



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) UTEGNINGSSKRIFT (11) № 159592

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 401/12, 413/12, 207/273

(21) Patentsøknad nr. 822222

(22) Inngivelsesdag 29.06.82

(24) Løpedag 29.06.82

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
AKTIENGESSELLSCHAFT,
Grenzacherstrasse 124-184,
CH-4002 Basel,,
Sveits.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 25.01.83

(44) Utlegningsdag 10.10.88

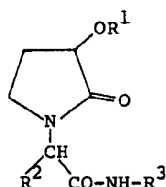
(72) Oppfinner WERNER ASCHWANDEN, Ettingen,
EMILIO KYBURZ, Reinach, Sveits.

(74) Fullmektig Siv.ing. Dag Dawes,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 24.07.81, 05.05.82, CH,
nr 4849/81, 2768/82.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE PYRROLIDINDERIVATER.

(57) Sammendrag Nye, terapeutisk aktive pyrrolidinderivater med den
generelle formel



I

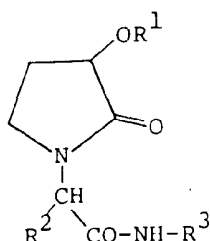
hvor R¹ betyr hydrogen eller lavere alkanoyl,
R² betyr hydrogen eller lavere alkyl, og
R³ betyr hydrogen, lavere alkyl eller en rest med formelen
-(CH₂)_n-NR⁴R⁵, hvor n betyr et helt tall fra 2 til 4, og R⁴
og R⁵ betyr hver hydrogen eller lavere alkyl eller sammen
med nitrogenatomet en eventuelt med én eller to lavere alkyl-
grupper substituert pyrrolidin-, piperidin-, piperazin- eller
morfolinrest,
og syreaddisjonssalter av forbindelser med formel I som opp-
viser basisk karakter.

Forbindelsene er nyttige ved bekjempelse eller fore-
byggelse av cerebral insuffisiens eller ved forbedring av den
intellektuelle ydelsesevne.

Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) patent nr. 146909,
BRD (DE) off.skrift nr. 2808067.

Denne oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive pyrrolidinderivater med den generelle formel



I

hvor

R¹ betyr hydrogen eller lavere alkanoyl,

R² betyr hydrogen eller lavere alkyl, og

R³ betyr hydrogen, lavere alkyl eller en rest med

formelen $-(CH_2)_n-NR^4R^5$, hvor n betyr et helt tall fra 2 til 4,

og R⁴ og R⁵ betyr hver hydrogen eller lavere alkyl eller de

betyr sammen med nitrogenatomet en pyrrolidin-, piperidin-

eller morfolinrest, hvor piperidinresten evt. kan være substi-

tuert i 2- og 6-stillingen med C₁-C₄n-alkyl,

og syreaddisjonssalter av forbindelser med den generelle formel

I som har basisk karakter.

Disse forbindelser er nye og utmerker seg ved verdifulle farmakodynamiske egenskaper.

Fra tysk patentsøknad nr. 28.08.067 og norsk utlegningsskrift 146.909 er det kjent strukturelt nær beslektede forbindelser med kvalitativt lignende terapeutiske egenskaper, men hvor hydroksylgruppen imidlertid sitter i 4-stilling på pyrrolidonringen eller mangler.

De nye forbindelser med den generelle formel I og syreaddisjonssalter av forbindelser med den generelle formel I som har basisk karakter, kan fremstilles ved anvendelse av nye mellomprodukter, og de kan innarbeides i legemidler. Forbindelsene med den generelle formel I og syreaddisjonssalter av forbindelsene med den generelle formel I som har basisk karakter, kan anvendes til bekjempelse eller forebyggelse av

159592

2

sykdommer eller ved forbedring av sunnheten, særlig ved bekjempelse eller forebyggelse av cerebral insuffisiens eller ved forbedring av den intellektuelle ydelsesevne.

Den her anvendte betegnelse "lavere alkyl" betegner lineære eller forgrenede, mettede hydrokarbonrester som inneholder høyst 7, fortrinnsvis høyst 4 karbonatomer, så som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl og lignende. Uttrykket "lavere alkanoyl" betegner lineære, mettede fettsyreestere som inneholder høyst 4 karbonatomer, så som formyl, acetyl, propionyl og butyryl.

Forbindelsene med den generelle formel I inneholder minst ett asymmetrisk substituert hydrokarbonatom, og foreliggende oppfinnelse omfatter fremstilling av både de optisk enhetlige enantiomere former av disse forbindelser, så vel som blandinger derav (særlig racematene).

Foretrukne forbindelser med den generelle formel I er de hvor R^1 og R^2 betyr hydrogen, og R^3 betyr hydrogen, 2-(diisopropylamino)etyl eller 2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny)-etyl.

Helt spesielt foretrukne forbindelser med den generelle formel I er:

(R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny)etyl]-2-(3-hydrokso-2-okso-1-pyrrolidiny)acetamid og

(R/S)-2-(3-hydrokso-2-okso-1-pyrrolidiny)acetamid.

Ytterligere foretrukne forbindelser med den generelle formel I er:

(R)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny)etyl]-2-(3-hydrokso-2-okso-1-pyrrolidiny)acetamid,

(S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny)etyl]-2-(3-hydrokso-2-okso-1-pyrrolidiny)acetamid,

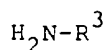
(R)-2-(3-hydrokso-2-okso-1-pyrrolidiny)acetamid,

(S)-2-(3-hydrokso-2-okso-1-pyrrolidiny)acetamid og

(R/S)-N-[2-(diisopropylamino)etyl]-2-(3-hydrokso-2-okso-1-pyrrolidiny)acetamid.

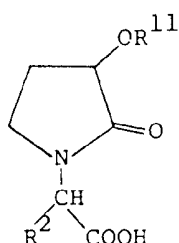
Forbindelsene med den generelle formel I og, hvis de har basisk karakter, deres farmasøytisk godtagbare syreaddisjons-salter, kan ifølge oppfinnelsen fremstilles ved at

a) en forbindelse med den generelle formel



II

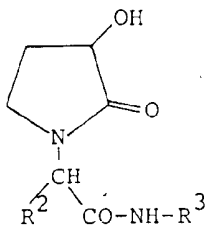
hvor R^3 har den ovenfor angitte betydning,
omsettes med en karboksylsyre med den generelle formel



III

hvor R^2 har den ovenfor angitte betydning, og R^{11} betyr hydrogen eller lavere alkanoyl eller - hvis R^3 i formel II betyr hydrogen - også (3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksobi-cyklo 2.2.1 hept-1-yl)karbonyl, eller med et reaktivt, funksjonelt derivat derav så som f.eks. (s.29, linje 2 & 3) eller

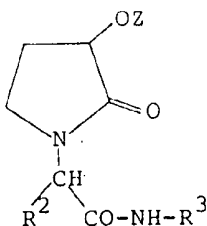
b) en forbindelse med den generelle formel



Ib

hvor R^2 og R^3 har den ovenfor angitte betydning, acyleres med et middel som tilveiebringer en lavere alkanoyl-rest, eller

c) fra en forbindelse med den generelle formel



IV

159592

4

hvor R^2 og R^3 har den ovenfor angitte betydning, og Z betyr en beskyttelsesgruppe, avspaltes beskyttelsesgruppen betegnet med Z, og

om ønsket separeres en erholdt blanding av diastereoisomerer i de tilsvarende racemater, og/eller

om ønsket spaltes et erholdt racemat av en forbindelse med den generelle formel I hvor R^1 betyr hydrogen og/eller R^3 en basisk rest, i de optiske antipoder, og/eller

om ønsket overføres en forbindelse med den generelle formel I som oppviser basisk karakter, til et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt.

