



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 73979
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty
Patent julkaisti 10 10 1987

(51) Kv.Ik./Int.Cl.⁴ C 07 D 207/09

SUOMI-FINLAND

(FI)

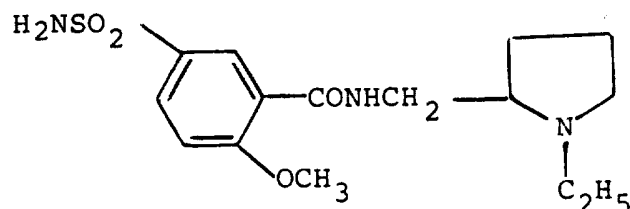
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	790922
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	19.03.79
(23) Alkuperä - Giltighetsdag	19.03.79
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	24.09.79
(44) Nähtävaksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	23.03.78
Ruotsi-Sverige(SE) 7803411-3	

- (71) Astra Läkemedel Aktiebolag, Strängnäsavägen 44, Södertälje, Ruotsi-Sverige(SE)
- (72) Gösta Lennart Florvall, Södertälje, Sven Ove Ögren, Södertälje, Ruotsi-Sverige(SE)
- (74) Berggren Oy Ab
- (54) 2,6-dialkoksibentsamidien valmistus ja välituotteet -
Framställning av och mellanprodukter till 2,6-dialkoksibentsamider

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää 2,6-dialkoksibentsamidien valmistamiseksi. Keksintö koskee myös välituotteita, jotka ovat käyttökelpoisia valmistettaessa näitä 2,6-dialkoksibentsamideja.

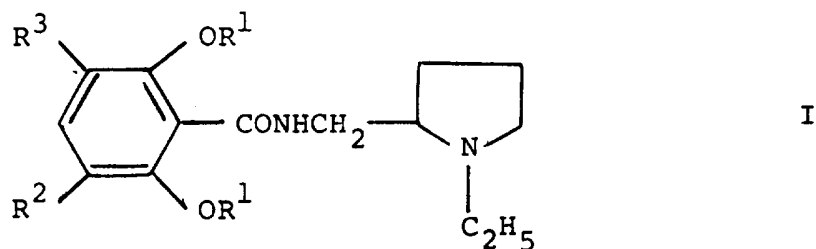
"Sulpiride" (US-patentti 3 342 826), jolla on kaava



on hiljakkoin markkinoitu antipsykoottinen aine. Sulpiride aikaansaa heikkoja ekstrapyramidaali-sivuvaikutuksia ihmisissä ja heikon katalepsian koe-eläimissä.

Vaikkakin "Sulpiride'llä on arvokkaita ominaisuuksia, olemme kehittäneet yhdisteitä, jotka ovat vielä parempia. Huomattava on keksinnön mukaisten yhdisteiden ylivoimaisuus "Sulpirideen" verrattuna oraalista annostelua käytettäessä.

Näillä uusilla antipsykoottisilla yhdisteillä on yleinen kaava



jossa kaavassa R^1 on alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia, R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety, kloori tai bromiatomi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti sopivien suolojen valmistus kuuluu myös keksinnön piiriin.

Alkyyliryhmiä, joissa on 1-3 hiiliatomia, ovat metyyli, etyyli, n-propyyli ja isopropyyli.

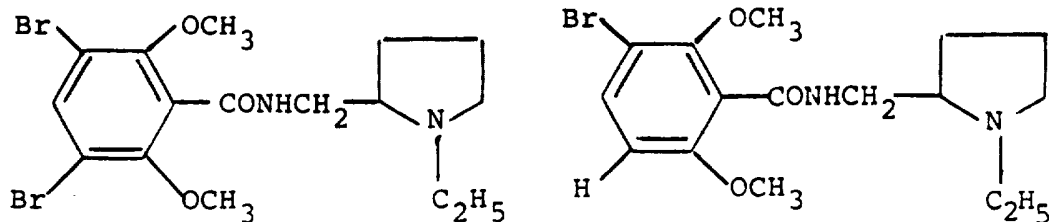
Näitä uusia keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää terapeut-
tisesti raseemisina (+)- ja (-)-muotojen seoksina, joita voidaan
valmistaa synteettisesti. Ne voidaan myös hajottaa vastaaviksi enan-
tiomeereiksi, joita voidaan käyttää terapiassa samalla tavoin. (+)-
ja (-)-muotoja voidaan myös saada saattamalla 2-(aminometyyli)-1-
etyylipyrrolidinin optisesti aktiivinen suola reagoimaan dialkoksi-
bentsamidiryhmän kanssa.

Esillä oleva keksintö koskee myös yhdisteitä, jotka rakenteellises-
ti poikkeavat kaavan I mukaisista yhdisteistä, mutta jotka annos-
telun jälkeen eläinorganismiin voivat muuttua kaavan I mukaisiksi
yhdisteiksi ja joilla tässä muodossa on haluttu vaikutus. Tämä to-
teamus muodostaa keksinnön erään toteuttamismuodon.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan annostella vapaiden emästen
tai myrkyttömien happojen kanssa muodostettujen suolojen muodossa.
Muutamia tyypillisiä tällaisten suolojen esimerkkejä ovat hydrobro-
midi, hydrokloridi, fosfaatti, sulfaatti, sitraatti ja tartraatti.

Edullisin toteuttamismuoto

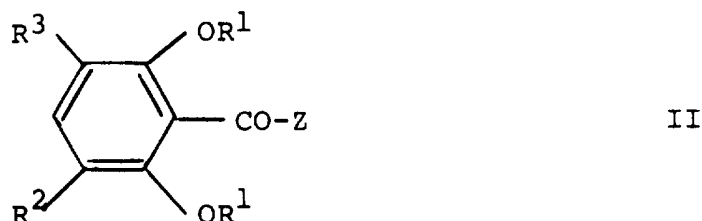
Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetaan edullisesti yhdisteitä, joilla on kaavat



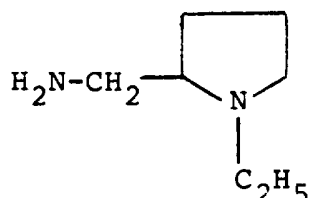
Erikoisesti ovat edellä mainittujen yhdisteiden (-)-muodot edullisia.

Valmistusmenetelmä

Keksinnön mukaisia yhdisteitä, joilla on kaava I, voidaan valmistaa saattamalla 2,6-dialkoksibentsoehappojohdannainen, jolla on kaava



jossa kaavassa R^1 on alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia, R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety-, kloori- tai bromiatomi, ja $-CO-Z$ on sellainen reaktiokykyinen ryhmä, joka kykenee reagoimaan aminoryhmän kanssa niin, että muodostuu amidiryhmä, saatetaan reagoimaan 2-(aminometyyli)-1-etyylipyrrolidiinin kanssa, jolla on kaava

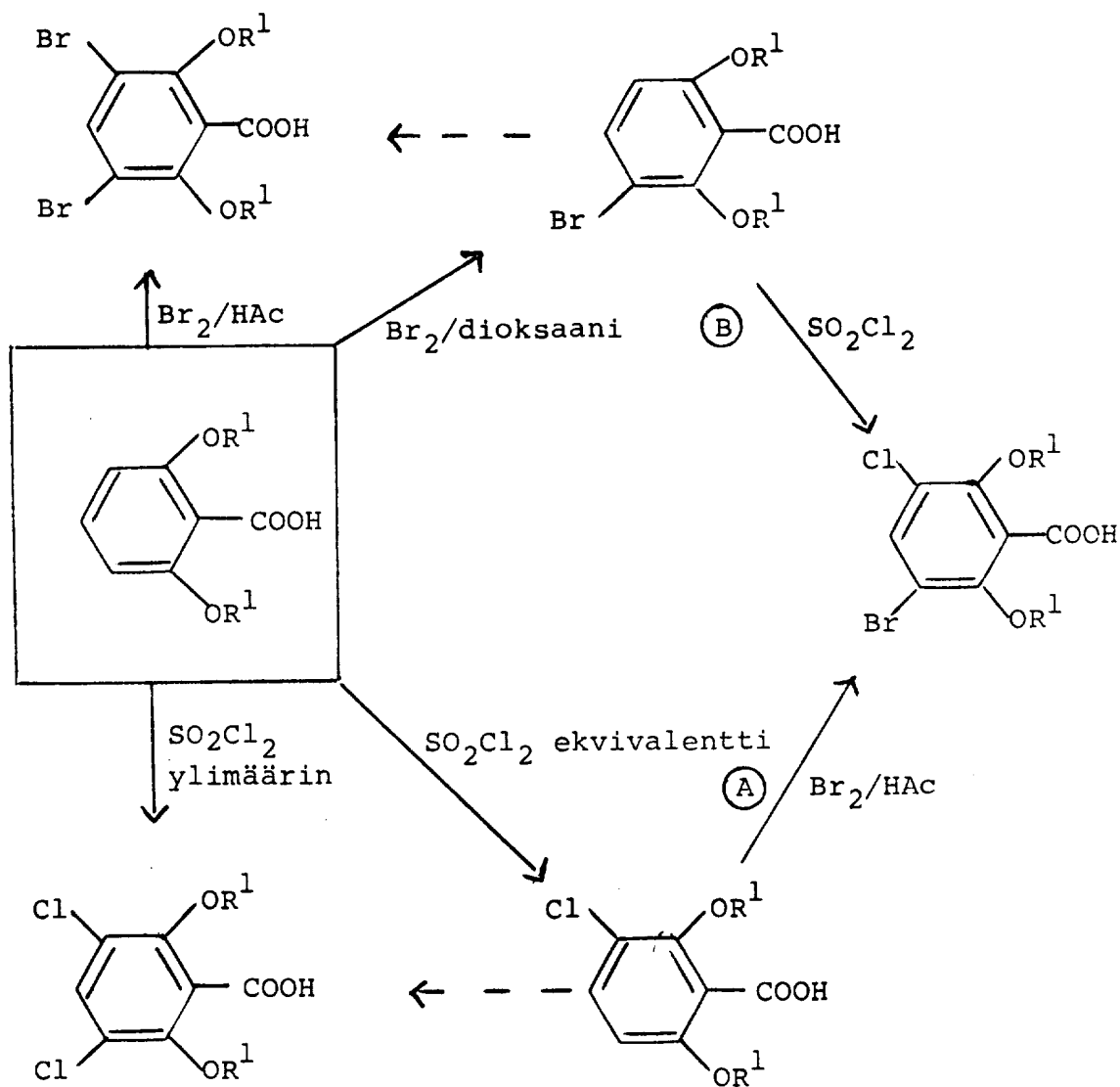


Reaktio toteutetaan sopivassa liuottimessa, kuten dietyylieetterissä, asetonissa tai metyylietyyliketonissa. Saatu aminohydrokloridisuola voidaan helposti ottaa talteen esimerkiksi suodattamalla. Vaihtoehtoisesti voidaan saatu suola liuottaa veteen ja muuttaa vapaaksi emäkseksi käyttäen tavanomaisia menetelmiä, kuten natriumhydroksidiliuoksen lisäämistä.

