



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 235 256 A5

4(51) C 07 D 207/27

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 276 752 7	(22)	29.05.85	(44)	30.04.86
(31)	P3420193.9	(32)	30.05.84	(33)	DE

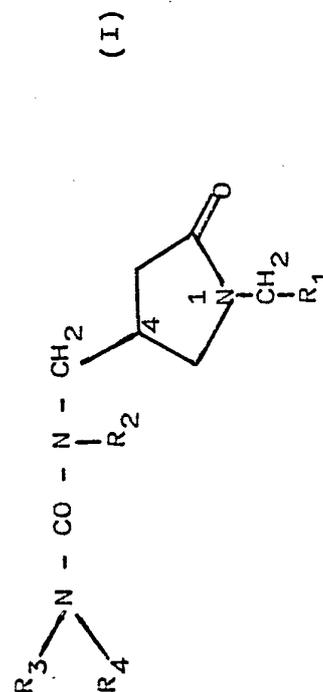
(71) siehe (73)

(72) Weber, Karl-Heinz, Dr.-Chem.; Schneider, Claus, Dr. Dipl.-Chem.; Walther, Gerhard, Dr. Dipl.-Chem.; Hinz, Dieter, Prof. Dr.; Kuhn, Franz J., Dr.; Lehr, Erich, Dr.; Ensinger, Helmut, Dr. Dipl.-Chem.; Tröger, Wolfgang, Dr. Dipl.-Chem., DE

(73) Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim am Rhein, DE

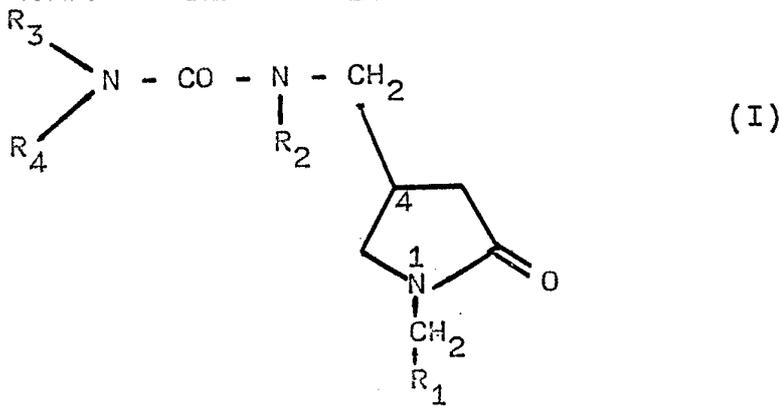
(54) Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Pyrrolidinone

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Pyrrolidinone für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, die geeignet sind zur Behandlung von Zustandsformen eingeschränkter cerebraler Leistungsfähigkeit. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: R_1 einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest oder einen Pyridylrest; R_2 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen; R_3 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–3 Kohlenstoffatomen u. a.; R_4 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–3 Kohlenstoffatomen u. a.



Erfindungsanspruch:

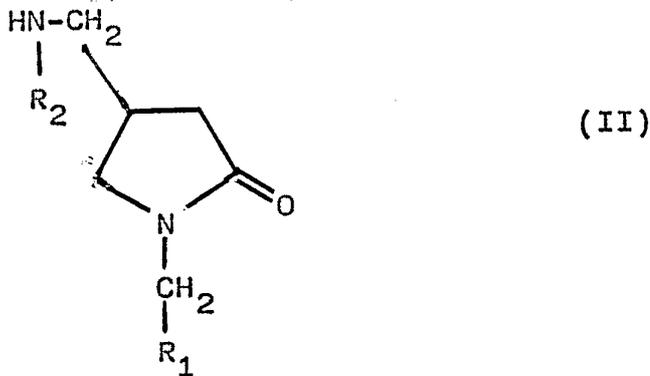
1. Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Pyrrolidinone der allgemeinen Formel