Ifølge fremgangsmåtevariant a) kan man fremstille forbindelser med formel I ved at man omsetter et amin med formel II med en karboksylsyre med formel III eller et reaktivt, funksjonelt derivat derav. Hvis man anvender den frie karboksylsyre med formel III, arbeider man hensiktsmessig i et inert organisk oppløsningsmiddel og i nærvær av et kondensasjonsmiddel. Egnede inerte organiske oppløsningsmidler er f.eks. eter, så som tetrahydrofuran, dietyleter, t-butylmetyleter, dioksan, etylenglykol-dimetyleter eller lignende, halogenerte hydrokarboner så som metylenklorid, kloroform, 1,2-dikloretan eller lignende, acetonitril, dimetylformamid eller lignende. Egnede kondensasjonsmidler er f.eks. dicykloheksylkarbodiimid, eventuelt sammen med N-hydroksysuccinimid, 1-(lavere alkyl)-2-halogen-pyridiniumsalter og lignende. Man arbeider her i et temperaturområde fra ca. 0°C til reaksjonsblandingens koketemperatur, hensiktsmessig ved romtemperatur.

Hvis man ved den ovenstående omsetning anvender et reaktivt, funksjonelt derivat av en karboksylsyre med formel III, er det først og fremst tale om de tilsvarende karboksylsyre-estere, særlig lavere alkylestere så som metyl- eller etyl-estrene, tilsvarende karboksylsyrehalogenider, særlig karboksylsyrekloridene, tilsvarende karboksylsyreanhydrider og blandede anhydrider (f.eks. med mesitylen-sulfonsyre, maur-syreetyleter og lignende), tilsvarende karboksylsyreimidazolider og lignende. De reaktive, funksjonelle derivater av karboksylsyrene med formel III behøver ikke i alle tilfeller å isoleres, men de kan fremstilles in situ og umiddelbart viderebearbeides.

Hensiktsmessig arbeider man i et inert, organisk oppløsningsmiddel, idet det særlig er tale om de som er nevnt ovenfor.

Alt efter reaktiviteten av det anvendte karboksylsyrederivat arbeider man i et temperaturområde fra ca. 0°C til reaksjonsblandingens koketemperatur.

Hvis man anvender den frie karboksylsyre med formel III i nærvær av et reaktivt kondensasjonsmiddel eller spesielt reaktive funksjonelle derivater derav, som f.eks. de tilsvarende karboksylsyrehalogenider eller -anhydrider, kommer det som utgangsstoffer bare på tale slike forbindelser hvor R^{II} ikke betyr hydrogen.

Ved en foretrukket utførelsesform anvender man en lavere alkylester av en karboksylsyre med formel III og overskudd av amin med formel II som oppløsningsmiddel. Hvis det ønskes et amid med formel I som er usubstituert på nitrogenet, er forbindelsen med formel II ammoniakk, som fortrinnsvis anvendes i vandig eller alkoholisk (særlig metanolisk) oppløsning. Man må her ta i betraktning at ved anvendelse av et overskudd av ammoniakk, vil en lavere alkanoylgruppe som eventuelt er til stede i utgangsmaterialet med formel III, bli avspaltet, slik at man får en forbindelse med formel I hvor R^{I} betyr hydrogen. Det samme gjelder når R^{II} i utgangsmaterialet med formel III betyr en annen gruppe som kan avspaltes ved hjelp av ammoniakk. Grupper som kan avspaltes med ammoniakk, er først og fremst acylgrupper, f.eks. alkanoylgrupper (så som de ovenfor nevnte lavere alkanoylgrupper), med halogen, alkoksygrupper eller aryloksygrupper eller lignende substituerte alkanoylgrupper (så som kloracetyl, trifluoracetyl, metoksyacetyl, fenoksyacetyl osv.), eventuelt med halogen eller lignende substituerte alkoksykarbonyl- eller aralkoksykarbonylgrupper (så som benzyloksykarbonyl, trikloretoksykarbonyl, tribrometoksykarbonyl osv.), aroylkarbonylgrupper (så som benzoylformyl osv.), acylrester av optisk aktive syrer så som (3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]-hept-1-yl)-karbonyl osv.

Ifølge fremgangsmåtevariant b) kan forbindelser med formel I hvor R^{I} betyr lavere alkanoyl, fremstilles ved at en forbindelse med formel Ib behandles med et middel som

159592

6

leverer en lavere alkanoylrest. Egnede midler som tilveiebringer en lavere alkanoylrest, er f.eks. lavere alkankarboksylsyre-halogenider, særlig kloridene, passende anhydrider og blandede anhydrider (f.eks. med de ovenfor nevnte syrer), passende lavere alkankarboksylsyreimidazolider og lignende. Hensiktsmessig arbeider man i et inert, organisk oppløsningsmiddel, særlig etere så som tetrahydrofuran, dietyleter, t-butylmetyl-eter, dioksan, etylenglykol-dimetyleter eller lignende, halogenerte hydrokarboner så som metylenklorid, kloroform, 1,2-dikloretan eller lignende, aromatiske hydrokarboner så som toluen og lignende, acetonitril, dimetylformamid eller lignende. Reaksjonstemperaturen ligger hensiktsmessig i et område fra ca. 0°C til reaksjonsblandingens koketemperatur.

Ifølge fremgangsmåtevariant c) kan forbindelser med formel I hvor R^1 betyr hydrogen, fremstilles ved at man fra en forbindelse med formel IV avspalter beskyttelsesgruppen betegnet med Z. Egnede beskyttelsesgrupper i forbindelsene med formel IV er naturligvis bare slike som kan avspaltes ved metoder hvor disse beskyttelsesgrupper fjernes selektivt uten at andre strukturelementer som er til stede i molekylet, trekkes med. Egnede slike beskyttelsesgrupper er f.eks. lett avspaltbare metallorganiske grupper, særlig trialkylsilylgrupper, så som en trimetylsilyl- eller t-butyltrimetylsilylgruppe og lignende, lett avspaltbare acetal- og ketal-beskyttelsesgrupper så som en tetrahydropyran-2-yl- eller 4-metoksy-tetrahydropyran-4-yl-gruppe og lignende, en benzylgruppe osv. Fjernelse av beskyttelsesgruppen fra forbindelsene med formel IV skjer ved i og for seg kjente metoder, idet man ved valg av den anvendte metode selvsagt må ta i betraktning arten av den beskyttelsesgruppe som skal fjernes, og man må ta i betraktning at bare beskyttelsesgrupper skal fjernes selektivt, mens andre strukturelementer som er til stede i molekylet, ikke skal angripes. Trimetylsilylgruppen kan f.eks. avspaltes ved behandling med fortynnet saltsyre i tetrahydrofuran eller ved oppvarmning i vandig etanol eller metanol til koketemperatur. De ovennevnte acetal- og ketal-beskyttelsesgrupper kan avspaltes under milde, sure, vandige betingelser (f.eks. med 0,1N saltsyre) eller ved omacetalisering med en lavere alkanol så som metanol eller etanol, i nærvær av en sur katalysator så som saltsyre, pyridinium-p-toluensulfonat, p-toluensulfonsyre eller lignende.

