



C (45) Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen  
Patent- och registerstyrelsen 10 00 1000

(51) Kv.lk.<sup>4</sup>/Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 207/26, 401/12,  
403/12, 413/12

## SUOMI-FINLAND

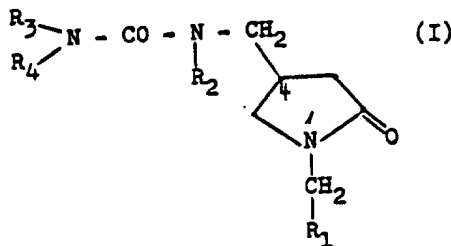
(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	852130
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	29.05.85
(24) Alkupäivä - Giltighetsdag	29.05.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	01.12.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.04.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	30.05.84

Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken  
Tyskland(DE) P 3420193.9 Toteennäytetty-Styrkt

- (71) Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim am Rhein,  
Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Karl-Heinz Weber, Gau-Algesheim, Claus Schneider, Ingelheim/Rhein,  
Gerhard Walther, Bingen/Rhein, Dieter Hinzen, Bingen/Rhein,  
Franz Josef Kuhn, Gau-Algesheim, Erich Lehr, Waldalgesheim,  
Helmut Ensinger, Wackernheim, Wolfgang Tröger, Stromberg,  
Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita pyrrolidinoneja -  
Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla pyrrolidinoner
- (57) Tiivistelmä  
Keksinnön kohteena ovat uudet yleiskaavan I mukaiset substi-  
tuoidut pyrrolidinonit



jossa

R<sub>1</sub> on fenyyliiryhmä, joka voi olla substituoitu kerran tai kaksi kertaa metyyllillä, metoksilla, fluorilla, kloorilla, bromilla tai trifluorimetyyllillä, tai pyridyyliiryhmä;

R<sub>2</sub> on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut 1-4-hiiliatominen alkyyliryhmä;

R<sub>3</sub> on suoraketjuinen tai haarautunut 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, 2-3-hiiliatominen hydroksialkyyliryhmä, fenyyliiryhmä, joka voi olla substituoitu kerran tai kaksi kertaa kloorilla, bromilla, metyyllillä tai metoksilla, sykloheksyyliiryhmä tai dialkyyliaminoalkyyliiryhmä, jolloin jokaisessa alkyyliryhmässä voi olla 1-3 hiiliatomia;

R<sub>4</sub> on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, tai

$R_3$  ja  $R_4$  yhdessä typpiätomien kanssa tarkoittavat piperidiini-, morfoliini- tai piperatsiinirengasta, jolloin rengas voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella metyyliryhmällä ja piperatsiinirengaan 4-aseman typpiätomissa voi olla myös fenyyli-, kloorifenyyli- tai bentsyyli- tai nortropaanyyli-ryhmä, näiden valmistusmenetelmät ja lääkeaineet.

Uudet yhdisteet ovat eläinkokeessa tehokkaasti pienentäneet tai peruuttaneet tilat, joissa aivojen suorituskyky on rajoittunut.

### (57) Sammandrag

Uppfinningen avser nya substituerade pyrrolidinoner med den allmänna formeln I, där

$R_1$  är en fenylgrupp, som kan vara substituerad en gång eller två gånger med metyl, metoxi, fluor, klor, brom eller trifluor-metyl, eller en pyridylgrupp;

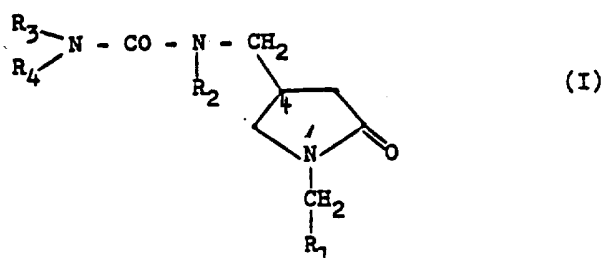
$R_2$  är väte eller en rakkedjad eller förgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp;

$R_3$  är en rakkedjad eller förgrenad 1-3-kolatoms alkylgrupp, en 2-3-kolatoms hydroxialkylgrupp, en fenylgrupp, som kan vara substituerad en gång eller två gånger med klor, brom, metyl eller metoxi, en cyklohexylgrupp eller en dialkylaminoalkylgrupp, varvid i varje alkylgrupp kan finnas 1-3 kolatomer;

$R_4$  är väte eller en rakkedjad eller förgrenad 1-3-kolatoms alkylgrupp, eller

$R_3$  och  $R_4$  tillsammans med kväveatomen avser en piperidin-, morfolin- eller piperazinring, varvid ringen kan vara substituerad med en eller två metylgrupper och i piperazinringens i 4-ställning varande kväveatom även kan finnas en fenyl-, klorfenyl- eller benzylgrupp, eller en nortropanylgrupp, förfaranden för framställning av dessa samt läkemedel.

De nya föreningarna har vid djurförsök effektivt minskat eller upphävt tillstånd, där hjärnfunktionen är begränsad.



Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita pyrrolidinoneja - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla pyrrolidinoner

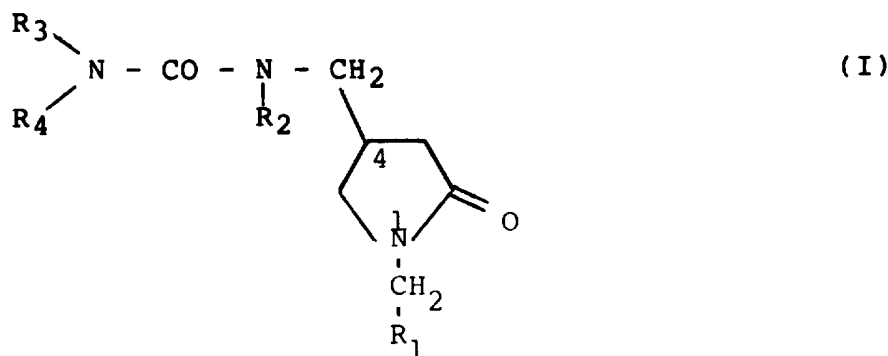
Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa uusia substituoituja pyrrolidinoneja.

Uusilla yhdisteillä voidaan parantaa aivojen toiminnan vaja-  
vuutta ja ne ovat osoittautuneet erittäin tehokkaiksi vastaa-  
vissa eläinkokeissa.

