

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 151010 B



(21) Patentansøgning nr.: 0854/78

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 207/27

C 07 D 401/12

(22) Indleveringsdag: 24 feb 1978

(41) Alm. tilgængelig: 04 sep 1978

(44) Fremlagt: 12 okt 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 03 mar 1977 US 773877

(71) Ansøger: *PARKE DAVIS & COMPANY; Joseph Campau at the River; Detroit; Michigan 48207, US

(72) Opfinder: Yvon Jean L*Italien; US, Ivan Conrad *Nordin; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-(substitueret aminoalkyl)-2-oxo-1-pyrrolidinacetamider eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf**

(56) Fremdragne publikationer

595/71 (dansk pat.nr. 137451)

DK 151010 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte N-(substitueret aminoalkyl)-2-oxo-1-pyrrolidinacetamider med den i krav 1 angivne formel I eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, i hvilken formel R^1 betyder hydrogen eller phenyl, R^2 , R^3 og R^4 betyder hydrogen eller methyl, A er en alkylengruppe med 2, 3 eller 4 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med en eller to methyl- eller ethylgrupper, idet carbonatomet, der er knyttet til NH-gruppen, er usubstitueret, og Z er dialkylamino, hvor hver alkylgruppe kan have 1-4 carbonatomer, 4-morpholinyl, 4-alkyl-1-piperazinyl, hvor hver alkylgruppe kan have 1-4 carbonatomer, eller alkyl_n-1-piperidinyl, hvor hver alkylgruppe kan have 1 til 4 carbonatomer, og hvor n er

helt tal fra 0 til 6, dog således, at når R^1 betyder phenyl, er R^2 og R^3 hydrogen.

De foretrukne forbindelser er sådanne, hvori A er ethylen eller trimethylen, R^1 til R^4 er hydrogen, og Z er 2,6-dimethyl-1-piperidinyll.

Udtrykket "syreadditionssalte" dækker salte dannet ved addition af en syre. Typiske farmaceutisk acceptable salte er følgende: pamoat, acetat, citrat, hydrochlorid, sulfat, fosfat og benzoat.

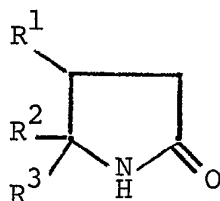
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man ved 50-175°C og eventuelt i nærværelse af et opløsningsmiddel omsætter en forbindelse med den i krav 1 angivne formel II,

hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovennævnte betydninger, og R^5 betyder en lavere alkylgruppe, med en forbindelse med den i krav 1 angivne forbindelsen III, hvori A og Z har de ovennævnte betydninger, hvorefter en opnået forbindelse med formlen I om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

Den nævnte reaktion udføres fortrinsvis uden noget opløsningsmiddel. Hvis der anvendes et opløsningsmiddel, kan dette være en carbonhydrid (benzen, toluen eller xylen) eller et ether (dioxan, tetrahydrofuran eller diethylenglycoldimethylether) eller en blanding af sådanne forbindelser. Skønt der fortrinsvis anvendes et overskud af aminen med formlen III (op til 50%), kan der anvendes tilnærmelsesvis ækvimolære mængder af de to reaktanter. Den i det foregående angivne reaktion udføres ved en temperatur på 50-175°C i et tidsrum på 12-36 timer, fortrinsvis ved 90-150°C i 16-24 timer. Produkterne kan isoleres på konventionel måde, såsom ved destillation og/eller ved krystallisation. Desuden kan produktet isoleres i form af et syreadditionssalt ved omsætning med en passende syre. De her omhandlede forbindelser er baser eller de tilsvarende syreadditionssalte af disse baser. Baserne og deres syreadditionssalte kan hensigtsmæssigt overføres fra den ene type forbindelser til den anden ved anvendelse af en passende syre eller base.