Benzylgruppen kan f.eks. avspaltes hydrogenolytisk, f.eks. med en eventuelt til en bærer bundet katalysator så som platina, platinaoksyd, palladium eller lignende.

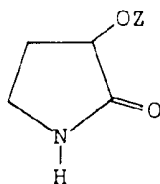
Adskillelse av en oppnådd blanding av diastereoisomerer i de tilsvarende racemater foretas efter i og for seg kjente metoder. Den ønskede adskillelse kan f.eks. skje ved kromatografiske metoder.

Racemater av forbindelser med formel I hvor R^1 betyr hydrogen og/eller R^3 en basisk rest, kan spaltes ved at man forestrer disse forbindelser med en optisk aktiv karboksylsyre, så som vinsyre, (+)-Di-O,O'-p-toluoyl-D-vinsyre, (-)-(3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl)karboksylsyre eller lignende eller danner et salt med en slik syre, og derefter spalter de således oppnådde diastereoisomere forbindelser resp. salter, f.eks. ved fraksjonert krystallisasjon eller ved kromatografiske metoder og frigjør de optisk enhetlige forbindelser med formel I ved esterspaltning eller ved behandling med en base.

Fremstilling av farmasøytisk godtagbare syreaddisjons-salter av forbindelser med formel I skjer ved vanlig anvendte metoder. Det kommer her i betraktning både salter med uorganiske og med organiske syrer, f.eks. hydroklorider, hydrobromider, sulfater, metansulfonater, p-toluensulfonater, oksalater, tartrater, citrater, maleinater, askorbater, acetater og lignende.

Som nevnt er noen av mellomproduktene som anvendes ved fremstilling av forbindelsene med formel I, nye, nemlig de med formlene III og IV hvor beskyttelsesgruppen ikke betyr en lavere alkanoylgruppe.

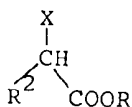
Lavere alkylestere av forbindelser med formel III kan f.eks. fremstilles ved at man behandler et pyrrolidinon-derivat med den generelle formel



159592

8

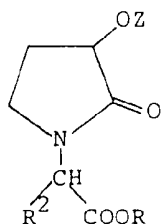
hvor Z har den ovenfor angitte betydning,
med en base som kan fjerne hydrogenatomet ved nitrogenatomet
i 1-stilling (f.eks. med natriumhydrid), og derefter omsetter
det oppnådde anion med en forbindelse med den generelle
formel



VI

hvor R^2 har den ovenfor angitte betydning, X betyr et halogen-
atom og R lavere alkyl.

Man får således en forbindelse med den generelle formel

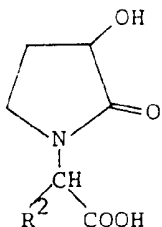


VII

hvor R^2 , R og Z har de ovenfor angitte betydninger.

Forbindelser med formel VII hvor Z betyr lavere alkanoyl,
er lavere alkylestere av forbindelser med formel III hvor
 R^{11} betyr lavere alkanoyl. Lavere alkylestere av forbindelser
med formel III hvor R^{11} betyr hydrogen, kan oppnås ved at
man fra en forbindelse med formel VII avspalter beskyttelses-
gruppen betegnet med Z.

Karboksytsyren med formel III hvor R^{11} betyr hydrogen,
dvs. forbindelser med den generelle formel



IIIa

hvor R^2 har den ovenfor angitte betydning,
kan fremstilles ved at man i en forbindelse med formel VII
hydrolyserer estergruppen og på forhånd, derefter eller samtidig
avspalter beskyttelsesgruppen betegnet med Z. Karboksylsyrer

med formel III hvor R^{11} betyr lavere alkanoyl, kan oppnås ved at en forbindelse med formel IIIa omsettes med et middel som tilveiebringer en lavere alkanoylrest, f.eks. ved behandling med et lavere alkankarboksytsyreanhydrid eller -klorid. Andre rester så som (3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl)karbonyl, kan innføres analogt, f.eks. også ved hjelp av (3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl)-karbonylklorid.

De som utgangsstoffer anvendte forbindelser med formel IV kan fremstilles ved at man omsetter en forbindelse med formel VII med et amin med formel II, analogt med fremgangsmåte-variant a). Man må her passe på at det bare kommer i betraktning slike beskyttelsesgrupper som ikke angripes under disse reaksjonsbetingelser. Spesielt egnede beskyttelsesgrupper er f.eks. de ovennevnte silyl-beskyttelsesgrupper og en benzylgruppe.

Forbindelsene med formel V kan på sin side f.eks. fremstilles fra 3-hydrokso-2-pyrrolidinon, nemlig ved innføring av den ønskede beskyttelsesgruppe. Metodene for innføring av beskyttelsesgruppen varierer alt efter dens art, men vil imidlertid være velkjent for en fagmann.

Visse forbindelser med den generelle formel V kan også fremstilles fra 4-amino-2-hydroksysmørsyre, ved metoder som i ett arbeidstrinn frembringer ringslutning og innføring av den ønskede beskyttelsesgruppe. Således kan man f.eks. oppnå 3-(trimetylsilyloksy)-2-pyrrolidinon ved at 4-amino-2-hydroksysmørsyre i nærvær av små mengder trimetylklorsilan omsettes med heksametyldisilazan eller med bis-(trimetylsilyl)urinstoff eller med bis-(trimetylsilyl)acetamid.

Forbindelsene med formel III og IV oppviser i 3-stilling i den 5-leddete heterocykliske ring et asymmetrisk substituert karbonatom. De stereokjemiske forhold som forekommer på grunn av dette, bestemmer de stereokjemiske forhold for forbindelsene med formel I som fremstilles fra forbindelsene med formlene III og IV. De stereokjemiske forhold i 3-stilling i den 5-leddete heterocykliske kjerne i forbindelsene med formel III og IV bestemmes på sin side av de utgangsmaterialer og/eller metoder som anvendes ved fremstilling av disse forbindelser.

Som nevnt innledningsvis er pyrrolidinderivatene med formel I nye forbindelser med meget verdifulle farmakodynamiske egenskaper. De oppviser bare en liten toksisitet, og det har vist seg at de ved de nedenfor beskrevne dyreforsøk har evnen til å motvirke eksperimentelt fremkalt cerebral insuffisiens.

Test-apparaturen er en såkalt "Skinner box" med et elektrifiserbart gittergulv (30 x 40 cm) og en grå plast-plattform (15 x 15 x 0,8 cm) i hjørnet foran til høyre. Uerfarne hannrotter (100-120 g) anbringes enkeltvis på plattformen. Så snart de stiger ned på gittergulvet får de et elektrisk fotstøt (0,8 mA). Den normale reaksjon for uerfarne rotter er da å springe tilbake på plattformen. Da imidlertid rottene igjen forsøker å stige ned, må fotstøt-prosedyren gjentas tre til fem ganger for hvert dyr. Etter disse tre til fem gjentakelser pr. dyr har rottene lært en såkalt "passive avoidance response", dvs. de forsøker ikke mer å stige ned på gittergulvet ettersom de vet at de vil bli straffet. Umiddelbart derefter dannes tre grupper på hver 30 dyr. Den første gruppe får en injeksjon (i.p.) på 0,3 mg/kg scopolamin samt destillert vann (2 ml/kg p.o.). Den annen gruppe får en injeksjon (i.p.) på 0,3 mg/kg scopolamin og en oral dose av prøveforbindelsen. Den tredje gruppe får utelukkende destillert vann (p.o.).

