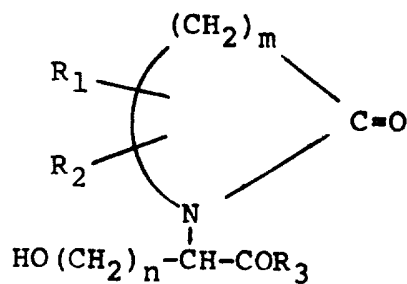


**SUOMI-FINLAND****(FI)**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 66602**C (45) Patentti myönnetty 12.11.1984
Patent meddelat
(51) Kv.M. / Int.Cl.³ C 07 D 227/087 // C 07 D 207/27,
211/76, 223/10(21) Patentihakemus — Patentansökan 791421
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 03.05.79
(23) Alluuspäivä — Giltighetsdag 03.05.79
(41) Tullut julkaisu — Brevet offentlig 09.11.79
(44) Nähtävöityksen ja kuulujulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.07.84
(32)(33)(31) Pyydetty suoikeus — Begärd prioritet 08.05.78

Englanti-England(GB) 18160/78

(71) UCB S.A., 4, Chaussée de Charleroi, Saint-Gilles-lez-Bruxelles,
Belgia-Belgien(BE)(72) Ludovic Rodriguez, Bruxelles, Lucien Marchal, Lillois,
Belgia-Belgien(BE)

(74) Leitzinger Oy

(54) Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten alfa-hydroksi- tai alfa-
(hydroksialkyyli)-laktaami-N-etikkahappojen tai niiden amidien
valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt
aktiva alfa-hydroxi- eller alfa(hydroksialkyl)-laktam-N-ättik-
syror eller deras amiderOheisen keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti aktiivisten
alfa-hydroksi- tai alfa(hydroksialkyyli)-laktaami-N-etikkahappojen
tai niiden amidien valmistamiseksi, joiden kaava on

(I)

jossa

R₁ ja R₂ ovat toisistaan riippumatta vety, suoraketjuinen tai
haarautunut alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, substituimaton
aryyli tai halogeenilla substituoitu aryyli,R₃ on hydroksyyli tai -NR₄R₅, jossa R₄ ja R₅ kumpikin erikseen
ovat vety, suora tai haarautunut alkyyli, jossa on 1 - 4 hiili-
atomia, sykloalkyyli tai aralkyyli, tai R₄ ja R₅ yhdessä typpi-
atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet muodostavat enintään

7 jäsenisen heterosyklisen ryhmän, joka on alkyleeni-imino, oksa-alkyleeni-imino, atsa-alkyleeni-imino tai N-bentsyyli-atsa-alkyleeni-imino,

m on 3, 4 tai 5 ja n on 1 tai 2;

tai näiden alfa-(hydroksialkyyli)-laktaami-N-etikkahappojen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Englantilaisessa patenttijulkaisussa 1,039,113 on esitetty laktaami-N-etikkahappojen amideja, joista tyypillisin terapeuttisten ominaisuuksiensa suhteen on piracetam eli 2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidi, jota jäljempänä kutsutaan yhdisteeksi A.

Englantilaisessa patenttijulkaisussa 1,309,692 on esitetty alfa-alkyyli-laktaami-N-etikkahappojen amideja; näiden tyypillinen edustaja on alfa-etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidi, jota jäljempänä kutsutaan yhdisteeksi B.

Näillä yhdisteillä on mielenkiintoisia terapeuttisia ominaisuuksia, erityisesti ne vaikuttavat aktiivisesti keskushermostojärjestelmään ja tarkemmin sanoen muistiprosesseihin.

Lisäksi tunnetaan laktaami-N-etikkahappoja, erityisesti 2-okso-1-pyrrolidiinietikkahappo (Ber. 40, (1907), 2840-41), jota jäljempänä kutsutaan yhdisteeksi C. Näillä hapoilla ei tietämän mukaan ole kuitenkaan osoitettu olevan terapeuttisia ominaisuuksia.

Olemme nyttemmin havainneet, että liittämällä hydroksyyli-ryhmä alfa-alkyyli-laktaami-N-etikkahappojen tai niiden amidien alkyyli-sivuketjuun saadaan uusia yhdisteitä, joilla on edellä mainituissa patenttijulkaisuissa esitettyjen yhdisteiden arvokkaat terapeuttiset ominaisuudet, mutta paljon alhaisemmissa aktiivisissa annoksissa. Näillä uusilla yhdisteillä on siten parempi aktiivisuus muistiprosesseihin kuin laktaami-N-etikkahappojen vastaavilla amideilla, erityisesti edellä mainituilla yhdisteillä A ja B. Lisäksi olemme havainneet, että näillä uusilla yhdisteillä on merkittävä sydänvaikutus.

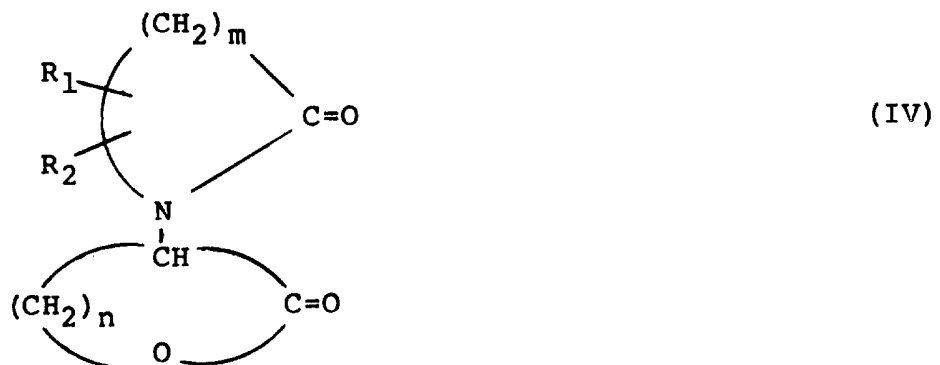
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, että kaavan I mukaisten laktaami-N-etikkahapon valmistamiseksi, jossa kaavassa n on 1 tai 2 ja R₃ on hydroksyyli-ryhmä, kaavan (II) mukainen laktaamin alkaalimetallijohdos



jossa R₁, R₂ ja m tarkoittavat samaa kuin edellä ja Me on alkali-metalli, saatetaan reagoimaan inertissä liuottimessa kaavan (III) mukaisen alfa-bromilaktonin kanssa



jossa n tarkoittaa samaa kuin edellä, saatu kaavan (IV) mukainen alfa-(hydroksialkyyli)-laktaami-N-etikkahapon laktoni



jossa R₁, R₂, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, joko hydrolysoidaan alkalimetallihydroksidin avulla ja happameksi tekemällä vapautetaan vapaa happo saadusta kaavan (V) mukaisesta alfa-(hyd-

roksialkyyli)-laktaami-N-etikkahapon alkalimetallisuolasta, tai saatetaan reagoimaan typpiyhdisteen kanssa, jonka kaava (V) on



jossa kaavassa R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan (I) mukaisen laktaami-N-etikkahapon amidin valmistamiseksi, jossa kaavassa R_3 on $-\text{NR}_4\text{R}_5$ -ryhmä, ja mahdollisesti muunnetaan näin saatu happo farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Suositteluja keksinnön mukaan valmistettuja yhdisteitä ovat:

- alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidi;
- 4-[4-hydroksi-2-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)butyryyli]-morfoliini;
- N,N-dietyyli-alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiini-asetamidi;
- N-syklopentyyli-alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiini-asetamidi;
- N-bentsyyli-alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiini-asetamidi.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmaseuttisia ominaisuuksia. Erityisesti niillä on edullinen aktiivisuus muistiprosesseihin ja suojaava aktiivisuus hypoksiatyypisiä aggressioita vastaan. Niiden ensimmäinen käyttöala on siten geropsykiatriassa, alalla, jossa muistihäiriöitä aiheuttaa sellulaaristen vanhenemismuutosten lisäksi myös aivojen saaman hapen määrän pieneneminen erillisten tai toistuvien vaskulaaristen vaurioiden seurauksena. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat lisäksi hyödyllisiä monilla muilla kliinisillä aloilla, kuten esimerkiksi estettäessä ja hoidettaessa serebrovaskulaarisia vaurioita ja kardiovaskulaarisia puutostiloja, jälkitraumaattisia tai toksisia koomia, muistihäiriöitä, henkisen keskittymiskyvyn vaikeuksia ja vastaavia.

Oheisen keksinnön mukaan voidaan myös valmistaa kaava I mukaisten laktaami-N-etikkahappojen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Tällaisista suoloista mainittakoon esimerkkeinä metallisuolat, ammoniumsuolat, orgaanisten emästen (kuten amiinien, esimerkiksi disykloheksyyliamiinin suolat) suolat ja aminohappojen suolat.

Nämä suolat saadaan tunnetuilla menetelmillä, joita nykyään käytetään tällaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Seuraavat esimerkit on annettu oheisen keksinnön havainnollistamiseksi. Piikkien asema IR-spektroskopiassa on näissä esimerkeissä annettu cm^{-1} :nä, kun taas spektroskopiassa kemialliset siirtymät on ilmoitettu δ (ppm):na terametyylisilaanin (TMS) suhteen taajuudella 60 MHz.

Esimerkki 1

Kaavan IV mukaisten välituote-laktaamien valmistus

1.1 1-(tetrahydro-2-okso-3-furyyli)-2-pyrrolidinoni

60,5 g (1,265 moolia) natriumhydridiä (50-prosenttinen kaupallinen suspensio parafiinissa, pesty etukäteen kaksi kertaa bentseenillä) suspendoidaan 575 ml:aan vedetöntä bentseeniä ja suspensioon lisätään tipottain 98 g (1,15 moolia) 2-pyrrolidinonia. Sen jälkeen seosta kuumennetaan refluksoiden, kunnes kaasua ei enää erity. Tämän jälkeen lisätään tipottain liuos, jossa on 237 g (1,44 moolia) 3-bromidihydro-2(3H)-furanonia 60 ml:ssa vedetöntä bentseeniä, jolloin lämpötila pidetään 40 - 50°C:ssa. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta kuumennetaan edelleen 1 tunti refluksoiden. Sen jälkeen se jäädytetään ja muodostunut natriumbromidi erotetaan suodattamalla. Bentseeniliuos haihdutetaan alipaineessa ja jäännös tislataan 162 - 164°C/0,001 mbar. Saatu tisle on siirappi, joka kiteytyy nopeasti. 1-(tetrahydro-2-okso-3-furyyli)-2-pyrrolidionia saadaan 100,8 g (saanto: 52 % teoreettisesta), sp.: 80 - 81°C.

Analyysi; $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (MP 169), %:

Laskettu: C 56,80 H 6,51 N 8,28
 Tulos: 56,70 6,58 8,25
 IR-spektri (KBr): 1785, 1770 (CO 2-oksofuryyli)
 1690 (CO pyrrolidinoni)

1.2 3-metyyli-1-(tetrahydro-2-okso-3-furyyli)-2-pyrrolidinoni

Valmistetaan samoin kuin esimerkissä 1.1, mutta lähtöaine on 3-metyyli-2-pyrrolidinoni, ja reaktioseosta kuumennetaan refluksoiden 16 tuntia. Saadun tuotteen kiehumispiste on 140-150°C/0,006 mbar; saanto: 8,2 g (22 % teoreettisesta). Tuote on siirappimuodossa. IR-spektri (kalvo): 1775 (CO 2-oksofuryyli)
 1680 (CO pyrrolidinoni)

1.3 3-n-butyli-1-(tetrahydro-2-okso-3-furyyli)-2-pyrrolidinoni

Valmistetaan samoin kuin esimerkissä 1.1, mutta lähtöaine on 3-n-butyli-2-pyrrolidinoni, ja liuottimen haihduttamisen jälkeen saatua jäännöstä käytetään puhdistamatta esimerkin 4.4 mukaisen yhdisteen valmistuksessa. Saanto: 71 % teoreettisesta (raaka tuote).

Seuraavat yhdisteet valmistetaan samalla tavoin:

1.4 4-p-kloorifenyyli-3-fenyyli-1-(tetrahydro-2-okso-3-furyyli)-2-pyrrolidinoni

Saanto: melkein 100 % teoreettisesta
 IR-spektri (kalvo): 1775 (CO 2-okso-furyyli)
 1680 (CO pyrrolidinoni)
 825 (para-substituoitu fenyyli)
 700, 750 (fenyyli)

1.5 3,5-dimetyyli-1-(tetrahydro-2-okso-3-furyyli)-2-pyrrolidinoni

Saanto: noin 10 % teoreettisesta.
 IR-spektri (kalvo): 1770 (CO 2-okso-furyyli)
 1670 (CO pyrrolidinoni)

1.6 1-(tetrahydro-2-okso-3-furyyli)-2-piperidinoni

1,25 g (0,05 moolia) natriumhydriidiä (2,5 g 50 %:sta kaupallista suspensiota parafiinissa, pesty edeltä käsin kaksi kertaa bentseenillä) suspendoidaan 50 ml:aan vedetöntä N,N-dimetyyli-formamidia. Suspensioon lisätään tipottain liuos, jossa on 4,95 g (0,05 moolia) 2-piperidinonia 20 ml:ssa N,N-dimetyyli-formamidia. Seosta kuumennetaan sen jälkeen 60°C:ssa, kunnes kaasua ei enää kehity, minkä jälkeen seos jäädytetään. Liuos, jossa on 8,25 g (0,05 moolia) 3-bromidihydro-2(3H)-furanonia 20 ml:ssa vedetöntä N,N-dimetyyli-formamidia, lisätään tipottain samalla pitäen lämpötila 5-10°C:ssa. Sen jälkeen seosta sekoitetaan 5 tuntia 60°C:ssa. N,N-dimetyyli-formamidi haihdutetaan alipaineessa. Jäännös otetaan kloroformiin ja liukenematon aines erotetaan suodattamalla noriitilla. Suodos haihdutetaan uudelleen, jolloin saadaan 9,8 g raskasta siirappia. Massaspektri: M^+ , 183 m/e.

