



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244144

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 207/26 ✓

(22) Přihlášeno 03 10 84
(21) PV 7495-84
(32) (31)(33) Právo přednosti od 04 10 83
(P 33 36 024.3) Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 31 08 85

(45) Vydáno 15 07 87

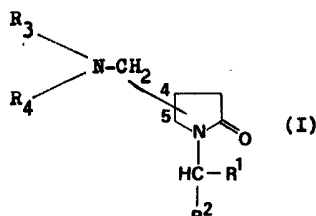
(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

WEBER KARL-HEINZ dr., GAU-ALGESHEIM, WALTHER GERHARD dr., BINGEN/RHEIN,
SCHNEIDER CLAUS dr., INGELHEIM/RHEIN, HINZEN DIETER prof. dr.,
BINGEN/RHEIN, KUHN FRANZ JOSEF dr., GAU-ALGESHEIM, LEHR ERICH dr.,
WALDALGESHEIM (NSR)
BOEHRINGER INGELHEIM KG, INGELHEIM AM RHEIN (NSR)

(54) Způsob výroby aminomethylpyrrolidinů

Způsob výroby aminomethylpyrrolidinů
obecného vzorce I



ve kterém

R_1 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu
 R_2 představuje fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující methoxyskupinu, atomy fluoru a chloru, trifluormethylovou skupinu a methylovou skupinu, nebo představuje pyridylový zbytek a jsou buď stejné nebo rozdílné a představují vždy alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo oba symboly R_3 a R_4 společně s dusíkovým atomem tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, N-methylpiperazinový nebo imidazolový kruh, přičemž aminomethyllová skupina je

navázána v poloze 4 nebo 5,
a jejich adičních solí s kyselinami.
Vyráběné sloučeniny jsou podle testů na zvířatech schopny redukovat, popřípadě zcela inhibovat různé formy omezené cerebrální výkonnosti.

Vynález se týká způsobu výroby nových aminomethylpyrrolidinonů a jejich adičních solí s kyselinami.

Tyto nové sloučeniny působí proti omezení krátkodobé paměti po podání muskarinových cholinergních antagonistů a mimoto vykazují výraznou účinnost proti hypoxii.

Jako strukturně příbuzná nootropika jsou již popsány 1-karbamoylmethylpyrrolidin-2-on (Piracetam), 1-(p-methoxybenzoyl) pyrrolidin-2-on (Aniracetam) a 1-karbamoylmethyl-4-hydroxypyrrolidin-2-on (Oxiracetam) - viz B. J. R. Nicolaus, Drug Development Res. 2, 464 (1982), P. L. Paytasch, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1415 (1950).

Nyní bylo zjištěno, že zavedením aminomethylové skupiny do molekuly pyrrolidinonu se značně zlepší účinnost takovýchto látek oproti látkám známým.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových aminomethylpyrrolidinonů obecného vzorce I



ve kterém

- R_1 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,
 R_2 představuje fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující methoxy skupinu, atomy fluoru a chloru, trifluormethylovou skupinu a methylovou skupinu, nebo představuje pyridylový zbytek a
 R_3 a R_4 jsou buď stejné nebo rozdílné a představují vždy alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo oba symboly R_3 a R_4 společně s dusíkovým atomem tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, N-methylpiperazinový nebo imidazolový kruh, přičemž aminomethylová skupina je navázána v poloze 4 nebo 5,

a jejich adičních solí s kyselinami.

Pyridylový kruh ve významu symbolu R_2 může být na methylenový můstek navázán polohou 2, 3 nebo 4.

Výsledné produkty obecného vzorce I je možno popřípadě obvyklým způsobem převádět na fyziologicky nezávadné adiční soli s kyselinami.

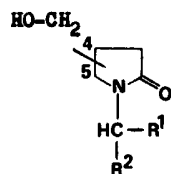
Jako kyseliny se k tomuto účelu hodí jak anorganické kyseliny, jako halogenovodíkové kyseliny, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina aminosulfonová, tak i organické kyseliny, jako kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina mléčná, kyselina glykolová, kyselina glukonová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina citrónová, kyselina askorbová, kyselina p-toluensulfonová nebo kyselina hydroxyethansulfonová.

Výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž

- R_1 znamená atom vodíku,
 R_2 představuje fenylový zbytek, popřípadě substituovaný v o- nebo p-poloze fluorem, chlorem, methylovou nebo methoxylovou skupinou a

R_3 a R_4 znamenají vždy methylovou skupinu.

V souladu s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I připravují tak, že se hydroxymethylpyrrolidinon obecného vzorce II

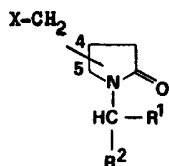


(II)

ve kterém

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam,

reakcí s thionylhalogenidem, halogenidem fosforu nebo tosyl- či mesylhalogenidem převede na sloučeninu obecného vzorce III



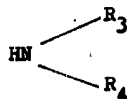
(III)

ve kterém

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam a

X znamená atom halogenu, tosyloxyskupinu nebo mesyloxyskupinu,

a tato sloučenina se pak podrobí reakci s primárním či sekundárním aminem obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

R_3 a R_4 mají shora uvedený význam.

V souladu s tímto postupem se sloučenina obecného vzorce II buď reakcí s thionylhalogenidem nebo halogenidem fosforu převádí na odpovídající 4-halogenmethylderivát, nebo se reakcí s tosyl či mesylhalogenidem převádí na odpovídající 4-tosyl-, resp. 4-mesyloster. Reakce se provádí s výhodou za použití inertního organického rozpouštědla, například chloroformu, methylenchloridu, tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu, při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu použitého rozpouštědla. V případě esterifikace se k reakční směsi účelně přidává terciární organická báze, například triethylamin nebo pyridin. Jako meziprodukty vznikající 4-halogenmethylderiváty, popřípadě 4-tosyl- či 4-mesylostery je možno izolovat, lze je však rovněž dále zpracovávat in situ. Při reakci těchto meziproductů s příslušnými primárními či sekundárními aminy se získají odpovídající výsledné produkty obecného vzorce I. Tuto reakci je možno provádět v tetrahydrofuranu, dioxanu, acetonitrilu nebo výhodně v dimethylformamidu, při teplotě zhruba mezi 50 a 150 °C, přičemž používané reakční podmínky závisí na basicitě a teplotě varu aminu. Reakci je možno provádět i bez rozpouštědla - v nadbytku aminu. V případě použití nízkovroucích aminů je třeba podle okolností provádět reakci v autoklávu.

Nové sloučeniny obecného vzorce I obsahují centrum asymetrie a vyskytují se tedy jako racemáty. Tyto racemáty je možno obvyklým způsobem, například tvorbou solí s opticky aktivními kyselinami, převést na příslušné diastereomery, z nichž je pak možno získat opticky aktivní finální produkty.

Popřípadě je možno alkoholy obecného vzorce II tvorbou esterů s opticky aktivními kyselinami převést na příslušné směsi diastereomerů, které pak lze obvyklým způsobem, například sloupcovou chromatografií nebo frakční krystalizací, rozdělit na odpovídající diastereomery. Po smýdelnění těchto esterů se získají enantiomerní alkoholy, z nichž se výše popsaným postupem připraví odpovídající aminy.

Z čistých enantiomerních nor-sloučenin je možno reduktivní alkylací, například působením acetaldehydu v přítomnosti plynného vodíku a katalyzátoru, připravit odpovídající opticky čisté diethylderiváty nebo působením formaldehydu a kyseliny mravenčí odpovídající opticky čisté dimethylderiváty.

Výchozí látky pro shora popsané postupy jsou buď známé nebo je lze získat známými způsoby.

V případě 5-aminomethylderivátů je možno vyjít z obchodně dostupných 5-pyrrolidino-karboxylových kyselin, které se esterifikují, na dusíku alkylují popřípadě substituovaným benzylhalogenidem a pak podrobí další reakci jak je popsáno výše.