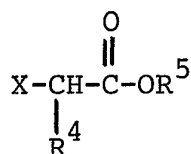
Der kan benyttes forskellige hensigtsmæssige udførelsesformer for fremgangsmåden ifølge opfindelsen som angivet i krav 2-4.

Udgangsmaterialerne med formlen II fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formlen



IV

med en forbindelse med formlen

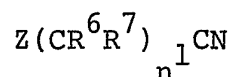


V

i nærværelse af natriumhydrid, hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har den i det foregående angivne betydning, og X er chlor eller brom.

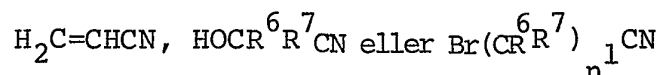
Forbindelser med formlerne IV og V er kendte forbindelser.

Forbindelser med formlen III kan fremstilles ved at reducere cyanogruppen i forbindelser med formlen



under anvendelse af enten LiAlH_4 eller hydrogen (Raney-cobalt), hvor Z har den i det foregående angivne betydning, R^6 og R^7 er hydrogen, methyl eller ethyl, og n^1 er et helt tal fra 1 til 3.

De nævnte cyanoforbindelser fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formlen ZH med en forbindelse med formlen



hvor Z, R^6 , R^7 og n^1 har den tidligere angivne betydning.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser forekommer såvel i vandfri form som i solvatiserede former, herunder hydratiserede former. I almindelighed er de hydratiserede former og de solvatiserede former med farmaceutisk acceptable opløsningsmidler ækvivalente med de vandfri eller usolvatiserede former til de med opfindelsen tilsigtede formål. Desuden kan forbindelserne eksistere i racemiske former såvel som i optisk aktive d- og l-former. Endelig kan visse af forbindelserne som her omhandlet eksistere i cis- eller trans-former. Den foreliggende opfindelse omfatter alle disse isomere former.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er hidtil ukendte kemiske forbindelser af værdi som farmakologiske midler. Det er mere specielt opfattelsesevneaktivatorer, som er yderst nyttige ved behandling af patienter, der lider af senilitet. Desuden gør disse forbindelsers årvågenheds- og opmærksomhedskoncentrerende egenskaber dem nyttige ved behandling af patienter, der har visse mangler eller vanskeligheder i henseende til indlæringssevne.

Fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 595/71 kendes med de omhandlede forbindelser beslægtede forbindelser. Den væsentligste forskel mellem disse kendte forbindelser og de her omhandlede forbindelser er, at de kendte forbindelser til nitrogenatomet i pyrrolidinringen har knyttet gruppen $Y-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{CONR}'\text{R}''$, hvor Y betegner hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl, og R' og R'' hver især betegner hydrogen eller alkyl, alkenyl eller alkynyl med 1-6 carbonatomer eller sammen med amidnitrogenatomet danner en 5- eller 6-leddet, mættet heterocyclisk gruppe, som desuden kan indeholde et oxygen, dog således at mindst en af substituenterne X og Y ikke betegner et hydrogenatom, hvor X er substituent i pyrrolidinringens 3-, 4- eller 5-stilling. Sammenlignet hermed har de her omhandlede forbindelser til nitrogenatomet i pyrrolidinringen knyttet gruppen $\text{R}^4-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{NH}-\text{A}-\text{Z}$, hvor symbolerne har de ovennævnte betydninger, og $-\text{NH}-\text{A}-\text{Z}$ således adskiller sig en del fra den tilsvarende molekyldel $-\text{NR}'\text{R}''$ i de kendte forbindelser. De nævnte kendte forbindelser angives at være nyttige til behandling af bevægelseslidelser, hyperkinesi, hypertoni og epilepsi, og desuden angives de at have mere omfattede virkninger på centralnervesystemet, herunder også virkninger mod hukommelsesfænomener. På denne baggrund er det overraskende, at de her omhandlede forbindelser har den ved nedenstående forsøgsdata dokumenterede evne til at ophæve amnesi frembragt ved elektrokonvulsivt chok, idet en sådan evne ikke fremgår af eller kan udledes af beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 595/71 for de deri omhandlede, beslægtede forbindelser.

