(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 44 97 905 B4** 2009.01.29

(12) **Patentschrift**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **P 44 97 905.3**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CN94/00080**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1995/011025**
(86) PCT-Anmeldetag: **22.10.1994**
(87) PCT-Veröffentlichungstag: **27.04.1995**
(43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung in deutscher Übersetzung: **31.10.1996**
(45) Veröffentlichungstag der Patenterteilung: **29.01.2009**

(51) Int Cl.[8]: ***C07D 221/22*** (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4748 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten(§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(30) Unionspriorität:
931194911 22.10.1993 CN

(73) Patentinhaber:
Institute of Pharmacology and Toxicology Academy of Military Medical Sciences P.L.A., Beijing, CN

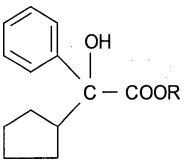
(74) Vertreter:
HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(72) Erfinder:
Liu, Chuanhui, Prof., Haidian District, Beijing, CN; Yun, Liuhong, Prof., Haidian District, Beijing, CN; Wen, Guangling, Prof., Haidian District, Beijing, CN; Zeng, Fanzhong, Prof., Haidian District, Beijing, CN; Yu, Ruiqi, Haidian District, Beijing, CN; Yu, Guihua, Prof., Haidian District, Beijing, CN; Wang, Xiaoming, Prof., Haidian District, Beijing, CN; Wang, Weixian, Haidian District, Beijing, CN; Wang, Aiping, Prof., Haidian District, Beijing, CN

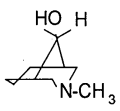
(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
ES 5 49 796
Zhu et al.: "Clinical Study of Phencynonate Hydroc
hloride in the Prevention of Motion Sickness"In: C
hinese Journal of Clinical Pharmacology 9(2) 65-74
(1993);

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Herstellung von Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration [3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9α-yl-2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat], umfassend:
(i) Umsetzen von Methyl- oder Ethyl 2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat der Formel (II) mit 3-Methyl azabicyclo(3,3,1)-nonan-9α-ol der Formel (III) in einem Molverhältnis von 1:1 bis 1:5 in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines alkalischen Katalysators bei 50 bis 110°C, anschließend Zusatz von Salzsäure, oder

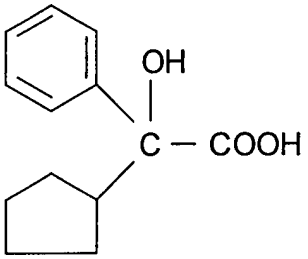


(II)



(III)

(ii) Umsetzen von 2-Phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyessigsäure der Formel (IV) mit 3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)-nonan-9α-ol der Formel (III) in einem Molverhältnis 1:1 bis 1:5 in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart des Katalysators Carbonyldiimidazol bei 20 bis 100°C, anschließend Zusatz von Salzsäure.



(IV)

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration, das als aktive Komponente in einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prävention und Behandlung des motion sickness-Syndroms eingesetzt werden kann.

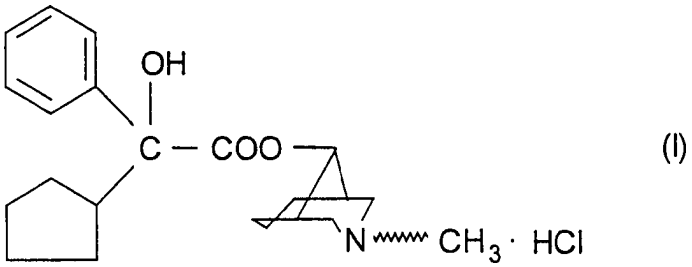
[0002] Das motion sickness-Syndrom ist ein spezielles Syndrom, das beim Menschen unter Verhältnissen von Bewegung, Stoß oder Rotation auftritt. Seine Hauptsymptome sind Schwindel, Blässe, kalter Schweiß, Brechreiz und Erbrechen. Das motion sickness-Syndrom wird häufig bei Bedienungspersonen und bei Passagieren von Raumfahrzeugen, Hochseeschiffen, Automobilen und Zügen beobachtet. Nach der Statistik haben 10 bis 30% der Personen während einer normalen Seereise, 1% der Personen während einer zivilen Luftfahrt und 50 bis 60% der Personen während eines Raumflugs das motion sickness-Syndrom in verschiedenen Graden. Die Pathogenese des motion sickness-Syndroms wird noch weiter untersucht, aber derzeit besteht die bekannte Hauptpathogenese in einer Reihe von zentralen und peripheren cholinergen Hyperfunktionen, die aus einer Übererregung des vestibulären cholinergen Systems eines Menschen, das durch die Bewegungsumgebung stimuliert ist, resultieren.

