

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 156832 B



(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 295/10

(21) Patentansøgning nr.: 0438/84

(22) Indleveringsdag: 31 jan 1984

(41) Alm. tilgængelig: 01 aug 1985

(44) Fremlagt: 09 okt 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: *HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO. LTD.; 1-chome 3-14 Tatekawacho Katsuyamashi; Fukui, JP

(72) Opfinder: Yasuo *Itho; JP, Hideo *Kato; JP, Nobuo *Ogawa; JP, Eiichi *Koshinaka; JP, Hiroyuki *Nishino; JP

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree

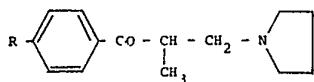
(54) 3-Pyrrolidinpropiophenonderivater samt farmaceutiske præparater indeholdende samme

(56) Fremdragne publikationer

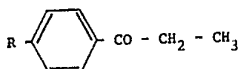
(57) Sammendrag:

438-84

Nye 3-pyrrolidinpropiophenonderivater med formlen:



hvor R betegner en ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl- eller isobutylgruppe eller en cycloalkylgruppe med 5-7 carbonatomer, samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf, fremstilles ved, at et propiophenonderivat med formlen:



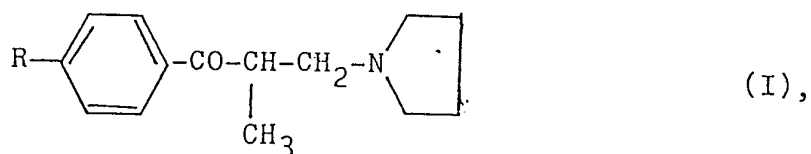
hvor R har den tidligere angivne betydning, omsættes med et formaldehyd eller en ækvivalent hertil samt pyrrolidin eller et salt heraf.

De nye forbindelser har en forbedret muskelafslappende aktivitet og hæmmer i høj grad nikotininducerede kramper samt oxotremorininducerede rystelser. Forbindelserne har en lav toxicitet.

DK 156832 B

Opfindelsen angår hidtil ukendte 3-pyrrolidinpropiophenonderivater eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf, hvilke forbindelser udviser en kraftig muskelafslappende aktivitet, og har den almene formel (I):

5



10

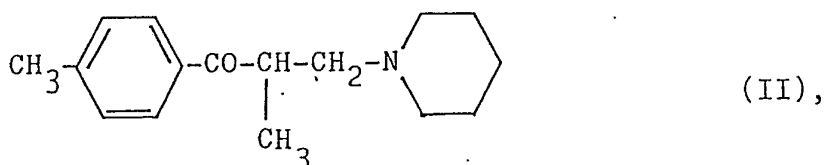
hvor R betegner en ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl- eller isobutylgruppe eller en cycloalkylgruppe med 5-7 carbonatomer, eller er farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf.

15 Opfindelsen angår endvidere et farmaceutisk præparat samt et præparat til behandling af krampeagtige muskelkontraktioner ved sygdomme i bevægelsesorganerne, hvilke præparater er ejendommelige ved, at de indeholder de nye 3-pyrrolidinpropiophenonderivater med ovennævnte almene formel I eller farmaceutiske acceptable syreadditionssalte heraf.

20

Som et lægemiddel med muskelafslappende aktivitet har der hidtil været markedsført Tolperisone (generisk navn, Merck Index, 9.udg., 9219) med den almene formel (II):

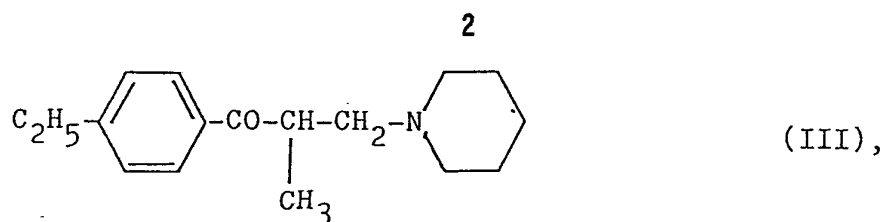
25



30

og det har været udbredt anvendt til klinisk behandling af muskelkontraktion og spastisk lammelse.

