



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTEGNINGSSKRIFT Nr. 132091

(51) Int. Cl.² C 07 C 101/30

(21) Patentsøknad nr. 893/71

(22) Inngitt 09.03.71

(23) Løpedag 09.03.71

(41) Alment tilgjengelig fra 13.09.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 09.06.75

(30) Prioritet begjært 10.03.70, Sverige, nr. 3142/70

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling
av meta-tyrosinestere.

(71)(73) Søker/Patenthaver HÄSSLE, AKTIEBOLAGET,
Kärragatan 5, 431 33 Mölndal,
Sverige.

(72) Oppfinner CARLSSON, Per Arvid Emil,
S-413 19 Göteborg,
CORRODI, Hans Rudolf,
S-436 00 Askim,
GAARDER, Jan Örnulf,
S-411 23 Göteborg, Sverige.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Oppfinnelsen vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av forbindelser som er aktive ved behandling av Parkinsons sykdom.

Formålet med oppfinnelsen er å tilveiebringe en mulighet til å behandle Parkinsons sykdom med små bivirkninger av det terapeutisk aktive stoff.

Det er tidligere kjent at aminosyren L-dopa er et terapeutisk aktivt stoff mot visse symptomer av Parkinsons sykdom, som stølnhet, ubevegelighet, mental depresjon og anvendes generelt som sådan. Dets terapeutiske effekt er omtalt av W. Birkmayer & O. Hornkiewicz Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift für die gesamte Neurologie, 203, 560-574 (1962), av G.C. Cotzias, P.S. Papavasilion

132091

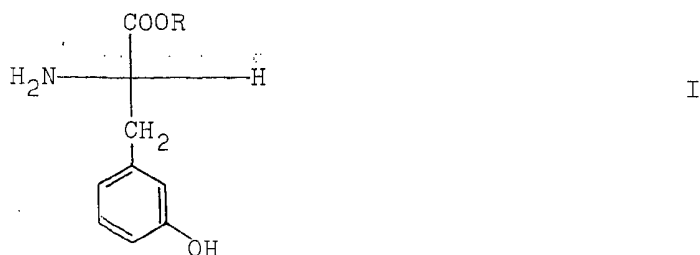
2

& R. Gellene New England, J. Med. 280, 337-345 (1969); Medical Letter, 11, 73-75, (1969).

Behandlingen med L-dopa medfører imidlertid flere bivirkninger hvorav illebefinnende, brekninger, nedsatt blodtrykk, psykoser og nedsatt absorpsjon fra tarmen av den naturlige aminosyren L-tyrosin, som fører til hypotyrosinemi, er omtalt.

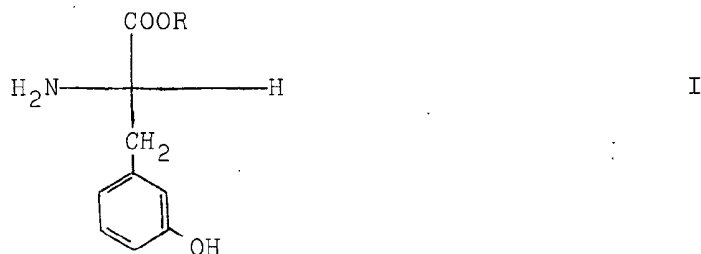
Det er også kjent av W. Birkmayer, Wiener Zeitschrift für Nervenheilkunde und deres Grenzgebiete 18, 369-386 (1966) at i motsetning til L-dopa har aminosyren meta-tyrosin ingen effekt på pasienter med Parkinsons sykdom.

Det har nå overraskende vist seg mulig å lindre symptomene av stivhet og urørlighet hos pasienter med Parkinsons sykdom ved å tilføre en terapeutisk aktiv mengde av estere av DL og L-meta-tyrosin med den generelle formel



hvor R betegner en rett eller forgrenet alkylgruppe med 1-3 karbonatomer, som base eller som salter av farmasøytisk tålbare syrer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører spesielt analogifremgangsmåte for fremstilling av nye forbindelser med den generelle formel



hvor R betegner en rett eller forgrenet alkylgruppe med 1-3 karbonatomer, som baser eller salter av farmasøytisk tålbare syrer hvorav forbindelsene kan foreligge i DL- eller L-form.