2 timer senere settes hver rotte en gang på plattformen i den såkalte "Skinner box". Kriteriet for bedømmelse av dette forsøk for å fastlegge en virkning av preparatet på korttidshukommelsen er om dyret i løpet av 60 sekunder holder seg på plattformen eller ikke (resultatet kan også for hvert dyr bare bli "ja" eller "nei"). Den statistiske signifikans av forskjellene mellom resultatene oppnådd med den første og den annen gruppe, bestemmes ved hjelp av den såkalte "Chi"-kvadrat-test.

70-75% av de dyr som bare er behandlet med destillert vann (p.o.) husker 2-4 timer etter at de har lært "passive avoidance response" at de skal holde seg på plattformen. For 85-92% av de dyr som er behandlet med scopolamin (0,3 mg/kg i.p.) og destillert vann (p.o.) kan man etter 3-4 timer fastslå en retrograd virkning på korttidshukommelsen, dvs. de har glemt at de må holde seg på plattformen. Et stoff som har evnen til å motvirke cerebral insuffisiens, kan oppheve den blokkering

av korttids-hukommelsen som fremkalles ved injeksjon (i.p.) av 0,3 mg/kg scopolamin. En dose av et preparat betegnes da som "aktiv" mot scopolamin når antallet av positive resultater ("ja") er signifikant forskjellig fra det antall kontrolldyr som er behandlet med scopolamin (0,3 mg/kg i.p.) og bare destillert vann (p.o.).

I den etterfølgende tabell er det angitt ved hvilke doser bestemte forbindelser med Formel I, samt forskjellige strukturelt beslektede sammenligningsforbindelser viste en signifikant aktivitet henholdsvis viste seg å være inaktive i det foran beskrevne forsøket. Tabellene inneholder dessuten angivelser om den akutte toksisitet for noen av forbindelsene med Formel I (DL₅₀ 1 mg/kg ved engangs oral administrering til mus).

TABELL

Forbindelse	Prøvede doser 1 mg/kg p.o.	Resultat	DL ₅₀ 1 mg/kg p.o.
A	0.003 0.01 0.03 0.1 0.3 1 3	inaktiv } signifikant aktiv } inaktiv	> 5000
A'	0.1 0.3 1 3	inaktiv } signifikant aktiv } inaktiv	
A''	0.03 0.1 0.3 1 3	inaktiv } signifikant aktiv aktiv } inaktiv	
X	1 3 10 30 50	inaktiv } signifikant aktiv } inaktiv	
D	3 10 30 50 100	inaktiv } signifikant aktiv } inaktiv	> 5000

Forbindelse	Prøvede doser	Resultat
	1 mg/kg p.o.	

Y	500 1000 Doser > 1000 ikke prøvet	inaktiv signifikant aktiv	
Y'	0.03 0.1 0.3 1 3 30	} inaktiv signifikant aktiv } inaktiv	
E	1 3 10	inaktiv signifikant aktiv inaktiv	> 5000
Z	30 50 100 300	inaktiv } signifikant aktiv inaktiv	

- Forbindelse A : (R/S-cis-N-[2-(2,6-Dimetyl-1-piperidiny1)-etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid
- Forbindelse A' : (R)-Isomer av forbindelse A
- Forbindelse A'': (S)-Isomer av forbindelse A
- Forbindelse X : cis-N-[2-(2,6-Dimetyl-1-piperidiny1)etyl]-2-(2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid, smlgn. DE 28 08 067
- Forbindelse D : (R/S)-2-(3-Hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)-acetamid
- Forbindelse Y : 2-(2-Okso-1-pyrrolidiny1)acetamid, smlgn. NO 146.909 (som sammenlignings-substans) & CH 436.304
- Forbindelse Y' : 2-(4-Hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid, smlgn. NO 146.909
- Forbindelse E : (R/S)-N-[2-Diisopropylamino)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid
- Forbindelse Z : N-[2-(Diisopropylamino)etyl]-2-(2-okso-1-pyrrolidiny1)-acetamid, smlgn. DE 28 08 067

Sammenlignet med de forskjellige tilsvarende kjente forbindelser hvori hydroksygruppen imidlertid mangler eller sitter i 4-stilling i pyrrolidionringen deres, viser 3-Hydroksypyrrolidion-derivatene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, en signifikant aktivitet ved en lavere dosering og/eller i et bredere doseområde.

Forbindelsene med formel I og farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter av forbindelser med formel I som har basisk karakter, kan anvendes ved bekjempelse eller forebyggelse av cerebral insuffisiens eller ved forbedring av den intellektuelle ydelsesevne, f.eks. ved cerebrale skader, i geratrien, ved alkoholisme osv. Doseringen kan variere innenfor vide grenser og må tilpasses i hvert enkelt tilfelle etter de individuelle forhold. Vanligvis anvendes ved oral administrering en daglig dose på ca. 10 til 2500 mg, men man kan også overskride den nevnte øvre grense når dette viser seg hensiktsmessig.

I de følgende eksempler som skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere, er samtlige temperaturangivelser i °C.

Eksempel 1

a) Til 51,9 g (R/S)-3-trimetylsilyloksy-2-pyrrolidinon og 136 ml bromeddiksyreetylerester i 520 ml vannfri acetonitril settes under omrøring mellom 45 og 50° i løpet av 30 minutter porsjonsvis 38,3 g av en ca. 55%ig dispersjon av natriumhydrid i mineralolje. Derefter bringes blandingen i løpet av 30 minutter under omrøring til tilbaketemperatur, omrøres videre i 1 time ved tilbaketemperatur og filtreres derefter. Filtratet inndampes, og det gjenværende residuum som inneholder (R/S)-2-(3-trimetylsilyloksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)eddiksyreetylerester, oppløses i 500 ml tetrahydrofuran. Til denne oppløsning settes 71 ml 1N saltsyre og etter 15 minutter 7,2 g natriumhydrogenkarbonat, hvorefter man i 7 minutter omrører ved romtemperatur og derefter inndamper. Residuet ekstraheres tre ganger med acetonitril, og de samlede acetonitrilekstrakter inndampes. Residuet kromatograferes på silikagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm). (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)eddiksyreetylerester som elueres med metylenklorid og etylacetat, krystalliseres fra en blanding av etylacetat/n-heksan (1:2) og viser da et smeltepunkt på 80,5-81°.

b) 2,50 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)eddiksyreetylerester tilsettes 11,5 ml av en ca. 25%ig ammoniumhydroksydeopløsning, hvorefter blandingen omrøres i 1 time ved romtemperatur. Reaksjonsblanding tilsettes acetonitril og inndampes. Til residuet settes acetonitril fem ganger, og man

inndamper i hvert tilfelle. Man får (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid, som efter omkrystallisering fra metanol/dietyleter (1:2) smelter ved 163-164°.

Eksempel 2

4,5 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)eddiksyre-etyleter oppvarmes til 100° sammen med 7,1 g cis-2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny1)etylamin i 3,5 timer under nitrogen. Derefter tilsetter man dietyleter, omrører, filtrerer og kromatograferer filterresiduet (6,5 g) på 30 g silikagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm). (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny1)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)-acetamid som elueres med metylenklorid og metanol, viser efter omkrystallisering fra etylacetat et smeltepunkt på 131-132°.