De ved fremgangsmåden fremstillede forbindelser kan administreres oralt i form af tabletter, kapsler, sirupper, etc. eller parenteralt efter opløsning i en hensigtsmæssig isotonisk opløsning.

De fremstillede forbindelsers effektivitet bestemmes ved det forsøg, der er angivet i det følgende, som er beregnet til at vise forbindelsernes evne til at ophæve amnesi frembragt ved elektro-

konvulsivt chok.

100 hammus (Carworth, CF-1 stamme, 19-21 g på modtagelsestidspunktet) opdeles i fem grupper med 20 mus i hver. Hver mus anbringes, en ad gangen på en lille hylde fastgjort til prøve-kassens ydervæg. I denne stilling ophænges musen i rummet. Musen motiveres derfor til at træde fra hylden gennem et hensigtsmæssigt placeret lille hul ind i det indre af kassen. Så snart musen har alle fire fødder inde i det halvmørke indre i kassen, elektrificeres trådgulvet i kassen (1,5 mA i 3 s) til frembringelse af en stærk smertefrygtsreaktion fra dyret. Ca. 5 sekunder derefter fjernes musen fra prøve-kassen, og den anbringes i et gruppeopbevaringsbur.

To timer efter ovennævnte forsøg gives musene et enkelt elektrokonvulsivt chok frembragt ved 20 mA i 0,5 s gennem ørerne. Straks derefter anbringes musene igen i opbevaringsburet.

To timer efter den konvulsive behandling injiceres musene intraperitonealt med den kemiske forbindelse, der afprøves. Der afprøves sædvanligvis tre doser af forbindelsen på en gang.

En time efter lægemiddelbehandlingen afprøves musene for hukommelse i henseende til det smertefulde fodchok, de modtog inde i hylde/kasse-apparatet. Denne afprøvning udføres ved endnu engang at placere hver mus på den lille hylde, der er fastgjort til prøve-kassen. Enhver mus, der forbliver på hylden i 60 sekunder uden at gå ind i kassen, regnes for at kunne huske det smertefulde fodchok, den modtog inde i kassen fem timer tidligere. Enhver mus, der går ind i kassen inden forløbet af 60 sekunder, regnes for at have amnesi for den smertefulde begivenhed.

Under anvendelse af dette 60 sekunders kriterium viser hensigtsmæssige kontroleksperimenter (1.), at 100% mus vil gå ind i kassen, hvis der ikke gives noget fodchok under den oprindelige træning (smertefuldt fodchok er nødvendigt, hvis mus skal udvikle en aversion mod at gå ind i prøve-kassen) (2.) at 100% mus vil gå ind i kassen under de i det foregående nævnte betingelser, selv når de er behandlet med elektrokonvulsivt chok på 3 timers tidspunktet før afprøvningen (elektrokonvulsiv chokbehandling i sig selv danner ikke en frygt for at gå ind i prøve-kassen).

De fem grupper mus behandles som følger:

Gruppe	Behandlinger
1) Loftskontrolgruppe:	Placebo
2) Basisliniekontrolgruppe:	Elektrokonvulsivt chok, Placebo
3) Første lægemiddeldosisgruppe:	Elektrokonvulsivt chok, prøveforbindelse
4) Anden lægemiddeldosisgruppe:	Elektrokonvulsivt chok, prøveforbindelse
5) Tredie lægemiddeldosisgruppe:	Elektrokonvulsivt chok, prøveforbindelse

