



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209466
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 49/76

(22) Přihlášeno 04 12 70

(21) (PV 1331-72)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 12 69
(59 231/69) Velká Británie

(40) Zveřejněno 28 11 80

(45) Vydáno 15 05 84

(72) (73)
Autor vynálezu
a současně
majitel patentu

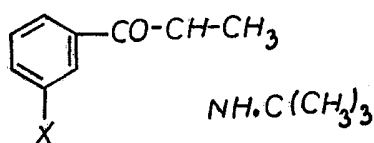
MEHTA NARIMAN BOMANSHAW, VALHALLA, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby derivátů α -alkylaminopropiofenonů

1

Předmětem vynálezu je výroba nových derivátů α -alkylaminopropiofenonů.

Bylo zjištěno, že dvě nové sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde

X znamená chlor nebo fluor, a jejich adiční soli s kyselinami se vyznačují cennými vlastnostmi jakožto antidepresiva při standardních testech pro stanovení antidepresivní účinnosti, například při uklidňovacím testu na hlodavcích, vyvolaném tetrabenazinem. Zejména bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I vyžadují mnohem větší dávky pro povzbuzující účinek než pro antidepresivní účinek. Tyto sloučeniny rovněž nejsou inhibitory monoaminoxidázy, ani nemají presorický účinek.

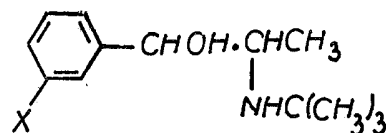
Blízce příbuzné alkylaminopropiofenony jsou již známé a byly navrženy pro různé

2

farmaceutické účely, viz například britské patentové spisy číslo 768 772, 1 011 289 a 1 069 797. Účinnost obou nových sloučenin podle vynálezu je vynikající a známé příbuzné sloučeniny ji nemají.

Tyto sloučeniny mohou být připraveny postupy, známými pro tento druh sloučenin.

Vhodnou metodou je oxidace příslušného sekundárního aminoalkoholu obecného vzorce VIII



(VIII)

kde

X má výše uvedený význam.

Oxidace se může vhodně provádět známými metodami, zejména Oppenauerovou oxidační reakcí za použití nadbytku ketonu, například acetonu nebo cyklohexanonu, v přítomnosti alkoxydu hliníku, například aluminiumisopropoxydu. Jinou ze známých možností je použití kyselého roztoku dvoj-

chromanu alkalického kovu, například sodného.

Po izolaci jsou m-X- α -terc.butylaminopropiofenony obecného vzorce I stálé a mohou se destilovat za sníženého tlaku, ačkoliv toho není obvykle třeba. Jsou mírně slabými zásadami (pKa/přibližně 8,5 až 9) a výhodně se uchovávají a aplikují v podobně farmaceuticky vhodné soli, výhodně soli minerální kyseliny, jako například hydrochloridová sůl. Za fyziologických podmínek budou převážně (nikoliv však výlučně) kationtové. Ve všech případech však, budou-li aplikovány ve formě jedné soli, budou v rovnováze s různými anionty odpovídajícími jiným kyselinám přítomným v těle a jejich soli s různými kyselinami mohou být výhodně pouze pokud se týká izolace nebo rozpustnosti, nikoliv však pokud se týká vlastního fyziologického účinku. Z toho plyne, že všechny soli zásad obecného vzorce I s netoxickými kyselinami jsou navzájem a vzhledem k zásadám ekvivalentní.

Je samozřejmé, že soli kyselin, které nejsou farmaceuticky neškodné, mohou být rovněž cennými meziprodukty pro přípravu neškodných solí podvojným rozkladem, výměnou zásadité části a jinými známými metodami.

Způsobem podle vynálezu se získá sloučenina obecného vzorce I a její farmaceuticky neškodné soli.

Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky (výhodně ve formě jednotkových dávek), obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky neškodnou sůl spolu s farmaceuticky neškodným nosičem. Výhodně tvoří sloučenina obecného vzorce I nebo její adiční sůl 5 až 95 hmot. procent zmíněného prostředku.

Vynález dále popisuje metodu léčení depresivního stavu u savců jako například u lidí, myší, krys atd., která spočívá v podávání účinného netoxického množství (dávky) antidepresiva, výhodně ve formě jednotkové dávky sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky neškodné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I (účinné látky) nebo jejich farmaceuticky neškodné soli se s výhodou podávají savcům v jednotkových dávkách.

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat orálně, parenterálně nebo rektálně.