Asyloiva ryhmä $-CO-Z$ kaavassa II voi olla happokloridiryhmä tai ryhmä, joka toimii samalla tavoin, esim. happobromidi, happoatsidi, anhydridi, anhydridiseos, joka on muodostettu epäorgaanisen hapon tai orgaanisen hapon, kuten alkyylikarbonihapon tai karbonihapon kanssa. Vaihtoehtoisesti voidaan happojohdannainen (edullisesti happokloridi) saattaa reagoimaan amiinin kanssa emäksen, esim. trietyyliamiinin, läsnäollessa. Ryhmä $-CO-Z$ voi myös olla esteriryhmä, esim. alkyyliesteri, kuten metyyliesteri.

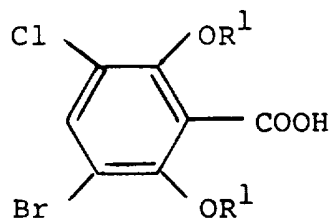
Välituotteet

Vapaa karboksyylihapo, joka vastaa kaavan II mukaista johdannaista, valmistetaan halogenoimalla 2,6-dialkoksibentsoehappo sopivalla halogenoimisaineella, esim. vapaalla halogeenilla tai sulfuryylikloridilla. Valmistusmenetelmät on esitetty seuraavassa.



Vapaa karboksyylihappo muutetaan sitten tavanomaisella tavalla vastaavaksi kaavan II mukaiseksi johdannaiseksi.

Yhdistettä



ei ole aikaisemmin kuvattu kirjallisuudessa.

Valmistusesimerkit

Lähtöaineiden valmistus

Esimerkki 1. 3-bromi-2,6-dimetoksibentsoehappo

Liuos, jossa on 15 ml bromia (0,3 moolia) 50 ml:ssa kloroformia, lisätään tipottain samalla sekoittaen ja jäähdyttäen jään avulla 54,9

g:an (0,3 moolia) 2,6-dimetoksibentsoehappoa 150 ml:ssa dioksaania. Liuoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa yli yön. Liuotin haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen vesipitoisesta etanolista. Saanto: 59,3 g; sp. 144-145°C.

Esimerkki 2. 3-kloori-2,6-dimetoksibentsoehappo

Liuos, jossa on 16,2 ml (0,2 moolia) sulfuryylikloridia 100 ml:ssa kloroformia, lisätään tipottain samalla sekoittaen sellaiseen liuokseen, jossa on 36,4 g (0,2 moolia) 2,6-dimetoksibentsoehappoa 300 ml:ssa kloroformia. Seosta kuumennetaan 1/2 tuntia lämpötilassa 50°C ja sen annetaan seistä yli yön huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen isopropyylieetteri-kevytpetrolista. Saanto 35,4 g; sp. 132-133°C.

Esimerkki 3. 3,5-dibromi-2,6-dimetoksibentsoehappo

Liuos, jossa on 12 ml (0,23 moolia) bromia 50 ml:ssa etikkahappoa, lisätään tipottain samalla sekoittaen seokseen, jossa on 18,2 g (0,1 moolia) 2,6-dimetoksibentsoehappoa ja 21 g (0,25 moolia) kuivaa natriumasetaattia 150 ml:ssa etikkahappoa. Seosta sekoitetaan yli yön huoneen lämpötilassa ja se kaadetaan sitten 1 litraan jäätettä. Sakka erotetaan suodattamalla, pestään vedellä ja kuivataan. Raaka yhdiste puhdistetaan kiteyttämällä uudelleen kevytpetrolista. Saanto 14,1 g; sp. 108-110°C.

Esimerkki 4. 3,5-dikloori-2,6-dimetoksibentsoehappo

Liuos, jossa on 20 ml (0,25 moolia) sulfuryylikloridia 50 ml:ssa kloroformia, lisätään tipottain liuokseen, jossa on 15,0 g (0,08 moolia) 2,6-dimetoksibentsoehappoa 100 ml:ssa kloroformia. Liuoksen annetaan seistä yli yön huoneen lämpötilassa ja sitä kuumennetaan sitten palautusjäähdyttämällä 1/2 tuntia. Liuotin haihdutetaan ja jäännös kiteytetään kahdesti uudelleen kevytpetrolista. Saanto: 17,0 g; sp. 98-100°C (ensimmäinen uudelleenkiteytys). Saanto: 12,0 g; sp. 102-103°C (toinen uudelleenkiteytys).

Esimerkki 5. 3-bromi-5-kloori-2,6-dimetoksibentsoehappo

A. Lähtöaine 3-kloori-2,6-dimetoksibentsoehappo

Liuos, jossa on 1,5 ml (0,03 moolia) bromia etikkahapossa, lisätään seokseen, jossa on 2,7 g (0,01 moolia) 3-kloori-2,6-dimetoksibentsoehappoa ja 3,0 g vedetöntä natriumasetaattia 50 ml:ssa etikkahappoa. Seoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa yli yön ja se kaa-

detaan sitten 300 ml:an jäävettä. Sakka erotetaan suodattamalla, pestään vedellä, kuivataan ja kiteytetään uudelleen isopropyylieetteri-kevytpetrolista. Saanto 0,5 g; sp. 99-100°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_9H_8BrClO_4$:

C 36,58, H 2,73, Br 27,04, Cl 12,00, O 21,65

Todettu: C 36,6, H 2,51, Cl 11,8.

B. Lähtöaine 3-bromi-2,6-dimetoksibentsoehappo

Liuos, jossa on 40 ml (0,5 moolia) sulfuryylikloridia 100 ml:ssa kloroformia, lisätään tipottain liuokseen, jossa on 26,1 g (0,1 moolia) 3-bromi-2,6-dimetoksibentsoehappoa 150 ml:ssa kloroformia. Seistään yli yön huoneen lämpötilassa kuumennetaan liuosta palautusjäähdyttään 45 min. Liuotin haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen isopropyylieetteri-kevytpetrolista. Saanto 23,5 g; sp. 98,5-100°C.

Lopputuotteiden valmistus

Esimerkki 6. N-etyyli-2-(2,6-dimetoksibentsamidometyyli)-pyrrolidiini-hydrokloridi

30 ml tionyylikloridia lisätään 18,2 g:an (0,1 moolia) 2,6-dimetoksibentsoehappoa. Seosta kuumennetaan höyryhauteella 30 min. Tähän liuokseen lisätään 50 ml tolueenia. Liuotin ja ylimääräinen tionyylikloridi haihdutetaan alipaineessa. Jäännös liuotetaan 50 ml:an kuivaa metyylietyyliketonia. Liuos lisätään tipottain samalla sekoittaen 12,8 g:an (0,1 moolia) 2-(aminometyyli)-1-etyylipyrrolidonia 50 ml:ssa metyylietyyliketonia. Lisäämisen jälkeen sekoitetaan seosta 30 min huoneen lämpötilassa. Saatu sakka erotetaan suodattamalla, pestään eetterillä ja kiteytetään uudelleen etanoli-isopropyylieetteristä. Saanto 26,7 g; sp. 182-184°C.

Esimerkki 7. N-etyyli-2-(3-bromi-2,6-dimetoksibentsamidometyyli)-pyrrolidiini-hydrokloridi

30 ml tionyylikloridia lisätään 17,6 g:an (0,067 moolia) 3-bromi-2,6-dimetoksibentsoehappoa. Seosta kuumennetaan höyryhauteella 30 min. Liuokseen lisätään 50 ml tolueenia. Liuotin ja ylimääräinen tionyylikloridi haihdutetaan alipaineessa. Jäännös liuotetaan 50 ml:an kuivaa metyylietyyliketonia. Liuos lisätään tipottain samalla sekoittaen 9,23 g:an (0,072 moolia) 2-(aminometyyli)-1-etyylipyrrolidiiniä 50 ml:ssa metyylietyyliketonia. 30 minuutin pituisen sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa lisätään 150 ml etyyli-

eetteriä. Saatu sakka erotetaan suodattamalla, pestään eetterillä ja kiteytetään kahdesti uudelleen etanoli-isopropyylieetteristä. Saanto 21,0 g, sp. 182-184°C (ensimmäinen uudelleenkiteytys), sp. 184-185°C (toinen uudelleenkiteytys).

Esimerkki 8. N-etyyli-2-(3-kloori-2,6-dimetoksibentsamidometyyli)-pyrrolidiini-hydrokloridi

30 ml tionyylikloridia lisätään 17,0 g:an (0,078 moolia) 3-kloori-2,6-dimetoksibentsoehappoa. Seosta kuumennetaan höyryhauteella 30 min. Liuokseen lisätään 50 ml tolueenia. Liuotin ja ylimääräinen tionyylikloridi haihdutetaan alipaineessa. Jäännös liuotetaan 50 ml:an kuivaa metyylietyyliketonia. Liuos lisätään tipottain samalla sekoittaen 10,0 g:aan (0,078 moolia) 2-(aminometyyli)-1-etyylipyrrolidonia 50 ml:ssa metyylietyyliketonia. Kun on sekoitettu 30 min huoneen lämpötilassa lisätään 150 ml eetteriä. Saatu sakka erotetaan suodattamalla, pestään eetterillä ja kiteytetään kahdesti uudelleen etanoli-isopropyylieetteristä. Saanto 21,3 g, sp. 175-177°C (ensimmäinen uudelleenkiteytys), sp. 179-180°C (toinen uudelleenkiteytys).

Esimerkki 9. N-etyyli-2-(3,5-dibromi-2,6-dimetoksibentsamidometyyli)-pyrrolidiini-hydrokloridi

Käyttäen samaa menetelmää kuin valmistettaessa esimerkin 8 mukaista yhdistettä valmistetaan otsikossa mainittu yhdiste 20,4 g:sta (0,06 moolia) 3,5-dibromi-2,6-dimetoksibentsoehappoa, 50 ml:sta tionyylikloridia ja 7,7 g:sta (0,06 moolia) 2-(aminometyyli)-1-etyylipyrrolidiinia. Saatu tuote kiteytetään uudelleen etanoli-etyylieetteristä. Saanto 20,2 g, sp. 164-165°C. Vapaa emäs saostetaan kloorivetyhapposuolan vesiliuoksesta lisäämällä natriumhydroksidia, sp. 133-134°C.

Esimerkki 10. N-etyyli-2-(3,5-dikloori-2,6-dimetoksibentsamidometyyli)-pyrrolidiini

20 ml tionyylikloridia lisätään 11,9 g:an (0,047 moolia) 3,5-dikloori-2,6-dimetoksibentsoehappoa. Seosta kuumennetaan höyryhauteella 30 min. Tähän liuokseen lisätään 50 ml tolueenia. Liuotin ja ylimääräinen tionyylikloridi haihdutetaan alipaineessa. Jäännös liuotetaan 50 ml:an kuivaa etyylieetteriä. Saatuun liuokseen lisätään tipottain samalla sekoittaen 6,0 g (0,047 moolia) 2-(aminometyyli)-1-etyylipyrrolidiinia 50 ml:ssa etyyliesteriä. 30 minuutin pituisen seisomisen jälkeen huoneen lämpötilassa lisätään samalla sekoittaen

300 ml vettä. Vesikerros erotetaan ja tehdään alkaliseksi natriumhydroksidiliuoksella, joka lisätään tipottain samalla sekoittaen ja jään avulla jäähdyttäen. Sakka otetaan talteen ja pestään vedellä. Saanto 9,0 g, sp. 120-121°C.