Rakenteellisesti samanaikaisesti muodostuneita nootrooppikoita ovat 1-karbamoyylimetyyli-pyrrolidin-2-oni (piratsetami), 1-(p-metoksibentsoyyli)-pyrrolidin-2-oni (aniratsetaami) ja 1-karbamoyylimetyyli-4-hydroksi-pyrrolidin-2-oni (oksiratsetaami), joita jo on kuvattu kirjallisuudessa, kts. B.J.R. Nicolaus, Drug Development Res. 2, 464 (1982), P.V. Paytasch, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1415 (1950).

Nyttemmin on havaittu, että sivuketjun, jossa on aminokarbonylifunktio, liittäminen pyrrolidinonimolekyyliin parantaa oleellisesti vaikutusta tunnettuihin aineisiin verrattuna, jolloin lisäksi vaikutusprofiili on parempi kuin tunnetuilla yhdisteillä.

Keksinnön mukaan valmistetaan substituoituja pyrrolidinoneja, joiden kaava (I) on



jossa

$R_1$  on fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu kerran tai kaksi kertaa metyyliillä, metoksilla, fluorilla, kloorilla, bromilla tai trifluorimetyyliillä, tai pyridyyli-ryhmä;

$R_2$  on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut 1-4-hiiliatominen alkyyliryhmä;

$R_3$  on suoraketjuinen tai haarautunut 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, 2-3-hiiliatominen hydroksialkyyliryhmä, fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu kerran tai kaksi kertaa kloorilla, bromilla, metyyliillä tai metoksilla, sykloheksyyli-ryhmä tai dialkyyliaminoalkyyli-ryhmä, jolloin jokaisessa alkyyliryhmässä voi olla 1-3 hiiliatomia;

$R_4$  on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, tai

$R_3$  ja  $R_4$  yhdessä typpi-atomin kanssa tarkoittavat piperidiini-, morfoliini- tai piperatsiinirengasta, jolloin rengas voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella metyyli-ryhmällä ja piperatsiinirengkaan 4-aseman typpi-atomissa voi olla fenyyli-, kloorifenyyli- tai bentsyyli-ryhmä, tai nortropanyyli-ryhmää.

Sellaiset lopputuotteet, joilla on emäksinen funktio molekyylissä, voivat muodostaa happojen kanssa fysiologisesti sopivia happoadditiosuoloja. Hapoiksi sopivat tähän tarkoitukseen sekä epäorgaaniset hapot, kuten halogeenivetyhapot, rikkihappo, fosforihappo ja aminosulfonihappo että myös orgaaniset hapot, kuten muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, maitohappo, glykoli- ja glukonihappo, maleiinihappo, fumaarihappo, meripihkahappo, viinihappo, bentsoehappo, salisyylihappo, sitruunahappo, askorbiinihappo, p-tolueenisulfonihappo tai oksietaanisulfonihappo.

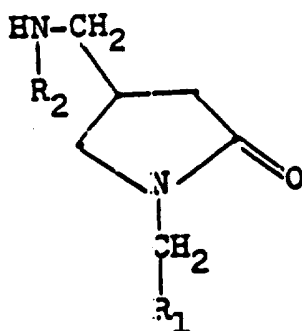
Muuntaminen happoadditiosuoloiksi tapahtuu tavanomaisilla menetelmillä.

Parhaina pidetään sellaisia yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa  $R_1$  on fenyyli-ryhmä,  $R_2$  on vety,  $R_3$  on fenyyli-ryhmä,

joka on mahdollisesti substituoitu kloorilla o- ja/tai p-asemassa tai - mahdollisesti yhdessä ryhmän  $R_4$  ja typpiätomin kanssa - merkitsee emäksistä ryhmää ja  $R_4$  on vety. Erityisen mielenkiintoisia ovat sellaiset yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa  $R_1$  on fenyyli,  $R_2$  on vety,  $R_3$  on dialkyyliaminoalkyyli tai p-kloorifenyyli ja  $R_4$  on vety tai  $R_3$  ja  $R_4$  yhdessä typpiätomin kanssa tarkoittavat piperatsiinirengasta, joka mahdollisesti on substituoitu metyyllillä 4-asemassa. Erityisesti mainittavia yhdisteitä ovat 4-(N-metyylipiperatsinyyli-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyylipyrrolidin-2-oni ja 4-(p-kloorifenyyliamino-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyylipyrrolidin-2-oni.

Keksinnön kohteena ovat seuraavat menetelmät valmistaa yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä:

a) Yleiskaavan II mukainen aminometyylipyrrolidin-2-oni



(II)

jossa

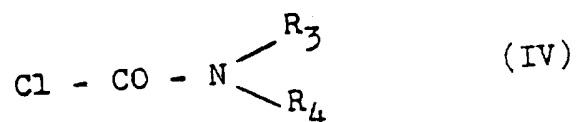
$R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen isosyanaatin kanssa



jossa

$R_3$  tarkoittaa samaa kuin edellä lukuunottamatta hydroksi-alkyyliä; tällä menetelmällä saadaan sellaisia yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa  $R_4$  tarkoittaa vetyä.

b) Yleiskaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yleiskaavan IV mukaisen kloorikarbonyyliamidin kanssa



jossa

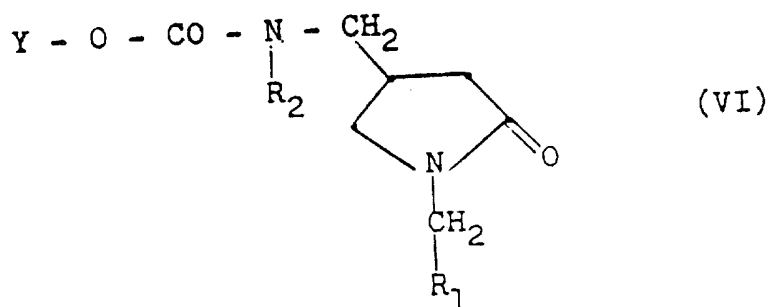
$\text{R}_3$  tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 lukuunottamatta hydroksialkyyliä ja  $\text{R}_4$  tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 lukuunottamatta vetyä;

c) Yleiskaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yleiskaavan V mukaisen kloorihiilihappoesterin kanssa



jossa

Y on 1-4-hiiliatominen alkyyliryhmä, bentsyyli-, fenyyli- tai p-nitrofenyyli-ryhmä, yleiskaavan VI mukaiseksi karbamaattiksi



jossa

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä. Karbamaatti VI reagoi yleiskaavan VII mukaisen amiinin kanssa



jossa

$R_3$  ja  $R_4$  tarkoittavat samaa kuin edellä, halutuksi lopputuotteeksi.

d) Yleiskaavan I mukainen lopputuote, jossa  $R_2$  ja/tai  $R_4$  tarkoittaa vetyä, voidaan alkyloida tavalliseen tapaan.

