(19) DANMARK

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

P.B.

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **157844 B**

(21) Patentansøgning nr.: **1177/79**

(22) Indleveringsdag: **22 mar 1979**

(41) Alm. tilgængelig: **24 sep 1979**

(44) Fremlagt: **26 feb 1990**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **23 mar 1978 SE 7803411**

(51) Int.Cl.[5] **C 07 D 207/09**
C 07 C 65/21

(71) Ansøger: ***ASTRA LAEKEMEDEL AKTIEBOLAG; Straengnaesvaegen 44; S-151 85 Soedertaelje, SE**

(72) Opfinder: **Goesta Lennart *Florvall; SE, Sven Ove *Oegren; SE**

(74) Fuldmægtig: **Kontor for Industriel Eneret**

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af racemiske eller optisk aktive N-alkyl-(2,6-dialkoxybenzamidometyl)-pyrrolidiner eller farmaceutisk acceptable salte deraf med syrer samt mellemprodukt til brug i fremgangsmåden

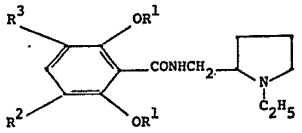
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3342826

(57) Sammendrag:

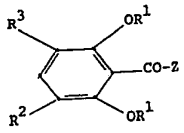
1177-79

2,6-Dialkoxybenzamid med formlen

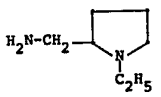


I

hvor R^1 er alkyl og R^2 og R^3 er hydrogen, klor eller brom, fremstilles ved omsætning af en forbindelse II med en forbindelse III



II



III

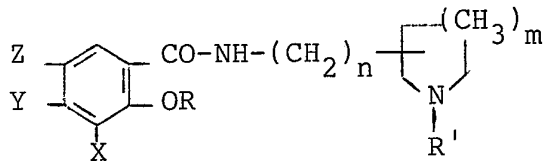
hvor -CO-Z er en reaktiv gruppe.

Forbindelse I er antipsykotisk virksom.
Karboxylsyrer, der svarer til forbindelsen II, hvor Z er hydroxy, R^2 er brom og R^3 er klor, er hidtil ukendte og fremstilles ved halogenering af den tilsvarende 2,6-dialkoxybenzoesyre og anvendes ved fremstilling af forbindelser II.

DK 157844 B

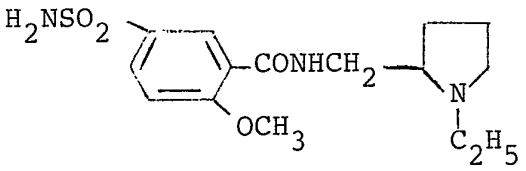
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte, antipsykotisk virksomme racemiske eller optisk aktive N-alkyl-(2,6-dialkoxybenzamidometyl)-pyrrolidiner med den i krav 1's indledning viste almene formel I, hvor R^1, R^2 og R^3 har de sammesteds angivne betydninger, eller farmaceutisk acceptable salte deraf med syrer. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Fra US patentskrift nr. 3.342.826 kendes antipsykotisk virksomme forbindelser med den almene formel



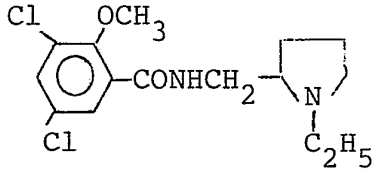
hvor R er lavalkyl, R' lavalkyl eller allyl, X, Y og Z uafhængigt af hinanden kan være blandt andet hydrogen eller halogen, n tallet 0 eller 1 og m tallet 1, 2 eller 3.

Fra dette skrift kendes blandt andet forbindelsen sulpirid, der har formlen



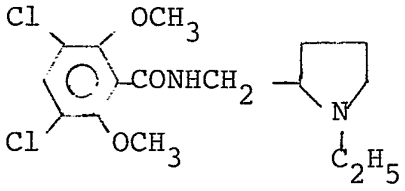
og er bragt på markedet som antipsykotisk middel. Sulpirid fremkalder svage ekstrapyramidale bivirkninger hos mennesker og svag katalepsi hos forsøgsdyr.

Fra nævnte patentskrift kendes også forbindelsen 1-ætyl-2-(3,5-diklor-2-metoxybenzamidometyl)-pyrrolidin, der i det følgende betegnes forbindelse B og har formlen



B

Denne kendte forbindelse er sammenlignet med en ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillet forbindelse, nemlig 1-ætyl-2-(3,5-diklor-2,6-dimetoxybenzamidometyl)-pyrrolidin, der i det følgende betegnes forbindelse A og har formlen



A

med hensyn til kataleptisk virkning. Som bekendt er katalepsi en uønsket bivirkning ved behandling af skizofreni.

Forsøgsteknikken var som følger: Otte rotter blev afprøvet for hvert dosisniveau og afprøvningen skete i åbne perspexbure med bredde 40 cm, længde 52 cm og højde 15 cm, forsynet med en 7 cm høj vandret stang. Katalepsi måltes 1, 2, 4, 8 og 24 timer efter injektion af testforbindelsen. Forlemmerne af alle dyrene blev anbragt på den vandrette stang. Kataleptisk tilstand blev anset for at foreligge hvis rotten ikke formåede at fjerne sig fra stangen i løbet af 60 sekunder. Maksimal katalepsi havde tendens til at indtræde mellem 2 og 8 timer efter behandlingen. Den dosis ved hvilken 50% af dyrene var kataleptiske (ED_{50} og 95% konfidensintervallet) blev beregnet ved probit-analyse på den højeste kataleptiske virkning der iagttoges for hver forbindelse.