Eksempel 3

4,5 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)eddiksyre-etyleter oppvarmes til 100° sammen med 6,1 g 2-(diisopropyl-amino)-etylamin under nitrogen i 3,5 timer. Det rå reaksjonsprodukt kromatograferes gjennom aluminiumoksyd (nøytral, aktivitetstrinn III). Med etylacetat/etylalkohol (blanding 1:1) og med etylalkohol eluerer man (R/S)-N-[2-(diisopropylamino)-etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid. Dette viser efter utgnidning i dietyleter et smeltepunkt på 91-93°; kokepunkt 230-250°/0,01 mm Hg (kulerør).

Eksempel 4

- a) Til en suspensjon av 34,0 g (R)-4-amino-2-hydroksy-smørsyre i 340 ml vannfri o-xylen settes 89 ml heksametyldisilazan og 0,6 ml trimetylklorsilan. Blandingen oppvarmes til kokning under omrøring i løpet av 4 timer og inndampes derefter. Residuet ekstraheres fire ganger med toluen. De samlede toluen-ekstrakter inndampes i vakuum, hvorefter residuet destilleres i tre porsjoner. Man får (R)-3-(trimetylsilyloksy)-2-pyrrolidinon med kokepunkt 90-100°/0,01 mm Hg (kulerør).
- b) Fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, avsnitt a) gjentas med den forskjell at det som utgangsmateriale anvendes (R)-3-(trimetylsilyloksy)-2-pyrrolidinon. Efter omkrystallisering fra etylacetat/n-heksan får man (R)-(+)-2-(3-hydroksy-

2-okso-1-pyrrolidinyl)eddiksyre-etyler med smeltepunkt 84-85°;
 $[\alpha]_D^{20}$: +68°, $[\alpha]_{546}^{20}$: +82°, $[\alpha]_{365}^{20}$: +255° (dimetylformamid,
 c = 1,0).

c) Fra (R)-(+)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)-
 eddiksyreetyler får man ved fremgangsmåten beskrevet i
 avsnitt b) i eksempel 1, (R)-(+)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-
 pyrrolidinyl)acetamid med et smeltepunkt på 197-198°;
 $[\alpha]_D^{20}$: +81°, $[\alpha]_{546}^{20}$: +97°, $[\alpha]_{365}^{20}$: +308° (dimetylformamid,
 c = 1,0).

Eksempel 5

Fra (R)-(+)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)-eddiksyre-
 etyler får man ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2,
 (R)-(+)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-hydroksy-
 2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid med et smeltepunkt på 101-102°;
 $[\alpha]_D^{20}$: +43°, $[\alpha]_{546}^{20}$: +52°, $[\alpha]_{365}^{20}$: +162° (acetonitril,
 c = 1,00).

Eksempel 6

a) Analogt med fremgangsmåten ifølge avsnitt a) i eksempel 4
 får man fra (S)-(-)-4-amino-2-hydroksy-smørsyre, forbindelsen
 (S)-(-)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)eddiksyreetyler
 med smeltepunkt 85-85,5°; $[\alpha]_D^{20}$: -69°, $[\alpha]_{546}^{20}$: -84°,
 $[\alpha]_{365}^{20}$: -259° (kloroform, c = 1,0).

b) Ved fremgangsmåten beskrevet i avsnitt b) i eksempel 1
 får man fra (S)-(-)-2-(3-hydroksy-1-pyrrolidinyl)eddiksyre-
 etyler, forbindelsen (S)-(-)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-
 pyrrolidinyl)acetamid med et smeltepunkt på 197-198°;
 $[\alpha]_D^{20}$: -82°, $[\alpha]_{546}^{20}$: -99°, $[\alpha]_{365}^{20}$: -313° (dimetylformamid,
 c = 1,00).

Eksempel 7

Fra (S)-(-)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)-
 eddiksyreetyler får man analogt med fremgangsmåten beskrevet
 i eksempel 2, (S)-(-)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)-
 etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid med et
 smeltepunkt på 101-103°; $[\alpha]_D^{20}$: -44°, $[\alpha]_{545}^{20}$: -53°, $[\alpha]_{365}^{20}$: -165°
 (acetonitril, c = 1,0).

Eksempel 8

1,0 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)-eddiksyreetyler tilsettes 10 ml av en 40%ig oppløsning av metylamin i vann. Etter 1 times omrøring ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen. Residuet ristes med acetonitril fem ganger for å fjerne vannet, idet det i hvert tilfelle foretas inndampning. Residuet tilsettes dietyleter. Ved filtrering isolerer man N-metyl-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)-acetamid med smeltepunkt 129-130,5°.

Eksempel 9

En blanding av 3,5 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)eddiksyreetyler og 11,2 g 1,2-etylendiamin får stå i 20 timer ved romtemperatur. Overskudd av 1,2-etylendiamin avdampes i vakuum. Residuet oppløses i 40 ml varm acetonitril, hvorefter man omrører i 2 timer ved romtemperatur og derefter 1 time i isbad. Ved filtrering isolerer man N-[2-(amino)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid med smeltepunkt 110-112°.

Eksempel 10

3,0 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)eddiksyreetyler og 5,9 g cis-4-(2,6-dimetyl-1-piperidiny1)butylamin oppvarmes i 3,5 timer til 95-100° under nitrogen. Reaksjonsblandingen kromatograferes på 70 g aluminiumoksyd (aktivitets-trinn III, nøytral). (R/S)-cis-N-[4-(2,6-dimetyl-1-piperidiny1)-butyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid som elueres med etylalkohol, viser etter krystallisering fra dietyleter et smeltepunkt på 90-92°.

Eksempel 11

3,0 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)eddiksyreetyler og 2,87 g N-(2-aminoetyl)piperidin oppvarmes under nitrogen i 4 timer til 100°. Overskudd av N-(2-aminoetyl)piperidin avdestilleres i høyvakuum. (R/S)-N-[2-(1-piperidiny1)-etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid som er tilbake som residuum, viser etter krystallisasjon fra etylacetat et smeltepunkt på 110-111°.

Eksempel 12

4,0 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny)-
eddiksyreetyler og 6,1 g N-(3-aminopropyl)morfolin oppvarmes
under nitrogen i 3,5 timer til 95-100°. Reaksjonsblandingen
kromatograferes på 50 g silikagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm).
(R/S)-N-[3-(1-morfoliny)propyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-
pyrrolidiny)acetamid som er eluert med etylalkohol, viser
etter omkrystallisering fra etylacetat et smeltepunkt på 94-96°.

Eksempel 13

3,0 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny)eddiksyre-
etyler og 3,7 g 2-(dietylamino)etylamin oppvarmes i
3,5 timer under nitrogen til 95-100°. Reaksjonsblandingen
kromatograferes på 45 g aluminiumoksyd (nøytral, aktivitets-
trinn III). Det rå (R/S)-N-[2-(dietylamino)etyl]-2-(3-hydroksy-
2-okso-1-pyrrolidiny)acetamid som er eluert med metylenklorid
og etylacetat, kromatograferes påny gjennom 25 g aluminium-
oksyd (nøytral, aktivitetstrinn III). Produktet som er eluert
med etylacetat og etylalkohol, destilleres i kulerør ved
ca. 250°/0,03 mm Hg.