Menetelmät a) ja b) suoritetaan inerteissä vedettömissä liuottimissa, kuten dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, dimetyyliformamidissa, eetterissä, bentseenissä, toluenissa, klooratuissa hiilivedyissä jne., lämpötiloissa välillä  $0^{\circ}\text{C}$  ja reaktioseoksen kiehumislämpötila; parhaiten toimitaan huoneen lämpötilassa. Kaavan II mukaisen aminoyhdisteen reaktio kaavan III mukaisen isosyanaatin kanssa voi tapahtua myös ilman liuotinta. Menetelmässä b) on suositeltavaa lisätä happoa sitovaa ainetta, esimerkiksi orgaanista emästä, kuten trietyyliamiinia tai pyridiiniä tai alkalikarbonaattia.

Kaksivaiheisen menetelmän c) ensimmäisessä vaiheessa saatetaan kaavan II mukainen amiini reagoimaan kaavan V mukaisen kloorihiilihappoesterin kanssa, mahdollisesti vedettömässä inertissä liuottimessa, kuten edellä on annettu, ja lämpötiloissa välillä  $0^{\circ}\text{C}$  ja reaktioseoksen kiehumislämpötila.

Välituotteena muodostuneen kaavan VI mukaisen karbamaatin ja kaavan VII mukaisen amiinin välinen reaktio tapahtuu vedettömissä inerteissä liuottimissa, kuten edellä esimerkkeinä mainituissa liuottimissa tai kaavan VII mukaisen amiinin ylimäärää käyttämällä, lämpötiloissa välillä  $0^{\circ}\text{C}$  ja huoneen lämpötila tai kohtuullisesti korotetuissa lämpötiloissa; alhaalla kiehuvia amiineja käytettäessä voidaan käyttää autoklaavia. Haluttaessa voidaan reaktioseokseen lisätä muodostuneen fenolin sitomista varten orgaanista emästä.

Kohdassa d) mainittu alkylointi tapahtuu tavanomaiseen tapaan muodostamalla urean suola natriumhydridin tai natrium-

metylaatin avulla ja sen jälkeen saattamalla reagoimaan alkyylihalogenidin tai dialkyylisulfaatin kanssa.

Yleiskaavan I mukaisilla uusilla yhdisteillä on asymmetriakeskus ja ne esiintyvät sen vuoksi rasemaatteina. Nämä rasemaatit voidaan tavalliseen tapaan, esimerkiksi muodostamalla suola optisesti aktiivisten happojen kanssa, muuntaa vastaaviksi diastereomeereiksi, jotka voidaan sen jälkeen muuntaa optisesti aktiivisiksi lopputuotteiksi.

Optisesti aktiiviset lopputuotteet saadaan myös suoraan optisesti aktiivisista kaavan II mukaisista aminoalkyyliyhdisteistä.

Menetelmien, joilla valmistetaan lähtöaineina käytettyjä yleiskaavan II mukaisia 4-aminometyylipyrrolidinoneja, on kuvattu patenttijulkaisussa DBP.... (saksalainen patenttihakemus P 33 36 024.3). Näitä yhdisteitä saadaan esimerkiksi lähtemällä typpiatomissa vastaavasti substituoidusta 4-syanometyyliamino-pyrrolidinonista-(2) hydraamalla tavalliseen tapaan.

Edellä mainituilla menetelmillä voidaan saada esimerkiksi seuraavat lopputuotteet:

4-(metyyliamino-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyyli-pyrrolidin-2-oni,

4-(isopropyyliamino-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyyli-pyrrolidin-2-oni,

4-(N,N-dimetyyliaminoetyyliamino-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyyli-pyrrolidin-2-oni,

4-(sykloheksyyliamino-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyyli-pyrrolidin-2-oni,



- 4-(m-kloorifenyyliamino-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyyli-  
lipyrrolidin-2-oni,
- 4-(N-nortropanyyli-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyyli-  
pyrrolidin-2-oni,
- 4-(N-morfolino-karbonyyliaminometyyli)-1-(p-metoksibentsyy-  
li)-pyrrolidin-2-oni,
- 4-(N-metyylipiperatsinyyli-karbonyyliaminometyyli)-1-  
bentsyylipyrrolidin-2-oni,
- 4-(N-metyylipiperatsinyyli-karbonyyliaminometyyli)-1-(p-  
metyyllibentsyyli)-pyrrolidin-2-oni,
- 4-(2,6-dimetyylimorfolino-karbonyyliaminometyyli)-1-  
(p-metyyllibentsyyli)-pyrrolidin-2-oni,
- 4-(N-metyylipiperatsinyyli-karbonyyliaminometyyli)-1-  
(o-klooribentsyyli)-pyrrolidin-2-oni,
- 4-(N-metyylipiperatsinyyli-karbonyyliaminometyyli)-1-  
(p-fluoribentsyyli)-pyrrolidin-2-oni,
- 4-(N-metyylipiperatsinyyli-karbonyyli-N'-metyyli-amino-  
metyyli)-1-bentsyylipyrrolidin-2-oni,
- 4-(N-metyylipiperatsinyyli-karbonyyli-N'-isopropyyli-  
aminometyyli)-1-bentsyylipyrrolidin-2-oni,
- 4-(N-dimetyyliamino-karbonyyli-N'-isopropyyliamino)-1-  
bentsyylipyrrolidin-2-oni,
- 4-(dimetyyliamino-karbonyyli-N'-isopropyyli-aminometyyli)-  
1-bentsyylipyrrolidin-2-oni,
- 4-(morfolino-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyylipyrrolidin-  
2-oni,

4-(piperatsino-karboxyyliaminometyyli)-1-bentsyyli-pyrrolidin-2-oni,

4-[N-(p-kloorifenyli)-piperatsino-karboxyyliaminometyyli]-1-bentsyyli-pyrrolidin-2-oni,

4-(piperidino-karboxyyliaminometyyli)-1-bentsyyli-pyrrolidin-2-oni,

4-( $\beta$ -hydroksietyyliamino-karboxyyliaminometyyli)-1-bentsyyli-pyrrolidin-2-oni,

4-(p-kloorifenyliamino-karboxyyliaminometyyli)-1-bentsyyli-pyrrolidin-2-oni,

4-(N-bentsyyli-piperatsinyli-karboxyyliaminometyyli)-1-bentsyyli-pyrrolidin-2-oni.