Způsobem podle vynálezu je možno připravit například následující finální produkty, popřípadě ve formě adičních solí s kyselinami a popřípadě ve formě čistých enantiomerů:

1-benzyl-4-piperidinomethylpyrrolidin-2-on

1-(4-fluorbenzyl)-4-morfolinomethylpyrrolidin-2-on

1-benzyl-4-(N-methylpiperazino)methylpyrrolidin-2-on

1-benzyl-4-imidasol-1-ylmethylpyrrolidin-2-on

1-benzyl-4-methylaminomethylpyrrolidin-2-on

1-(p-fluorbenzyl)-4-dimethylaminomethylpyrrolidin-2-on

1-benzyl-4-diethylaminomethylpyrrolidin-2-on

1-(o-chlorbenzyl)-4-diethylaminomethylpyrrolidin-2-on

1-benzyl-4-isopropylaminomethylpyrrolidin-2-on

1-(p-methylbenzyl)-4-diethylaminomethylpyrrolidin-2-on

1-benzyl-5-dimethylaminomethylpyrrolidin-2-on

1-benzyl-5-diethylaminomethylpyrrolidin-2-on

1-benzyl-5-morfolinomethylpyrrolidin-2-on

1-benzyl-5-(4-methylpiperazino)methylpyrrolidin-2-on

1-benzyl-5-pyrrolidinomethylpyrrolidin-2-on

- 1-(4-methylbenzyl)-5-dimethylaminomethylpyrrolidin-2-on
- 1-(4-methylbenzyl)-5-diethylaminomethylpyrrolidin-2-on
- 1-(p-chlorbenzyl)-5-dimethylaminomethylpyrrolidin-2-on
- 1-(p-chlorbenzyl)-5-diethylaminomethylpyrrolidin-2-on
- 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-dimethylaminomethylpyrrolidin-2-on
- 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-diethylaminomethylpyrrolidin-2-on
- 1-(p-methoxybenzyl)-5-dimethylaminomethylpyrrolidin-2-on
- 1-(p-methoxybenzyl)-5-diethylaminomethylpyrrolidin-2-on.

Nové pyrrolidinonové deriváty byly zkoušeny testy na zvířatech co do schopnosti zcela inhibovat, popřípadě redukovat různé formy omezené cerebrální výkonnosti.

Zmíněné sloučeniny při orientačních zkouškách snášitelnosti na myších nevykazují při jednorázové orální aplikaci v dávce až do 2 g/kg žádnou akutní toxicitu (doba pozorování 14 dnů). Při testech na zvířatech vykazují tyto látky vynikající účinky na spontánní kognitivní výkony, jako jsou experimentálně omezené učební a paměťové schopnosti. Při pokusech s omezením krátkodobé paměti, popřípadě s inhibicí přechodu obsahu krátkodobé paměti do dlouhodobé paměti podáním antagonistů muskarinových cholinergních receptorů [skopolamin v intraperitoneálně aplikované dávce 0,6 mg/kg; viz rovněž *Psychopharmacology* **78**, 104 až 111 (1982)] jsou tyto sloučeniny schopné působit proti této farmakologicky vyvolané cerebrální nedostatečnosti, popřípadě jí úplně zamezit.

Rovněž se zlepšila schopnost krys učit se při aktivním nácviku návyků vyhýbat se místům nebo předmětům spojeným s nepříjemnými podněty, jakož i jejich spontánní habituace, popřípadě jejich zkoumavá orientační aktivita v novém prostředí.

Při zkouškách schopnosti zvířat přežít v uzavřené komoře (test tolerance hypoxie), do níž se uvádí směs plynů sestávající z 96,5 % dusíku a 3,5 % kyslíku, vykazují zvířata premedikovaná novými látkami statisticky vysoce významnou vyšší schopnost přežití než kontrolní zvířata, popřípadě než zvířata premedikovaná Piracetamem. Mimoto se výrazně projevuje touto metodou zkoušený protektivní účinek testovaných látek na mozek již při orálně podané dávce 50 mg/kg.

Nové pyrrolidinonové deriváty byly co do účinnosti srovnávány s jinými strukturně příbuznými pyrrolidinony, které se již používají jako léčiva (Piracetam), popřípadě se klinicky zkoušejí (Aniracetam) v oblasti léčby cerebrální nedostatečnosti, popřípadě organického mozkového psychodromu, při porážkových a alkoholických poškozeních mozku apod.

Nové sloučeniny jsou, jak pokud jde o vyšší účinné dávky, tak pokud jde o zlepšení výkonnosti mozku zjištěné při pokusech na zvířatech, výrazně lepší než shora zmíněné známé látky.