35 Med det formål at fremstille en forbindelse med forbedret muskelafslappende aktivitet fremstilledes Eperisone (WHO Chronicle, 36(2), Proposed International Nonproprietary Names : Liste 47) med den almene formel (III):



5 og det har allerede været anvendt klinisk.

Eperisone med formel (III) viser en forbedret muskelafslappende aktivitet. Eperisone udviser imidlertid ikke en forbedring med hensyn til toksicitet og er akkurat ligeså toksisk som Tolperisone.

10 Hvad angår bivirkninger giver Eperisone ydermere lever- og nyresygdomme, medens Tolperisone kun giver leversygdom. Eperisone er derfor et tilbageskridt i forhold til Tolperisone hvad angår uønskede bivirkninger.

15 Tolperisone og Eperisone er ikke tilfredsstillende lægemidler.

Som følge af en omfattende forskning efter nye forbindelser med kraftig muskelafslappende virkning har det vist sig, at forbindelserne med formel (I) er meget lidt toksiske og udviser en effektiv
20 muskelafslappende aktivitet sammenlignet med forbindelserne med formlerne (II) og (III), og dette danner baggrund for den foreliggende opfindelse.

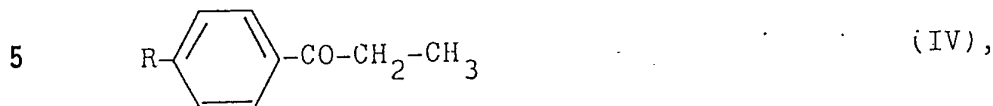
Eksempler på cycloalkylgruppen for R i ovennævnte formel (I) er en
25 cyclopentyl-, cyclohexyl- og cycloheptylgruppe.

Forbindelserne med den almene formel (I) kan omdannes til de tilsvarende farmaceutisk acceptable syreadditionssalte på traditionel måde, og basen kan om nødvendigt frigøres fra de således fremstil-
30 lede syreadditionssalte.

Eksempler på farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne med formel (I) er salte med en uorganisk syre, såsom saltsyre, salpetersyre, svovlsyre, hydrogenbromid, hydrogeniodid,
35 phosphorsyre og lignende samt salte med en organisk syre, såsom eddikesyre, maleinsyre, fumarsyre, citronsyre, oxalsyre, vinsyre og lignende.

De nye 3-pyrrolidinpropiophenonderivater med den almene formel (I)

kan fremstilles ved, at et derivat af propiophenon med den almene formel (IV):



10 hvor R har den tidligere angivne betydning, omsættes med formaldehyd og pyrrolidin med formlen (V):



15 eller saltet heraf i et opløsningsmiddel, hvorpå der eventuelt dannes salt ved tilsætning af den respektive syre.

20 Som formaldehyd til fremstillingen kan anvendes formaldehyd, en lineær eller cyklisk polymer af formaldehyd, såsom paraformaldehyd, trioxan og lignende.

25 Pyrrolidin anvendes sædvanligvis som et salt med en uorganisk syre, såsom saltsyre, hydrogenbromid eller salpetersyre, hvorimod pyrrolidin i form af basen normalt omsættes i et surt reaktionsmedium ved at tilsætte tilstrækkelig mængde af en uorganisk syre til reaktionsblandingen.

30 Molforholdet mellem reaktanterne kan frit vælges. Imidlertid omsættes fortrinsvis 1 mol pyrrolidin med formlen (V) med mindst 1 mol, fortrinsvis 1,1 mol, af et propiophenonderivat med formlen (IV) og mindst 1 mol, fortrinsvis 1,5 mol, formaldehyd, således at den anvendte pyrrolidin elimineres fra reaktionsblandingen, som bør underkastes en efterbehandling.

35 Det ved fremgangsmåden anvendte opløsningsmiddel kan være et alkoholisk opløsningsmiddel, såsom methanol, ethanol, propanol, isopropanol og lignende, et nitroalkanopløsningsmiddel, såsom nitromethan, nitroethan og lignende, en lavere alkylester af en

lavere alifatisk syre, såsom methylacetat, ethylacetat, ethylpropionat og lignende. Fortrinsvis anvendes en lavere alkylester af en lavere alifatisk syre.

