovaném britském patentovém spisu, obsahují rozdílná množství vody, a že jsou hygroskopické. Při přípravě léčiv je používání hygroskopických materiálů nežádoucí, protože při manipulaci s těmito hygroskopickými látkami dochází nutně k obtížím. Při přípravě léčiv je základním požadavkem, aby každá jednotková dávka obsahovala účinnou látku v přesném množství, což lze obtížně dosáhnout s účinnými látkami, které pohlcují vodu z okolního prostředí. Nyní bylo zjištěno, že připraví-li se N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochlorid ve formě monohydrátu, získá se nehygroskopický produkt, který je vhodný pro přípravu kapslí, tablet a jiných lékových forem. Vynález tedy popisuje monohydrát N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu, způsob jeho výroby, farmaceutické prostředky obsahující zmíněný monohydrát a použití těchto farmaceutických prostředků při léčbě depresí.

Monohydrát N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu je možno připravit tak, že se N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochlorid uvede do styku s prostředím tvořeným vodou nebo obsahujícím vodu. V souladu s výhodným provedením se monohydrát N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu připravuje překrystallováním N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu z vody nebo z prostředí obsahujícího vodu, jímž může být směs vody a rozpouštědla nemísitelného s vodou (například toluenu, xylenu nebo cyklohexanu) nebo směs vody a rozpouštědla mísitelného s vodou (například acetonu, 2-propanolu, technického lihu denaturovaného methanolem, 2-ethoxyethanolu, tetrahydrofuranu, 1,4-dioxanu, methylacetátu nebo 1,2-dimethoxyethanu). Alternativní způsoby přípravy monohydrátu N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu zahrnují

a) uvedení pevného N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu, s výhodou v jemně rozmělněné formě, do styku s plynným prostředím obsahujícím nebo tvořeným vodní parou a

b) suspendování N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-

-hydrochloridu ve vodě nebo v prostředí obsahujícím vodu.

Monohydrát N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu lze rovněž připravit tak, že se na N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin působí kyselinou chlorovodíkovou nebo rozpouštědlem (například acetonem nebo ethanolem) obsahujícím kyselinu chlorovodíkovou.

Rovněž se popisují farmaceutické prostředky použitelné při léčbě depresí, obsahující terapeuticky účinné množství monohydrátu N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem. Tyto farmaceutické prostředky mohou být v libovolné známé lékové formě vhodné k orální, rektální, parenterální nebo místní aplikaci. Farmaceuticky upotřebitelné nosiče nebo ředidla, vhodné pro použití v těchto prostředcích, jsou v oblasti farmacie dobře známé. Výhodnými farmaceutickými prostředky jsou tablety nebo kapsle určené k orálnímu podání. Každá tableta nebo kapsle může obsahovat 0,5 až 25, s výhodou 1 až 12,5 mg monohydrátu N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu je možno používat v humánní medicíně při léčbě depresí. Při této léčbě je možno denně aplikovat celkem 0,5 až 150 mg, s výhodou 1 až 50 mg monohydrátu N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu, kteroužto celkovou dávku je možno podat jednorázově nebo v několika dílčích dávkách.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Tyto příklady popisují přípravu monohydrátu N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu. Autoři tohoto vynálezu zjistili, že N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochlorid, který byl připraven metodami popsanými v britském patentovém spisu č. 2 098 602, a který se používá jako výchozí materiál v příkladech 1 až 11 a 14 až 16, je hygroskopický a může obsahovat různá množství, ale méně než 1 molekvivalent vody.

Produkty z následujících příkladů byly charakterizovány vyhovující elementární analýzou (C, H, N, Cl) a vyhovující analýzou na obsah vody.

Předpokládá se, že při pokusech o stanovení teploty tání monohydrátu N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu za použití běžného laboratorního zařízení vzorek při zvyšování teploty postupně ztrácí vodu, a že zjištěná teplota tání je teplotou tání dehydratovaného materiálu.

Příklad 1

0,5 g N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu se rozpustí v 5 ml vroucí vody, roztok se za horka zfiltruje a filtrát se ochladí. Produkt vykryštalovaný z ochlazeného filtrátu se odfiltruje a vysuší se ve vakuu při teplotě místnosti. Získá se monohydrát N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu o teplotě tání 193 až 195,5 °C.

Příklad 2

5 g N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu se rozpustí ve vroucí směsi 126 ml toluenu a 12,6 ml vody. Roztok se za horka zfiltruje a filtrát se ochladí. Produkt vykryštalovaný z ochlazeného filtrátu se odfiltruje a vysuší se ve vakuu při teplotě místnosti. Získá se monohydrát N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu o teplotě tání 194 až 196 °C.

Příklad 3

10 g N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu se rozpustí ve vroucí směsi 110 ml acetonu a 1,2 ml vody. Roztok se za horka zfiltruje a filtrát se ochladí. Produkt vykryštalovaný z ochlazeného filtrátu se odfiltruje a vysuší se ve vakuu při teplotě místnosti poskytnete monohydrát N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu o teplotě tání 195 °C.

lobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu se rozpustí ve vroucí směsi 110 ml acetonu a 1,2 ml vody. Roztok se za horka zfiltruje a filtrát se ochladí. Produkt vykryštalovaný z ochlazeného filtrátu se odfiltruje a vysuší se ve vakuu při teplotě místnosti poskytnete monohydrát N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu o teplotě tání 195 °C.