V následujícím přehledu jsou uvedeny konkrétní výsledky testů účinnosti pro reprezentativní sloučeniny podle vynálezu, v porovnání se standardní srovnávací látkou (Piracetam). V daném případě se jedná o účinnost inhibující projevy demence vyvolané podáním skopolaminu.

Test se provádí podle údajů publikovaných v *Psychopharmacology*, **78**, 104-111 (1982). Jako pokusná zvířata se používají krysy držené v klecích, jejichž dno je tvořeno drátěnou sítí. Krysy jsou učeny vyhýbat se elektrickým výbojům, které dostávají na drátěném dnu klece, útekem na izolovanou plošinku. Za určitou dobu se 80 % zvířat naučí, že na této plošince jsou

před elektrickými výboji chráněny.

Pokud se těmto zvířatům intravenózně podá skopolamin v dávce 0,6 mg/kg, je možno u 80 % krys pozorovat retrográdní účinek na krátkodobou paměť, tzn., že zvířata zapomnou, že jsou na izolované plošince v bezpečí.

Látka působící proti cerebrální nedostatečnosti může tuto blokádu inhibovat. Po podání skopolaminu se pokusným zvířatům aplikuje testovaná látka a zjišťuje se, kolik zvířat (v %) je schopno přes podání skopolaminu pamatovat si naučené jednání. V následující tabulce jsou uvedeny dávky sloučenin podle vynálezu a srovnávací látky, při jejichž aplikaci je zhruba u 50 % zvířat inhibována demence způsobená skopolaminem.

Účinná látka	Dávka v mg/kg (krysa, per os)
1-(4-fluorbenzyl)-4-N-methylpiperazinyl-methylpyrrolidin-2-on	30
1-benzyl-4-diethylaminomethylpyrrolidin-2-on	30
1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-diethylaminomethylpyrrolidin-2-on	50
Piracetam	100

Nové sloučeniny podle vynálezu je možno používat samotné nebo v kombinaci s jinými účinnými látkami podle vynálezu, popřípadě i v kombinaci s dalšími farmakologicky aktivními sloučeninami, například s dalšími cerebroaktivátory. Vhodnými aplikačními formami jsou například tablety, kapsle, čípky, roztoky, sirupy, emulze nebo dispergovatelné prášky. Příslušné tablety je možno získat například smísením účinné látky nebo účinných látek se známými pomocnými látkami, jako jsou například inertní ředidla, jako uhlíčitán vápenatý, fosforečnan vápenatý nebo mléčný cukr, látky způsobující rozpad tablet, jako kukuřičný škrob nebo alginová kyselina, pojidla, jako škrob nebo želatina, kluzné látky, jako stearát hořečnatý nebo mastek, nebo/a činidla k docílení depotního efektu, jako karboxypolymethylen, karboxymethylcelulosa, acetátftalát celulosy nebo polyvinylacetát. Tablety mohou rovněž sestávat z několika vrstev.

Odpovídajícím způsobem je možno vyrábět dražé, a to povlákáním jader dražé, připravených analogickým postupem jako tablety, běžnými činidly používanými obvykle jako povlaky při výrobě dražé, jako jsou například kolidon nebo šelak, arabská guma, mastek, oxid titaničitý nebo cukr. K docílení depotního účinku nebo k tomu, aby se předešlo inkompatibilitě, mohou rovněž jádra dražé sestávat z několika vrstev, při jejich výrobě je možno používat pomocné látky uvedené výše u výroby tablet.

Sirupy obsahující účinnou látku podle vynálezu, popřípadě kombinací účinných látek, mohou dále obsahovat sladidlo, jako sacharin, cyklamát, glycerin nebo cukr, jakož i prostředky zlepšující organoleptické vlastnosti, například aromatické přísady, jako vanilin nebo pomerančový extrakt. Tyto sirupy mohou dále obsahovat pomocné suspenzační prostředky nebo zahusťovačidla, jako natriumkarboxymethylcelulosu, směčedla, jako například kondenzační produkty mastných alkoholů s ethylenoxidem nebo ochranné látky, jako například p-hydroxybenzoáty.

Injekční roztoky se připravují obvyklým způsobem, například za přídavku konzervačních prostředků, jako p-hydroxybenzoátů, nebo stabilizátorů, jako solí ethylendiamintetraoctové kyseliny s alkalickými kovy, a plní se do injekčních lahviček nebo ampulí.

Kapsle obsahující jednu nebo několik účinných látek, popřípadě kombinací účinných látek, je možno připravovat například tak, že se účinná látka smísí s inertními nosiči, jako s mléčným cukrem nebo sorbitem, a směs se plní želatinové kapsle.

Vhodné čípky je možno připravovat například smísením příslušných nosných látek, jako neutrálních tuků nebo polyethylenglykolu, popřípadě jejich derivátů, s účinnou látkou nebo látkami.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

(-)-1-benzyl-4-dimethylaminomethylpyrrolidin-2-on

K směsi 4,0 g (0,02 mol) (-)-1-benzyl-4-aminomethylpyrrolidin-2-onu a 5,4 g 85% kyseliny mravenčí se přidá 4,8 ml formalinového roztoku a směs se přes noc míchá za záhřevu na olejové lázni o teplotě 100 °C. Nadbytek kyseliny se oddestiluje ve vakuu, zbytek se vyjme vodou, zalkalizuje se koncentrovaným louhem sodným a třikrát se vytřepe methylenchloridem. Spojené methylenchloridové fáze se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se zfiltruje přes sloupec silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu (97:3) jako elučního činidla. Jednotné frakce se odpaří ve vakuu.

Ve výtěžku 3,5 g se získá sloučenina uvedená v názvu, ve formě oleje.

$D = -7,6^{\circ}$ ($c = 1,0$; methanol)

$D = -16,8^{\circ}$ ($c = 1,0$; voda)

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z 5,8 g (0,028 mol) (+)-1-benzyl-4-aminomethylpyrrolidin-2-onu, 7,9 g 85% kyseliny mravenčí a 7 ml formalinového roztoku získá 6,1 g (+)-1-benzyl-4-dimethylaminomethylpyrrolidin-2-onu o optické rotaci $\alpha_D = +7,9^{\circ}$ ($c = 1,0$; methanol).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem:

Štěpení racemického 1-benzyl-4-aminomethylpyrrolidin-2-onu

a) 24,0 g (0,117 mol) 1-benzyl-4-aminomethylpyrrolidin-2-onu se rozpustí ve 200 ml horkého methanolu a v dalších 200 ml horkého methanolu se rozpustí 17,6 g (0,117 mol) L(+)-vinné kyseliny. Oba roztoky se smísí a za míchání se nechají vychladnout, přičemž vykristaluje příslušná sůl. Krystaly se za studena odsají a po promytí studeným methanolem se vysuší.

Získá se 18,0 g 4-aminomethyl-1-benzylpyrrolidin-2-on-tartrátu tajícího po krystalizaci z methanolu při 204 až 206 °C.

$\alpha_D = +6,3^{\circ}$ ($c = 1,0$; voda).

b) K převedení na volnou bázi se tartrát za studena rozpustí ve 20 ml vody a 10 ml koncentrovaného louhu sodného, směs se třikrát extrahuje methylenchloridem, spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu.

Získá se (-)-4-aminomethyl-1-benzylpyrrolidin-2-on o optické rotaci $\alpha_D = -8,4^{\circ}$ ($c = 1,0$; voda).

c) Matečné louhy zbývající po zpracování reakčního produktu v odstavci a) se odpaří ve vakuu. Získá se 38,0 g tartrátu, který se za studena rozpustí ve 140 ml vody a 50 ml koncentrovaného louhu sodného. Směs se třikrát vytřepe methylenchloridem, spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu.

Získá se 19,3 g báze, která se postupem popsaným v odstavci a) převede reakcí s D(-)-vinnou kyselinou na odpovídající tartrát. Výtěžek produktu činí 19,0 g, teplota tání 204 až 205 °C.

d) Převedení tohoto tartrátu na volnou bázi se provede postupem popsaným v odstavci b).

Získá se 5,7 g (+)-4-aminomethyl-1-benzylpyrrolidin-2-onu o optické rotaci $\alpha_D = +8,4^\circ$ ($c = 1,0$; voda).

Příklad 2

1-benzyl-4-diethylaminomethylpyrrolidin-2-on

Směs 14 g (0,06 mol) surového 1-benzyl-4-chlormethylpyrrolidin-2-onu, připraveného podle příkladu 1a), 10 g diethylaminu a 50 ml dimethylformamidu se v autoklávu 2 hodiny míchá nebo třepí při teplotě 150 °C. Reakční směs se ve vakuu odpaří k suchu, zbytek se vyjme methylenchloridem, roztok se nejprve promyje vodou a pak se z něj sloučenina uvedená v názvu extrahuje dvakrát vždy 25 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se oddělí, zalkalizuje se louhem sodným a organická fáze se vytřepe methylenchloridem. Methylenchloridový roztok se odpaří a odparek se podrobí vakuové destilaci.

Získá se 10 g (61 % teorie) žádaného produktu o teplotě varu 155 až 158 °C/6,7 Pa.

Příklad 3

(-)-1-benzyl-4-diethylaminomethylpyrrolidin-2-on

Směs 11,5 g (0,056 mol) (-)-1-benzyl-4-aminomethylpyrrolidin-2-onu, 130 ml vody, 13 g acetaldehydu, 5,8 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 6,5 g 20% paladia na uhlí se 5 1/4 hodiny hydrogenuje při teplotě 25 °C za tlaku 0,5 MPa. Po odpaření se zbytek vyjme 30 ml vody a roztok se vytřepe methylenchloridem. Vodný roztok obsahující kyselinu chlorovodíkovou se zalkalizuje a rovněž se extrahuje methylenchloridem.

Destilací v línkové baňce se získá 11,2 g (76,4 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu, o optické rotaci $\alpha_D = -9,4^\circ$ ($c = 1,0$; methanol).

Analogickým postupem jako v příkladu 3 se hydrogenací směsi 8,4 g (0,041 mol) (+)-1-benzyl-4-aminomethylpyrrolidin-2-onu, 95 ml vody, 9,5 g acetaldehydu, 4,2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 4,7 g 20% paladia na uhlí získá (+)-1-benzyl-4-diethylaminomethylpyrrolidin-2-on o optické rotaci $\alpha_D = +9,4^\circ$ ($c = 1,0$; methanol).

Příklad 4

1-(4-fluorbenzyl)-4-N-methylpiperazinylmethylpyrrolidin-2-on

a) 24 g (0,11 mol) 1-(4-fluorbenzyl)-4-hydroxymethylpyrrolidin-2-onu se ve 200 ml methylenchloridu s 10 ml (0,14 mol) thionylchloridu vaří 10 hodin pod zpětným chladičem a po přidání dalších 10 ml thionylchloridu se ve varu pod zpětným chladičem pokračuje ještě 6 hodin. Reakční směs se za chlazení ledem neutralizuje amoniakem, organická fáze se oddělí a po vysušení se odpaří. Jako zbytek se získá 23 g (92 % teorie) červenohnědého olejovitého produktu, který se používá bez dalšího čištění.

b) 5 g (0,002 mol) shora připraveného oleje se s 4,4 g (0,04 mol) 1-methylpiperazinu ve 30 ml dimethylformamidu 1 až 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Dimethylformamid se oddestiluje ve vakuu, zbytek se vyjme methylenchloridem, roztok se promyje vodou, organická fáze se vysuší a odpaří. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi

methylenchloridu a methanolu (95:5) jako elučního činidla. Hlavní frakce se odpaří, zbytek o hmotnosti 5 g se rozpustí ve 30 ml ethanolu a k roztoku se přidá 2,8 g kyseliny fumarové. Ve formě krystalického produktu se vysráží 5,2 g (48 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě fumarátu o teplotě tání 179 až 180 °C.

Příklad 5

1-(4-fluorbenzyl)-4-morfolinomethylpyrrolidin-2-on

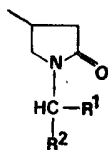
a) K směsi 8,9 g (0,04 mol) 1-(4-fluorbenzyl)-4-hydroxymethylpyrrolidin-2-onu, 100 ml absolutního methylenchloridu a 4,8 g pyridinu se přidá 6,9 g (0,06 mol) chloridu methansulfonové kyseliny. Reakční směs se 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vytřepe se zředěným amoniakem a vodou. Organická fáze se vysuší a odpaří.

Získá se 11 g (93 % teorie) surového esteru o teplotě tání 84 až 86 °C.

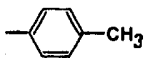
b) 6,7 g (0,023 mol) tohoto esteru a 2,6 g (0,02 mol) morfolinu se ve 20 ml dioxanu 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme methylenchloridem a roztok se extrahuje 50 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Kyselé vodné extrakty se zalkalizují amoniakem a olejovitá báze se vytřepe methylenchloridem. Methylenchloridová fáze se vysuší a odpaří, zbytek o hmotnosti 4,2 g se vyjme 30 ml methanolu a k roztoku se za tepla přidá 1,2 g kyseliny fumarové. Po ochlazení se vysráží krystalický fumarát sloučeniny uvedené v názvu.

Výtěžek bezbarvých krystalů o teplotě tání 175 až 176 °C činí 7 g (57 % teorie).

Analogickým způsobem jako v předcházejících příkladech se získají rovněž následující finální produkty:



Příklad číslo	R	R ₁	R ₂	Teplota tání (°C) Teplota varu (°C/Pa)
6		H		58 až 60 180/6,7 (báze)
7		H		190 až 192 (fumarát)
8		H		230/6,7 (báze)
9	-HN-CH ₃	H		180/6,7 (báze)
10		H		156/6,7 (báze)

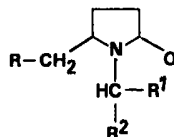
Príklad číslo	R	R ₁	R ₂	Teplota tání (°C) Teplota varu (°C/Pa)
11	$-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H		175/6,7 (báze)
12	$-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H		175/6,7 (báze)

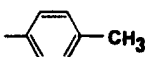
P r í k l a d 13

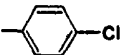
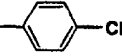
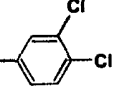
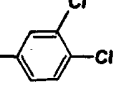
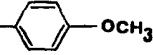
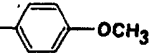
1-benzyl-5-dimethylaminomethylpyrrolidin-2-on

a) K roztoku 10,26 g (0,05 mol) 1-benzyl-5-hydroxymethylpyrrolidin-2-onu (teplota tání 76 až 77 °C) a 5,6 g (0,055 mol) triethylaminu v 80 ml methylenchloridu se přidá 6,3 g (0,055 mol) chloridu methansulfonové kyseliny ve 20 ml methylenchloridu. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vytřepe se vodou. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří se na rotační odparce. Získá se 14,1 g surového esteru 1-benzyl-5-hydroxymethylpyrrolidin-2-onu a methansulfonovou kyselinou (žlutý olejovitý produkt), který bez dalšího čištění používá v následujícím reakčním stupni.

b) 8,5 g (0,03 mol) mesylátu získaného v odstavci a) se spolu s roztokem 10 g dimethylaminu v 60 ml dioxanu 3 hodiny zahřívá v autoklávu na teplotu 150 °C. Ochladená reakční směs se ve vakuu odpaří k suchu, zbytek se rozpustí ve 2N kyselině chlorovodíkové a roztok se extrahuje etherem. Kyselá vodná fáze se zalkalizuje koncentrovaným amoniakem a vytřepe se methylenchloridem. Methylenchloridový roztok se vysuší a odpaří, a zbytek o hmotnosti 6,5 g se za použití ekvivalentního množství kyseliny fumarové převede na hydrogenfumarát sloučeniny uvedené v názvu. Produkt o teplotě tání 137 až 138 °C rezultuje ve výtěžku 6,4 g (61 % teorie). Analogickým postupem jako v příkladu 13 se připraví následující sloučeniny.



Príklad číslo	R	R ₁	R ₂	Teplota tání (°C)
14	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H		163 až 164 (hydrochlorid)
15		H		167 až 169 (oxalát)
16	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	H		258 (dihydrochlorid)
17		H		188 až 190 (hydrochlorid)
18	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H		163 až 164 (furnát)
19	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H		152 až 153 (hydrochlorid)

Příklad číslo	R	R ₁	R ₂	Teplota tání (°C)
20	-N(CH ₃) ₂	H		157 až 158 (fumarát)
21	-N(C ₂ H ₅) ₂	H		149 až 151 (hydrochlorid)
22	-N(CH ₃) ₂	H		167 až 168 (fumarát)
23	-N(C ₂ H ₅) ₂	H		159 až 161 (hydrochlorid)
24	-N(CH ₃) ₂	H		olej (báze)
25	-N(C ₂ H ₅) ₂	H		olej (báze)

V následující části jsou uvedeny příklady složení a přípravy farmaceutických prostředků.