Resultaterne var som vist i nedenstående tabel:

Fremkaldelse af katalepsi, ED_{50}, mol/kg i.p.	
Forbindelse A	17
Forbindelse B	1

Det ses at den afprøvede forbindelse A, fremstillet

ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, var ca. 17 gange mindre virksom til fremkaldelse af den undersøgte bivirkning end den kendte forbindelse B.

Sulpirid har værdifulde egenskaber, men ved den foreliggende fremgangsmåde er det muligt at fremstille forbindelser der er endnu bedre. Særlig bemærkelsesværdig er det at disse forbindelser er overlegne over sulpirid efter oral indgift.

Generelt kan de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser således anses for at være bedre antipsykotiske stoffer end de kendte.

De omhandlede hidtil ukendte forbindelser kan bruges terapeutisk som de racemiske blandinger af (+)- og (-)-former, der vindes ved syntesen. De kan imidlertid også opsplittes i de tilsvarende enantiomerer som ligeledes kan bruges i terapien.

De omhandlede forbindelser kan indgives i form af frie baser eller som deres salte med ugiftige syrer. Typiske eksempler på sådanne salte er hydrobromider, hydroklorider, fosfater, sulfater, citrater og tartrater.

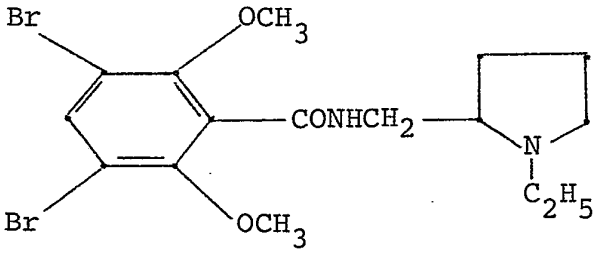
I klinisk praksis vil de omhandlede forbindelser normalt blive indgivet oralt, rektalt eller ved injektion i form af farmaceutiske præparater som indeholder det virksomme stof enten som den fri base eller som et farmaceutisk acceptabelt ugiftigt syreadditionssalt deraf, fx hydrokloridet, hydrobromidet, laktatet, acetatet, sulfatet, sulfamatet eller lignende, alt sammen med en farmaceutisk acceptabel bærer. Med udtryk i nærværende beskrivelse der angår de omhandlede forbindelser, være sig generelt eller specifikt, menes således både den fri aminbase og syreadditionssalte af den fri base med mindre den sammenhæng hvor sådanne udtryk anvendes, fx i de specielle eksempler, ikke stemmer med den brede forståelse. Bæreren kan være et fast, halvfast eller flydende fortyndingsmiddel eller en kapsel. Sådanne farmaceutiske præparater vil i almindelighed indeholde mellem 0,1 og 99 vægt% af det virksomme stof, navnlig mellem 0,5 og 20 vægt% af præparatet når det er beregnet til injektion og mellem 2 og 50

vægt% af præparatet når det skal bruges til oral indgift.

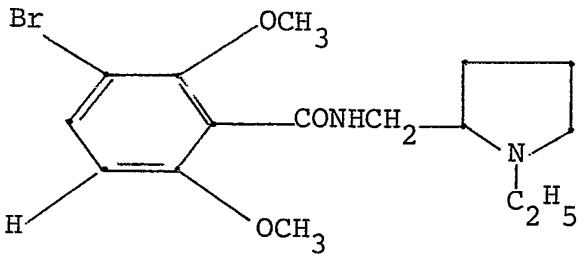
Flydende præparater til oral indgift kan være i form af sirup eller suspensioner, fx opløsninger indeholdende fra ca. 0,2% til ca. 20 vægt% af det her beskrevne virksomme stof, mens resten udgøres af sukker og en blanding af ætanol, vand, glycerol og propylenglykol.

Opløsninger til parenteral indgift ved injektion kan fremstilles i en vandig opløsning af et vandopløseligt farmaceutisk acceptabelt salt af det virksomme stof, fortrinsvis i en koncentration på fra ca. 0,5 til ca. 10 vægt%.