- 5 Reaktionen kan udføres ved en temperatur mellem stuetemperatur og kogepunktet for det anvendte opløsningsmiddel, fortrinsvis ved kogepunktet for opløsningsmidlet.

- 10 Propiophenonderivater med formlen (IV), som anvendes som udgangsmateriale ved fremgangsmåden, er velkendte og kan fremstilles på den måde, der f.eks. beskrives i litteraturen i Pharmazie, 24, 735(1969), Journal of the American Chemical Society, 78, 5899(1953), Annalen der Chemie, Justus Liebigs, 546, 273(1941), DE-patentskrift nr. 2059618 m.fl.

15

- De således fremstillede 3-pyrrolidinpropiophenonderivater med formlen (I) og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf udviser en effektiv muskelafslappende aktivitet, hæmning af spinalrefleks, nikotininduceret krampe og oxotremorininducerede rystelser og kan med stor fordel anvendes som et lægemiddel til behandling af krampeagtige muskelkontraktioner ved sygdom i bevægelsesorganer, såsom ved rygsmærter, hernia i den intervertebrale diskus og osteoarthritis i rygsøjlen.

- 25 Forbindelserne ifølge opfindelsen udviser stærk muskelafslappende aktivitet med minimale bivirkninger.

- Den store aktivitet af forbindelserne ifølge opfindelsen godtgøres ved undersøgelse i dyr, hvorpå der anføres eksempler her.
- 30 Forbindelserne ifølge opfindelsen kan indgives pr. os, dvs. i form af piller eller tabletter, i hvilke forbindelserne kan være til stede sammen med de sædvanlige farmaceutiske bærermaterialer, traditionelt ved at blande forbindelserne ifølge opfindelsen med sædvanlige bærermaterialer eller tilsætningsstoffer, såsom talkum, magnesiumstearat, stivelse, lactose, gelatine, en hvilken som helst af talrige gummiarter og lignende. I den mest fordelagtige form vil sammensætningerne således indeholde et ikke-toksisk, farmaceutisk bærermateriale ud over den aktive forbindelse ifølge opfindelsen. Eksempler på faste bærermaterialer er lactose, magnesiumstearat,
- 35

calciumstearat, stivelse, terra alba, dicalciumacacie og lignende.

Eksempler på flydende bærermaterialer er jordnøddeolie, sesamolie, olivenolie, vand og lignende. De aktive forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse kan hensigtsmæssigt indgives i sådanne sammensætninger indeholdende den aktive bestanddel, således at den endelige dosis ligger indenfor det herefter angivne dosisområde. Der kan således anvendes et stort antal farmaceutiske former, der er egnet til mange indgivelsesmåder samt doser.

Til oral indgivelse kan den aktive bestanddel og farmaceutiske former, som er egnet til mange indgivelsesmåder og doser, anvendes. Til oral indgivelse kan den aktive bestanddel og det farmaceutiske bærermateriale f.eks. have form af et granulat, en pille, en tablet, en pastil, en eliksir, en sirup eller en anden flydende suspension eller emulsion, hvorimod sammensætningen til parenteral indgivelse kan have form af en steril opløsning eller suppositorium.

Anvendelsen af forbindelserne ifølge opfindelsen omfatter indre eller ydre indgivelse af forbindelsen ifølge opfindelsen, fortrinsvis oral eller parenteral, og fortrinsvis blandet med det farmaceutiske bærermateriale, f.eks. i form af en hvilken som helst af de ovennævnte sammensætninger eller fyldt i en kapsel, til afhjælpning af de forhold, der skal behandles, samt symptomer herpå i en levende dyrekrop. Til illustration kan forbindelserne ifølge opfindelsen anvendes i en mængde på fra ca. 1 til ca. 100 mg/enhedsdosis, fortrinsvis fra 30 til 80 mg, til en oral dosis, medens de parenterale doser sædvanligvis er mindre og almindeligvis ca. halvdelen af den orale dosis. Enhedsdosen indgives fortrinsvis et passende antal gange dagligt, typisk 3 gange. Den daglige dosis kan variere afhængigt af antallet af indgivelser. Der skal naturligvis indgives en passende klinisk dosis i overensstemmelse med patientens tilstand, alder og vægt, og det giver sig selv, at forbindelsernes øgede aktivitet sammen med deres nedsatte bivirkninger også tillader store variationer. Den eksakte dosis, både enhedsdosis og daglig dosis, vil selvfølgelig skulle bestemmes i overensstemmelse med etablerede medicinske principper.