Esimerkki 11. N-etyyli-2-(3-bromi-5-kloori-2,6-dimetoksibentsamidometyyli)-pyrrolidiini

20 ml tionyylikloridia lisätään 11,82 g:an (0,04 moolia) 3-bromi-5-kloori-2,6-dimetoksibentsoehappoa. Seosta kuumennetaan höyryhauteella 1 tunti. Liuokseen lisätään 50 ml tolueenia. Liuotin ja ylimääräinen tinyylikloridi haihdutetaan alipaineessa. Jäännös liuotetaan 50 ml:an kuivaa metyylietyyliketonia. Liuos lisätään tipottain samalla sekoittaen 5,13 g:an (0,04 moolia) 2-(aminometyyli)-1-etyylypyrrolidiinia 50 ml:ssa metyylietyyliketonia. 30 minuutin pituisen sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa lisätään 300 ml eetteriä. Saatu puolikiinteä tuote erotetaan ja liuotetaan 300 ml:an vettä. Sitten lisätään natriumhydroksidiliuosta samalla sekoittaen ja jään avulla jäähdyttäen. Sakka otetaan talteen ja pestään vedellä. Saanto 12,0 g, sp. 124-125°C.

Esimerkki 12. N-etyyli-2-(3,5-dibromi-2,6-dimetoksibentsamidometyyli)-pyrrolidiini

20 ml tionyylikloridia lisätään 12,2 g:an (0,036 moolia) 3,5-dibromi-2,6-dimetoksibentsoehappoa. Seosta kuumennetaan höyryhauteella 30 min. Liuokseen lisätään tolueenia ja liuotin ja ylimääräinen tionyylikloridi haihdutetaan alipaineessa. Jäännökseen lisätään tipottain samalla sekoittaen kloroformiuutetta, joka on valmistettu seuraavalla tavalla: 75 ml 30 %:sta natriumhydroksidia lisätään 10,0 g:an (0,036 moolia) (+)-2-(aminometyyli)-1-etyylypyrrolidiinid-tartraattia. Seos uutetaan 100 ml:lla kloroformia ja uute kuivataan magnesiumsulfaatilla.

Kloroformiuutteen lisäämisen jälkeen kuumennetaan saatua liuosta höyryhauteella 10 min. Liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 150 ml:an vettä, hapotetaan kloorivetyhapolla ja uutetaan eetterillä. Vesikerros tehdään alkaliseksi natriumhydroksidiliuoksella ja saatu sakka otetaan talteen ja pestään vedellä. Saanto 7,0 g, sp. 161-162°C, $[\alpha]_D^{20} = + 53,4^\circ$ (1% asetonissa).

Esimerkki 13. N-etyyli-2-(3,5-dibromi-2,6-dimetoksibentsamidometyyli)-pyrrolidiini-hydrokloridi

Käyttäen samaa menetelmää jolla valmistettiin esimerkin 12 mukainen yhdiste, valmistetaan otsikossa mainittu yhdiste 19,8 g:sta (0,056 moolia) 3,5-dibromi-2,6-dimetoksibentsoehappoa, 30 ml:sta tionyylikloridia ja 15,58 g:sta (0,056 moolia) (-)-2-(aminometyyli)-1-etyylypyrrolidiini-1-tartraattia. Saanto 14,3 g, sp. 161-162°, $[\alpha]_D^{20} = 56,4^\circ$ (0,4 % asetonissa). Vapaa amiini muutetaan hydrokloridiksi käsittelemällä 13,0 g emästä 50 ml:ssa asetonia eetterissä olevalla kloorivedyllä. Saanto 13,5 g, sp. 159-160°C.

Esimerkki 14. N-etyyli-2-(3-bromi-2,6-dimetoksibentsamidometyyli)-pyrrolidiini-hydrokloridi

23,8 g (0,09 moolia) 3-bromi-2,6-dimetoksibentsoehappoa kuumennetaan 35 ml:n kanssa tionyylikloridia höyrykylvyllä 30 min. Tolueenin lisäämisen jälkeen haihdutetaan ylimääräinen tionyylikloridi alipaineessa. Jäännökseen lisätään tipottain, samalla sekoittaen seos, jossa on 12,6 g (0,09 moolia) trietyyliamiinia ja kloroformiuutetta, joka on valmistettu seuraavasti: 100 ml 30 %:ta natriumhydroksidiliuosta lisätään 25,0 g:an (0,09 moolia) (-)-2-(aminometyyli)-1-etyylypyrrolidiini-1-tartraattia. Seos uutetaan 150 ml:lla kloroformia ja uute kuivataan magnesiumsulfaatilla. Kloroformiuutteen lisäämisen jälkeen kuumennetaan saatua liuosta höyrykylvyllä 10 min. Liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan veteen, hapotetaan kloorivetyhapolla ja uutetaan eetterillä. Vesikerros tehdään alkaliseksi natriumhydroksidilla ja uutetaan kloroformilla. Uute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Jäännösöljy liuotetaan eetteriin ja hapotetaan kloorivedyllä. Saatu sakka otetaan talteen suodattamalla. Saanto 20,3 g, sp. 166-168°, $[\alpha]_D^{20} = -11,1^\circ$ (0,5 % vedessä).

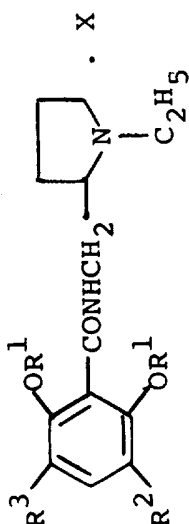
Esimerkki 15. N-etyyli-2-(3-bromi-2,6-dimetoksibentsamidometyyli)-pyrrolidiini-hydrokloridi

Käytettäessä samaa menetelmää kuin valmistettaessa esimerkin 14 mukaista yhdistettä, lukuunottamatta trietyyliamiinin lisäämistä, valmistettiin otsikossa mainittu yhdiste 8,4 g:sta (0,032 moolia) 3-bromi-2,6-dimetoksibentsoehappoa, 20 ml:sta tionyylikloridia ja 9,0 g:sta (0,032 moolia) (+)-2-(aminometyyli)-1-etyylypyrrolidiini-1-tartraattia. Saanto 7,5 g, sp. 166-168°C, $[\alpha]_D^{20} + 10,7^\circ$ (0,5 % vedessä).

Taulukkoon I on kerätty niiden yhdisteiden fysikaaliset arvot, jotka on valmistettu esimerkkien 6-15 mukaisesti.

TAULUKKO 1

N-etyyli-2-(2,6-dialkoksibentsamidometyyli)-pyrrolidiinit



Yhdiste valmistettu esimerkissä	R ¹	R ²	R ³	X	S.p. °C	C	H	ANALYYSI:			Laskettu % Todettu	Cl	Cl ⁻	Cl + Cl ⁻	Br
								N	O						
6 ras.	CH ₃	H	H	HCl	182-184	58,44 58,7	7,66 7,82	8,52 8,54			10,78 10,8				
7 ras.	CH ₃	Br	H	HCl	184-185	47,13 46,8	5,93 5,97	6,87 6,75	11,77 11,6						
8 ras.	CH ₃	Cl	H	HCl	179-180	52,90 52,9	6,66 6,9	7,71 7,64	13,21 13,2			9,76 10,0	19,52 19,6		
9 ras.	CH ₃	Br	Br	HCl	164-165	39,49 39,5	4,76 4,73	5,76 5,47	9,86 9,88			7,29 7,64		32,84 32,7	
10 ras.	CH ₃	Cl	Cl	-	120-121	53,19 53,4	6,14 6,39	7,76 7,55	13,29 13,1		19,63 19,6				
11 ras.	CH ₃	Br	Cl	-	124-125	47,36 47,3	5,47 5,69	6,91 6,79	11,83 11,6		8,74 8,52				
12 (+)	CH ₃	Br	Br	-	161-162	42,69 42,7	4,93 4,83	6,22 6,06	10,66 10,8					35,50 35,3	
13 (-)	CH ₃	Br	Br	HCl	159-160	39,49 39,39	4,76 4,73	5,76 5,88				7,29 7,15			
14 (-)	CH ₃	Br	H	HCl	166-168	47,13 47,07	5,93 5,91	6,87 6,87				8,70 8,85			
15 (+)	CH ₃	Br	H	HCl	166-168	47,13 47,0	5,93 6,00	6,87 6,71				8,70 8,77			

Farmakologia

73979

Johdanto

Useat tutkimukset viittaavat siihen suuntaan, että neutroleptisten aineiden antipsykoottinen vaikutus johtuu jollain tavoin katekoli-amiinin siirtymisen pienentymisestä aivoissa, minkä nämä lääkeaineet aiheuttavat, ja tarkemmin sanoen keskeisen dopamiini (DA) reseptorin salpautumisesta, kuten alunperin on esittänyt Carlsson (Acta Pharmacol. 20, 140-144, 1963; J. Neur. Transmission, 34, 125-132, 1973).

Useimmat antipsykoottisen vaikutuksen omaavat yhdisteet näyttävät vaikuttavan useisiin DA-järjestelmiin aivoissa. On oletettu, että antipsykoottinen vaikutus voi liittyä DA-reseptorien salpautumiseen aivokuoren alaisissa osissa ja aivokuoren reunaosissa (J. Pharm. Pharmacol. 25, 346, 1973; Lancet, marraskuu 6, 1027, 1976) tai DA-reseptorien salpautumiseen nigro-neostriataalisessa DA-järjestelmässä (Intern. J. Neurol. 6, 27-45, 1967).

On olemassa useita menetelmiä, joilla voidaan tutkia DA-reseptorin salpautumista aivoissa. Eräs menetelmä perustuu antipsykoottisten aineiden kykyyn salvata ne käyttäytymisvaikutukset, jotka DA-vai-
kuttaja, apomorfiini aikaansaa. Apomorfiini aikaansaa rotissa ja muissa eläimissä luonteenomaisen oireiston, joka käsittää toistuvia liikkeitä (stereotypia) ja yliaktiivisuutta, mikä näyttää johtuvan jälkisynaptisten DA-reseptorien aktivoitumisesta aivoissa (J. Pharm. Pharmacol. 19, 627, 1967; J. Neurol. Transm. 40, 97-113, 1977). Tällaiset käyttäytymistavat (pureskelu, nuoleminen, pureminen) näyttävät osoittavan pääasiallisesti vaikutusta DA-reseptoreihin neostriataalisessa järjestelmässä (J. Psychiat. Res., 11, 1, 1974), kun taas lisääntynyt liikkuvuus (yliaktiivisuus) näyttää johtuvan pääasiallisesti DA-reseptoreiden aktivoitumisesta mesolimbisissä rakenteissa (nucleus olfactorium, nucleus accumbens), (J. Pharm. Pharmacol. 25, 1003, 1973).

Joukko tutkimuksia on osoittanut, että neuroleptiset aineet salpaavat apomorfiinin aiheuttaman stereotypian ja että tämä salpautuminen on suhteessa muilla menetelmillä mitatun DA-siirtymisen estymisen kanssa. Täten antiapomorfiini-vaikutus vastaa muutoksia DA-siirtymisessä (Eur. J. Pharmacol., 11, 303, 1970), DA-reseptorin sitoutumistutkimuksia (Life Science, 17, 993-1002, 1976), ja mikä kaikkein

tärkeintä, antipsykoottista tehokkuutta (Nature 263, 388-341, 1976).