Særligt foretrukne forbindelser blandt de omhandlede har formlerne



og

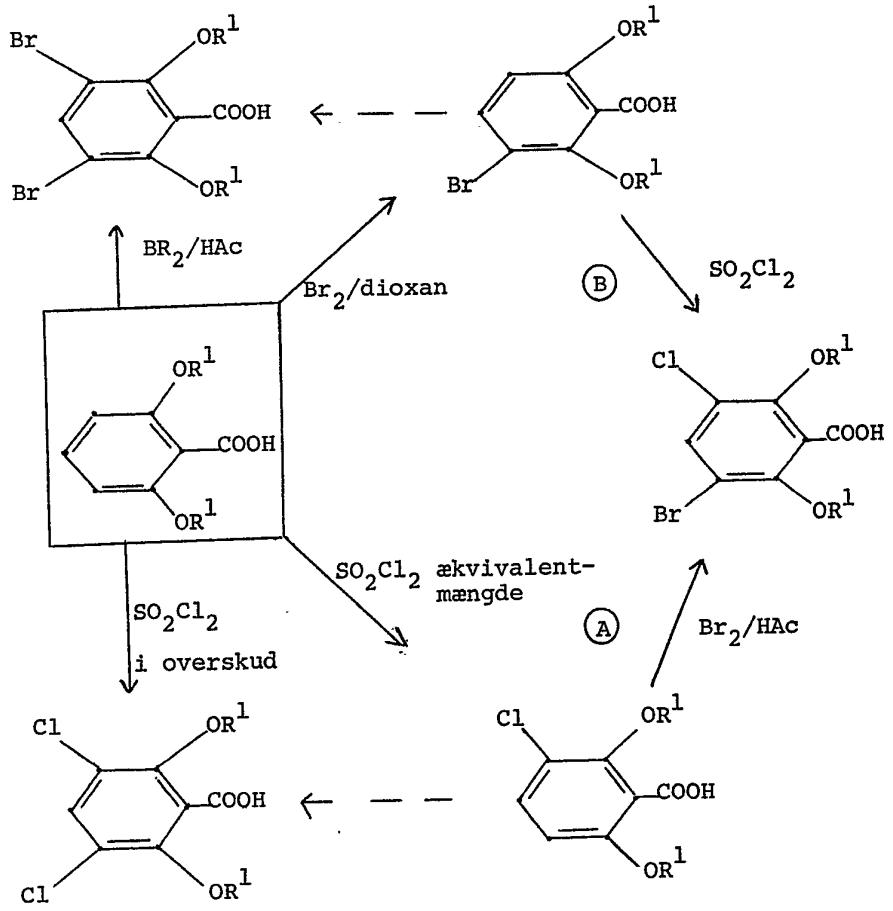


Særligt foretrækkes (-)-formerne af forbindelserne med de netop viste formler.

Forbindelserne med den almene formel I fremstilles ved at man omsætter en 2,6-dialkoxybenzoesyre eller et derivat med formel II med et pyrrolidonderivat med formel III. Reaktionen kan hensigtsmæssigt udføres i et opløsningsmiddel såsom diætylæter, acetone eller metylætylketon. Det resulterende amin-hydrokloridsalt udvindes let fx ved filtrering. Man kan også opløse det dannede salt i vand og omdanne til den fri base ved konventionel teknik såsom ved tilsætning af en opløsning af natriumhydroxyd.

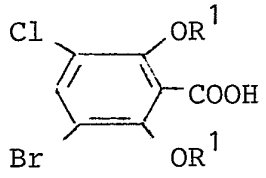
Den acylerende gruppe -CO-Z i formel II kan være en karboxylgruppe, en syrekloridgruppe eller en gruppe der virker på samme måde, fx en syrebromid-, en syreazid-, en anhydrid- eller en blandet anhydridgruppe dannet med en uorganisk syre eller en organisk syre såsom en alkylkarbonsyre eller en karbonsyre. Man kan også omsætte syrederivatet, fortrinsvis et syreklorid, med aminen i nærværelse af en base som fx triætylamin. Gruppen -CO-Z kan også være en estergruppe, fx en alkylestergruppe såsom en metylestergruppe.

Den fri karboxylsyre som svarer til den almene formel II og hvor R^2 og/eller R^3 er klor eller brom, kan fremstilles ved halogenering af en 2,6-dialkoxybenzoesyre med et tilsvarende halogeneringsmiddel, fx frit halogen eller sulfurylklorid. Fremstillingsvejene belyses i nedenstående skema.



Den fri karboxylsyre omdannes derefter på konventionel måde til et tilsvarende derivat med den almene formel II.

Mellemproduktet med den almene formel



IV

hvor R^1 er en alkylgruppe med 1-3 kulstofatomer er ikke hidtil beskrevet i litteraturen og er også genstand for opfindelsen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det følgende belyses ved nogle eksempler. Først bringes eksempel I-V på fremstilling af udgangsmaterialerne og derefter eksempel 1-11 på fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Fremstilling af udgangsmaterialer

Eksempel I

3-Brom-2,6-dimetoxybenzoesyre

En opløsning af 15 ml brom (0,3 mol) i 50 ml kloroform sættes dråbevis under omrøring og afkøling i is til 54,9 g (0,3 mol) 2,6-dimetoxybenzoesyre i 150 ml dioxan. Opløsningen henstår ved stuetemperatur natten over. Opløsningsmidlet afdampes og remanensen omkrystalliseres fra vandig ætanol. Udbytte 59,3 g , smp. 144-145°C.

Eksempel II

3-Klor-2,6-dimetoxybenzoesyre

En opløsning af 16,2 ml (0,2 mol) sulfurylklorid i 100 ml kloroform sættes dråbevis under omrøring til en opløsning af 36,4 g (0,2 mol) 2,6-dimetoxybenzoesyre i 300 ml kloroform. Blandingen opvarmes i 1/2 time til 50°C og henstår natten over ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet afdampes og remanensen omkrystalliseres fra isopropylæter/petroleumsæter. Udbytte 35,4 g, smp. 132-133°C.

Eksempel III

3,5-Dibrom-2,6-dimetoxybenzoesyre

En opløsning af 12 ml (0,23 mol) brom i 50 ml eddikesyre sættes dråbevis under omrøring til en blanding af 18,2 g (0,1 mol) 2,6-dimetoxybenzoesyre og 21 g (0,25 mol) tørt natriumacetat i 150 ml eddikesyre. Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur og udhældes derefter i 1 liter isvand. Bundfaldet frafiltreres, vaskes med vand og tørres. Den rå forbindelse renses ved omkrystallisation fra petroleumsæter. Udbytte 14,1 g, smp. 108-110°C.