Eksempel 14

a) 15,0 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny)-
eddiksyreetyler oppløses i 150 ml absolutt alkohol og
tilsettes 1,95 g natrium som er oppløst i 38 ml absolutt
alkohol. 1,5 ml ioneftitt vann tilsettes, hvorefter det hele
omrøres natten over ved romtemperatur. Til den dannede
suspensjon tilsettes 250 ml dietyler, og derefter filtreres
blandingen. Man får (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny)-
eddiksyre-natriumsalt. Saltet omrøres natten over ved rom-
temperatur i 200 ml acetonitril og 12 ml 25%ig saltsyre.
Derefter inndampes. Til residuet settes acetonitril to ganger,
og i hvert tilfelle foretas inndampning. Residuet kokes under
tilbakeløpskjøling i 320 ml acetonitril, hvorefter man filtrerer
i varm tilstand og omrører filtratet i 3 timer i isbåd. Ved
filtrering isolerer man (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrroli-
diny)eddiksyre med smeltepunkt 153-154°.

b) Til 1,0 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)-eddiksyre og 1,03 g 94,7%ig cis-2-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny1)etylamin, oppløst i 20 ml dimetylformamid, settes dråpevis ved 0° 1,30 g dicykloheksylkarbodiimid, oppløst i 6 ml dimetylformamid. Man omrører i 4 dager ved romtemperatur, setter 0,23 g ioneftt vann til reaksjonsblandingen og inndamper i vannstrålevakuum. Til residuet settes toluen fem ganger, og i hvert tilfelle foretas inndampning. De kloroform-oppløselige komponenter i residuet kromatograferes på 60 g aluminiumoksyd (aktivitetstrinn III, nøytral). Alkohol-eluatet kromatograferes påny på 15 g aluminiumoksyd (aktivitetstrinn III, nøytral). Fraksjonene eluert med acetoneitril og etylalkohol inneholder ifølge gasskromatogram og massespektrum (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny1)-etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid.

Eksempel 15

a) 4,0 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)eddiksyre, 80 ml absolutt tetrahydrofuran og 5 ml acetylklorid kokes i 4 timer under tilbakeløpskjøling og omrøring. Derefter inndampes blandingen. Residuet filtreres gjennom silikagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm). Inndampningsresiduet av fraksjonene eluert med etylacetat utrøres i dietyleter. Ved filtrering isolerer man (R/S)-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)-eddiksyre med smeltepunkt 95-96°.

b) 1,81 g 2-klor-1-metyl-pyridiniumjodid suspenderes i 10 ml metylenklorid, og til blandingen settes ved romtemperatur 1,20 g (R/S)-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)eddiksyre. I løpet av 15 minutter tilsettes dråpevis ved 0° en oppløsning av 0,98 g 94,7%ig cis-2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny1)etylamin og 3,02 ml trietylamin i 20 ml metylenklorid, hvorefter blandingen omrøres i 18 timer ved romtemperatur. Derefter foretas inndampning, og residuet kromatograferes på aluminiumoksyd (aktivitetstrinn III, nøytral). Materialet eluert med kloroform kromatograferes på silikagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm). (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny1)etyl]-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid som er eluert med alkohol, viser efter krystallisasjon fra dietyleter et smeltepunkt på 120-122°.

Eksempel 16

1,0 g (R/S)-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)eddiksyre innføres i 15 ml absolutt tetrahydrofuran, hvorefter man i én porsjon tilsetter 0,89 g N,N'-karbonyl-diimidazol. Man omrører ved romtemperatur inntil gassutviklingen er opphørt. Derefter tilsettes 0,86 g 94,7%ig cis-2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etylamin, hvorefter blandingen får stå natten over ved romtemperatur og derefter inndampes. Residuet kromatograferes på 60 g aluminiumoksyd (aktivitetstrinn III, nøytral). (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid som er eluert med metylenklorid, viser etter utrøring med dietyleter et smeltepunkt på 121-122°.

Eksempel 17

a) 1,70 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)eddiksyre-etyleter i 30 ml metylenklorid og 0,53 ml acetylklorid kokes under tilbakeløpskjøling i 2,5 timer under omrøring. Derefter inndampes blandingen. Residuet destilleres i kulerør. Man får (R/S)-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)eddiksyre-etyleter med kokepunkt 225°/0,01 mm Hg.

b) 0,40 g (R/S)-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)-eddiksyreetyleter tilsettes 45 ml av en mettet oppløsning av ammoniakk i metylalkohol. Man lar det hele stå i 1 time ved romtemperatur og inndamper derefter reaksjonsblanding. Til residuet settes acetonitril fire ganger, og hver gang inndampes. Man får (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid, som etter omkrystallisering fra metanol/dietyleter (1:3) smelter ved 163-164°.

Eksempel 18

1,0 g (R/S)-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)eddiksyre kokes i 20 ml toluen og 0,54 ml tionylklorid i 2 timer under tilbakeløpskjøling. Etter inndampning av reaksjonsblanding rister man residuet to ganger med toluen og avdamper toluenet hver gang i vakuum. 0,5 g av residuet inneholdende rått (R/S)-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)eddiksyreklorid lar man stå natten over i en mettet oppløsning av ammoniakk i metanol. Etter avdampning av oppløsningsmidlet kromatograferes residuet på 5 g silikagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm). I eluatet

(metylenklorid/metanol, blanding 1:1) kan (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid påvises.

Eksempel 19

Til 1,5 g (R/S)-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)-eddiksyre, 40 ml kloroform og 0,86 g N-hydroksysuccinimid settes ved romtemperatur 1,64 g dicykloheksylkarbodiimid oppløst i 20 ml kloroform. Etter 4 timer frafiltreres det faste materiale, hvorefter filtratet inndampes og filtreres påny. Filtratet inndampes. Residuet tilsettes ved romtemperatur 40 ml av en mettet oppløsning av ammoniakk i metanol. Man omrører i 5 minutter ved romtemperatur, tilsetter derefter 10 ml ioneftitt vann og omrører videre i 30 minutter ved romtemperatur. Det utfelte faste stoff frafiltreres. Filtratet inndampes, residuet omrøres i 30 ml acetonitril, og det utkrystalliserte produkt omkrystalliseres ytterligere to ganger fra acetonitril. Man får (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid med smeltepunkt 162-164°.

Eksempel 20

1,50 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)-eddiksyre oppløses i 50 ml kloroform og 10 ml dimetylformamid. Til oppløsninger settes 1,08 g N-hydroksysuccinimid. Derefter tilsettes 2,08 g dicykloheksylkarbodiimid oppløst i 25 ml kloroform. Man omrører blandingen i 4 timer ved romtemperatur og frafiltrerer derefter det utfelte faste stoff. Filtratet inndampes til et volum på ca. 20 ml og filtreres derefter påny. Filtratet inndampes, og residuet tilsettes 1,70 g 94,7%ig cis-2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny1)etylamin. Man lar blandingen stå natten over ved romtemperatur og fjerner over-skudd av cis-2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny1)etylamin i vakuum. Residuet kromatograferes på 60 g aluminiumoksyd (aktivitets-trinn I, basisk). Fraksjonene som er eluert med kloroform og alkohol, inndampes. Residuet utrøres i 35 ml dietyleter/etylacetat (blanding 2:1) ved romtemperatur. Man får (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny1)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid (smeltepunkt 116-120°), som efter ny kromatografi på aluminiumoksyd (aktivitetstrinn III, nøytral) og omkrystallisering fra etylacetat smelter ved 126-128°.

