

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 155279 B

(21) Patentansøgning nr.: 0630/78

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 207/273

(22) Indleveringsdag: 10 feb 1978

(41) Alm. tilgængelig: 12 aug 1978

(44) Fremlagt: 20 mar 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 feb 1977 IT 20226/77

(71) Ansøger: *I S F S.P.A.; Via Leonardo da Vinci; 1; 20090 Trezzano S/N; Milano, IT

(72) Opfinder: Riccardo *Monguzzi; IT, Giorgio *Pifferi; IT

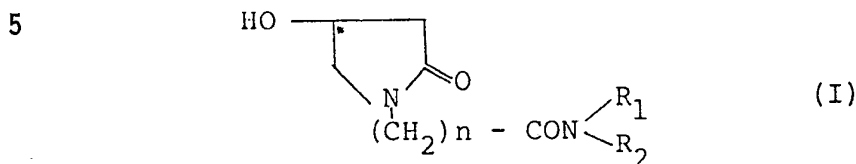
(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidinderivater**

(56) Fremdragne publikationer

DK 155279 B

Den foreliggende opfindelse angår en ny fremgangsmåde til fremstilling af 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidinderivater med den almene formel:



10

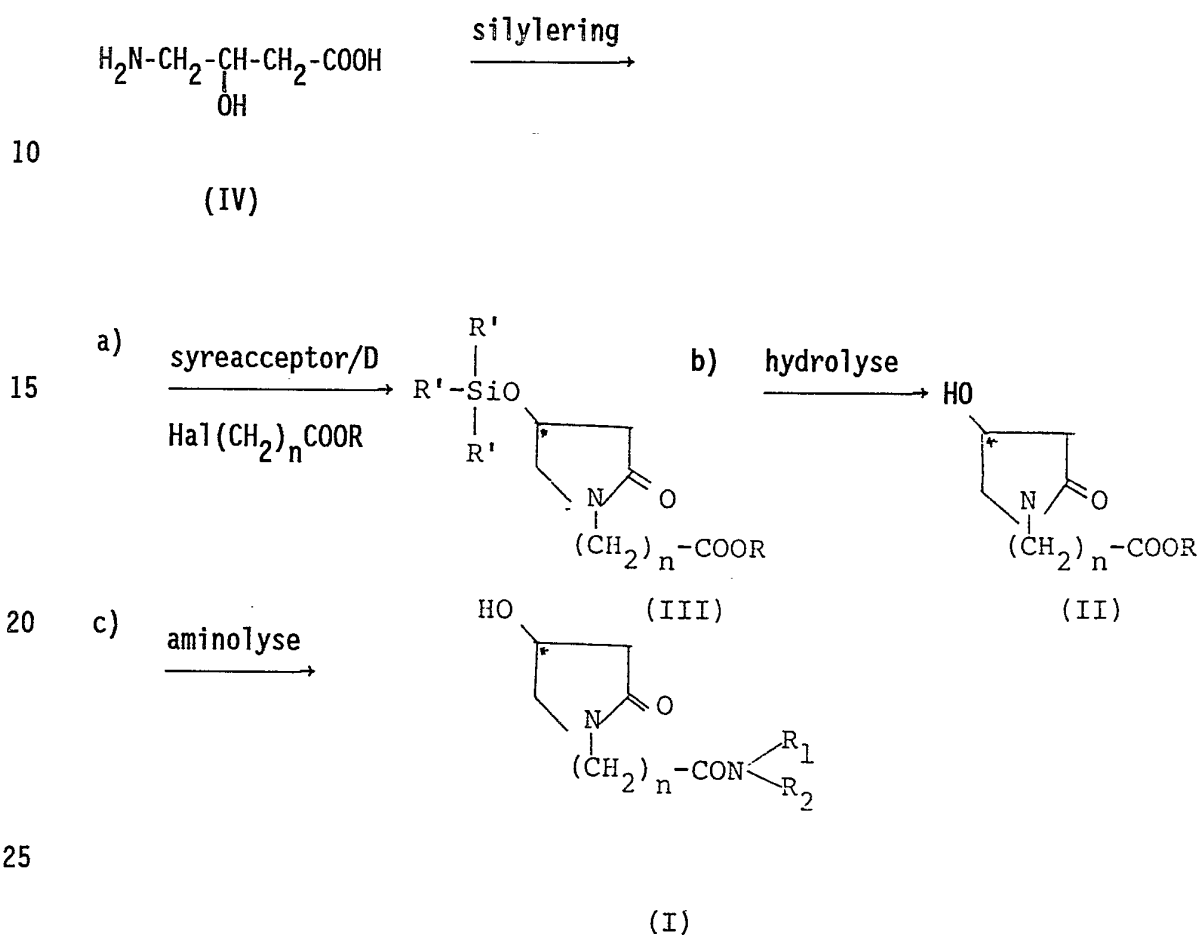
hvor n er 1, 2 eller 3, R_1 og R_2 , der er ens eller forskellige, er hydrogenatomer eller alkylradikaler indeholdende fra 1 til 3 carbonatomer, og stjernen angiver asymmetricentret i molekylet.