Menetelmät

Kokeissa käytettiin urospuolisia Sprague-Dawley-rottia, joiden paino oli 225-275 g. Rottia tarkkailtiin läpinäkyvissä häkeissä (40(L) x 25(w) x 30 (h) cm) ja käyttäytymistä tarkkailtiin 5, 20, 40 ja 60 minuuttia apomorfiinin antamisen jälkeen. Yhdisteitä injektoitiin 60 min ennen apomorfiinihydrokloridia (1 mg/kg), joka injektoitiin subkutaanisesti niskaan. Tämän annoksen ja annostusmuodon totettiin aikaansaavan vakioreaktion ja erittäin alhaisen vaihtelun reaktion voimakkuudessa. Lisäksi apomorfiini, joka annettiin s.c., aikaansai myös erittäin vakiona pysyvän hyperaktiivisuuden.

Heti injektion antamisen jälkeen pantiin eläimet häkkeihin yksi kuhunkin häkkiin. Käyttäytymisen arvostelu suoritettiin kahdella eri menetelmällä. Ensimmäinen arvostelumenetelmä oli sen järjestelmän muunnettu versio, jonka ovat esittäneet Costall ja Naylor (1973). Käyttäytymisvoimakkuus arvosteltiin mittakaavaa 0-3 käyttäen seuraavasti:

Mittakaava

Käyttäytymisen kuvaus

0	Ei käyttäytymismuutosta verrattuna vertailusuolaan tai rauhoittavaan aineeseen
1	Epäjatkuva nuuskiminen
2	Jatkuva nuuskiminen
3	Jatkuva nuuskiminen. Pureskelu, pureminen ja nuoleminen.

Toisessa järjestelmässä merkittiin muistiin niiden eläinten lukumäärä, joissa esiintyi apomorfiinin aikaansaamaa yliaktiivisuutta. Kussakin ryhmässä oli 6-8 eläintä. Sylkitarkastukset suoritettiin aina samanaikaisesti. ED₅₀-arvo ensimmäisessä arvostelujärjestelmässä (mittakaava 0-3) on se annos, joka pienentää 50 % stereotypia-voimakkuutta tarkkailujakson 60 minuuttia kuluessa. ED₅₀ toisessa arvostelujärjestelmässä on sellainen annos, joka pienentää 50 % yliaktiivisten eläinten lukumäärää 60 minuutin tarkkailujakson aikana. ED₅₀-arvot laskettiin logaritmisesta annosherkkyyskäyrästä menetelmällä käyttäen viimeisen annoksen neliötä 4-6 annostasosta ja 6-8 eläintä kutakin annosta käytettäessä.

Tulokset

Tulokset on esitetty taulukossa 2. Keksinnön mukaisia yhdisteitä

vertailtiin antipsykoottisen aineen "sulpiride" kanssa (Life Science, 17, 1551-1556, 1975). Taulukossa olevat tulokset osoittavat, että keksinnön mukaiset yhdisteet ovat voimakkaita DA-reseptorien estoaineita aivoissa. Johtuen niiden kyvystä vastustaa sekä apomorfiini-stereotypiaa että yliaktiivisuutta ne oletettavasti salpaavat DA-reseptorit sekä striataalisilla että limbisilla alueilla (katso johdantoa). Lisäksi ne ovat huomattavasti aktiivisempia kuin antipsykoottinen lääkeaine sulpiride. Koska esiintyy erittäin huomattava korrelaatio apomorfiinin estymisen ja kliinisen antipsykoottisen tehokkuuden välillä (Nature, 263, 388-341, 1976) on erittäin todennäköistä, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erittäin voimakas antipsykoottinen vaikutus ihmisissä.

Taulukko 2

Kyky salvata apomorfiinin aiheuttama stereotypia ja yliaktiivisuus

Yhdiste saatu esimerkistä n:o	Stereotypia ED ₅₀ /umooli/kg i.p.	Hyperaktiivisuus ED ₅₀ /umooli/kg i.p.
6	122	70
7	23	11
8	47	30
9	5,3	1,8
10	5,8	3,0
11	6,2	3,9
12	> 178	~ 11
13	3,3	0,33
14	5,6	0,83
15	> 196	~ 123
"Sulpiride"	293	50

Keksinnön mukaisia yhdisteitä verrattiin myös "sulpiride'n" kanssa samaa koejärjestelmää käyttäen oraalisen annostelun jälkeen. Tulokset on esitetty seuraavassa.

Taulukko 3

Yhdiste saatu esimerkistä n:o	Stereotypia ED ₅₀ /umooli/kg p.o.	Hyperaktiivisuus ED ₅₀ /umooli/kg p.o.
7	47 (19 mg/kg)	17 (7 mg/kg)
9	8,2 (4,0 mg/kg)	5,5 (2,7 mg/kg)
"Sulpiride"	> 586 (> 200 mg/kg)	> 586 (> 200 mg/kg)

Kuten voidaan nähdä, niin "sulpiride" on menettänyt kaiken aktiivisuutensa. Toisin on keksinnön mukaisten kokeiltujen yhdisteiden laita, jotka ovat tehokkaita vielä oraalisen annostelun jälkeen.

Sivuvaikutuksien vertailu

Vertailuaineeksi on valittu FR-patenttijulkaisun FR 5916M yhdisteet 1-etyyli-2-(2-metoksi-5-sulfamidi-bentsamidometyyli)-pyrrolidiini (sulpiride) ja 1-etyyli-2-(3,5-dikloori-2-metoksi-2-metoksibentsamidometyyli)-pyrrolidiini. Näistä ensin mainittu yhdiste on kaupallinen (ks. s. 1165, Mercks Index, 9. painos) ja siten mainitun patentin edullinen suoritustuoto.

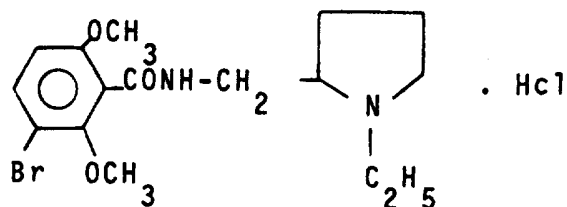
Eo. hakemuksessa esitettyjen ja sulpiriden tapaisten mielisairauslääkkeiden vaikutus perustuu niiden katekoliamiini-transmissiota vähentävään vaikutukseen aivoissa, ts. keskeisen dopamiinin (DA:n) reseptoreiden salpauksesta johtuen. Selityksen taulukoiden 2 ja 3 tulokset osoittavat, että hakemuksen kohteena olevat yhdisteet ovat tehokkaampia DA-reseptorien inhibiittoreita aivoissa kuin sulpiride. Tämä näkyy siitä, että kun annosteltiin molempia eo. keksinnön mukaisia yhdisteitä ja sulpiridea, niin ensiksi mainitut yleensä aiheuttivat sen, että sekä stereotypia että hyperaktiivisuus väheni huomattavasti. Sulpiriden ja eo. keksinnön mukaisten yhdisteiden sivuvaikutukset testattiin myöskin. Kuten selityksen alussa todettiin, sulpiride aiheuttaa koe-eläimissä heikkoa katalepsiaa. On tunnettua, että mielisairauslääkkeet aiheuttavat ihmisessä voimakkaita keskeisesti indusoituja sivuvaikutuksia, ns. pyramidiradan ulkopuolisia sivuvaikutuksia, jotka muistuttavat Parkinsonin taudin aiheuttamia vaikutuksia. Vastaava motorinen häiriö on myös todettavissa rotilla neuroleptisen käsittelyn jälkeen. Eo. keksinnön mukaiset yhdisteet verrattiin sulpiriden kanssa koskien niiden kykyä aiheuttaa pyramidiradan ulkopuolella olevia kataleptisia sivuvaikutuksia rotilla.

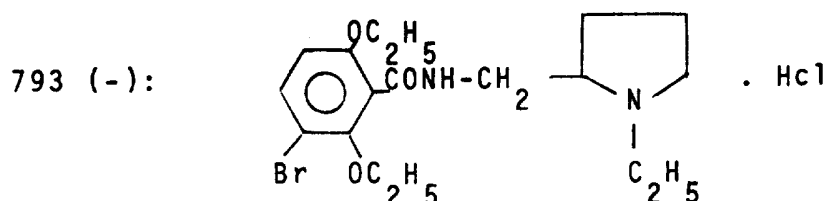
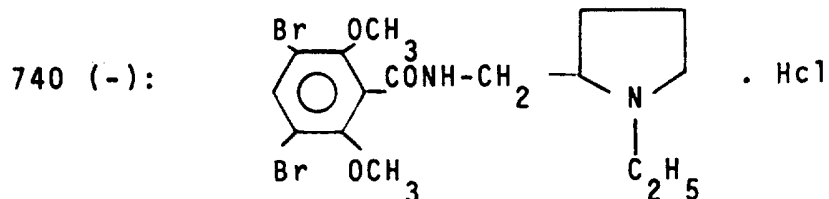
Katalepsia on liikkumattomuustila, joka voidaan mitata rotalla sijoittamalla se luonnottomaan asentoon. Kataleptinen eläin jää tähän asentoon hyvin pitkäksi ajaksi. Alla oleva taulukko osoittaa, että eo. keksinnön mukaiset yhdisteet aiheuttavat suhteellisesti vähemmän katalepsiaa kuin sulpiride. Hakemuksen kohteena olevat yhdisteet salpaavat keskeisen dopamiinin (DA:n) reseptoreita paljon alemmilla annoksilla kuin sulpiride ja niillä on myös paljon suurempi suhde apomorfiinialpauksen (keskeisen DA:n salpauksen mitta) ja katalepsiaa aikaansaavan vaikutuksen välillä kuin sulpiride. Koska apomorfiinialpaus on selvässä yhteydessä mielisairauslääkkeen tehoon, on odotettavissa, että eo. keksinnön mukaiset yhdisteet palj - tehokkaammin lieventävät mielisairautta kuin sulpiride ja aiheuttavat samalla paljon vähemmän pyramidiradan ulkopuolisia sivuvaikutuksia.

Taulukko 4

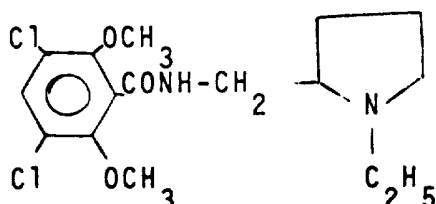
Lääke	ED ₅₀ / umol/kg i.p.		Suhde	<u>Katalepsia</u> Hyperaktiivisuus
	Apomorfiinin hyperaktiivisuuden salpaus	Katalepsian induktio		
Sulpiride	50	146	2,9	
FLA 731 (-)	0,83	20	24	
FLA 740 (-)	0,33	4,6	14	
FLA 793 (-)	0,27	10	37	

731 (-):

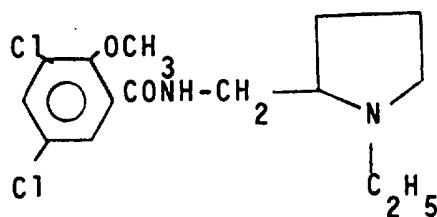




Lisäksi verrattiin eo. keksinnön mukainen yhdiste:



FR-patenttijulkaisun 5916M mukaiseen yhdisteeseen:



niiden kataleptisen vaikutuksen suhteen. Eo. keksinnön mukaiset yhdisteet ovat rakenteellisesta samankaltaisuudestaan huolimatta selvästi ylivoimaiset tekniikan tason mukaiseen yhdisteeseen verrattuna, mikä ilmenee seuraavasta taulukosta

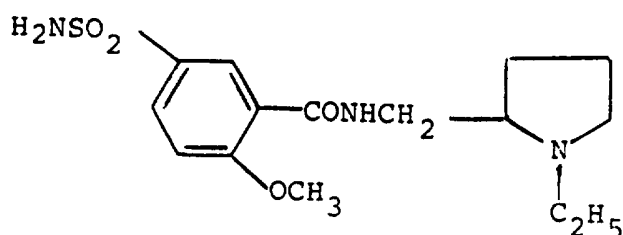
Katalepsian aikaansaaminen,	
Lääke	ED ₅₀ / umol/kg i.p.