Eksempel IV

3,5-Diklor-2,6-dimetoxybenzoesyre

En opløsning af 20 ml (0,25 mol) sulfurylklorid i 50 ml kloroform sættes dråbevis til en opløsning af 15,0 g (0,08 mol) 2,6-dimetoxybenzoesyre i 100 ml kloroform. Opløsningen henstår natten over ved stuetemperatur og tilbagesvales derefter i 1/2 time. Opløsningsmidlet afdampes og remanensen omkrystalliseres to gange fra petroleumsæter. Udbytte 17,0 g, smp. 98-100°C (første omkrystallisation). Udbytte 12,0 g, smp. 102-103°C (anden omkrystallisation).

Eksempel V

3-Brom-5-klor-2,6-dimetoxybenzoesyre

A) Ud fra 3-klor-2,6-dimetoxybenzoesyre

En opløsning af 1,5 ml (0,03 mol) brom i eddikesyre sættes til en blanding af 2,7 g (0,01 mol) 3-klor-2,6-dimetoxybenzoesyre og 3,0 g vandfrit natriumacetat i 50 ml eddikesyre. Blandingen henstår ved stuetemperatur natten over og udhældes derefter i 300 ml isvand. Bundfaldet frafiltreres, vaskes med vand, tørres og omkrystalliseres fra isopropyl-æter/ petroleumsæter. Udbytte 0,5 g, smp. 99-100°C.

Beregnet for

$C_9H_8BrClO_4$:	C 36,58	H 2,73	Br 27,04	Cl 12,00	O 21,65
Fundet:	C 36,6	H 2,51		Cl 11,8%.	

B) Ud fra 3-brom-2,6-dimetoxybenzoesyre

En opløsning af 40 ml (0,5 mol) sulfurylklorid i 100 ml kloroform sættes dråbevis til en opløsning af 26,1 g (0,1 mol) 3-brom-2,6-dimetoxybenzoesyre i 150 ml kloroform. Efter en nat ved stuetemperatur tilbagesvaledes opløsningen i 45 minutter. Opløsningsmidlet afdampes og remanensen omkrystalliseres fra isopropylæter/petroleumsæter. Udbytte 23,5 g, smp. 98,5-100°C.

Fremgangsmåde ifølge opfindelsen

Eksempel 1

N-Ætyl-2-(2,6-dimetoxybenzamidometyl)-pyrrolidin-hydroklorid

30 ml tionylklorid sættes til 18,2 g (0,1 mol) 2,6-dimetoxybenzoesyre. Blandingen opvarmes på et dampbad i 30 minutter. Til opløsningen sættes der 50 ml toluen. Opløsningsmidlet og overskydende tionylklorid afdampes ved nedsat tryk. Remanensen opløses i 50 ml tør metylætylketon. Opløsningen sættes dråbevis under omrøring til 12,8 g (0,1 mol) 2-(aminometyl)-1-ætylpyrrolidin i 50 ml metylætylketon. Efter tilsætningen omrøres blandingen i 30 minutter ved stuetemperatur. Det vundne bundfald frafiltreres, vaskes med æter og omkrystalliseres fra ætanol/isopropylæter. Udbytte 26,7 g, smp. 182-184°C.

Eksempel 2

N-Ætyl-2-(3-brom-2,6-dimetoxybenzamidometyl)-pyrrolidin-hydroklorid

30 ml tionylklorid sættes til 17,6 g (0,067 mol) 3-brom-2,6-dimetoxybenzoesyre. Blandingen opvarmes på et dampbad i 30 minutter. Til opløsningen sættes der 50 ml toluen. Opløsningsmidlet og overskydende tionylklorid afdampes ved nedsat tryk. Remanensen opløses i 50 ml tør metylætylketon. Opløsningen sættes dråbevis under omrøring til 9,23 g (0,072 mol) 2-(aminometyl)-1-ætylpyrrolidin i 50 ml metylætylketon. Efter omrøring i 30 minutter ved stuetemperatur tilsættes der 150 ml ætylæter. Det dannede bundfald frafiltreres, vaskes med æter

og omkrystalliseres to gange fra ætanol/isopropylæter. Udbytte 21,0 g, smp. 182-184°C (første omkrystallisation). Smp. 184-185°C (anden omkrystallisation).

Eksempel 3

N-Ætyl-2-(3-klor-2,6-dimetoxybenzamidometyl)-pyrrolidin-hydroklorid

30 ml tionylklorid sættes til 17,0 g (0,078 mol) 3-klor-2,6-dimetoxybenzoesyre. Blandingen opvarmes på et dampbad i 30 minutter. Til opløsningen sættes der 50 ml toluen. Opløsningsmidlet og overskydende tionylklorid afdampes ved nedsat tryk. Remanensen opløses i 50 ml tør metylætylketon. Opløsningen sættes dråbevis under omrøring til 10,0 g (0,078 mol) 2-(aminometyl)-1-ætylpyrrolidin i 50 ml metylætylketon. Efter omrøring i 30 minutter ved stuetemperatur tilsættes der 150 ml æter. Det dannede bundfald frafiltreres, vaskes med æter og omkrystalliseres to gange fra ætanol/isopropylæter. Udbytte 21,3 g, smp. 175-177°C (første omkrystallisation), smp. 179-180°C (anden omkrystallisation).