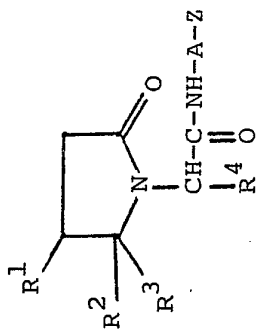
Den procentvise amnesiændring bestemmes som følger for hver lægemiddelgruppe:

$$\text{Procentvis amnesiændring} = \frac{\text{lægemiddelgruppe} - \text{basisliniekontrolgruppe}}{\text{loftskontrolgruppe} - \text{basisliniekontrolgruppe}}$$

Følgende kriterier anvendes ved tolkning af tallene for den procentvise amnesiændring:


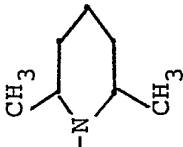
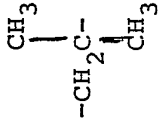
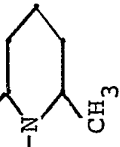
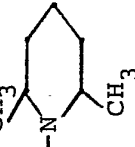
40% eller mere (aktive), 25 til 39% (grænselinie) og 0 til 29% (inaktive). Den efterfølgende tabel giver resultaterne for nogle af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser.

Aktivitetstabel


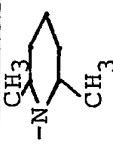
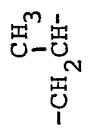

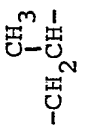


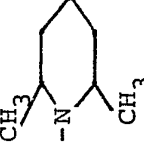

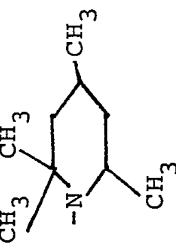


						% Amnesiændring ved angivet dosis									
						1,60	80	40	20	5,0	2,5	1,25	0,63	mg/kg mus	
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Z										
H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -			10	70	70	50	20	10			
H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-N(CH ₃) ₂	46		46	31						
H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-N(C ₂ H ₅) ₂	31		46	15						
H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -		0		0	45	45	64	18			
H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-N[CH(CH ₃) ₂] ₂	18		82	96	60	30	0			
	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-N(C ₂ H ₅) ₂	8		0	42	27	0	0			


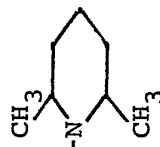
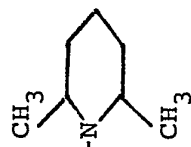
Aktivitetstabel (fortsat)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Z	160	80	40	20	5,0	2,5	1,25	0,63 mg/kg mus
	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-N[CH(CH ₃) ₂] ₂	27	27	55	82	45	0	9	
H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-N[CH ₂ CH(CH ₃) ₂] ₂	1.5	1.5	23	54	33	25		
H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -		60	100	70	55	50	33	25	
H	H	H	H		-N[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]	45	55	73	27	18			
H	CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂		0	0	36	55	67	58	33	
H	CH ₃	CH ₃	H	-(CH ₂) ₃		33	50	58	58	25			

Aktivitetstabel (fortsat)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Z	% Amnesiændring ved angivet dosis					
						160	80	40	20	5,0	2,5
	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -		33	44	67	40	10	0
H	H	H	H			15	46	15			
H	CH ₃	H	H			45	36	18			
H	CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -		56	0	0			
H	CH ₃	CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -		80	44	22			
H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -		54	31	17	0		
H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -		45	18	9			

Aktivitetstabel (fortsat)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Z	% Amnesiændring ved angivet dosis					
						160	80	40	20	5,0	2,5
H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -		38	69	69	27	9	0
H	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		61	42	17			
H	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -		30	23	50	8		

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

En blanding af 17,1 g ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetat (US-patent nr. 3.459.738) og 25,4 g cis-2-(2,6-dimethyl-1-piperidinylo)ethylamin (US-patent nr. 3.446.811) opvarmes ved 95-100°C i 16 timer. Overskuddet af cis-2-(2,6-dimethyl-1-piperidinylo)ethylamin afdampes ved reduceret tryk, og resten fraktioneres. Produktet, cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinylo)ethyl]-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid, opnås som en olie, kp. 178-183°C/0,15 mm, som udkrystalliserer ved henstand; smp. 93-94,5°C efter to omkrystalliseringer af ethylacetat/pentan.