Tuotetta käytetään tässä muodossa esimerkissä 3.6 alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-piperidiiniasetamidin valmistamiseen.

Esimerkki 2 Kaavan I mukaisen alfa-(hydroksialkyyli)-laktaami-N-etikkahapon valmistus ($n=2$; $R_3=OH$)

Alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiinietikkahappo

67,6 g (0,4 moolia) 1-(tetrahydro-2-okso-3-furyyli)-2-pyrrolidinonia ja 32 g (0,8 moolia) natriumhydroksidia 210 ml:ssa vettä kuumennetaan 2 tuntia refluksoiden, jäädytetään ja tehdään sen jälkeen happameksi suolahapolla pH-arvoon 1. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin alipaineessa ja jäännös otetaan kolme kertaa bentseeniin ja haihdutetaan tyhjiössä. Saatu jäännös käsitellään lopuksi kloroformin ja etanolin seoksella (4:1 tilavuus/tilavuus) ja liukenematon aines erotetaan suodattamalla. Suodon haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen etanolista. Alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiinietikkahappoa saadaan 22,7 g (saanto: 30 % teoreettisesta),

sp.: 123 - 124°C. Analyysi, $C_8H_{13}NO_4$ (MP 187), %:

Laskettu: C 51,38 H 6,95 N 7,48

Tulos: 51,30 6,90 7,39

NMR-spektri (DMSO):

2,15	multiplletti	6 H	4 H ³⁺⁴	pyrrolidinoni + 2 H ¹ etyyli
3,37	multiplletti	4 H	2 H ⁵	pyrrolidinoni + 2 H ² etyyli
4,62	kvartetti	1 H	H ^α	
8,50	leveä	2 H	OH ja COOH	

Esimerkit 3 - 5. Kaavan I mukaisten alfa-(hydroksialkyyli)-laktaami-N-etikkahappojen amidien valmistus (n=2; R₃= -NR₄R₅)

3.1 Alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidi

10,15 g (0,06 moolia) 1-(tetrahydro-2-okso-3-furyyli)-2-pyrrolidinonia liuotetaan 100 ml:aan metanolia ja liuos kyllästetään ammoniakilla, jolloin lämpötila nousee spontaanisti 40°C:een. Seos pidetään tässä lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen lämpötilan annetaan laskea ympäröivään lämpötilaan. Reaktioseos haihdutetaan sen jälkeen alipaineessa ja saatu jauhe kiteytetään uudelleen absoluuttisesta etanolista. Alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidia saadaan 10 g. Sp.: 164 - 165°C; saanto: 90 % teoreettisesta.

Analyysi, C₈H₁₃N₂O₃ (MP 186), %:

Laskettu: C 51,65 H 7,58 N 15,05

Tulos: 51,70 7,60 14,86

IR-spektri (KBr): 3340, 3180 (NH₂)

1695 (CO pyrrolidinoni)

1650 (CO amidi)

1075 (OH)

NMR-spektri (DMSO):

2,15	multiplletti	6 H	4 H ³⁺⁴	pyrrolidinoni + 2 H ¹ etyyli
3,40	multiplletti	4 H	2 H ⁵	pyrrolidinoni + 2 H ² etyyli
4,46	multiplletti	2 H	OH + H ^α	
7,08 - 7,30	leveä	2 H	CONH ₂	

Seuraavat yhdisteet 3.2 - 3,6 saadaan samalla menetelmällä:

3.2 Alfa-(2-hydroksietyyli)-3-metyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidi

MP.: 101 - 102°C; saanto: 86 % teoreettisesta.

Analyysi, $C_9H_{16}N_2O_3$ (MP 200), %:

Laskettu: C 54,0 H 8,0 N 14,0

Tulos: 53,71 7,95 13,92

IR-spektri (KBr): 3470 (OH)

3310, 3160 (NH_2)

1695 (CO pyrrolidinoni)

1640 ($CONH_2$)

1055 (OH)

NMR-spektri (DMSO):

1,05	dupletti	3 H	CH_3
1,25 - 2,35	multiplletti	5 H	$3 H^{3+4}$ pyrrolidinoni + $2 H^1$ etyyli
3,35	multiplletti	4 H	$2 H^5$ pyrrolidinoni + $2 H^2$ etyyli
4,45	multiplletti	2 H	OH + H^α
7,15	dupletti	2 H	$CONH_2$

Massaspektri: M^+ . 200 m/e.

3.3 Alfa-(2-hydroksietyyli)-3,5-dimetyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniaset- amidi

Siirappi; saanto: 51 % teoreettisesta.

Analyysi, $C_{10}H_{18}N_2O_3$ (MP 214), %:

Laskettu: C 56,07 H 8,41 N 13,08

Tulos: 55,5 8,5 12,92

IR-spektri ($CHCl_3$): 3470 (OH)

3360, 3180 (NH_2)

1660 - 1690 (CO)

1050 (OH)

NMR-spektri ($CDCl_3$):

1,21	multiplletti	6 H	$2 CH_3$
1,6 - 2,9	multiplletti	5 H	$3 H^{3+4}$ pyrrolidinoni + $2 H^1$ etyyli
3,6	multiplletti	4 H	H^5 pyrrolidinoni + $2 H^2$ etyyli + OH
4,30	kvartetti	1 H	H^α
6,20 - 7,30	leveä	2 H	$CONH_2$

Massaspektri: M^+ . 214 m/e.

3.4. 3-n-butyyli-alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidi

Sp.: 90 - 91°C; saanto: 26 % teoreettisesta.