worin

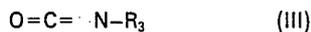
- R₁ einen Phenylrest, der ein- oder zweifach durch Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert sein kann oder einen Pyridylrest;
- R₂ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen;
- R₃ einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–3 Kohlenstoffatomen, einen Hydroxyalkylrest mit 2–3 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest, der ein- oder zweifach durch Chlor, Brom, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann, einen Cyclohexylrest oder einen Dialkylaminoalkylrest, wobei jede Alkylgruppe 1–3 Kohlenstoffatome aufweisen kann;
- R₄ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–3 Kohlenstoffatomen, oder
- R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Piperidin-, Morpholin- oder Piperazinring, wobei die Ringe durch ein bis zwei Methylgruppen substituiert sein können und der Piperazinring am Stickstoffatom in 4-Stellung auch eine Phenyl-, Chlorphenyl- oder Benzylgruppe tragen kann, oder den Nortropanylrest bedeuten, sowie die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze derjenigen Endprodukte, die eine basische Funktion im Molekül besitzen und gegebenenfalls deren pharmazeutischer Zubereitungen, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

a) zur Herstellung solcher Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₄ für Wasserstoff steht, ein Aminomethylpyrrolidin-2-on der allgemeinen Formel



worin

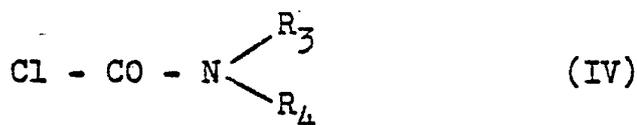
R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel



worin

R₃ die in Anspruch 1 angeführte Bedeutung mit Ausnahme der Bedeutung Hydroxylalkyl besitzt, umsetzt; oder daß man

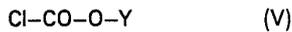
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit einem Chlorcarbonylamid der allgemeinen Formel



worin

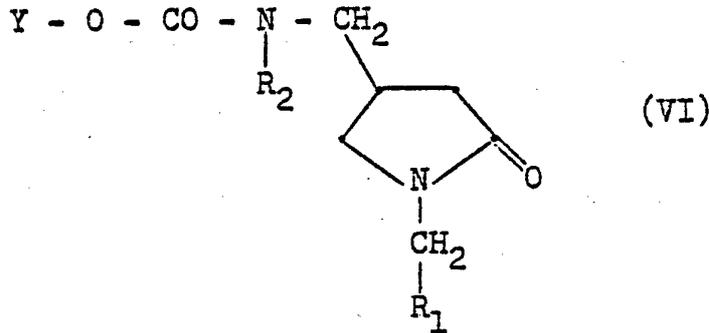
R₃ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Hydroxylalkyl und R₄ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff besitzen, umsetzt; oder daß man

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit einem Chlorkohlensäureester der allgemeinen Formel



worin

Y einen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, den Benzyl-, Phenyl- oder p-Nitrophenylrest bedeutet, zu einem Carbamat der allgemeinen Formel



worin

R₁, R₂ und Y die oben angeführte Bedeutung besitzen, umgesetzt und dieses Carbamat mit einem Amin der allgemeinen Formel



worin

R₃ und R₄ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, reagieren läßt; oder daß man

- d) ein Endprodukt der allgemeinen Formel I, in dem R₂ und/oder R₄ Wasserstoff bedeuten, in üblicher Weise alkyliert, und daß man solche Endprodukte der allgemeinen Formel I, die eine basische Funktion im Molekül besitzen, in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt und gegebenenfalls die nach diesem Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen verarbeitet.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Pyrrolidinone mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit verbessernder Wirkung auf die cerebrale Insuffizienz.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung der Zustandsformen eingeschränkter cerebraler Leistungsfähigkeit.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