FR 5916M, esim. 1	1
Eo. hakemus, esim. 10	17

Kuten nähdään eo. keksinnön mukainen lääke aiheuttaa 17 kertaa vähemmän katalepsiaa kuin tekniikan tason mukainen lääke.

Denna uppfinning hänför sig till ett förfarande för framställning av nya 2,6-dialkoxibensamider. Uppfinningen hänför sig också till mellanprodukter, som är användbara vid framställning av dessa.

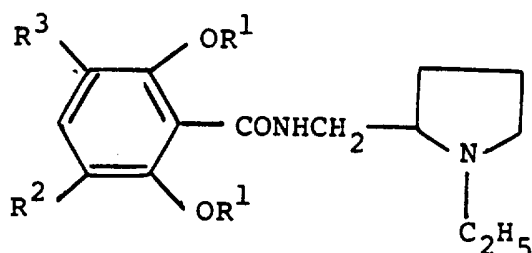
Sulpirid (US patentskriften 33 42 826), med formeln



är ett nyligen marknadsfört antipsykotiskt medel. Sulpirid förorsakar svaga extrapyramidala bieffekter hos homo och svag katalepsi hos experimentdjur.

Fastän sulpirid har värdefulla egenskaper har vi funnit föreningar som är än bättre. Anmärkningsvärd är föreningarnas enligt uppfinningen överlägsenhet över sulpirid efter oral tillförsel.

Dessa nya antipsykotiska föreningar kännetecknas av den allmänna formeln



I

där R^1 representerar en alkylgrupp med 1-3 kolatomer, R^2 och R^3 är lika eller olika och representerar vardera en väteatom, en kloratom eller en bromatom.

Farmaceutiskt acceptabla salter av föreningarna med formeln I omfattas också av denna uppfinning.

Alkylgrupper med 1-3 kolatomer är metyl, etyl, n-propyl och isopropyl.

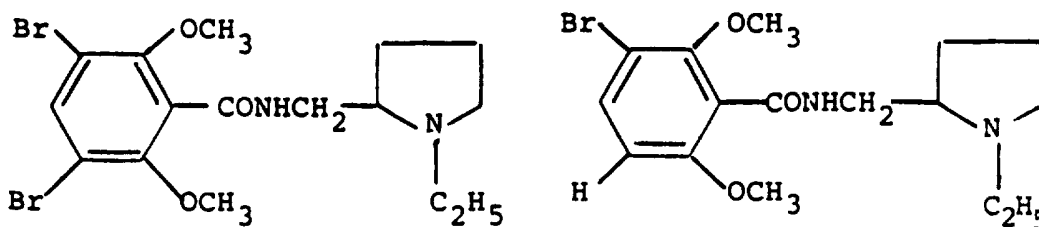
De nya föreningarna enligt denna uppfinning kan användas terapeutiskt som racemiska blandningar av (+)- och (-)-former, vilka erhålles vid syntes. De kan också uppdelas i motsvarande enantiomerer, som, även de, kan användas i terapin. (+)-och (-)-formerna kan också erhållas genom reaktion av ett optiskt aktivt salt av 2-(aminometyl)-etylpyrrolidin med dialkoxibensoamidgruppen.

Denna uppfinning tar också hänsyn till att föreningar som strukturellt avviker från formeln I efter administrering till en levande organism kan i denna överföras till en förening med formeln I och i denna strukturella form utöva sina effekter. Denna synpunkt utgör ytterligare en aspekt på denna uppfinning.

Föreningarna enligt denna uppfinning kan administreras i form av fria baser eller som salter med icke toxiska syror. Några typiska exempel på sådana salter är hydrobromid, hydroklorid, fosfat, sulfat, citrat och tartrat.

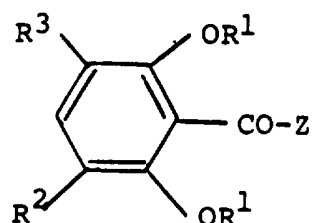
Föredragen utföringsform

De föredragna föreningarna, som framställs enligt uppfinningen, har formlerna



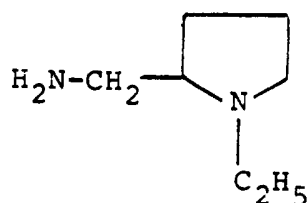
Särskilt föredrages (-)-formerna av de ovanstående föreningarna.

Föreningarna med formeln I enligt denna uppfinning kan framställas genom reaktion av ett derivat av 2,6-dialkoxibensoesyra med formeln



II

där R^1 representerar en alkylgrupp med 1-3 kolatomer, R^2 och R^3 är lika eller olika och representerar vardera en väteatom, en kloratom eller en bromatom och $-CO-Z$ representerar en reaktiv grupp som kan reagera med en aminogrupp till bildning av en amidgrupp, med 2-(aminometyl)-1-etylpyrrolidin med formeln



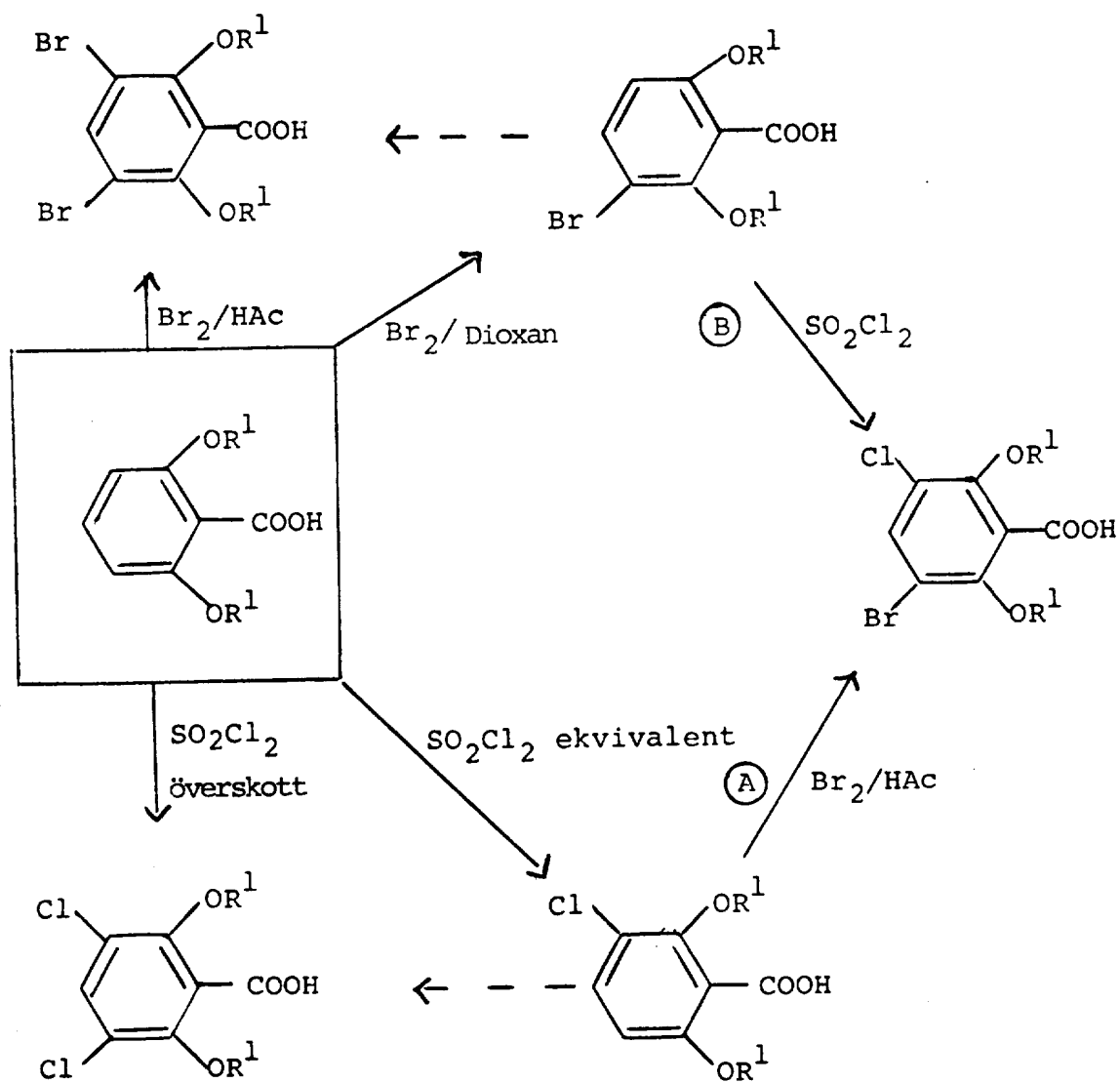
Reaktionen utföres i ett lämpligt lösningsmedel, såsom dietyl-eter, aceton eller metyletylketon. Det erhållna aminhydrokloridsaltet återvinnes lätt medelst exempelvis filtrering. Alternativt kan det erhållna saltet lösas i vatten och överfö-
ras till sin fria bas med användning av konventionella tekni-
ker, såsom genom tillsats av natriumhydroxid-lösning.

Den acylerande gruppen $-CO-Z$ i formeln II kan vara en syra-
kloridgrupp, eller en grupp som fungerar på samma sätt, t ex
en syrabromid, en syraazid, en anhydrid, en blandanhydrid
bildad med en oorganisk syra eller en organisk syra, såsom en
alkylkolsyra, en kolsyra. Alternativt reageras syraderivatet
(företrädesvis en syraklorid) med aminen i närvaro av en bas,
t ex trietylamin. Gruppen $-CO-Z$ kan också vara en estergrupp,
t ex en alkylester såsom metylester.

Mellanprodukter

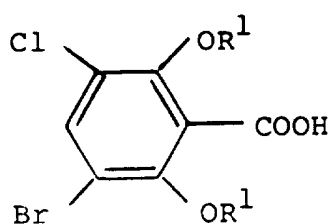
Den fria karboxylsyran som svarar mot derivatet med formeln
II framställes genom halogenering av en 2,6-dialkoxibensoesy-

ra med ett lämpligt halogeneringsmedel, t ex fritt halogen eller sulfurylklorid. Framställningsvägarna belyses nedan.



Den fria karboxylsyran överföres sedan på konventionellt sätt till motsvarande derivat med formeln II.

Föreningen med formeln



har ej tidigare beskrivits i litteraturen.

Utföringsexempel

Framställning av utgångsmaterial

Exempel 1. 3-brom-2,6-dimetoxibensoesyra

En lösning av 15 ml brom (0,3 mol) i 50 ml kloroform sättes droppvis under omrörning och kylning i is till 54,9 g (0,3 mol) 2,6-dimetoxibensoesyra i 150 ml dioxan. Lösningen får stå över natten vid rumstemperatur. Lösningsmedlet avdunstas och återstoden omkristalliseras ur vattenhaltig etanol. Utbyte: 59,3 g, smp. 144-45°C.