Uusien pyrrolidinoni-johdosten kyky lisätä tai pienentää tiloja, joissa aivojen suorituskyky on rajoittunut, on tutkittu eläinkokeissa.

#### Farmakologiset vertailukokeet

1. Skopolamiinilla aikaansaatu muistinmenetyksen palautus välttämiskokeessa.

Kokeessa tutkittiin miten koe-yhdisteet vaikuttavat muistinpalautukseen kun koe-eläinten opittu käyttäytyminen häirittiin antamalla skopolamiinia.

Koe suoritettiin pääasiassa Cumin et al., Psycholarmacology, 78, 104 - 111 (1982). Koe-eläiminä käytettiin hiiriä, joille annettiin skopolamiinia annoksena 0,6 mg/kg, i.p.

2. Hypoksian sietotesti

Eläinten henkiinjäntikyvyn tutkimuksessa koe-eläimet suljettiin kammioon, johon johdettiin kaasua, jossa oli 96,5 % typpeä ja

3,5 % happea. Koe-eläimistä osa oli kontrollieläimiä, joita ei ennen koetta millään lailla oltu käsitelty ja osa eläimistä oli esikäsitelty koe-yhdisteellä (p.o.). Noin 6 - 7 minuutin jälkeen noin 7 - 8 käsittelemätöntä eläintä oli kuollut. Jos koe-yhdiste oli tehokas korkeintaan 1 - 2 käsitellyistä eläimistä kuoli.

### 3. Muskariini-kolinergisen reseptorin sitoutuminen.

Koe suoritettiin menetelmällä, jonka ovat kuvanneet M. Watson et al., Life Sci., 32, 3001 - 3011 (1983) ja R. Hammer et al., Nature, 283, 90 = 92 (1980). IC<sub>50</sub> arvo laskettiin Y.C. Cheng et al., Biochemical Pharmacology, 22, 3099 - 3108 (1973) mukaan.

### 4. Akuutti myrkyllisyys (LD<sub>50</sub>)

Koe-yhdisteiden myrkyllisyys tutkittiin tavanomaisella tavalla käyttämällä koe-eläiminä hiiriä.

TAULUKKO II

Yhdiste Esim.	Skopolamiinilla aiheutettu muistihäiriö		Hypoksia- sieto mg/kg (p.o.)	Muskariini resep- torisitoutuminen		Akuutti myrkyllisyys (LD <sub>50</sub> ) (p.o.)
	mg/kg (p.o.)	inhibointi %		mol/l; aivo- turso	IC <sub>50</sub> mg/kg kuori	
5	5	50	100	9,3 x10 <sup>-5</sup>	-	> 2000
	10	70	tehokas			
1	10	43	100	7,05x10 <sup>-6</sup>	2,76x10 <sup>-6</sup>	1500-2000
			tehokas			
7	100	60	-	> 10 <sup>-4</sup>	-	-
13	50	50	-	2,6 x10 <sup>-5</sup>	> 10 <sup>-5</sup>	-
17	30	45	-	> 10 <sup>-4</sup>	-	-
Pirasetami	100	42,9	150	tehoton 10 <sup>-3</sup>	saakka	-
	200	53,7	tehokas			
	500	50,0				
Anirasetami	30	29,7	-	tehoton 10 <sup>-4</sup>	saakka	
	50	42,6				
	100	49,3				

Oheisista koetuloksista ilmenee, että esimerkkien 1, 5, 7, 13 ja 17 mukaiset yhdisteet ovat teholtaan huomattavasti tehokkaampia kuin rakenteeltaan lähellä olevat tunnetut vertailuyhdisteet.

Yhdisteet vaikuttavat spontaaniin kognitiiviseen suorituskyykyyn, kuten kokeellisesti rajoitettuihin oppimis- ja muistitapah-tumiin. Kokeissa, joissa lyhytaikaismuistia rajoitetaan tai estetään lyhytaikaismuistin sisällön siirtyminen pitkä-aikaismuistiin antamalla muskariinisia kolinergisiä anta-gonisteja (Skopolamiini 0,6 mg/kg i.p.; kts. myös Psychopharmacology 78, 104 - 111 (1982)), yhdisteet kykenevät vaikuttamaan näiden farmakologisesti indusoitujen aivojen toimintavajavuuksien vastaisesti tai peruuttamaan ne.

Myös rottien oppimiskyky aktiivisessa välttämisopetuksessa (J. pharmacol. Methods, 8, 255 - 263 (1983)) paranee kuten niiden sopeutuminen tai tutkiva orientoitumisaktiivisuus uudessa ympäristössä.

Eläinten henkiinjääntikyvyn tutkimuksessa suljetussa kammiassa (hypoksia sietotesti), jonka läpi johdettiin kaasuvirta, jossa oli 96,5 % typpeä ja 3,5 % happea, on uusilla yhdis-teillä esikäsitellyillä eläimillä tilastollisesti erittäin merkitsevästi suurempi henkiinjääntikyky kuin kontrolli-eläimillä tai pirasetaamilla esikäsitellyillä eläimillä. Sen lisäksi oli tällä menetelmällä tutkittu aineiden aivoja suojaava vaikutus selvä jo 100 mg/kg p.o. annoksella.

Uusien pyrrolidinoni-johdosten tehokkuutta verrattiin rakenteeltaan muunlaisiin pyrrolidinoneihin, joita jo käytetään ihmislääketieteessä lääkeaineena (piratsetaami) tai joita tällä hetkellä tutkitaan kliinisesti (aniratse-taami), kun on kysymys aivojen toimintavajavuudesta tai aivo-orgaanisesta psykodroomasta, jälkitraumaattisesta ja alkoholin aiheuttamasta aivovaurioista jne.