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

Ziel der Erfindung

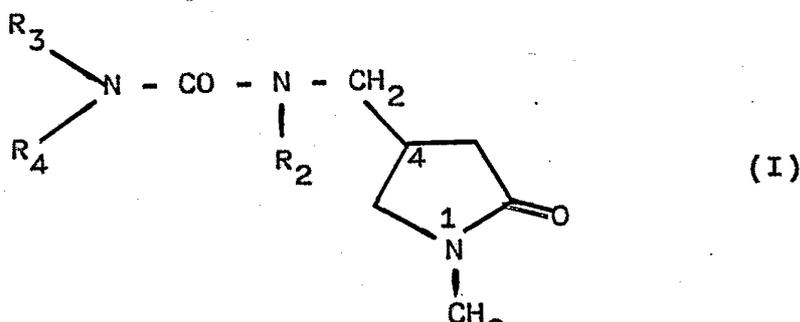
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit gegenüber den bekannten Verbindungen stärkerer Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

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

Es wurde nun gefunden, daß die Einführung einer Seitenkette mit einer Aminocarbonylfunktion in das Pyrrolidinonmolekül eine gegenüber den bekannten Stoffen wesentliche Verbesserung der Wirkung und darüber hinaus ein von den bekannten Verbindungen abgehobenes Wirkungsprofil aufweisen.

Erfindungsgemäß werden neue substituierte Pyrrolidinone der allgemeinen Formel



hergestellt,
worin

- R₁ einen Phenylrest, der ein- oder zweifach durch Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert sein kann oder einen Pyridylrest;
- R₂ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen;
- R₃ einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–3 Kohlenstoffatomen, einen Hydroxyalkylrest mit 2–3 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest, der ein- oder zweifach durch Chlor, Brom, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann, einen Cyclohexylrest oder einen Dialkylaminoalkylrest, wobei jede Alkylgruppe 1–3 Kohlenstoffatome aufweisen kann;
- R₄ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–3 Kohlenstoffatomen, oder
- R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Piperidin-, Morpholin- oder Piperazinring, wobei die Ringe durch ein bis zwei Methylgruppen substituiert sein können und der Piperazinring am Stickstoffatom in 4-Stellung auch eine Phenyl-, Chlorphenyl- oder Benzylgruppe tragen kann, oder den Nortropanylrest bedeuten.

Solche Endprodukte, die eine basische Funktion im Molekül besitzen, können mit Säuren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze bilden.

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

Die Überführung in die Säureadditionssalze erfolgt nach üblichen Methoden.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, bei denen R₁ den Phenylrest, R₂ Wasserstoff, R₃ einen Phenylrest, der gegebenenfalls in o- und/oder p-Stellung durch Chlor substituiert ist oder – gegebenenfalls zusammen mit R₄ und dem Stickstoffatom – einen basischen Rest und R₄ Wasserstoff bedeutet.

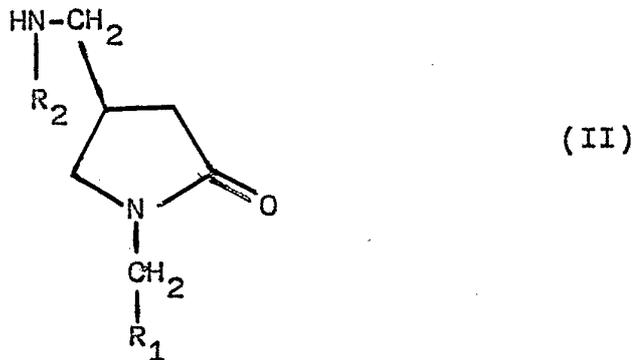
Insbesondere von Interesse sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in den R₁ Phenyl, R₂ Wasserstoff, R₃ Dialkylaminoalkyl oder p-Chlorphenyl und R₄ Wasserstoff oder R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Piperazinring bedeuten, der gegebenenfalls in 4-Stellung durch Methyl substituiert ist.

Insbesondere seien genannt die Verbindungen 4-(N-Methylpiperazinyl-carbonylaminomethyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on und 4-(p-Chlorphenylamino-carbonylaminomethyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on.