A. Tablety

Složka	na 1 tabletu
účinná látka	100 mg
práškový mléčný cukr	140 mg
kukuřičný škrob	240 mg
polyvinylpyrrolidon	15 mg
steárat hořečnatý	5 mg
	500 mg

Jemně rozemletá účinná látka se smísí s mléčným cukrem a částí kukuřičného škrobu. Směs se prosije, zvlhčí se vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu, prohněte se, vlhká hmota se granuluje a vysuší se. Granulát, zbytek kukuřičného škrobu a steárat hořečnatý se prosijí, smísí se a ze směsi se lisují tablety vhodné formy a velikosti.

B. Tablety

Složka	na 1 tabletu
účinná látka	80 mg
kukuřičný škrob	190 mg
mléčný cukr	55 mg
mikrokryсталická celulóza	35 mg
polyvinylpyrrolidon	15 mg
natrium-karboxymethylškrob	23 mg
steárat hořečnatý	2 mg
	400 mg

Jemně rozemletá účinná látka se smísí s částí kukuřičného škrobu, mléčným cukrem, mikrokryсталickou celulosou a polyvinylpyrrolidonem, směs se prosije, za pomoci zbytku kukuřičného škrobu a vody se zpracuje na granulát, který se vysuší a prosije. K suchému granulátu se

přidá natrium-karboxymethylškrob a stearat hořečnatý, směs se promíchá a vylisují se z ní tablety o vhodné velikosti.

G. Ampule

Složka	množství
účinná látka	57,0 mg
chlorid sodný	10,0 mg
redestilovaná voda do	1,0 ml

Účinná látka a chlorid sodný se rozpustí v redestilované vodě a roztokem se za sterilních podmínek plní ampule.

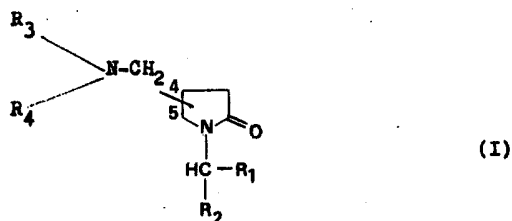
D. Kapky

Složka	množství
účinná látka	5,0 g
methylester p-hydroxybenzoové kyseliny	0,1 g
propylester p-hydroxybenzoové kyseliny	0,1 g
demineralisovaná voda do	100,0 ml

Účinná látka a konzervační činidla se rozpustí v demineralisované vodě, roztok se zfiltruje a plní se jím lahvičky v dávkách po 100 ml.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

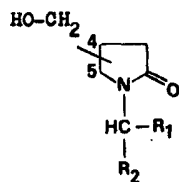
Způsob výroby aminomethylpyrrolidinonů obecného vzorce I



ve kterém

- R_1 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,
 R_2 představuje fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující methoxyskupinu, atomy fluoru a chloru, tri-fluormethylovou skupinu a methylovou skupinu, nebo představuje pyridylový zbytek a jsou buď stejné nebo rozdílné a představují vždy alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo oba symboly R_3 a R_4 společně s dusíkovým atomem tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, N-methylpiperazinový nebo imidazolový kruh, přičemž aminomethylová skupina je navázána v poloze 4 nebo 5,

a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se hydroxymethylpyrrolidinon obecného vzorce II

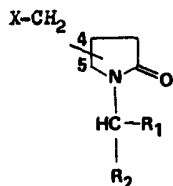


(II)

ve kterém

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam,

reakcí s thionylhalogenidem, halogenidem fosforu nebo tosyl- či mesylhalogenidem převede na sloučeninu obecného vzorce III



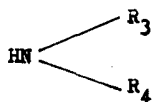
(III)

ve kterém

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam a

X znamená atom halogenu, tosyloxyskupinu nebo mesyloxyskupinu,

a tato sloučenina se pak podrobí reakci s primárním či sekundárním aminem obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

R_3 a R_4 mají shora uvedený význam,

a výsledný produkt obecného vzorce I se popřípadě převede na fyziologicky nezávadnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají význam jako v bodu 1 a aminomethylová skupina je navázána v poloze 4, a jejích adičních solí s kyselinami.