En opløsning af 27,5 g af ovennævnte baseprodukt i 150 ml acetonitril afkøles til 0-5°C, og der ibobles et overskud af tør hydrogenchlorid. Overskuddet af hydrogenchlorid ødelægges ved tilsetning af en tilstrækkelig mængde ethylenoxid. Den resulterende opløsning fortyndes med ether, podes, og får lov at udkrystallisere. Hydrochloridet samles ved filtrering og omkrystalliseres af 2-propanol/ether; smp. 166-167°C.

Eksempel 2

Ud fra 12,8 g ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetat og 15,3 g 3-(dimethylamino)propylamin (US-patent nr. 2.459.808) opnås der på samme måde som i eksempel 1 N-[3-(dimethylamino)propyl]-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid, kp. 157-159°C/0,15 mm.

Eksempel 3

Ud fra 12,8 g ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetat og 17,4 g 2-(diethylamino)ethylamin [J.A.C.S. 68, 2006 (1946)], opnås der på samme måde som i eksempel 1 N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid, kp. 157°C/0,1 mm.

Eksempel 4

Ud fra 12,8 g ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetat og 19,2 g 2-(1-piperidinylo)ethylamin [Compt. rend. 233, 1121 (1951)] opnås der på samme måde som i eksempel 1 2-oxo-N-[2-(1-piperidinylo)ethyl]-1-pyrrolidinacetamid, kp. 185-187°C/0,15 mm.

Eksempel 5

Ud fra 17,1 g ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetat og 21 g 2-(diisopropylamino)ethylamin [J.A.C.S. 78, 486 (1956)] opnås der på samme måde som i eksempel 1 N-[2-[bis-(1-methylethyl)amino]ethyl]-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid, kp. 164°C/0,15 mm.

Eksempel 6

Ud fra 7,0 g methyl-2-oxo-4-phenyl-1-pyrrolidinacetat og 5,0 g 2-(dimethylamino)ethylamin opnås der på samme måde som i eksempel 1 N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-oxo-4-phenyl-1-pyrrolidinacetamid på ren form som en olie, uden behov for destillation.

a) Methyl-2-oxo-4-phenylpyrrolidinacetat.

Ialt 8,4 g af en 57%'s natriumhydriddispersion i mineralolie vaskes successivt med toluen i portioner på 200 ml til fjernelse af mineralolien. Det resterende natriumhydrid suspenderes i 600 ml tetrahydrofuran, og suspensionen behandles portionsvis under omrøring med 32,8 g 4-phenyl-2-pyrrolidinon (C.A. 53:4253 g.). Efter endt tilsætning opvarmes den omrørte blanding i intervallet 35-65°C i 1 til 3 timer (under overvågelse af hydrogenudviklingen), efterfulgt af den dråbevis tilsætning af 21,8 g methylchloracetat. Efter omrøring i ca. 16 timer ved 55 til 65°C for at sikre fuldstændig reaktion afkøles blandingen og inddampes under reduceret tryk. Resten blandes med 200 ml vand og ekstraheres to gange med etherportioner på 200 ml. Den kombinerede etherekstrakt tørres, inddampes og fraktioneres ved reduceret tryk. Methyl-2-oxo-4-phenyl-1-pyrrolidinacetat opnås som en olie, smp. 158-159°C/0,15 mm.

Eksempel 7

Ud fra 6,2 g methyl-2-oxo-4-phenylpyrrolidinacetat og 8,0 g 3-(diisopropylamino)propylamin [J.A.C.S. 65, 2012 (1943)] opnås der på samme måde som i eksempel 1 N-[3-[bis-(1-methylethyl)amino]propyl]-2-oxo-4-phenyl-1-pyrrolidinacetamid på ren form som en olie, uden behov for destillation.