Eksempler på forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen

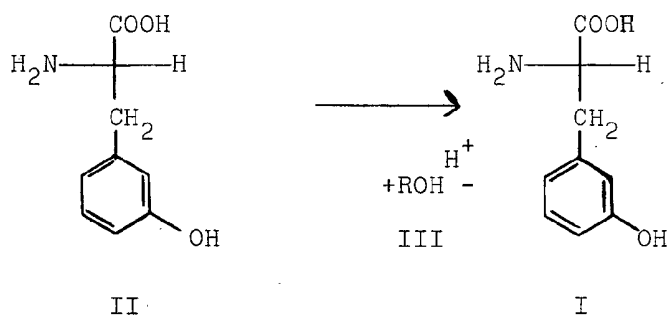
132091

er:

DL-m-tyrosin-metylester
 DL-m-tyrosin-etylester
 DL-m-tyrosin-propylester
 DL-m-tyrosin-isopropylester
 L-m-tyrosin-metylester
 L-m-tyrosin-etylester
 L-m-tyrosin-propylester
 L-m-tyrosin-isopropylester.

Disse nye forbindelser fremstilles ved en av de nedenfor nevnte analogifremgangsmåter.

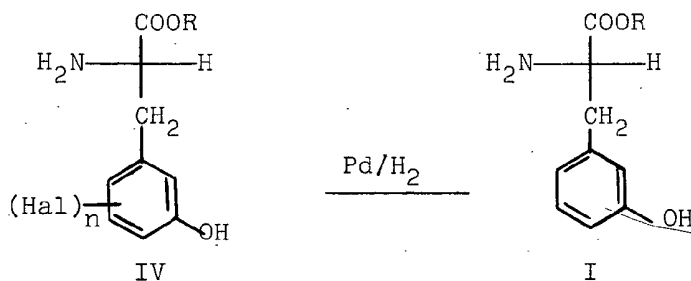
A. I henhold til den generelle ligning



hvor R har den ovenfor angitte betydning.

Reaksjonen kan hensiktsmessig også utføres i nærvær av tionylklorid (SOCl_2), eller dicykloheksylkarbodiimid ($(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N})_2\text{C}$). Dette gjelder både racematform og L-formen.

B. I henhold til den generelle ligning

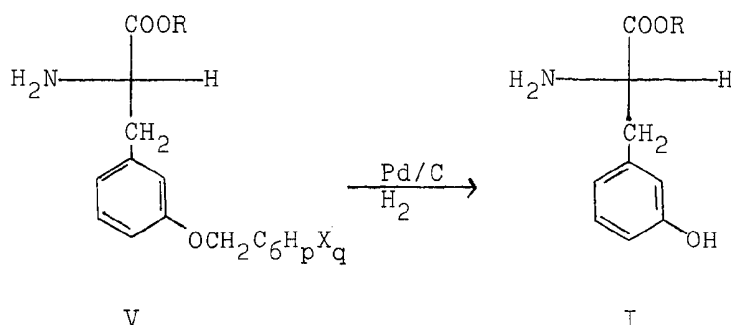


hvor Hal betegner Cl, Br eller J, n er 1-4 og R har den ovenfor angitte betydning, foregår en dehalogenering av mono- eller polyhalogenerte estere av DL- eller L-m-tyrosin.

C. I henhold til den generelle ligning

132091

4



hvor R har den ovenfor angitte betydning, X betegner H eller lavere alkyl, $p + q$ er 5, foregår en hydrogenering av O-aralkyletere av estere av DL- eller L-m-tyrosin.

Forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen kan spaltes i sine optisk aktive isomere på en hvilken som helst prinsipielt kjent måte for oppspaltning av et amin.

