



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

199 314

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 22 12 78
(21) PV 8868-78

(51) Int. Cl.³C 07 D 403/06

(40) Zveřejněno 17 09 79
(45) Vydáno 01 10 82

(75)

Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr.ing.DrSc.

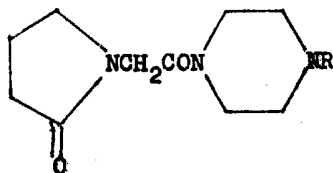
VALENTA VLADIMÍR ing.CSc.

KREJČÍ IVAN RNDr.PhMr.CSc., PRAHA

(54) N-(Piperazinokarbonylmethyl)-2-pyrrolidony a jejich soli

1

Tento vynález se týká N-(piperazinokarbonylmethyl)-2-pyrrolidonů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R je methyl nebo benzyl, a jejich farmaceuticky nezávadných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky obecného vzorce I vykazují příznivé účinky v testech na zvířatech, jichž se používá pro zjišťování vlivu na procesy učení a paměti. Tyto účinky jsou vyšší než u preparátu "pyracetamu", tj. N-(aminokarbonylmethyl)-2-pyrrolidonu, kterého se v praxi používá mezi jiným též k léčbě poruch paměti u dětí s lehkou motkovou dysfunkcí a dále u geriatrických pacientů (A. Voelkel, *Arzneim.-Forsch.* **24**, 1127, 1974). Vzhledem k těmto vlastnostem přicházejí látky obecného vzorce I a jejich soli v úvahu jako "nootropní" léčiva a představují pokrok proti současnému stavu techniky.

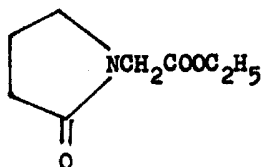
Pro ilustraci jsou podrobněji popsány výsledky biologických testů s látkou obecného vzorce I, kde R = CH₃, tj. N-(4-methylpiperazinokarbonylmethyl)-2-pyrrolidonem, který

byl podáván podkožně ve formě vodného roztoku hydrogenmaleinátu. Střední smrtelná dávka této látky při intravenózním podání je přibližně $LD_{50} = 1 \text{ g/kg}$; jde tedy o látku mimořádně málo toxickou.

V testu tzv. pasivního vyhýbání se laboratorní krysa umístí na vyvýšený můstek, odkud může vstoupit do tmavého prostoru, jehož podlahu tvoří elektrifikovatelná kovová mřížka. Měří se čas, za který zvířata vstoupí do tmavého prostoru (celkem čtyřikrát). Po posledním vstupu dostanou krysy v tmavém prostoru krátký elektrický šok do tlapek. Za 24 nebo 48 hodin se opět měří čas - latence - za který zvířata vstoupí. Zkoušená látka vzorce I, $R = CH_3$, podaná těsně po šoku, prodloužila významně délku těchto časů v dávce 50 mg/kg podkožně. Jestliže se po obdržení šoku podrobí zvířata některému ze zásahů, působících amnesii, jsou délky latencí při testu velmi krátké a blíží se hodnotám před šokem. Pro tento účel bylo použito inhalačního anestetika halothanu (Narcotan-Spofa), jehož působení byly krysy vystaveny až do vymizení reflexů ihned po šoku. Zkoušená látka, podaná v dávce 20 mg/kg s.c. 20 až 30 minut před šokem zeslabila významně amnestické působení anestetika. Pyracetam v dávce 100 mg/kg působil rovněž proti tomuto typu amnesie, avšak účinek nebyl statisticky významný.

V dalším testu se krysy, které před pokusem delší dobu žijí, umístí v zařízení, v němž při zmáčknutí páčky dostanou jako odměnu malé množství vody. Když zvládnou tento úkol, je doba jejich pobytu v boxu rozdělena na cykly signalizované světlem, při nichž jsou odměňovány vodou, a na cykly bez světla, kdy zmáčknutí páčky není odměněno. Během pokusu se krysy učí mačkat páčku za přítomnosti světla a nemačkat ve fázi bez světelného signálu. Zkoušená látka, podaná 60 minut před započatím pokusu v dávce 50 mg/kg, urychlila významně toto učení. Pyracetam vyvolal podobný, i když o něco slabší účinek až v dávce 100 mg/kg.

Látky obecného vzorce I lze připravit různými způsoby, z nichž jeden je demonstrován v příkladech provedení vynálezu. Spočívá v zahřívání N-(ethoxykarbonylmethyl)-2-pyrrolidonu vzorce II



(II)

s piperazinovými deriváty obecného vzorce III,



(III)

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I. Použije se mírného přebytku aminu vzorce III, tj. 10 až 50 %, a reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 150 až 170 °C. Použitý chladič musí mít takovou účinnost, aby umožnil vytékání reakcí vznikajícího ethanolu, avšak znemožnil odpařování výše vroucího aminu vzorce III. Další podrobnosti provedení tohoto způsobu přípravy jsou patrné z příkladů provedení. Výchozí N-(ethoxykarbonylmethyl)-2-pyrrolidon (II) je známou látkou (W. Reppe et. al., Justus Liebigs Ann. Chem. 596, 213, 1955).

Látky obecného vzorce I jsou basické povahy, jsou olejovité a prakticky nerozpustné ve vodě. Neutralisací farmaceuticky nezávadnými kyselinami však poskytují krystalické soli, které jsou ve vodě dobře rozpustné a proto vhodné k testování i k terapeutickému použití. K neutralisaci lze použít jak anorganických, tak i organických kyselin. Velmi vhodné soli jsou např. hydrochloridy nebo maleináty.

Příklady provedení:

1. N-(4-Methylpiperazinokarbonylmethyl)-2-pyrrolidon

Směs 72 g N-(ethoxykarbonylmethyl)-2-pyrrolidonu a 60 g 1-methylpiperazinu se míchá 12 hodin pod mírně výkonným zpětným chladičem v lázni o teplotě 170 °C. Vzniklá tavenina se rozpustí v 500 ml chloroformu, roztok se promyje důkladně vodou a basický produkt se převede třepáním a přebytkovou zředěnou kyselinou solnou do vodné fáze jako hydrochlorid. Vodný roztok se oddělí a alkalisačí hydroxidem amonným se opět uvolní olejovitá base a izoluje extrakcí chloroformem. Extrakt se vysuší bezvodým uhličitánem draselným a odpaří. Zbytek je 45 g (48 %) surového produktu ve formě base.

Celé získané kvantum base (45 g) se rozpustí ve 100 ml 2-propanolu a přidá se roztok 23,3 g kyseliny maleinové v dalších 100 ml 2-propanolu. Potom se zvolna přidá 200 ml etheru a směs se ponechá 12 hodin při teplotě 5 °C. Potom se odsaje vyloučený hydrogenmaleinát produktu, který se promyje etherem a vysuší ve vakuu. Získá se 61 g látky s t.t. 135 až 138 °C. Zcela čistý produkt se získá krystalisací ze směsi 2-propanolu a etheru a taje při 138 až 142 °C.

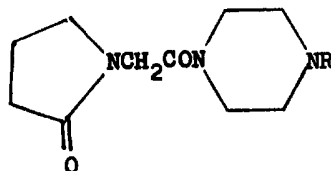
2. N-(4-Benzylpiperazinokarbonylmethyl)-2-pyrrolidon

Směs 36 g N-(ethoxykarbonylmethyl)-2-pyrrolidonu a 40 g 1-benzylpiperazinu se zahřívá 12 hodin pod vzdušným zpětným chladičem v lázni o teplotě 160 až 165 °C. Po ochlazení se směs zpracuje podobně jako v předešlém případě. Získá se 51,5 g (82 %) surové base, která se rozpustí ve 200 ml absolutního ethanolu a roztok se zneutralisuje roztokem chlorovodíku v etheru. Po přidání dalšího etheru vykristaluje 49 g (69 %) téměř čistého hydrochloridu s t.t. 218 až 224 °C. Rekrystalisací ze směsi ethanolu a etheru se získá čistá látka s t.t. 222 až 224 °C.

189 314

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

N-(Piperazinokarbonylmethyl)-2-pyrrolidony obecného vzorce I



(I),

ve kterém R je methyl nebo benzyl, a jejich farmaceuticky nezávadé soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.