Den effektive aktivitet med hensyn til muskelafslapning (roterende

stavtest), nikotininduceret krampe og oxytremorininducerede rystelser vises på fig. 1, henholdsvis i tabel 1 og 2, som et eksempel på de foreliggende forbindelsers potentierende farmalogiske virkning.

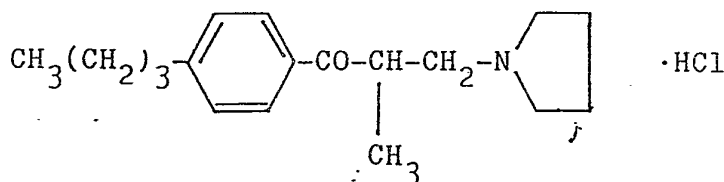
- 5 Den akutte toksicitet er blevet bestemt og vist i tabel 3, hvor der som referenceforbindelse anvendes et markedsført produkt, Eperisone, med formelen (III).

Testforbindelser:

10

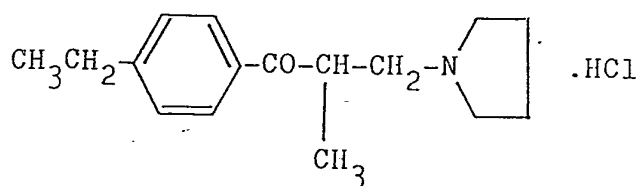
Forbindelse 1 ifølge opfindelsen (eksempel 3).

15



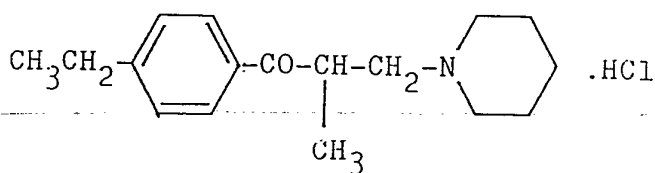
Forbindelse 2 ifølge opfindelsen (eksempel 6).

20



Reference-lægemiddel (Eperisone-hydrochlorid)

25



1. Muskelafslappende aktivitet.

30

(roterende stavtest)

FORSØG:

- 35 Der anvendtes en gruppe på 10 fem uger gamle ddY-hanmus. Musene blev på forhånd afprøvet med en stav med en diameter på 3 cm og som roterede med en hastighed på 10 omdr./min., og de mus, som kan forblive på den roterende stav i mere end 60 sekunder, udvalgte til prøven. Forbindelserne blev indgivet per os med en dosis på 200 mg/kg, og 10, 20, 30 og 60 minutter efter indgivelse af midlet blev

musene flyttet over på den roterende stav. Opholdstiden (sekunder) på staven blev målt. Det blev vurderet, at forbindelsen er effektiv, hvis musen faldt fra staven inden 60 sekunder. Resultaterne vises på fig. 1.

5

2. Aktivitet på nikotininduceret krampe.

FORSØG:

10

Der anvendtes en gruppe på 5 fem uger gamle ddY-hanmus. Forbindelserne blev indgivet per os i en dosis på 25 mg/kg. 15 Minutter efter indgivelse af midlet blev nikotintartrat indgivet intravenøst i en mængde på 3 mg pr. kg, og den toniske krampe samt dyr døde som følge af krampe blev målt. Forbindelsernes virkning er blevet angivet som procent forekomst af tonisk krampe og dødeligheden. Resultaterne vises i tabel 1.