Exempel 2. 3-klor-2,6-dimetoxibensoesyra

En lösning av 16,2 ml (0,2 mol) sulfurylklorid i 100 ml kloroform sättes droppvis under omrörning till en lösning av 36,4 g (0,2 mol) 2,6-dimetoxibensoesyra i 300 ml kloroform. Blandningen upphettas i 0,5 timme vid 50°C och får stå över natten vid rumstemperatur. Lösningsmedlet avdunstas och återstoden omkristalliseras ur isopropyleter - lättpetroleum. Utbyte: 35,4 g, smp. 132-33°C.

Exempel 3. 3,5-dibrom-2,6-dimetoxibensoesyra

En lösning av 12 ml (0,23 mol) brom i 50 ml ättiksyra sättes droppvis under omrörning till en blandning av 18,2 g (0,1 mol) 2,6-dimetoxibensoesyra och 21 g (0,25 mol) torrt natriumacetat i 150 ml ättiksyra. Blandningen omröres över natten vid rumstemperatur och hälls sedan i 1 liter isvatten. Fällningen filteras från, tvättas med vatten och torkas. Den råa föreningen renas omkristallisation ur lättpetroleum. Utbyte: 14,1 g, smp. 106-10°C.

Exempel 4. 3,5-diklor-2,6-dimetoxibensesyra

En lösning av 20 ml (0,25 mol) sulfurylklorid i 50 ml kloroform sättes droppvis till en lösning av 15,0 g (0,08 mol) 2,6-dimetoxibensoesyra i 100 ml kloroform. Lösningen får stå

Över natten vid rumstemperatur och återloppskokas i 1/2 timme. Lösningsmedlet avdunstras och återstoden omkristalliseras två gånger ur lättpetroleum. Utbyte: 17,0 g, smp. 98-100°C (första omkristallisation). Utbyte: 12,0 g, smp. 102-103°C (andra omkristallisation).

Exempel 5. 3-brom-5-klor-2,6-dimetoxibensoesyra

A. Ur 3-klor-2,6-dimetoxibensoesyra

En lösning av 1,5 ml (0,03 mol) brom i ättiksyra sättes till en blandning av 2,7 g (0,01 mol) 3-klor-2,6-dimetoxibensoesyra och 3,0 g vattenfritt natriumacetat i 50 ml ättiksyra. Blandningen får stå vid rumstemperatur över natten och hällas därefter i 300 ml isvatten. Fällningen filtreras ifrån, tvättas med vatten, torkas och omkristalliseras ur isopropyleter-lättpetroleum. Utbyte: 0,5 g, smp. 99-100°C.

Analys, beräknat för $C_9H_8BrClO_4$: C 36,58, H 2,73, Br 27,04, Cl 12,00, O 21,65.

Funnet: C 36,6, H 2,51, Cl 11,8.

B. Ur 3-brom-2,6-dimetoxibensoesyra

En lösning av 40 ml (0,5 mol) sulfurylklorid i 100 ml kloroform sättes droppvis till en lösning av 26,1 g (0,1 mol) 3-brom-2,6-dimetoxibensoesyra i 150 ml kloroform. Efter att ha fått stå över natten vid rumstemperatur återloppskokas lösningen under 45 minuter. Lösningsmedlet avdunstras och återstoden omkristalliseras ur isopropyleter-lättpetroleum. Utbyte: 23,5 g, smp. 98,5-100°C.

Framställning av slutföreningar

Exempel 6. N-etyl-2-(2,6-dimetoxibensamidometyl) pyrrolidin
hydroklorid

30 ml tionylklorid sättes till 18,2 g (0,1 mol) 2,6-dimetoxibensoesyra. Blandningen värms på ett ångbad under 30 min. Till lösningen sättes 50 ml toluen. Lösningsmedlet och över-

skott av tionylklorid avdunstras vid reducerat tryck. Återstoden löses i 50 ml torr metyletylketon. Lösningen sättes droppvis under omrörning till 12,8 g (0,1 mol) 2-(aminometyl)-1-etylpyrrolidin i 50 ml metyletylketon. Efter tillsatsen omröres blandningen under 30 minuter vid rumstemperatur. Den erhållna fällningen filtreras ifrån, tvättas med eter och omkristalliseras ur etanol-isopropyleter. Utbyte: 26,7 g, smp. 182-84⁰ C.

Exempel 7. N-etyl-2-(brom-2,6-dimetoxibensamidometyl) pyrrolidin hydroklorid

30 ml tionylklorid sättes till 17,6 g (0,067 mol) 3-brom-2,6-dimetoxibensoesyra. Blandningen värms på ett ångbad i 30 minuter. Till lösningen sättes 50 ml toluen. Lösningsmedlet och överskottet av tionylklorid avdunstras vid reducerat tryck. Återstoden löses i 50 ml torr metyletylketon. Lösningen sättes droppvis under omrörning till 9,23 g (0,072 mol) 2-(aminometyl)-1-etylpyrrolidin i 50 ml metyletylketon. Efter omrörning i 30 minuter vid rumstemperatur tillsättes 150 ml etyleter. Den erhållna fällningen filtreras ifrån, tvättas med eter och omkristalliseras två gånger ur etanol-isopropyleter. Utbyte: 21,0 g, smp. 182-84⁰ C (första omkristallisation).
smp. 184-85⁰ C (andra omkristallisation).

Exempel 8. N-etyl-2-(3-klor-2,6-dimetoxibensamidometyl) pyrrolidin hydroklorid

30 ml tionylklorid sättes till 17,0 g (0,078 mol) 3-klor-2,6-dimetoxibensoesyra. Blandningen värms på ett ångbad i 30 minuter. Till lösningen sättes 50 ml toluen. Lösningsmedlet och överskottet av tionylklorid avdunstras vid reducerat tryck. Återstoden löses i 50 ml torr metyletylketon. Lösningen sättes droppvis under omrörning till 10,0 g (0,078 mol) 2-(aminometyl)-1-etylpyrrolidin i 50 ml metyletylketon. Efter omrörning i 30 minuter vid rumstemperatur tillsättes 150 ml eter. Den erhållna fällningen filtreras ifrån, tvättas med eter och omkristalliseras två gånger ur etanol-isopropyleter.

Utbyte: 21,3 g, smp. $175-77^{\circ}\text{C}$ (första omkristallisationen).
smp. $179-80^{\circ}\text{C}$ (andra omkristallisationen).

Exempel 9. N-etyl-2-(3,5-dibrom-2,6-dimetoxibensamidometyl)
pyrrolidin hydroklorid

Med användning av samma metod som för föreningen enligt exempel 8 framställs denna förening ur 20,4 g (0,06 mol) 3,5-dibrom-2,6-dimetoxibensoesyra, 50 ml tionylklorid och 7,7 g (0,06 mol) 2-(aminometyl)-1-etylpyrrolidin. Den erhållna produkten omkristalliseras ur etanol etyleter.

Utbyte: 20,2 g, smp. $164-65^{\circ}\text{C}$. Den fria basen fälls från vattenlösningen av hydrokloriden genom tillsats av natriumhydroxid, smp. $133-134^{\circ}\text{C}$.

Exempel 10. N-etyl-2-(3,5-diklor-2,6-dimetoxibensamido-
metyl) pyrrolidin

20 ml tionylklorid sättes till 11,9 g (0,047 mol) 3,5-diklor-2,6-dimetoxibensoesyra. Blandningen värms på ett ångbad i 30 minuter. Till lösningen sättes 50 ml toluen. Lösningsmedlet och överskottet tionylklorid avdunstras vid reducerat tryck. Återstoden löses i 50 ml torr etyleter. Till den erhållna lösningen sättes droppvis under omrörning 6,0 g (0,047 mol) 2-(aminometyl)-1-etylpyrrolidin i 50 ml etyleter. Efter 30 min. vid rumstemperatur tillsättes 300 ml vatten under omrörning. Vattenfasen frånges och göres alkalisk med natriumhydroxidlösning, som tillsättes droppvis under omrörning och kylning i is. Fällningen tas tillvara och tvättas med vatten. Utbyte: 9,0 g, smp. $120-21^{\circ}\text{C}$.

Exempel 11. N-etyl-2-(3-brom-5-klor-2,6-dimetoxibensamido-
metyl)

20 ml tionylklorid sättes till 11,82 g (0,04 mol) 3-brom-5-klor-2,6-dimetoxibensoesyra. Blandningen värms på ångbad i 1 timme. Till lösningen sättes 50 ml toluen. Lösningsmedlet och överskottet tionylklorid avdunstras vid reducerat tryck. Återstoden löses i 50 ml torr metyletylketon. Lösningen sättes

droppvis under omrörning till 5,13 g (0,04 mol) 2-(aminometyl)-1-etylpyrrolidin i 50 ml metyletylketon. Efter omrörning i 30 minuter vid rumstemperatur tillsättes 300 ml eter. Den erhållna halvfasta produkten frångiljes och löses i 300 ml vatten. Natriumhydroxid-lösning tillsättes under omrörning och kylning i is. Fällningen tas tillvara och tvättas med vatten.

Utbyte: 12,0 g, smp. 124-25°C.

Exempel 12. N-etyl-2-(3,5-dibrom-2,6-dimetoxi-bensamido-metyl) pyrrolidin

20 ml tionylklorid sättes till 12,2 g (0,036 mol) 3,5-dibrom-2,6-dimetoxibensoesyra. Blandningen värms på ångbad i 30 minuter. Till lösningen sättes toluen och lösningsmedlet och överskottet tionylklorid avdunstar vid reducerat tryck. Till återstoden sättes droppvis under omrörning ett kloroform-extrakt, som framställts på följande sätt: 75 ml 30 % natriumhydroxid sättes till 10,0 (0,036 mol) (+)-2-(aminometyl)-1-etylpyrrolidin d-tartrat. Blandningen extraheras med 100 ml kloroform och extraktet torkas med magnesiumsulfat.

Efter tillsatsen av kloroformextraktet värms den erhållna lösningen på ett ångbad i 10 minuter. Lösningsmedlet avdunstar och återstoden löses i 150 ml vatten, surgjort med saltsyra och extraheras med eter. Vattenfasen göres alkalisk med natriumhydroxid-lösning, den erhållna fällningen uppsamlas och tvättas med vatten.

Utbyte: 7,0 g, smp. 161-62°C, $[\alpha]_D^{20} = +53,4^{\circ}$ (1 % i acetone).

Exempel 13. N-etyl-2-(3,5-dibrom-2,6-dimetoxi-bensamido-metyl) pyrrolidin hydroklorid

Med användning av samma metod som för föreningen i Exempel 12 framställes denna förening ur 19,8 g (0,056 mol) 3,5-dibrom-2,6-dimetoxibensoesyra, 30 ml tionylklorid och 15,58 g (0,056 mol) (-)-2-(aminometyl)-1-etylpyrrolidin l-tartrat.

Utbyte: 14,3 g, smp. 161-62°C, $[\alpha]_D^{20} = -56,4^\circ$ (0,4 % i aceton).

Den fria aminen överföres till hydrokloriden genom att behandla 13,0 g av basen i 50 ml aceton med klorväte i eter. Utbyte: 13,5 g, smp. 159-60°C.