Det racemat som fåes ved ovennevnte reaksjoner kan oppspaltes i sine enantiomere ved omdannelse av den fri base til et salt eller et amid av en optisk aktiv syre som vinsyre, kamfer-sulfonsyre, bromkamfersulfonsyre, eplesyre eller en hvilken som helst annen optisk aktiv syre som danner krystallinske salter med aminet, og gjenvinning av aminet etter den vanlige separering av den således dannede blanding av diastereomere salter eller amider.

De nye forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen kan administreres i form av salter med fysiologisk tålbare syrer. Egnede syrer som kan anvendes er f.eks. saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fumarsyre, sitronsyre, vinsyre, maleinsyre eller ravsyre.

Oppfinnelsen skal nedenfor forklares nærmere ved hjelp av noen eksempler.

Eksempel 1.

10 g DL-m-tyrosin suspenderes i 100 ml metanol som mettes med HCl-gass. Etter 2 timers koking under tilbakesløp fjernes oppløsningsmidlet ved fordampning hvorefter residuet 12,7 g DL-m-tyrosin-metylester-hydroklorid ble krystallisert fra etylacetat.
Smp. 180°C .

Eksempel 2.

10 g DL-m-tyrosin suspenderes i 100 ml etanol, som ble mettet med HCl-gass. Etter 2 timers koking under tilbakesløp fjernes

oppløsningsmidlet ved fordampning, hvorefter residuet, 13,5 g DL-m-tyrosin-etyler-ester-hydroklorid, ikke krystalliserte. Hydrokloridet av etylesteren overføres deretter på kjent måte til fri base. Der- ved fåes 11,5 g DL-m-tyrosinetyler-ester med smp. 121°C .

Eksempel 3.

Til 10 g DL-m-tyrosin i 100 ml metanol ble det satt 10 ml tionylklorid under isavkjøling. Etter 2 timer ved 0°C ble oppløsningsmidlet fordampet og residuet, 12,7 g DL-m-tyrosinmetyl- esterhydroklorid, omkrystallisert fra etylacetat. Smp. 180°C .

På samme måte ble det fremstilt etyl-, propyl- og isopropylestere av DL-m-tyrosin.

Eksempel 4.

Til 10 g DL-m-tyrosin suspendert i 100 ml etanol ble det satt 13 g dicykloheksylkarbodiimid. Etter flere timer ved 20°C ble det tilsatt vann og den dannede eter ble ekstrahert 3 ganger med eter eller etylacetat. Etter oppløsningsmidlets fordampning fåes den fri base av DL-m-tyrosinetyler-ester i en mengde på 11,5 g base med smp. 121°C . På tilsvarende måte kan det fremstilles metyl-, isopropyl- og propylestere av DL-m-tyrosin.

Eksempel 5.

10 g L-m-tyrosin ble suspendert i 100 ml metanol, mettet med HCl-gass. Etter 2 timers koking under tilbakesløp ble metanolen fjernet ved fordampning, hvorefter residuet 12 g L-m-tyrosinmetyl-ester-hydroklorid ble krystallisert fra etylacetat. Smp. 205°C . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +83,7^{\circ}$ ($c = 2$, EtOH).

Eksempel 6.

10 g L-m-tyrosin suspendert i 100 ml etanol ble mettet med HCl-gass. Etter 2 timers kokning under tilbakesløp ble etanolen fjernet ved fordampning. Residuet 13,5 g L-m-tyrosinetyler-ester-hydroklorid ble dannet som en olje som deretter ble overført til fri base med

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3,18$ ($c = 4$, N HCl), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +70,70$ ($c = 2$, EtOH),
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,95$ ($c = 4$, N HCl), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16,52$ ($c = 2$, EtOH).

På tilsvarende måte ble det fremstilt L-m-tyrosin-propyl- og isopropylester.

Eksempel 7.