Eksempel 21

1,2 ml klormaurisyreetyleter innføres i 12 ml kloroform, og til denne blanding settes dråpevis ved -30° i løpet av 30 minutter 2,0 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)-eddiksyre og 1,74 ml trietylamin, oppløst i 50 ml kloroform. Etter 120 minutters omrøring mellom -20° og -10° tilsettes dråpevis 2,07 g 94,7%ig cis-2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)-etylamin oppløst i 10 ml kloroform. Man lar det hele stå ved romtemperatur natten over. Derefter foretas inndampning, og residuet (6 g) kromatograferes på 120 g aluminiumoksyd (aktivitetstrinn III, nøytral). (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid som er eluert med acetonitril og etylalkohol, viser etter ny kromatografering på aluminiumoksyd og omkrystallisering fra etylacetat, et smeltepunkt på $128-130^{\circ}$.

Eksempel 22

Analogt med fremgangsmåten ifølge eksempel 21 får man fra 2 g (R/S)-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)eddiksyre under anvendelse av metanolisk ammoniakk istedenfor cis-2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etylamin, forbindelsen (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid. Rensningen foretas ikke med kromatografi, men derimot ved utrøring i kloroform. Man får et produkt med smeltepunkt $161-163^{\circ}$.

Eksempel 23

Analogt med fremgangsmåten ifølge eksempel 21 får man fra 0,8 g (R/S)-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)eddiksyre en rå reaksjonsblanding. Denne blanding kromatograferes på 40 g aluminiumoksyd (aktivitetstrinn III, nøytral). (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid som er eluert med kloroform, viser etter utrøring i dietyleter et smeltepunkt på $121-122^{\circ}$.

Eksempel 24

Analogt med fremgangsmåten ifølge eksempel 21 får man fra N-(2-aminoetyl)pyrrolidin og (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)eddisyre, forbindelsen (R/S)-N-[2-(1-pyrrolidinyl)-etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid. Mikroanalysen viser følgende verdier:

Bruttoformel $C_{12}H_{21}O_3N_3$, MV 255,32

Beregnet: C 56,45%, H 8,29%, N 16,46%

Funnet: C 56,11%, H 8,29%, N 16,32%.

Eksempel 25

a) Fra (R/S)-3-trimetylsilyloksy-2-pyrrolidinon og 2-brompropionsyreetyleter får man ved fremgangsmåten ifølge avsnitt a) i eksempel 1 (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)propionsyreetyleter med kokepunkt $200^{\circ}/0,05$ mm Hg (kulerør).

b) Ved fremgangsmåten ifølge avsnitt b) i eksempel 1 får man fra (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)propionsyreetyleter etter kromatografisk filtrering på silikagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm), eluering med acetonitril/etylalkohol (blanding 1:1) og krystallisasjon fra acetonitril, (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)propionsyreamid med smeltepunkt $139-141^{\circ}$.

Eksempel 26

1,5 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)propionsyreetyleter får stå ved romtemperatur i 24 timer sammen med 2,45 g cis-2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etylamin. Derefter avdestilleres overskudd av cis-2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etylamin i høyvakuum, og residuet (3,5 g) kromatograferes på 30 g silikagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm). (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)propionsyreamid som er eluert med metylalkohol, viser etter omkrystallisering fra etylacetat et smeltepunkt på $129-130^{\circ}$.

Eksempel 27

a) Fra (R/S)-3-trimetylsilyloksy-2-pyrrolidinon og 2-bromsmørsyreetyler får man ved fremgangsmåten ifølge avsnitt a) i eksempel 1 (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)smørsyreetyler med kokepunkt $205^{\circ}/0,02$ mm Hg (kulerør).

b) Fra 2,05 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)-smørsyreetyler får man ved fremgangsmåten ifølge eksempel 2 etter kromatografisk rensning ukrySTALLISERT (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)smørsyreamid.

Eksempel 28

Analogt med fremgangsmåten ifølge avsnitt b) i eksempel 1 får man fra (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)smørsyreetyler med 25%ig ammoniumhydroksydoppløsning og omkrystallisasjon fra acetonitril (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)smørsyreamid med smeltepunkt $121-122^{\circ}$.

Eksempel 29

a) 2,0 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)eddiksyreetyler oppløses i 40 ml pyridin, hvorefter 3,54 g (-)-(3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl)-karbonylklorid $[\alpha]_{546}^{20}$: -23° , CCl_4 , $c = 2,0$) tilsettes porsjonsvis ved 0 til $+5^{\circ}$. Etter omrøring natten over ved romtemperatur inndampes den resulterende blanding. Til residuet settes toluen 4 ganger, og i hvert tilfelle foretas inndampning. Residuet kromatograferes på 80 g aluminiumoksyd (aktivitetstrinn III, nøytral). Fraksjonene eluert med kloroform inndampes, og residuet krystalliseres fra dietyleter. Man får diastereomerblandingen av 2-[3-[(3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl)karbonyloksy]-2-okso-1-pyrrolidinyl]eddiksyreetyler med smeltepunkt $89-91^{\circ}$.

b) Ved høytrykkvæskerkromatografi av diastereoisomerblandingen av 2-[3-[(3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl)-karbonyloksy]-2-okso-1-pyrrolidinyl]eddiksyreetyler på handelsvanlige, forhåndspakkede Hibar-Lichrosorb RT DIOL kolonner (250 x 4 mm, kornstørrelse 10 μm) oppnår man

ved eluering med 12% tetrahydrofuran og 0,2% isopropylamin i n-heksan separering av de to komponenter.

Smeltepunktet for (R)-2-[3-[(3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl)karbonyloksy]-2-okso-1-pyrrolidinyl]eddiksyreetyler er 107-108° efter krystallisasjon fra benzen/n-heksan (1:2).

c) 0,60 g (R)-2-[3-[(3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl)karbonyloksy]-2-okso-1-pyrrolidinyl]-eddiksyreetyler omrøres i 25 ml av en mettet oppløsning av ammoniakk i metanol i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen inndampes. Til residuet settes acetonitril 4 ganger, og hver gang foretas inndampning. Ved to ganger utrøring av residuet i etylacetat får man (R)-(+)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid med smeltepunkt 195-196°, $[\alpha]_D^{20}$: +78°, $[\alpha]_{546}^{20}$: +94°, $[\alpha]_{365}^{20}$: +302° (dimetylformamid, c = 1,0).

Eksempel 30

1,5 g (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)-acetamid oppvarmes i 20 minutter til tilbakeløpstemperatur sammen med 13,5 ml acetylklorid og 25 ml kloroform. Reaksjonsblandingen inndampes. Til residuet settes toluen fire ganger, og hver gang inndampes. Man får (R/S)-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid, som efter krystallisering fra dietyl-eter smelter ved 116-117°.

Eksempel 31

2,0 g (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid i 60 ml kloroform og 1,5 ml acetylklorid oppvarmes i 3 timer ved tilbakeløpstemperatur. Efter avdampning av de flyktige bestanddeler settes toluen tre ganger til residuet, og hver gang foretas inndampning i vakuum. Residuet kromatograferes over aluminiumoksyd (aktivitetstrinn III, nøytral). (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)-acetamid som er ekstrahert med kloroform, viser efter omkrystallisering fra dietyleter et smeltepunkt på 121-122°.