Analyysi, C₁₂H₂₂N₂O₃ (MP 242), %:

Laskettu: C 59,5 H 9,09 N 11,57

Tulos: 59,67 9,20 11,54

IR-spektri (KBr): 3390, 3340, 3180 (OH, NH₂)

1710 (CO pyrrolidinoni)

1660 (CONH₂)

1050 (OH)

NMR-spektri (CDCl₃):

0,7 - 2,5 multipletti 13 H C₄H₉ + 2 H⁴ pyrrolidinoni + 2 H¹ etyyli

3,2 - 4,0 multipletti 6 H 3 H³⁺⁵ pyrrolidinoni + 2 H² etyyli + OH

4,86 tripletti 1 H H^α

6,20 ja 7,05 dupletti 2 H CONH₂

Massaspektri: M⁺. 242 m/e.

3.5 4-p-kloorifenylyli-alfa-(2-hydroksietyyli)-3-pentyyli-2-okso-1-pyrrolidiini-asetamidi

Sp.: 60 - 61°C; saanto: 23 % teoreettisesta.

Analyysi, C₂₀H₂₁ClN₂O₃ (MP 372,5), %:

Laskettu: C 64,43 H 5,64 N 7,52

Tulos: 63,39 5,50 7,64

IR-spektri (KBr): 3360, 3200 (OH, NH₂)

1670 (leveä CO)

1050 (OH)

820 (p-kloorifenylyli)

700, 750 (fenyyli)

NMR-spektri (CDCl₃):

2,0 leveä 2 H 2 H¹ etyyli

3,30 - 4,10 multipletti 6 H 4 H³⁺⁴⁺⁵ pyrrolidinoni + 2 H² etyyli

5,0 tripletti 1 H H^α

5,85 leveä 1 H OH

7,15 multipletti 11 H o H kaksi fenyyliä + CONH₂

Massaspektri: M⁺. 372 m/e.

3.6 Alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-piperidiiniasetamidi

Reaktioseoksen haihduttamisen jälkeen saadut hartsit kromatografoidaan silikapylväessä (eluoaintiaine: 95:5 kloroformin ja metanolin seos). Näin saadaan hieman värillinen jauhe.

IR-spektri (KBr): 3430 (OH)

3180 - 3270 (NH₂)

1695 (CO piperidinoni)

1615 (CONH₂)

NMR-spektri (CDCl₃):

1,5 - 2,7	multiplletti	8 H	6 H ³⁺⁴⁺⁵	piperidinoni + 2 H ¹ etyyli
2,9 - 4,0	multiplletti	5 H	2 H ⁶	piperidinoni + 2 H ² etyyli + OH
5,3	multiplletti	1 H	H ^α	
6,3 - 6,92	dubletti	2 H	CONH ₂	

Massaspektri: M⁺. 200 m/e.

4.1 N-n-butylyli-alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidi :

10,14 g (0,06 moolia) 1-(tetrahydro-2-okso-3-furyyli)-2-pyrrolidinia liuotetaan 50 ml:aan metanolia ja liuokseen lisätään 8,78 g (0,12 moolia) n-butyylimiamiinia. Reaktioseosta kuumennetaan refluksoiden (65°C) 3 tuntia ja sen jälkeen haihdutetaan suurtyhjiössä. N-n-butylyli-alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidia saadaan 12,3 g (saanto: 85 % teoreettisesta) siirappina.

Analyysi, C₁₂H₂₂N₂O₃ (MP 242), %:

Laskettu: C 59,5 H 9,09 N 11,6

Tulos: 59,32 9,09 11,54

IR-spektri (kalvo): 3440 (OH)

3300 (NH)

1690 - 1640 (CO)

1540 (NH)

1055 (OH)

NMR-spektri (CDCl₃):

0,8 - 2,8	multiplletti	13 H		
3,0 - 4,0	multiplletti	7 H	2 H ⁵	pyrrolidinoni + N-CH ₂ (butyyli) + 2 H ² etyyli + OH
4,88	tripletti	1 H	H ^α	
7,15	tripletti	1 H	NH	

Massaspektri: M⁺. 242 m/e.

Seuraavat yhdisteet 4.2 - 4.4 valmistetaan samalla tavoin:

4.2 N-sykloheksyyli-alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiini-asetamidi-----

Sp.: 122 - 123°C; saanto: 73 % teoreettisesta.

Analyysi, C₁₄H₂₄N₂O₃ (MP 268), %:

Laskettu: C 62,7 H 8,95 N 10,44

Tulos: 62,52 8,94 10,42

IR-spektri (KBr): 3500 (OH)

3300 (NH)

1660 (CO)

1530 (NH)

1050 (OH)

NMR-spektri (CDCl₃):

0,9 - 2,8 multipletti 16 H 4 H³⁺⁴ pyrrolidinoni + 2 H¹ etyyli +
sykloheksyylin CH₂:n 10 H

3,30 - 4,0 multipletti 6 H 2 H⁵ pyrrolidinoni + 2 H² etyyli +
sykloheksyylin CH + OH

4,85 tripletti 1 H H^α

6,98 dubletti 1 H NH

Massaspektri: M⁺. 268 m/e.

4.3 N,N-dietyyli-alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidi-----

Siirappi; saanto: 33 % teoreettisesta.

IR-spektri (kalvo): 3420 (OH)

1660 (CO pyrrolidinoni)

1635 (CO amidi)

1055 (OH)

NMR-spektri (CDCl₃):

1,1 - 1,18 2 triplettiä 6 H 2 CH₃ (dietyyli)

1,7 - 2,6 multipletti 6 H 4 H³⁺⁴ pyrrolidinoni + 2 H¹ etyyli

3,1 - 3,8 multipletti 9 H 2 CH₂ (dietyyli) + 2 H⁵ pyrrolidino-
ni + 2 H² etyyli + OH

5,18 tripletti 1 H H^α

Massaspektri: M⁺. 242 m/e.

4.4 Alfa-(2-hydroksietyyli)-N-isopropyli-2-okso-1-pyrrolidiini-asetamidi

Siirappi; saanto: 83 % teoreettisesta.

Analyysi, $C_{11}H_{20}N_2O_3$ (MP 228), %:

Laskettu: C 57,89 H 8,17 N 12,28

Tulos: 55,08 8,38 12,76

IR-spektri (kalvo): 3420 (OH)

3300 (NH)

1660 - 1690 (CO)

1540 (NH)

1055 (OH)

NMR-spektri ($CDCl_3$):

1,12	dubletti	6 H	2 CH_3 (isopropyli)
1,7 - 2,6	multiplletti	6 H	4 H^{3+4} pyrrolidinoni + 2 H^1 etyyli
3,3 - 4,2	multiplletti	6 H	2 H^5 pyrrolidinoni + 2 H^2 etyyli + CH (isopropyli) + OH
4,80	tripletti	1 H	H^{α}
7,0	dubletti	1 H	NH

Massaspektri: M^+ 228 m/e.