Eksempel 4

N-Ætyl-2-(3,5-dibrom-2,6-dimetoxybenzamidometyl)-pyrrolidin-hydroklorid

Under anvendelse af samme fremgangsmåde som anvendt til fremstilling af forbindelsen i eksempel 3 fremstilles den i overskriften angivne forbindelse ud fra 20,4 g (0,06 mol) 3,5-dibrom-2,6-dimetoxybenzoesyre, 50 ml tionylklorid og 7,7 g (0,06 mol) 2-(aminometyl)-1-ætylpyrrolidin. Det dannede produkt omkrystalliseredes fra ætanol/ætylæter. Udbytte 20,2 g, smp. 164-165°C. Den fri base udfældedes fra en vandig opløsning af hydrokloridsaltet ved tilsætning af natriumhydroxyd og har smp. 133-134°C.

Eksempel 5

N-Ætyl-2-(3,5-diklor-2,6-dimetoxybenzamidometyl)-pyrrolidin

20 ml tionylklorid sættes til 11,9 g (0,047 mol) 3,5-

diklor-2,6-dimetoxybenzoesyre. Blandingen opvarmes på et dampbad i 30 minutter. Til opløsningen sættes der 50 ml toluen. Opløsningsmidlet og overskydende tionylklorid afdampes ved nedsat tryk. Remanensen opløses i 50 ml tør ætylæter. Til den dannede opløsning sættes der dråbevis under omrøring 6,0 g (0,047 mol) 2-(aminometyl)-1-ætylpyrrolidin i 50 ml ætylæter. Efter 30 minutter ved stuetemperatur tilsættes der 300 ml vand under omrøring. Det vandige lag fraskilles og gøres alkalisk med en natriumhydroxydopløsning som tilsættes dråbevis under omrøring og afkøling i is. Bundfaldet opsamles og vaskes med vand. Udbytte 9,0 g, smp. 120-121°C.

Eksempel 6

N-Ætyl-2-(3-brom-5-klor-2,6-dimetoxybenzamidometyl)-pyrrolidin

Der sættes 20 ml tionylklorid til 11,82 g (0,04 mol) 3-brom-5-klor-2,6-dimetoxybenzoesyre. Blandingen opvarmes på et dampbad i 1 time. Til opløsningen sættes der 50 ml toluen. Opløsningsmidlet og overskydende tionylklorid afdampes ved nedsat tryk. Remanensen opløses i 50 ml tør metylætylketon. Opløsningen sættes dråbevis under omrøring til 5,13 g (0,04 mol) 2-(aminometyl)-1-ætylpyrrolidin i 50 ml metylætylketon. Efter omrøring i 30 minutter ved stuetemperatur tilsættes der 300 ml æter. Det dannede halvfaste produkt fraskilles og opløses i 300 ml vand. Der tilsættes en opløsning af natriumhydroxyd under omrøring og afkøling i is. Bundfaldet opsamles og vaskes med vand. Udbytte 12,0 g, smp. 124-125°C.

Eksempel 7

(+)-N-Ætyl-2-(3,5-dibrom-2,6-dimetoxybenzamidometyl)-pyrrolidin

20 ml tionylklorid sættes til 12,2 g (0,036 mol) 3,5-dibrom-2,6-dimetoxybenzoesyre. Blandingen opvarmes på et dampbad i 30 minutter. Til opløsningen sættes der toluen og opløsningsmidlet og overskydende tionylklorid afdampes ved nedsat tryk. Til remanensen sættes der dråbevis under omrøring en kloroformekstrakt fremstillet på følgende måde: 75 ml 30%s natriumhydroxyd sættes til 10,0 g (0,036 mol) (+)-2-(aminometyl)-1-ætyl-pyrrolidin-d-tartrat. Blandingen ekstraheres

med 100 ml kloroform og ekstrakten tørres med magniumsulfat.

Efter tilsætning af kloroformekstrakten opvarmes den vundne opløsning på et dampbad i 10 minutter. Opløsningsmidlet afdampes og remanensen opløses i 150 ml vand, syrnes med saltsyre og ekstraheres med æter. Det vandige lag gøres alkalisk med en opløsning af natriumhydroxyd og det vundne bundfald opsamles og vaskes med vand. Udbytte 7,0 g, smp. 161-162°C, $[\alpha]_D^{20}$ = +53,4° (1% i acetone).

Eksempel 8

(-)-N-Ætyl-2-(3,5-dibrom-2,6-dimetoxybenzamidometyl)-pyrrolidin-hydroklorid

Under anvendelse af samme måde som den der anvendtes til fremstilling af forbindelsen i eksempel 7 fremstilles denne forbindelse ud fra 19,8 g (0,056 mol) 3,5-dibrom-2,6-dimetoxybenzoesyre, 30 ml tionylklorid og 15,58 g (0,056 mol) (-)-2-(aminometyl)-1-ætylpyrrolidin-1-tartrat. Udbytte 14,3 g, smp. 161-162°C, $[\alpha]_D^{20}$ = -56,4° (0,4% i acetone). Den fri amin omdannes til hydrokloridet ved behandling af 13,0 g af basen i 50 ml acetone med hydrogenklorid i æter. Udbytte 13,5 g, smp. 159-160°C.

Eksempel 9

(-)-N-Ætyl-2-(3-brom-2,6-dimetoxybenzamidometyl)-pyrrolidin-hydroklorid

23,8 g (0,09 mol) 3-brom-2,6-dimetoxybenzoesyre opvarmes med 35 ml tionylklorid på et dampbad i 30 minutter. Efter tilsætning af toluen afdampes overskydende tionylklorid ved nedsat tryk. Til remanensen sættes der dråbevis under omrøring en blanding af 12,6 g (0,09 mol) triætylamin og en kloroformekstrakt fremstillet på følgende måde: 100 ml 30%s natriumhydroxydopløsning sættes til 25,0 g (0,09 mol) (-)-2-(aminometyl)-1-ætylpyrrolidin-1-tartrat. Blandingen ekstraheres med 150 ml kloroform og ekstrakten tørres med magniumsulfat.