[0003] Vor vielen Jahren wurden ausgedehnte Untersuchungen zur Prävention und Behandlung des motion sickness-Syndroms durchgeführt, und es wurden einige Arzneimittel entwickelt. Diese Arzneimittel können hauptsächlich in zwei Gruppen eingeteilt werden, das sind zentrale Anti-Cholinerge und Antihistamine. Das typische Arzneimittel ist Scopolamin. Obgleich die Arzneimittel dieser beiden Gruppen in ihren wirksamen Dosierungen eine gewisse therapeutische Wirksamkeit haben, besteht in einem gewissen Grad die Nebenwirkung der Somnolenz. Somnolenz stellt eine ernste potentielle Bedrohung für die Bedienungspersonen von Raumfahrzeugen, Flugzeugen, Hochseeschiffen, Fahrzeugen und Schiffen dar, ist z. B. eine versteckte Unfallgefahr, und bringt auch für Passagiere oder Touristen, die diese Arzneimittel nehmen, große Unannehmlichkeiten mit sich wie z. B. das Hervorrufen von Müdigkeit. Ein Anti-motion sickness-Arzneimittel sollte daher eine hohe therapeutische Wirksamkeit und minimale Nebenwirkungen aufweisen.

[0004] Ein Arzneimittel gegen motion sickness sollte eine hohe Wirksamkeit gegen motion sickness und minimale Nebenwirkungen haben, d. h. das es dem Patienten ermöglicht, bei klarem Verstand zu bleiben, während die Wirksamkeit gegen motion sickness aufrechterhalten wird, und das die deutlichste Nebenwirkung der verfügbaren Arzneimittel gegen motionsickness-Somnolenz überwindet.

[0005] Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration [3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9α-yl-2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat], das in der folgenden Formel (I) dargestellt ist, als aktive Komponente enthält, hat eine hervorragende Wirksamkeit gegen motion sickness und ganz deutlich niedrigere Nebenwirkungen als alle bekannten Arzneimittel gegen motion sickness.

[0006] Auf der Basis dieser Feststellung wurde die vorliegende Erfindung vollendet.



(I)

[0007] Das spanische Patent Nr. 549796 beschreibt ein Herstellungsverfahren für Mandelsäure (Hydroxyphenylessigsäure)-Derivate. Obgleich die nach diesem Verfahren hergestellten Verbindungen 3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-yl-2-cyclopentyl-2-hydroxyphenylacetat beinhalteten, war die sterische Konfiguration von azabicyclischem Ester nicht enthalten, und ihre Wirksamkeit bei der Behandlung des motion sickness-Syndroms wurde nicht erwähnt. Darüber hinaus beschrieben Zhang Qi-Kai und Mitarbeiter die Synthese und anticholinerge Aktivität einer Reihe von α- und β-Isomerer von 3-Methyl-3-azabicolo(3,3,1)nonan-9-yl-estern in Acta. Pharmaceutica Sinsica 1984, 19: 748–754; sie legten allerdings die Struktur der Verbindung, die in der vorliegenden Erfindung involviert ist, nicht vor.

[0008] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration der Formel (I), das als aktive Komponente in einer pharmazeutischen Zusam-

mensetzung, die hervorragende Wirksamkeit gegen motion sickness und eine offensichtlich niedrigere Nebenwirkung (z. B. Somnolenz) als alle bekannten Arzneimittel gegen motion sickness hat, eingesetzt werden kann.

[0009] Die pharmazeutische Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, hat eine hervorragende Wirksamkeit bei der Prävention und Behandlung des motion sickness-Syndroms mit einer gesamten wirksamen Rate von über 80% bei der Prävention von Übelkeit beim Autofahren und Seekrankheit. Hinsichtlich der Wirksamkeit bei der Reduzierung der Veränderungen des Elektronystagmogramms, die durch Rotationsbeschleunigung verursacht werden, und der Veränderungen des Körperelektrogramms von Magen- und gastrischem Antrum, die durch Coriolis-Beschleunigung verursacht werden, konnte die pharmazeutische Zusammensetzung die Veränderungen der obengenannten Indizes merklich reduzieren; wobei nach statistischer Behandlung der p-Wert < 0,01 während die Placebon-Kontrollgruppe keine Änderung in den obigen Indizes hatte. In Bezug auf die Hauptnebenwirkung, war das Auftreten von Somnolenz nach Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, zur Prävention von Übelkeit beim Autofahren und Seekrankheit 10% jene nach Diphenidol 18,7%, $p < 0,05$, und nach Placebo 22,4%, $p < 0,01$.

[0010] Darüber hinaus hat die pharmazeutische Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, eine hohe biologische Aktivität auf zentrale und periphere cholinerge Rezeptoren. Beispielsweise ist ihre Wirksamkeit beim Antagonisieren des zentralen Tremors, der durch Arecolin, ein M-Agonist, 1,1-mal höher als jene von Atropin; und die beim Antagonisieren des zerebralen Krampfes, der durch Nikotin, ein N-Agonist induziert wird, 6,7-mal höher als jene von Atropin; sie hat gute Wirksamkeit beim Antagonisieren des Krampfes, der durch Soman, ein Cholinesteraseinhibitor ausgelöst wird, wohingegen Atropin keine derartige Wirkung zeigt; ihre Wirksamkeit beim Erweitern der Pupille, Hemmen der Speichelsekretion und bei der zentralen Hemmung ist jeweils 1/13, 1/8 und 1/4 der von Scopolamin.