15

TABEL 1

20

Aktivitet på nikotininduceret krampe

<u>Forbindelse</u>	<u>Forekomst af tonisk krampe (%)</u>	<u>Dødelighed (%)</u>
Forbindelse 1		
ifølge opfindelsen	20	40
Forbindelse 2		
ifølge opfindelsen	40	60
Reference-		
forbindelse	60	100
Kontrol	100	100

25

30

3. Virkning på oxotremorin-inducerede rystelser

35

FORSØG:

Der anvendtes en gruppe på 5 fem uger gamle ddY-hanmus. Forbindelserne blev indgivet per os i en dosis på 100 mg/kg, og efter 15

minutter blev oxotremorin indgivet intraperitonealt i en dosis på 1 mg pr. kg. Styrken af de inducerede rystelser blev observeret i overensstemmelse med metoden ifølge Suzuki et al. (Folia Pharmacologica Japonica, 83, 127(1983)) og tildeltes i et tidsforløb point efter nedenstående skala:

0 = ingen, 1 = meget lidt, 2 = lidt, 3 = moderat
4 = alvorlig, 5 = mangel på stabiliserende refleks.

10 Resultaterne vises i tabel 2.

TABEL 2
Virkning på oxotremorininducerede rystelser

15	Tidsforløb(min):	5	10	15	20	30
	<u>Forbindelser</u>	<u>Point</u>				
	Forbindelse 1					
	ifølge opfindelsen	0	0,4	0,4	0,9	0,8
20	Forbindelse 2					
	ifølge opfindelsen	0	0,4	0,3	0,4	0,4
	Reference-					
25	forbindelse	0	0,4	0,3	0,2	0
	Kontrol	3,2	3,2	3,1	2,7	2,4

4. Test for akut toksicitet

30

Der anvendtes en gruppe på 5 fem uger gamle ddY-hanmus. Forbindelserne blev angivet oralt ved hver dosis. LD₅₀ Blev bestemt ved Probit-metoden ud fra dyr døde i løbet af 7 dage.

35 Resultaterne vises i tabel 3.

Tabel 3: Akut toksicitet

	<u>Forbindelser</u>	<u>LD₅₀ (mg/kg)</u>
5	Forbindelse 1	
	ifølge opfindelsen	520
	Forbindelse 2	
	ifølge opfindelsen	425
10	Reference-	
	forbindelse	332
15	Det fremgår klart af de ovenfor viste resultater, at forbindelserne ifølge opfindelsen udviser en kraftig muskelafslappende aktivitet og en udmærket aktivitet på nikotininduceret krampe i sammenligning med referenceforbindelsen.	
20	Testen for akut toksicitet viser ydermere, at forbindelserne ifølge opfindelsen har en højere LD ₅₀ -værdi sammenlignet med Eperisone. Det er derfor klart, at forbindelserne ifølge opfindelsen er meget nyttige som et lægemiddel til klinisk brug, på grund af de ovenlegne farmaceutiske virkninger samt den lave toksicitet.	
25	Opfindelsen vil blive beskrevet i detaljer under henvisning til nedenstående eksempler.	
30	<u>EKSEMPEL 1</u>	

4'-Propyl-2-methyl-3-pyrrolidinpropiophenon

35 Til en opløsning af 5,00 g 4'-propylpropiophenon i 10 ml isopropanol tilsættes 3,00 g pyrrolidinhydrochlorid, 1,30 g paraformaldehyd og 0,5 ml 40% ethanolisk hydrogenchlorid, og blandingen tilbagesvales i 4,5 timer og inddampes. Inddampningsresten opløstes i vandig saltsyre og vaskedes med ether. Det vandige lag blev gjort alkalisk med kaliumcarbonat og ekstraheredes med ether. Ekstraktet vaskedes

med vand, tørredes og inddampedes. Inddampningsresten opløstes i ether og blev gjort sur med 40% ethanolisk hydrogenchlorid. Præcipitatet filtreredes, vaskedes med en blanding af ethanol og ether og udkrystalliseredes fra methylethylketon til frembringelse af 1,50 g af hydrochloridet af den ønskede forbindelse i form af farveløse nåle, smeltepunkt 151-152°C.