Efter tilsætning af kloroformekstrakten opvarmes den dannede opløsning på et dampbad i 10 minutter. Opløsningsmid-

let afdampes og remanensen opløses i vand, syrnes med saltsyre og ekstraheres med æter. Det vandige lag gøres alkalisk med natriumhydroxyd og ekstraheres med kloroform. Ekstrakten tørres med magniumsulfat og opløsningsmidlet afdampes. Den tilbageværende olie opløses i æter og syrnes med hydrogenklorid. Det vundne bundfald opsamles ved filtrering. Udbytte 20,3 g, smp. 166-168°C, $[\alpha]_D^{20}$ = -11,1° (0,5% i vand).

Eksempel 10

(+)-N-Ætyl-2-(3-brom-2,6-dimetoxybenzamidometyl)-pyrrolidin-hydroklorid

Ved at bruge samme fremgangsmåde som anvendtes til fremstilling af forbindelsen i eksempel 9, bortset fra tilsætning af triætylamin, blev den i overskriften angivne forbindelse fremstillet ud fra 8,4 g (0,032 mol) 3-brom-2,6-dimetoxybenzoesyre, 20 ml tionylklorid og 9,0 g (0,032 mol) (+)-2-(aminometyl)-1-ætylpyrrolidin-d-tartrat. Udbytte 7,5 g, smp. 166-168°C, $[\alpha]_D^{20}$ = +10,7° (0,5% i vand).

Eksempel 11

(S)-3-Brom-2,6-dimetoxy-N-[(1-ætyl-2-pyrrolidinyl)-metyl]-benzamid

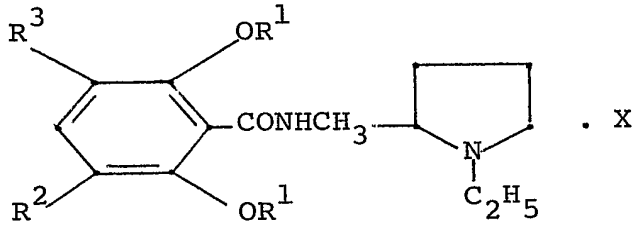
En blanding af 261 mg (1 mmol) 3-brom-2,6-dimetoxybenzoesyre, 25 mg (0,2 mmol) 4-(N,N-dimetylamino)-pyridin, 64 mg (0,5 mmol) (2S)-2-(aminometyl)-1-ætylpyrrolidin og 210 mg (1 mmol) N,N'-dicyklohexylkarbodiimid i 2 ml CH_2Cl_2 anbragtes i et ultralydsbad i 9 timer. Der tilsattes yderligere 2 ml CH_2Cl_2 og bundfaldet frafiltreredes. Filtratet ekstraheredes med 2 mol/liter NaOH og den organiske fase inddampedes. Remanensen opløstes i ætylæter og ekstraheredes med 2 mol/liter saltsyre. Den vandige fase gjordes alkalisk med 2 mol/liter NaOH og ekstraheredes med $CHCl_3$. Det organiske lag fraskiltes og inddampedes, hvorved der fremkom en remanens som rensedes ved flaskekromatografering på silicagel ($CHCl_3/CH_3OH/NH_3$), hvorved der vandtes 50 mg ren forbindelse som angivet i overskriften. Pro-

duktet identificeredes ved hjælp af GC/MS og ^{1}HNMR. MS (EI, 70 eV):m/z 370 (0,06%), 275/273 (0,06%), 245/243 (1,24%), 98 (100%). NMR (60 MHz, $CHCl_3$, intern reference TMS, ppm): 7,48 (d,1H), 6,75 (bred s,1H), 6,60 (d,1H), 3,90 (s,3H), 3,82 (s,3H), 3,6-3,4 (multipletter), 1,09 (t,3H).

I nedenstående tabel 1 er angivet fysiske data for de forbindelser der er fremstillet i henhold til eksempel 1-10.

Tabel 1

N-Ætyl-2-(2,6-dialkoxybenzamidometyl)-pyrrolidiner.



Forbindelse ifølge eks.	R^1	R^2	R^3	X	Smp. °C	Analyse: beregnet / fundet % C	H	N	O	Cl	Cl^-	Cl + Cl^-	Br
1 rac	CH_3	H	H	HCl	182-184	58,44 58,7	7,66 7,82	8,52 8,54		10,78 10,8			
2 rac	CH_3	Br	H	HCl	184-185	47,13 46,8	5,93 5,97	6,87 6,75	11,77 11,6				
3 rac	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	
4 rac	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
5 rac	CH_3	Cl	Cl	-	120-121	53,19 53,4	6,14 6,29	7,76 7,55	13,29 13,1	19,63 19,6			
6 rac	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			
7 (+)	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
8 (-)	CH_3	Br	Br	HCl	159-160	39,49 39,39	4,76 4,73	5,76 5,88			7,29 7,15		

Tabel 1 (fortsat)

Forbindelse ifølge eks.	R^1	R^2	R^3	X	Smp. °C	Analyse: beregnet % / fundet	C	H	N	O	Cl	Cl^-	Cl + Cl^-	Br
9 (-)	CH_3	Br	H	HCl	166-168		47,13	5,93	6,87			8,70		
							47,07	5,91	6,87			8,85		
10 (+)	CH_3	Br	H	HCl	166-168		47,13	5,93	6,87			8,70		
							47,0	6,00	6,71			8,77		

De følgende eksempler belyser hvorledes forbindelser med den almene formel kan indgå i farmaceutiske præparater.

