



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214800
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 08 02 78
(21) (PV 816-78)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 02 77
(20227 A/77) Itálie
(40) Zveřejněno 10 09 81
(45) Vydáno 15 09 84

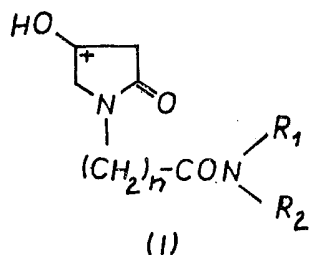
(51) Int. Cl.³
C 07 D 207/277
C 07 D 207/26
//A 61 K 31/40

(72) Autor vynálezu BANFI SILVANO, PADERNO DUGNANO, PELLEGATA RENATO,
PIFFERI GIORGIO, MILÁN, PINZA MARIO, CORSICO (Itálie)
(73) Majitel patentu ISF S.p.A., MILÁN (Itálie)

(54) Způsob přípravy substituovaných 4-hydroxypyrrolidin-2-onů

1

Vynález se týká způsobu přípravy substituovaných 4-hydroxypyrrolidin-2-onů, které mají následující obecný vzorec I



ve kterém

n znamená 1, 2 nebo 3,

R₁ a R₂, které mohou být totožné nebo odlišné, jsou zvoleny ze skupiny, zahrnující vodík a alkylové skupiny s nejvýše 3 uhlíkovými atomy a

křížek označuje asymetrický uhlík.

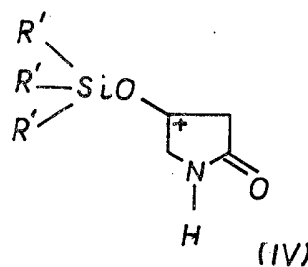
Sloučeniny obecného vzorce I mají jak ve formě racemické směsi, tak i ve formě opticky aktivního isomeru (optickou antipodu) pozoruhodný účinek na centrální nervovou soustavu; tyto sloučeniny patří do širší skupiny látek, které jsou předmětem čs. patentu č. 214 766. Způsob přípravy látek podle uvedeného čs. patentu zahrnuje

2

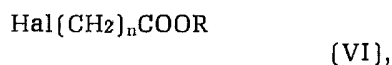
řadu stupňů, přičemž se vychází ze sloučenin, jejichž příprava je poměrně složitá.

Výše uvedené nedostatky nemá způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu, který umožňuje ve srovnání s výše uvedeným známým postupem získání požadovaných sloučenin menším počtem stupňů, přičemž se použije jednoduchých a běžným způsobem dostupných výchozích sloučenin.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy substituovaných 4-hydroxypyrrolidin-2-onů obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se na γ -amino- β -hydroxymáseleovou kyselinu, která je buďto ve formě enantiomeru nebo ve formě směsi enantiomerů, působí za bezvodých podmínek silylačním činidlem, načež se vzniklý produkt cyklizuje zahříváním k získání sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém R znamená methylovou nebo ethylovou skupinu, která se potom uvede v reakci v přítomnosti hydridu alkalického kovu s halogenovaným esterem alifatické kyseliny obecného vzorce VI

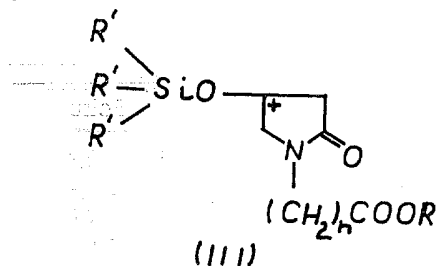


ve kterém

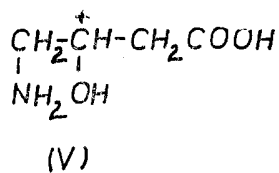
Hal znamená atom bromu, atom chloru nebo atom jodu,

R znamená alkylovou skupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku nebo trichlorfenylovou skupinu, nitrofenylovou skupinu nebo trichlor-ethylovou skupinu a

n má výše uvedený význam, za vzniku silylového derivátu obecného vzorce III

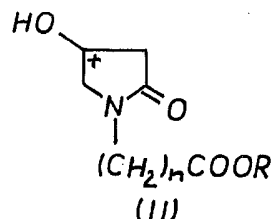


ve kterém

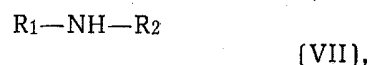


R' znamená methylovou nebo ethylovou skupinu a

n, R a křížek mají výše uvedený význam, který se potom hydrolyzuje za vzniku odpovídajícího 4-hydroxyderivátu obecného vzorce II