Eksempel 8

Ud fra 8,5 g ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetat og 12,9 g 2-(diisobutylamino)ethylamin (britisk patent nr. 614.164) opnås der på samme måde som i eksempel 1 N-[2-[bis(2-methylpropyl)amino]ethyl]-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid, kp. 155-160°C/0,1 mm.

Eksempel 9

En blanding af 8,5 g ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetat og 9,4 g cis-3-(2,6-dimethyl-1-piperidiny1)-propylamin (US-patent nr. 3.446.811) opvarmes ved 95-100°C under nitrogen og en luftkondensator med vatprop i 20 timer. Overskuddet af cis-3-(2,6-dimethyl-1-piperidiny1)propylamin afdampes ved reduceret tryk, og resten afkøles til udkrystallisation af produktet cis-N-[3-(2,6-dimethyl-1-piperidiny1)-propyl]-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid, smp. 69-70°C efter omkrystallisation fra heptan og hexan. (Produktet kan også renses ved destillation ved reduceret tryk, kp. 185°C/0,1 mm).

En opløsning af 27,5 g af ovennævnte produkt i 150 ml acetonitril afkøles til 0 til 5°C, og der indføres et overskud af tør, gasformig hydrogenchlorid. Overskuddet af hydrogenchlorid ødelægges ved tilsætning af en tilstrækkelig mængde ethylenoxid. Den resulterende opløsning fortyndes med ether, podes, og henstår til krystallisering. Hydrochloridet samles ved filtrering og omkrystalliseres af 2-propanol/ether, smp. 152-153°C.

Eksempel 10

Ud fra 8,56 g ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetat og 12,5 g 2-methyl-2-(1-piperidiny1)propylamin [J.A.C.S. 68, 13 (1946)] opnås der på samme måde som i eksempel 9 N-[2-methyl-2-(1-piperidiny1)propyl]-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid, smp. 69°C efter krystallisation fra heptan.

Eksempel 11

Ud fra 9,26 g ethyl-2-methyl-5-oxo-1-pyrrolidinacetat (Britisk patent nr. 1.309.692) og 8,6 g cis-2-(2,6-dimethyl-1-piperidiny1)ethylamin opnås der på samme måde som i eksempel 9 cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidiny1)ethyl]-2-methyl-5-oxo-1-pyrrolidinacetamid, smp. 115-116°C efter krystallisation fra cyclohexan.

Eksempel 12

Ud fra 10 g ethyl-2,2-dimethyl-5-oxopyrrolidinacetat (britisk patent nr. 1.309.692) og 10,5 g cis-3-(2,6-dimethyl-1-piperidiny1)propylamin opnås der på samme måde som i eksempel 9 cis-N-[3-(2,6-dimethyl-1-piperidiny1)propyl]-2,2-dimethyl-5-oxo-1-pyrrolidinacetamid, smp. 86-87°C efter krystallisation fra isooctan.

Eksempel 13

Ud fra 7,0 g methyl-2-oxo-4-phenyl-1-pyrrolidinacetat og 5,0 g cis-2-(2,6-dimethyl-1-piperidiny1)-ethylamin opnås der på samme måde som i eksempel 9 cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidiny1)ethyl]-2-oxo-4-phenyl-1-pyrrolidinacetamid, smp. 115-116°C efter omkrystallisation fra cyclohexan.

Eksempel 14

Ud fra 7,0 g ethyl -2-oxo-1-pyrrolidinacetat og 6,3 g 2-(4-methyl-1-piperaziny1)propylamin opnås der på samme måde som i eksempel 9 (\pm)-N-[2-(4-methyl-1-piperaziny1)propyl]-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid, smp. 84-85°C efter omkrystallisation af cyclohexan og af heptan.

a) 2-(4-Methyl-1-piperaziny1)propionitril.