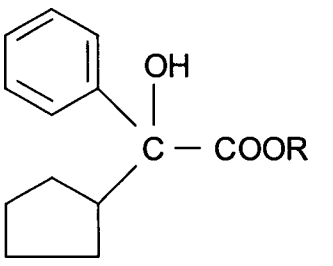
[0011] Daher hat die pharmazeutische Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, eine offensichtliche Wirksamkeit gegen motion sickness, während ihre Nebenwirkung (hauptsächlich Somnolenz) deutlich geringer ist als jene bekannter Arzneimittel.

[0012] Die pharmazeutische Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, kann nach den herkömmlichen Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Präparationen auf diesem Gebiet durch Vermischen der Komponente der Formel (I) und der Arzneimittelträgersubstanzen oder Trägern, die üblicherweise auf dem pharmazeutischen Fachgebiet verwendet werden, unter Bildung der erforderlichen Dosierungsformen behandelt werden. Die pharmazeutische Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, kann unter Bildung von Tabletten, Kapseln, Lappen mit verzögerter Freisetzung, Kaugummi, Injektionen verarbeitet werden, wobei Tabletten bevorzugt sind. Die pharmazeutische Zusammensetzung enthält 0,05% bis 7% (als Gewicht) der Verbindung der Formel (I).

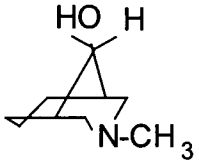
[0013] Die Verabreichungswege beinhalten eine orale Verabreichung, Pflaster, intramuskuläre Injektion, wobei eine orale Verabreichung vorzugsweise empfohlen wird. Es kann beispielsweise eine Tablette der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, eine 1/2 Stunde vor Bewegung oral verabreicht werden. Jede Tablette 1 bis 4 mg der Verbindung der Formel (I), und ihre Wirkung hält 4 bis 5 Stunden an.

[0014] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zu Herstellung der Verbindung der Formel (I). Dieses Verfahren umfaßt:

(i) Umsetzen der Verbindung der Formel (II) (in der Formel ist R CH_3, C_2H_5) mit der Verbindung der Formel (III) in dem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines alkalischen Katalysators, anschließend Zusatz von Salzsäure, oder

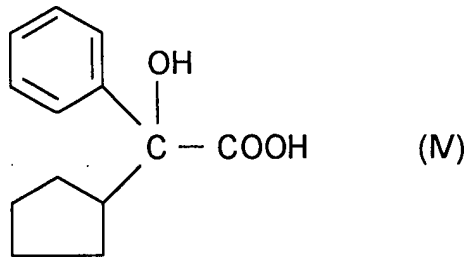


(II)



(III)

(ii) Umsetzen der Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (III) in dem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Carbonyldiimidazol, anschließend Zusatz von Salzsäure.



(IV)

[0015] Nach dem Verfahren in der vorliegenden Erfindung wurde der alkalische Katalysator in (i) unter Natriumhydrid, metallischem Natrium, Natriummethoxid oder Natriumethoxid ausgewählt. Die Verbindung der Formel (II) kann nach dem bekannten Verfahren hergestellt werden [siehe US-Patent Nr. 3 381 017 (1968)], und die Verbindung der Formel (III) kann ebenfalls nach dem bekannten Verfahren hergestellt werden [siehe House H.O. et al.: J. Org. Chem. 28, 2407 (1983)]. Das Molverhältnis der Verbindung der Formel (II) und der Verbindung der Formel (III) ist 1:1 bis 1:5, und die Reaktionstemperatur beträgt 20 bis 100°C.

[0016] Die folgenden Beispiele werden zur weiteren Beschreibung der vorliegenden Erfindung im Detail verwendet, aber es sollte geklärt sein, daß diese Beispiele keinerlei Beschränkung für die vorliegende Erfindung darstellen.

BEISPIEL 1

Synthese von 9-α-[3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)nonanyl-2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat-Hydrochlorid:

(1) 228 g (0,974 mol, n^{25}_D 1,5205) Methyl 2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat, 141 g (0,91 mol, Schmelzpunkt: 94–5°C) 3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9α-ol, 2500 ml wasserfreies n-Heptan und Natriumhydrid (8,2 g, Analyse 80%) wurden sukzessive in einen 5-1-Dreihalskolben gegeben; das Gemisch wurde in einem Ölbad unter Rühren erhitzt, um langsam Methanol abzudestillieren. Nach 3-stündiger Reaktion wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt. Tropfenweise wurde 2 N Salzsäure unter Rühren zugesetzt, und es wurde ein weißer Feststoff isoliert. Nach dem Filtrieren wurde der erhaltene Feststoff mit Eiswasser gewaschen, nach Trocknung durch Pressen in Luft getrocknet und aus 800 ml 95%igem Ethanol umkristallisiert. Nach Filtration wurden 232 g 9 α-[3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)nonanyl-2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat-Hydrochlorid mit 65% Ausbeute erhalten; Schmelzpunkt: 202–5°C (Zersetzung beim Schmelzen).