2,88 g DL-4-brom-3-hydroksyfenylalaninetyler-ester oppløst i 30 ml etanol hydrogeneres katalytisk i nærvær av 0,5 g Pd på kull.

Etter absorpsjon av 0,01 mot H_2 ble blandingen filtrert, oppløsningsmidlet avdampet og det utfelte hydrobromid av DL-m-tyrosinetyl-ester overført til fri base med et smp. på $121^\circ C$.

Eksempel 8.

5 g (0,016 mol) DL-3-benzyloksy-fenylalaninetyl-ester oppløst i 50 ml etanol hydrogeneres katalytisk i nærvær av 0,5 g Pd-C-katalysator. Etter absorpsjon av ekvivalent mengde H_2 (0,016 mol) ble reaksjonen stoppet. Etter filtrering og inndampning i vakuum fremkom 3,2 g DL-m-tyrosinetyl-ester med smp. $121^\circ C$.

På samme måte ble det fremstillet metyl-, propyl- og isopropylestere av DL-m-tyrosin samt de forskjellige estere av L-m-tyrosin fremstilt på denne måte. På samme måte kan det fremstilles metyl- og propylestrene fra tilsvarende halogenerte metyl-, isopropyl- eller propylestere av m-tyrosin.

Eksempel 9.

4,3 g DL-m-tyrosinmetylester i 50 ml metanol ble behandlet med 7,2 g vinsyre. Etter flere timer ble de dannede krystaller suget fra og disse omkrystallisert fra metanol-etylacetat. Produktet ble deretter overført til hydroklorid $[\alpha]_{365}^{25} = +83,7^\circ$ (c = 2, EtOH) på kjent måte.

På tilsvarende måte ble det oppdelt DL-m-tyrosinetyl-ester, DL-m-tyrosinisopropylester og DL-m-tyrosinpropylester til L-m-tyrosinetyl-ester $[\alpha]_{365}^{20} = +3,18$ (c = 4, N HCl) L-m-tyrosinisopropylester resp. L-m-tyrosinpropylester. L-m-tyrosinpropylester-hydroklorid: Smp. $99-101^\circ C$ og $[\alpha]_{365}^{25} = +103,0^\circ$ (c = 1, EtOH).

Forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen har verdifulle terapeutiske egenskaper som vedrører deres lindring av symptomer av Parkinsons sykdom.

Følgende to forsøk som er gode dyremodeller for Parkinsons sykdom på mus og rotter er gjennomført for å fastslå denne terapeutiske effekt.

Blokkade av reserpinfremkalt katatoni.

I en første serie for å utforske blokkaden av reserpinfremkalt katatoni injiseres i.p. mus med 5 mg pr. kg kroppsvekt med reserpin, hvorefter de etter en kort stund fikk et syndrom som karakteriseres hovedsakelig av rigiditet, stivhet i musklene og katatoni, hvilket syndrom ligner det kliniske bilde av Parkinsons sykdom.

Ved deretter å administrere stoffer som kan stimulere

hjernens dopaminreseptorer oppheves denne katatoni.

L-dopa, L-m-tyrosinetylester og L-m-tyrosinmetylester var ved denne prøve ekvipotent i doser på 300-400 mg pr. kg kroppsvekt injisert i.p., idet imidlertid estrene av L-m-tyrosin ga en lengere virkning av blokkeringen av denne katatoni (60 min. i forhold til L-dopa, som blokkerer i 30 min. med samme dose). DL-m-tyrosinestrene har herved halve aktiviteten med L-m-tyrosinestrene på grunn av at D-m-tyrosinestrene er inaktive.

Rotasjon induserte rotter med en lesjon i den nigro-neostriale dopamin-bane.