Lactonitril (71,08 g) sættes dråbevis til en omrørt opløsning af 100,1 g 1-methyl-piperazin i 500 ml benzen. Den resulterende varme opløsning opvarmes ved reflux med en vandseparator, indtil den teoretiske mængde vand er opsamlet (ca. 4 timer). Opløsningen inddampes ved reduceret tryk, og resten fraktioneres. Produktet, 2-(4-methyl-1-piperaziny1)propionitril, opnås som en olie, kp. 128-130°C/23 mm.

b) 2-(4-Methyl-1-piperaziny1)propylamin.

2-(4-Methyl-1-piperaziny1)propionitril (38,3 g) i 50 ml tør ether sættes dråbevis til en omrørt opløsning af 19 g lithiumaluminiumhydrid i 600 ml tør ether. Den resulterende blanding opvarmes ved reflux i 1 time, afkøles og behandles sekvensvis med 10 ml vand, 7,5 ml 20% 's vandig natriumhydroxid og 35 ml vand. Blandingen filtreres, og filtratet inddampes. Resten fraktioneres ved reduceret tryk, hvilket giver 2-(4-methyl-1-piperaziny1)propylamin som en olie, kp. 92-93°C/9 mm.

Eksempel 15

Ud fra 9,3 g ethyl-2-methyl-5-oxo-1-pyrrolidinacetat og 10,7 g 2-(1-piperidiny1)propylamin (J. Chem. Soc. 1947, 1511) opnås der på samme måde som i eksempel 9 (\pm)-2-methyl-5-oxo-N-[2-(1-piperidiny1)propyl]-1-pyrrolidinacetamid, smp. 111-112°C efter omkrystallisation af heptan.

Eksempel 16

Ud fra 9,2 g ethyl-2-methyl-5-oxo-1-pyrrolidinacetat og 8,7 g 2-(diisopropylamino)ethylamin opnås der på samme måde som i eksempel 9 N-[2-[bis(1-methylethyl)amino]ethyl]-2-methyl-5-oxo-1-pyrrolidinacetamid, smp. 73-74°C efter omkrystallisation af hexan.

Eksempel 17

Ud fra 10 g ethyl-2,2-dimethyl-5-oxo-1-pyrrolidinacetat og 11 g cis-2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyloxy)ethylamin opnås der på samme måde som i eksempel 9 cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyloxy)ethyl]-5,5-dimethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid som hemihydrat, smp. 94-94,5°C efter omkrystallisation af isooctan.

Eksempel 18

Ud fra 8,5 g ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetat og 8,2 g 3-(4-morpholinyl)propylamin [J.A.C.S.: 63, 156 (1941)] opnås der på samme måde som i eksempel 9 N-[3-(4-morpholinyl)propyl]-2-oxo-1-pyrrolidinacetat, smp. 101-102°C efter omkrystallisation af isooctan.

Eksempel 19

Ud fra 8,5 g ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetat og 14 g 3-(2,2,4,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy)propylamin (US-patent nr. 3.446.811) opnås der på samme måde som i eksempel 9 N-[3-(2,2,4,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy)propyl]-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid, smp. 85-87°C efter omkrystallisation af ethylether.

Eksempel 20

Ud fra 8,5 g ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetat og 10,2 g 3-(4-methyl-1-piperazinyl)propylamin [J.A.C.S.: 82, 2386 (1960)] opnås der på samme måde som i eksempel 9 N-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid, smp. 93°C efter omkrystallisation af cyclohexan.