[0017]

Elementaranalyse:	$C_{22}H_{31}NO_3HCl$ = 393,93
Errechneter Wert %:	C 67,07; H 8,19; N 3,56; Cl 9,01;
Gefundener Wert %:	C 67,00; H 8,08; N 3,46; Cl 8,93
Infrarotspektrum (IR):	KBr, cm^{-1} 3400; 1730; 1600; 1240.

Ultraviolettspektrum (UV) λ_{max} 257.6 (ε 234, H_2O)
^{1}H magnetisches Kernresonanzspektrum (^{1}H-NMR), $CDCl_3$, δ, TMS, 10,96 (s, b, 1H), 7,63 (d, 2H, J = 7), 7,36 (t, 1H, J = 7), 7,28 (m, 2H, J = 7), 4,97 (s, 1H), 3,82 (d, 1H, J = 12,7), 3,87 (d, 1H, J = 12,7), 3,20-3,02 (m, 3H), 2,88 (d, 3H, J = 4,4), 2,28-1,36 (m, 16 H).
^{13}C-NMR, CDC 13, δ,

175,14 1C	32,58 1C
141,18 1C	31,16 1C
128,28 2C	26,96 1C
127,83 1C	26,64 1C
126,00 2C	26,52 1C
79,40 1C	26,10 1C
72,01 1C	22,90 1C
58,59 1C	22,55 1C
47,67 1C	17,94 1C
46,41 2C	

Massenspektrogramm (MS) m/z 357 (M^+)

(2) Unter Anwendung desselben Verfahrens, wie es in Beispiel 1 oben beschrieben ist, allerdings mit dem Unterschied, daß sukzessive 18 g (0,0654 mol) Methyl 2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat, 10 g (0,0646 mol) 3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9α-ol, 250 ml n-Heptan zugesetzt wurden und daß Natriumhydrid durch 0,2 g, (0,0087 mol) metallisches Natrium ersetzt wurde, wurden 7,6 g der Zielverbindung in einer Ausbeute von 29,8% erhalten.; Schmelzpunkt 202 bis 204°C (Zersetzung beim Schmelzen). Die Daten von Infrarot- und magnetischen Kernresonanz-Spektrum waren dieselben wie in (1) oben.
(3) Unter Anwendung desselben Verfahrens, wie es für (1) oben beschrieben ist, allerdings mit dem Unterschied, daß sukzessive 20 g (0,0858 mol) Methyl 2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat, 11 g (0,0715 mol) 3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9α-ol, 300 ml n-Heptan zugesetzt wurden, und daß Natriumhydrid durch 0,03 mol Natriummethoxid (1,62 g), ersetzt wurde, wurden 17,2 g der Zielverbindung mit 61% Ausbeute erhalten; Schmelzpunkt 202 bis 204°C (Zersetzung beim Schmelzen). Die Daten für das Infrarot- und das magnetischen Kernresonanz-Spektrum waren dieselben wie jene in (1) oben.
(4) Unter Anwendung desselben Verfahrens, wie es für (1) oben beschrieben ist, allerdings mit dem Unterschied, daß sukzessive 5 g (0,0214 mol) Methyl 2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat, 2,76 g (0,078 mol) 3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9α-ol, 0,534 g (0,0178 mol) 80%iges Natriumhydrid zugesetzt wurden, und daß n-Heptan durch 150 ml wasserfreies Toluol ersetzt wurden, wurden 3,0 g der Zielverbindung mit 42,5% Ausbeute erhalten; Schmelzpunkt 202–4°C (Zersetzung beim Schmelzen). Die Daten für das Infrarot- und das magnetischen Kernresonanz-Spektrum waren dieselben wie jene in (1) oben.
(5) Unter Anwendung desselben Verfahrens, wie es für (1) oben beschrieben ist, allerdings mit dem Unterschied, daß sukzessive 5 g (0,0214 mol) Methyl 2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat, 2,76 g (0,078 mol) 3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9α-ol und 0,534 g (0,0178 mol) 80%iges Natriumhydrid zugesetzt wurden, und daß n-Heptan durch 150 ml wasserfreies Benzol ersetzt wurde. Es wurden 4,0 g der Zielverbindung mit einer Ausbeute von 57% erhalten; Schmelzpunkt 202–4°C (Zersetzung beim Schmelzen). Die Daten für das Infrarot- und das magnetischen Kernresonanz-Spektrum waren dieselben wie jene in (1) oben.

BEISPIEL 2

Herstellung von Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration:

(1) 0,7 g (0,00318 mol, Schmelzpunkt 144–6°C) 2-Phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyessigsäure, 0,33 g (0,00318 mol, Schmelzpunkt 94–5°C) 3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9α-ol, 0,515 g (0,0318 mol) Carbonyldiimidazol, 30 ml wasserfreies Tetrahydrofuran wurden in einen 50 ml-Reaktionskolben gegeben. Das Gemisch wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck wiedergewonnen, wobei ein öliger Rückstand erhalten wurde, der durch Silikalgel-Säulenchromatographie aufgetrennt wurde. Die Säule wurde mit einem gemischten Lösungsmittel aus Chloroform, Methanol und Ammoniakwasser (85:14:1) eluiert. Das Lösungsmittel im Eluat wurde wiedergewonnen. Nachdem der Rückstand in Ether aufgelöst worden war, wurde eine geeignete Menge 2 N Salzsäure zugegeben, um den Feststoff zu isolieren, der dann aus 95%igem Ethanol umkristallisiert wurde, wobei 0,639 g Phencynonat-Hydrochlorid mit einer Ausbeute von 51% erhalten wurde; Schmelzpunkt 203–5°C (Zersetzung beim Schmelzen). Die Daten für das Infrarotspektrum und das magnetische Kernresonanzspektrum waren dieselben wie jene in (1) von Beispiel 1.