Farmaceutické prostředky, obsahující sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky neškodné soli těchto sloučenin, se mohou podávat v dávkových jednotkách jako jsou tablety, kapsle, ampulky, nebo čípky, z nichž každá nebo každý obsahuje účinné antidepresivní neškodné množství této sloučeniny.

Výhodná dávka při parenterální aplikaci sloučeniny obecného vzorce I (uvažované jako zásada) činí asi 5 mg/kg až 50 mg/kg tělesné váhy savce, přičemž nevýhodnější dávka je 15 mg/kg až 35 mg/kg tělesné váhy savce.

Pro orální nebo rektální aplikaci je výhodnou dávkou sloučeniny obecného vzorce I (uvažované jako zásada) 10 mg/kg až 100 miligramů na kg tělesné váhy savce, kdežto nejvýhodnější dávka sloučeniny obecného vzorce I (uvažované jako zásada) je 30 miligramů na kg až 70 mg/kg tělesné váhy savce. Sloučenina obecného vzorce I nebo adiční sůl s kyselinou se výhodně podává 4X denně, ačkoliv počet denních aplikací může kolísat vzhledem ke stavu pacienta (savce) a podle úvahy ošetřujícího lékaře.

Při aplikaci u lidí je výhodnou dávkou sloučeniny obecného vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou (uvažované jako zásada) při orálním podání nebo při aplikaci jako čípek asi 15 až 500 mg, přičemž výhodnější jednotková dávka činí 100 až 300 mg a nejvýhodnější dávka je 125 až 250 mg. Všechny výše uvedené dávky vyjadřují váhu sloučeniny obecného vzorce I ve formě její zásady, přičemž však, jak vyplývá z výše uvedeného, je tato sloučenina s výhodou používána ve formě své farmaceuticky neškodné adiční soli s kyselinou.

Sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky neškodná sůl se může podávat ve formě orálního jednotkového prostředku (například jako tableta nebo kapsle), obsahujícího jeden nebo několik farmaceuticky neškodných nosičů, který může být ve formě pevného ředidla jako je laktóza, kukuřičný škrob, jemně rozmělněný silikagel, jakož i jiných excipientů, používaných ve farmakologii pro tento účel.

Pro rektální použití může být sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky neškodná sůl ve formě čípku s obvyklými farmaceuticky neškodnými nosiči jako je kakaové máslo, a pro parenterální použití může být ve formě ampulky se sterilním roztokem nebo suspenzí ve vodě nebo jiných farmaceuticky neškodných kapalinách jakožto nosičích, nebo jako ampulka sterilního prášku pro ředění farmaceuticky neškodnou kapalinou.

Je samozřejmé, že kromě výše uvedených přísad mohou farmaceutické prostředky podle vynálezu obsahovat jeden nebo několik dalších přísad jako jsou ředidla, tlumivé látky, chutové přísady, pojiva, povrchově aktivní látky, zahušťovadla, maziva, konzervační přísady aj. Tyto farmaceutické prostředky se mohou vyrábět přimísením přísad a případným tvarováním vzniklé hmoty a jejím plněním do vhodných obalů nebo nádobek.

Sloučeniny obecného vzorce I se s výhodou používá pro léčení depresivních stavů ve formě farmaceuticky neškodné soli. Příkladem některých farmaceuticky neškodných solí, kterých je možno použít, jsou soli těchto kyselin: kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina toluensulfonová.

Vynález je blíže osvětlen dále uvedenými příklady:

Příklad 1

Příprava hydrochloridu dl-m-chlor- α -terc.butylaminopropiofenonu

K intenzívně míchanému roztoku 1,0 g hydrochloridu dl-erythro- α -(m-chlorfenyl)- β -terc.butylaminopropanolu o bodu tání 223 až 224 °C v 5 ml kyseliny octové se při teplotě 45 až 50 °C jednotlivě a po částech během jedné hodiny přidá roztok 0,5 g dvojchromanu sodného v 5 ml kyseliny octové a 25 ml 10% kyseliny sírové. Po skončení přidávek se pokračuje v míchání po dobu jedné hodiny při téže teplotě, načež se při-

Ultrafialové absorpční spektrum ve vodě

$\lambda_{\text{max.}}$ (nm.)	ϵ	$\lambda_{\text{min.}}$ (nm.)	ϵ
211	22,900	228	2,762
253	12,200	280	1,050
304	1,460		

Nukleární magnetické resonanční spektrum

Toto spektrum odpovídá předpokládané struktuře

Příklad 2

Příprava m-chlor- α -terc.butylaminopropiofenonu

Homogenní roztok 1,5 g čerstvě destilovaného dl-erythro- α -(m-chlorfenyl)- β -terc.butylaminopropanolu, 3,0 g čerstvě destilovaného aluminium-isopropoxidu a 50 ml bezvodého benzenu se míchá a udržuje při teplotě 50 °C v baňce, opatřené chladičem a sušící trubicí.