Uudet yhdisteet ovat selvästi parempia kuin mainitut aineet sekä tehokkaan annoksen suhteen että myös eläin-kokeessa saavutetun suorituskyyvyn paranemisen suhteen.

Uusia yhdisteitä voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä

muiden keksinnön mukaisten tehoaineiden, mahdollisesti myös yhdistelmänä muiden farmakologisesti aktiivisten aineiden, esimerkiksi muiden aivoaktivaattoreiden kanssa. Sopivia käyttömuotoja ovat esimerkiksi tabletit kapselit, puikot, liuokset, mehut, emulsiot tai dispergoitavat jauheet. Vastaavia tabletteja voidaan valmistaa esimerkiksi sekoittamalla tehoaine tai tehoaineet tunnettujen apuaineiden kanssa, esimerkiksi inerttien laimentimien, kuten kalsiumkarbonaatin, kalsiumfosfaatin tai maitosokerin, tehosusaineiden, kuten maissitärkkelyksen tai algiinihapon, sideaineiden, kuten tärkkelyksen tai gelatiinin, voiteluaineiden, kuten magnesiumstearaatin tai talkin kanssa ja/tai aineiden kanssa, joilla saadaan aikaan kesto vaikutus, kuten karboksipolymetyleenin, karboksimeyyli selluloosan, selluloosa-asetaatitfalaatin tai polyvinyylisetaatin kanssa. Tabletit voivat muodostua myös useammasta kerroksesta.

Vastaavasti voidaan valmistaa lääkerakeita päällystämällä tablettien kanssa analogisesti valmistetut ytimet tavanomaisesti lääkerakeiden päällystyksessä käytetyillä aineilla, esimerkiksi kollidonilla tai sellakalla, arabikumilla, talkilla, titaanidioksidilla tai sokerilla. Jotta saataisiin aikaan kesto vaikutus tai vältettäisiin yhteensopimattomuus, voivat ytimet myös muodostua useammasta kerroksesta. Kestovaikutuksen aikaansaamiseksi voi myös lääkerakeen kuori muodostua useammasta kerroksesta, jolloin voidaan käyttää edellä tablettien yhteydessä mainittuja apuaineita.

Keksinnön mukaisten tehoaineiden tai tehoaineyhdistelmien mehut voivat lisäksi sisältää vielä makeutinta, kuten sakariinia, syklimaattia, glyseriiniä tai sokeria sekä makua parantavaa ainetta, esimerkiksi aromiaineita, kuten vanilliinia tai appelsiiniuutetta. Ne voivat sitä paitsi sisältää suspendoinnin apuaineita tai sakeuttimia, kuten natriumkarboksimeyyli selluloosaa, kostutusaineita, kuten rasva-alkoholien ja etyleenioksidin kondensaatiotuotteita,

tai suoja-aineita, kuten p-hydroksibentsoattia.

Injektioliuokset valmistetaan tavalliseen tapaan, esimerkiksi lisäämällä säilytysaineita, kuten p-hydroksibentsoatteja, tai stabilointiaineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahapon alkalisuoloja, minkä jälkeen täytetään injektiopulloihin tai ampulleihin.

Yhtä tai useampaa tehoainetta tai tehoaineyhdistelmää sisältävät kapselit voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että tehoaine sekoitetaan inerttien kantajien, kuten maitosokerin tai sorbiitin kanssa ja kapseloidaan gelatiinikapseleihin.

Sopivia puikkoja voidaan valmistaa esimerkiksi sekoittamalla tähän tarkoitukseen käytettyjen kantajien, kuten neutraalirasvojen tai polyetyleeniglykolin tai sen johdosten kanssa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat esillä olevaa keksintöä sitä kuitenkaan rajoittamatta:

#### Esimerkki 1

#### 4-(N-metyylipiperatsinyyli-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyylipyrrolidin-2-oni (menetelmällä b))

36 g (0,18 moolia) 4-aminometyyli-1-bentsyylipyrrolidin-2-onia (kts. DBP..., saksalainen patenttihakemus P 33 36 024.3) liuotetaan 500 ml:aan kuivaa dioksaania ja 30 minuutin aikana lisätään sekoittaen 29 g (0,18 moolia) kloorikarbonyylimetyylipiperatsiinia. Keitetään 30 minuuttia refluksoiden, jolloin saostuu tumma öljy. Reaktioseos haihdutetaan ja säädetään jäännös alkaliseksi 2 n natriumhydroksidilla samalla jäähdyttäen jäällä. Otsikkoyhdiste ravistellaan metyleenikloridin kanssa, jolloin liuottimen tislauksen jälkeen saadaan noin 50 g

raakatuotetta. Kromatografoimalla  $\text{SiO}_2$ :lla (ajoaine metyleenikloridi/metanoli 98:2) ja kiteyttämällä uudelleen pienestä määrästä etikkahappoesteriä saadaan 42 g värittömiä kiteitä, sp. 123 - 124°C (70 % teoreettisesta).

33 g (0,1 moolia) emästä liuotetaan 280 ml:aan kuumaa etanolia ja lisätään 11,5 g fumaarihappoa. Fumaraatti kiteytyy, jäädyttämisen jälkeen erotetaan imulla ja pestään kylmällä etanolilla. Saanto 41 g (93 % teoreettisesta), sp. 182 - 184°C. Suola sisältää yhden moolin fumaarihappoa.

### Esimerkki 2

#### (+) 4-(N-metyylipiperatsinyyli-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyyli pyrrolidin-2-oni

Esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä saadaan otsikkoyhdiste värittömänä öljynä,  $\alpha_D^{20} + 1,8^\circ$  (c = 10,0, metanoli) 40 g saannolla (= 68 % teoreettisesta) käyttämällä lähtöaineena 36 g (0,18 moolia) (-) 4-aminometyyli-1-bentsyyli pyrrolidin-2-onia (valmistettu rasemaatista lohkaisemalla antipodit viinihapon avulla ( $\alpha_D^{20} - 2,1^\circ$ , c = 10,0, metanoli) ja puhdistamalla pylväskromatograafisesti ( $\text{SiO}_2$ ), ajoaine: metyleenikloridi/metanoli 9:1).

Saattamalla optisesti aktiivinen emäs reagoimaan fumaarihapon kanssa saadaan 48 g (= 89 % teoreettisesta) fumaraattia, sp. 179-180°C. Suola sisältää 1 moolin fumaarihappoa.

### Esimerkki 3

#### (-) 4-(N-metyylipiperatsinyyli-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyyli pyrrolidin-2-oni

Lähtemällä (+) 4-amino-1-bentsyyli pyrrolidin-2-onista

( $\alpha_{D}^{20} + 2,07^{\circ}$ ;  $c = 10,0$ , metanoli) saadaan analogisella tavalla otsikkoyhdiste,  $\alpha_{D}^{20} - 1,8^{\circ}$  ( $c = 10,0$ , metanoli); Fumaraatti: Sp. 178 180°C.

#### Esimerkki 4

##### 4-(N-metyylipiperatsinyyli-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyylipyrrolidin-2-oni (menetelmällä c))

76 g (0,37 moolia) 4-aminometyyli-1-bentsyylipyrrolidin-2-onia liuotetaan 1,2 litraan kuivaa dioksaania ja lisätään 52 ml trietyyliamiinia. 15 - 20 minuutin aikana tiputetaan jäissä jäädyttään 40 ml kloorimuuraishappofenyyliesteriä ja seuraavan 30 minuutin kuluttua haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös otetaan metyleenikloridiin ja orgaaninen liuos pestään useita kertoja vedellä. Kuivattu orgaaninen faasi erotetaan imulla hiilen läpi ja haihdutetaan. Lisäämällä eetteriä kiteytyy 100 g 4-fenoksikarbonyyliaminometyyli-1-bentsyylipyrrolidin-2-onia (= 82 % teoreettisesta), sp. 89 - 90°C.

100 g tätä yhdistettä, 1,2 l asetonitriiliä ja 62 g N-metyyli-piperatsiinia keitetään 2 tuntia refluksoiden. Liuotin haihdutetaan pois, otetaan metyleenikloridiin, pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan uudelleen ja kiteytetään uudelleen etikkahappoesteristä. Saanto: 78 g (= 80 % teoreettisesta), sp. 124 - 126°C.

#### Esimerkki 5

##### 4-(p-kloorifenyyliamino-karbonyyliaminometyyli)-1-bentsyyli-pyrrolidin-2-oni (menetelmällä a))

52 g (0,25 moolia) 4-aminometyyli-1-bentsyylipyrrolidin-2-onia 70 ml:ssa dioksaania ja 38 g (0,25 moolia) p-kloorifenyylisisyanaattia sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen liuos haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös kiteytyy



etikkahappoesteristä.

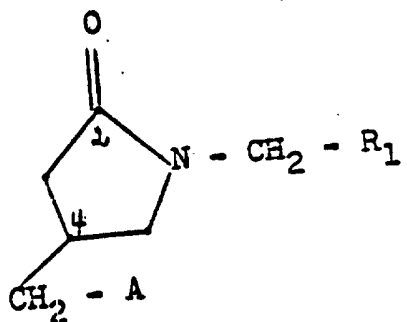
Saanto: 67 g (= 74 % teoreettisesta), sp. 139 - 140°C.

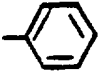
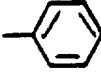

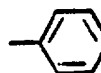
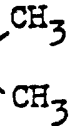
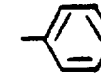
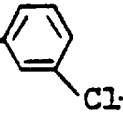
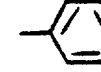

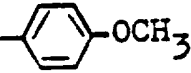

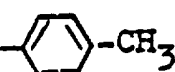
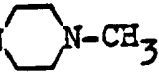
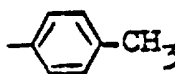
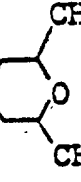
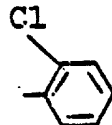
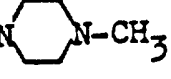
Esimerkki 6


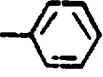
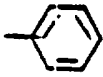
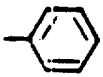
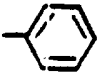
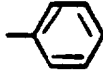
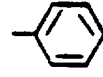
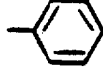
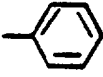
4-(N-metyylipiperatsinyyli-karbonyyli-N'-metyyliaminometyyli)-1-bentsyylipyrrolidin-2-oni (menetelmällä d))


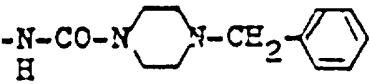
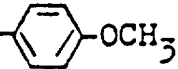
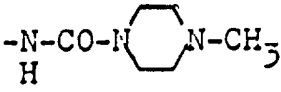

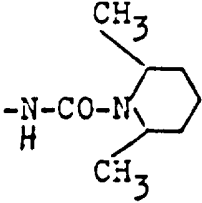
33 g (0,1 moolia) 4-(N-metyylipiperatsinyyli-karbonyyli-aminometyyli)-1-bentsyylipyrrolidin-2-onia, 500 ml tetrahydrofuraania ja 4,5 g natriumhydridiä (öljysuspensio, 55-prosenttinen) sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa (kehittyä vetyä). Lisätään 20 g metyylijodidia (noin 0,15 moolia) ja kuumennetaan 3 tuntia refluksoiden. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutetaan, jäännökseen lisätään vettä ja ravistellaan metyleenikloridin kanssa. Otsikkoyhdistettä saadaan 16 g saannolla (= 50 % teoreettisesta), sp. 134 - 136°C.

Esimerkeissä 1 - 6 kuvatuilla menetelmillä valmistettiin seuraavat yhdisteet:



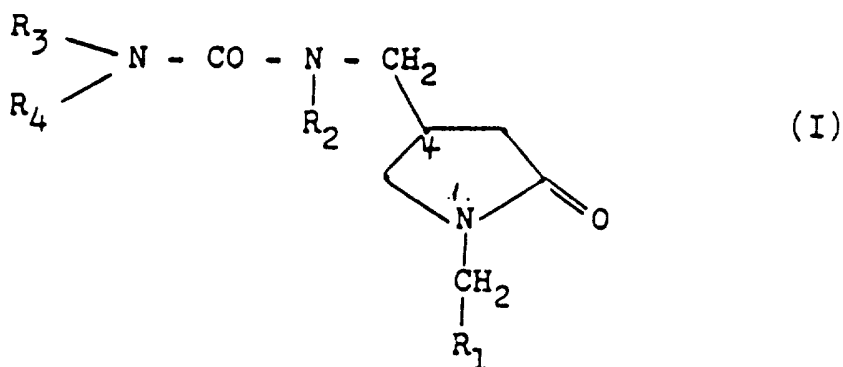
$R_1$	A	Sp. emäs °C	Fumaraatti °C
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-N-CH}_3 \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	117 - 118	
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-N-} \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ 	115 - 117	
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-N-CH} \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ 	102 - 103	
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-NH-} \\ \text{H} \end{array}$ 	114 - 116	
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-N-} \\ \text{H} \end{array}$ 	115 - 117	
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-N-} \\ \text{H} \end{array}$ 	104 - 106	
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-N-} \\ \text{H} \end{array}$ 	139 - 140	
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-N-} \\ \text{H} \end{array}$ 	110 - 112	
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-N-} \\ \text{H} \end{array}$ 		178 - 180

$R_1$	A	Sp. emäs °C	Fumaraatti °C
	$\text{-N-CO-N(CH}_2\text{)}_6\text{N-CH}_3$ H		153 - 154
	$\text{-N-CO-N(CH}_2\text{)}_6\text{N-CH}_3$   CH <sub>3</sub>	134 - 136	
	$\text{-N-CO-N(CH}_2\text{)}_6\text{N-CH}_3$   CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	160 - 162	
	$\text{-N-CO-N(CH}_2\text{)}_6\text{N-CH}_3$   CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	88 - 89	
	$\text{-N-CO-N(CH}_2\text{)}_6\text{O}$ H	127 - 128	
	$\text{-N-CO-N(CH}_2\text{)}_6\text{NH}$ H	Ö1	
	$\text{-N-CO-N(CH}_2\text{)}_6\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ H	168 - 170	
	$\text{-N-CO-N(CH}_2\text{)}_6$ H	106 - 108	
	$\text{-N-CO-N(CH}_2\text{)}_6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ H H	Ö1	

R <sub>1</sub>	A	Sp. emäs °C	Fumaraatti °C
		139 - 141	
		114 - 115	
		131 - 134	

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita pyrrolidinoneja, joiden kaava I on



jossa

R<sub>1</sub> on fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu kerran tai kaksi kertaa metyyllillä, metoksilla, fluorilla, kloorilla, bromilla tai trifluorimetyyllillä, tai pyridyyli-ryhmä;

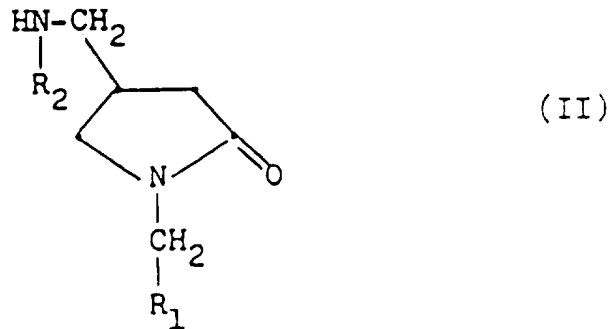
R<sub>2</sub> on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut 1-4-hiiliatominen alkyyliryhmä;

R<sub>3</sub> on suoraketjuinen tai haarautunut 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, 2-3-hiiliatominen hydroksialkyyliryhmä, fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu kerran tai kaksi kertaa kloorilla, bromilla, metyyllillä tai metoksilla, sykloheksyyli-ryhmä tai dialkyliaminoalkyyli-ryhmä, jolloin jokaisessa alkyyliryhmässä voi olla 1-3-hiiliatomia;

R<sub>4</sub> on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, tai

R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> yhdessä typpi-atomin kanssa tarkoittavat piperidiini-, morfoliini- tai piperatsiinirengasta, jolloin rengas voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella metyyli-ryhmällä ja piperatsiinirengkaan 4-aseman typpi-atomissa voi olla fenyyli-, kloorifenyyli- tai bentsyyli-ryhmä, tai nortropanyyli-ryhmää sekä sellaisten lopputuotteiden fysiologisesti sopivia happoadditio-suoloja, joissa on molekyylissä emäksinen funktio, t u n - n e t t u siitä, että

a) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R_4$  on vety, yleiskaavan II mukainen aminometyyli-pyrrolidin-2-oni



jossa

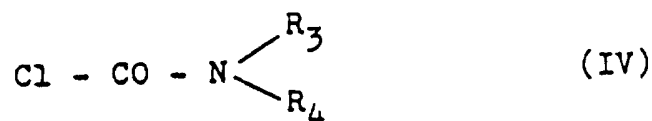
$R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen isosyanaatin kanssa



jossa

$R_3$  tarkoittaa samaa kuin edellä lukuunottamatta hydroksialkyyliä; tai että

b) yleiskaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yleiskaavan IV mukaisen kloorikarbonyyliamidin kanssa

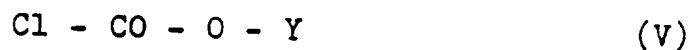


jossa

$R_3$  tarkoittaa samaa kuin edellä lukuunottamatta hydroksialkyyliä ja  $R_4$  tarkoittaa samaa kuin edellä lukuunottamatta vetyä; tai

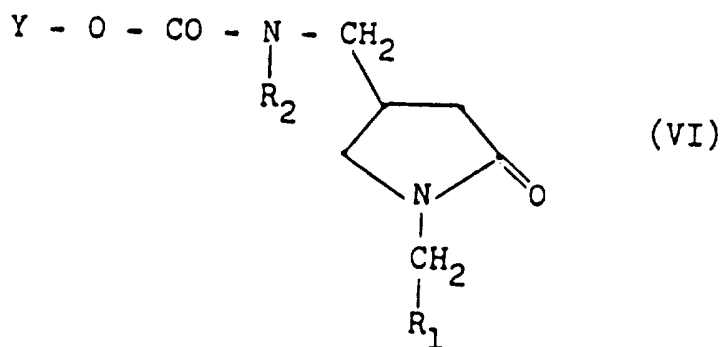
että

c) yleiskaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yleiskaavan V mukaisen kloorihiilihappoesterin kanssa



jossa

Y on 1-4-hiiliatominen alkyyliryhmä, bentsyyli-, fenyyli- tai p-nitrofenyyli-ryhmä, yleiskaavan VI mukaiseksi karbamaatiksi



jossa

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, ja tämän karbamaatin annetaan reagoida yleiskaavan VII mukaisen amiinin kanssa