[0018]

Elementaranalyse:	$C_{22}H_{31}NO_3HCl$ = 393,93
Errechneter Wert%:	C 67,07; H 8,19; N 3,56;
Gefundener Wert%:	C 67,24; H 8,09; N 3,45

(2) Unter Anwendung desselben Verfahrens, wie es für (1) von Beispiel 2 beschrieben wurde, wurden Ausgangsmaterialien im gleichen Gewicht sukzessive zugesetzt. Der Unterschied bestand darin, daß Tetrahydrofuran durch wasserfreies Dimethylformamid (DMF) ersetzt wurde. Es wurde 0,542 g Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration in einer Ausbeute von 43,3% erhalten; Schmelzpunkt 203–5°C (Zersetzung während des Schmelzens). Die Daten des Infrarotspektrums und des magnetischen Kernresonanzspektrums waren dieselbe wie jene in (1) von Beispiel 1.

BEISPIEL 3

(1) Herstellung von Methyl-2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat:
22 g (0,90 mol, Klasse 4) Magnesiumspäne und 250 ml absoluter Ether wurden in einen Dreihalskolben

gegeben. Es wurden 110 g (1,0 mol, Klasse 3) Ethylbromid in 250 ml absoluten Ether tropfenweise unter Bildung eines Grignard-Reagenzes zugesetzt. Es wurde trockenes Stickstoffgas durchgeblasen, und Ether wurde verdampft. Als die Innentemperatur auf 60°C stieg, wurden 200 ml wasserfreies Toluol zugesetzt, Ether wurde kontinuierlich abdestilliert, bis die Innentemperatur auf 95°C stieg. Es wurden 60 g (0,9 mol) Cyclopentadien (Industriequalität, frisch destilliert, Siedepunkt: 40 bis 41°C) in 250 ml wasserfreiem Toluol tropfenweise unter Röhren zugesetzt. Nach der Zugabe wurde die Temperatur auf 80°C reduziert, und es wurde eine Destillationsapparatur verwendet. Es wurden 20 ml Ether zugegeben, das Gemisch wurde destilliert, bis die Innentemperatur auf 100°C stieg. Nach Kühlen des Reaktionsgemisches auf –5–0°C wurde tropfenweise eine Toluollösung von 82 g (0,50 mol) Methylphenylglyoxylat zugesetzt. Nach dem Zusatz wurde die Reaktionsmischung 10 Minuten lang gerührt, das Eisbad wurde entfernt, anschließend wurde 50 Minuten bei Raumtemperatur (21 bis 23°C) gerührt und gekühlt. Zur Lösung des gesamten Feststoffs wurden 300 ml 30%ige Essigsäure und 25 ml konzentrierte Salzsäure zugesetzt. Die Toluolschicht wurde abgetrennt und sukzessive mit Wasser, Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die Toluollösung wurde in eine Hydierungsapparatur übergeführt, und es wurden 20 g Raney-Nickel, Typ T-1 zugesetzt. Die Reaktion lief bei Raumtemperatur ab, bis die Hydrierung sich offensichtlich verlangsamte. Das Material wurde herausgenommen und der Katalysator abfiltriert. Der Rückstand wurde mit Toluol gewaschen. Die Waschflüssigkeiten und das Filtrat wurden zusammengegeben, Toluol wurde verdampft, anschließend folgte Destillation unter reduziertem Druck. Die Fraktion bei 82–5°C/0,03 mmHg wurde gesammelt, wobei 96 g des Produktes mit einer Ausbeute von 82% erhalten wurden; n^{25}_D 1,5205, IR: V_{OH} 2525 cm^{-1}, $V_{C=O}$ 1725 cm^{-1}.

[0019] Zur Untersuchung der Qualität des Produktes wurde Dünnschichtchromatographie verwendet. Das Verfahren war wie folgt: GF 254 Dünnschichtplatte; Entwickler: 1,2-Dichlorethan, Lokalisierung durch ultraviolette 254 nm-Fluoreszenz; Hauptpunkt: Rf = 0,72 ohne Verunreinigungsfleck.

(2) Unter Verwendung desselben Verfahrens wie es für (1) von Beispiel 3 beschrieben ist, wurden sukzessive Ausgangsmaterialien mit gleichem Gewicht eingefüllt. Der Unterschied bestand darin, daß eine Reaktionstemperatur von –10–6°C angewendet wurde, während tropfenweise die Toluollösung von 62 g Methylphenylglyoxylat zum Cyclopentadien-Grignard-Reagens gegeben wurde. Es wurden 90 g Methyl 2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat mit einer Ausbeute von 76,9% erhalten; n^{25}_D 1,5203; Siedepunkt 82–5°C/0,03 mmHg. Silikagel GF 254 Dünnschichtplatte; Entwickler: 1,2-Dichlorethan, Lokalisierung durch ultraviolette Fluoreszenz bei 254 nm; Hauptfleck: Rf = 0,72, ohne Verunreinigungsfleck.