Eksempel A

Bløde gelatinekapsler

500 g virksomt stof blandedes med 500 g majsolie hvorefter blandingen fyldtes i bløde gelatinekapsler som hver indeholdt 100 mg af blandingen, dvs. 50 mg virksomt stof.

Eksempel B

Bløde gelatinekapsler

500 g virksomt stof blandedes med 750 g jordnøddeolie hvorefter blandingen fyldtes i bløde gelatinekapsler således at hver kapsel kom til at indeholde 125 mg af blandingen, dvs. 50 mg virksomt stof.

Eksempel C

Tabletter

50 kg virksomt stof blandedes med 20 kg kiselsyre af mærket "Aerosil"®. 45 kg kartoffelstivelse og 50 kg laktose blandedes dermed og blandingen befugtedes med en stivelsespasta fremstillet ud fra 5 kg kartoffelstivelse og destilleret vand, hvorpå blandingen granuleredes gennem en sigte. Granulatet tørredes og sigtedes hvorefter der indblandedes 2 kg magniumstearat i den. Til slut pressedes blandingen til tabletter der hver vejede 172 mg.

Eksempel D

Brusetabletter

100 g virksomt stof, 140 g findelt citronsyre, 100 g findelt natriumhydrogenkarbonat, 3,5 g magniumstearat og aromamiddel efter smag blandedes og blandingen pressedes til tabletter der hver indeholdt 100 mg virksomt stof.

Eksempel E

Tablet med forsinket afgivelse af virksomt stof

200 g virksomt stof smeltedes sammen med 50 g stearinsyre og 50 g carnaubavoks. Den derved vundne blanding afkøledes og maledes til en partikelstørrelse på højst 1 mm i diameter. Den derved vundne blanding blandedes med 5 g magniumstearat og pressedes til tabletter der hver vejede 305 mg. Hver tablet indeholdt således 200 mg virksomt stof.

Farmakologi

Indledning

Et stort antal undersøgelser tyder på at den antipsykotiske virkning af neuroleptiske midler på en eller anden måde står i relation til nedgangen i catecholamin-overføringen i hjernen bevirket af disse lægemidler, og mere specifikt skyldes central dopamin (DA) receptorblokade som først foreslået af Carlsson (Acta Pharmacol. 20, 140-144, 1963 og J. Neur. Transmission, 34, 125-132, 1973).

De fleste forbindelser med antipsykotisk virkning synes at påvirke flere DA-systemer i hjernen. Der er blevet opstillet den hypotese at den antipsykotiske virkning kan være forbundet med blokade af DA-receptorer i de subcortikale og cortikale limbiske strukturer (J. Pharm. Pharmacol. 25, 346, 1973; Lancet, november 6, 1027, 1976) eller til blokade af DA-receptorer i det nigroneostriatale DA-system (Intern. J. Neurol. 6, 27-45, 1967).

Der er flere forskellige teknikker til rådighed til undersøgelse af DA-receptorblokade i hjernen. En metode er baseret på evnen hos anti-psykotiske midler til at blokere de opførselsmæssige virkninger der induceres af DA-agonisten apomorfin. Apomorfin frembringer hos rotter og andre arter et karakteristisk syndrom bestående af repetitive bevægelser (stereotypier) og en hyperaktivitet som synes at skyldes aktivering af postsynaptiske DA-receptorer i hjernen (J. Pharm. Pharmacol. 19, 627, 1967; J. Neurol. Transm. 40, 97-113, 1977). Stereotypierne (gumling, tygning, slikning, bidning) synes i hovedsagen at reflektere virkning på DA-receptorerne

af det neostriatale system (J. Psychiat. Res., 11, 1, 1974), mens den forøgede lokomotion (hyperaktiviteten) i hovedsagen synes at skyldes aktivering af DA-receptorerne i mesolimbiske strukturer (nucleus olfactorium, nucleus accumbens) (J. Pharm. Pharmacol. 25, 1003, 1973).

Et antal undersøgelser har vist at neuroleptika blokerer apomorfin-stereotypier og at denne blokade har god relation til blokaden af DA-transmissionen målt ved andre teknikker. Antiapomorfin-effekten er således korreleret med ændringer i DA-skiftet (Eur. J. Pharmacol., 11, 303, 1970), DA-receptorbindingsstudier (Life Science, 17, 993-1002, 1976) og særligt betydningsfuldt med antipsykotisk effektivitet (Nature, 263, 388-341, 1976).

Metoder

Der brugtes hanrotter af stammen Sprague-Dawley og en vægt på 225-275 g. Rotterne blev iagttaget i perspex-bure (40 cm lange, 25 cm brede og 30 cm høje) og opførslen blev bedømt 5, 20, 40 og 60 minutter efter indgift af apomorfin. Forbindelserne blev injiceret 60 minutter før apomorfin-hydroklorid (1 mg/kg) der blev injiceret subkutant i halsen. Denne dosis og administrationsform viste sig at frembringe en meget konstant respons og en meget lav variation i respons-styrken. Desuden frembragte apomorfin indgivet subkutant også en meget konstant hyperaktivitet.