Exempel 14. N-etyl-2-(3-brom-2,6-dimetoxibensamidometyl)
pyrrolidin hydroklorid

23,8 g (0,09 mol) 3-brom-2,6-dimetoxibensoesyra värms tillsammans med 35 ml tionylklorid på ett ångbad i 30 minuter. Efter tillsats av toluen avdunstar överskottet av tionylklorid vid reducerat tryck. Till återstoden sättes droppvis under omrörning en blandning av 12,6 g (0,09 mol) trietylamin och ett kloroform-extrakt, som framställts på följande sätt: 100 ml 30 % natriumhydroxid-lösning sättes till 25,0 g (0,09 mol) (-)-2-(aminometyl)-1-etylpyrrolidin 1-tartrat. Blandningen extraheras med 150 ml kloroform och extraktet torkas med magnesiumsulfat. Efter tillsatsen av kloroformextraktet värms den erhållna lösningen på ett ångbad i 10 minuter. Lösningsmedlet avdunstar, återstoden löses i vatten, surgöres med saltsyra och extraheras med eter. Vattenfasen göres alkalisk med natriumhydroxid och extraheras med kloroform. Extraktet torkas med magnesiumsulfat och Lösningsmedlet avdunstar. Den återstående oljan löses i eter och surgöres med saltsyra. Den erhållna fällningen uppsamlas medelst filtrering.

Utbyte: 20,3 g, smp. 166-68°C, $[\alpha]_D^{20} = -11,1^\circ$ (0,5 % i vatten).

Exempel 15. N-etyl-2-(3-brom-2,6-dimetoxibensamidometyl)
pyrrolidin hydroklorid

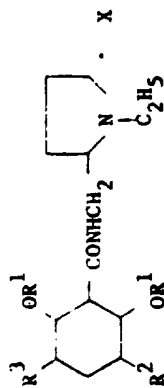
Med användning av samma metod som för föreningen i Exempel 14, med undantag av att trietylamin ej tillsättes, framställdes denna förening ur 8,4 g (0,032 mol) 3-brom-2,6-dimetoxibensoesyra, 20 ml tionylklorid och 9,0 g (0,032 mol) (+)-2-(aminometyl)-1-etylpyrrolidin d-tartrat.

Utbyte: 7,5 g, smp. 166-68°C, $[\alpha]_D^{20} = +10,7^{\circ}$ (0,5 % i vatten).

I tabell 1 sammanfattas fysikaliska data för de föreningar som framställts enligt beskrivningarna i Exempelen 6-15.

TABELL 1

N-etyl-2-(2,6-dialkoxibensamidometyl) pyrrolidiner



Förening framställd i Exempel						ANALYS:				Beräknat z Funnet			
	R ¹	R ²	R ³	X	Smp °C	C	H	N	O	Cl	Cl ⁻	Cl+Cl ⁻	Br
6 rac	CH ₃	H	H	HCl	182-84	58,44 58,7	7,66 7,82	8,52 8,54		10,78 10,8			
7 rac	CH ₃	Br	H	HCl	184-85	47,13 46,8	5,93 5,97	6,87 6,75	11,77 11,6				
8 rac	CH ₃	Cl	H	HCl	179-80	52,90 52,9	6,66 6,9	7,71 7,64	13,21 13,2		9,76 10,0	19,52 19,6	
9 rac	CH ₃	Br	Br	HCl	164-65	39,49 39,5	4,76 4,73	5,76 5,47	9,86 9,88		7,29 7,64		32,84 32,7
10 rac	CH ₃	Cl	Cl	-	120-21	53,19 53,4	6,14 6,29	7,76 7,55	13,29 13,1	19,63 19,6			
11 rac	CH ₃	Br	Cl	-	124-25	47,36 47,3	5,47 5,69	6,91 6,79	11,83 11,6	8,74 8,52			
12 (+)	CH ₃	Br	Br	-	161-62	42,69 42,7	4,93 4,83	6,22 6,06	10,66 10,8				35,50 35,3
13 (-)	CH ₃	Br	Br	HCl	159-60	39,49 39,39	4,76 4,73	5,76 5,88			7,29 7,15		
14 (-)	CH ₃	Br	H	HCl	166-68	47,13 47,07	5,93 5,91	6,87 6,87			8,70 8,85		
15 (+)	CH ₃	Br	H	HCl	166-68	47,13 47,0	5,93 6,00	6,87 6,71			8,70 8,77		

Farmakologi

Introduktion

En stor mängd studier föreslår att den antipsykotiska verkan av neuroleptika på något sätt är relaterad till den minskning i katekolamin-transmission i hjärnan som orsakas av dessa läkemedel och mera specifikt till central dopamin (DA) receptorblockad såsom ursprungligen föreslagits av Carlsson (Acta Pharmacol. 20, 140-144, 1963; J. Neur. Transmission, 34, 125-132, 1973).

De flesta föreningar med antipsykotisk verkan synes påverka flera DA-system i hjärnan. Den hypotesen har framkastats att den antipsykotiska verkan kan vara kopplad till blockad av DA-receptorer i de subkortikala och kortikala limbiska strukturerna (J. Pharm. Pharmacol. 25, 340, 1973; Lancet, nov. 6, 1027, 1976) eller till blockad av DA-receptorer i det nigro-neostriatala DA-systemet (Intern. J. Neurol. 6, 27-45, 1967).

Det finns flera tekniker tillgängliga för att studera DA-receptorblockad i hjärnan. En metod baserar sig på förmåga hos antipsykotika att blockera de beteendeeffekter som framkallas av DA-agonisten apomorfin. Apomorfin åstadkommer hos råttor och andra arter ett karaktäristiskt syndrom bestående av repetitiva rörelser (stereotypier) och hyperaktivitet, vilka synes vara orsakade av aktivering av postsynaptiska DA-receptorer i hjärnan (J. Pharm. Pharmacol. 19, 627, 1967; J. Neurol. Transm. 40, 97-113, 1977). Stereotypierna (tuggande, slickande, bitande) synes huvudsakligen återspegla verkan på DA-receptorer i det neostriatala systemet (J. Psychiat. Res. 11, 1, 1974), medan den ökade rörelsen (hyperaktiviteten) huvudsakligen synes vara att hänföra till aktivering av DA-receptorer i mesolimbiska strukturer (nukleus olfaktorium, nukleus accumbens), (J. Pharm. Pharmacol. 25, 1003, 1973).

I ett antal studier har demonstrerats att neuroleptika blockerar apomorfin-stereotypier och att denna blockering är väl relaterad till blockering av DA-transmission mätt med andra tekniker. Sålunda korrelerar antiapomorfin-effekten med förändringar i DA-omsättningen (Eur. J. Pharmacol., 11, 303, 1970), DA-receptorbindningsstudier (Life Science, 17, 993-1002, 1976) och viktigast med antipsykotisk verkan (Nature 263, 338-341, 1976).

Metoder

Sprague-Dawley-råttor av hankön med vikten 225-275 g användes. Råttorna observerades i burar (40 (L) x 25 (s) x 30 (h) cm) och beteendet poängsattes 5, 20, 40 och 60 minuter efter tillförsel av apomorfin. Föreningarna injicerades 60 minuter innan apomorfin hydroklorid (1 mg/kg) tillfördes, vilket injicerades subkutant i halsen. Denna dosering och administrationsform befanns åstadkomma en mycket konsekvent respons och mycket liten variation i responsens styrka. Dessutom åstadkom apomorfin tillförd subkutant också en mycket konsekvent hyperaktivitet.

Omedelbart efter injektion, placerades djuren i burarna, en i varje bur. Bedömningen av stereotypierna genomfördes medelst två separata metoder. Det första bedömningssystemet var en modifierad version av det av Costall och Naylor (1973) införda systemet. Styrkan av stereotypin poängsattes på en 0-3 skala enligt följande:

Poäng	Beskrivning av det stereotypa beteendet
0	Ingen förändring i beteende jämfört med kontroller som erhållit saltlösning eller sederade.
1	Vädrar med avbrott.
2	Vädrar utan avbrott.
3	Vädrar utan avbrott. Tuggar, biter och slickar.

I det andra systemet räknades det antal djur som visade hyperaktivitet orsakad av apomorfin. Varje grupp bestod av 6-8 djur. Kontrollgrupper som fick saltlösning kördes alltid samtidigt. ED_{50} är i det första systemet (0-3 skala) den dos som reducerar styrkan hos stereotypierna med 50 % under observationsperioden på 60 minuter. ED_{50} i det andra systemet är den dos som reducerar antalet djur som visar hyperaktivitet med 50 % över observationsperioden på 60 minuter. ED_{50} beräknades från logaritmerade dos-respons-kurvor medelst metoden med minsta kvadraterna från 4-6 dosnivåer med 6-8 djur per dosnivå.

Resultat

Resultaten presenteras i tabell 2. Föreningarna enligt uppfinningen jämfördes med den antipsykotiska substansen sulpirid (Life Science, 17, 1551-1556, 1975). De tabulerade resultaten antyder att föreningarna enligt den föreliggande uppfinningen är starka hämmare av DA-receptorer i hjärnan. Beroende på deras förmåga att antagonisera såväl apomorfin-stereotypier som hyperaktivitet blockerar de troligtvis DA-receptorer i både striatala och limbiska områden (se introduktion). Vidare är de åtskilligt mera aktiva än det antipsykotiska läkemedlet sulpirid. Eftersom det föreligger en stark signifikant korrelation mellan blockad av apomorfin och klinisk antipsykotisk verkan (Nature, 263, 338-341, 1976), är det mycket troligt att föreningarna enligt den föreliggande uppfinningen kommer att visa en mycket kraftig antipsykotisk verkan hos homo.

TABELL 2

Förmågan att blockera apomorfin-framkallade stereotypier och hyperaktivitet

Förening enligt Exempel nr	Stereotypier ED ₅₀ µmol/kg i.p.	Hyperaktivitet ED ₅₀ µmol/kg i.p.
6	122	70
7	23	11
8	47	30
9	5,3	1,8
10	5,8	3,0
11	6,2	3,9
12	>178	~11
13	3,3	0,33
14	5,6	0,83
15	>196	~123
Sulpirid	293	50

Föreningarna enligt uppfinningen jämfördes också med sulpirid i samma testsystem efter oral tillförsel. Resultaten tabelleras nedan.

TABELL 3

Förening enligt Exempel nr	Stereotypier ED ₅₀ µmol/kg p.o.	Hyperaktivitet ED ₅₀ µmol/kg p.o.
7	47 (19 mg/kg)	17 (7 mg/kg)
9	8,2 (4,0 mg/kg)	5,5 (2,7 mg/kg)
Sulpirid	>586 (>200 mg/kg)	>586 (>200 mg/kg)

Som synes har sulpirid förlorat all aktivitet. Detta står i motsats till de testade föreningarna enligt uppfinningen, som fortfarande är effektiva efter oral administrering.

Jämförelse av biverkningarna

Till referensämnen från FR 5916M har utvalts föreningarna 1-etyl-2-(2-metoxi-5-sulfamido-bensamidometyl)-pyrrolidin-(sulpiride) och 1-etyl-2-(3,5-diklor-2-metoxibensamidometyl)-pyrrolidin. Den förstnämnda föreningen är kommersiell (se sida 1165 av Mercks Index, 9. upplagan) och därför en företrädd utföringsform av nämnda patent.