BEISPIEL 4

TABLETTENHERSTELLUNG:

[0020] 2,0 g Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration wurde in absolutem Ethanol gelöst. Die Lösung wurde langsam zu einem Gemisch aus Stärke (3,5 bis 5 g) und Dextrin (50 g), die bereits durch ein 80-mesh-Sieb gesiebt worden waren, gegeben. Nach dem Mischen wurde das Gemisch durch ein 20-mesh-Nylonsieb gesiebt. Eine geeignete Menge von 50%igem Ethanol wurde unter Bildung eines weichen Materials aufgesprüht, welches durch ein 20-mesh-Sieb gesiebt wurde, und das zur Herstellung von Körnchen durch ein 20-mesh-Sieb gesiebt wurde. Die Körnchen wurden mittel Ventilation bei 50 bis 60°C getrocknet. Zu den getrockneten Körnchen wurde Magnesiumstearat gegeben, dann wurde ein 40-mesh-Sieb zur Herstellung der Körnchen verwendet. Nach dem Mischen wurden die Körnchen zu 6,5 mm-Tabletten gepreßt, wobei Tabletten mit Phencynonat-Hydrochlorid in α-Konfiguration erhalten wurden. Jede Tablette wog 88 mg. Ihre Auflösungsrate wurde mit einer Arzneimittel-Auflösungsapparatur, Modell R (II), hergestellt von der Tianjin-Universität, gemessen; es wurde festgestellt, daß sie in 20 Minuten über 80% lag.

BEISPIEL 5

[0021] Die biologische Wirkung der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält:

1. Die Wirksamkeit gegen motion sickness und Nebenwirkungen der pharmazeutischen Zusammensetzung (in Tablettenform), die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, im Vergleich mit jenen von Scopolamin und Diphenidol:

Es wurden ein Hasenmodell mit dem adversiven Rundlaufsyndrom und ein Katzenmodell mit einem motion sickness-artigen Syndrom verwendet, um die Wirksamkeit der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, und ihrer Kontrollarzneimittel, Diphenidol und Scopolamin bei der Prävention eines motion sickness-artigen Syndroms zu beobachten. Experimentelles Verfahren: Das Hasenmodell (japanischer weißer Hase mit einem Gewicht von 1,7 bis 2,6 kg) mit einem ad-

versiven Rundlaufsyndrom wurde eingestellt, indem der reversible Cholinesteraseinhibitor Diisopropylfluorphosphat (DFP) und der Penetrationsverstärker Dimethylsulfoxid an der rechten Karotide communis eines Hasen bei Bewußtsein plaziert wurden, um Cholinesterase in der rechten Seite des Gehirns (einschließlich Vestibulum) zu hemmen und um die Gleichgewichtsfunktion der bilateralen Vestibula zu zerstören, nachdem diese Chemikalien in das Blut durchgedrungen waren, wodurch eine Rundlaufbewegung vorwärts nach links verursacht wurde. Das Katzenmodell (Hauskatze mit einem Gewicht von 1,4 bis 3 kg) mit einem motion sicknessartigen Syndrom wurde durch intramuskuläre Injektion von reversibler Cholinesterase-Inhibitoreserin an die Katze mit Bewußtsein eingestellt, wodurch motion sickness-artige Symptome induziert wurden, beispielsweise Speichelbildung, Stuhl- und Urin-Inkontinenz, Berühren des Bodens mit dem Bauch, Brechreiz und Erbrechen. Unter Verwendung der obigen, Tiermodelle wurden die pharmazeutische Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, Diphenidol und Scopolamin in jeweils drei Dosierungen (jede Dosierungsgruppe bestand aus 8 Hasen oder Katzen) jeweils intragastral Hasen und/oder Katzen verabreicht, um motion sickness-artigen Symptomen vorzubeugen; und es wurden jeweils die ED_{50}-Werte der präventiven Wirksamkeit für die drei Arzneimittel gemessen. Die Resultate sind in Tabelle 1 angegeben. Um die Nebenwirkungen der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, zu bewerten, wurden außerdem die obigen drei Arzneimittel in drei Mausmodellen getestet; nämlich einem Modell einer Potenzierung der Wirkung einer unterschwelligen hypnotischen Dosis von Natriumpentobarbital (spiegelt einen zentralen Hemmeffekt wieder), ein Modell für einen pupillenerweiternden Effekt (spiegelt die Nebenwirkung der Störung der visuellen Akkomodation wieder) und das Modell für eine Hemmung der Speichelbildung, die durch Oxotremorin induziert wurde (spiegelt die Nebenwirkung eines trockenen Mundes wieder). Die verwendeten Mäuse waren Mäuse der Spezies Kunming mit einem Gewicht von 18 bis 22 g. Für jedes Arzneimittel wurden fünf Dosierungsgruppen verwendet, und jede Gruppe bestand aus 10 Mäusen gleicher Anzahl beider Geschlechter. Es wurden die ED_{50}-Werte für diese drei Arzneimittel gemessen, dann wurde das Verhältnis der ED_{50} der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, zu der von Diphenidol und zu der von Scopolamin errechnet. Die Resultate sind in Tabelle 1 angegeben.