5.1 4-/4-hydroksi-2-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)butyryyli/-morfoliini

Sekoitetaan keskenään 5,07 g (0,03 moolia) 1-(tetrahydro-2-okso-3-furyyli)-2-pyrrolidinonia ja 10,45 g (0,12 moolia) morfoliinia ja reaktioseosta kuumennetaan 5 tuntia $110^{\circ}C$:ssa. Tuote kiteytyy jäädytettäessä. Tuote suodatetaan ja kiteytetään uudelleen dietyyli-eetteristä. 4-/4-hydroksi-2-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)butyryyli/-morfoliinia saadaan 6,3 g (saanto: 82 % teoreettisesta). Sp.: $105 - 106^{\circ}C$.

Analyysi, $C_{12}H_{20}N_2O_4$ (MP 256), %:

Laskettu: C 56,25 H 7,8 N 10,93

Tulos: 56,15 7,82 10,90

IR-spektri (KBr): 3450 (OH)

1680 (CO pyrrolidinoni)

1650 (CO amidi)

1050 (OH)

NMR-spektri (CDCl₃):

1,8 - 2,6	multiplletti	6 H	4 H ³⁺⁴	pyrrolidinoni + 2 H ³ butyryyli
3 - 4	multiplletti	13 H	2 H ⁵	pyrrolidinoni + 8 H morfoliini + 2 H ⁴ butyryyli + OH
5,2	tripletti	1 H	H ²	butyryyli

Massaspektri: M⁺. 256 m/e.

Seuraavat yhdisteet 5.2 - 5.6 valmistetaan samalla tavoin:

5.2 1-(4-hydroksi-2-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-butyryyli)-piperidiini

Sp.: 129°C; saanto: 89 % teoreettisesta.

Analyysi, C₁₃H₂₂N₂O₃ (MP 254), %:

Laskettu: C 61,4 H 8,66 N 11,02

Tulos: 61,21 8,59 11,0

IR-spektri (KBr): 3420 (OH)

1680 (CO pyrrolidinoni)

1625 (CO amidi)

1055 (OH)

NMR-spektri (CDCl₃):

1,3 - 2,7	multiplletti	12 H	4 H ³⁺⁴	pyrrolidinoni + 6 H piperidiini + 2 H ³ butyryyli
3,2 - 4,0	multiplletti	9 H	2 H ⁵	pyrrolidinoni + 4 H piperidiini + 2 H ⁴ butyryyli + OH
5,2	tripletti	1 H	H ²	butyryyli

Massaspektri: M⁺. 254 m/e.

5.3 Alfa-(2-hydroksietyyli)-N-propyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidi

Siirappi; saanto: 98 % teoreettisesta.

Analyysi, C₁₁H₂₀N₂O₃ (MP 228), %:

Laskettu: C 57,89 H 8,77 N 12,28

Tulos: 56,96 8,60 12,46

IR-spektri (kalvo): 3420 (OH)

3300 (NH)

1650 - 1690 (CO)

1535 (NH)

1055 (OH)

NMR-spektri (CDCl₃):

0,92	tripletti	3 H	CH ₃ (propyyli)
1,2 - 2,7	multiplletti	8 H	4 H ³⁺⁴ pyrrolidinoni + CH ₂ (propyyli) + 2 H ¹ etyyli
3,0 - 4,1	multiplletti	7 H	2 H ⁵ pyrrolidinoni + CH ₂ (propyyli) + 2 H ² etyyli + OH
4,9	tripletti	1 H	H ^α
7,20	tripletti	1 H	NH

Massaspektri: M⁺. 228 m/e.

5.4 1-bentsyyli-4-/4-hydroksi-2-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)butyryyli/
piperatsiini-----

Siirappi; saanto: 67 % teoreettisesta.

IR-spektri (kalvo): 3420 (OH)

1640 - 1690 (CO)

1055 (OH)

745, 700 (fenyyli)

NMR-spektri (CDCl₃):

1,6 - 3,8	multiplletti	21 H	
5,18	tripletti	1 H	H ² butyryyli
7,28	singletti	5 H	5 H fenyyli

Massaspektri: M⁺. 345 m/e.

5.5 N-syklopentyyli-alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiini-
asetamidi-----

Siirappi, joka on saatu haihuttamalla reaktioseos alipaineessa, puhdisetaan kromatograafisesti silikapylväessä (eluoaintiaine: 95:5 kloroformin ja metanolin seos).

Sopivat jakeet yhdistetään, haihдутetaan ja jäännössiirappi jauhetaan dietyylieetterin kanssa, joka sisältää muutaman pisaran kloroformia. N-syklopentyyli-alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidi kiteytyy. Sp.: 81 - 83°C; saanto: 72 % teoreettisesta.

Analyysi, C₁₃H₂₂N₂O₃ (MP = 254), %:

Laskettu: C 61,41 H 8,66 N 11,02

Tulos: 61,44 8,66 10,98

IR-psektri (KBr): 3450 (OH)
 3260 (NH)
 1680 (CO pyrrolidinoni)
 1650 (CO amidi)
 1550 (NH amidi)
 1060 (OH)

NMR-spektri (CDCl₃):

1,6 - 2,8	multiplletti	14 H	syklopentyylin CH ₂ :n 8 H + 4 H ³⁺⁴ pyrrolidinoni + 3 H ¹ etyyli
3,3 - 4,4	multiplletti	6 H	2 H ⁵ pyrrolidinoni + 2 H ² etyyli + OH + syklopentyylin CH
4,85	tripletti	1 H	H ^α
7,20	dubletti	1 H	NH

Massaspektri: M⁺. 254 m/e.

5.6. N-bentsyyli-alfa-(2-hydroksietyyli)-2-okso-1-pyrrolidiiniaset-
amidi-----

Siirappi, joka saadaan reaktioseoksen haihduttamisen jälkeen, kitey-
 tyy hyvin hitaasti. Kiteet pestään dietyylieetterillä. Sp. 90 - 92°C;
 saanto. 71 % teoreettisesta.

Analyysi, C₁₅H₂₀N₂O₃ (MP 276), %:

Laskettu: C 65,21 H 7,24 N 10,14

Tulos: 65,02 7,34 10,23

IR-spektri (kalvo): 3400 (OH)
 3300 (NH)
 1640 - 1690 (CO)
 1540 (NH)
 1065 (OH)
 710 (fenyyli)

NMR-spektri (CDCl₃):

1,7 - 2,5	multiplletti	6 H	4 H ³⁺⁴ pyrrolidinoni + 2 H ¹ etyyli
3,2 - 3,9	multiplletti+ tripletti	5 H	2 H ³ pyrrolidinoni + 2 H ² etyyli + OH
4,4	dubletti	2 H	CH ₂ (bentsyyli)
4,9	tripletti	1 H	H ^α
7,23	singletti	5 H	5 H fenyyli
7,6	tripletti	1 H	NH

Massaspektri: M⁺. 276 m/e.