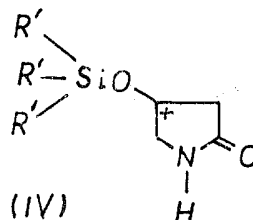
ve kterém R má výše uvedený význam, který se potom uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce VII



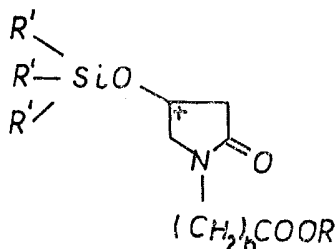
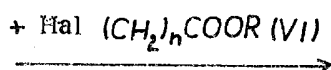
ve kterém R1 a R2 mají výše uvedený význam, za vzniku substituovaného 4-hydroxypyrrolidin-2-onu obecného vzorce I.

Způsob podle vynálezu je možno schematicky znázornit následujícím reakčním schématem:

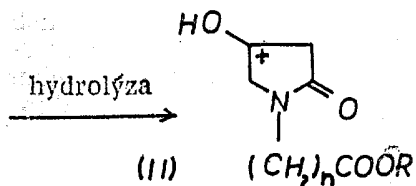
stupeň a)



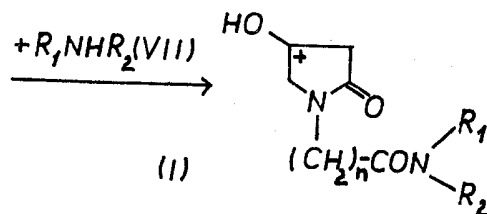
stupeň b)



stupeň c)



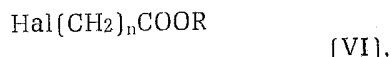
stupeň d)



ve kterém jednotlivé obecné substituenty mají výše uvedený význam.

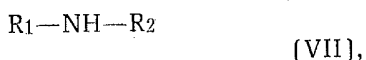
Při praktickém provádění způsobu podle vynálezu mohou být stupně a), b) a c) provedeny bez separace meziproduktů, což představuje další zjednodušení ve srovnání s dosud známým stavem techniky.

Podle uvedeného vynálezu se γ -amino- β -hydroxymáselná kyselina obecného vzorce V zpracuje za bezvodých podmínek v inertním aprotickém rozpouštědle, jako je například toluen, acetonitril, dioxan a xylen, silylačním činidlem při teplotě varu použitého rozpouštědla a výsledný cyklizovaný silylový derivát obecného vzorce IV se uvede v reakci s halogenovým derivátem esteru alifatické kyseliny obecného vzorce VI



ve kterém Hal, n a R mají výše uvedený význam, v aprotickém rozpouštědle a ve výhodném provedení způsobu podle vynálezu v polárním rozpouštědle, jakým je například acetonitril, dimethylformamid, dioxan, dimethylsulfoxid nebo hexamethylfosforamid, a potom s hydridem alkalického kovu, jakým je například hydrid sodný, hydrid draselný nebo hydrid lithný.

Teplota není v případě shora uvedené reakce rozhodujícím činitelem, přičemž se výhodně pracuje při teplotách, pohybujících se v rozmezí od 35 do 80 °C, případně za použití zpětného chladiče v krátkém časovém intervalu za účelem dokončení reakce k získání sloučeniny obecného vzorce III, ze které se potom odstraní ochranná silylová skupina hydrolýzou, přičemž vznikne odpovídající 4-hydroxyderivát obecného vzorce II, ze kterého se reakcí s aminem obecného vzorce VII



ve kterém R₁ a R₂ nejsou oba zároveň vodík, získá požadovaná sloučenina obecného vzorce I.

Výše uvedeným silylačním činidlem může být například hexamethyldisilazan, bistrimethylsilylmočovina nebo bis-trimethylsilylacetamid, přičemž při praktickém provádění způsobu podle vynálezu se současně s vybraným silylačním činidlem výhodně používá malého množství trimethylchlorsilanu.

Výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I a II mohou být rovněž acylovány o sobě známým způsobem, přičemž se získají odpovídající 4-acyloxyderiváty; při výhodné formě provádění způsobu podle vynálezu to jsou deriváty s kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou máselnou, kyselinou n-valerovou, kyselinou kapronovou, kyselinou malonovou, kyselinou jantarovou a kyselinou benzoovou.

V následující části popisu bude způsob podle vynálezu ilustrován na příkladech provedení.

Příklad 1

2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamid

Podle tohoto příkladu se k suspenzi 10 gramů γ -amino- β -hydroxymáselné kyseliny ve 200 mililitrech bezvodého xylenu přidá 26,3 mililitry hexamethyldisilazanu a 3 kapky trimethylchlorsilanu. Tato reakční směs se zahřívá za použití zpětného chladiče, dokud se roztok vyčistí a potom po dobu dalších 30 minut. Tímto způsobem získaný roztok se odpaří do sucha a získaný zbytek se rekrystaluje z diizopropyletheru, čímž se získá 13,5 gramu 4-trimethylsilyloxypyrrolidin-2-onu. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 97 do 98 °C, hodnota R_f je 0,20 (silikagel, eluční činidlo ethylester kyseliny octové).

V dalším postupu se k roztoku 51,5 gramu 4-trimethylsilyloxypyrrolidin-2-onu v 500 mililitrech bezvodého acetonitrilu přidá 133 mililitrů ethylesteru kyseliny bromoctové. Tento roztok se zahřeje na teplotu 50 °C a potom se pomalu přidává v malých množstvích 26,7 gramů 80% hydridu sodného (disperze v minerálním oleji). Po skončení přidávání se tato reakční směs zahřívá za použití zpětného chladiče po dobu 30 minut a potom se ochladí na teplotu okolí. K takto získané reakční směsi, která obsahuje 2-(4-trimethylsilyloxypyrrolidin-2-on-1-yl)-acetát ethylnatý (o teplotě varu 160 °C při tlaku 399 Pa, se přidá 50 mililitrů 1 N kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá reakční směs se míchá po dobu 30 minut a potom se odpaří do sucha. Takto získaný zbytek se podrobí zpracování v chromatografické koloně, naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla se použije ethylesteru kyseliny octové. Tímto způsobem se získá 45 gramů 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetát ethylnatý, přičemž teplota varu této látky je 180 °C při 106 Pa a hodnotě R_f 0,17 (silikagel, eluční činidlo ethylester kyseliny octové).

V dalším se roztok 7,1 gramu 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetátu ethylnatého a 7,1 mililitru hydroxidu amonného (d₂₅ = 0,90) míchá při teplotě okolí po dobu 15 hodin. Tento roztok se potom zředí 140 mililitry acetonu a míchá se při teplotě okolí dokud se gumovitá sraženina nepřemění na pevnou hmotu, která potom vykřystaluje ve formě bílých krystalků. Filtrací za použití vakua a sušením se získá 5,1 gramu 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamidu, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 160 do 162 °C, a hodnota R_f činí 0,32 (silikagel, eluční činidlo směs acetonitrilu a vody v objemovém poměru 4:1).

Příklad 2

R(+)-2-[4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl]-acetamid

V tomto příkladu se postupuje stejným způsobem jako je to uvedeno v příkladu 1, přičemž se jako výchozího materiálu použije R(-)- γ -amino- β -hydroxymásečné kyseliny, přičemž se postupně získá prostřednictvím R(+)-2-[4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl]-acetátu ethylnatého (o teplotě varu 179 °C při 106 Pa), konečný R(+)-2-[4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl]acetamid, jehož teplota tání se pohybuje v rozmezí od 135 do 136 °C, a $[\alpha]_D = +36,2$ (voda, c = 1).

Příklad 3

3-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)propionamid

V tomto příkladu se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 1, přičemž se zde použije jako výchozího materiálu 3-brompropionátu ethylnatého místo bromacetátu ethylnatého, a získá se postupně přes 3-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)propionát ethylnatý o teplotě varu 190 °C při 106 Pa (za rozkladu), konečný 3-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)propionamid, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 99 do 100 °C.

Příklad 4

Ethylester kyseliny 2-(4-acetoxypyrrolidin-2-on-1-yl)octové

Podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se k roztoku 2 gramů 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetátu ethylnatého ve 20 mililitrech bezvodého pyridinu přidá 0,9 mililitru acetylchloridu. Takto získaná reakční směs se míchá přes noc při teplotě okolí a potom se nalije do 50 mililitrů vody, která obsahuje 14 mililitrů koncentrované kyseliny sírové, a dále se provede extrakce za pomoci ethylesteru kyseliny octové, a takto získaná organická fáze se oddělí a promyje nasyceným vodným roztokem síranu amonného, a potom se usuší a odpaří do sucha. Takto vzniklý zbytek se rozdělí chromatografickým způsobem v koloně naplněné silikagelem s elučním činidlem diethyletherem, přičemž se získají 2 gramy 2-(4-acetoxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetátu ethylnatého. Teplota varu tohoto produktu činí 158 °C při 13 Pa a hodnota $R_f = 0,36$ (eluční činidlo ethylester kyseliny octové).

Příklad 5

N-ethyl-2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)-acetamid

V tomto příkladu se postupuje stejným

způsobem jako v příkladu 1, ovšem s tím rozdílem, že v tomto případě se použije trichlorfenylester kyseliny bromoctové místo ethylesteru kyseliny bromoctové, přičemž se nejprve získá trichlorfenylester kyseliny 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)octové. Potom se 5 gramů tohoto trichlorfenylesteru kyseliny 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)octové rozpustí ve 100 mililitrech methanolu a získaný roztok se ochladí na teplotu 0 °C a potom se přidá 10 mililitrů ethylaminu. Získaná reakční směs se ponechá stát po dobu 48 hodin při teplotě okolí a potom se odpaří do sucha a podrobí rozdělování v chromatografické koloně, přičemž se získá 0,4 gramu N-ethyl-2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamidu. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 84 do 86 °C, a hodnota $R_f = 0,23$ (silikagel, eluční činidlo ethylester kyseliny octové).

Sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu jsou známé tím, že projevují zajímavý paměťový účinek, který byl sledován hlavně ve srovnání se sloučeninou s označením Piracetam, což je sloučenina, která je nejbližší sloučeninám podle uvedeného vynálezu pokud se týče chemické struktury a farmakologického chování.

Vlastnosti sloučenin podle uvedeného vynálezu byly studovány za použití metody popsané v: J. Pharmacol. (Paříž) 1972, 3, str. 17 až 30, při které byla ošetřovaná zvířata ponořena na vstupu do bludiště, které bylo naplněno studenou vodou o teplotě 15 °C do výšky 24 cm, a měla najít východ. Na vstupu do bludiště byla umístěna lampa, která měla pomoci zvířatům najít správný směr. Uvnitř bludiště byly provedeny četné chodby, kterým se zvířata musela vyhnout, přičemž výstup byl vytvořen jako kovová obdélníková mříž, skloněná v úhlu 45°, která spočívala na dně.

Pro uvedený test bylo použito krys o hmotnosti pohybující se v rozmezí od 160 do 170 gramů, druhu Wistar. Uvedená zvířata byla ponořována na vstupu, přičemž v případě, kdy se objevila na výstupu, zvedla skloněnou mříž a dostala se tak z vody. Potom co se zvířata dostala z bludiště byla osušena v teplém prostředí účinkem IR osvětlení, přičemž v tomto teplém prostředí setrvala po dobu 1 hodiny, a potom byla umístěna ve svých klecích a potom s nimi byl uvedený test opakován, přičemž byla zvířata nucena projít bludištěm. Sloučeniny podle uvedeného vynálezu, které byly testovány výše uvedeným způsobem, stejně jako solný roztok a standardní sloučenina, byly podány půl hodiny před provedením každého pokusu a jednu hodinu po provedení pokusu, přičemž test byl prováděn dvakrát denně, tzn. v 10 h dopoledne a ve 4 h odpoledne. Při uvedeném testu byl zjišťován počet chyb a čas spotřebovaný na dosažení výstupu, přičemž bylo dokázáno, že krysy ošetřené sloučeninami podle uvedeného vynálezu, byly schopné naučit se cestu k výstupu pod-

statně rychleji než zvířata, kterým byl podán solný roztok a standardní sloučenina.

V následující tabulce jsou uvedeny výsledky, pokud se týče výsledné průměrné hodnoty + S.E. (což je doba potřebná k nalezení výstupu), získané při každém tréninkovém pokusu pro nejrepresentativnější sloučeniny ze skupiny sloučenin podle uvedeného vynálezu.

Z výše uvedených výsledků je patrné, že 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamid v dávce 10 mg/kg, podávaný per os, je stejně účinný jako sloučenina Piracetam v dávce 30 mg/kg, podávaná endoperitoneálně, přičemž stejná dávka podávaná endoperitoneálně projevuje větší účinek než Piracetam v dávce 30 mg/kg, podávaný endoperitoneálně.

Kromě toho je nutno uvést, že sloučeniny

podle uvedeného vynálezu nijak nesnižují tlak, nepůsobí zklidňujícím účinkem, nezpůsobují oslabení svalstva ani antikonvulační účinek. Při dávce 200 mg/kg (v případě anestetizovaných koček) nemá 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamid žádný vliv na arteriální tlak krve, a při stejné dávce nemá žádný vliv na mono- a polysynaptické reflexy, přičemž ani v dávce 500 mg/kg, podávané endoperitoneálně (v případě myši), nemá uvedená sloučenina žádný vliv na tělesný stav a spontánní pohybovost zvířat.