Analyse for $C_{17}H_{25}NO \cdot HCl$

Beregnet %: C, 69,02; H, 8,66; N, 4,73

Fundet %: C, 68,75; H, 9,23; N, 4,64

EKSEMPEL 2

4'-Isopropyl-2-methyl-3-pyrrolidinpropiophenon

Til en opløsning af 10,00 g 4'-isopropylpropiophenon i 80 ml ethylacetat sættes 2,00 g pyrrolidin og 2,50 g paraformaldehyd. Blandingen blev gjort sur ved tilsætning af gasformigt hydrogenchlorid og tilbagesvales i 4 timer.

Efter afkøling ekstraheredes reaktionsblandingen med vand. Vandlaget blev gjort alkalisk med kaliumcarbonat og ekstraheredes med ethylacetat. Ekstraktet vaskedes med vand, tørredes og inddampedes. Inddampningsresten opløstes i ethanol og blev gjort sur med 15% ethanolisk hydrogenchlorid. Opløsningen inddampedes, og inddampningsresten vaskedes med en blanding af acetone og ether og derefter foretoges en udkrystallisering fra methylethylketon til frembringelse af 3,58 g af hydrochloridet af den ønskede forbindelse i form af farveløse nåle, smeltepunkt 131-133°C.

Analyse for $C_{17}H_{25}NO \cdot HCl$

Beregnet %: C, 69,02; H, 8,86; N, 4,73

Fundet %: C, 68,62; H, 9,01; N, 4,62

EKSEMPEL 34'-Butyl-2-methyl-3-pyrrolidinpropiophenon

- 5 Til en opløsning af 5,40 g 4'-butylpropiophenon i 15 ml ethylacetat
sattes 3,00 g pyrrolidinhydrochlorid, 1,30 g paraformaldehyd og 0,5
ml 22% hydrogenchlorid-ethylacetat, og blandingen tilbagesvales i
4,5 timer. Efter afkøling ekstraheredes reaktionsblandingen med
vandig saltsyre. Vandlaget blev gjort alkalisk med kaliumcarbonat og
10 ekstraheredes med ether. Ekstraktet vaskedes med vand, tørredes og
inddampedes. Inddampningsresten opløstes i ethanol og blev gjort sur
med 40% ethanolisk hydrogenchlorid. Opløsningen inddampedes, og
inddampningsresten vaskedes med isopropylether og derefter foretoges
udkrystallisering fra methylethylketon til frembringelse af 2,93 g
15 af hydrochloridet af den ønskede forbindelse i form af farveløse
flager, smeltepunkt 116-117°C.

Analyse for $C_{18}H_{27}NO \cdot HCl$

Beregnet %: C, 69,77; H, 9,11; N, 4,52

20 Fundet %: C, 69,51; H, 9,25; N, 4,55

EKSEMPEL 4

25 4'-Isobutyl-2-methyl-3-pyrrolidinpropiophenon

- En opløsning af 5,40 g 4'-isobutylpropiophenon i 15 ml ethylacetat,
3,00 g pyrrolidinhydrochlorid, 1,30 g paraformaldehyd og 0,5 ml 22%
hydrogenchlorid-ethylacetat behandles som ovenfor beskrevet i
30 eksempel 3 til frembringelse af 3,53 g af hydrochloridet af den
ønskede forbindelse, som udkrystalliseredes fra methylethylketon i
form af farveløse flager, smeltepunkt 127-128°C.

Analyse for $C_{18}H_{27}NO \cdot HCl$

35 Beregnet %: C, 69,77; H, 9,11; N, 4,52

Fundet %: C, 70,13; H, 9,51; N, 4,66

EKSEMPEL 54'-Cyclohexyl-2-methyl-3-pyrrolidinpropiofenon

- 5 En opløsning af 5,10 g 4'-cyclohexylpropiofenon i 15 ml ethylacetat, 2,50 g pyrrolidinhydrochlorid, 1,30 g paraformaldehyd og 0,5 ml 22% hydrogenchlorid-ethylacetat behandles på samme måde som beskrevet i eksempel 3 til frembringelse af 3,65 g af hydrochloridet af den ønskede forbindelse, som udkrystalliseredes
10 fra en blanding af ethanol og ether i form af farveløse nåle, smeltepunkt 186-187°C.