Die neuen Verbindungen dienen der Verbesserung der cerebralen Insuffizienz und haben sich in entsprechenden Tierversuchen als hoch wirksam erwiesen.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäß wie folgt hergestellt:

- a) Umsetzung eines Aminomethylpyrrolidin-2-ons der allgemeinen Formel



worin

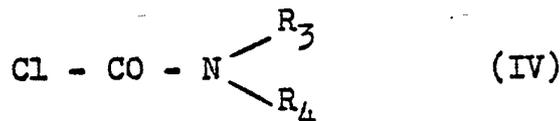
R₁ und R₂ die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel



worin

R₃ die oben angeführte Bedeutung mit Ausnahme der Bedeutung Hydroxyalkyl besitzt; nach diesem Verfahren erhält man solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₄ für Wasserstoff steht.

- b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einem Chlorcarbonylamid der allgemeinen Formel



worin

R₃ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Hydroxyalkyl und R₄ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff besitzen, umsetzt;

- c) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einem Chlorkohlensäureester der allgemeinen Formel



worin

Y einen Alkylrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen, den Benzyl-, Phenyl- oder p-Nitrophenylrest bedeutet, zu einem Carbamat der allgemeinen Formel

4-[N-(p-Chlorphenyl)-piperazino-carbonylamino-methyl]-1-benzylpyrrolidin-2-on,
4-(Piperidino-carbonylamino-methyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on,
4-(β-Hydroxyäthylamino-carbonylamino-methyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on,
4-(p-Chlorphenylamino-carbonylamino-methyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on,
4-(N-Benzylpiperazinyl-carbonylamino-methyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on.

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

Es wurde gefunden, daß sie mit hoher Affinität an muscarin-cholinerge Rezeptorstrukturen des Rattencortex binden.

In Untersuchungen zur zentralen Aktivierung wurde im EEG von Katzen unter Wirkung der neuen Verbindungen eine Desynchronisation (Weck- beziehungsweise Wachreaktion) gefunden. Hieraus könnte sich eine erwünschte zentralstimulierende Wirkung beim Menschen, insbesondere unter dem Aspekt des Krankheitsbildes verminderter cholinergischer Überträgerfunktion (Alzheimersche Erkrankung) ergeben.

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

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

Bei der Prüfung der Überlebensfähigkeit von Tieren in einer geschlossenen Kammer (Hypoxie-Toleranztest), welche mit einem Gasgemisch bestehend aus 96,5% N₂ und 3,5% O₂ durchströmt wurde, wiesen die mit den neuen Substanzen vorbehandelten Tiere eine statistisch hochsignifikant größere Überlebensfähigkeit auf als Kontrolltiere beziehungsweise mit Piracetam vorbehandelte Tiere. Darüber hinaus war die mit dieser Methode geprüfte hirnpotektive Wirkung der Substanzen bereits in einer Dosis von 100 mg/kg p. o. ausgeprägt.

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

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

Die neuen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, z. B. weiteren Cerebroaktivatoren zur Anwendung gelangen.

Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

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

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z. B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspensierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Äthylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Äthylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Ausführungsbeispiel

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

Beispiel 1**4-(N-Methylpiperazinyl-carbonylaminomethyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on (nach Verfahren b)**

36 g (0,18 Mol) 4-Aminomethyl-1-benzylpyrrolidin-2-on (s. DBP ..., deutsche Patentanmeldung P 3 336 024.3) werden in 500 ml trockenem Dioxan gelöst und während 30 Minuten unter Rühren mit 29 g (0,18 Mol) Chlorcarbonylmethylpiperazin versetzt. Man kocht 30 Minuten unter Rückfluß, wobei ein dunkles Öl ausfällt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand unter Eiskühlung mit 2 n Natronlauge alkalisch gestellt. Man schüttelt die Titelverbindung mit Methylenchlorid aus und erhält nach Abdestillieren des Lösungsmittels etwa 50 g Rohprodukt. Nach Chromatographie über SiO_2 (Laufmittel Methylenchlorid/Methanol 98:2) und Umkristallisieren aus wenig Essigester werden 42 g farblose Kristalle vom Fp. 123–124°C erhalten (70% d. Th.).