Farmakologiset testit

Kaavan I mukaiset yhdisteet testattiin farmakologisesti. Tulokset on esitetty seuraavassa.

I. Vaikutus muistiprosesseihin

A) Vaikutus muistiprosesseihin osoitetaan ensiksi yhdisteiden kyvyllä parantaa tietyn tyyppistä muistin säilymistä rotalla. Laboratorioisamme kehitetyn ja tähän tarkoitukseen käytetyn aktiivisen välttämistestin (kts. M. Greindl ja S. Preat, Arch Int. Pharmacodyn. Therap. 223, (1976), (1), 168-171) periaate voidaan kuvata seuraavasti: Tarkkaillaan rotan kypälän väistämisreaktiota, kun kypälään kohdistetaan kasvava ja mitattu paine. Reaktiokynnykseksi kutsutaan painetta, jossa välttämisreaktio tapahtuu. Tämä kynnyks ilmoitetaan käytetyn laitteen (Analgesymeter Ugo Basile, Milano) asteikkolukemana ja vastaa siis pienintä painetta, joka eläinten kypäliin kohdistettuna aiheuttaa väistämisen. Se luetaan suoraan käytetyn laitteen asteikolta.

Kun vertailueläimet testataan 24 tunnin kuluttua aikaisemmalla testillä ei ole mitään näkyvää vaikutusta: Välttämisreaktio tapahtuu samanlaisella ärsytysintensiteetillä kuin 24 tuntia aikaisemmin. Sen sijaan eläimet, jotka on käsitelty yhdisteellä, jolla on positiivinen vaikutus muistiprosesseihin (kuten pirasetamilla), omaavat selvän muistikuvan: Ärsyke, johon rotat reagoivat välttämisrefleksillä, on tilastollisesti alhaisempi kuin vertailueläimillä. Koetta kohti käytetään vähintään 20 rottaa (10 käsiteltyä rottaa ja 10 vertailurottaa) ja aktiivinen annos määritellään minimiannokseksi, joka pienentää ärsykkeen alle asteikon arvon 11.

Kun kaavan I mukaisia yhdisteitä annettiin subkutaanisti näissä olosuhteissa, saatiin seuraavan taulukon tulokset:

<u>Yhdiste esimerkistä</u>	<u>Aktiivinen annos mmol/kg</u>
3,1	0,002
4,3	0,0002
5,1	0,0002
5,3	0,0001
5,4	0,001
5,5	0,0002
5,6	0,002
Yhdiste A (vertailu)	0,025
Yhdiste B (vertailu)	0,005

Yhdiste C (vertailu) on epäaktiivinen annoksella 0,1 mmol/kg.

Tämä taulukko osoittaa, että kaikilla näillä yhdisteillä on tässä testissä parempi aktiivisuus kuin yhdisteillä A ja B, joiden vaikutus muistiprosesseihin tunnetaan hyvin.

B) Spinaalisen fiksaatioajan pieneneminen on myös osoitus muistiprosesseihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Tätä koetta on kuvattu kirjallisuudessa (kts. C. Giurgea ja F. Mouravieff-Lesuisse, Arch. Int. Pharmacodyn. 191, (1971, n:o 2), 279) elementaarisenä muistimallina, jossa farmakologinen reaktiivisuus korreloi hyvin kliinisen fysiopatologian kanssa. Pikkuaivojen toispuolisen leikkauksen jälkeen takakäpälien asennossa esiintyy asymmetriaa. Tämä asymmetria voi säilyä, jopa spinaalileikkauksen jälkeen, jos eläin on ollut tässä asennossa riittävän kauan. Tämä aika, jota kutsutaan spinaaliseksi fiksaatioajaksi, on 45 minuuttia tässä yhteydessä sovelletuissa koeolosuhteissa.

Toisaalta, jos spinaalileikkaus suoritetaan ennen tämän ajan kulu-
mista, esimerkiksi 35 minuuttia asymmetrian alusta, asymmetria häviää.

Mikään placebo-lääkkeillä käsitelty eläin ei säilytä asymmetriaa näissä olosuhteissa.

Sen sijaan pidetään aktiivisena jokaista yhdistettä, joka mahdollistaa sen, että rotat säilyttävät asymmetrian (ja saavat siten aikaan spinaalisen fiksaation), kun spinaalileikkaus suoritetaan 35 minuutin kuluttua.

Kun kaavan I mukaisia yhdisteitä annettiin intraperitoneaalisesti näissä olosuhteissa saatiin seuraavassa taulukossa esitetyt tulokset. "Eläinten määrällä" tarkoitetaan niiden eläinten määrää, jotka reagoivat testissä positiivisesti verrattuna ilmoitetulla annoksella testattujen eläinten määrään:

<u>Yhdiste esimerkistä</u>	<u>Aktiivinen annos mmol/kg</u>	<u>Eläinten määrä</u>
2	0,1	4/7
3,1	0,1	3/7
5,6	0,1	3/7
Yhdiste A (vertailu)	0,2	4/9
Yhdiste B (vertailu)	0,2	7/22
Yhdiste C (vertailu)	0,32	2/4

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä voidaan havaita olevan saman aktiivisuuden kuin vertailuyhdisteillä, mutta merkittävästi alhaisemmalla annoksella.

II. Sydänaktiivisuus

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä havaittiin olevan merkittävä sydänaktiivisuus; tämä on osoitettu "papillaarilihastestillä".

Menetelmänä käytetään M.K. Cattell'in ja H. Gold'in menetelmää (J. Pharmacol. Exptl. Therap. 62, (1938), 116-125). Koe suoritetaan kissan sydäimestä eristetyllä papillaarilihaksella, joka upotetaan fysiologiseen suolaliuokseen, johon on lisätty testattavaa yhdistettä.

Esimerkin 3.1 yhdisteellä on tässä testissä inotrooppinen aktiivisuus, joka on parempi kofeiinilla.

Annoksella 10 µg/kg lihaksen supistumisvoima kasvaa esimerkin 4.1 mukaisella yhdisteellä 7 % ja kofeiinilla 4 %.

III. Toksisuus

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on huomattavan alhainen toksisuus. Seuraavassa taulukossa on annettu niiden toksisuus, kun niitä annetaan intraperitoneaalisesti hiirille:

<u>Yhdiste esimerkistä</u>	<u>mg/kg*</u>
2	> 1222
3,1	> 1116
3,2	> 1200
3,3	> 1286
3,4	> 1452
3,5	> 224
4,1	> 1452
4,2	> 1608
4,3	> 1452
4,4	> 1368
5,1	> 1536
5,2	> 1524
5,3	> 1368
5,4	> 345
5,5	> 762
5,6	= 822

* Annos, joka Irwin'in testissä (S. Irwin, Gordon Research Conference on Medicinal Chemistry, Colby Junior College, New London, 1959) tappaa yhden eläimen kolmesta.