Analyse for $C_{20}H_{29}NO \cdot HCl$

Beregnet %: C, 71,51; H, 9,00; N, 4,17

15 Fundet %: C, 71,64; H, 8,86; N, 4,12

EKSEMPEL 64'-Ethyl-2-methyl-3-pyrrolidinpropiofenon

- 20 Til en opløsning af 6,80 g 4'-ethylpropiofenon i 60 ml ethylacetat sættes 1,50 g pyrrolidin og 1,90 g paraformaldehyd. Blandingen blev gjort sur ved tilsætning af gasformigt hydrogenchlorid og tilbagesvales i 2 timer. Efter afkøling ekstraheredes reaktions-
25 blandingen med vandig saltsyre. Vandlaget blev gjort alkalisk med kaliumcarbonat og ekstraheredes med ethylacetat. Ekstraktet vaskedes med vand, tørredes og indampedes. Inddampningsresten opløstes i ethanol og blev gjort sur med ethanolisk hydrogenchlorid. Opløsningen indampedes, og indampningsresten vaskedes med ethylacetat og
30 derefter udkrystalliseredes fra methylethylketon til frembringelse af 3,00 g af hydrochloridet af den ønskede forbindelse i form af farveløse nåle, smeltepunkt 152-153°C.

Analyse for $C_{16}H_{23}NO \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$

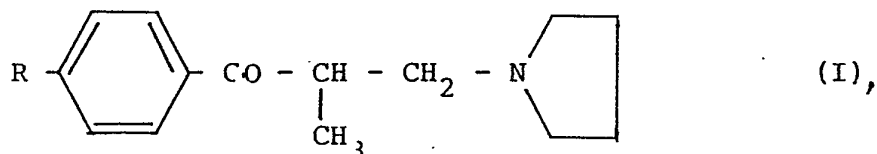
35 Beregnet %: C, 67,12; H, 8,62; N, 4,89

Fundet %: C, 67,35; H, 8,65; N, 5,01

P a t e n t k r a v .

1. 3-Pyrrolidinpropiofenonderivater med den almene formel (I):

5



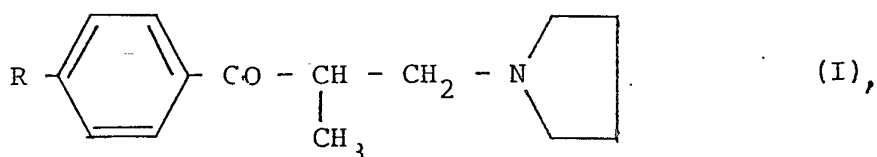
10

hvor R betegner en ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl- eller isobutylgruppe eller en cycloalkylgruppe med 5-7 carbonatomer, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf.

15

2. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder et 3-pyrrolidinpropiofenonderivat med den almene formel (I):

20



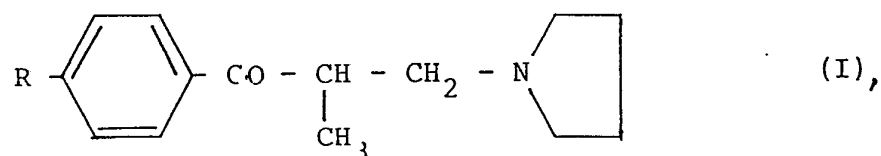
25

hvor R betegner en ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl- eller isobutylgruppe eller en cycloalkylgruppe med 5-7 carbonatomer, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf.

30

3. Præparat til behandling af krampeagtige muskelkontraktioner ved sygdomme i bevægelsesorganerne, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder et 3-pyrrolidinpropiofenonderivat med den almene formel (I):

35



hvor R betegner en ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl- eller

isobutylgruppe eller en cycloalkylgruppe med 5-7 carbonatomer, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf.

5

10

15

20

25

30

35

Fig.1