jossa

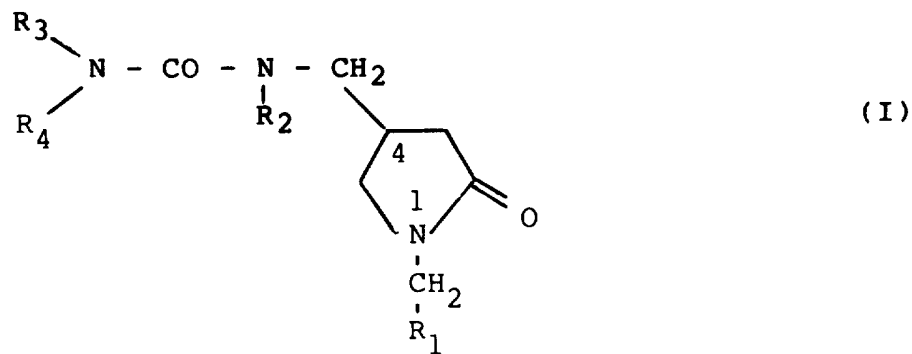
R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> tarkoittavat samaa kuin edellä; tai että

d) yleiskaavan I mukainen lopputuote, jossa  $R_2$  ja/tai  $R_4$  tarkoittaa vetyä, alkyloidaan tavalliseen tapaan, ja että sellaiset yleiskaavan I mukaiset lopputuotteet, joissa on molekyyllissä emäksinen funktio, muunnetaan fysiologisesti sopiviksi happo-additiosuoloikseen.



Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla pyrrolidinoner med formeln I



där

R<sub>1</sub> är en fenylgrupp, som kan vara substituerad en gång eller två gånger med metyl, metoxi, fluor, klor, brom eller trifluor-metyl, eller en pyridylgrupp;

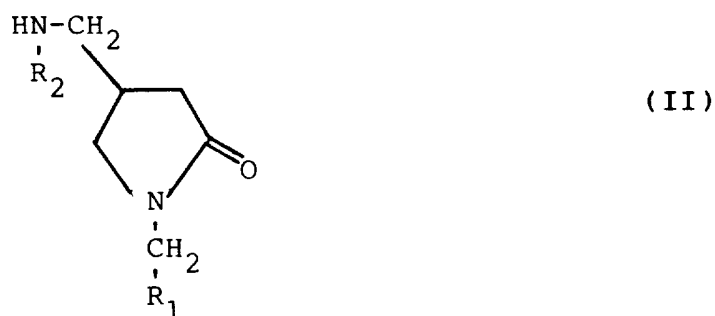
R<sub>2</sub> är väte eller en rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer;

R<sub>3</sub> är en rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, en hydroxialkylgrupp med 2 - 3 kolatomer, en fenylgrupp, som kan vara substituerad en gång eller två gånger med klor, brom, metyl eller metoxi, en cyklohexylgrupp eller en dialkyl-aminoalkylgrupp, varvid i varje alkylgrupp kan innehålla 1 - 3 kolatomer;

R<sub>4</sub> är väte eller rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, eller

R<sub>3</sub> och R<sub>4</sub> tillsammans med kväveatomen avser en piperidin-, morfolin- eller piperazinring, varvid ringen kan vara substituerad med en eller två metylgrupper och piperzinringens kväveatom i 4-ställning kan innehålla en fenyl-, klorfenyl-, eller bensylgrupp, eller en nortropanylgrupp samt sådana slutprodukters fysiologiskt lämpliga syraadditionssalter, där molekylen uppvisar en basisk funktion, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) för framställning av sådana föreningar med den allmänna formeln I, där  $R_4$  är väte, aminometylpyrrolidin-2-on med den allmänna formeln II



där

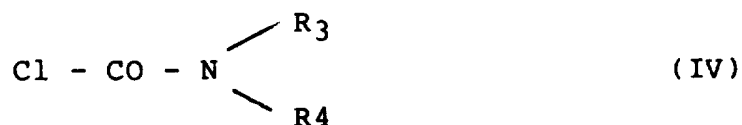
$R_1$  och  $R_2$  avser det samma som ovan bringas att reagera med isocyanat med den allmänna formeln III



där

$R_3$  avser det samma ovan med undantad av hydroxialkyl; eller att

b) en förening med den allmänna formeln II bringas att reagera med klorkarboxylamid med den allmänna formeln IV



där

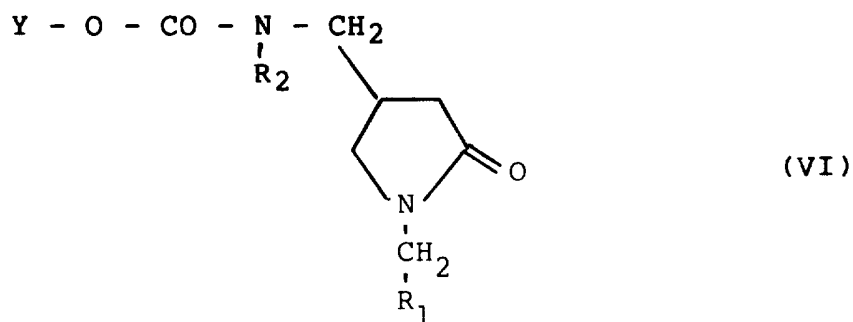
$R_3$  avser det samma som ovan med undantag av hydroxialkyl och  $R_4$  avser det samma som ovan med undantad av väte; eller att

c) en förening med den allmänna formeln II bringas att reagera med klorkolsyraester med den allmänna formeln V



där

Y är en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, en benzyl-, fenyl-, eller p-nitrofenylgrupp, för att bilda karbamat med den allmänna formeln VI



där

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> och Y avser samma som ovan, och detta karbamat får reagera med en amin med den allmänna formeln VII



där

R<sub>3</sub> och R<sub>4</sub> avser det samma som ovan eller att d) en slutprodukt med den allmänna formeln I, där R<sub>2</sub> och/eller R<sub>4</sub> avser väte, alkyleras på vanligt sätt, och att sådana slutprodukt med den allmänna formeln I, där molekylen uppvisar en basisk funktion, omvandlas till sina fysiologiskt lämpliga syraadditionssalter.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Sveitsi-Schweiz(CH) 629 771 (C 07 D 207/267).