Straks efter injektionen blev dyrene anbragt i burene, et i hvert bur. Registreringen af stereotypierne blev foretaget ved to særskilte metoder. Det første pointsystem var modificeret version af det system der indførtes af Costall og Naylor (1973). Styrken af stereotypien fik point i en skala på 0-3 som følger:

Point	Beskrivelse af den stereotyperede opførsel
0	Ingen ændring i opførsel i sammenligning med kontroller der havde fået fysiologisk saltopløsning eller var sedaterede
1	Diskontinuerlig snusen
2	Kontinuerlig snusen
3	Kontinuerlig snusen. Tygning, bidning og slikning.

I det andet system opnoteredes det antal dyr som udviste hyperaktivitet fremkaldt af apomorfin. Hver gruppe bestod af 6-8 dyr. Der kontrolleres stedse kontroldyr som havde fysiologisk kogsaltopløsning. ED_{50} er i det første pointsystem (0-3 skala) de doser som nedsætter styrken af stereotypierne med 50% i løbet af observationsperioden på 60 minutter. ED_{50} i det andet pointsystem er de doser som nedsætter det antal dyr der udviser hyperaktivitet med 50% i løbet af observationsperioden på 60 minutter. ED_{50}-værdierne blev beregnet ud fra logdosis-responskurver ved metoden med de mindste kvadrater ud fra 4-6 dosisniveauer med 6-8 dyr pr. dosisniveau.

Resultater

Resultaterne fremgår af tabel 2. De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser blev sammenlignet med det antipsykotiske stof sulpirid (Life Science, 17, 1551-1556, 1975). De i tabellen anførte resultater viser at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er kraftige inhibitorer af DA-receptorer i hjernen. På grund af deres evne til at antagonisere på både apomorfin-stereotypier og hyperaktivitet, blokerer de sandsynligvis DA-receptorer både i de striatale og limbiske områder (se indledningen). Desuden er de væsentligt mere virksomme end det antipsykotiske lægemiddel sulpirid. Eftersom der er en i høj grad signifikant korrelation mellem blokaden af apomorfin og den kliniske antipsykotiske effektivitet (Nature, 263, 388-341, 1976), er det meget sandsynligt at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser vil udvise en i høj grad kraftig antipsykotisk virkning hos mennesket.

Tabel 2

Evnen til at blokere apomorfininducerede stereotypier og hyperaktivitet.

Forbindelse ifølge eks.	Stereotypier ED_{50} µmol/kg i.p.	Hyperaktivitet ED_{50} µmol/kg i.p.
1	122	70
2	23	11
3	47	30
4	5,3	1,8
5	5,8	3,0
6	6,2	3,9
7	>178	∿11
8	3,3	0,33
9	5,6	0,83
10	>196	∿123
sulpirid	293	50

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser blev desuden sammenlignet med sulpirid ved samme prøvesystem efter oral indgift. Resultaterne fremgår af tabel 3.

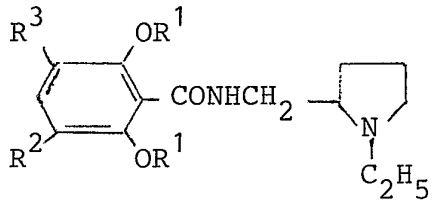
Tabel 3

Forbindelse ifølge eks.	Stereotypier ED_{50} µmol/kg p.o.	Hyperaktivitet ED_{50} µmol/kg p.o.
2	47 (19 mg/kg)	17 (7 mg/kg)
4	8,2 (4,0 mg/kg)	5,5 (2,7 mg/kg)
sulpirid	>586 (>200 mg/kg)	>586 (>200 mg/kg)

Som det ses har sulpirid tabt al aktivitet. Dette står i modsætning til de afprøvede, ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser der stadig er effektive efter oral indgift.

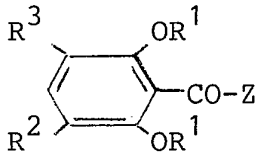
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af racemiske eller optisk aktive N-alkyl-(2,6-dialkoxybenzamidometyl)-pyrrolidiner med den almene formel



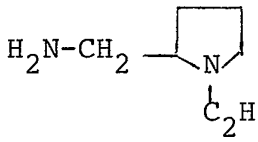
I

eller farmaceutisk acceptable salte deraf med syrer, i hvilken formel R^1 er en alkylgruppe med 1-3 kulstofatomer og R^2 og R^3 er ens eller forskellige og hver betegner et hydrogen-, klor- eller bromatom, k e n d e t e g n e t ved at man omsætter en forbindelse med den almene formel



II

hvor R^1, R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger og -CO-Z er en reaktiv gruppe med evne til at reagere med en aminogruppe under dannelse af en amiddel, med en forbindelse med formlen



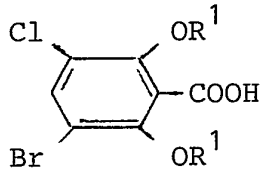
III

til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvorpå man om ønsket omdanner den vundne forbindelse I til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf med en syre og/eller opspalter et vundet racemat af forbindelsen I i de optisk aktive isomerer og/eller omdanner et vundet salt af forbindelsen I til den frie base.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at R^3 i forbindelsen med formlen II er hydrogen og R^2 klor eller brom.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at R^1 i forbindelsen med formlen II er en metylgruppe og R^2 og R^3 er ens eller forskellige og hver er et klor- eller bromatom.

4. Dialkoxybenzoesyrer til anvendelse som udgangsmateriale i den i krav 1 angivne fremgangsmåde, k e n d e t e g n e t ved at de har den almene formel



IV

hvor R^1 er en alkylgruppe med 1-3 kulstofatomer.