TABELLE 1

Vergleich der Wirksamkeit gegen motion sickness und der Nebenwirkungen zwischen der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, und ihren Kontrollarzneimitteln

	Äquivalentdosis (ED_{50} mg/kg)				
	Pharmazeutische Zusammensetzung*)	Scopolamin	Diphenidol		
	A	B	C	B/A	C/A
1. Wirksamkeit gegen motionsickness					
a. Prävention des reversiven Rundlauf-Syndroms bei Hasen	0,434	0,129	>50	0,30	>115
b. Prävention des motionsickness-Syndroms bei Katzen	0,211	0,059	20,18	0,30	91,3
2. Nebenwirkungen					
a. Potenzierung der Wirkung einer unterschwelligen hypnotischen Dosis von Natriumpentabarbital bei Mäusen	4,15	0,99	4,2	0,24	6,9
b. Hemmung der Speichelsekretion bei Mäusen	3,74	0,47	8,0	0,13	13,6
C. Mydriatische Wirkung bei Mäusen	0,911	0,066	13,8	0,072	10,5

*)Pharmazeutische Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält.

[0022] Aus Tabelle 1 kann klar erkannt werden, daß die Verhältnisse der ED_{50} bei den Nebenwirkungen von Scopolamin und Diphenidol zu jener der pharmazeutischen Zusammensetzung (B/A, C/A) kleiner waren als die Verhältnisse der ED_{50} bei der Wirksamkeit gegen motion sickness der beiden Kontrollarzneimittel zu jener der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, was anzeigt, daß das Nebenwirkungen der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, milder waren als die von Scopolamin und Diphenidol.

2. Wirksamkeit der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, bei der Prävention von Seekrankheit und Übelkeit beim Autofahren.

[0023] Unter Verwendung eines doppelblinden, parallelen, statistisch kontrollierten Verfahrens wurden 90 freiwillige Segler mit Seekrankheitsgeschichte und 165 freiwillige medizinische Arbeiter mit einer Krankheitsgeschichte der Übelkeit beim Autofahren jeweils in drei gleiche Gruppen (jede Gruppe bestand aus 30 Personen mit Seekrankheitsgeschichte oder 55 Personen mit einer Krankheitsgeschichte der Übelkeit beim Autofahren) eingeteilt. 30 Minuten vor dem Segeln oder Starten eines Autos wurden die pharmazeutische Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthielt, 2,0 ml/Person, Placebo und Diphenidol (25 mg/Person) jeweils oral den verschiedenen Gruppen gegeben. Das Schiff segelte auf dem Meer mit Wellengang 5 und Brandung 4; und der Bus holperte auf der rauhen Straße mit plötzlichen Kurven 2 bis 4 Stunden lang auf und ab. Die präventive Wirksamkeit wurde beobachtet, und die Resultate sind in Tabelle 2 angegeben.

TABELLE 2

Wirksamkeit der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, Placebo und Diphenidol bei der Prävention von Seekrankheit und Übelkeit beim Autofahren in einem doppelblinden, parallelen, kontrollierten Versuch

Wirksamkeit bei der Prävention	Gruppe	Pharmazeutische Zusammensetzung*)		Placebo		Diphenid	
		n	%	n	%	n	%
Gesamte wirksame Rate	Schiff	24	80,0**	0	0	23	76,7**
	Bus	48	87,3**$^{\Delta}$	9	16,4	35	63,6**
deutlich wirksame Rate	Schiff	20	66,7**	0	0	20	66,7**
	Bus	33	60,0**	3	5,5	27	49,1**
unwirksame Rate	Schiff	3	10,0**	27	90,0	3	10,0**
	Bus	6	9,1**	33	60,0	10	18,2**

*)Pharmazeutische Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält.
Gesamte wirksame Rate = deutlich wirksame Rate + wirksame Rate
**P < 0,1, verglichen mit Placebo; $^{\Delta}$P < 0,05, verglichen mit Diphenidol

[0024] Aus Tabelle 2 kann erkannt werden, daß ähnlich wie bei der positiven Kontrolle Diphenidol sich die gesamte wirksame Rate, die deutlich wirksame Rate und die unwirksame Rate der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, deutlich von denen der Placebogruppe (P < 0,01) unterschieden, daß aber die gesamte wirksame Rate der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, bei der Prävention von Übelkeit beim Autofahren 87,3% betrug, was höher war als 63,6% bei der Diphenidolgruppe, wobei nach statistischer Behandlung P < 0,05 war.

3. Wirksamkeit der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, bei der Prävention der Veränderungen im Elektronystagmogramm, die durch Drehen eines Stuhls induziert werden, und bei den Veränderungen im Elektrogastrogramm, die durch Stimulierung mittels Coriolis-Beschleunigung induziert werden.

