



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **227 963 A5**

4(51) C 07 D 207/27

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

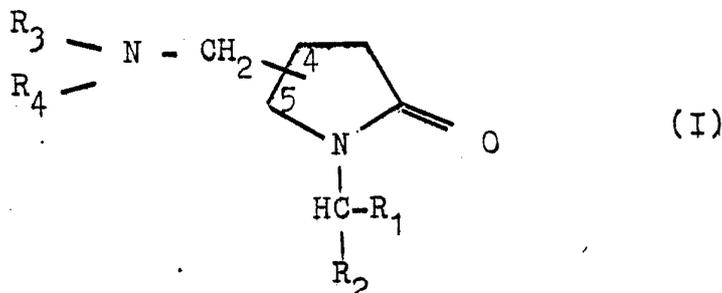
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 267 910 0	(22)	02.10.84	(44)	02.10.85
(31)	P3336024.3	(32)	04.10.83	(33)	DE

(71) siehe (73)
 (72) Weber, Karl-Heinz, Dr.-Chem.; Walther, Gerhard, Dr. Dipl.-Chem.; Schneider, Claus, Dr. Dipl.-Chem.; Hinzen, Dieter, Prof. Dr. pharm.; Kuhn, Franz K., Dr.; Lehr, Erich, Dr., DE
 (73) Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 1-Benzyl-aminoalkyl-pyrrolidinonen

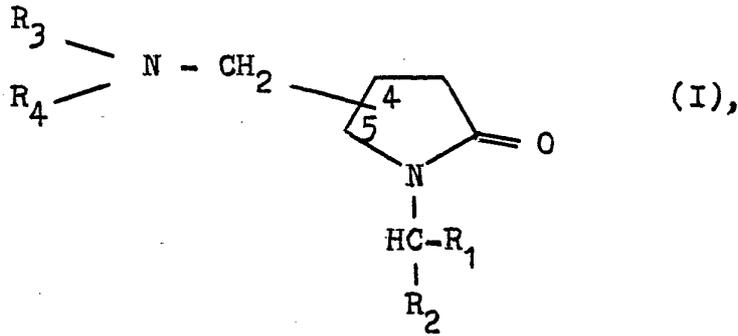
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 1-Benzyl-aminoalkyl-pyrrolidinonen für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit gegenüber bekannten Verbindungen stärkerer Wirksamkeit bei Verminderung beziehungsweise Aufhebung eingeschränkter cerebraler Leistungsfähigkeit. Erfindungsgemäß werden neue 1-Benzyl-4-aminoalkyl-pyrrolidin-2-one der allgemeinen Formel



hergestellt, worin R_1 Wasserstoff oder einen Alkylrest, R_2 einen Phenylrest, der ein- oder zweifach durch Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Alkyl, Hydroxy oder Nitro substituiert sein kann oder einen Pyridylrest und R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder einen Alkylrest bedeuten oder beide Reste R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten 5- oder 6-Ring, der als weiteres Heteroatom ein O- oder N-Atom enthalten und gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann oder einen Imidazolring bilden und wobei die Aminoalkylgruppe in 4- oder 5-Stellung steht und deren Säureadditionssalze.

Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung neuer 1-Benzyl-aminoalkyl-pyrrolidinone der allgemeinen Formel



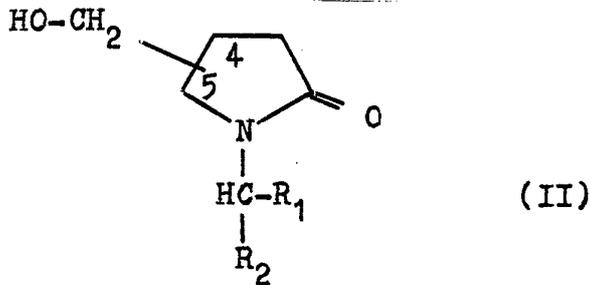
worin

R₁ Wasserstoff oder einen Alkylrest,

R₂ einen Phenylrest, der ein- oder zweifach durch Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Alkyl, Hydroxy oder Nitro substituiert sein kann oder einen Pyridylrest und

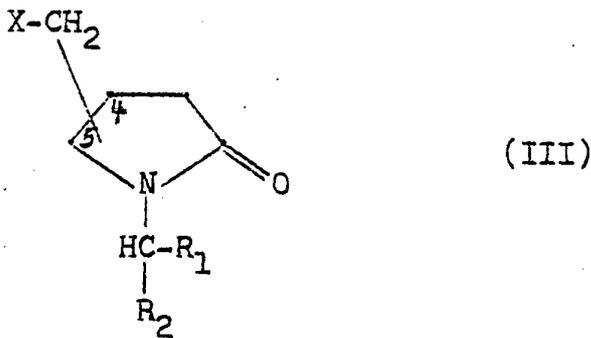
R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder einen Alkylrest bedeuten oder beide Reste R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten 5- oder 6-Ring, der als weiteres Heteroatom ein O- oder N-Atom enthalten und gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann oder einen Imidazolring bilden und die Aminoalkylgruppe in 4- oder 5-Stellung steht, und deren Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls deren pharmazeutische Verabreichungsform, gekennzeichnet dadurch, daß man

a) zur Herstellung solcher Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen die Reste R₃ und/oder R₄ von Wasserstoff verschieden sind, ein Hydroxymethyl-pyrrolidin-2-on der allgemeinen Formel



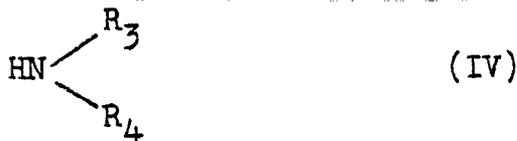
worin

R₁ und R₂ die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Thionyl- oder einem Phosphor-Halogenid oder einem Tosyl- oder Mesylhalogenid umgesetzt und die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel III



worin

R₁ und R₂ die oben angegebene Bedeutung haben und X ein Halogenatom oder den Tosyloxy- beziehungsweise Mesyloxyrest bedeutet mit einem primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel

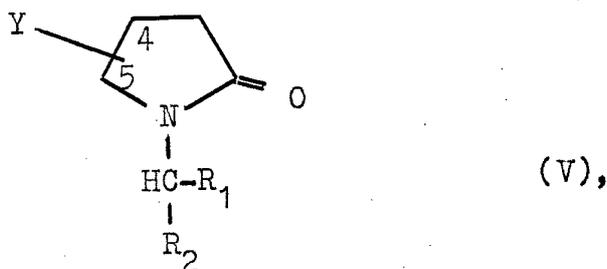


worin

R₃ und R₄ die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt, oder daß man

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit freier Aminogruppe

- α) eine Verbindung der allgemeinen Formel III mit Phthalimid oder einem Alkalisalz des Phthalimids umsetzt und die so erhaltene 4-Phthalimidomethylverbindung mit Hydrazin umsetzt, oder
- β) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



worin

R₁ und R₂ die oben angegebene Bedeutung haben und Y einen der Reste -CH₂N₃ oder -CN bedeutet, hydriert, und daß man gegebenenfalls ein so erhaltenes Endprodukt der allgemeinen Formel I nach üblichen Verfahren in ein physiologisch unbedenkliches Säureadditionssalz überführt

und gegebenenfalls die nach diesem Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen verarbeitet.

2. Verfahren zur Herstellung neuer 1-Benzyl-4-aminoalkyl-pyrrolidinone der allgemeinen Formel I gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß R₁ Wasserstoff, R₂ einen gegebenenfalls durch Fluor oder Methoxy in p-Stellung substituierten Phenylrest und R₃ und R₄ Wasserstoff oder Methyl bedeuten und deren Säureadditionssalze.
3. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 4-Aminomethyl-1-benzyl-pyrrolidin-2-on und dessen Säureadditionssalze hergestellt werden.
4. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 4-Aminomethyl-1-(p-fluorbenzyl)-pyrrolidin-2-on und dessen Säureadditionssalze hergestellt werden.
5. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 4-Aminomethyl-1-(p-methoxybenzyl)-pyrrolidin-2-on und dessen Säureadditionssalze hergestellt werden.
6. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 4-Diäthylaminomethyl-1-benzyl-pyrrolidin-2-on und dessen Säureadditionssalze hergestellt werden.
7. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 5-Diäthylaminomethyl-1-benzyl-pyrrolidin-2-on und dessen Säureadditionssalze hergestellt werden.
8. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 5-Aminomethyl-1-benzyl-pyrrolidin-2-on und dessen Säureadditionssalze hergestellt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 1-Benzyl-aminoalkyl-pyrrolidinone und deren Säureadditionssalze und Arzneimittel, die diese Verbindungen als Wirkstoff enthalten.

Die neuen Verbindungen vermögen der Einschränkung des Kurzzeitgedächtnisses nach Gabe von muscarinen cholinergen Antagonisten entgegenzuwirken und besitzen darüber hinaus eine ausgeprägte Antihypoxie-Aktivität.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Als strukturell ähnlich gebaute Nootropica sind das 1-Carbamoylmethyl-pyrrolidin-2-on (Piracetam), das 1-(p-Methoxybenzoyl)-pyrrolidin-2-on (Aniracetam) und das 1-Carbamoylmethyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-on (Oxiracetam) bereits in der Literatur beschrieben, B. J. R. Nicolaus, Drug Development Res. 2, 464 (1982), P. L. Paytasch, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1415 (1950).

Ziel der Erfindung

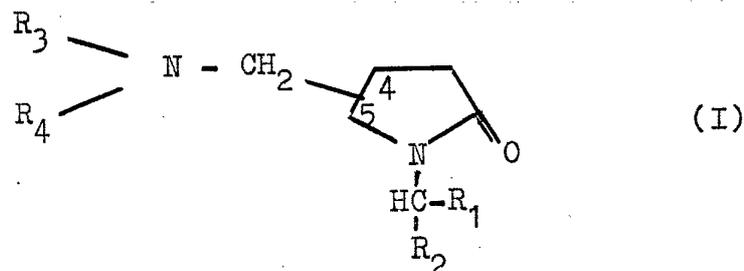
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Pyrrolidinon-Derivate, die gegenüber den bekannten strukturell ähnlichen Verbindungen eine wesentlich stärkere Wirkung aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren ihrer Herstellung aufzufinden.

Es wurde nun gefunden, daß die Einführung einer Aminomethylgruppe in das Pyrrolidinonmolekül eine gegenüber den bekannten Stoffen wesentliche Verbesserung der Wirkung mit sich bringt.

Erfindungsgemäß werden neue 1-Benzyl-aminoalkyl-pyrrolidinone der allgemeinen Formel



hergestellt,

worin

R₁ Wasserstoff oder einen Alkylrest,

R₂ einen Phenylrest, der ein- oder zweifach durch Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Alkyl, Hydroxy oder Nitro substituiert sein kann oder einen Pyridylrest und

R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder einen Alkylrest bedeuten oder beide Reste R₃ und R₄

und gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann oder einen Imidazoring bilden, und wobei die Aminoalkylgruppe in 4- oder 5-Stellung steht und deren Säureadditionssalze.

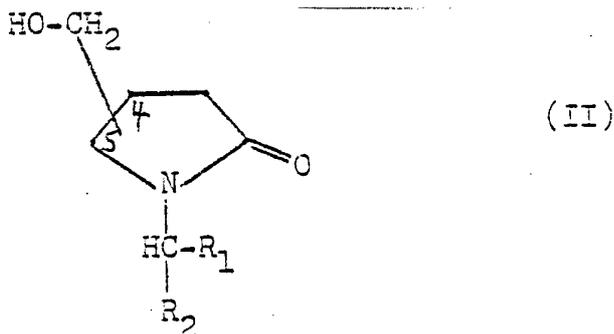
In der allgemeinen Formel I steht die Bezeichnung „Alkyl“ für eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen und die Bezeichnung „Alkoxy“ für einen Rest mit 1–2 Kohlenstoffatomen; der als Bedeutung für R_2 genannte Pyridylring kann in 2-, 3- oder 4-Stellung mit der Methylenbrücke verknüpft sein.

Die Endprodukte der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls nach üblichen Methoden in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt werden.

Als Säuren eignen sich hierfür sowohl anorganische Säuren wie Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Aminosulfonsäure, als auch organische Säuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Glykolsäure, Glukonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Oxyäthansulfonsäure.

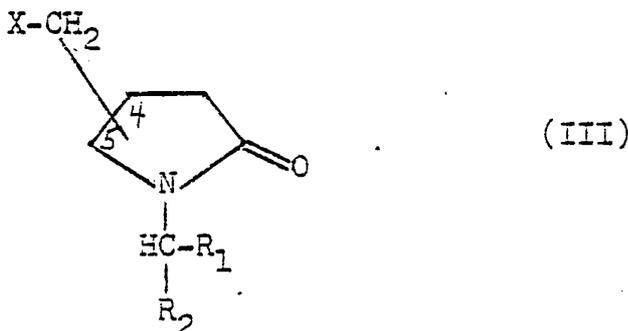
Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, bei denen R_1 Wasserstoff, R_2 einen gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy in o- oder p-Stellung substituierten Phenylrest und R_3 und R_4 Wasserstoff oder Methyl bedeuten.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I. Verbindungen, in denen die Reste R_3 und/oder R_4 von Wasserstoff verschieden sind, erhält man beispielsweise ausgehend von Hydroxymethyl-Pyrrolidinonen der allgemeinen Formel



worin

R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben, durch Umsetzung mit einem Thionyl- oder einem Phosphor-Halogenid oder einem Tosyl- oder Mesylhalogenid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel III



worin

R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben und X ein Halogenatom oder den Tosyloxy- beziehungsweise Mesyloxyrest bedeutet und anschließender Reaktion mit einem primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel



worin

R_3 und R_4 die oben angegebene Bedeutung haben.

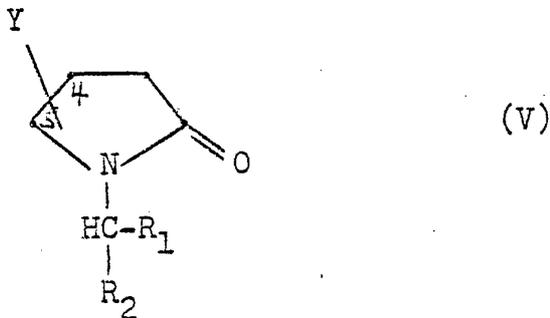
Hierbei wird eine Verbindung der allgemeinen Formel II entweder mit einem Thionyl- oder Phosphor-Halogenid in die entsprechende 4-Halogenmethylverbindung beziehungsweise mit einem Tosyl- oder Mesyl-Halogenid in den entsprechenden 4-Tosyl- beziehungsweise 4-Mesyloxyester überführt. Die Reaktion findet vorzugsweise unter Verwendung eines inerten organischen Lösungsmittels, wie zum Beispiel Chloroform, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels statt. Im Falle der Veresterung wird zweckmäßigerweise eine tertiäre organische Base, zum Beispiel Triäthylamin oder Pyridin, zugesetzt. Die als Zwischenprodukte entstehenden 4-Halogenmethylverbindungen beziehungsweise die 4-Tosyl- oder 4-Mesyloxyester können isoliert oder aber in situ weiter umgesetzt werden. Man erhält bei ihrer Behandlung mit primären oder sekundären Aminen die entsprechenden Endprodukte der allgemeinen Formel I. Die Reaktion kann in Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril oder vorzugsweise in Dimethylformamid durchgeführt werden; die Temperaturen liegen etwa zwischen 50 und 150 °C, wobei die einzelnen Reaktionsbedingungen von der Basizität und dem Siedepunkt des Amins abhängen; die Umsetzung kann auch ohne Verwendung eines Lösungsmittels in einem Überschuß des Amins durchgeführt werden. Bei niedrig siedenden Aminen muß die Reaktion unter Umständen im Autoklaven erfolgen.

Die Synthese von Endprodukten der allgemeinen Formel I mit freier Aminogruppe erfolgt vorzugsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel III mit Phthalimid beziehungsweise einem Alkalisalz des Phthalimids und Spaltung der so

Die Umsetzung mit Phthalimid findet in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Acetonitril oder einem Alkohol oder bevorzugt in Dimethylformamid bei erhöhter Temperatur – bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches – statt. Die 4-Phthalimidomethylverbindung kann isoliert oder in situ weiter umgesetzt werden; die Abspaltung der Phthalimidgruppe kann mit Hydrazin erfolgen.

Bei der Abspaltung können Alkohole, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid oder Mischungen aus Alkoholen und Dimethylformamid als Lösungsmittel dienen. Oft läuft die Reaktion bereits bei Raumtemperatur ab; gegebenenfalls wird eine höhere Temperatur gewählt, um die Reaktion zu beschleunigen.

Eine weitere Herstellungsmöglichkeit für die Norverbindung besteht in der Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel V



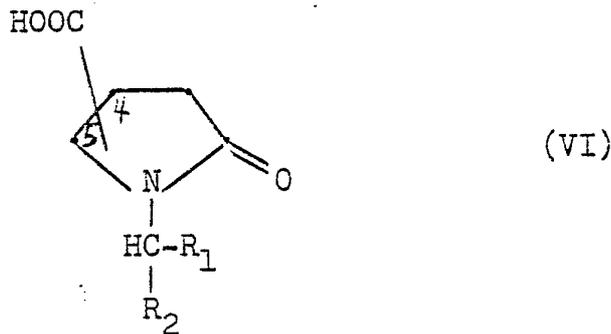
worin

R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben und Y einen der Reste $-\text{CH}_2\text{N}_3$ oder $-\text{CN}$ bedeutet.

Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise mittels Raney-Nickel in Methanol oder auch mit Palladium in Methanol/Wasser, im Fall der Hydrierung des Nitrils gegebenenfalls unter Ammoniakzugabe.

Ein Azid der allgemeinen Formel V ($Y = -\text{CH}_2\text{N}_3$) erhält man durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel III, worin X ein Halogenatom oder die Tosyl- beziehungsweise Mesylgruppe bedeutet, mit Natriumazid in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Alkohol oder einem Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Ein Nitril der allgemeinen Formel V ($Y = -\text{CN}$) wird zum Beispiel durch Umsetzung einer in Acetonitril gelösten Säure der allgemeinen Formel



worin

R_1 und R_2 die oben genannte Bedeutung haben mit Chlorsulfonylisocyanat und anschließend mit Triäthylamin oder durch Dehydratisierung des entsprechenden Carbonsäureamids mit z. B. POCl_3 hergestellt (vgl. H. Vorbrüggen, Tetrahedron Letters 1968, S. 1631–1634).

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen ein Asymmetriezentrum und liegen daher als Racemate vor. Diese Racemate können in üblicher Weise, z. B. durch Salzbildung mit optisch aktiven Säuren, in die entsprechenden Diastereomeren überführt werden, die dann in die optisch aktiven Endprodukte umgewandelt werden können.

Gegebenenfalls können die Alkohole der allgemeinen Formel II durch Esterbildung mit optisch aktiven Säuren in die entsprechenden Diastereomere gemische überführt werden, die sich dann auf übliche Weise, z. B. durch Säulenchromatographie oder fraktionierte Kristallisation, in die entsprechenden Diastereomeren auftrennen lassen. Nach Verseifung dieser Ester erhält man die enantiomeren Alkohole, aus denen nach einem der Verfahren a) oder b) die entsprechenden Amine hergestellt werden.

Ausgehend von den reinen enantiomeren Nor-Verbindungen können durch reduktive Alkylierung, z. B. mit Acetaldehyd/ H_2 /Katalysator die entsprechenden optisch reinen Diäthylverbindungen oder mit Formaldehyd/Ameisensäure die entsprechenden optisch reinen Dimethylverbindungen erhalten werden.

Die Ausgangsstoffe für die vorstehend geschilderten Verfahren sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren erhalten werden.

So wird die Pyrrolidinoncarbonsäure der allgemeinen Formel VI durch Umsetzung äquimolarer Mengen Itaconsäure und eines entsprechendenamins hergestellt. Aus der Säure kann über den Ester durch selektive Reduktion mit einem komplexen Alkaliborhydrid die Ausgangsverbindung II erhalten werden (vgl. Deutsche Patentanmeldung P 33 26724.3).

Im Falle der 5-Aminoalkylverbindungen kann man von den käuflichen 5-Pyrrolidinoncarbonsäuren ausgehen, diese verestern, am Stickstoff mit gegebenenfalls substituiertem Benzylhalogenid alkylieren und, wie oben beschrieben, weiter umsetzen.

Nach den geschilderten Verfahren können beispielsweise die folgenden Endprodukte, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze und gegebenenfalls in Form ihrer reinen Enantiomeren, erhalten werden:

- 1-Benzyl-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on
- 1-(4-Methoxybenzyl)-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on
- 1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on
- 1-(4-Methylbenzyl)-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on
- 1-(4-Fluorbenzyl)-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on
- 1-(4-Chlorbenzyl)-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on

1-(4-Pyridylmethyl)-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(α -Methylbenzyl)-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-Benzyl-4-piperidinomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(4-Fluorbenzyl)-4-morpholino-pyrrolidin-2-on
 1-Benzyl-4-(N-methylpiperazino)-pyrrolidin-2-on
 1-Benzyl-4-imidazol-1-yl-pyrrolidin-2-on
 1-Benzyl-4-methylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(p-Fluorbenzyl)-4-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-Benzyl-4-diäthylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(4-Nitrobenzyl)-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(4-Hydroxybenzyl)-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(o-Chlorbenzyl)-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(o-Chlorbenzyl)-4-diäthylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-Benzyl-4-isopropylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(p-Methylbenzyl)-4-diäthylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-Benzyl-5-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-Benzyl-5-diäthylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-Benzyl-5-morpholinomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-Benzyl-5-(4-methylpiperazino)-methyl-pyrrolidin-2-on
 1-Benzyl-5-pyrrolidinomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(4-Methylbenzyl)-5-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(4-Methylbenzyl)-5-diäthylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(p-Chlorbenzyl)-5-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(p-Chlorbenzyl)-5-diäthylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(3,4-Dichlorbenzyl)-5-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(3,4-Dichlorbenzyl)-5-diäthylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(p-Methoxybenzyl)-5-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-(p-Methoxybenzyl)-5-diäthylaminomethyl-pyrrolidin-2-on
 1-Benzyl-5-aminomethyl-pyrrolidin-2-on

Die neuen Pyrrolidinon-Derivate wurden in Tierexperimenten bezüglich ihrer Wirksamkeit untersucht, Zustandsformen eingeschränkter cerebraler Leistungsfähigkeit aufzuheben beziehungsweise zu mindern.

Die Verbindungen weisen in orientierenden Verträglichkeitsuntersuchungen an der Maus in Dosierungen bis zu 2 g/kg (einmalige orale Applikation) keine akute Toxizität (14 Tage Nachbeobachtung) auf. Sie zeigen tierexperimentell ausgezeichnete Wirkungen auf spontane kognitive Leistungen, wie experimentell eingeschränkte Lern- und Gedächtnisvorgänge. In Versuchen mit Einschränkung des Kurzzeitgedächtnisses beziehungsweise Behinderung des Übergangs von Inhalten des Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis durch Gabe eines muscarinen cholinergen Antagonisten (Scopolamin 0,6 mg/kg i. p.; siehe auch *Psychopharmacology* **78**, 104–111 (1982)), sind die Verbindungen in der Lage, dieser pharmakologisch induzierten cerebralen Insuffizienz entgegenzuwirken, beziehungsweise sie aufzuheben.

Die Lernfähigkeit von Ratten in einer aktiven Vermeidedressur (*J. pharmacol. Methods*, **8**, 255–263 (1983)) wird ebenso verbessert wie ihre spontane Habituation beziehungsweise explorierende Orientierungsaktivität in einer neuen Umgebung.

Bei der Prüfung der Überlebensfähigkeit von Tieren in einer geschlossenen Kammer (Hypoxie-Toleranztest), welche mit einem Gasgemisch bestehend aus 96,5% N₂ und 3,5% O₂ durchströmt wurde, wiesen die mit den neuen Substanzen vorbehandelten Tiere eine statistisch hochsignifikant größere Überlebensfähigkeit auf als Kontrolltiere beziehungsweise mit Piracetam vorbehandelte Tiere. Darüber hinaus war die mit dieser Methode geprüfte hirnpotentielle Wirkung der Substanzen bereits in einer Dosis von 50 mg/kg p. o. ausgeprägt.

Die neuen Pyrrolidinon-Derivate wurden in ihrer Wirksamkeit mit andersstrukturierten Pyrrolidinonen verglichen, welche im Rahmen der cerebralen Insuffizienz beziehungsweise des hirnrorganischen Psychodroms, der posttraumatischen und alkoholischen Hirnschädigung usw., in der Humanmedizin bereits als Arzneimittel Anwendung finden (Piracetam) beziehungsweise zur Zeit klinisch erprobt werden (Aniracetam).

Die neuen Verbindungen sind sowohl bezüglich der wirksamen Dosis als auch der im Tierexperiment erzielten Leistungsverbesserung den genannten Substanzen deutlich überlegen.

Die neuen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, z. B. weiteren Cerebroaktivatoren zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z. B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspensierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Äthylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten. Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Äthylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombination enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt. Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung, ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Beispiel 1

1-Benzyl-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on

54 g (0,16 Mol) 4-Phthalimidomethyl-1-benzylpyrrolidin-2-on werden in 1,3 l Äthylalkohol nach Zusatz von 32 g Hydrazinhydrat 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag (Phthalsäurehydrazid) wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Man setzt 500 ml Methylenchlorid zu dem Rückstand und schüttelt dreimal mit 100 ml Wasser aus. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Den verbleibenden Rückstand löst man in 500 ml Methanol und fügt bei Siedehitze unter Rühren 20 g (0,17 Mol) feste Fumarsäure portionsweise hinzu. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle ab, die man absaugt und mit Methanol und Äther nachwäscht. Ausbeute: 20–25 g (48–60% d. Th.) vom Fp. 209–211 °C.

Die Verbindung enthält $\frac{1}{2}$ Mol Fumarsäure.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

- 94 g (0,46 Mol) 1-Benzyl-4-hydroxymethyl-pyrrolidin-2-on werden mit 700 ml Methylenchlorid und 40 ml (0,54 Mol) Thionylchlorid 25 Stunden unter Rückflußkochen gerührt und das Reaktionsgemisch anschließend unter Kühlung mit verdünntem Ammoniak neutralisiert. Nach Abtrennen, Trocknen und Eindampfen hinterbleiben 85–90 g eines dunkeln Öls, welches direkt zur weiteren Umsetzung verwendet wird.
- 43,5 g (0,195 Mol) rohes 1-Benzyl-4-chlormethyl-pyrrolidin-2-on, 36 g (0,195 Mol) Phthalimidkalium und 700 ml Dimethylformamid werden 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird anschließend im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Man schüttelt mehrmals mit Wasser aus, trocknet die organische Phase und erhält nach Chromatographie über SiO_2 45 g (70% d. Th.) der Phthalimidoverbindung vom Fp. 108–109 °C.

Beispiel 2

1-Benzyl-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on

- 58 g (0,29 Mol) 1-Benzyl-4-nitrilo-pyrrolidin-2-on werden in Methanol gelöst und unter Zusatz von flüssigem Ammoniak über Raney-Nickel katalytisch hydriert. Nach dem Einengen der Reaktionslösung wird in Methanol gelöst, von Katalysatorresten abfiltriert und nach dem Erwärmen auf etwa 50 °C mit 17 g Fumarsäure versetzt. Unter Rühren geht die Fumarsäure kurzzeitig in Lösung, danach beginnt die Kristallisation des 1-Benzyl-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on-fumarats. Ausbeute: 68 g (= 91% d. Th.); Fp. 192–194 °C.
- Die Nitriloverbindung wird in 96% Ausbeute aus dem entsprechenden Amid vom Fp. 162–166 °C durch Dehydratisierung mittels POCl_3 in Dimethylformamid bei etwa 60 °C als Öl erhalten.

Beispiel 3

Racematspaltung und 1-Benzyl-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on

- 24,0 g (0,117 Mol) 1-Benzyl-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on werden in 200 ml heißem Methanol gelöst, 17,6 g (0,117 Mol) L(+)-Weinsäure werden ebenfalls in 200 ml heißem Methanol gelöst. Die beiden Lösungen werden zusammengegeben und unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen lassen, wobei das Salz auskristallisiert. Die Kristalle werden kalt abgesaugt, mit kaltem Methanol nachgewaschen und getrocknet. Ausbeute: 18,0 g 4-Aminomethyl-1-benzyl-pyrrolidin-2-on-tartrat, Fp. 204–206 °C (aus Methanol), $\alpha_D = +6,3^\circ$ (c = 1,0; Wasser).
- Zur Umwandlung des Tartrats in die Base wird das Tartrat kalt in 20 ml Wasser und 10 ml konzentrierter Natronlauge gelöst, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Methylenchloridphasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. V. abgezogen. Man erhält das (-)-4-Aminomethyl-1-benzyl-pyrrolidin-2-on, $\alpha_D = -8,4^\circ$ (c = 1,0; Wasser).
- Die bei der unter a) angegebenen Aufarbeitung anfallenden Mutterlaugen werden i. V. eingengt. Man erhält 38,0 g des Tartrats, das kalt in 140 ml Wasser und 50 ml konzentrierter Natronlauge aufgenommen und dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt wird. Die vereinigten Methylenchloridphasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. V. abgezogen. Man erhält: 19,3 g Base, die, wie unter a) beschrieben, mit D(-)-Weinsäure in das entsprechende Tartrat überführt wird. Ausbeute: 19,0 g vom Fp. 204–205 °C.
- Die Umwandlung des Tartrats in die Base erfolgt wie unter b) beschrieben. Man erhält 5,7 g (+)-4-Aminomethyl-1-benzyl-pyrrolidin-2-on mit einem Drehwert $\alpha_D = +8,4^\circ$ (c = 1,0; Wasser).

Beispiel 4

(-)-1-Benzyl-4-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-2-on

4,0 g (0,02 Mol) (-)-1-Benzyl-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on und 5,4 g 85%ige Ameisensäure werden mit 4,8 ml Formalinlösung versetzt und über Nacht bei 100 °C (Ölbad) gerührt. Danach wird die überschüssige Säure i. V. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchloridphasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. V. eingengt und der Rückstand über eine SiO_2 -Säule filtriert (Fließmittel: Methylenchlorid: Methanol = 97:3). Die einheitliche Fraktion wird i. V. eingengt.

Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von 3,5 g (als Öl).

$\alpha_D = -7,6^\circ$ (c = 1,0; Methanol)

$\sim -16,2^\circ$ (c = 1,0; Wasser)

Analog Beispiel 4 erhält man aus 5,8 g (0,028 Mol) (+)-1-Benzyl-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on, 7,9 g 85%iger Ameisensäure und 7 ml Formalinlösung
6,1 g (+)-1-Benzyl-4-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-2-on, $\alpha_D = +7,9^\circ$ ($c = 1,0$; Methanol).

Beispiel 5

1-Benzyl-4-di-äthylaminomethyl-pyrrolidin-2-on

14 g (0,06 Mol) rohes 1-Benzyl-4-chloromethyl-pyrrolidin-2-on, hergestellt nach Beispiel 1 a), 10 g Diäthylamin und 50 ml Dimethylformamid werden 2 Stunden bei 150°C im Autoklaven gerührt oder geschüttelt. Man dampft im Vakuum zur Trockne, nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf, wäscht zunächst mit Wasser und extrahiert anschließend die Titelverbindung mit zweimal 25 ml 2 N HCl. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, mit Natronlauge alkalisch gestellt und die organische Base mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridphase wird eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Ausbeute: 10 g (61 % d. Th.) vom $K_{p,0,05} = 155-158^\circ\text{C}$.

Beispiel 6

(-)-1-Benzyl-4-diäthylaminomethyl-pyrrolidin-2-on

11,5 g (0,056 Mol) (-)-1-Benzyl-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on, 130 ml Wasser, 13 g Acetaldehyd, 5,8 ml konzentrierte Salzsäure und 6,5 g Pd/C 20% werden $5\frac{1}{4}$ Stunden bei 5 bar und 25°C hydriert. Der Rückstand wird eingedampft, in 30 ml Wasser aufgenommen und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die salzsaure, wäßrige Lösung wird alkalisch gestellt und ebenfalls mit Methylenchlorid extrahiert.

Durch Destillation im Kugelrohr erhält man 11,2 g (76,4% d. Th.) der Titelverbindung
 $\alpha_D = -9,4$ ($c = 1,0$; Methanol).

Analog Beispiel 6 erhält man durch Hydrierung von 8,4 g (0,041 Mol) (+)-1-Benzyl-4-aminomethyl-pyrrolidin-2-on, 95 ml Wasser, 9,5 Acetaldehyd, 4,2 ml konzentrierte Salzsäure und 4,7 g Pd/C 20% das (+)-1-Benzyl-4-diäthylaminomethyl-pyrrolidin-2-on, $\alpha_D = +9,4$ ($c = 1,0$ Methanol).

Beispiel 7

1-(4-Fluor-benzyl)-4-N-methylpiperazinylmethyl-pyrrolidin-2-on

- 24 g (0,11 Mol) 1-(4-Fluor-benzyl)-4-hydroxymethyl-pyrrolidin-2-on werden mit 10 ml (0,14 Mol) Thionylchlorid in 200 ml Methylenchlorid zunächst 10 Stunden und nach Zugabe von weiteren 10 ml Thionylchlorid weitere 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Unter Eiskühlung wird mit Ammoniak neutralisiert und nach dem Abtrennen der organischen Phase diese getrocknet und eingedampft. Es hinterbleiben 23 g (92% d. Th.) eines rotbraunen Öls, das ohne weitere Reinigung verwendet wird.
- 5 g (0,002 Mol) des obigen Öls werden mit 4,4 g (0,04 Mol) 1-Methyl-piperazin in 30 ml Dimethylformamid 1-2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man destilliert anschließend das Dimethylformamid weitgehend im Vakuum ab, nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf, wäscht mit Wasser, trocknet die organische Phase und dampft erneut ein. Der Rückstand wird über SiO_2 mit Methylenchlorid/Methanol 95:5 als Fließmittel chromatographiert. Die Hauptfraktion wird eingedampft und der Rückstand (5 g) in 30 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 2,8 g Fumarsäure gegeben. 5,2 g (48% d. Th.) der Titelverbindung scheiden sich kristallin als Fumarat ab.

Fp. 179-180°C.

Beispiel 8

1-(4-Fluorbenzyl)-4-morpholinomethyl-pyrrolidin-2-on

- 8,9 g (0,04 Mol) 1-(e-Fluorbenzyl)-4-hydroxymethyl-pyrrolidin-2-on in 100 ml absolutem Methylenchlorid und 4,8 g Pyridin werden mit 6,9 g (0,06 Mol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man kocht 2,5 Stunden unter Rückfluß, kühlt ab und schüttelt mit verdünntem Ammoniak und Wasser. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 11 g (93% d. Th.) rohen Ester vom Fp. 84-86°C.
- 6,7 g (0,023 Mol) Ester und 2,6 g (0,03 Mol) Morpholin werden in 20 ml Dioxan 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab, nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf und extrahiert mit 50 ml 2 n Salzsäure. Die wäßrigen Auszüge werden mit Ammoniak alkalisch gestellt und die ölige Base mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridphase wird getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (4,2 g) nimmt man in 30 ml Methanol auf und fügt in der Wärme 1,2 g Fumarsäure hinzu. Nach dem Abkühlen fällt das Fumarat der Titelverbindung kristallin aus. Ausbeute: 7 g = 57% d. Th. farblose Kristalle vom Fp. 175-176°C.

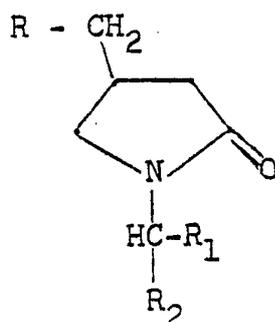
Beispiel 9

1-(4-Fluorbenzyl)-4-amino-pyrrolidin-2-on

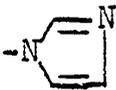
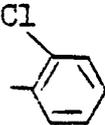
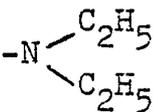
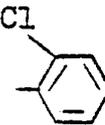
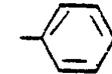
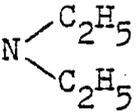
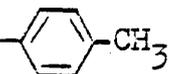
- 4,0 g (0,013 Mol) Mesyl-Ester, hergestellt nach Beispiel 7, werden mit 2,8 g (0,015 Mol) Phthalimidkalium in 50 ml Dimethylformamid 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Man dampft im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf, wäscht mit Wasser, trocknet die organische Phase und dampft erneut ein. Der Rückstand wird mit Äther verrieben und ergibt 3,6 g (78% d. Th.) hellgraue Kristalle vom Fp. 124-125°C.
- 3,5 g (0,1 Mol) obiger Phthalimidverbindung werden zusammen mit 5,5 g Hydrazinhydrat in 200 ml Alkohol 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben. Es werden 2,5 g (89% d. Th.) Fumarat der Titelverbindung vom Fp. 214-215°C erhalten.

Die Titelverbindung kann auch erhalten werden, indem man 5 g (16 mMol) Mesyl-Ester (siehe Beispiel 7) in 100 ml Dimethylformamid löst und nach Zugabe von 1,3 g Natriumazid 2 Stunden auf 100°C erwärmt, das nach entsprechender Aufarbeitung erhaltene Öl in Methanol mit Raney-Nickel hydriert und die Base wie oben in das Fumarat umwandelt. Ausbeute: 4,2 g (90% d. Th.)

Analog der in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Arbeitsweise wurden ferner die folgenden Endprodukte erhalten:



Beispiel Nr.	R	R ₁	R ₂	Fp. °C / Kp. °C
10	-NH ₂	H		Fp. 215 - 216 (Fumarat)
11	-NH ₂	H		Fp. 187 - 189 (Fumarat)
12	-NH ₂	H		Fp. 225 - 226 (Fumarat)
13	-NH ₂	H		Fp. 189 - 191 (Fumarat)
14	-NH ₂	H		Fp. 168 - 169 (Fumarat)
15	-NH ₂	H		Fp. 179 - 181 (Fumarat)
16	-NH ₂	-CH ₃		Fp. 167 - 168 (Fumarat)
17		H		Fp. 58 - 60 Kp _{0,05} 180 (Base)

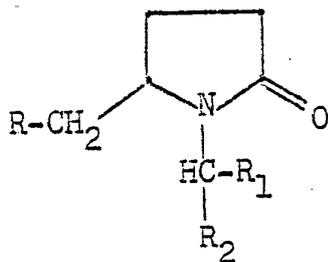
Beispiel Nr.	R	R ₁	R ₂	Fp. °C / Kp. °C
18		H		Fp. 190 - 192 (Fumarat)
19		H		Kp. 0,05 230 (Base)
20	-HN-CH ₃	H		Kp. 0,05 180 (Base)
21	-NH ₂	H		Fp. 179 - 180 (Fumarat)
22		H		Kp. 0,05 156 (Base)
23	-NH-CH(CH ₃) ₂	H		Kp. 0,05 175 (Base)
24		H		Kp. 0,05 175 (Base)

Beispiel 25

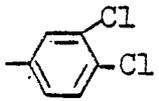
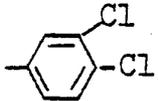
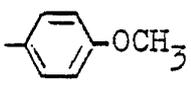
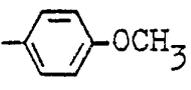
1-Benzyl-5-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-2-on

- a) Eine Lösung von 10,26 g (0,05 Mol) 1-Benzyl-5-hydroxymethyl-pyrrolidin-2-on (Fp. 76–77°C) und 5,6 g (0,055 Mol) Triäthylamin in 80 ml Methylenchlorid wird mit 6,3 g (0,055 Mol) Methansulfonsäurechlorid in 20 ml Methylenchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat am Rotationsverdampfer eingedampft. Man erhält 14,1 g (gelbes Öl) rohen 1-Benzyl-5-hydroxymethyl-pyrrolidin-2-on-methansulfonsäureester, der ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktionsstufe eingesetzt wird.
- b) 8,5 g (0,03 Mol) des nach a) erhaltenen Mesylats werden mit einer Lösung von 10 g Dimethylamin in 60 ml Dioxan in einem Autoklaven 3 Stunden auf 150°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Man löst den Rückstand in 2 n Salzsäure und extrahiert mit Äther. Die saure wäßrige Phase wird mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridlösung wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (6,5 g) wird mit einer äquivalenten Menge Fumarsäure in das saure Fumarat der Titelverbindung überführt. Ausbeute: 6,4 g (61 % d. Th.); Fp. 137–138°C.

Analog Beispiel 25 wurden ferner hergestellt:



Beispiel Nr.	R	R ₁	R ₂	Fp. °C / Kp. °C
26	-N(C ₂ H ₅) ₂	H		Fp. 163 - 164 (Hydrochlorid)
27		H		Fp. 167 - 169 (Oxalat)
28		H		Fp. 258 (Dihydrochlorid)
29		H		Fp. 188 - 190 (Hydrochlorid)
30	-N(CH ₃) ₂	H		Fp. 163 - 164 (Fumarat)
31	-N(C ₂ H ₅) ₂	H		Fp. 152 - 153 (Hydrochlorid)
32	-N(CH ₃) ₂	H		Fp. 157 - 158 (Fumarat)
33	-N(C ₂ H ₅) ₂	H		Fp. 149 - 151 (Hydrochlorid)

Beispiel Nr.	R	R ₁	R ₂	Fp. °C / Kp. °C
34	-N(CH ₃) ₂	H		Fp. 167 - 168 (Fumarat)
35	-N(C ₂ H ₅) ₂	H		Fp. 159 - 161 (Hydrochlorid)
36	-N(CH ₃) ₂	H		Öl (Base)
37	-N(C ₂ H ₅) ₂	H		Öl (Base)

Beispiel 38**1-Benzyl-5-aminomethyl-pyrrolidin-2-on**

16,4 g (0,07 Mol) 1-Benzyl-5-hydroxymethyl-pyrrolidin-2-on-methansulfonsäureester [siehe Beispiel 25a)] werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 4,6 g (0,07 Mol) Natriumazid 90 Minuten bei 100 °C gerührt. Nach Eindampfen, Verteilen zwischen Wasser und Methylenchlorid und Aufarbeiten der organischen Phase erhält man 13,8 g (92% d. Th.) Öl, das roh weiter umgesetzt werden kann. Es wird in 200 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von Raney-Nickel bei 20 °C und 5 bar hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Eindampfen des Filtrats werden 11 g (85% d. Th.) Öl erhalten, die gelöst in Methanol und nach Zugabe von Fumarsäure das gewünschte Hemifumarat der Titelverbindung ergeben (Fp. 187–188°C).

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A) Tabletten	pro Tablette
Wirkstoff	100 mg
Milchzucker (pulverisiert)	140 mg
Maisstärke	240 mg
Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Magnesiumstearat	<u>5 mg</u>
	500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B) Tabletten	pro Tablette
Wirkstoff	80 mg
Maisstärke	190 mg
Milchzucker	55 mg
Mikrokristalline Cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
	400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxy-methylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullen	
4-Aminomethyl-1-(4-fluorbenzyl)-pyrrolidin-2-on-Fumarat	50,0 mg
Natriumchlorid	10,0 mg
bidestilliertes Wasser	q. s. ad 1,0 ml

Herstellung:

Der Wirkstoff und das Natriumchlorid werden in bidestilliertem Wasser gelöst und die Lösung in Ampullen steril abgefüllt.

D) Tropfen	
4-Aminomethyl-1-(4-fluorbenzyl)-pyrrolidin-2-on-Fumarat	5,0 g

p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,1 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,1 g
entmineralisiertes Wasser	q. s. ad 100,0 ml

Herstellung:

Der Wirkstoff und die Konservierungsmittel werden in demineralisiertem Wasser gelöst und die Lösung filtriert und in Flaschen zu je 100 ml abgefüllt.