V pravidelných intervalech se pak odebírají 1 ml vzorky, které se smísí s 1 ml 5% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o pH 2. Vzniklý roztok se pak odpaří za teploty 50 °C za sníženého tlaku, čímž se získá bledě žlutá olejovitá kapalina, která se rozpustí v 95% ethanolu. Měří se ultrafialová absorpční spektra takto zpracovaných vzorků, která se pak porovnávají s kvantitativními absorpčními spektry m-chlor- α -terc.butylaminopropiofenonu (A), dl-erythro- α -(m-chlorfenyl)- β -terc.butylaminopropanolu (B), ekvimolární směsi (A) a (B) a terc.butylamonium-m-chlorbenzoátu. Po uplynutí 3 hod. se reakční směs vyznačuje malou absorpcí při λ 240. Jsou rozpoznatelné velmi malé píky aminoalkoholu při λ 278, 280. Po něvadž žádný z vyráběných reakčních produktů ani výchozí látky se nevyznačují nijak výraznou absorpcí v této oblasti s výjimkou vyráběného aminoketonu $\epsilon = 10\,600$ při λ 247, naznačují pozorované výsledky přítomnost požadovaného produktu.

dá 200 g ledu, reakční směs se silně zalkalizuje a třikrát extrahuje vždy 250 ml etheru. Spojené extrakty se vysuší uhlíčitánem draselným a zfiltrují a produkt, hydrochlorid dl-m-chlor- α -terc.butylaminopropiofenonu, se vysráží probubláváním suchého plynného chlorovodíku filtrátem.

Bod tání po překrystalování ze směsi ethanolu a etheru je v rozmezí 233 až 234 °C.

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NOCl}_2$

Vypočteno:

C 56,53, H 6,93, N 5,07 %;

Nalezeno:

C 56,74, H 7,03, N 4,85 %.

Způsob výroby

Laktóza, kukuřičný škrob a uvedená sůl se spolu promísí a granulují s pojivem, tj. polyvinylpyrrolidonem v alkoholickém roztoku za vzniku granulek. Granulky se protlačí sítím 16 až 20 mesh, pak se ponechají uschnout na vzduchu, přidá se jemně práškový silikagel a ze směsi se vylisují tablety. Tablety se pak případně mohou opatřit povlakem.

Příklad 3

Kapsle o váze náplně 400 mg

150 mg hydrochloridu sloučeniny obecného vzorce I se smísí se 125 mg laktózy a 125 mg kukuřičného škrobu. Směs se plní kapsle z tvrdé želatiny, sestávající ze dvou polovin.

Příklad 4

Parenterální roztok

150 mg hydrochloridu sloučeniny obecného vzorce I se rozpustí ve sterilní vodě U.S.P. tak, aby se získal 1 ml roztoku. Preparát může obsahovat bakteriostaty v množství například 0,2 až 0,5 % váh./obj.

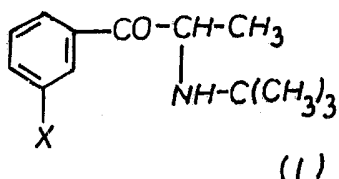
Příklad 5

Čípek o váze 400 mg

150 mg hydrochloridu sloučeniny obecného vzorce I se smísí s 250 mg měkkého nebo roztaveného kakaového másla a ze směsi se nalitím do forem a chlazením vyrobí čípek.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

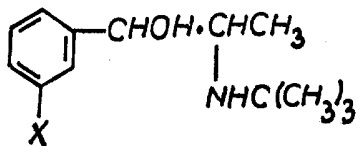
1. Způsob výroby derivátů α -alkylamino-propiofenonů obecného vzorce I



kde

X znamená chlór nebo fluór,

nebo jejich adičních solí s kyselinami, vyznačený tím, že se sekundární alkohol vzorce



kde

X má výše uvedený význam,

nebo jeho adiční sůl s kyselinou oxiduje na sloučeninu obecného vzorce I nebo na její adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se oxidace provádí za použití alkoxydu hliníku v přítomnosti ketonu.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že jako alkoxydu hliníku se použije isopropoxydu hliníku a jako ketonu se použije acetonu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se oxidace provádí za použití kyselého roztoku dvojchromanu sodného.