[0025] Unter Anwendung des doppelblinden, parallel kontrollierten Experimentalverfahrens und durch Verwendung oraler Verabreichung derselben Dosis der drei Arzneimittel, wie es in "2" beschrieben ist, 1 Stunde vor Rotation unterzogen sich 90 Freiwillige, die in drei Arzneimittelgruppen eingeteilt waren, einem Stuhlrotationstest und einem Coriolis-Beschleunigungstest im Labor. Eine Rotation des Drehstuhls wurde von 0 auf 90°/s^2 bei einer Geschwindigkeit von 1°/s^2 beschleunigt, und das Elektronystagmogramm wurde während und nach der Rotation beobachtet. Beim Coriolis-Beschleunigungstest wurden die Elektrogastrogramme von Körper und Antrum des Magens 2 Minuten lang während einer 2-minütigen Stimulation aufgezeichnet. Die Resultate sind in Tabelle 3 dargestellt.

TABELLE 3

Wirksamkeit der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, bei der Prävention von Veränderungen im Elektronystagmogramm, die durch Drehen eines Stuhls induziert werden, und bei Veränderungen im Elektrogastrogramm, die durch Stimulation mit Coriolis-Beschleunigung induziert werden.

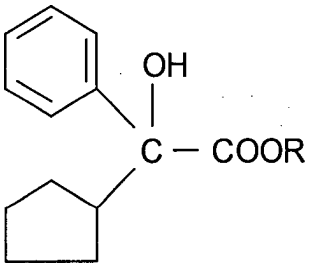
Arznemittel	Gruppe	Nystagmus während Rotation (Grad/s)	Nystagmus nach Rotation (Grad/s)	Amplitude des Elektrogastrogramms vom Magenkörper (μV)	Amplitude des Elektrogastrogramms vom Magenantrum (μV)
Pharmazeut. Zusammen-Setzung*)	Prämedikation	10,2 ± 3,3	18,5 ± 8,5	540 ± 304	539 ± 301
	Postmedikation	6,6 ± 2,6**	11,2 ± 6,2**	346 ± 178**	369 ± 184**
Placebo	Prämedikation	8,7 ± 4,1	12,2 ± 5,5	506 ± 212	518 ± 216
	Postmedikation	7,6 ± 3,9	15,8 ± 5,5	357 ± 246	457 ± 257
Diphenidol	Prämedikation	8,9 ± 3,6	15,8 ± 5,5	457 ± 246	457 ± 257
	Postmedikation	6,9 ± 3,4*	11,2 ± 6,2*	396 ± 277*	414 ± 265*

*P < 0,05, **P < 0,01, verglichen mit Prämedikation
*)Pharmazeutische Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält.

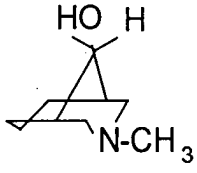
[0026] Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß sowohl die pharmazeutische Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, wie auch das positive Kontrollarzneimittel Diphenidol eine offensichtliche Wirksamkeit bei der Reduzierung der Veränderungen des Elektronystagmogramms und Amplitude des Elektrogastrogramms im Experiment über die Prävention des Rotationseffektes zeigten. Das statistische Ergebnis der Differenz zwischen Prämedikations- und Postmedikationswerten war P < 0,01 für die Gruppe, die die pharmazeutische Zusammensetzung, die Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration enthält, erhielt, P < 0,05 für die Diphenidolgruppe und P > 0,05, d. h. keine merkliche Differenz, für die Placebogruppe.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Phencynonat-Hydrochlorid mit α-Konfiguration [3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9α-yl-2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat], umfassend:
(i) Umsetzen von Methyl- oder Ethyl 2-phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetat der Formel (II) mit 3-Methyl azabicyclo(3,3,1)-nonan-9α-ol der Formel (III) in einem Molverhältnis von 1:1 bis 1:5 in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines alkalischen Katalysators bei 50 bis 110°C, anschließend Zusatz von Salzsäure, oder

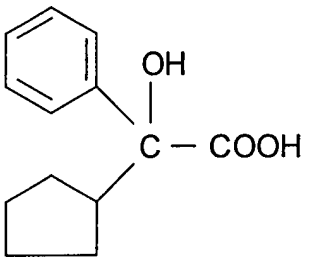


(II)



(III)

(ii) Umsetzen von 2-Phenyl-2-cyclopentyl-2-hydroxyessigsäure der Formel (IV) mit 3-Methyl-3-azabicyclo(3,3,1)-nonan-9α-ol der Formel (III) in einem Molverhältnis 1:1 bis 1:5 in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart des Katalysators Carbonyldiimidazol bei 20 bis 100°C, anschließend Zusatz von Salzsäure.



(IV)

2. Verfahren nach Anspruch 1, in dem der alkalische Katalysator in (i) unter Natriumhydrid, metallischem Natrium, Natriummethoxid oder Natriumethoxid ausgewählt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, in dem das organische Lösungsmittel unter n-Heptan, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid ausgewählt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen