



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

240982

(11) (B2)

/22/ Přihlášeno 02 12 83  
/21/ PV 9041-83  
/32/ /31//33/ Právo přednosti od 07 12 82  
/82 20492/ Francie

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 14 08 87

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 403/04,  
C 07 D 401/04

(72) Autor vynálezu

FABRE JEAN LOUIS, PAŘÍŽ; FARGE DANIEL, THIAIS; JAMES CLAUDE;  
LAVÉ DANIEL, PAŘÍŽ /Francie/

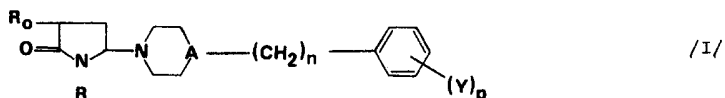
(73) Majitel patentu

RHONE-POULENC SANTÉ, COURBEVOIE, /Francie/

## (54) Způsob výroby pyrrolidinových derivátů

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby pyrrolidinových derivátů obecného vzorce I



kde

A znamená atom dusíku,

n znamená 0,

p znamená 1, 2 nebo 3

R znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek,

R<sub>0</sub> znamená atom vodíku nebo fenyl a symboly

Y stejné nebo různé znamenají atom vodíku, atom halogenu, alkyl, alkoxy, alkylkarbonyl, nitroskupinu, dialkylaminoskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo hydroxyskupinu, nebo

A znamená atom dusíku,

n znamená 1 a

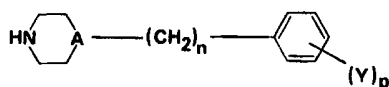
R, R<sub>0</sub> a Y znamenají atomy vodíku, nebo

A znamená skupinu =CH-,

n znamená 0,

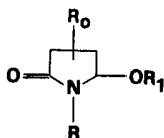
R, R<sub>0</sub> a Y mají svrchu uvedený význam,

přičemž všechny svrchu uvedené i následující alkylové zbytky a části jiných zbytků mají přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



kde

A, Y, n a p mají svrchu uvedený význam, s 2-pyrrolidinonem obecného vzorce III



kde

R a R<sub>0</sub> mají svrchu uvedený význam a

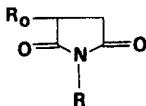
R<sub>1</sub> znamená alkylový zbytek,

načež se získaný produkt izoluje a popřípadě se převede na svou adiční sůl s kyselinou.

Postup se obvykle provádí při teplotě v rozmezí 70 až 180 °C v inertním rozpouštědle, jako aromatickém uhlovodíku /xylenu/ při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem s případným odstraňováním vznikajícího alkoholu.

Podle povahy substituenty Y je možno chránit funkci tohoto substituentu před kondenzací se sloučeninou obecného vzorce III a tuto funkci po kondenzaci opět uvolnit, ochrana funkce a její opětné uvolnění se provádí běžným způsobem tak, aby nebyl nepříznivě ovlivněn zbytek molekuly.

Sloučeniny obecného vzorce III je možno získat redukcí 2,5-pyrrolidindionu obecného vzorce IV



kde

R a R<sub>0</sub> mají svrchu uvedený význam, postup se provádí v alkoholu obecného vzorce



kde

$R_1$  má svrchu uvedený význam.

Redukce se provádí borohydridem alkalického kovu za přítomnosti bezvodé kyseliny chlorovodíkové způsobem podle publikace J. C. Hubert, J. B. P. A. Wijnberg a W. N. Speckamp, Tetrahedron 31, 1437 /1975/.

V případě, že  $R_0$  má odlišný význam od atomu vodíku je možno redukcí provádět na kterékoliv karbonylové funkci pyrrolidindionu obecného vzorce IV za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, která je směsí produktů, v nichž se  $R_0$  nachází v poloze 3 nebo v poloze 4. Obvykle se získaná směs užíje jako taková bez potřeby dalšího čištění takto získané výsledné sloučeniny obecného vzorce I.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno čistit běžným způsobem, například krystalizací, chromatografií nebo extrakcí v kyselém nebo zásaditém prostředí.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno popřípadě převést na soli reakcí s kyselinou v organickém rozpouštědle, například alkoholu, ketonu, esteru nebo chlorovaném rozpouštědle. Vzniklá sůl se vysráží po případném zahuštění svého roztoku. Pak se sůl oddělí filtrací nebo dekantací.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají zajímavé farmakologické vlastnosti, která umožňují, aby tyto látky byly využity jako antidepresivní léčiva.

Sloučeniny obecného vzorce I byly v příslušných pokusech účinné zejména v případě depresí, vyvolaných tetrabenazinem u krys v dávkách, pohybujících se v rozmezí 1 až 100 mg/kg při podkožním nebo perorálním podání.

Letální dávka  $LD_{50}$  se obvykle pohybuje v rozmezí 100 až 900 mg/kg u myši při perorálním podání.

Z US patentového spisu č. 4 247 549 je známo, že estery kyseliny 1-piperazinkarboxylové mají antidepresivní a analgetické účinky. Přesto tyto sloučeniny nedosahují ve svém souhrnu vlastností, které mají sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, zejména pokud jde o antidepresivní účinek.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, v nichž  $R_0$  znamená atom vodíku, R znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek, A znamená atom dusíku nebo zbytek vzorce -CH-, Y znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo alkylový zbytek, alkoxykupinu, alkylkarbonylovou skupinu, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu,  $n$  znamená 0 nebo 1 a  $p$  znamená 1.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, v nichž  $R_0$  znamená atom vodíku, R znamená atom vodíku, A znamená atom dusíku, Y znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylový zbytek, alkoxykupinu, alkylkarbonylovou skupinu nebo nitroskupinu,  $n$  znamená 0 a  $p$  znamená 1.

Při použití k léčebným účelům je možno použít sloučeniny obecného vzorce I jako takové, ve formě jejich solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, tj. solí, netoxických v použitých dávkách.

Jako příklady solí, použitelných z farmaceutického hlediska je možno uvést adiční soli s anorganickými kyselinami, například hydrochloridy, sírany, dusičnany, fosforečnany, nebo soli s organickými kyselinami, například acetáty, propionáty, jantarány, benzoáty, fumaráty, maleáty, methansulfonáty, isothionáty, theofyllinacetáty, salicyláty, fenolftaleináty, methylen-bis-beta-oxynaftoáty nebo substituční deriváty těchto sloučenin.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

#### P ř í k l a d 1

Směs 10,4 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 19,4 g 4-fenylpiperazinu se za míchání zahřívá 1 hodinu a 15 minut na teplotu 124 až 130 °C. Po zchlazení reakční směsi se přidá 30 ml ethanolu, čímž se získaná pevná látka uvede do suspenze.

Výsledné krystaly se oddělí filtrací, promyjí se 3x celkovým množstvím 30 ml ethanolu a pak 3x celkovým množstvím 75 ml diethyléteru, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného v peletách.

Tímto způsobem se získá 15,8 g surového produktu o teplotě tání 206 °C. Tento produkt se rozpustí ve 350 ml vroucího methanolu. K roztoku se přidá 1 g aktivního uhlí a roztok se za tepla zfiltruje.

Filtrát se zchladí na teplotu 4 °C na 1 hodinu. Získané krystaly se oddělí filtrací, promyjí se 3x celkovým množstvím 75 ml diethyléteru a usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 12,1 g 5-(4-fenyl-1-piperazinyl)-2-pyrrolidinonu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 210 °C.

5-ethoxy-2-pyrrolidinon je možno získat způsobem podle publikace J. C. Hubert, J. B. P. A. Wijnberg a W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **31**, 1437, 1975.

#### P ř í k l a d 2

Směs 7,75 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 10,6 g 1-(2-methylfenyl)piperazinu se zahřívá za stálého míchání po dobu 2 hodin při teplotě 127 °C až 140 °C a současně se oddestiluje vznikající ethanol.

Po zchlazení reakční směsi se získaná pevná látka oddělí filtrací, 4x se promyje celkovým množstvím 35 ml ethylacetátu a usuší se za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 12,45 g surového produktu. Tento produkt se rozpustí ve 150 ml vroucího acetonitrilu a získaný roztok se smísí s 1 g aktivního uhlí a směs se za tepla zfiltruje. Filtrát se zchladí na dobu 16 hodin na teplotu 4 °C.

Získané krystalky se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 30 ml acetonitrilu, zchlazeného na teplotu přibližně 4 °C a suší se za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá 9,95 g 5-[4-(2-methylfenyl)-1-piperazinyl]-2-pyrrolidinonu ve formě bílých krystalků o teplotě tání 166 °C.

#### P ř í k l a d 3

Směs 12,9 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 18 g 1-(4-fluorfenyl)piperazinu se zahřívá za stálého míchání celkem 45 minut při teplotě 155 až 169 °C za současné destilace vznikajícího ethanolu. Po zchlazení získané reakční směsi se takto získaná pevná látka oddělí filtrací, promyje se 4x celkovým množstvím 40 ml ethylacetátu a suší se za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 20,1 g surového výsledného produktu o teplotě tání 170 °C. Tento produkt se rozpustí v 800 ml vroucího ethylacetátu a k získanému roztoku se přidá 1 g aktivního uhlí a směs se za tepla zfiltruje.

Filtrát se zchladí na teplotu 4 °C celkem na 3 dny. Získané krystaly se oddělí filtrací dvakrát se promyjí celkovým množstvím 20 ml ethylacetátu a pak se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se jako výsledný produkt získá 17,6 g 5-[4-/4-fluorfenyl/1-piperaziny]2-pyrrolidinonu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 180 °C.

#### P ř í k l a d 4

Směs 9,6 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 14,7 g 1-/4-chlorfenyl/piperazinu se zahřívá za stálého míchání 1 hodinu a 15 minut při teplotě v rozmezí 127 až 136 °C a vznikající ethanol se odstraňuje destilací.

Po zchlazení reakční směsi se získaná pevná látka oddělí filtrací, 3x se promyje celkovým množstvím 25 ml ethylacetátu a usuší se za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 15,35 g surového produktu o teplotě tání 202 °C. Tento produkt se rozpustí v 650 ml vroucího ethanolu, k roztoku se přidá 1 g aktivního uhlí a roztok se za tepla zfiltruje.

Filtrát se zchladí na teplotu 4 °C celkem na 3 hodiny. Získané krystaly se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 150 ml ethanolu, zchlazeného na teplotu 4 °C a usuší se za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá celkem 12,5 g 5-[4-/4-chlorfenyl/1-piperaziny]2-pyrrolidinonu ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 209 °C.

#### P ř í k l a d 5

Směs 7,75 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 11,8 g 1-/3-chlorfenyl/piperazinu se zahřívá za stálého míchání 2 hodiny a 35 minut při teplotě 136 až 140 °C za současné destilace vznikajícího ethanolu.

Po zchlazení reakční směsi se získaná pevná látka oddělí filtrací, 3x se promyje celkovým množstvím 30 ml ethylacetátu a pak ještě 2x celkem 50 ml diethyléteru, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá 13,3 g surového produktu.

Tento produkt se rozpustí ve 105 ml vroucího ethanolu a k roztoku se přidá 1 g aktivního uhlí, načež se roztok zfiltruje za tepla. Filtrát se zchladí na teplotu 4 °C na dobu 16 hodin. Vznikající krystalky se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 30 ml ethanolu, zchlazeného na teplotu 4 °C a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 11,15 g 5-[4-/3-chlorfenyl/1-piperaziny]2-pyrrolidinonu ve formě béžové zbarvené krystalické látky o teplotě tání 158 °C.

#### P ř í k l a d 6

Směs 7,75 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 11,8 g 1-/2-chlorfenyl/piperazinu se hodinu zahřívá za stálého míchání při teplotě 137 až 145 °C za odstraňování vznikajícího ethanolu destilací. Reakční směs se zchladí a získaná pevná látka se oddělí filtrací, 4x se promyje celkovým množstvím 40 ml ethylacetátu a suší se za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 12,45 g surového produktu o teplotě tání 192 °C. Tento produkt se rozpustí ve 260 ml vroucího ethanolu. K roztoku se přidá 1 g aktivního uhlí k odbarvení a roztok se za tepla zfiltruje. Filtrát se zchladí na teplotu přibližně 4 °C na dobu 2 hodiny.

Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 2x se promyjí celkovým množstvím 20 ml zchlazeného ethanolu /na teplotu 4 °C/ a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 10,55 g 5-[4-/2-chlorfenyl/-1-piperazinyl]2-pyrrolidinonu ve formě bílých krystalků o teplotě tání 198 °C.

#### P ř í k l a d 7

Směs 7,75 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 11,55 g 1-/4-methoxyfenyl/piperazinu se zahřívá hodinu a 10 minut za stálého míchání na teplotu 140 °C a vytvořený ethanol se odstraňuje destilací. Po zchlazení reakční směsi se vzniklá pevná látka oddělí filtrací, 3x se promyje celkovým množstvím 20 ml ethylacetátu a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 12,5 g surového produktu o teplotě tání 184 °C. Tento produkt se rozpustí ve 245 ml vroucího acetonitrilu, k roztoku se přidá 1 g aktivního uhlí k odbarvení a výsledná směs se za tepla zfiltruje. Filtrát se zchladí na 16 hodin na teplotu 4 °C.

Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 2x se promyjí celkovým množstvím 20 ml acetonitrilu a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 10,9 g 5-[4-/4-methoxyfenyl/1-piperazinyl]2-pyrrolidinonu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 189 °C.

#### P ř í k l a d 8

Směs 7,75 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 12,26 g 1-/4-acetylfenyl/piperazinu se zahřívá za stálého míchání 1 hodinu a 40 minut na teplotu v rozmezí 126 až 140 °C za současné destilace vznikajícího ethanolu.

Po zchlazení reakční směsi se vyloučená pevná látka oddělí filtrací, 3x se promyje celkovým množstvím 20 ml ethylacetátu a pak se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 15,6 g surového produktu o teplotě tání 210 °C. Takto získaný produkt se rozpustí v 80 ml vroucího butanolu, k roztoku se přidá 1 g aktivního uhlí k odbarvení a směs se za tepla zfiltruje.

Filtrát se zchladí na teplotu 4 °C na dobu 16 hodin. Takto získané krystalky se oddělí filtrací, promyjí se 2x celkovým množstvím 20 ml butanolu, zchlazeného na teplotu 4 °C a pak 3x celkovým množstvím 60 ml isopropyloxydru a usuší se za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá celkem 12,1 g produktu o teplotě tání 210 °C. 11,5 g tohoto produktu se smísí s 80 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,5 N. Tento roztok se smísí s 1 g aktivního uhlí k odbarvení a pak se zfiltruje.

Filtrát se zchladí na teplotu 4 °C a alkalizuje 50 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 1 N. Po 10 minutách stání při teplotě 4 °C se vzniklé krystalky oddělí filtrací,

3x se promyje celkovým množstvím 30 ml destilované vody při teplotě 4 °C a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa a při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 9,7 g produktu o teplotě tání 180 °C. Tento produkt se rozpustí v 80 ml vroucího butanolu a k získanému roztoku se přidá 1 g aktivního uhlí k odbarvení načež se roztok za tepla zfiltruje.

Filtrát se zchladí na teplotu 4 °C celkem na 1 hodinu. Získané krystalky se oddělí filtrací, 2x se promyje celkovým množstvím 20 ml butanolu a pak se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá 6,7 g 5-[4-/4-acetylfenyl/1-piperaziny]2-pyrrolidinonu ve formě žlutých krystalků o teplotě tání 199 °C.

#### P ř í k l a d 9

Směs 7,75 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 11,1 g 4-benzylpiperazinu se za stálého míchání zahřívá 1 hodinu a 10 minut na teplotu v rozmezí 140 až 145 °C za současného oddestilování vznikajícího ethanolu.

Po zchlazení reakční směsi se vzniklá pevná látka uvede v suspenzi ve 40 ml ethylacetátu, oddělí se filtrací, 3x se promyje celkovým množstvím 25 ml ethylacetátu a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 11,9 g surového produktu o teplotě tání 159 °C. Tento produkt se rozpustí ve 210 ml vroucího ethylacetátu, k roztoku se přidá 1 g aktivního uhlí k odbarvení a pak se směs za tepla zfiltruje.

Filtrát se zchladí na 16 hodin na teplotu 4 °C. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 3x se promyje celkovým množstvím 30 ml ethylacetátu, zchlazeného na teplotu 4 °C a pak se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 9,78 g 5-/4-benzyl-1-piperaziny]2-pyrrolidinonu ve formě bílých krystalků o teplotě tání 160 °C.

#### P ř í k l a d 10

Směs 6,45 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 10 g 1-/4-trifluormethylfenyl/piperazinu se za stálého míchání zahřívá hodinu na teplotu 145 °C za současné destilace vznikajícího ethanolu. Po zchlazení reakční směsi se přidá 10 ml diethyléteru k uvedení získané pevné látky do suspenze.

Vzniklé krystalky se pak oddělí filtrací, promyje se 3x celkovým množstvím 25 ml diethyléteru a pak se suší na vzduchu. Tímto způsobem se získá 10,45 g surového produktu o teplotě tání 188 °C.

Tento produkt se rozpustí ve 100 ml vroucího ethanolu, k získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a pak se směs za tepla zfiltruje. Filtrát se zchladí na 1 hodinu na teplotu 4 °C. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 3x promyje celkovým množstvím ethanolu, zchlazeného na teplotu 4 °C a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 8,9 g 5-[4-/4-trifluormethylfenyl/1-piperaziny]2-pyrrolidinonu ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 189 °C.

## P ř í k l a d 12

Směs 8,5 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 10,6 g 1-/4-methylfenyl/piperazinu se za stálého míchání hodinu a 20 minut zahřívá na teplotu 140 °C za současné destilace vznikajícího ethanolu. Po zchlazení reakční směsi se přidá 20 ml diethyléteru k uvedení takto získané pevné látky do suspenze.

Pak se krystaly oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 60 ml diethyléteru a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 11,3 g výsledného produktu o teplotě tání 202 °C. Tento produkt se rozpustí ve 340 ml vroucího ethanolu. K takto získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení, pak se směs za tepla zfiltruje.

Filtrát se zchladí na dobu 16 hodin na teplotu přibližně 4 °C. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 2x se promyjí celkovým množstvím 20 ml ethanolu a 2x celkovým množstvím 50 ml diethyléteru a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá celkem 10,4 g 5-[4-/4-methylfenyl/1-piperaziny]2-pyrrolidinonu ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 204 °C.

## P ř í k l a d 13

Směs 7,15 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 9,75 g 1-/3-methylfenyl piperazinu se zahřívá za stálého míchání 2 hodiny na teplotu 145 °C a současně se odstraňuje vznikající ethanol destilací. Pak se reakční směs zchladí a přidá se 210 ml acetonitrilu, načež se směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem k rozpuštění takto získané pevné látky.

Pak se k roztoku přidá 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a směs se za tepla zfiltruje. Filtrát se zchladí na 1 hodinu na teplotu přibližně 4 °C. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 25 ml acetonitrilu zchlazeného na teplotu 4 °C a pak 3x celkovým množstvím 45 ml isopropoxyidu a pak se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 9,8 g 5-[4-/3-methylfenyl/1-piperaziny]2-pyrrolidinonu ve formě krémově zbarvených krystalků o teplotě tání 148 °C.

## P ř í k l a d 14

Směs 7,1 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 10 g 1-/4-nitrofenyl/piperazinu se zahřívá za stálého míchání 1 hodinu a 40 minut na teplotu 130 až 143 °C a vznikající ethanol se odstraňuje destilací. Po zchlazení se reakční směs zfiltruje a takto získaná pevná látka se 4x promyje celkovým množstvím 55 ml diethyléteru a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 13,9 g surového produktu. Tento produkt se rozpustí v 500 ml vroucího acetonitrilu a k roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení. Pak se filtrát zchladí na 16 hodin na teplotu přibližně 4 °C.

Takto vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 2x se promyjí celkovým množstvím 20 ml acetonitrilu a 1x celkovým množstvím 25 ml diethyléteru a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá celkem 10,4 g 5-[4-/4-nitrofenyl/1-piperaziny]2-pyrrolidinonu ve formě žluté krystalické látky o teplotě tání 200 °C.



## p ř í k l a d 15

Směs 7,1 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 9,25 g 1-/3-methoxyfenyl/piperazinu se za stálého míchání zahřívá 1 hodinu a 20 minut na teplotu 132 až 148 °C a současně se odstraňuje vznikající ethanol destilací.

Po zchlazení reakční směsi se přidá 25 ml diethyléteru k uvedení takto získané pevné látky do suspenze. Krystalky se pak oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 45 ml diethyléteru a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 12,2 g surového produktu o teplotě tání 140 °C. Tento produkt se rozpustí ve 150 ml vroucího ethanolu. K získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a směs se pak za tepla zfiltruje.

Filtrát se zchladí na 4 hodiny na teplotu přibližně 4 °C. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 30 ml ethanolu a pak se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C, za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá celkem 9,45 g 5-[4-/3-methoxyfenyl/1-piperaziny]2-pyrrolidinonu ve formě krémově zbarvených krystalků o teplotě tání 156 °C.

## p ř í k l a d 16

Směs 8,3 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 9,9 g 1-/4-hydroxyfenyl/piperazinu se za stálého míchání zahřívá na teplotu přibližně 127 °C za současného odstraňování vznikajícího ethanolu destilací.

15 minut po začátku zahřívání se počne vylučovat pevná látka. Přidá se ještě 40 ml xylenu a pak se reakční směs zahřívá ještě 35 minut na teplotu v rozmezí 135 až 140 °C. Takto získaná suspenze se zchladí na teplotu přibližně 40 °C.

Vzniklá pevná látka se oddělí filtrací, 1x se promyje 10 ml xylenu a 3x celkovým množstvím 30 ml ethylacetátu a pak se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 13,95 g surového produktu. Tento produkt se rozpustí ve 155 ml dimethylformamidu při teplotě přibližně 110 °C. Získaný roztok se smísí s 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a pak se za tepla zfiltruje.

Filtrát se zchladí na teplotu přibližně 4 °C na 3 hodiny. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 30 ml dimethylformamidu a 3x celkovým množstvím 150 ml ethylacetátu a pak se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se jako výsledný produkt získá celkem 9,2 g 5-[4-/4-hydroxyfenyl/1-piperaziny]2-pyrrolidon ve formě krémově zbarvené krystalické látky o teplotě tání 270 °C.

## p ř í k l a d 17

Směs 5,2 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 8,1 g 1-/3,4-dichlorfenyl/piperazinu se zahřívá za stálého míchání hodinu a 30 minut na teplotu v rozmezí 100 až 140 °C a současně se vznikající ethanol odstraňuje destilací.

Po zchlazení reakční směsi se přidá 20 ml éteru a 40 ml ethanolu. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací. Pak se přidá ještě 40 ml ethanolu /k filtrátu/, znovu se oddělí vzniklé

krystalky filtrací a oba krystalické podíly se spojí, 3x promyjí celkovým množstvím 45 ml diethyléteru a pak se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 8,4 g surového produktu. Tento produkt se rozpustí ve 170 ml vroucího ethanolu. Vzniklý roztok se smísí s 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a směs se za tepla zfiltruje. Filtrát se zchladí na 3 hodiny na teplotu přibližně 4 °C.

Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 30 ml ethanolu a pak se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá celkem 6,5 g 5-[4-/3,4-dichlorfenyl/1-piperazinyl]2-pyrrolidonu ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 186 °C.

Výchozí 1-/3,4-dichlorfenyl/piperazin je možno získat způsobem podle publikace L. Thunus, C. L. Lapiere a N. Vebreke, Ann. Pharm. Fr. 38, 353, 1980.

#### P ř í k l a d 18

Směs 3,2 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 4,4 g 1-/4-dimethylaminofenyl/piperazinu se zahřívá za stálého míchání 35 minut na teplotu 145 °C. Po zchlazení reakční směsi se získaná pevná látka oddělí filtrací, 3x se promyje celkovým množstvím 60 ml diethyléteru a pak se usuší na vzduchu.

Tímto způsobem se získá 4,5 g surového produktu o teplotě tání 210 °C. Tento produkt se rozpustí ve 155 ml vroucího ethanolu. Získaný roztok se smísí s 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a pak se směs zatepla zfiltruje.

Filtrát se zchladí na teplotu 20 °C na 3 hodiny. Výsledné krystalky se oddělí filtrací, 2x se promyjí celkovým množstvím 10 ml ethanolu a 2x celkovým množstvím 10 ml diethyléteru a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 2,9 g 5-[4-/4-dimethylaminofenyl/1-piperazinyl]2-pyrrolidinonu ve formě krémově zbarvených krystalků o teplotě tání 212 °C.

Výchozí 1-/4-dimethylaminofenyl/piperazin je možno získat následujícím způsobem:

Směs 25 g dihydrochloridu N,N-dimethyl-p-fenylendiaminu, 21,4 g hydrochloridu bis-/2-chl-ethyl/aminu a 33,2 g uhlíčitanu draselného v 80 ml 2-butoxyethanolu se zahřívá za stálého míchání 17 hodin na teplotu 155 °C.

Pak se reakční směs zchladí, přidá se 400 ml destilované vody a vodná fáze se 3x promyje celkovým množstvím 450 ml ethylacetátu. Pak se vodná fáze upraví na pH 10 přidáním vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 10 N, pak se nasytí chloridem sodným a pak se extrahuje 3x celkovým množstvím 450 ml ethylacetátu.

Organické extrakty se slijí, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, přidá se 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a pak se směs odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 21 g výsledného produktu.

Tento produkt se rozpustí ve 210 ml ethanolu. Takto získaný roztok se smísí s 35 ml ethanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 7N a pak se zchladí na 2 hodiny na teplotu přibližně 4 °C.

Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 75 ml ethanolu a 2x celkovým množstvím 100 ml diethyléteri a pak se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 18 g produktu o teplotě tání 200 až 205 °C. Tento produkt se rozpustí ve 180 ml destilované vody. Získaný roztok se upraví na pH přibližně 11 přidáním 13 ml hydroxidu sodného o koncentraci 10 N ve vodě, pak se roztok nasatí chloridem sodným, 4x se extrahuje celkovým množstvím 400 ml ethylacetátu.

Organické extrakty se spojí, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Přidá se 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení, roztok se zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 7,2 g výsledného produktu.

Tento produkt se chromatografuje na sloupci o průměru 4 cm s náplní 73 g kysličníku křemičitého o průměru zrn 0,063 až 0,2 mm, sloupec se vymývá methanolem a odebírají se frakce o objemu 100 ml.

První frakce se odloží, dalších 7 frakcí se slije a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 45 °C. Tímto způsobem se získá 4,5 g 1-/4-dimethylaminofenyl/piperazinu ve formě hnědého oleje, který stáním krystalizuje.

$R_f = 0,15$  při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití methanolu jako elučního činidla.

P ř í k l a d 19

Směs 4,5 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 9,3 g 4-/4-chlor-3-trifluormethylfenyl/piperazinu se zahřívá za stálého míchání hodinu na teplotu 130 až 139 °C, přičemž vznikající ethanol se odstraňuje destilací. Po zchlazení se reakční směs zředí 25 ml ethanolu a získaný roztok se míchá při teplotě přibližně 20 °C po dobu 16 hodin.

Vysráží se produkt a ke směsi se přidá 25 ml diethyléteri, vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 60 ml diethyléteri a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 6,2 g surového produktu o teplotě tání 152 °C. Tento produkt se rozpustí v 60 ml ethylacetátu o teplotě varu a k roztoku se přidá 1 g aktivního uhlí k odbarvení, načež se roztok za tepla zfiltruje.

Filtrát se zchladí na 3 hodiny na teplotu 4 °C. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 15 ml ethylacetátu a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 4,8 g 5-[4-/4-chlor-3-trifluormethylfenyl/1-piperazinyl]2-pyrrolidinonu jako bílé krystaly o teplotě tání 155 °C.

P ř í k l a d 20

Směs 4,7 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 8,3 g 4-/3,4,5-trimethoxyfenyl/piperazinu se za stálého míchání hodinu zahřívá na teplotu 140 °C a současně se odstraňuje vznikající ethanol destilací.

Po zchlazení reakční směsi se přidá 20 ml ethanolu k uvedení získané pevné látky do suspenze. Krystalky se pak oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 6 ml ethanolu a pak se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 3,1 g surového produktu o teplotě tání 138 °C. Matečný louh po krystalizaci se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 50 °C. Tímto způsobem se získá 9,5 g produktu, který se podrobí chromatografii na sloupci o průměru 3 mm a obsahem 240 g kysličníku křemičitého o průměru zrn 0,04 až 0,063 mm.

Sloupec se vymývá směsí ethylacetátu a methanolu v objemovém poměru 80 : 20 za tlaku 51 kPa, odebírají se frakce po 50 ml. Prvních 10 frakcí se odloží, dalších 12 frakcí se slije, odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 50 °C.

Tímto způsobem se získá 3,4 g produktu o teplotě tání 130 °C. Tento produkt se spojí se svrchu získaným prvním podílem 3,1 g produktu a přidá se 80 ml ethylacetátu o teplotě varu. K získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a směs se za tepla zfiltruje.

Filtrát se zchladí na 1 hodinu na teplotu přibližně 4 °C. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 20 ml ethylacetátu zchlazeného na teplotu 4 °C a pak se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá celkem 4,5 g 5-[4-/3,4,5-trimethoxyfenyl/1-piperaziny]2-pyrrolidinonu ve formě krémově zbarvené krystalické látky o teplotě tání 140 °C.

p ř í k l a d 21

Směs 8,5 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 9,1 g 1-/nitrofenyl/piperazinu se zahřívá za stálého míchání 1 hodinu a 30 minut a současně se vznikající ethanol odstraňuje destilací. Po zchlazení reakční směsi se přidá 20 ml diethyléteru, čímž se získaná pevná látka uvede do suspenze.

Takto získané krystalky se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 60 ml diethyléteru a pak se usuší na vzduchu. Tímto způsobem se získá 12 g surového výsledného produktu o teplotě tání 196 °C.

Tento produkt se rozpustí v 575 ml vroucího ethanolu. K získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a roztok se za tepla zfiltruje. Filtrát se zchladí na 48 hodin na teplotu přibližně 4 °C.

Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 45 ml ethanolu a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 10,3 g 5-[4-/2-nitrofenyl/1-piperaziny]2-pyrrolidinonu jako oranžové krystaly o teplotě tání 197 °C.

p ř í k l a d 22

K roztoku 14,5 g 5-fenylpyrrolidindionu v 580 ml ethanolu se přidá 4,7 g borohydridu sodíku. Získaná suspenze se zchladí na teplotu v rozmezí 0 až -5 °C. Pak se v průběhu 2 hodin přidá při teplotním rozmezí 0 až -5 °C 11,7 ml ethanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 7,1 N. Suspenze se míchá 2 hodiny a 30 minut při teplotě 0 °C.

Pak se znovu přidá 6 ml ethanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 7,1 N a reakční směs se pak míchá ještě 1 hodinu při teplotě přibližně 0 °C. Pak se přidá 50 ml ethanolového roztoku hydroxidu draselného o koncentraci 10 % /hmot./obj. %/ a reakční směs se míchá ještě 16 hodin při teplotě přibližně 20 °C.

Pak se takto získaná pevná látka oddělí filtrací a filtrát se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 45 °C. 19,7 g takto získaného výsledného produktu se smísí se 190 ml diethyléteru a nerozpustný podíl se oddělí filtrací.

Filtrát se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 50 °C. Tímto způsobem se získá celkem 14 g výsledného produktu.

K tomuto produktu se přidá 11 g N-fenylpiperazinu a získaný roztok se zahřívá na teplotu 140 °C celkem 45 minut. Pak se reakční směs zchladí a získaný roztok se zředí 50 ml methanolu a pak se míchá 3 hodiny při teplotě přibližně 20 minut.

Vzniklé krystaly se oddělí filtrací, 2x se promyjí celkovým množstvím 20 ml methanolu a pak ještě 2x celkovým množstvím 20 ml diethyléteru a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 9,6 g produktu o teplotě tání 158 až 160 °C. Tento produkt se rozpustí ve 290 ml vroucího ethanolu, získaný roztok se smísí s 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a směs se za tepla zfiltruje.

Filtrát se zchladí na teplotu přibližně 4 °C na dobu 48 hodin. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, 2x se promyjí celkovým množstvím 20 ml ethanolu a pak ještě 2x celkovým množstvím diethyléteru a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 7,3 g 3-fenyl-5-/4-fenyl-1-piperaziny/-2-pyrrolidinonu jako bílé krystaly o teplotě tání 174 °C.

3-fenyl-2,5-pyrrolidindion je možno získat způsobem, popsaným v publikaci R. Wegscheider a J. Hecht, *Monatsh.*, **24**, 422 /1903/.

#### P ř í k l a d 23

Směs 9 g 5-ethoxy-2-pyrrolidinonu a 8 g 4-fenylpiperidinu se zahřívá 20 minut za stálého míchání na teplotu přibližně 140 °C a současně se odstraňuje vznikající ethanol destilací. Po zchlazení reakcí směsi se získaná pevná látka oddělí filtrací, 3x se promyje celkovým množstvím ethylacetátu a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá 10,7 g surového produktu o teplotě tání 198 °C. Tento produkt se rozpustí ve 430 ml vroucího acetonitrilu. Takto získaný roztok se smísí s 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a pak se za tepla zfiltruje. Filtrát se zchladí na dobu 4 hodin na teplotu přibližně 4 °C.

Získané krystaly se oddělí filtrací, 3x se promyjí celkovým množstvím 30 ml acetonitrilu a pak se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet.

Tímto způsobem se získá celkem 8,6 g 5-/4-fenylpiperidino/-2-pyrrolidinonu ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 200 °C.

#### P ř í k l a d 24

Postupuje se způsobem podle příkladu 1, avšak místo 5-ethoxy-5-pyrrolidinonu se užije 5-/4-fenyl-1-piperaziny/-2-pyrrolidinon, čímž se získá 1-methyl-5-/4-fenyl-1-piperaziny/-2-pyrrolidinon jako bílé krystaly o teplotě tání 84 °C.

## I. Popis použitých testů.

## 1/ toxicita

Stanoví se dávka  $DL_{50}$ , která vyvolá uhynutí u 50 % pokusných myší při perorálním podání.

2/ antagonismus deprese, vyvolané tetrabenazinem u krys způsobem podle publikace M. Giurgea, J. Dauby, S. Levis a C. Giurgea, Med. Exp. 9, 249 /1963/.

V případě, že se krysám podá podkožně dávka tetrabenazinu 10 mg/kg /krysy o hmotnosti 130 až 170 g/, je možno pozorovat po 15 minutách po injekčním podání sedac až prostraci s poklesem očních víček.

Pokusná látka se krysám podá podkožně nebo perorálně 1 hodinu před podáním tetrabenazinu. Zvířata se uloží izolovaně do nádob z průhledného skla a pozorují se po 30 minutách, 1 hodině, 1 1/2 hodině a 2 hodinách po injekci tetrabenazinu.

U každého zvířete se hodnotí stav oční štěrbiny: uzavření nebo otevření /alespoň na polovinu/. Otevření oční štěrbiny je průkazem antitetrabenazinového účinku zkoumané látky.

Byly užity 4 krysy na 1 dávku a 3 nebo 4 dávky u každé sloučeniny.  $ED_{50}$  produktu je dávka, která potlačuje ptosu u 50 % zvířat, jimž byl podán tetrabenazin.

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce II.

## II - Výsledky biologických pokusů

Sloučenina z příkladu	Toxicita /myš/ / $DL_{50}$ mg/kg perorálně/	Tetrabenazine	
		/krysa/ $DE_{50}$ /mg/kg/ podkožně	perorálně
1	100 - 300	5,3	-
2	100 - 300	5,3	-
3	100 - 300	20,5	-
4	100 - 300	6,25	-
5	100 - 300	>80	-
6	100 - 300	#30	-
7	100 - 300	5,7	-
8	300 - 900	3	-
9	≤300	7,5	-
10	100 - 300	≥45	-
11	300 - 900	10	-
12	100 - 300	18,5	-
13	≥300	15	-
14	100 - 300	6,6	-
15	≥300	>30	-
16	přibližně 900	21,5	-
17	300 - 900	-	>50
18	100 - 300	60	-
19	300 - 900	>80	-
20	≤900	13	-
21	100 - 300	14	-
22	atoxická při 900	-	≥135
23	100 - 300	19	-
24	100 - 300	10	-

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky buď ve volné formě nebo ve formě jejich adičních solí s kyselinami nebo zásadami, přijatelnými z farmaceutického hlediska.

Může jít o prostředky, obsahující pouze účinnou látku obecného vzorce I nebo o prostředky, které obsahují ještě další složky, a to kompatibilní složky inerční nebo fyziologicky aktivní. Takto získané farmaceutické prostředky je možno podávat perorálně, parenterálně nebo rektálně.

Z pevných farmaceutických prostředků může jít o tablety, pilulky, prášky, uložené zejména v želatinových kapslích nebo ve škrobových oplátkách nebo o granula. V těchto prostředcích se účinná látka může nacházet ve směsi s jedním nebo větším počtem inertních ředidel, jako jsou například škrob, celulóza, sacharóza, laktóza nebo kysličník křemičitý.

Tyto prostředky mohou také obsahovat ještě jiné složky než ředidla, například kluzné látky jako stearan hořečnatý nebo mastek, barviva, povlaky /dražé/ nebo laky.

Jako kapalně prostředky pro perorální podání je možno použít roztoky, suspenze, emulze, sirupy a elixíry s obsahem inertních ředidel jako jsou voda, ethanol, glycerol, rostlinné oleje nebo parafinový olej.

Tyto prostředky rovněž mohou obsahovat ještě jiné složky než ředidla, například zvláčňovačla, sladidla, zahušňovačla, aromatické látky a stabilizační činidla.

Sterilní prostředky, určené pro parenterální podání, jsou s výhodou vodné nebo nevodné roztoky, suspenze nebo emulze. Jako rozpouštědlo nebo prostředí je možno užit vodu, propylen-glykol, polyethylenglykol, rostlinné oleje, zejména olej olivový, organické estery vhodné pro injekční použití, například ethyloleát a další vhodná organická rozpouštědla. Tyto farmaceutické prostředky mohou také obsahovat pomocné látky, například změkčovačla, látky, udržující isotonii prostředí, emulgátory, dispergační a stabilizační činidla.

Sterilizaci těchto prostředků je možno uskutečnit různým způsobem, například filtrací, včleněním sterilizačních činidel, zářením nebo zahřátím. Je také možno tyto prostředky získat tak, že se užije sterilní pevná látka která se těsně před použitím rozpustí nebo uvede do suspenze ve sterilním kapalném prostředí.