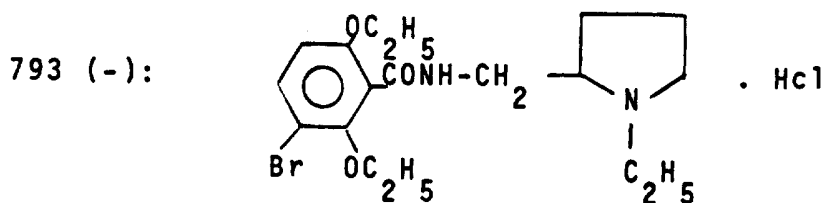
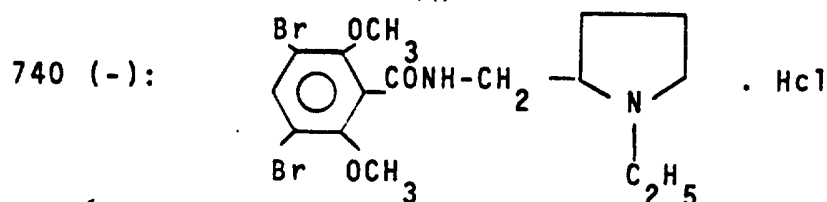
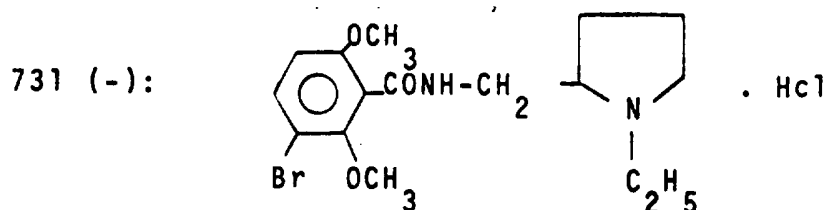
Den antipsykotiska verkan hos sådana droger som i föreliggande ansökan samt hos föreningar som sulpiride hänför sig till den minskning av katekolamintransmissionen i hjärnan, som förorsakats av dessa droger, närmare sagt pga. att receptorer av centralt dopamin (DA) blockeras. Resultatet i tabeller 2 och 3 av beskrivningen visar att de patentsökta föreningarna är effektivare inhibitorer till DA-receptorer i hjärnan än sulpiride. Detta belyses av att då båda föreningarna i föreliggande uppfinning och sulpiride administrerades, resulterade förstnämnda i allmänhet i att både stereotypi och hyperaktivitet avtog betydligt. Bieffekterna hos sulpiriden och föreningarna i föreliggande uppfinning testades också. I inledningen till beskrivningen i denna ansökan konstaterades det, att sulpiride uppvisar svag katalepsi hos försöksdjur. Det är välkänt att antipsykotiska läkemedel ger upphov till starka centralt inducerade bieffekter hos människan, sk. extrapyramidala bieffekter, som mycket liknar de hos Parkinsons sjukdom. En dylik motorisk störning observeras också hos råttor efter neuroleptisk behandling. Föreningarna i föreliggande uppfinning jämfördes med sulpiride visavi deras förmåga att ge upphov till extrapyramidala katalaptiska bieffekter hos råttor. Katalepsi är ett orörlighetstillstånd, som kan mätas hos råttan genom att placera den i en onaturlig ställning. Det katalaptiska djuret förblir i denna ställning för en mycket lång tidsperiod. Nedanstående tabell visar att föreningarna i föreliggande uppfinning ger upphov till relativt sett mindre katalepsi än sulpiride. De omedelbart patentsökta föreningarna blockerar receptorer av centralt dopamin (DA) vid mycket lägre doser än sulpiride och uppvisar ett mycket högre förhållande mellan apomorfinblockad (ett mått på blockad av

centralt DA) och inducering av katalepsi än sulpiride. Enär apomorfinblockad väl relaterar till antipsykotisk effektivitet, är det att vänta sig, att föreningarna i föreliggande uppfinning har en mycket effektivare antipsykotisk verkan än sulpiride varvid de ger upphov till mycket mindre extrapyramidala bieffekter.

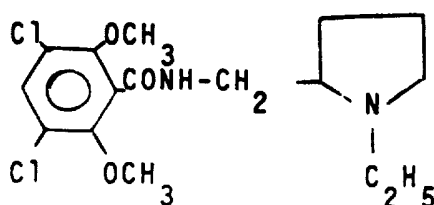
Tabell 4

Läkemedel	ED ₅₀ Blockering av apo- morfinhyperaktivitet	umol/kg i.p. Induktion av katalepsi	Förhållande Katalepsi hyperaktivitet
-----------	--	---	--

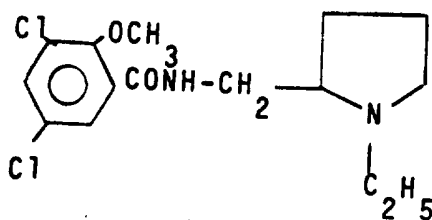
Sulpiride	50	146	2,9
FLA 731 (-)	0,83	20	24
FLA 740 (-)	0,33	4,6	14
FLA 793 (-)	0,27	10	37



Därtill jämfördes föreningen enligt föreliggande uppfinning:



med en förening enligt FR-patentskriften 5916M:



med avseende på deras kataleptiska verkan. Föreningarna enligt föreliggande ansökan var trots deras strukturella likhet klart överlägsna föreningen enligt teknikens ståndpunkt, vilket framgår ur följande tabell

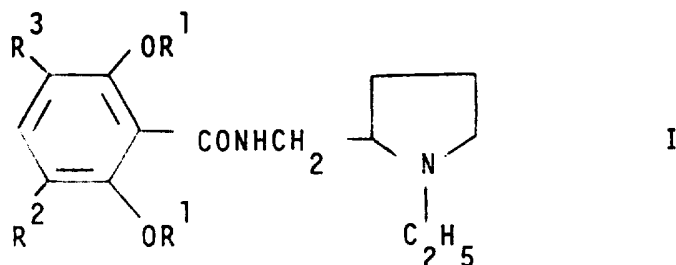
Läkemedel	Åstadkommande av katalepsi ED ₅₀ µmol/kg i.p.
FR 5916M, exempel 1	1
Föreliggande uppfinning, exempel 10	17

Som synes ger läkemedlet enligt föreliggande uppfinning upphov till 17 gånger mindre katalepsi än läkemedlet enligt teknikens ståndpunkt.

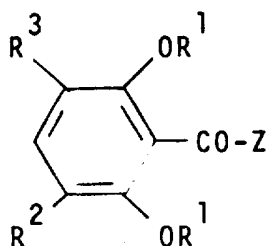
73979

Patenttivaatimukset

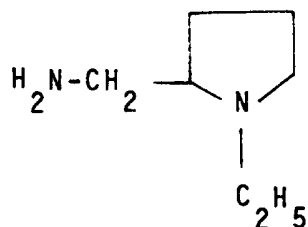
1. Menetelmä terapeutisesti aktiivisen 2,6-dialkoksi-bentsamidin valmistamiseksi, jolla on kaava



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa R^1 on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia, R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety-, kloori- tai bromiatomi, tunnettu siitä, että yhdiste, jolla on kaava

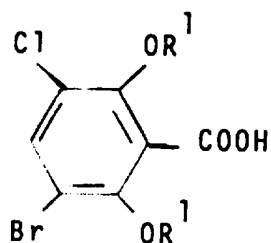


jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja $-CO-Z$ on reaktiokykyinen ryhmä, joka kykenee reagoimaan aminoryhmän kanssa niin että muodostuu amidiryhmä, saatetaan reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava



kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jonka jälkeen haluttaessa saatu yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen ja/tai oleellisesti puhtaaksi stereoisomeeriksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia, ja R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety-, kloori- tai bromiatomi edellyttäen, että R^2 on kloori tai bromi kun R^3 on vety.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on metyyliryhmä, R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on kloori- tai bromiatomi.
4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on oleellisesti puhtaan stereoisomeerin muodossa.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan (-)-N-etyyli-2-(3-bromi-2,6-dimetoksibentsamidometyyli)-pyrrolidiinia.
6. Yhdisteet, jotka ovat käyttökelpoisia välituotteita valmistettaessa terapeuttisesti arvokkaita 2,6-dialkoksibentsamideja, **tunnetut** siitä, että näillä välituotteilla on yleinen kaava

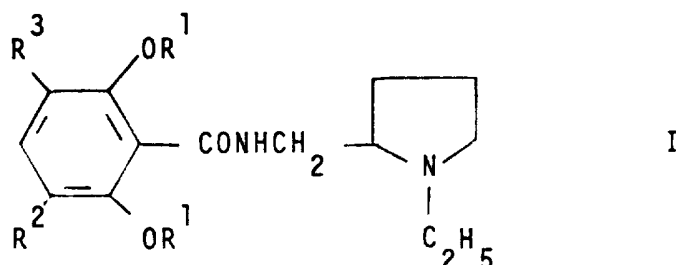


jossa kaavassa R^1 on alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia.

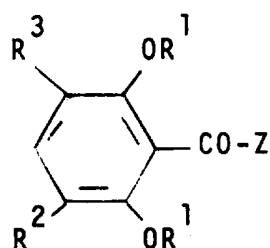
73979

Patentkrav

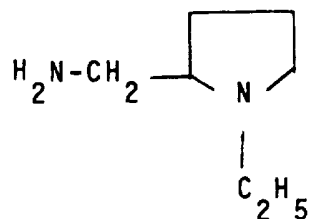
1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv 2,6-dialkoxibensamid med formeln



eller ett farmakologiskt aktivt salt därav, i vilken formel R^1 betecknar en alkylgrupp med 1-3 kolatomer, R^2 och R^3 är lika eller olika och betecknar vardera en väte-, klor- eller bromatom, **kännetecknat** av att en förening med formeln

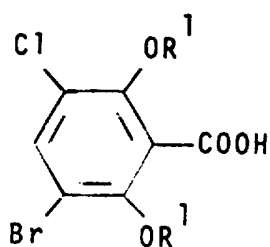


där R^1 , R^2 och R^3 betecknar detsamma som ovan och -CO-Z är en reaktiv grupp, som reagerar med en aminogrupp så, att en amidgrupp bildas, omsätts med en förening med formeln



för bildande av föreningen enligt formeln I, varefter den erhållna föreningen vid behov omvandlas till sitt farmakologiskt godtagbara salt och/eller till en väsentligen ren stereoisomer.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att en förening enligt formeln I framställs, i vilken R^1 är en alkylgrupp med 1-3 kolatomer, och R^2 samt R^3 är lika eller olika och vardera en väte-, klor- eller bromatom förutsatt att R^2 är klor eller brom då R^3 är väte.
3. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att en förening enligt formeln I framställs, där R^1 är en metylgrupp, R^2 och R^3 är lika eller olika och vardera en klor- eller bromatom.
4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, **kännetecknat** av att en förening framställs, som väsentligen är i form av en ren stereoisomer.
5. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att (-)-N-etyl-2-(3-brom-2,6-dimetoxi-bensamidometyl)-pyrrolidin framställs.
6. Föreningar, som är användbara mellanprodukter vid framställning av terapeutiskt värdefulla 2,6-dialkoxibensamider, **kännetecknade** av att dessa mellanprodukter har formeln



där R^1 är en alkylgrupp med 1-3 kolatomer.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Ruotsi-Sverige(SE) 340 452 (C 07 d 29/30, Societe d'Etudes Scientifiques et Industrielles de l'Île-de-France).
 Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Ranska-Frankrike(FR) 5916M (A 61 K, Societe d'Etudes Scientifiques et Industrielles de l'Île-de-France).