33 g (0,1 Mol) der Base werden mit 280 ml Äthanol heiß gelöst und mit 11,5 g Fumarsäure versetzt. Das Fumarat kristallisiert aus, wird nach dem Abkühlen abgesaugt und mit kaltem Äthanol gewaschen.

Ausbeute: 41 g (93% d. Th.), Fp. 182–184°C.

Das Salz enthält ein Mol Fumarsäure.

Beispiel 2**(+) 4-(N-Methylpiperazinyl-carbonylaminomethyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on**

Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren erhält man die Titelverbindung als farbloses Öl, $\alpha_D^{20} + 1,8^\circ$ (c = 10,0 Methanol) in einer Ausbeute von 40 g (= 68% d. Th.), ausgehend von 36 g (0,18 Mol) (-) 4-Aminomethyl-1-benzylpyrrolidin-2-on (hergestellt aus dem Racemat durch Antipodenspaltung mit Hilfe von Weinsäure ($\alpha_D^{20} - 2,1^\circ$, c = 10,0, Methanol) und gereinigt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol 9:1).

Durch Umsetzung der optisch aktiven Base mit Fumarsäure erhält man 48 g (= 89% d. Th.) Fumarat vom Fp. 179–180°C. Das Salz enthält 1 Mol Fumarsäure.

Beispiel 3**(-) 4-(N-Methylpiperazinyl-carbonylaminomethyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on**

Ausgehend von (+) 4-Amino-1-benzylpyrrolidin-2-on ($\alpha_D^{20} + 2,07^\circ$; c = 10,0, Methanol) erhält man auf analoge Weise die Titelverbindung, $\alpha_D^{20} - 1,8^\circ$ (c = 10,0, Methanol);

Fumarat: Fp. 178–180°C.

Beispiel 4**4-(N-Methylpiperazinyl-carbonylaminomethyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on (nach Verfahren c)**

76 g (0,37 Mol) 4-Aminomethyl-1-benzylpyrrolidin-2-on werden in 1,2 l trockenem Dioxan gelöst und 52 ml Triäthylamin zugesetzt. Während 15–20 Minuten läßt man unter Eiskühlung 40 ml Chlorameisensäurephenylester zutropfen und dampft nach weiteren 30 Minuten im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und die organische Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen. Die getrocknete organische Phase wird über Kohle abgesaugt und eingedampft. Durch Zusatz von Äther kristallisieren 100 g 4-Phenoxycarbonylaminomethyl-1-benzylpyrrolidin-2-on (= 82% d. Th.) vom Fp. 89–90°C.

100 g dieser Verbindung werden mit 1,2 l Acetonitril und 62 g N-Methylpiperazin 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man dampft das Lösungsmittel ab, nimmt in Methylenchlorid auf, wäscht mit Wasser, trocknet mit Magnesiumsulfat, dampft erneut ein und kristallisiert aus Essigester um.

Ausbeute: 78 g (= 80% d. Th.), Fp. 124–126°C.

Beispiel 5**4-(p-Chlorphenylamino-carbonylaminomethyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on (nach Verfahren a)**

52 g (0,25 Mol) 4-Aminomethyl-1-benzylpyrrolidin-2-on werden in 70 ml Dioxan mit 38 g (0,25 Mol) p-Chlorphenylisocyanat 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Essigester.

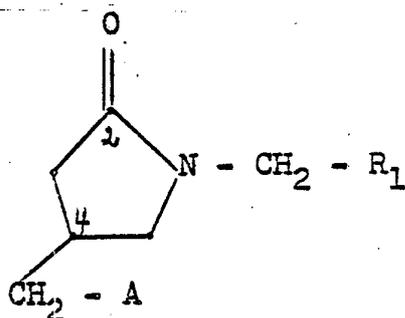
Ausbeute: 67 g (= 74% d. Th.), Fp. 139–140°C.