Prostředky, určené pro rektální podání jsou kapsle nebo čípky, které kromě účinné látky obsahují také látky pomocné, například kakaové máslo, polosyntetické glyceridy nebo polyethylenglykoly.

V lidském lékařství je možno sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu užit ve formě farmaceutických prostředků k léčbě depresivních syndromů a psychasthenických stavů. Užití dávky závisí na požadovaném účinku a na délce léčby.

Obvykle se pohybují v rozmezí 10 až 300 mg denně při perorálním nebo podkožním podání u dospělého a podávají se najednou nebo v několika dílčích dávkách.

Výsledná dávka v jednotlivých případech závisí na věku, hmotnosti nemocného a dalších okolnostech.

Dále bude jako příklad uvedeno složení některých prostředků obsahujících látky, vyrobené způsobem podle vynálezu.

#### P ř í k l a d A

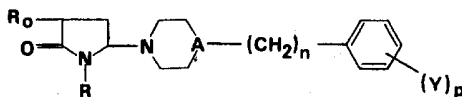
Ampule, z nichž každá obsahuje 10 mg účinné látky, je možno připravit při použití následujícího roztoku:

5-[4-/4-methoxyfenyl/-1-piperaziny]- 2-pyrrolidinon	100 mg
vodný roztok kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,1 N	3,65 ml
destilovaná voda	20 ml

Takto získaný roztok se rozdělí stejnoměrně do 10 ampulí.

### P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

#### 1. Způsob výroby pyrrolidinových derivátů obecného vzorce I



/I/

kde

A znamená atom dusíku,

$\underline{n}$  znamená 0,

$\underline{p}$  znamená 1, 2 nebo 3,

R znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek,

$R_O$  znamená atom vodíku nebo fenyl a symboly

Y stejné nebo různé znamenají atom vodíku, atom halogenu, alkyl, alkoxy, alkylkarbonyl, nitroskupinu, dialkylaminoskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo hydroxyskupinu, nebo

A znamená atom dusíku,

$\underline{n}$  znamená 1 a

R,  $R_O$  a Y znamenají atomy vodíku, nebo

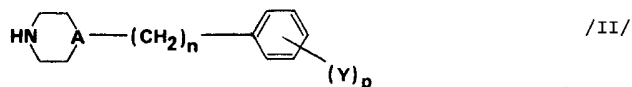
A znamená skupinu =CH-,

$\underline{n}$  znamená 0,

R,  $R_O$  a Y mají svrchu uvedený význam,

přičemž všechny svrchu uvedené i následující alkylové zbytky a části jiných zbytků mají přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II





kde

A, Y,  $\underline{n}$  a  $\underline{p}$  mají svrchu uvedený význam,  
s 2-pyrrolidinonem obecného vzorce III



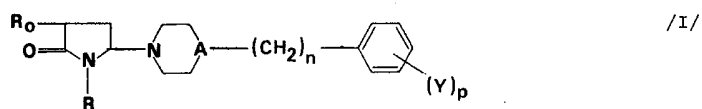
kde

R a  $\text{R}_0$  mají svrchu uvedený význam a

$\text{R}_1$  znamená alkylový zbytek,

načež se získaný produkt izoluje a popřípadě se převede na svou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu pyrrolidinových derivátů obecného vzorce I



kde

A znamená atom dusíku,

$\underline{n}$  znamená 0,

$\underline{p}$  znamená 1, 2 až 3,

R znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek,

$\text{R}_0$  znamená atom vodíku a symboly

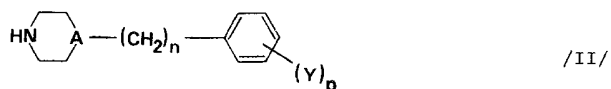
Y, stejné nebo různé znamenají atom vodíku, atom halogenu, alkyl, alkoxy, alkykarbo-  
nyl, nitroskupinu, dialkylaminoskupinu, trifluormethyl nebo hydroxyskupinu, nebo

A znamená atom dusíku,

$\underline{n}$  znamená 1 a

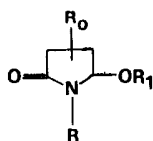
R,  $\text{R}_0$  a Y znamenají atomy vodíku,

příčemž všechny svrchu uvedené i následující alkylové zbytky a části jiných zbytků mají přímý  
nebo rozvětvený řetězec a obsahují 1 až 4 atomy uhlíku,  
jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se uvede v reakci  
sloučenina obecného vzorce II



kde

A, Y, n a p mají svrchu uvedený význam,  
s 2-pyrrolidinonem obecného vzorce III



/III/

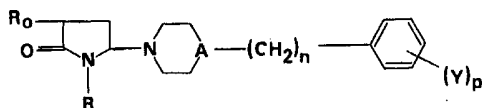
kde

R a R<sub>0</sub> mají svrchu uvedený význam a

R<sub>1</sub> znamená alkylový zbytek,

výsledný produkt se izoluje a popřípadě se převede na adiční sůl s kyselinou.

3. Způsob podle bodu 1 pro výrobu pyrrolidinových derivátů obecného vzorce I



/I/

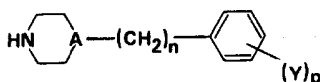
kde

A znamená skupinu -CH-,

n znamená 0,

R, R<sub>0</sub> a Y znamenají atomy vodíku,

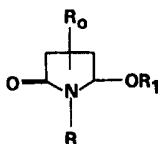
jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



/II/

kde

A, Y, n a p mají svrchu uvedený význam, s 2-pyrrolidinonem obecného vzorce III



/III/

kde

R a R<sub>0</sub> mají svrchu uvedený význam a

R<sub>1</sub> znamená alkylový zbytek,

výsledný produkt se izoluje a popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.