

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 156398 B

(21) Patentansøgning nr.: 1008/87

(22) Indleveringsdag: 26 feb 1987

(24) Løbedag: 26 jun 1986

(41) Alm. tilgængelig: 26 feb 1987

(44) Fremlagt: 14 aug 1989

(86) International ansøgning nr.: PCT/DK86/00076

(86) International indleveringsdag: 26 jun 1986

(85) Videreførelsesdag: 26 feb 1987

(30) Prioritet: 26 jun 1985 DK 2883/85

(51) Int.Cl.⁴

C 07 D 409/14

C 07 D 401/14

(71) Ansøger: *Novo Industri A/S; Patent- og Varemærkeafdelingen; Novo Alle; 2880 Bagsværd, DK

(72) Opfinder: Frederik Christian *Grønvald; DK, Claus *Bræstrup; DK

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree

(54) N-(4,4-dihetero-aryl-3-butenyl-substituerede) azacykliske carboxylsyrederivater

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4383999, 4514414

Andre publikationer. The journal of pharmacology and Experimental
Therapeutics vol 228, nr. 1 (1984),
s. 109-115

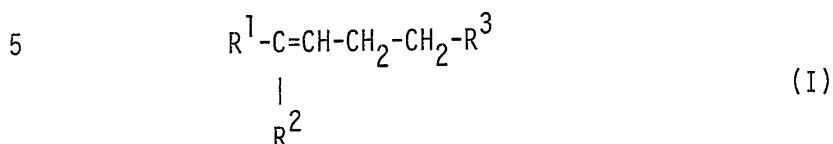
(57) Sammen drag:

1008-87

1-Aminobut-3-en derivater, som eventuelt er substituerede med
furanyl, thienyl, pyridyl og/eller pyrrolyl i 4-stillingen og
3-carboxypiperidin-1-yl, 3-carboxytetrahydropyrid-1-yl eller
3-carboxymethylpyrrolidin-1-yl i 1-stillingen, potentierer GABA'
ergisk neurotransmission.

DK 156398 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte N-(4,4-dihetero-aryl-3-butenyl-substituerede) azacykliske carboxylsyrederivater med den almene formel I



hvor R^1 og R^2 er ens eller forskellige og hver betegner thienyl eller pyrrolyl, idet hver kan være substitueret en, to eller tre gange med halogen eller lavere alkyl og R^3 betegner 3-carboxypiperidin-1-yl, 3-carboxy-1,2,5,6-tetrahydropyrid-1-yl eller 3-carboxymethylpyrrolidin-1-yl, eller syreadditionssalte deraf.

Indenfor det sidste tiår er der blevet udført en intensiv farmakologisk undersøgelse vedrørende γ -aminosmørsyre (i det efterfølgende betegnet GABA), en neurotransmitter i centralnervesystemet.

Forøget GABA' ergisk aktivitet er anvendelig ved behandling af angst, epilepsi og muskel- og bevægelsesforstyrrelser. Ydermere kan disse forbindelser anvendes som sedativer.

I US patentskrift nr. 4 383 999 (Smithkline Beckmann Corporation) er der beskrevet nogle derivater N-(4-phenylbuten-3-yl) azaheterocykliske carboxylsyre, som ydermere har bl.a. phenyl, 4-fluorphenyl, cyclohexyl eller thienyl i 4-stillingen. Det er heri angivet, at forbindelserne er anvendelige som inhibitorer for GABA-optagelse.

Ifølge J. Pharm. Exp. Therap. 228 (1984), 109 ff er N-(4,4-diphenyl-3-butenyl) nipecotinsyre (betegnet SK&F 89976A), N-(4,4-diphenyl-3-butenyl) guvacin (betegnet SK&F 100330A) N-(4,4-diphenyl-3-butenyl)- β -homoprolin (betegnet SK&F 100561) og N-(4-phenyl-4-(2-thienyl)-3-butenyl) nipecotinsyre (betegnet SK&F 100604J) aktive inhibitorer for GABA-optagelse.

Det har nu vist sig, at de hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I angivet i nedenstående krav 1 også udviser hæmmende egenskaber med hensyn til GABA-optagelse og udøver nyttige farmakologiske virkninger på centralnervesystemet, d.v.s. en selektiv forøgelse af GABA aktiviteten. Det har overraskende vist sig, at disse virkninger er større end virkningen af de kendte

forbindelser.

Forbindelser med formlen I kan anvendes til behandling af f.eks. smerte, angst, epilepsi, visse muskel- og bevægelsesforstyrrelser, andre neurologiske forstyrrelser og som
5 sedativer og hypnotika.

Udtrykket thienyl betegner 2-thienyl eller 3-thienyl og udtrykket pyrrolyl betegner 2-pyrrolyl eller 3-pyrrolyl. Halogen er fortrinsvis chlor, brom eller fluor. Den lavere alkylgruppe indeholder mindre end 8 carbonatomer og fortrinsvis mindre end 5
10 carbonatomer og nogle særligt fortrukne alkylgrupper er methyl og ethyl. Eksempler på foretrukne substituenten R^1 og R^2 er 3-methylthienyl, 4-methylthienyl og N-methylpyrrolyl.

Forbindelser med formlen I er f.eks.:

N-(4,4-di(thien-2-yl)but-3-enyl)nipecotinsyre,
15 N-(4,4-di(thien-3-yl)but-3-enyl)nipecotinsyre,
N-(4-(5-chlorthien-2-yl)-4-(thien-2-yl)but-3-enyl)nipecotinsyre,
N-(4,4-di(5-methylpyrrol-2-yl)but-3-enyl)nipecotinsyre,
N-(4,4-di(thien-2-yl)but-3-enyl)guvacin,
N-(4,4-di(thien-3-yl)but-3-enyl)guvacin,
20 N-(4,4-di(thien-2-yl)but-3-enyl)- β -homoprolin,
N-(4,4-di(thien-3-yl)but-3-enyl)- β -homoprolin,
N-(4,4-di(3-methylthien-2-yl)but-3-enyl)guvacin,
N-(4,4-di(3-methylthien-2-yl)but-3-enyl)nipecotinsyre,
N-(4,4-di(3-methylthien-2-yl)but-3-enyl)- β -homoprolin,
25 N-(4-(3-methylthien-2-yl)-4-(thien-2-yl)but-3-enyl)-guvacin,
N-(4-(3-methylthien-2-yl)-4-(thien-2-yl)but-3-enyl)-nipecotinsyre,
N-(4-(3-methylthien-2-yl)-4-(thien-2-yl)but-3-enyl)- β -homoprolin,
N-(4-(N-methyl-pyrrol-2-yl)-4-(thien-2-yl)but-3-enyl)-guvacin,
N-(4-N-methyl-pyrrol-2-yl)-4-(thien-2-yl)but-3-enyl)-nipecotinsyre,
30 N-(4-(N-methyl-pyrrol-2-yl)-4-(thien-2-yl)but-3-enyl)- β -homoprolin,
N-(4,4-di(N-methyl-pyrrol-2-yl)but-3-enyl)guvacin,
N-(4,4-di(N-methyl-pyrrol-2-yl)but-3-enyl)nipecotinsyre,
N-(4,4-di(N-methyl-pyrrol-2-yl)but-3-enyl)- β -homoprolin,
N-(4-(3-brom-thien-2-yl)-4-(thien-2-yl)but-3-enyl)-nipecotinsyre
35 eller syreadditionssalte deraf.

Forbindelser med formlen I kan eksistere som geometriske og optiske isomerer og alle isomerer og blandinger deraf er omfattet af

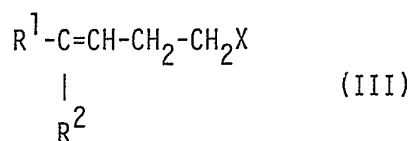
opfindelsen. Isomererne kan adskilles ved standardmetoder såsom chromatografiske metoder eller ved fraktioneret krystallisation.

En udførelsesform for forbindelserne ifølge opfindelsen er ikke-toksiske pharmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelser med formlen I. Sådanne forbindelser omfatter salte afledt af uorganiske eller organiske syrer såsom saltsyre, brombrintesyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, mælkesyre, maleinsyre og phthalsyre.

Forbindelser med formlen I kan fremstilles ved N-alkylering af en forbindelse med den almene formel II



hvor R^3 har samme betydning som ovennævnte R^3 med det forbehold, at carboxygruppen er beskyttet (f.eks. som en estergruppe) med en forbindelse med den almene formel III



hvor R^1 og R^2 har den i krav 1 angivne betydning og X betegner halogen. Denne reaktion kan udføres i et inert opløsningsmiddel under tilstedeværelse af f.eks. et alkalimetalcarbonat, såsom kaliumcarbonat, ved tilbagesvalingstemperatur eller en lavere temperatur i fra ca. 8 til 24 timer. Opløsningsmidlet kan hensigtsmæssigt være en alkohol, acetone eller N,N-dimethylformamid. Derefter kan forbindelser med formlen I fremstilles ved hydrolyse af den dannede ester, f.eks. ved at tilbagesvale en blanding af en vandig natriumhydroxidopløsning og en alkohol, såsom methanol eller ethanol i fra ca. 1 til 4 timer.

Forbindelser med formlen III kan fremstilles ved at omsætte de tilsvarende disubstituerede ketoner med den almene formel V



hvor R^1 og R^2 hver har den ovenfor angivne betydning med et Grignard

reagens, d.v.s. cyclopropylmagnesiumbromid efterfulgt af en ringåbning og en dehydratisering af det som mellemprodukt dannede carbinolderivat ved behandling med hydrogenbromid i eddikesyre.

Forbindelser med formlen I er nyttige som følge af, at de er i besiddelse af en farmakologisk aktivitet i mennesker. Specielt er forbindelser med formlen I anvendelige som inhibitorer af GABA-optagelse.

For ovennævnte indikationer vil dosis variere afhængig af den anvendte forbindelse med formlen I, afhængig af administrationsmetoden og den ønskede terapi. Generelt set opnås der imidlertid tilfredsstillende resultater med en dosis på fra ca. 15 mg til ca. 2 g af forbindelser med formlen I, hensigtsmæssigt indgivet fra 1-5 gange om dagen, eventuelt i langtidsvirkende form. Almindeligvis omfatter dosisformer, som er egnet til oral administration, fra ca. 25 mg til ca. 1 g af forbindelserne med formlen I sammenblandet med en farmaceutisk bærer eller et fortyndingsmiddel. I disse niveauer er der ikke blevet observeret toksiske virkninger.

Forbindelserne med formlen I kan administreres i form af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionsalt. Sådanne syreadditionssalt-former udviser omtrent samme grad af aktivitet som de frie baseformer.

Opfindelsen angår også farmaceutiske præparater omfattende en forbindelse med formlen I eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf og almindeligvis indeholder sådanne præparater også en farmaceutisk bærer eller fortyndingsmiddel. Præparaterne ifølge opfindelsen kan fremstilles ved kendte metoder, således at de fremkommer i kendte former, f.eks. som kapsler eller tabletter.

Den anvendte farmaceutiske bærer kan være en kendt fast eller væskeformig bærer. Eksempler på faste bærere er laktose, terra alba, sucrose, talkum, gelatine, agar, pektin, acacia, magnesiumstearat og stearinsyre. Eksempler på væskeformige bærere er sirup, jordnøddesolie, olivenolie og vand. Bæreren eller fortyndingsmidlet kan også indeholde et i og for sig kendt tidsforsinkende materiale, såsom glycerylmonostearat eller glyceryldistearat enten alene eller sammenblandet med voks.

Såfremt der anvendes en fast bærer til oral administration

kan præparatet tabletteres, anbringes i en hård gelatinekapsel i pulver- eller pelletform eller i form af en troche eller pastil. Mængden af fast bærer kan variere indenfor vide grænser, men vil almindeligvis være fra ca. 25 mg til ca. 1 g. Hvis der anvendes en
5 væskeformig bærer kan præparatet foreligge i form af en sirup, emulsion, blød gelatinekapsel eller steril injicerbar væske, såsom en vandig eller ikke-vandig væskesuspension.

De pharmaceutiske præparater ifølge opfindelsen kan fremstilles under anvendelse af kendte metoder indenfor den
10 pharmaceutiske industri, hvorved bestanddelene sammenblandes, granuleres og sammenpresses eller på forskellig måde blandes og opløses, som det er hensigtsmæssigt for at opnå det ønskede slutprodukt.

Administrationsmetoden kan være en hvilken som helst metode,
15 som på effektiv måde fører det aktive stof til det passende eller ønskede sted, såsom oral eller parenteral administration, idet den orale metode foretrækkes.

Fremgangsmåden til fremstilling af forbindelser med formlen I og præparater indeholdende disse vil blive beskrevet nærmere i
20 efterfølgende eksempler. Eksempel 1-11 illustrerer fremstillingen af forbindelser med formlen I og eksempel 12 og 13 illustrerer fremstillingen af præparater indeholdende en forbindelse med formlen I.

25 EKSEMPEL 1

a) Til en suspension af 1,3 g magnesium i 20 ml vandfri tetrahydrofuran, sættes 8,0 g cyclopropylbromid i 15 ml vandfri tetrahydrofuran under nitrogen.

30 Reaktionsblandingen holdtes under tilbagesvaling i 1 time og afkøledes derpå til omgivelsernes temperatur. Til reaktionsblandingen sættes dråbevis 5,4 g di(thien-2-yl)keton opløst i 15 ml vandfri tetrahydrofuran. Efter tilbagesvaling i 30 minutter bratkøledes reaktionsblandingen og 35 ml koncentreret ammoniumchloridopløsning
35 tilsattes forsigtigt. Til den dannede blanding sættes 50 ml vand og suspensionen ekstraheredes to gange med 50 ml ether. Etherekstrakterne vaskedes med vand, tørredes og inddampedes til

dannelse af 7,6 g af en olie.

Det rå produkt opløstes i 60 ml eddikesyre og en blanding af 30 ml eddikesyre og 15 ml 48% brombrintesyre tilsattes ved 5°C. Blandingen omrørtes i 30 minutter og hældtes derpå i 300 ml vand. Den dannede emulsion ekstraheredes to gange med 100 ml ether. Etherekstrakterne vaskedes med vand, tørredes og indampedes til dannelse af 8,5 g af en olie.

Ud fra denne olie fremstilledes ved fraktioneret destillation i vakuum 5,2 g 4,4-di(thien-2-yl)but-3-enylbromid med et kogepunkt (kp.) på 137°C (0,05 mm Hg).

b) En suspension af 5,0 g 4,4-di(thien-2-yl)but-3-enylbromid, 3,4 g nipecotinsyreethylester og 3,3 g kaliumcarbonat i 150 ml tør acetone holdtes under tilbagesvaling i 15 timer. Reaktionsblandingen indampedes og efter tilsætning af 30 ml vand ekstraheredes den dannede opløsning to gange med 50 ml ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne tørredes og indampedes under dannelse af 7,3 g af en olie. Ved søjlechromatografi på silicagel under anvendelse af methanol som eluent, isoleredes N-(4,4-di(thien-2-yl)but-3-enyl)-nipecotinsyreethylester.

5,3 g af denne forbindelse opløstes i 100 ml ethanol og der tilsattes 200 ml af en 8 N natriumhydroxidopløsning. Blandingen opvarmedes til tilbagesvaling i 1 time, afkøledes og syrnedes ved tilsætning af 10% saltsyre. Den dannede opløsning indampedes og 100 ml vand sættes til indampningsresten. Den dannede syreopløsning ekstraheredes med ethylacetat og den tørrede ekstrakt indampedes til dannelse af N-(4,4-di(thien-2-yl)buten-3-yl)nipecotinsyre, som efter udkrystallisation fra ethylacetat havde et smeltepunkt på 62-64°C (dekomponering).

30

EKSEMPEL 2

En opløsning af 34 ml n-butyllithium i 30 ml vandfri ether afkøledes til -65°C under nitrogen og 5,3 ml 3-bromthiophen i 10 ml vandfri ether tilsattes dråbevis over et tidsrum på 10 minutter. Reaktionsblandingen omrørtes ved -65°C i 1 time og 2,7 ml ethyl-4-brombutyrat i 10 ml vandfri ether tilsattes langsomt. Reaktionsblandingen omrørtes i 4 timer, medens temperaturen steg til

-20°C. Der tilsattes 20 ml vand og blandingen omrørtes i 5 minutter, hvorefter det vandige lag fjernedes. Etherlaget vaskedes med 20 ml vand og de kombinerede vandige faser ekstraheredes med 50 ml ether. De kombinerede organiske faser tørredes over vandfri natriumsulfat og
5 der dannedes efter inddampning 9 g 1-brom-4,4-di(3-methylthien-2-yl)but-3-en som en olie. Denne forbindelse anvendtes uden yderligere rensning til kobling med ethylnipecolat ved fremgangsmåden ifølge b) i eksempel 1, hvorved der dannedes N-(4,4-di(3-methylthien-2-yl)but-3-en)nipecotinsyrehydrochlorid.

10 $R_f = 0,38$ (MeOH, silicagel)

EKSEMPLER 3 - 11

15 Forbindelserne med formelen I, som er nævnt i nedenstående tabel I, fremstilledes ved en metode, som er analog med metoden, der er beskrevet i eksempel 1 (metode A) og eksempel 2 (metode B).

20

25

30

35

TABEL 1

Eksempel	R ₁	R ₂	R ₃	smp. °C
3	4-methylthien-2-yl	4-methylthien-2-yl	nipicotinsyre	60-63
4	5-methylthien-2-yl	5-methylthien-2-yl	nipicotinsyre	72-76
5	3-methylthien-2-yl	5-methylthien-2-yl	nipicotinsyre	57-60
6	3-methylthien-2-yl	5-methylthien-2-yl	guvacin	40-42
7	thien-2-yl	3-methylthien-2-yl	nipicotinsyre	86-88
8	thien-2-yl	3-methylthien-2-yl	guvacin	84-88
9	N-methylpyrrol-2-yl	N-methylpyrrol-2-yl	nipicotinsyre	44
10	5-chlor-4-methylthien-2-yl	5-chlor-4-methylthien-2-yl	nipicotinsyre	78-82
11	thien-2-yl	3-methylthien-2-yl	β-homoprolin	olie

8

I eksemplerne 5 - 8 og 11 anvendes metode **A** og i de resterende eksempler anvendes metode **B**.
De fremstillede forbindelser var hydrochlorider (HCl).

EKSEMPEL 12Fremstilling af kapsler

	Bestanddele	mg pr. kapsel
5	N-(4,4-di(thien-2-yl)but-3-enyl)nipecotinsyre	125
	Magnesiumstearat	2
	Laktose	200

10 Ovennævnte bestanddele blandes grundigt og anbringes i hårde gelatinekapsler. Sådanne kapsler administreres oralt til personer, som har behov for behandling i fra 1 - 5 gange om dagen for at forøge centralnervesystemets GABA' ergiske aktivitet.

EKSEMPEL 13

15

Fremstilling af tabletter

	Bestanddele	mg pr. tablet
	N-(4,4-di(thien-2-yl)but-3-enyl)nipecotinsyre	200
	Majsstivelse	46
20	Polyvinylpyrrolidon	12
	Magnesiumstearat	1

25 Førstnævnte forbindelse blandes med 2/3 af majsstivelsen og der foretages en granulering. De opnåede granuler tørres, blandes med de resterende bestanddele og sammenpresses til tabletter.

De således dannede kapsler eller tabletter administreres oralt.

Pharmakologisk prøve

30 GABA-optagelsen mælttes i det væsentlige som beskrevet af Fjalland (Acta Pharmacol. et toxicol. (1978), 42, 73 - 76) under anvendelse af 25 mM 3H-GABA som substrat. De opnåede resultater fremgår af følgende tabel:

35

	Forbindelse	IC ₅₀ (nM)
	SKF 100330 A	380
	N-(4,4-di(3-methylthien-2-yl)buten-3-yl)- nipecotinsyre, HCl	90
5	N-(4-(thien-2-yl)-4-(3-methylthien-2-yl)- buten-3-yl)- β -homoprolin, HCl	70
	N-(4,4-di(N-methylpyrrol-2-yl)buten-3-yl)- nipecotinsyre, HCl	60
10	N-(4-(thien-2-yl)-4-(3-methylthien-2-yl)- buten-3-yl)nipecotinsyre, HCl	110

De opnåede værdier er middelværdier hidrørende fra 2 separate forsøg under anvendelse af 3 - 5 forskellige koncentrationer af prøveforbindelsen.

15

En række yderligere forbindelser ifølge opfindelsen sammenlignedes med forskellige beslægtede forbindelser heraf en række kendte forbindelser. De opnåede resultater fremgår af følgende tabel

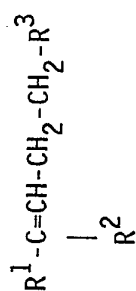
20

25

30

35

Tabel



Forbindelse nr.	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>IC₅₀ (nM)</u>
<u>1</u>	3-methylthien-2-yl	thien-2-yl	nipecotinsyre	92 (110)
<u>2</u>	N-methylpyrrol-2-yl	N-methylpyrrol-2-yl	nipecotinsyre	52
<u>3</u>	3-methylthien-2-yl	thien-2-yl	guvacin	134
<u>4</u>	2-methylthien-2-yl	thien-2-yl	β-homoprolin	72
<u>5</u>	3-methylthien-2-yl	3-methylthien-2-yl	nipecotinsyre	87
<u>6</u>	3-methylthien-2-yl	3-methylthien-2-yl	nipecotinsyre	74
<u>7</u>	3-methylthien-2-yl	3-methylthien-2-yl	β-homoprolin	69
<u>8</u>	3-bromothien-2-yl	3-bromothien-2-yl	nipecotinsyre	96
<u>9</u>	*thien-2-yl (eksempe1 18 i US patent nr. 4,383,999; SKF 100604j)	phenyl	nipecotinsyre	465
<u>10</u>	*phenyl (eksempe1 1 i US patent nr. 4,383,999; SKF 89976A)	phenyl	nipecotinsyre	353

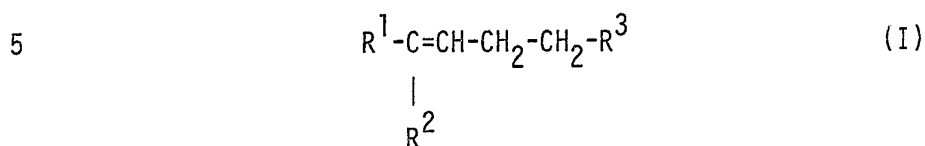
Tabel fortsat

<u>11</u>	*phenyl (SKF 100330A)	phenyl	guvacin	380
<u>12</u>	*phenyl (eksempel 1 i US patent nr. 4,541,414)	phenyl	β -homoprolin	204
<u>13</u>	*phenyl	thien-2-yl	nipecotinsyre	236
<u>14</u>	*phenyl (ikke kendt fra US patent nr. 4,383,999)	thien-2-yl	guvacin	217

* Referenceforbindelser.

P A T E N T K R A V

1. N-(4,4-dihetero-aryl-3-butenyl-substituerede) azacykliske carboxylsyrederivater kendetegnet ved, at de har den almene formel I



hvor R^1 og R^2 er ens eller forskellige og hver betegner thienyl, eller pyrrolyl, idet hver kan være substitueret en, to eller tre gange med halogen eller lavere alkyl, og R^3 betegner 3-carboxypiperidin-1-yl, 3-carboxy-1,2,5,6-tetrahydropyrid-1-yl eller 3-carboxymethyl-pyrrolidin-1-yl, eller syreadditionssalte deraf.

2. Derivater ifølge krav 1, kendetegnet ved, at substituenterne er chlor eller methyl.

3. Derivater ifølge krav 1 eller 2, kendetegnet ved, at R^1 og R^2 hver er thienyl, som eventuelt er substitueret med lavere alkyl.

4. Pharmaceutisk præparat kendetegnet ved, at det indeholder en forbindelse med formlen I som angivet i et af de foregående krav.

5. Præparat ifølge krav 4, kendetegnet ved, at det indeholder fra ca. 25 mg til ca. 1 g af forbindelsen med formlen I.