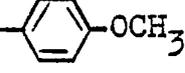
Beispiel 6**4-(N-Methylpiperazinyl-carbonyl-N'-methylaminomethyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on (nach Verfahren d)**

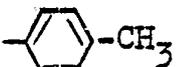
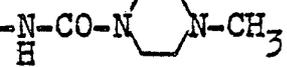
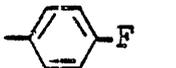
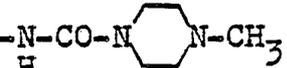
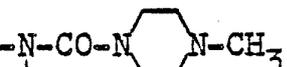
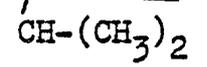
33 g (0,1 Mol) 4-(N-Methylpiperazinyl-carbonylaminomethyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on, 500 ml Tetrahydrofuran und 4,5 g Natriumhydrid (Ölsuspension, 55%ig) werden 50 Minuten bei Raumtemperatur gerührt (Wasserstoffentwicklung). Man fügt 20 g Methyljodid zu (etwa 0,15 Mol) und erhitzt 3 Stunden unter Rückfluß. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft, dem Rückstand Wasser zugefügt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt.

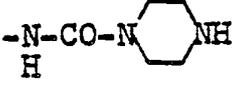
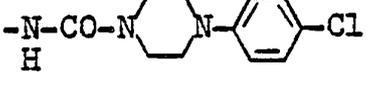
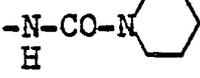
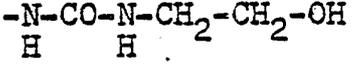
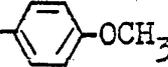
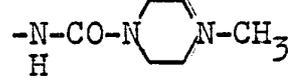
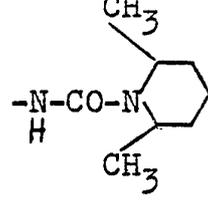
Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von 16 g (= 50% d. Th.) vom Fp. 134–136°C.

Analog den in den Beispielen 1–6 beschriebenen Verfahren wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:



R ₁	A	Fp. Base °C	Fumarat °C
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-N-CH}_3 \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	117 - 118	
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-N-} \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} \text{C}_6\text{H}_{11}$	115 - 117	
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-N-CH} \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	102 - 103	
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-NH-} \\ \text{H} \end{array} \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	114 - 116	
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-N-} \\ \text{H} \end{array} \text{C}_{10}\text{H}_{16}$	115 - 117	
	$\begin{array}{c} \text{-N-CO-N-} \\ \text{H} \end{array} \text{C}_6\text{H}_9\text{O}$	104 - 106	

R_1	A	Fp. Base °C	Fumarat °C
		139 - 140	
		110 - 112	
			178 - 180
			153 - 154
		134 - 136	
		160 - 162	
		88 - 89	
		127 - 128	

R ₁	A	Fp. Base °C	Fumarat °C
		Öl	
		168 - 170	
		106 - 108	
		Öl	
		139 - 141	
		114 - 115	
		131 - 134	

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

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

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

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

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

C) <u>Ampullen</u>		
4-(N-Methylpiperazinyl-carbonylamino-methyl)- 1-benzylpyrrolidin-2-on-Fumarat		50,0 mg
Natriumchlorid		10,0 mg
bidestilliertes Wasser	q. s. ad	1,0 ml

Herstellung:

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

D) <u>Tropfen</u>		
4-(Isopropylamino-carbonylamino-methyl)- 1-benzylpyrrolidin-2-on-Fumarat		5,0 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester		0,1 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester		0,1 g
entmineralisiertes Wasser	q. s. ad	100,0 ml

Herstellung:

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