

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 166275 B

(21) Patentansøgning nr.: 4706/87

(51) Int.Cl.5 C 07 D 207/33

(22) Indleveringsdag: 09 sep 1987

(41) Alm. tilgængelig: 13 mar 1988

(44) Fremlagt: 29 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 sep 1986 NL 8602305

(71) Ansøger: *Duphar International Research B.V.; C.J. van Houtenlaan 36; Weesp, NL

(72) Opfinder: Ineke van *Wijngaarden; NL, Cornelis Gerrit *Kruse; NL, Roelof van *Hes; NL, Johannes Antonius Maria van der *Heyden; NL

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

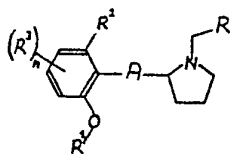
(54) Derivater af phenyl, pyrrolidin-2-yl substitueret pyrrol og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf med antipsykotiske egenskaber, fremgangsmåde til fremstilling heraf, samt farmaceutiske præparater indeholdende disse forbindelser

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

4706-87

Phenyl, pyrrolidin-2-yl substituerede 5-ring heterocycliske forbindelser med den almene formel:



hvori

A betegner en umættet heterocyclisk 5-ring ved i det mindste ét nitrogenatom eller oxygenatom eller oxygenatom i ringen, idet phenylsubstituenten skal være metastillet i forhold til 2-pyrrolidinyl substituenten;

R betegner hydrogen, alkyl eller phenyl, evt. substitueret med gruppen R₃;

R₁ betegner en alkyl- eller alkenylgruppe, som evt. kan danne en ring med nabocarbonatomet i phenylgruppen;

R₂ betegner hydrogen, hydroxy eller alkoxy;

DK 166275 B

fortsættes

4706-87

R₃ betegner alkyl, alkoxy, alkylthio, hydroxy, amino, mono- eller dialkylamino, alkylsulfonfylamino, alkyl- eller alkoxy-carbonyl, nitro, cyano, halogen, tri-fluormethyl, trifluormethoxy eller alkyl- eller aminosulfonyl.

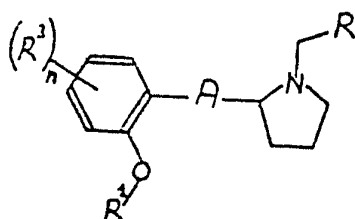
Forbindelserne fremstilles ved hjælp af kendte fremgangsmåder. De besidder interessante farmakologiske, især antipsykotiske egenskaber.

1

Opfindelsen angår hidtil ukendte derivater af phenyl, pyrrolidin-2-yl substitueret pyrrol og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf med interessante antipsykotiske egenskaber, fremstillingen af disse forbindelser, farmaceutiske præparater, der indeholder i det mindste en af disse forbindelser, som aktivt middel, samt fremstilling af sådanne farmaceutiske præparater.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de har den almene formel 1:

10



1

15

hvor,

R betegner hydrogen eller C₁-C₃ alkyl;

R₁ betegner ligekædet eller forgrenet C₁-C₄ alkyl;

20 R₃ betegner halogen eller C₁-C₃ alkylsulfonyl;

n er 0, 1 eller 2; og

A betegner pyrrol;

idet phenylsubstituenten skal være metastillet i forhold til 2-pyrrolidinylsubstituenten;

25 og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Halogen er foretrukket chlor eller brom.

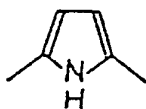
Foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er forbindelser med formel 1, hvori

R er methyl;

30 R₁ er methyl eller ethyl; og

A er en gruppe med formel 2a:

2



(2a)

5

idet de øvrige symboler har den ovenfor nævnte betydning.

Forbindelser ifølge opfindelsen som er særlig foretrukne er:

10 (a) 2-(2-methoxy-5-ethylsulfonylphenyl)-5-(N-ethyl-2-pyrrolidinyl)pyrrol; og

(b) 2-(2-methoxy-3,5-dibromphenyl)-5-(N-ethyl-2-pyrrolidinyl)pyrrol.

15 Egnede syrer, med hvilke forbindelser ifølge opfindelsen kan danne farmaceutiske acceptable syreadditionssalte, er f.eks. saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre, salpetersyre, samt organiske syrer, f.eks. citronsyre, fumarsyre, maleinsyre, vinsyre, eddikesyre, benzoesyre, p-toluensulfonsyre, methansulfonsyre, naphtalensulfonsyre og lignende.

Både racemater og de enkelte enantiomere af forbindelserne med formlen I er omfattet af opfindelsen.

Forbindelserne ifølge opfindelsen besidder interessante psykotropiske egenskaber, især en specifik anti-psykotisk virkning.

Man bestemte den antipsykotiske virkning ved en afprøvning, hvorved man på kendt måde målte undertrykkelsen af betingede reflekser hos forsøgsdyr (rotter). Man betragtede forbindelserne som aktive, hvis de ved denne afprøvning viste mindst 50% undertrykkelse af den betingede refleks efter oral indgivelse af 100 mg pr. kg. kropsvægt eller mindre.

Man bestemte de dopaminolytiske egenskaber af forbindelserne på mus ved hjælp af en afprøvningsmetode hvorved man målte graden af inhibition overfor en be-

35

stemt opførsel (klatring) som var induceret ved hjælp af dopaminagonisten apomorfin. Ved denne afprøvning anses en forbindelse for at være aktiv, når man finder en inhibition på mere end 50% efter oral indgivelse af doser mindre end 50 mg/kg.

Ud over de ovenfor beskrevne in vivo afprøvninger, udførte man eksperimenter in vitro med binding til receptorer ved hjælp af radioaktivt mærkede ligander på homogeniseret hjernevæv. På denne måde fandt man meget høje affiniteter for de foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen over for dopamin-receptorer (udtrykt ved K_i -værdier mindre end 100 nM).

I modsætning til en stor del af de dopaminolytiske forbindelser, man hidtil har anvendt klinisk, f.eks. haloperidol og tricycliske forbindelser såsom chlorpromazin og clozapin, afhænger ovennævnte affinitet af tilstedeværelse af natriumioner. Ved udførelse af eksperimenter som beskrevet i Eur. J. Pharmacol. 46 (1977), p. 377, fandt man værdier for Na-forhold fra 10-50. Affiniteten for andre neurotransmitter-receptor typer, f.eks. cholinergiske, adrenergiske og serotonergiske receptorer, var meget lav.

Disse farmakologiske data tyder på en interessant klinisk opførsel af forbindelserne, idet den antipsykotiske virkning ikke er forbundet med forekomsten af bivirkninger, som er karakteristisk for næsten alle hidtil anvendte neuroleptika.

Mængden, anvendelseshyppigheden og indgivelsesmåden kan variere i det enkelte tilfælde, også afhængigt af forstyrrelsernes art og alvor. I almindelighed kan man benytte en dosis på 5-500 mg om dagen, og foretrukket 5-100 mg om dagen, foretrukket indgivet som daglig enkeltdosis, ved brug på mennesker. Sådanne indgivelsesformer, nemlig præparater med antipsykotisk virkning, er ejendommelige ved det i krav 5's kendetegnende del angivne.

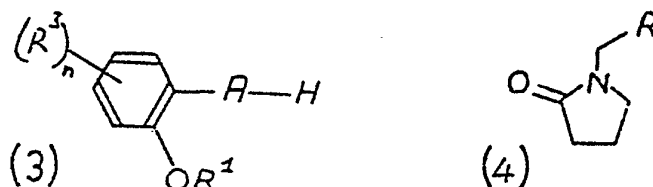
De aktive forbindelser ifølge opfindelsen og deres salte og proforbindelser kan indarbejdes i præparater som angivet i krav 6, f.eks. i piller, tabletter, overtrukne tabletter, kapsler, pulvere, injektionsvæsker og lignende, under anvendelse af konventionelle hjælpestoffer f.eks. faste og væskeformige bærematerialer.

Forbindelserne og deres syreadditionssalte, proforbindelser og enantiomere kan omdannes til indgivelsesformer, der er egnede til anvendelse på kendt måde.

De nye forbindelser ifølge opfindelsen kan fremstilles ved fremgangsmåder, der er kendt fra syntesen af analoge forbindelser.

En egnet fremgangsmåde, jævnfør krav 4's kendetegnende del, til at fremstille forbindelserne med formel 1 består i en kondensationreaktion mellem en forbindelse med formel 3 og et pyrrolidonderivat med formel 4:

20



25

hvor symbolerne er defineret ovenfor.

Man udfører denne sammenkobling i tre trin. Først fremstiller man et stærkt elektrofilt reagens ud fra 4 under indflydelse af et aktiverende middel af Lewissyre-type f.eks. phosphorsyretetrachlorid, aluminiumtrichlorid eller ferrichlorid, bortrifluorid, tintetrachlorid eller et tilsvarende reagens, og foretager derefter en aromatisk substitutionsreaktion dermed på den aromatiske pyrrolring A i forbindelsen med formel 3. Passende opløsningsmidler til disse reaktioner er chlorerede carbonhydrider f.eks. dichlormethan, chloroform og

1,2-dichlorethan. Man kan også benytte aromatiske opløsningsmidler, f.eks. benzen, toluen eller chlorbenzen. Afhængig af reaktiviteten af A benytter man reaktionstemperaturer mellem -20°C og tilbagesvalingstemperaturen af det anvendte opløsningsmiddel. I tredje trin tilsætter man et reducerende middel fra gruppen alkalimetallborhydrid eller alkalimetallaluminiumhydrid, f.eks. natriumborhydrid.

Udgangsforbindelserne med formel 3 kan opnås ved hjælp af kendte ringslutningsreaktioner med tilsvarende 1,4-dicarbonylforbindelser, som beskrevet i Monatshefte für Chemie 108 (1977), p. 285.

Man kan benytte andre kemiske omdannelser inden for betydningsområdet for R , R_1 og R_3 , f.eks. reduktionsreaktioner, som et sidste reaktionstrin.

Opfindelsen beskrives nu mere detaljeret under henvisning til nedenstående specifikke eksempler.

Eksempel I

20

2-(2-methoxy-5-ethylsulfonylphenyl)-5-(N-ethyl-2-pyrrolidinyl)pyrrol.

Man udfører reaktionen under en atmosfære af tør nitrogen. 3 mMol phosphorsyretetrachlorid (0,27 ml) tilsættes dråbevis i løbet af ti minutter til 340 mg (3 mMol) N-ethyl-2-pyrrolidon. Efter omrøring i 15 minutter ved stuetemperatur tilsætter man 5 ml 1,2-dichlorethan. Man afkøler opløsningen til 0°C , hvorefter man dråbevis i løbet af ca. 20 minutter tilsætter en opløsning af 30 mMol (795 mg) 2-(2-methoxy-5-ethylsulfonylphenyl)pyrrol i 9 ml 1,2-dichlorethan. Man holder reaktionsblandingen under omrøring i 16 timer ved stuetemperatur, afkøler til 0°C , og tilsætter 1,0 g natriumborhydrid. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer afkøler man igen blandingen til 0°C og tilsætter først 5 ml methanol og derefter 30 ml vand, i begge tilfælde langsomt. Man hol-

der blandingen under omrøring ved stuetemperatur i 1 time, hvorefter man ekstraherer den med dichlormethan (3x15 ml). De organiske lag tørres over magnesiumsulfat og indkoncentreres under vakuum, hvorved man opnår 1,2 g
5 af en gul olie. Efter chromatografi på en silicagel-søjle med dichlormethan med indhold af 3% methanol, henholdsvis 15% methanol som elueringsmiddel opnår man 2-(2-methoxy-5-ethylsulfonylphenyl)-5-(N-ethyl-2-pyrrolidinyl)pyrrol med et udbytte på 600 mg (udbytte 55%)
10 som et lysebrunt pulver med smeltepunkt 45°C.

Eksempel II

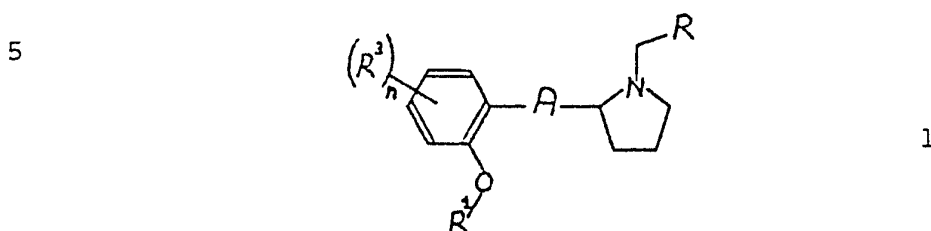
2-(2-methoxy-3,5-dibromphenyl)-5-(N-ethyl-2-pyrrolidinyl)pyrrol.
15 nyl)pyrrol.

Den ovennævnte forbindelse blev tilvejebragt ved en fremgangsmåde, der var identisk med, hvad der er beskrevet i Eksempel I, idet man udgik fra 2-(2-methoxy-3,5-dibromphenyl)pyrrol. Produktet forelå som en olie
20 efter rensning ved søjlecromatografi.

Proton-NMR data fra forbindelserne fra Eksempel I og II var i fuldstændig overensstemmelse med den forventede struktur.

P A T E N T K R A V

1. Derivat af phenyl, pyrrolidin-2-yl substitue-
ret pyrrol, k e n d e t e g n e t ved, at det har den
almene formel 1:



10

hvor

R betegner hydrogen eller C₁-C₃ alkyl;

R₁ betegner ligekædet eller forgrenet C₁-C₄ alkyl;

R₂ betegner halogen eller C₁-C₃ alkylsulfonyl;

15 n er 0, 1 eller 2; og

A betegner pyrrol;

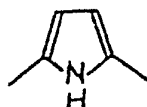
idet phenylsubstituenten skal være metastillet i forhold
til 2-pyrrolidinylsubstituenten;

og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

20

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at R betegner methyl, R₁ betegner methyl el-
ler ethyl, A er en gruppe med formel 2a:

25



(2a)

30 n er som i krav 1, og farmaceutisk acceptable syreaddi-
tionssalte deraf.

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at den udvælges blandt:

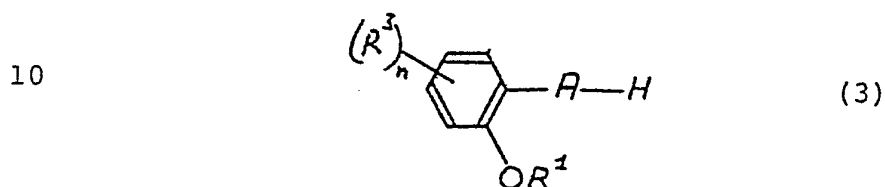
(a) 2-(2-methoxy-5-ethylsulfonylphenyl)-5-(N-ethyl-2-

pyrrolidinyl)pyrrol; og

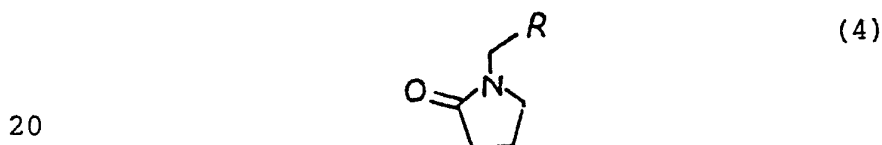
- (b) 2-(2-methoxy-3,5-dibromphenyl)-5-(N-ethyl-2-pyrrolidinyl)pyrrol,

og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

- 5 4. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man kondenserer en forbindelse med den almene formel 3:



- 15 med en forbindelse med den almene formel 4:



hvor R , R_1 , R_3 , A og n er som angivet i krav 1; idet man

- 25 a) i et opløsningsmiddel valgt blandt chlorerede carbonhydrider og aromatiske opløsningsmidler ved en temperatur mellem -20°C og tilbagesvalingstemperaturen for opløsningsmidlet aktiverer forbindelsen med formel (4) med et middel af Lewis-syretype udvalgt blandt phosphorsyretetrachlorid, aluminiumtrichlorid, ferrichlorid, bortrifluorid, tintetrachlorid eller tilsvarende reagenser til opnåelse af et stærkt elektrofilt reagens; at man derefter
- 30
- 35 b) hermed foretager en aromatisk substitutionsreaktion på den aromatiske pyrrolring i forbindelsen med formlen (3); og at man endelig

- c) hertil sætter et reducerende middel udvalgt blandt alkalimetallborhydrider og alkalimetallaluminiumhydrider; hvorefter man, om ønsket
- d) omdanner en således fremstillet forbindelse til et
5 farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

5. Farmaceutisk præparat med antipsykotisk virkning, k e n d e t e g n e t ved, at det som aktivt middel indeholder i det mindste én forbindelse ifølge krav 1.

- 10 6. Fremgangsmåde til fremstilling af farmaceutiske præparater ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at man bringer forbindelser ifølge krav 1 på en form egnet til indgivelse.