Lisäksi, kun yhdisteitä annetaan laskimonsisäisesti (i.v.) tai oraalisesti rotille, yhdisteillä on myös alhainen toksisuus, kuten havaitaan seuraavasta taulukosta:

<u>Yhdiste esimerkistä</u>	<u>Antamistapa</u>	<u>LD 50 mg/kg (rotta)</u>
3,1	i.v.	> 4000
3,1	oraalisesti	> 10000

IV Annostaminen ja antamistapa

Oheisen keksinnön mukaiset farmaseuttiset seokset, jotka voidaan antaa suun kautta, ovat kiinteinä tai nestemäisinä seoksina, esimerkiksi tabletteina, pillereinä, sokeripäällysteisinä pillereinä, gelatiinikapseleina, liuoksina, siirappeina ja vastaavissa muodoissa. Samalla tavoin seokset, jotka voidaan antaa parenteraalisesti, ovat tähän tarkoitukseen tunnettuja farmaseuttisia muotoja, esimerkiksi vesitai öljyliuoksia, suspensioita tai emulsioita.

Rektaalissa antamistavassa seokset ovat yleensä puikkoina.

Farmaseuttiset muodot, kuten injektoitavat liuokset, injektoitavat suspensiot, tabletit, tipat ja puikot valmistetaan tavanomaisilla farmaseuttisilla menetelmillä. Oheisen keksinnön mukaisia yhdisteitä sekoitetaan farmaseuttisesti hyväksyttävän, toksittoman kiinteän tai nestemäisen väliteaineen kanssa ja mahdollisesti dispergointiaineen, hajotusaineen, voiteluaineen, stabilointiaineen tai vastaavan kanssa. Haluttaessa voidaan lisätä säilytysaineita, makeutusaineita, värjääviä aineita ja vastaavia.

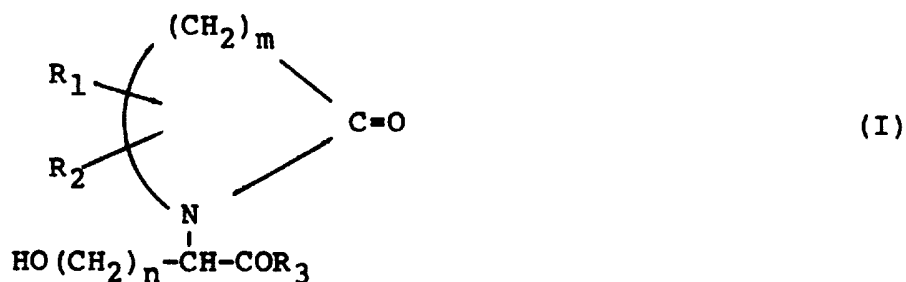
Myös näissä seoksissa käytetyt kiinteät tai nestemäiset farmaseuttiset väliteaineet ovat yleisesti tunnettuja. Tablettien tai kapseleiden valmistuksessa käytettyjä kiinteitä farmaseuttisia apuaineita ovat esimerkiksi tärkkelys, talkki, kalsiumkarbonaatti, laktoosi, sakkaroosi, magnesiumstearaatti ja vastaavat.

Aktiivisen tuotteen prosentuaalinen määrä farmaseuttisissa seoksissa voi vaihdella hyvin laajoissa rajoissa riippuen käyttöolosuhteista ja erityisesti antamistaajuudesta.

Ihmisille annostus on suuruusluokkaa 2 x 250 mg per päivä, mutta se voi haluttaessa olla välillä 10 mg - 4 g per päivä.

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten alfa-hydroksi- tai alfa-(hydroksialkyyli)-laktaami-N-etikkahappojen tai niiden amidien valmistamiseksi, joiden kaava on



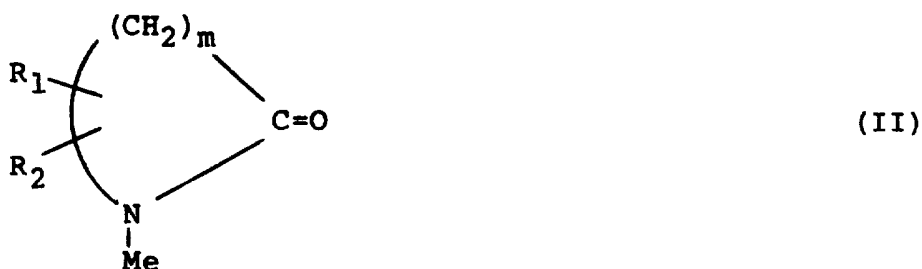
jossa

R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta vety, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, substituimaton aryyli tai halogeenilla substituoitu aryyli,

R_3 on hydroksyyli tai $-NR_4R_5$, jossa R_4 ja R_5 kumpikin erikseen ovat vety, suora tai haarautunut alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, sykloalkyyli tai aralkyyli, tai R_4 ja R_5 yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet muodostavat enintään 7 jäsenen heterosyklisen ryhmän, joka on alkyleeni-imino, oksa-alkyleeni-imino, atsa-alkyleeni-imino tai N-bentsyyli-atsa-alkyleeni-imino,

m on 3, 4 tai 5 ja n on 1 tai 2;

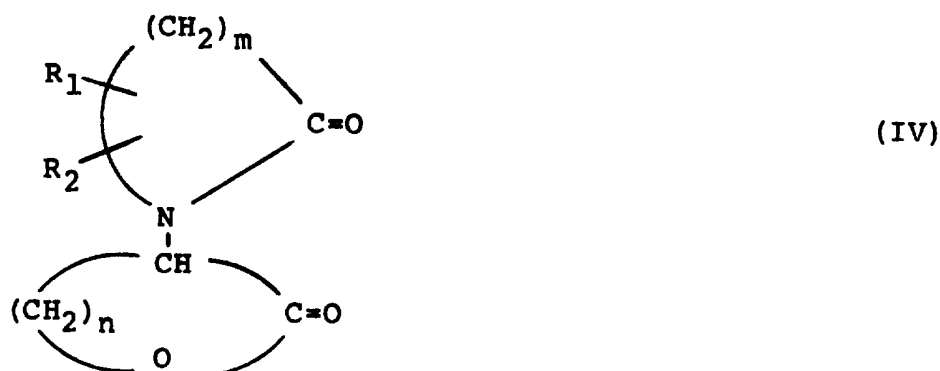
tai näiden alfa-(hydroksialkyyli)-laktaami-N-etikkahappojen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan I mukaisten laktaami-N-etikkahapon valmistamiseksi, jossa kaavassa n on 1 tai 2 ja R_3 on hydroksyyli-ryhmä, kaavan (II) mukainen laktaamin alkaalimetalli-johdos



jossa R_1 , R_2 ja m tarkoittavat samaa kuin edellä ja Me on alkali-
metalli, saatetaan reagoimaan inertissä liuottimessa kaavan (III)
mukaisen alfa-bromilaktonin kanssa



jossa n tarkoittaa samaa kuin edellä, saatu kaavan (IV) mukainen
alfa-(hydroksialkyyli)-laktaami-N-etikkahapon laktoni



