



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

225847

(11) (B2)

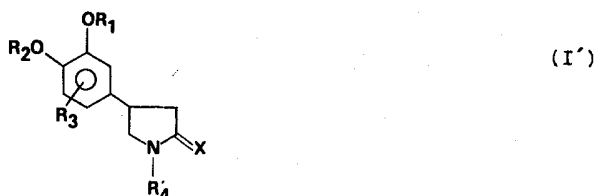
- (22) Přihlášeno 17. 09. 76
(21) (PV 4554-82)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 18. 08. 75
(P 25 41 855.7),
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 24. 06. 83
(45) Vydáno 15. 01. 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 207/27//
A 61 K 31/40

- (72) Autor vynálezu HUTH ANDREAS dr., SCHMIECHEN RALPH dr., KEHR WOLFGANG dr.,
PALENSCHAT DIETER dr., PASCHELKE GERT dr., WACHTEL HELMUT dr.,
ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)
(73) Majitel patentu SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, (Západní Berlín) a BERGHAMEN (NSR)

(54) Způsob výroby nových 4-(polyalkoxyfenyl)-2-pyrrolidonů

Je znám způsob výroby racemických a opticky aktivních 4-(polyalkoxyfenyl)-2-pyrrolidonů obecného vzorce I'



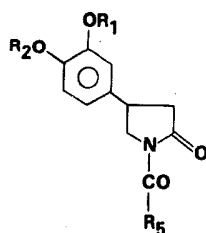
kde

- R_1 a R_2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají uhlíkové skupiny s až 18 atomy uhlíku, které jsou substituovány alespoň jedním atomem halogenu, hydroxyskupinami, karboxylovými skupinami, alkoxylovými skupinami, karboxamidogrupinami nebo popřípadě substituovanými aminoskupinami, nebo
 R_1 a R_2 dohromady značí alkylenovou skupinu s až 3 atomy uhlíku,
 R_3 značí atom vodíku nebo metoxylovou skupinu,
 X značí atom kyslíku nebo síry, a
 R_4 značí atom vodíku, alkylovou skupinu, aryllovou skupinu nebo acylovou skupinu.

Uvedené sloučeniny obecného vzorce I' jsou hodnotné neuropsychotropní látky.

Nyní byly objeveny nové 4-(polyalkoxyfenyl)-2-pyrrolidony, které jsou podobné výše zmíněným sloučeninám obecného vzorce I'.

Vynález se týká způsobu výroby takových nových 4-(polyalkoxyfenyl)-2-pyrrolidonů obecného vzorce I



(I)

kde

R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo rozdílné značí alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylové skupiny s 5 nebo 6 atomy uhlíku a R_5 značí aminoskupinu, NH-alkyl, NH-aryl, NH-aralkyl, N-alkyl₂, N-aryl₂ a

$$\begin{array}{l} \text{alkyl} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{aryl} \end{array}$$
 , přičemž alkylové skupine má až 5 atomů uhlíku a arylové skupina má až 8 atomů uhlíku.

Tyto sloučeniny jsou buď v racemické nebo opticky aktivní formě.

Nyní bylo zjištěno, že nové 4-(polyalkoxyfenyl)-2-pyrrolidony obecného vzorce I, kde R_5 značí NH₂-, NH-alkyl, NH-aryl, NH-aralkyl, N-alkyl₂, N-aryl₂ a

$$\begin{array}{l} \text{aryl} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{alkyl} \end{array}$$
 , mají při stejném farmakologicky účinném spektru ještě výrazný protražovaný účinek, ve srovnání se sloučeninami obecného vzorce I'.

Sloučeniny obecného vzorce I mají esymetrický atom uhlíku, a proto se mohou vyskytovat jako racemáty a rovněž jako optické antipódy.

Jako uhlovdíkové skupiny R_1 a R_2 přicházejí v úvahu nasycené nebo nenasycené, přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku a dále cykloalkylové skupiny s 5 nebo 6 atomy uhlíku.

Vhodné alkylové skupiny jsou například metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, terc.butyl, pentyl, 2-metyl-butyl a 2,2-dimetylpropyl. Alkylové skupiny mohou být také nenasycené a mohou znamenat například vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-propinyl, 3-metyl-2-propenyl a podobně.

V případě, že R_1 a/nebo R_2 ve sloučenině obecného vzorce I představují cykloalkylové skupiny, obsahují tyto skupiny 5 nebo 6 atomů uhlíku. Výhodně jde například o cyklopentyllové skupiny a cyklohexylové skupiny.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R_2 představuje metylovou skupinu.

Racemické a opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I jsou hodnotná neuropsychotropní léčiva. Nové sloučeniny mají centrálně depresivní, epomorfinově antagonistický a antinociceptivní účinek a tím jsou určitým způsobem podobné chlorpromazinu (Modern Problems of Pharmacopsychiatry, sv. 5, str. 33 až 44: P. A. Y. Jansen, "Chemical and Pharmacological Classification of Neuroleptics", vyd. D. P. Bobon a spol., S. Karger Verlag Basel,

München, Paris, New York /1970/). Naproti tomu se však sloučeniny podle vynálezu liší od chlorpromazinu méně vyhraněným zkrácením reflexu, méně vyhraněnými sedativními a narkotickými vlastnostmi a jiným druhem ovlivňování biogenních aminů. Tak například 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidon má proti chlorpromazinu asi dvacetinásobně slabší barbitální účinek prodloužení doby spánku.

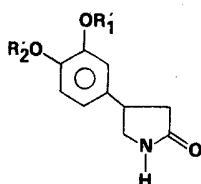
Sloučeniny podle tohoto vynálezu, které jsou na atomu dusíku heterocyklického kruhu substituovány karbonylovou skupinou substituovanou na atomu kyslíku nebo dusíku se zvlášť vyznačují výrazným protirehovaným účinkem, při stejném spektru působení.

Příznivé vlastnosti nových sloučenin podle tohoto vynálezu jsou neočekávané, protože - jak vlastní pokusy ukazují - odpovídající para-substituované nebo metasubstituované fenyl-2-pyrrolidony mají jiné spektrum působení, nebo mají jen nepatrný účinek.

V japonském patentu č. 70 16 692 popsány 4-(4-chlorfenyl)-2-pyrrolidon má například účinek proti křečím. Nesubstituované fenyl-2-pyrrolidony jsou pouze velmi slabě účinné.

Na základě výše popsaných účinků se mohou sloučeniny podle tohoto vynálezu používat ve formě farmaceutických přípravků k ošetřování různých neurologických a psychických poruch. Farmaceutické preparáty se připravují za použití nosných látek, běžných pro enterální nebo parenterální aplikaci, jako je například voda, alkohol, želatina, arabská guma, mléčný cukr, škrob, stearat hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, polyethylénglykol a podobně. Preparáty se mohou připravovat v pevné formě jako tablety, kapsle, dražé nebo čípky, nebo v kapalně formě jako roztoky, suspenze nebo emulze.

Nové sloučeniny obecného vzorce I se způsobem podle vynálezu vyrábějí tak, že se 4-polyalkoxyfenyl-2-pyrrolidon obecného vzorce II



(II)

kde

R_1 a R_2 značí buď R_1 a R_2 nebo atomy vodíku,

o sobě známým způsobem acyluje působením isokyanátu obecného vzorce



kde

R znamená chlórsulfonylovou skupinu, alkyl až s 5 atomy uhlíku, aryl nebo aralkyl až s 8 atomy uhlíku,

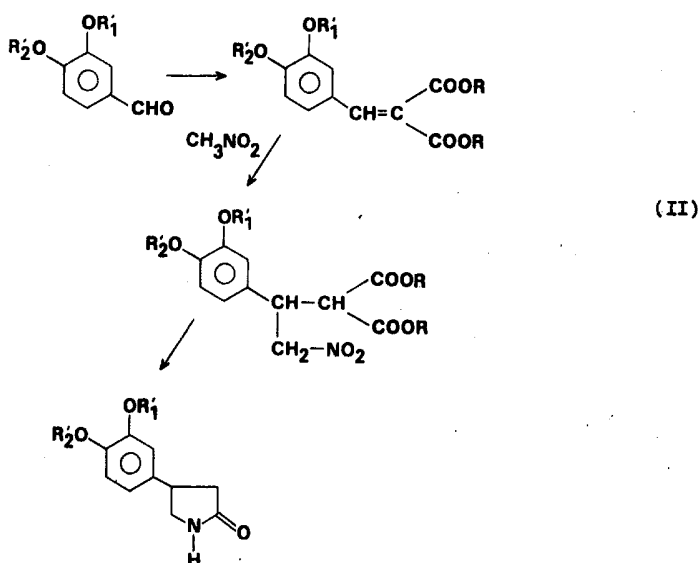
při teplotě v rozmezí mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi a popřípadě se volná aminoskupina alkyluje, aralkyluje nebo aryluje působením alkylhalogenidu až s 5 atomy uhlíku, aralkylhalogenidu až s 8 atomy uhlíku nebo arylhalogenidu až s 8 atomy uhlíku za přítomnosti hydridu sodného při teplotě mezi -10°C a teplotou místnosti.

Sloučeniny získané způsobem podle vynálezu, ve kterých značí R_1 nebo R_2 atom vodíku, se musí nakonec O-alkylací převést na konečné produkty obecného vzorce I. Alkylace se s výhodou provádí s odpovídajícím R_1 -halogenidem, popřípadě R_2 -halogenidem nebo -tosylátem o sobě známým způsobem. Jako halogenidy jsou vhodné chloridy, bromidy nebo jodidy. Při alkylaci se rozpustí výchozí sloučenina například v polárním rozpouštědle a v přítomnosti báze se

zahřívá s alkylačním činidlem až na teplotu v rozmezí 30 až 150 °C. Jako báze jsou vhodné například hydroxid sodný, uhličitán draselný, alkoxid alkalického kovu, jako je etoxid sodný, butoxid draselný a terc.butoxid draselný. Jako polární rozpouštědla přicházejí v úvahu dimethylformamid, dimethylacetamid, tetrahydrofuran, dioxan, ketony, jako je například aceton a metylisobutylketon, stejně jako alkoholy, jako je etanol, butanol a terc.butanol.

Výchozí sloučenina obecného vzorce II se může vyrobit pomocí o sobě známých metod, například tak, že se výchozí benzaldehyd substituovaný skupinami R_1' a R_2' působí alkylesterem kyseliny malonové za vzniku odpovídajícího dialkylesteru kyseliny benzalmalonové. Substituovaný dialkylester kyseliny benzalmalonové se reakcí s nitrometanem převede za přítomnosti tetremethylguanidinu přes dialkylester kyseliny 1-(substituovaný fenyl)-2-nitroethylmalonové a potom tlakovou hydrogenací za použití Reneyova niklu na alkylester kyseliny 4-(substituovaný fenyl)-2-pyrrolidon-3-karboxylové obecného vzorce II.

Reakce vycházející ze substituovaného benzaldehydu a vedoucí ke sloučenině obecného vzorce II je objasněna tímto reakčním schématem:



V souvislosti s příklady se podává toto bližší vysvětlení.

Obvyklým zpracováním se rozumí extrakce uvedeným rozpouštědlem, promytí organické fáze nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušení bezvodým síranem vápenatým a odpaření ve vakuu při teplotě lázně 40 až 45 °C. Zvláště se poukazuje na dodatečné zpracování organické fáze, jako je promývání kyselinou nebo s roztokem hydroxidu.

Uváděné výtěžky nepředstavují optimální hodnoty, protože optimalizační zkoušky nebyly prováděny.

Teploty se vždy udávají ve stupních Celsia.

Látky používané jako surové produkty se zkouší chromatografií na tenké vrstvě, nejméně ve dvou systémech a pomocí IČ spekter, na vyhovující čistotu. Všechny ostatní látky jsou analyticky čisté (stanovení uhlíku, vodíku, dusíku; spektra IČ, UV, NMR; chromatografie na tenké vrstvě; z části titrace a plynová chromatografie).

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou například vyrobit tímto způsobem:

1 mol odpovídající způsobem substituovaného benzaldehydu se zahřívá se 160 g (1 mol) dietylésteru kyseliny malonové, 30 ml ledové kyseliny octové a 3 ml piperidinu v jednom litru benzenu až do odštěpení 1 mol vody na odlučovací vody. Benzenový roztok se zpracuje běžným způsobem.

108 g (710 mol) 3-hydroxy-4-metoxybenzaldehydu se zehřívá se 40,5 g (723 mol) hydroxidů draselného a 120 g (875 mol) isobutylbromidu ve 250 ml etanolu, za míchání a po dobu 26 hodin k varu. Po oddestilování alkoholu ve vakuu se zbytek zpracuje obvyklým způsobem s etylacetátem, avšak dodatečně se promyje 2-N hydroxidem sodným. Z alkalického extraktu se získá oxyselenin 35 g výchozího materiálu. Výtěžek 3-isobutoxy-4-metoxybenzaldehydu činí 40 g. Teplota tání: 70 °C (heptan).

$$\text{R}_2'\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OR}_1')-\text{CH}=\text{C}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$$

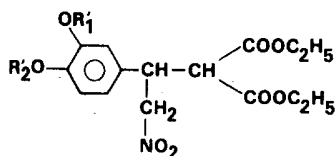
	R'_1	R'_2	Výtěžek (% teorie)	Teplota varu ($^{\circ}\text{C}/\text{Pa}$) Teplota tání (rekrytalizační prostředek)
a	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	70	188 až 189 $^{\circ}\text{C}/67 \text{ Pa}$
b	$-\text{CH}_2-$		53	172 $^{\circ}\text{C}/53 \text{ Pa}$
c	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		88	227 až 289 $^{\circ}\text{C}/133 \text{ Pa}$
d	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	95	190 až 192 $^{\circ}\text{C}/13 \text{ Pa}$
e	$-\text{H}$	$-\text{CH}_3$	78	213 až 215 $^{\circ}\text{C}/133 \text{ Pa}$ t. t. 86 $^{\circ}\text{C}$ (diisopropyléter)
f	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	77	t. t. 121 $^{\circ}\text{C}$ (diisopropyléter)

500 mmol odpovídajícího dietylésteru kyseliny benzalmalonové (viz A) se rozpustí ve 250 ml nitrometanu a za míchání se při teplotě 0 °C přidá 12,7 ml tetrametylguanidinu. Po odeznění exotermní reakce se nechá reakční směs míchat ještě 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se běžnou způsobem zpracuje s ethyletátem, avšak dodatečně se promyje 2-nor-mální kyselinou chlorovodíkovou.

Ester kyseliny acetoxymetoxybenzalmalonové, potřebný pro příklady Bb) a Bc) se vyrobí takto:

150 g (510 mol) dietylésteru kyseliny (3-hydroxy-4-metoxybenzyl)malonové (viz Ae) se rozpustí ve 450 ml pyridinu a za chlazení ledem se přikape 57 ml (604 mmol) anhydridu kyseliny octové. Po 16 hodinách stání při teplotě místnosti se ve vakuu odstraní pyridin. Obvyklým zpracováním s etylacetátem se získá 163 g (95 % teorie) dietylésteru kyseliny (3-acetoxy-4-metoxybenzal)malonové. T. t. 75 až 77 °C (diisopropyléter).

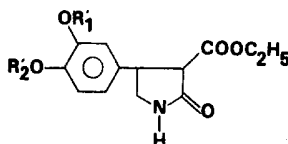
Analogicky se ecyluje (4-hydroxy-3-metoxybenzal)malonát (viz Af) na odpovídající 4-acetoxy-3-metoxyllový derivát. Výtěžek je 95 % teorie, t. t. 51 °C (diisopropyléter-petroléter).



	R ₁ '	R ₂ '	Výtěžek (% teorie)	Teplota tání (rekrytalizační prostředek)
a	-CH ₃	-CH ₃	59	75 °C (metylénychlorid-diisopropyléter)
b	-COCH ₃	-CH ₃	95	surový produkt (tenká vrstva, IČ)
c	-CH ₃	-COCH ₃	95	surový produkt (tenká vrstva, IČ)

C. Etyléster kyseliny 4-(substituovaný fenyl)-2-pyrrolidon-3-karboxylové

300 mmol odpovídajícího dietylésteru kyseliny 1-fenyl-2-nitroethylmalonové se rozpustí v 700 ml metanolu a hydrogenuje se přibližně s 10 g Reneyova niklu při teplotě 60 °C a tlaku 9,5 MPa až do pohlcení 3 mol vodíku. Potom se katalyzátor odfiltruje, filtrát se odpaří ve vakuu a olejovitý zbytek se překrytalizuje.



	R ₁ '	R ₂ '	Výtěžek (% teorie)	Teplota tání (rekrytalizační prostředek)
a	-CH ₃	-CH ₃	84	106 °C (etylacetát)
b	-H	-CH ₃	70	125 °C (etylacetát-diisopropyléter). (odštěpení acetyllové skupiny při acetylací a zpracování)
c	-CH ₃	-COCH ₃	62	172 °C (etylacetát)

D. 4-(Substituovaný fenyl)-2-pyrrolidon

Tato sloučenina se získá o sobě známým způsobem tím, že se etyléster kyseliny 4-(substituovaný fenyl)-2-pyrrolidon-3-karboxylové v poloze 3 pyrrolidonového kruhu zmydelní a de-

karboxyluje za odštěpení skupiny COOC_2H_5 . Vyrobená sloučenina se používá jako výchozí látka obecného vzorce II.

Vynález ilustrují, avšak žádným způsobem neomezují dále uvedené příklady.

Příklad 1

0,221 g 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidonu se smísí se 3 ml chlorsulfonylisokyanátu a reakční směs se míchá po dobu 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Dále se reakční směs zpracuje běžným metylénchloridem a čistí se chromatograficky na sloupci silikagelu za použití soustavy chloroform-aceton (1:1). Získá se 0,026 g amidu kyseliny 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidon-1-karboxylové o teplotě tání 125 až 127 °C (methylalkohol).

Příklad 2

Amidy kyseliny 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidon-1-karboxylové

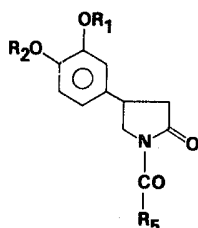
2,21 g 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidonu se smísí s přebytkem (asi desetinásobným množstvím) isokyanátu obecného vzorce R-NCO a reakční směs se zehřívá po dobu 2,5 hodiny k varu. Potom se reakční směs odpeří ve vakuu.

V závislosti na použitém isokyanátu se získají následující amidy kyseliny 1-karboxylové

R	Výtěžek	Teplota tání °C	(rekrytalizační prostředek)
$-\text{CH}_3$	1,47 g	95 až 98	(etylacetát-diisopropyléter)
$-\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1,53 g	105 až 107	(etylacetát-petroléter)
	2,62 g	110 až 112	(etylacetát-petroléter)
$-\text{CH}_2$ 	2,8 g		olejovitý produkt

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových 4-(polyalkoxyfenyl)-2-pyrrolidonů obecného vzorce I



(I)

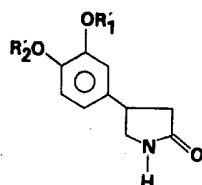
kde

R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylové skupiny s 5 nebo 6 atomy uhlíku a

R_3 značí aminoskupinu, NH-alkyl, NH-aryl, NH-eralkyl, N-alkyl₂, N-aryl₂ a

$\begin{matrix} & \text{alkyl} \\ & \diagup \\ \text{N} & \\ & \diagdown \\ & \text{aryl} \end{matrix}$, přičemž alkylové skupina má až 5 atomů uhlíku a arylové skupina má až 8 atomů uhlíku,

vyznačený tím, že se 4-(polysalkoxyfenyl)-2-pyrrolidon obecného vzorce II



(II)

kde

R_1 a R_2 značí buď R_1 a R_2 nebo atomy vodíku,

acyluje působením isokyanátu obecného vzorce



kde

R znamená ehlorosulfonylovou skupinu, alkyl až s 5 atomy uhlíku, aryl nebo eralkyl až s 8 atomy uhlíku,

při teplotě v rozmezí mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi a popřípadě se volná aminoskupina alkyluje, eralkyluje nebo aryluje působením alkylhalogenidu až s 5 atomy uhlíku, eralkylhalogenidu až s 8 atomy uhlíku nebo arylhalogenidu až s 8 atomy uhlíku za přítomnosti hydridu sodného při teplotě mezi -10 °C a teplotou místnosti.