Příklady 4 až 6

Vzorek N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu (1 g), který byl 7 hodin dehydratován ve vakuu při teplotě 70 °C, se rozpustí ve vroucí směsi 0,5 ml vody a 4,5 ml organického rozpouštědla. Roztok se nechá zchladnout na teplotu místnosti a pak se 3 hodiny chladí na 4 °C. Pevný materiál se odfiltruje, promyje se organickým rozpouštědlem a 18 hodin se suší ve vakuu při teplotě místnosti. V následujícím přehledu jsou uvedeny teploty tání jednotlivých vzorků získaného monohydrátu N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu.

Příklad číslo	Rozpouštědlo	Teplota tání (°C)
4	technický líh denaturovaný methylethylem	195 až 198 (při 160 seschnutí)
5	2-propanol	195 až 198 (při 163 seschnutí)
6	2-ethoxyethanol	194 až 198 (při 166 seschnutí)

Příklady 7 až 11

Vzorek (1 g) N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu, který byl 7 hodin dehydratován ve vakuu při teplotě 70 °C, se uvede do styku s x ml níže uvedeného organického rozpouštědla a pak se přidá y ml vody. Směs se zahřeje k varu, výsledný roztok se nechá zchladnout na teplotu místnosti a pak se 3 hodiny nechá stát při teplotě 4 °C. V pří-

kladech 10 a 11 se roztok nechá stát při teplotě místnosti 18 hodin a krystalizace se vyvolá snížením objemu rozpouštědla odpařením v proudě vzduchu. Pevný produkt se odfiltruje, promyje se organickým rozpouštědlem a vysuší se ve vakuu při teplotě místnosti (18 hodin). Získá se monohydrát N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu. Teploty tání jednotlivých vzorků jsou uvedeny v následujícím přehledu.

Příklad č.	Rozpouštědlo	x	y	Teplota tání (°C)
7	1,2-dimethoxyethan	10	1	196 až 198 (při 185 seschnutí)
8	xylén	15	1	196 až 198 (při 166 seschnutí)
9	cyklohexan	30	2	193 až 197 (při 160 seschnutí)
10	1,4-dioxan	25	1	196 až 199 (při 160 seschnutí)
11	methylacetát	25	2	197 až 202

Příklady 12 a 13

K vzorku N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylaminu, o hmotnosti 1 g, se přidá 1 ml 5M kyseliny chlorovodíkové a směs se rozpustí v minimálním množství vroucího organického rozpouštědla uvedeného níže. Výsledný roztok se pak nechá zchladnout na teplotu míst-

nosti. Pevný produkt se odfiltruje, promyje se organickým rozpouštědlem a 18 hodin se suší ve vakuu při teplotě místnosti. Získá se monohydrát N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu. Teploty tání jednotlivých vzorků jsou uvedeny v následujícím přehledu.

Příklad číslo	Rozpouštědlo	Teplota tání (°C)
12	aceton	194 až 197
13	ethanol	196 až 201

Příklad 14

5 g N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu se ve směsi 30 ml toluenu a 3 ml 2-propanolu zabřeje na 90 °C a pak se nechá zchladnout na 72 °C. Po přidání 0,9 ml vody se směs ochladí na 25 °C a na 30 minut se vloží do chladicí lázně tvořené vodou s ledem. Vyloučený pevný materiál se odfiltruje, promyje se studeným toluenem a vysuší se odsátím při teplotě místnosti. Získá se monohydrát N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu o teplotě tání 193 až 195 °C (při 150 až 155 °C sesychání).

Příklad 15

24,1 g N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu se rozpustí ve vroucí směsi 72 ml vody a 7 ml tetrahydrofuranu a výsledná směs se nechá zchladnout. Vyloučený pevný produkt se odfiltruje a vysuší se při teplotě 40 °C. Získá se monohydrát N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu o teplotě tání 193 až 195 °C.

Příklad 16

48,2 g N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu se suspenduje ve 145 ml vody a suspenze se 24 hodiny míchá při teplotě 25 °C. Pevný materiál se odfiltruje a vysuší se odsáváním při teplotě místnosti. Získá se monohydrát N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu o teplotě tání 191 až 195,5 °C.

Nehygrokopický charakter produktů připravených podle shora uvedených příkladů ilustruje následující srovnávací pokus.

Vzorek N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu se 16 hodin dehydratuje ve vakuové sušárně při teplotě 60 °C a pak se uchovává v exsikátoru nad oxidem fosforečným. Podle analýzy neobsahuje tento materiál žádnou vodu. Pokud se tento vzorek na 1 měsíc vystaví účinkům okolní atmosféry, obsahuje podle analýzy zhruba 3 % vody, což odpovídá cca 0,6 molekulivalentu vody. Pokud se však vzorek monohydrátu N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu vystaví na 5 měsíců účinkům okolní atmosféry, nedojde k zvýšení obsahu vody, což svědčí o tom, že vzorek nepřijímá vodu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby monohydrátu N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochloridu, vyznačující se tím, že se N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochlorid překrystaluje z prostředí tvořeného vodou nebo obsahujícího vodu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako prostředí obsahující vodu použije směs vody a rozpouštědla nemísitelného s vodou.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo nemísitelné s vodou použije toluen.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se

tím, že se jako rozpouštědlo nemísitelné s vodou použije xylen nebo cyklohexan.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako prostředí obsahující vodu použije směs vody a rozpouštědla mísitelného s vodou.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo mísitelné s vodou použije aceton.

7. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo mísitelné s vodou použije technický lih denaturovaný methanolem, 2-ethoxyethanol, 1,2-dimethoxyethan, 2-propanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan nebo methylacetát.