Hanrotter ble sprøytet unilateralt i substantia nigra med 6-hydroksydopamin, idet de dopaminerede nigro-neostriale neuroner degenererer (teknikken er tidligere omtalt av U. Ungerstedt i European Journal of Pharmacol. 5, 107 (1968)). Etter 2 måneder blir disse dyr unilateralt supersensitive til cerebralt aktive dopaminreseptorstimulerende stoffer. Da man i slike tilfeller tilfører et slikt dopaminerg stoff begynner dyrene å rotere rundt seg selv bort fra den lederte side. Rotasjonsfrekvensen og varigheten kan herved lett måles. Resultatet av et slikt forsøk angis nedenfor i tabell 1.

Tabell 1.

Stoff	Dose mg/kg kroppsvekt i.p.	Rotasjons- frekvens min. ⁻¹	Varighet i min.
L-dopa	100	10-20	60
L-m-tyrosin- etylester	100	10-20	60
L-m-tyrosinmetylester	100	10-20	60
DL-m-tyrosinetylester	200	10-20	60
DL-m-tyrosinmetylester	200	10-20	60
α -metyltirosinmetylester	500	ingen effekt dyp sedering	
3, α -dimetyltirosin- metylester	1000	ingen effekt dyp sedering	

Også i denne prøve er således L-m-tyrosinestrene ekvipotente til L-dopa. DL-m-tyrosinestrene har herved halve aktiviteten av grunner som er angitt tidligere. Den oppnådde sedative effekt ved administrering av α -metyl-p-tyrosinestre beror på en utarmning av noradrenalin og dopamin. Estrene av den naturlige

132091

forekommende aminosyren L-tyrosin er helt inaktiv i ovenfor omtalte eksperiment.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel



i DL- eller L-formen og farmakologisk tålbare salter herav, hvori R betegner en rett eller forgrenet alkylgruppe med 1-3 karbonatomer, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) DL- eller L-m-tyrosin med formel

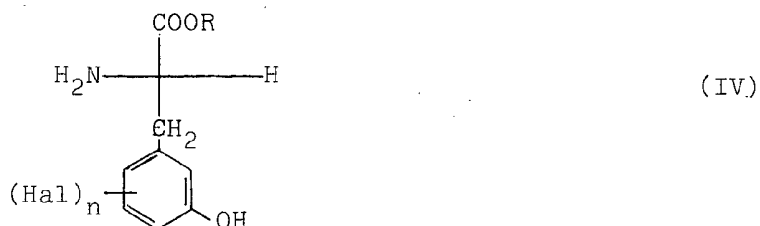


omsettes i nærvær av en syre, tionylklorid eller dicykloheksylkarbo-diimid med en forbindelse med formel



hvori R har overnevnte betydning, eller

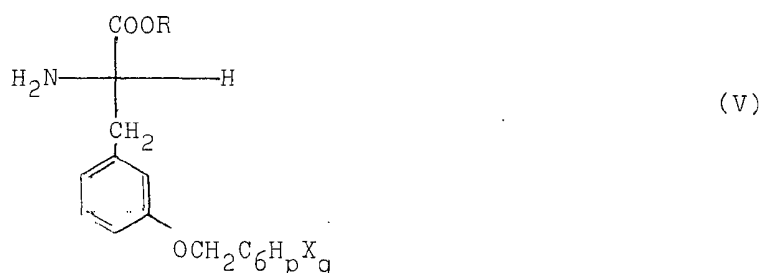
b) mono- eller polyhalogenerte estere av DL- eller L-m-tyrosin med den generelle formel



132091

hvor Hal betegner Cl , Br eller J , n betegner et helt tall fra 1-4 og R har den ovenfor angitte betydning, hydrogeneres katalytisk for dannelse av en forbindelse med formel I, eller

c) o-aralkyletere av DL- eller L-m-tyrosin med den generelle formel



hvor X betegner H eller lavere alkyl, $p + q$ er hele tall hvis sum er 5, og R har den ovenfor angitte betydning, hydrogeneres katalytisk for dannelse av en forbindelse med formel I,

hvorefter de fremstilte racemiske forbindelser eventuelt spaltes i sine optisk aktive enantiomere for fremstilling av L-formen, og/eller forbindelsene av formel (I) omdannes til farmakologisk aksepterbare salter.