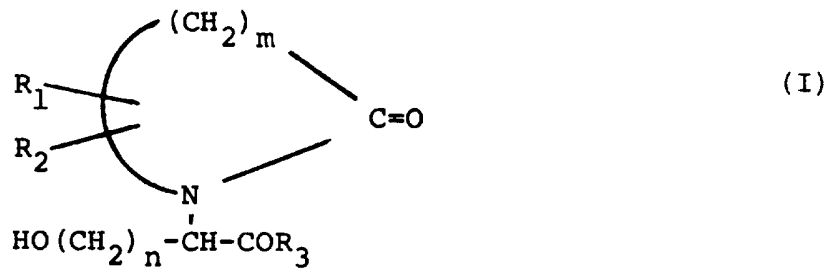
jossa R_1 , R_2 , m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, joko hydroly-
soidaan alkalimetallihydroksidin avulla ja happameksi tekemällä
vapautetaan vapaa happo saadusta kaavan (V) mukaisesta alfa-(hyd-
roksialkyyli)-laktaami-N-etikkahapon alkalimetallisuolasta, tai
saatetaan reagoimaan typpiyhdisteen kanssa, jonka kaava (V) on



jossa kaavassa R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan (I)
mukaisen laktaami-N-etikkahapon amidin valmistamiseksi, jossa
kaavassa R_3 on $-\text{NR}_4\text{R}_5$ -ryhmä, ja mahdollisesti muunnetaan näin
saatu happo farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva alfa-hydroxi- eller alfa-(hydroxialkyl)laktam-N-ättiksyror eller deras amider, med formeln



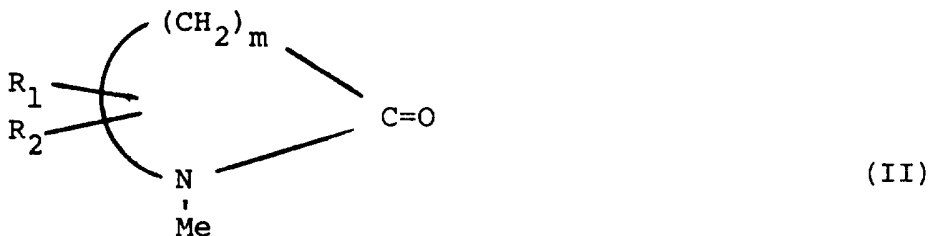
där

R_1 och R_2 oberoende av varandra är väte, en alkyl med rak eller förgrenad kedja med 1 - 4 kolatomer, en osubstituerad aryl eller en med halogen substituerad aryl,

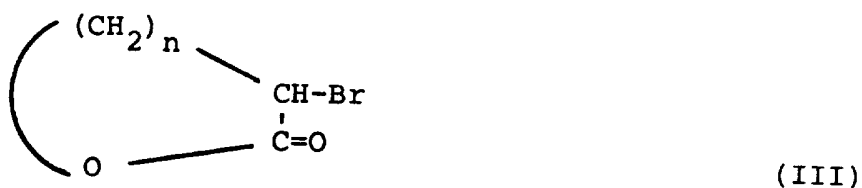
R_3 är hydroxyl eller $-NR_4R_5$, där R_4 och R_5 vardera skilt för sig är väte, en alkyl med rak eller förgrenad kedja med 1 - 4 kolatomer, cykloalkyl eller aralkyl, eller R_4 och R_5 tillsammans med kväveatomen, vartill de är bundna, bildar högst en 7 medlems heterocyklisk grupp, utgörande alkylenimino, oxalkylenimino, azalkylenimino eller N-benzylazalkylenimino,

m är 3, 4 eller 5 och n är 1 eller 2;

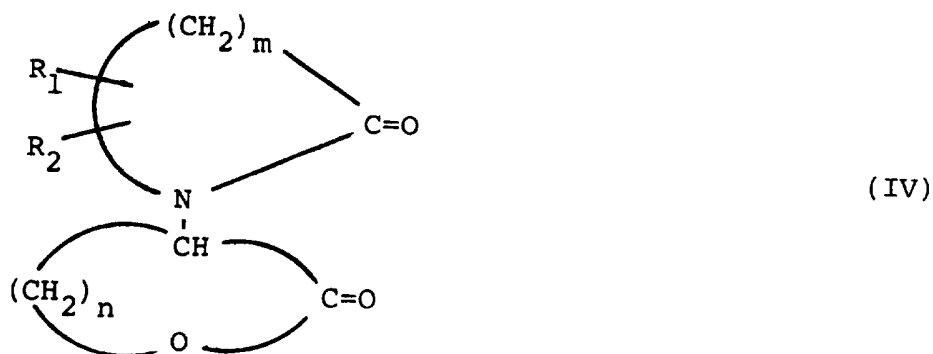
eller deras alfa(hydroksialkyl)laktam-N-ättiksyror farmaceutiskt godtagbara salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att för framställning av laktam-N-ättiksyra med formeln I, där n är 1 eller 2 och R_3 är en hydroxylgrupp, bringas ett alkalimetallerivat av laktam med formeln II



där R_1 , R_2 och m avser samma som ovan och Me är alkalimetall, att i ett inert lösningsmedel reagera med alfa-bromlaktone med formeln (III)



där n avser samma som ovan, den erhållna alfa-(hydroxialkyl)-laktam-N-ättiksyralaktonen med formeln (IV),



där R_1 , R_2 , m och n avser samma som ovan, antingen hydrolyseras med tillhjälp av alkalimetallhydroxid och frigöres genom syrsättning den fria syran från den erhållna alfa-(hydroxialkyl)laktam-N-ättiksyrans alkalimetallsalt, eller bringas att reagera med en kväveförening med formeln (V)



där i formeln R_4 och R_5 avser samma som ovan, för att framställa laktam-N-ättiksyraamid med formeln (I), i vilken formel R_3 är en $-\text{NR}_4\text{R}_5$ -grupp, och eventuellt överföres den sålunda erhållna syran till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer