

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214767
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 08.02.78
(21) (PV 815-78)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 11.02.77
(20226 A/77) Itálie
(40) Zveřejněno 10.09.81
(45) Vydáno 15.09.84

(51) Int. Cl.
C 07 D 233/40

(72) Autor vynálezu MONGUZZI RIGGARD, PIFFERI GIORGIO, MILÁN (Itálie)
(73) Májitel patentu ISE S. p. A., TREZZANO S/N, MILÁN (Itálie)

(54) Způsob přípravy pyrrolidinových derivátů

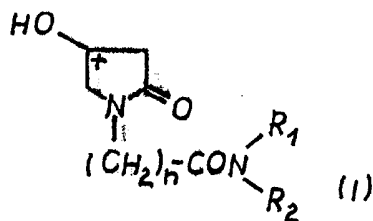
1

Vynález se týká způsobu přípravy pyrrolidinových derivátů, které ať již v racemické formě nebo ve formě opticky aktivních látek, projevují pozoruhodný účinek na centrální nervovou soustavu.

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu je možno zařadit do širší skupiny látek, které jsou rovněž předmětem našeho československého patentu č. 214 766.

Způsob přípravy těchto uvedených látek, který je obsahem výše uvedeného československého patentu, zahrnuje několik kroků, přičemž se vychází ze sloučenin, jejichž příprava je poměrně složitá.

Pyrrolidinové deriváty, připravované postupem podle uvedeného vynálezu mají následující obecný vzorec I



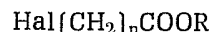
ve kterém znamená

n celé číslo 1, 2 nebo 3,

2

R_1 a R_2 jsou stejné nebo různé substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je vybrán ze skupiny zahrnující vodík a alkylové skupiny, obsahující až 3 atomy uhlíku v molekule a křížek znamená asymetrické místo v molekule.

Podstata způsobu přípravy těchto uvedených pyrrolidinových derivátů výše uvedeného obecného vzorce I, buďto ve formě oddělených enantiomerů nebo ve formě směsi těchto enantiomerů, spočívá v tom, že se do reakce uvádí kyselina γ -amino- β -hydroxymáselná, buďto ve formě oddělených enantiomerů nebo jako směs těchto enantiomerů, za bezvodých podmínek se silylačním činidlem, takto získaný produkt reaguje v přítomnosti kyselinového akceptoru vhodného druhu s halogenovým derivátem esteru alifatické kyseliny obecného vzorce

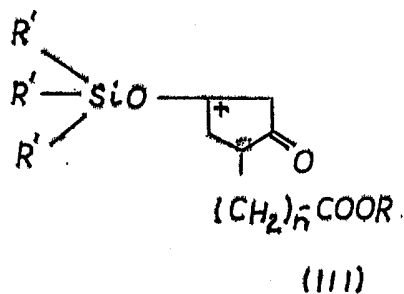


ve kterém znamená

Hal atom bromu, chloru nebo jodu,
R je alkylová skupina obsahující maximálně 4 atomy uhlíku nebo trichlorfenylová skupina, nitrofenylová skupina nebo trichlorethylová skupina, a

n má stejný význam, jako uvedeno sho-

ra, a cyklizací vznikne silylderivát obecného vzorce III



ve kterém znamená

R' methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, a

n, R a křížek mají stejný význam jako je uvedeno shora, který se podrobí hydrolyze za vzniku odpovídajícího 4-hydroxyderivátu, a tento derivát se potom uvádí do reakce s amoniakem nebo s monosubstituovaným nebo disubstituovaným aminem obecného vzorce



ve kterém R₁ a R₂ mají stejný význam jako je uvedeno shora s tou podmínkou, že oba dva substituenty nemohou být současně vodík.

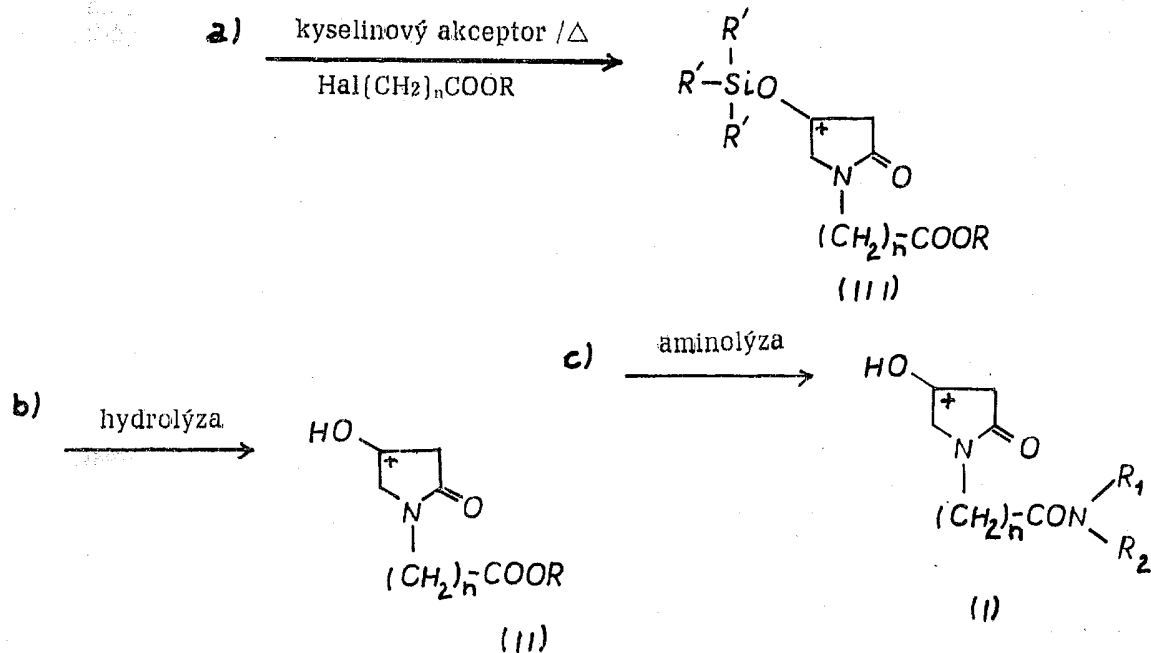
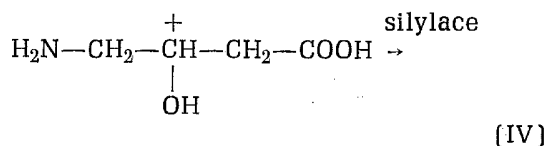
Ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu se jako kyselinového akceptoru používá bazická iontoměnná pryskyřice, olefinoxid, nebo kysličník hořečnatý nebo kysličník vápenatý. Rovněž je výhodné jestliže se jako silylačního činidla použije hexamethyldisilazanu, bis-(trimethylsilyl)močoviny nebo bis-(trimethylsilyl)acetamidu. Dále je výhodné jestliže se uvedené silylační činidlo použije současně s malým množstvím trimethylchlorsilanu.

Dále je rovněž výhodné, jestliže se uvedená silylace provádí v nízkovroucím, inertním, aprotickém rozpouštědle nebo ve směsi takovýchto rozpouštědel. Konkrétně je možno v tomto bodě uvést acetonitril a methylenchlorid nebo chloroform.

Rovněž je výhodné, jestliže se uvedená silylace provádí v přítomnosti přebytku silylačního činidla při teplotě varu použitého rozpouštědla nebo použité směsi rozpouštědel.

Výhodou postupu podle uvedeného vynálezu je to, že je ve srovnání s dosavadním stavem techniky jednodušší a umožňuje získání požadovaných sloučenin s použitím menšího počtu kroků, přičemž se při tomto postupu podle uvedeného vynálezu používá jednodušších a dostupnějších výchozích sloučenin.

Jak již bylo uvedeno, probíhá postup přípravy sloučenin podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I tak, že se vychází z kyseliny γ -amino- β -hydroxymáselné, která po reakci se silylačním činidlem v dalším postupu reaguje v přítomnosti vhodného kyselinového akceptoru s halogenovým derivátem vhodného esteru vhodné alifatické kyseliny, a potom se cyklizuje za vzniku odpovídajícího N-alkoxykarbonylalkyl derivátu, který se převede na odpovídající amidovou sloučeninu zpracováním s amoniakem nebo s vhodným monosubstituovaným nebo disubstituovaným aminem. Postup podle uvedeného vynálezu je možno schematicky znázornit následujícím způsobem:



Ve výše uvedeném schématu znamená R' methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

Hal je brom, chlor nebo jod,

R představuje alkylovou skupinu obsahující maximálně 4 atomy uhlíku nebo trichlorfenylovou skupinu, nitrofenylovou skupinu nebo trichlorethylovou skupinu, křížek znamená asymetrické místo v molekule, a

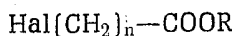
n je 1, 2 nebo 3.

Stupně označené jako a) a b) ve výše uvedeném postupu mohou být provedeny bez separace přechodného produktu, to znamená sloučeniny obecného vzorce III, přičemž se dosáhne dobrých výtěžků.

Jako akceptoru halogenvodíkové kyseliny, která vzniká při stupni a) ve výše uvedeném schématu, může být použito iontovýměnných pryskyřic, například pryskyřice IRA 68, nebo olefinoxidů, například propylenoxidu, nebo kysličníku hořečnatého a kysličníku vápenatého.

Výše uvedeným silylačním činidlem může být například hexamethyldisilazan, bis-(trimethylsilyl)močovina nebo bis-(trimethylsilyl)acetamid. Prakticky se ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu používá malého množství trimethylchlorosilanu současně s použitím vybraného silylačního činidla.

Při provádění postupu podle uvedeného vynálezu může být použita kyselina γ -amino- β -hydroxymásečná obecného vzorce IV ve formě enantiomeru nebo ve formě směsi. Tato kyselina reaguje za bezvodých podmínek v nízkovroucím, inertním, aprotickém rozpouštědle, jako je například směs acetonitrilu s methylenchloridem nebo chloroformem, s přebytkem silylačního činidla při teplotě varu použitého rozpouštědla a takto vzniklý silyl derivát reaguje v dalším postupu v přítomnosti vhodného kyselinového akceptoru s halogenderivátem esteru alifatické kyseliny obecného vzorce:



ve kterém Hal, n a R mají již shora uvedený význam.

Potom se reakční směs zahřeje na teplotu pohybující se v rozmezí od 30 do 80 stupňů Celsia. Uvedený silyl derivát obecného vzorce III je možno hydrolyzovat za vzniku odpovídajícího O-hydroxyderivátu obecného vzorce II, ze kterého se získá požadovaná výsledná sloučenina obecného vzorce I reakcí s koncentrovaným amoniakem nebo s monosubstituovaným nebo disubstituovaným aminem obecného vzorce



ve kterém R₁ a R₂ mají již shora uvedený význam, s tou výjimkou, že oba substituenty nemohou být současně vodík.

V případech, kdy je nutné získat nesubsti-

tuované amidy, potom může uvedený silyl derivát obecného vzorce III přímo reagovat s amoniakem v roztoku bez předchozí hydrolyzy.

Sloučeniny obecného vzorce I a II mohou být acylovány odpovídajícím běžně používaným způsobem, přičemž se získají příslušné O-acyl deriváty. Zvláště výhodné jsou deriváty s kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou másečnou, kyselinou valerovou, kyselinou kapronovou, kyselinou malonovou, kyselinou jantarovou, kyselinou benzoovou a s podobnými jinými kyselinami.

Následující příklady provedení blíže ilustrují postup podle uvedeného vynálezu aniž by jej jakýmkoliv způsobem omezovaly.

Příklad 1

2-(4-Hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)ethylacetát

Podle tohoto příkladu se přidá 28 ml hexamethyldisilazanu a 3 kapky trimethylchlorosilanu k 10 g kyseliny γ -amino-3-hydroxymásečné ve 100 ml bezvodého acetonitrilu. Tato reakční směs se potom zahřívá za použití zpětného chladiče v proudě dusíku, dokud se nezíská čistý roztok. Takto získaná směs se potom ochladí na teplotu okolí a přidá se k ní 50 mililitrů propylenoxidu, přičemž potom se po kapkách přidává 9,4 ml ethylesteru kyseliny bromoctové. Tato reakční směs se potom zahřívá za použití zpětného chladiče po dobu 15 hodin, a potom se ochladí na teplotu okolí a nakonec se odpaří do sucha za použití vakua. Takto získaný zbytek, který obsahuje surový 2-(4-trimethylsilyloxypyrrolidin-2-on-1-yl)ethylacetát se separuje chromatografickou metodou na koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla se použije ethylesteru kyseliny octové. Výše uvedeným postupem se získá 8 g 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)ethylacetátu ve formě bezbarvého oleje. Teplota varu činí 180 stupňů Celsia při tlaku 104 Pa.

Příklad 2

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

Podle tohoto provedení se roztok 7,1 g 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)ethylacetátu, který byl připraven postupem podle příkladu 1, v 7,1 ml roztoku hydroxidu amonického ($d_{25} = 0,90$), míchá při teplotě okolí po dobu 15 hodin. Získaná reakční směs se potom zředí 40 ml acetonu a v míchání se pokračuje při teplotě okolí dokud se vzniklá gumovitá hmota nepřevede na bílé krystalky. Po odsátí a sušení se získá 5,1 g výsledného 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamidu. Teplota tání se pohybuje v rozmezí od 160 do 162 °C, hodnota R_f na síli-

kagelu činí 0,32 (elučním činidlem je směs acetonitrilu a vody v objemovém poměru 4:1).

Příklad 3

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

Podle tohoto provedení se postupuje stejným způsobem jako bylo uvedeno v předchozích příkladech, přičemž jako výchozí sloučeniny se použije kyseliny R(—)- γ -amino- β -hydroxymáselné, a postupně se získá R(+)-2-[4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl]-ethylacetát o teplotě varu 179 °C při tlaku 104 Pa, a potom R(+)-2-[4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl]acetamid. Teplota tání takto získaného výsledného produktu se pohybuje v rozmezí od 135 do 136 °C, $[\alpha]_D^{25} = +36,2^\circ$ (voda, c = 1).

Příklad 4

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

V tomto příkladu se postupuje stejným způsobem jako je to uvedeno v předchozích příkladech, přičemž se v tomto provedení použije 3-brompropionanu ethylnaté místo ethylesteru kyseliny bromotové. Podle tohoto postupu se nejdříve získá 3-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)ethylpropionát o teplotě varu 190 °C při tlaku 104 Pa za rozkladu, a potom 3-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)propionamid, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 99 do 100 °C.

Příklad 5

2-(4-Acetoxypyrrolidin-2-on-1-yl)ethylacetát

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se k roztoku 2 g 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)ethylacetátu, který se získá postupem podle příkladu 1, ve 20 ml bezvodého pyridinu, přidá 0,9 ml acetylchloridu. Takto získaná reakční směs se míchá přes noc při teplotě okolí a potom se nalije do 50 ml vody, která obsahuje 14 ml koncentrované kyseliny sírové. Výsledná směs se podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové a potom se organická fáze oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem síranu amonného, usuší se a odpaří se do sucha. Získaný zbytek se podrobí chromatografickému rozdělení v koloně naplněné silikagelem, přičemž se jako elučního činidlo použije diethyléteru. Výše uvedeným postupem se získají 2 gramy 2-(4-acetoxypyrrolidin-2-on-1-yl)ethylacetát o teplotě varu 158 °C při 13 Pa. Hodnota R_f na silikagele činí 0,36 (elučním činidlem je ethylester kyseliny octové).

Příklad 6

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

V provedení podle tohoto příkladu se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že místo ethylesteru kyseliny bromotové se zde použije trichlorfenylbromacetátu, přičemž se získá 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)trichlorfenylacetát.

V dalším postupu se rozpustí 5 g 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)trichlorfenylacetátu ve 100 ml methanolu, získaný roztok se ochladí na teplotu 0 °C a potom se přidá 10 ml ethylaminu. Takto získaná reakční směs se potom ponechá stát při teplotě okolí po dobu 48 hodin, odpaří se do sucha a nakonec se podrobí chromatografickému rozdělení, přičemž se získá 0,4 g N-ethyl-2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)-acetamidu. Teplota tání takto získaného produktu se pohybuje v rozmezí od 84 do 86 stupňů Celsia, a hodnota R_f na silikagele činí 0,23 (elučním činidlem je ethylester kyseliny octové).

Sloučeniny 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—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 dnu.

Pro uvedený test bylo použito krysová ze 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. Poté co se zvířata dostala z bludiště byla osušena v teplém prostředí účinkem I. R. 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, při kterém byla nucena projít bludištěm, opakovaně. 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 po-

kusu, přičemž test byl prováděn dvakrát denně, t.zn. v 10 hod. dopoledne a v 16 hodin 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 se naučit cestu k výstupu podstatně rychleji než zvířata, kterým byl podán solný roztok a standardní sloučenina.

V následující tabulce jsou uvedeny výsledné průměrné hodnoty + S. E. (což je doba potřebná k nalezení východu), 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, podávaný endoperitoneálně, přičemž stejná dávka podávaná endoperitoneálně projevuje mnohem 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, nepůsobují oslabení svalstva ani antikonvulzní 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 polysynoptické reflexy, přičemž ani při 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 (t.zn. cerebrální oedema).

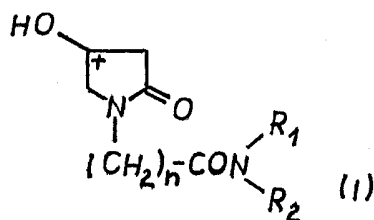
Tabulka

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

1. Způsob přípravy pyrrolidinových derivátů obecného vzorce I

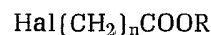


ve kterém znamená

n celé číslo 1, 2 nebo 3,

R_1 a R_2 jsou stejné nebo různé substituenty, které jsou vybrány ze skupiny zahrnující vodík a alkylové skupiny obsahující nejvýše 3 atomy uhlíku a křížek označuje asymetrické místo v molekule, buďto ve formě oddělených enantiomerů nebo ve formě směsi těchto enantiomerů, vyznačující se

tím, že se do reakce uvádí kyselina γ -amino- β -hydroxymáselná, buďto ve formě oddělených enantiomerů nebo jako směs těchto enantiomerů, za bezvodých podmínek, se silylačním činidlem, takto získaný produkt reaguje v přítomnosti kyselinového akceptoru vhodného druhu s halogenovým derivátem esteru alifatické kyseliny obecného vzorce

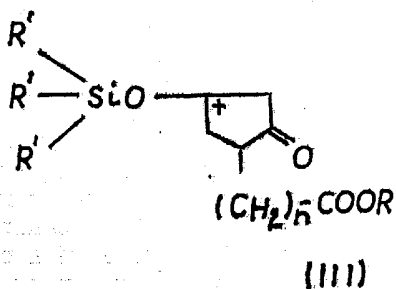


ve kterém znamená

Hal atom bromu, chloru nebo jodu,

R je alkylová skupina obsahující nejvýše 4 atomy uhlíku nebo trichlorfenylová skupina nitrofenylová skupina nebo trichlorethylová skupina, a

n má stejný význam jako je uvedeno výše a cyklizací vznikne silyl derivát obecného vzorce III



ve kterém znamená

R' methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, a

n, R a křížek mají stejný význam jako je uvedeno výše, který se podrobí hydrolýze za vzniku odpovídajícího 4-hydroxy derivátu, a tento derivát se potom uvádí do reakce s amoniakem nebo s monosubstituovaným nebo disubstituovaným aminem obecného vzorce



ve kterém

R₁ a R₂ mají stejný význam jako je uvedeno shora s tou podmínkou, že oba dva

substituenty nemohou být současně vodík.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že uvedeným kyselinovým akceptorem je bazická iontoměnná pryskyřice, olefinoxid nebo kysličník hořečnatý nebo kysličník vápenatý.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že uvedeným silylačním činidlem je hexamethyldisilazan, bis-(trimethylsilyl)močovina nebo bis-(trimethylsilyl)acetamid.

4. Způsob podle některého z předcházejících bodů, vyznačující se tím, že uvedená silylační činidla se použije současně s malým množstvím trimethylchlorosilanu.

5. Způsob podle některého z předcházejících bodů, vyznačující se tím, že uvedená silylace se provádí v nízkovroucím, inertním, aprotickém rozpouštědle nebo ve směsi takovýchto rozpouštědel.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že uvedená silylace se provádí ve směsi acetonitrilu a methylenchloridu nebo chloroformu.

7. Způsob podle bodu 5 nebo 6, vyznačující se tím, že uvedená silylace se provádí v přítomnosti přebytku silylačního činidla při teplotě varu použitého rozpouštědla nebo použité směsi rozpouštědel.