Eksempel 21

En blanding af 9,25 g ethyl- α -methyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetat (britisk patent nr. 1.309.692) og 11,2 g cis-2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyloxy)ethylamin opvarmes under nitrogen og en luftkondensator med vatprop i 20 timer ved 150°C. Overskuddet af cis-2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyloxy)ethylamid afdampes under reduceret tryk, og

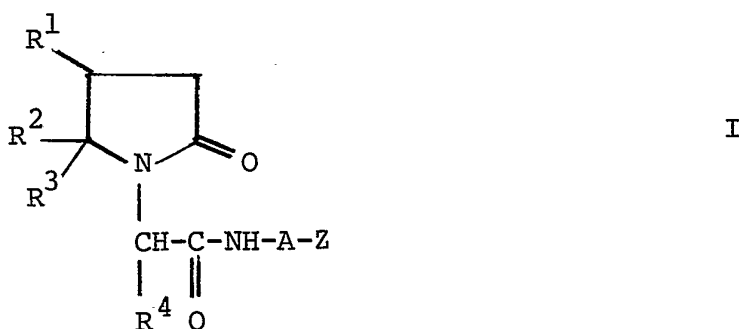
resten fraktioneres. Produktet cis-(\pm)-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidiny)ethyl]- α -methyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid, opnås som en olie, kp. 168-170°C/0,1 mm.

Eksempel 22

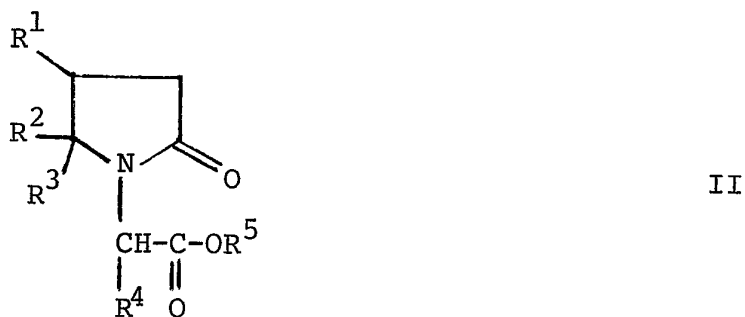
Ud fra 9,25 g ethyl- α -methyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetat og 10,5 g cis-3-(2,6-dimethyl-1-piperidiny)propylamin opnås der på samme måde som i eksempel 21 cis-(\pm)-N-[3-(2,6-dimethyl-1-piperidiny)propyl]- α -methyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid, kp. 165-170°C/0,1 mm.

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-(substitueret aminoalkyl)-2-oxo-1-pyrrolidinacetamider med formlen



eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, i hvilken formel R^1 betyder hydrogen eller phenyl, R^2 , R^3 og R^4 betyder hydrogen eller methyl, A er en alkylengruppe med 2, 3 eller 4 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med en eller to methyl- eller ethylgrupper, idet carbonatomet, der er knyttet til NH-gruppen, er usubstitueret, og Z er dialkylamino, hvor hver alkylgruppe kan have 1-4 carbonatomer, 4-morpholinyl, 4-alkyl-1-piperazinyl, hvor alkylgruppen kan have 1-4 carbonatomer, eller alkyl_n-1-piperidiny, hvor hver alkylgruppe kan have 1-4 carbonatomer, og hvor n er et helt tal fra 0 til 6, dog således, at når R^1 er phenyl, er R^2 og R^3 hydrogen, k e n d e t e g n e t ved, at man ved 50-175°C og eventuelt i nærværelse af et opløsningsmiddel omsætter en forbindelse med formlen



hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovennævnte betydninger, og R^5 betyder en lavere alkylgruppe, med en forbindelse med formlen



hvor A og Z har de ovennævnte betydninger, hvorefter en opnået forbindelse med formlen I om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at man omsætter forbindelser med formlen II, hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 betyder hydrogen, og R^5 betyder en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, med forbindelser med formlen III, hvor A betyder ethylen og Z 2,6-dimethylpiperidinyl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at man omsætter forbindelser med formlen II, hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 betyder hydrogen, og R^5 betyder en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, med forbindelser med formlen III, hvor A betyder trimethylen og Z 2,6-dimethylpiperidinyl.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at man fremstiller forbindelsen N-[2-[bis-(1-methylethyl)amino]-ethyl]-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid eller syreadditionssalte deraf.