NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO (11) **168823** (13) **B**

(51) Int Cl[5] C 07 D 409/14, C 07 D 401/14

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 870781
(22) Inng. dag 25.02.87
(24) Løpedag 26.06.86
(41) Alm. tilgj. 25.02.87
(44) Utlegningsdag 30.12.91
(62)

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer 26.06.86, PCT/DK86/00076
(85) Videreføringsdag 25.02.87
(30) Prioritet 26.06.85, DK, 2883/85

(71/73) Søker/Innehaver Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, DK
(72) Oppfinner(e) Frederik Christian Grønvald, Vedbæk, DK
Claus Bræstrup, Roskilde, DK
(74) Fullmektig Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 1- aminobut-3-en-forbindelser**

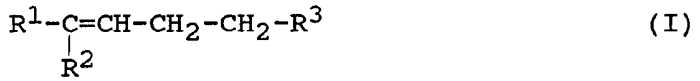
(56) Anførte publikasjoner USA (US) patent nr. 4383999, 4514414.

(57) Sammendrag

1-aminobut-3-en-derivater som har eventuelt substituert furanyl, tienyl, pyridyl og/eller pyrrolyl i 4-stilling og 3-karboksy-piperidin-1-yl, 3-karboksytetrahydropyrid-1-yl eller 3-karboksymetylpyrrolidin-1-yl i 1-stilling forsterker GABA'ergisk neurotransmisjon.

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av nye N-(butenyl-substituerte) azaheterocykliske karboksylsyrer med den generelle formel I



(I)

hvor R^1 og R^2 er like eller forskjellige og hver betyr tienyl, eller pyrrolyl som hver kan være substituert én eller to ganger med halogen eller C_{1-4}-alkyl, og R^3 betyr 3-karboksypiperidin-1-yl, 3-karboksy-1,2,5,6-tetrahydropyrid-1-yl eller 3-karboksy-metylpyrrolidin-1-yl, eller farmasøytisk akseptable salter derav.

Bakgrunn for oppfinnelsen

I det siste tiår har det funnet sted omfattende farmakologisk forskning vedrørende -aminosmørsyre (i det følgende betegnet GABA), en neurotransmitter i sentralnervesystemet.

Øket GABA'ergisk aktivitet er nyttig ved behandling av angst, epilepsi og muskulære og bevegelsesmessige forstyrrelser. Videre kan disse forbindelser anvendes som sedativer.

I US-patent 4.383.999 (SmithKline Beckmann Corporation) beskrives noen derivater av N-(4-fenylbuten-3-yl)azaheterocykliske karboksylsyrer som dessuten bl.a. har fenyl, 4-fluorfenyl, cykloheksyl eller tienyl i 4-stilling. Det er der angitt at forbindelsene er nyttige som inhibitorer for GABA-opptak.

I henhold til J. Pharm. Exp. Therap., 228 (1984), 109 et seq., er N-(4,4-difenyl-3-butenyl)nipekotinsyre (betegnet SK&F 89976A), N-(4,4-difenyl-3-butenyl)guvacin (betegnet SK&F 100330A), N-(4,4-difenyl-3-butenyl)-β-homoprolin (betegnet SK&F 100561) og N-(4-fenyl-4-(2-tienyl)-3-butenyl)nipekotinsyre (betegnet SK&F 100604J) aktive inhibitorer overfor GABA-opptak.

I US-patent 4.514.414 (Smith Kline Beckmann Corporation) beskrives derivater av N-(4-fenylbuten-3-yl)pyrrolidineddiksyre som dessuten har bl.a. fenyl, 2-tienyl, 3-tienyl, cykloheksyl eller 4-fluorfenyl i 4-stillingen. Forbindelsene angies å være inhibitorer for GABA-opptagelse.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

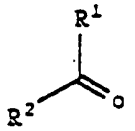
Det er nu funnet at nye forbindelser med den generelle formel I angitt i krav 1 nedenfor oppviser GABA-opptagelseshemmende egenskaper og utøver nyttige farmakologiske virkninger på sentralnervesystemet, dvs. en selektiv økning av GABA-aktivitet. Overraskende er disse virkninger bedre enn for de tidligere kjente forbindelser. Forbindelser med formel I kan anvendes for behandling av f.eks. smerte, angst, epilepsi, visse muskulære og bevegelsesmessige forstyrrelser, andre nevrologiske forstyrrelser og som sedativer og hypnotika.

Tienyl er her 2-tienyl eller 3-tienyl, og pyrrolyl er 2-pyrrolyl eller 3-pyrrolyl. Videre er halogen fortrinnsvis klor, brom og fluor. Særlig foretrukne C_{1-4} alkylgrupper er metyl og etyl. Eksempler på foretrukne substituenter R^1 og R^2 er 3-metyltienyl, 4-metyltienyl og N-metylpyrrolyl.

Forbindelser med formel I kan eksistere som geometriske og optiske isomerer, og fremstilles av alle isomerer og blandinger derav omfattes av oppfinnelsen. Isomerer kan separeres ved hjelp av standardmetoder så som kromatografiske metoder eller fraksjonert krystallisasjon.

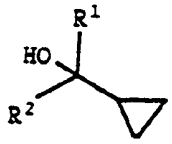
Farmasøytisk godtagbare salter av forbindelser med formel I omfatter de som er avledet fra uorganiske eller organiske syrer, så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, melkesyre, maleinsyre og ftalsyre. Salter omfatter dessuten salter på karboksylsyregruppen, f.eks. natrium-, kalium-, kalsium- og magnesiumsalter og salter med en sterk base så som trietylamin.

Forbindelser med formel I fremstilles ved at en forbindelse med formelen II



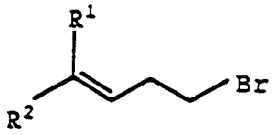
(II)

hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, omsettes med cyklopropylmagnesiumbromid for å danne en forbindelse med formelen III



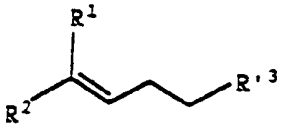
(III)

hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, og forbindelsen med formelen III omsettes med hydrogenbromid i eddiksyre for å danne en forbindelse med formelen IV



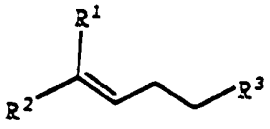
(IV)

hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, og forbindelsen med formelen IV omsettes med R'^3-H, hvor R'^3 har samme betydning som R^3 ovenfor, med det forbehold at karboksygruppen er beskyttet med en estergruppe, for å danne en forbindelse med formelen V



(V)

hvor R^1, R^2 og R'^3 har de ovenfor angitte betydninger, og forbindelsen med formelen V omsettes med vandig natriumhydroksyd for å danne en forbindelse med formelen I



(I)

hvor R^1, R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, og eventuelt omdannes den fremstilte forbindelse til et farmasøytisk akseptabelt salt.

Omsetningen av forbindelse (IV) med R'^3H kan utføres i et inert oppløsningsmiddel i nærvær av et alkalimetallkarbonat, f.eks. kaliumkarbonat, f.eks. ved tilbakeløpstemperatur eller lavere temperatur, i fra ca. 8 til 24 timer. Oppløsningsmidlet

kan hensiktsmessig være en alkohol, aceton eller N,N-dimetylformamid. Hydrolysen av den resulterende ester med formel (V), kan f.eks. skje ved tilbakeløpsbehandling med en blanding av en vandig natriumhydroksydoppløsning og en alkohol så som metanol eller etanol i fra ca. 1 til 4 timer.

Forbindelser med formel I er nyttige fordi de har farmakologisk aktivitet i mennesker. Særlig er forbindelser med formel I egnet som inhibitorer overfor GABA-opptak.

For de ovennevnte anvendelser vil doseringen variere avhengig av den anvendte forbindelse med formel I, av administreringsformen og av den ønskede behandling. Imidlertid oppnås generelt tilfredsstillende resultater med en dose fra ca. 15 mg til ca. 2 g av forbindelsene med formel I, hensiktsmessig gitt fra 1 til 5 ganger daglig, eventuelt i en form med forsinket frigjøring. Vanligvis omfatter doseringsformer som er egnet for oral administrering, fra ca. 25 mg til ca. 1 g av forbindelsene med formel I blandet med et farmasøytisk bæremiddel eller fortynningsmiddel. Ingen toksiske virkninger er iakttatt ved disse nivåer.

Forbindelsene med formel I kan administreres i farmasøytisk godtagbar syreaddisjonssaltform. Slike syreaddisjonssaltformer oppviser omtrentlig en aktivitet av samme størrelsesorden som de frie baseformer.

Eksempel 1

a) Til en suspensjon av 1,3 g magnesium i 20 ml vannfri tetrahydrofuran ble satt 8,0 g cyklopropylbromid i 15 ml vannfri tetrahydrofuran under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble holdt under tilbakeløpskjøling i 1 time og ble derefter avkjølt til omgivelsestemperatur. Til reaksjonsblandingen ble satt dråpevis 5,4 g di(tien-2-yl)keton oppløst i 15 ml vannfri tetrahydrofuran. Efter tilbakeløpsbehandling i 30 minutter ble reaksjonsblandingen avkjølt, og 35 ml av en konsentrert ammoniumkloridoppløsning ble forsiktig tilsatt. Til den resulterende blanding ble satt 50 ml vann, og suspensjonen ble ekstrahert to ganger med 50 ml eter. Eterekstraktene ble vasket med vann, tørret og inndampet for å efterlate 7,6 g av en olje.

Råproduktet ble oppløst i 60 ml eddiksyre, og en blanding av 30 ml eddiksyre og 15 ml 48% bromhydrogensyre ble tilsatt ved 5°C. Blandingen ble omrørt i 30 minutter og derefter hellet i 300 ml vann. Den resulterende emulsjon ble ekstrahert to ganger med 100 ml eter. Eterekstraktene ble vasket med vann, tørret og inndampet for å gi 8,5 g av en olje.

Fra denne olje fikk man 5,2 g 4,4-di(tien-2-yl)but-3-enylbromid med et kokepunkt (i det følgende k.p.) på 137°C (0,05 mm Hg) ved fraksjonert destillasjon i vakuum.

b) En suspensjon av 5,0 g 4,4-di(tien-2-yl)but-3-enylbromid, 3,4 g nipekotinsyre-etylester og 3,3 g kaliumkarbonat i 150 ml tørr aceton ble holdt under tilbakeløpskjøling i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet, og efter tilsetning av 30 ml vann ble den resulterende oppløsning ekstrahert to ganger med 50 ml etylacetat. Etylacetatekstraktene ble tørret og inndampet for å gi 7,3 g av en olje. Ved kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av metanol som elueringsmiddel ble N-(4,4-di(tien-2-yl)but-3-enyl)nipekotinsyre-etylester isolert.

5,3 g av denne forbindelse ble oppløst i 100 ml etanol, og 200 ml av en 8N natriumhydroksydoppløsning ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløpstemperatur i 1 time, avkjølt og surgjort ved tilsetning av 10% saltsyre. Den resulterende oppløsning ble inndampet, og 100 ml vann ble satt til residuet. Den resulterende syreoppløsning ble ekstrahert med etylacetat, og den tørrede ekstrakt ble inndampet for å gi N-(4,4-di(tien-2-yl)buten-3-yl)nipekotinsyre som efter krystallisasjon fra etylacetat hadde et smeltepunkt (i det følgende sm.p.) på 62 - 64°C (dekomponering).

Eksempel 2

En oppløsning av 34 ml n-butyllitium i 30 ml vannfri eter ble avkjølt til -65°C under nitrogen, og 5,3 ml 3-metyl-2-bromtiofen i 10 ml vannfri eter ble tilsatt dråpevis over en periode på 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -65°C i 1 time, og 2,7 ml etyl-4-brom-butyrat i 10 ml vannfri eter ble langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer mens temperaturen steg til -20°C. 20 ml vann ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 5 minutter, hvorefter det

vandige lag ble fjernet. Eterlaget ble vasket med 20 ml vann, og de samlede vandige faser ble ekstrahert med 50 ml eter. De samlede organiske faser ble tørret over vannfritt natriumsulfat som efter inndampning ga 9 g 1-brom-4,4-di(3-metyltien-2-yl)but-3-en som en olje. Denne forbindelse ble uten ytterligere rensning anvendt for kobling med etyl-nipekolat ved å følge fremgangsmåten i henhold til b) i eksempel 1, hvorved man fikk N-(4,4-di(3-metyltien-2-yl)but-3-en)nipekotinsyre-hydroklorid. R_f = 0,38 (MeOH; silikagel)

Eksempel 3 - 11

Forbindelsene med formel I angitt i tabell I nedenfor ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1 (metode A) og eksempel 2 (metode B).

Tabell I

Eks.	R_1	R_2	R_3	Sm.p.°C
3	4-metyltien-2-yl	4-metyltien-2-yl	nipekotinsyre	60-63
4	5-metyltien-2-yl	5-metyltien-2-yl	nipekotinsyre	72-76
5	3-metyltien-2-yl	5-metyltien-2-yl	nipekotinsyre	57-60
6	3-metyltien-2-yl	5-metyltien-2-yl	guvacin	40-42
7	tien-2-yl	3-metyltien-2-yl	nipekotinsyre	86-88
8	tien-2-yl	3-metyltien-2-yl	guvacin	84-88
9	N-metylpyrrol-2-yl	N-metylpyrrol-2-yl	nipekotinsyre	44
10	5-klor-4-metyltien-2-yl	5-klor-4-metyltien-2-yl	nipekotinsyre	78-82
11	tien-2-yl	3-metyltien-2-yl	β-homoprolin	olje

I eksemplene 5 til 8 og 11 ble metode A anvendt, og i de øvrige eksempler ble metode B anvendt.

De fremstilte forbindelser var hydroklorider (HCl).

168823

Farmakologisk undersøkelse

GABA-opptak ble målt i alt vesentlig som beskrevet av Fjalland (Acta Pharmacol. et. toxicol. (1978), 42, 73-76) under anvendelse av 25 mmol 3H-GABA som substrat. De oppnådde resultater fremgår av den følgende tabell.

Forbindelse	IC_{50} (nM)
SK&F 89976 A	327
SK&F 100330 A	380
SK&F 100561	205
SK&F 100604 J	610
N-(4,4-di(3-metyltien-2-yl)buten-3-yl)-nipekotinsyre, HCl	90
N-(4-(tien-2-yl)-4-(3-metyltien-2-yl)-buten-3-yl)-β-homoprolin, HCl	70
N-(4,4-di(N-metylpyrrol-2-yl)buten-3-yl)-nipekotinsyre, HCl	60
N-(4-(tien-2-yl)-4-(3-metyltien-2-yl)-buten-3-yl)nipekotinsyre, HCl	110

De oppnådde verdier er middelverdier fra to separate forsøk under anvendelse av 3 - 5 forskjellige konsentrasjoner av prøve-forbindelsen. De fire første forbindelser er sammenlignings-forbindelser som er angitt foran på side 1.

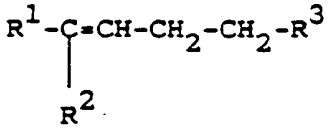
Særlig synes den nærmest beslektede forbindelse SK&F 100604J (US-patent 4.383.999, eks. 18) å være vesentlig dårligere enn forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, hvilket også gjelder

for de øvrige SK&F forbindelser, men riktignok ikke i så utstrakt grad.

Forøvrig viser nettopp de ovenstående resultater ved sammenligning av SK&F 89976A og SK&F 100604J, hvor den eneste forskjell er at en fenylgruppe i førstnevnte er erstattet med en tiofengruppe i sistnevnte, at innføring av en tiofengruppe ikke synes å være fordelaktig, og det må derfor ansees som svært overraskende at innføring av to tiofengrupper fører til nyttige terapeutisk aktive forbindelser med en vesentlig forbedret virkning. Forøvrig har SK&F ikke foreslått noen lignende substituering i de to US-patenter.

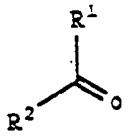
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 1-aminobut-3-en forbindelser med den generelle formel I



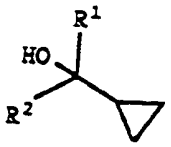
(I)

hvor R^1 og R^2 uavhengig av hverandre kan være tienyl eller pyrrolyl som uavhengig av hverandre kan være substituert én eller to ganger med halogen eller C_{1-4}-alkyl, og R^3 kan være 3-karboksypiperidin-1-yl, 3-karboksy-1,2,5,6-tetrahydropyrid-1-yl eller 3-karboksymetylpyrrolidin-1-yl, eller farmasøytisk akseptable salter derav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse med formelen II



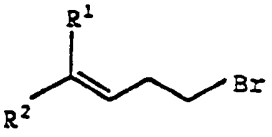
(II)

hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, omsettes med cyklopropylmagnesiumbromid for å danne en forbindelse med formelen III



(III)

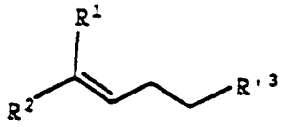
hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, og forbindelsen med formelen III omsettes med hydrogenbromid i eddiksyre for å danne en forbindelse med formelen IV



(IV)

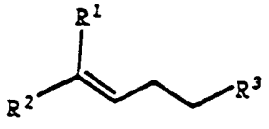
hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, og forbindelsen med formelen IV omsettes med R'^3-H, hvor R'^3 har samme betydning

som R^3 ovenfor, med det forbehold at karboksygruppen er beskyttet med en estergruppe, for å danne en forbindelse med formelen V



(V)

hvor R^1, R^2 og R'^3 har de ovenfor angitte betydninger, og forbindelsen med formelen V omsettes med vandig natriumhydroksyd for å danne en forbindelse med formelen I



(I)

hvor R^1, R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, og eventuelt omdannes den fremstilte forbindelse til et farmasøytisk akseptabelt salt.