Eksempel 32

0,594 g (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid kokes under tilbakeskjøling i 4 timer sammen med 0,222 g N-acetyl-imidazol i 10 ml toluen. Blandingen kromatograferes over 21 g aluminiumoksyd (aktivitetstrinn III, nøytral). (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid som er eluert med metylenklorid, viser etter krystallisasjon fra dietyleter et smeltepunkt på 120-121°.

Eksempel 33

Analogt med fremgangsmåten ifølge avsnitt a) i eksempel 1 får man (R/S)-2-(3-trimetylsilyloksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)-eddiksyreetyleter. Etter behandling med 25%ig ammoniumhydroksyd-oppløsning og sur hydrolyse av (R/S)-2-(3-trimetylsilyloksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid får man rått (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid. Etter kromatografi på silikagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm) og eluering med acetonitril/metanol (1:1) kan (R/S)-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid påvises med en renhet på ca. 80-90%.

Eksempel 34

0,3 g (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-acetoksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid utrøres i 30 ml av en mettet oppløsning av ammoniakk i metylalkohol i 2 timer ved romtemperatur. Etter avdampning av metanolen settes toluen tre ganger til residuet, og hver gang foretas inndampning. Etter utrøring i dietyleter får man (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid med smeltepunkt 129-130°.

Eksempel 35

a) Til 1,0 g (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid, oppløst i 10 ml pyridin, settes porsjonsvis ved 0 til +5° 0,86 g (-)-(3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl)karbonylklorid

($[\alpha]_{546}^{20}$: -23° , CCl_4 , $c = 2,0$). Etter 4 timers omrøring ved romtemperatur avdampes pyridinet. Til residuet settes toluen tre ganger, og hver gang foretas inndampning. Residuet kromatograferes på 30 g aluminiumoksyd (aktivitetstrinn III, nøytral). Kloroformeluatet inneholder diastereoisomerblandingen av *cis*-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-[3-[(3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl)karbonyloksy]-2-okso-1-pyrrolidinyl]acetamid. Dette produkt viderebearbeides uten ytterligere rensning.

b) Ved høytrykkvæskerkromatografi av stereoisomerblandingen av *cis*-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-[3-[(3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl)karbonyloksy]-2-okso-1-pyrrolidinyl]acetamid på handelsvanlige, forhåndspakkede Hibar Lichrosorb RT DIOL kolonner (250 x 4 mm, kornstørrelse 10 μm) oppnår man under eluering med 24% tetrahydrofuran og 0,4% isopropylamin i n-heksan en spaltning av de to komponenter.

c) Fra (R)-*cis*-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-[3-[(3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl)karbonyloksy]-2-okso-1-pyrrolidinyl]acetamid kan man ved behandling med vandig ammoniakk oppnå (R)-*cis*-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid. Sm.p. $101-102^{\circ}$ (fra etylacetat); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+43^{\circ}$, $[\alpha]_{546}^{20}$: $+52^{\circ}$, $[\alpha]_{365}^{20}$: $+162^{\circ}$ (acetonitril, $c = 1,00$).

d) Fra (S)-*cis*-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-[3-[(3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl)karbonyloksy]-2-okso-1-pyrrolidinyl]acetamid kan man ved behandling med vandig ammoniakk få (S)-*cis*-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid. Sm.p. $101-103^{\circ}$ (fra etylacetat); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -44° , $[\alpha]_{545}^{20}$: -53° , $[\alpha]_{365}^{20}$: -165° (acetonitril, $c = 1,0$).

Eksempel 36

2,97 g (R/S)-*cis*-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidinyl)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid oppløses i 10 ml etylalkohol. Til oppløsningen settes 1,26 ml av en 7,93N oppløsning av hydrogenklorid i etylalkohol. Derefter foretas inndampning, og residuet tørres i høyvakuum. Man får

159592

28

(R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny1)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid-hydroklorid med spaltningspunkt 97°. Mikroanalysen viser følgende verdier:

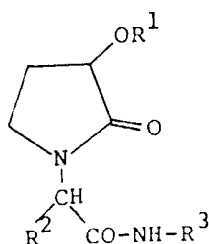
Bruttoformel $C_{15}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl$, MV 333,86

Beregnet: C 53,96%, H 8,45%, N 12,59%

Funnet: C 53,98%, H 8,57%, N 12,40%

P a t e n t k r a v

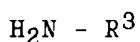
1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive pyrrolidinderivater med den generelle formel



I

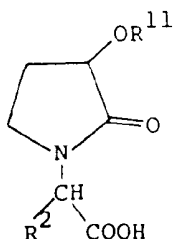
hvor R¹ betyr hydrogen eller lavere-alkanoyl,
 R² betyr hydrogen eller lavere-alkyl, og
 R³ betyr hydrogen, lavere-alkyl eller en rest med formelen
 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$, hvor n betyr et helt tall fra 2 til 4, og R⁴ og
 R⁵ betyr hver hydrogen eller lavere-alkyl eller sammen med
 nitrogenatomet en pyrrolidin-, piperidin-, eller morfolinrest,
 hvor piperidinresten eventuelt kan være substituert i 2- og 6-
 stilling med C₁-C₄ n-alkyl, og syreaddisjonssalter av for-
 bindelser med formel I som oppviser basisk karakter, deres
 enantiomere, racemiske og optisk aktive former,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) en forbindelse med den generelle formel



II

hvor R³ har den ovenfor angitte betydning,
 omsettes med en karboksylsyre med den generelle formel



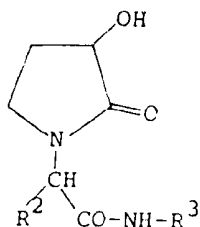
III

hvor R² har den ovenfor angitte betydning, og R¹¹ betyr hydrogen,

en lavere-alkanoyl- eller - hvis R^3 i formel II betyr hydrogen - også (3-okso-4,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[2.2.1]hept-1-yl) karbonyl

eller med et reaktivt, funksjonelt derivat derav, såsom f.eks. alkylestere, imidazolider, syrehalogenider, symmetriske eller blandede anhydrider eller

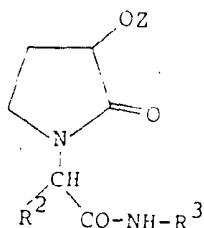
b) en forbindelse med den generelle formel



Ib

hvor R^2 og R^3 har den ovenfor angitte betydning, acyleres med et middel som tilveiebringer en lavere alkanoylrest, eller

c) fra en forbindelse med den generelle formel



IV

hvor R^2 og R^3 har den ovenfor angitte betydning, og Z betyr en beskyttelsesgruppe, avspaltes beskyttelsesgruppen betegnet med Z, og

om ønsket separeres en erholdt blanding av diastereoisomerer i de tilsvarende racemater, og/eller

om ønsket spaltes et erholdt racemat av en forbindelse med den generelle formel I hvor R^1 betyr hydrogen og/eller R^3 en basisk rest, i de optiske antipoder, og/eller

om ønsket overføres en forbindelse med den generelle formel I som oppviser basisk karakter, til et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av
cis-N-[2-(2,6-dimetyl-1-piperidiny1)etyl]-2-(3-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende
substituerte utgangsf forbindelser.