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu mají zlepšený účinek pokud se týče paměťové účinnosti, přičemž projevují ochranný účinek vzhledem k E.E.G. následkům z předávkování barbituráty a vzhledem ke sníženému výkonu jako následek poškození mozku (tzn. cerebrální oedema).

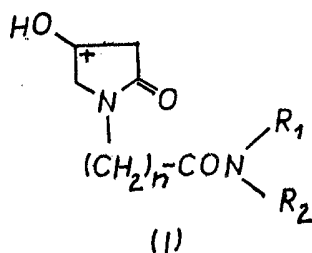
TABULKA

Počet zvířat	Podávaná sloučenina	Dávka (mg/kg) a způsob podání	Počet chyb + S.E. (doba potřebná k nalezení východu)				
			Pokus 1	Pokus 2	Pokus 3	Pokus 4	Pokus 5
40	solný roztok		18,8 ±1,2	11,6 ±1,1	7,4 ±0,9	5,6 ±0,9	3,4 ±0,4
15	2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamid	10 ip	16,5 ±3,0	8,7 ±1,5	*3,3 ±1,0	*2,7 ±1,1	*1,8 ±0,3
15	2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamid	10 os	17,0 ±2,0	8,7 ±1,6	*4,6 ±1,0	*2,2 ±0,5	2,0 ±0,4
15	piracetam	30 ip	18,2 ±1,7	9,2 ±2,0	6,8 ±1,1	2,1 ±0,4	2,9 ±0,9

* podstatný rozdíl $p < 0,05$

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy substituovaných 4-hydroxypyrrolidin-2-onů obecného vzorce I



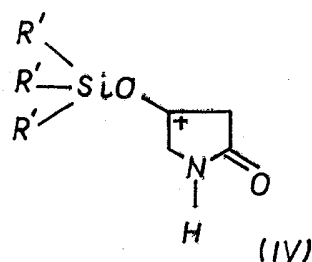
ve kterém

n znamená 1, 2 nebo 3,

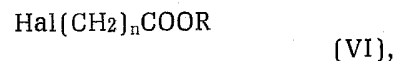
R₁ a R₂, které mohou být totožné nebo odlišné, jsou zvoleny ze skupiny zahrnující vodík a alkylové skupiny s nejvýše 3 atomy uhlíku a

křížek znamená místo, ve kterém se nachází asymetrický uhlík, ve formě separovaných enantiomerů nebo ve formě směsi enantiomerů, vyznačený tím, že se na γ -amino- β -hydroxymáselnou kyselinu, která je buď ve formě enantiomeru, nebo ve formě směsi enantiomerů, působí za bezvodých

podmínek silylačním činidlem, načež se vzniklý produkt cyklizuje zahříváním za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém R' znamená methylovou nebo ethylovou skupinu, která se potom uvede v reakci v přítomnosti hydridu alkalického kovu s halogenovaným esterem alifatické kyseliny obecného vzorce VI



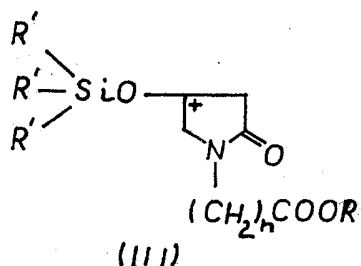
ve kterém

11

Hal znamená atom bromu, atom chloru nebo atom jodu,

R znamená alkylovou skupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku nebo trichlorfenylovou skupinu, nitrofenylovou skupinu nebo trichlor-ethylovou skupinu a

n má výše uvedený význam za vzniku silylového derivátu obecného vzorce III

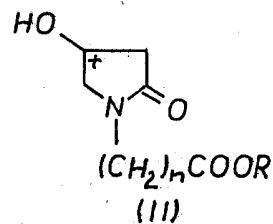


ve kterém

R' znamená methylovou nebo ethylovou skupinu a

12

n, R a křížek mají výše uvedený význam, který se potom hydrolyzuje za vzniku odpovídajícího 4-hydroxyderivátu obecného vzorce II



ve kterém R a křížek má výše uvedený význam, který se potom uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce VII



(VII),

ve kterém R₁ a R₂ mají výše uvedený význam za vzniku substituovaného 4-hydroxy-pyrrolidin-2-onu obecného vzorce I.