15 Forbindelserne (I), enten i den racemiske eller optisk-aktive form, udviser en interessant virkning på det centrale nervesystem og falder inden for en bredere klasse af forbindelser, som er beskrevet i beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 3651/76.

20 Den deri beskrevne fremgangsmåde til fremstilling af sådanne forbindelser omfatter - med udgangspunkt i forbindelser hvis fremstilling er kompleks - adskillige trin. Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes der en fremgangsmåde som i sammenligning med den fra ovennævnte beskrivelse kendte fremgangsmåde muliggør, at de
25 ønskede forbindelser tilvejebringes ved et færre antal trin og ved brug af simple og bekvemme udgangsmaterialer.

Ifølge fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, der er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne, fremstilles således forbindelser med den almene formel (I) ud fra
30 γ -amino- β -hydroxybutansyre, som, efter reaktion med et silyleringsmiddel, bringes til under tilstedeværelse af en passende syre-acceptor at reagere med et halogenderivat af en ester af en alifatisk syre med den almene formel $\text{Hal}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$, hvor Hal betegner et brom-, chlor- eller iodatom, R betegner et alkylradikal indeholdende
35 fra 1 til 4 carbonatomer eller betegner et trichlorphenyl-, nitrophenyl- eller trichlorethylradikal, og n har samme betydning som ovenfor, og derpå cykliseres og hydrolyseres til frembringelse af det tilsvarende N-alkoxycarbonylalkylderivat, der omdannes til det

tilsvarende amid ved behandling med ammoniak eller med en mono- eller disubstitueret amin med formelen R_1-NH-R_2 , hvor R_1 og R_2 har samme betydning som ovenfor, men med den undtagelse af at de ikke begge kan være hydrogenatomer. Fremgangsmåden kan skematisk anskueliggøres på følgende måde:



I ovennævnte almene formler har R' , Hal, R, n, R_1 , R_2 og stjernen samme betydning som angivet i krav 1. Trin a) og b) i ovennævnte fremgangsmåde kan udføres uden at isolere den intermediære forbindelse (III) og giver gode udbytter.

Som acceptor for den i trin a) dannede hydrogenhalogensyre kan der anvendes basiske ionbytningsharpikser, f.eks. Amberlite®, der er en svagt basisk anionbytterharpiks med en tertiær amingruppe som aktiv gruppe, eller olefinoxider, f.eks. propylenoxid, eller magnesium- og calciumoxider.

Som silyleringsmiddel kan f.eks. anvendes hexamethyldisilazan, bis-(trimethylsilyl)urea eller bis-(trimethylsilyl)acetamid. I praksis foretrækkes det at anvende det valgte silyleringsmiddel under tilstedeværelse af en mindre mængde trimethylchlorsilan.

5

Ifølge fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan γ -amino- β -hydroxybutansyre (IV) anvendes i en enantiomer form eller i form af en blanding af de enantiomere. Den bringes under vandfri forhold til ved kogetemperaturen for den anvendte solvent at reagere i en lavtkogende, inert, aprot solvent eller fortrinsvis i en blanding af sådanne solventer, såsom en blanding af acetonitril og methylenchlorid eller chloroform, med et overskud af silyleringsmiddel, og det dannede silylderivat bringes under tilstedeværelse af en egnet syreacceptor til at reagere med en ester af en alifatisk syre med den almene formel $\text{Hal}(\text{CH}_2)_n\text{-COOR}$, hvor Hal, n og R har samme betydning som ovenfor. Reaktionsblandingen opvarmes til en temperatur på fra 30 til 80°C. Silylderivatet (III) hydrolyseres til frembringelse af det tilsvarende O-hydroxyderivat (II), ud fra hvilket den ønskede forbindelse (I) opnås ved reaktion med koncentreret ammoniak eller med en mono- eller disubstitueret amin med den almene formel NHR_1R_2 , hvor R_1 og R_2 har samme betydning som ovenfor med den undtagelse, at begge ikke kan være hydrogenatomer.

25

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses ved følgende eksempler:

Eksempel 1

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

30 28 ml Hexamethyldisilazan og tre dråber trimethylchlorsilan sættes til 10 g γ -amino-3-hydroxybutansyre i 100 ml vandfri acetonitril. Reaktionsblandingen opvarmes under reflux i en strøm af nitrogen, indtil der opnås en klar opløsning. Den resulterende blanding afkøles til omgivelsestemperatur, og der tilsættes 50 ml propylen-oxid efterfulgt af en dråbevis tilsætning af 9,4 ml ethylbromacetat. 35 Reaktionsblandingen opvarmes under reflux i 15 timer, afkøles til omgivelsestemperatur og inddampes derpå til tørhed under vakuum. Den opnåede rest, der indeholder rå 2-(4-trimethylsilyloxopyrrolidin-2-on-1-yl)ethylacetat, adskilles ved elueringschromatografi på en

søjle af silicagel under anvendelse af ethylacetat som elueringsmiddel. Der opnåedes 8 g 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)ethylacetat i form af en farveløs olie: kp. $180^{\circ}\text{C}/0,8$ mm Hg.

5 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamid

En opløsning af 7,1 g 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)-ethylacetat (opnået som beskrevet ovenfor) i 7,1 ml ammoniumhydroxidopløsning ($d_{25}^{20} 0,90$) omrøres ved omgivelsestemperatur i 15 timer. Reaktionsblandingens 10 fortyndes derpå med 40 ml acetone, og omrøringen fortsættes ved omgivelsestemperatur, indtil det dannede gummiagtige præcipitat størkner til hvide krystaller. Efter sugefiltrering og tørring opnåedes 5,1 g 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamid: smp. $160-162^{\circ}\text{C}$, Rf 0,32 på silicagel (elueringsmiddel: 15 acetonitril/vand 4:1 v/v).

Eksempel 2

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

20 Under anvendelse af den ovenfor beskrevne fremgangsmåde og med R(-)- γ -amino- β -hydroxybutansyre som udgangsmateriale fremstilledes successivt R(+)-2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)ethylacetat (kp. $170^{\circ}\text{C}/0,8$ mm Hg) og derpå R(+)-2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)- 25 acetamid (kp. $135-136^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = +36,2^{\circ}$ (vand, c = 1)).

Eksempel 3

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

30 Ved at gå frem som beskrevet ovenfor og anvende ethyl-3-brompropionat i stedet for ethylbromacetat opnås der først 3-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)ethylpropionat (kp. $190^{\circ}\text{C}/0,8$ mm Hg, under dekomponering) og derpå 3-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)propionamid (smp. 35 $99-100^{\circ}\text{C}$).

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

- 5 Ved at gå frem som beskrevet i eksempel 1 men i stedet for ethylbromacetat benytte trichlorphenylbromacetat opnås der 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)trichlorphenylacetat.

- 10 5 g 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)trichlorphenylacetat opløses i 100 ml methanol, opløsningen afkøles til 0°C, og der tilsættes 10 ml ethylamin hertil. Reaktionsblandingen overlades til henstand i 48 timer ved omgivelsestemperatur, inddampes til tørhed og underkastes chromatografi, hvorved der opnåedes 0,4 g N-ethyl-2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamid: smp. 84-86°C: Rf = 0,23 på silicagel (elueringsmiddel: ethylacetat).

- 20 Forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er kendt for at udvise en interessant hukommelsesvirkning, som for det meste er blevet studeret under anvendelse af piracetam (der er den generiske betegnelse for 2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) som sammenligningsforbindelse, og som med hensyn til kemisk struktur og farmakologisk virkning er deres nærmeststående forbindelse.

- 25 Forbindelserne blev undersøgt ifølge en metode beskrevet i J. Pharmacol., 3, side 17-30, Paris 1972, ved hvilken forsøgsdyrene blev plumpet i ved indgangen af en labyrinth, der var fyldt med koldt vand (15°C) til en højde af 24 cm, og derpå skulle finde udgangen. En lampe, der var placeret ved indgangen af labyrinthen, hjalp dyrene med at finde den rigtige retning. Indeni labyrinthen er der et antal rum, som dyrene skal undgå: udgangen dannes af en rektangulær metalrist, som i en vinkel på 45° hviler på bunden.

- 35 Der blev anvendt Wistar-hanrotter med en vægt på 160 - 170 g. Dyrene blev plumpet i ved indgangen, og når de havde nået udgangen, løb de op ad den skråtstillede rist for at komme ud af vandet. Når de var kommet ud af labyrinthen, blev de for at blive tørret holdt en time i varmen under en I.R.-lampe og derpå anbragt i deres bure indtil næste passage af labyrinthen. De undersøgte forbindelser såvel som

saltopløsning og standardforbindelse blev administreret en halv time før og en time efter hver af de daglige forsøg, nemlig kl. 10 om formiddagen og kl. 4 om eftermiddagen. Antallet af fejl og den til at nå udgangen anvendte tid blev evalueret og demonstrerede, at
5 rotter, der var behandlet med forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen, lærte signifikant hurtigere end de dyr, der var behandlet med saltopløsning eller med standardforbindelsen.

I efterfølgende tabel er anført de for hver træningsperiode opnåede værdier $\pm$ standardafvigelser for den mest repræsentative forbindelse
10 i klassen af forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen.

Af omstående ses det, at 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamid i en dosis på 10 mg/kg pr. os er lige så virkningsfuld som piracetam
15 en dosis på 30 mg/kg endoperitonealt, medens det endoperitonealt i samme dosis udviser en endog højere aktivitet end piracetam i en dosis på 30 mg/kg endoperitonealt.

Forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen udviser endvidere ikke
20 nogen hypotensiv, psykosedativ, muskelrelaxerende og anticonvulsiv virkning. I en dosis på 200 mg/kg (i.v. på anæstetiseret kat) har 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamid ingen virkning på det arterielle blodtryk, og i samme dosis har det ingen virkning på mono- og polysynaptiske reflekser, og samtidig har det (på mus) i en
25 dosis på 500 mg/kg endoperitonealt ikke nogen virkning på legemstonus og spontan bevægelighed. Forbindelser fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse har en forbedrende virkning på indlæringshukommelsen og udviser en kurativ virkning på de
30 E.E.G.-konstaterbare følger (E.E.G. = elektroencefalografi) af en overdosis a barbiturater og på den nedsatte funktionsdygtighed efter en hjerneskade (f.eks. cerebralt ødem).

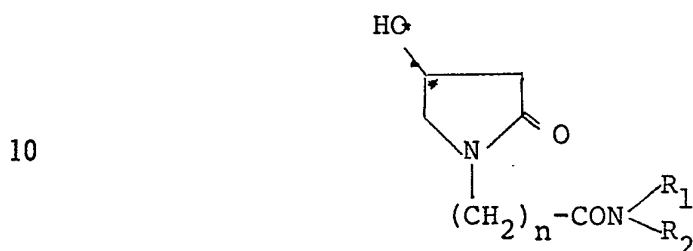
Antal dyr	Behandling	Dosis mg/kg og rute	Antal fejl + S.E.				
			Periode 1	Periode 2	Periode 3	Periode 4	Periode 5
40	Saltopløsning		18,8±1,2	11,6±1,1	7,4±0,9	5,6±0,9	3,4±0,4
15	2-(4-Hydroxypyrrro- lidin-2-on-1-yl)- acetamid	10 ip	16,5±3,0	8,7±1,5	*3,3±1,0	*2,7±1,1	*1,8±0,3
15	2-(4-Hydroxypyrrro- lidin-2-on-1-yl)- 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

* Signifikant forskel p<0,05

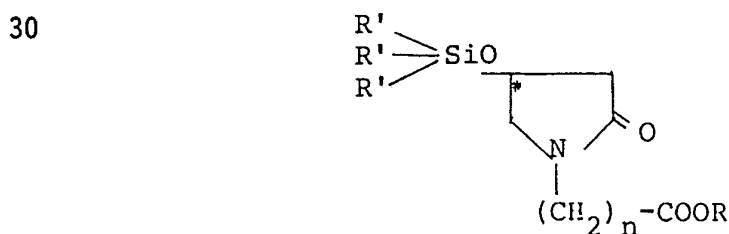
ip = intraperitonealt
os = per os

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-forbindelser, enten som isolerede enantiomere eller som en blanding af sådanne, med den almene formel:



- 15 hvor n er 1, 2 eller 3, R_1 og R_2 , der er ens eller forskellige, betegner hydrogenatomer eller alkylradikaler indeholdende fra 1 til 3 carbonatomer, og stjernen angiver asymmetricentret i molekylet, k e n d e t e g n e t ved, at γ -amino- β -hydroxybutansyre enten som isoleret enantiomer eller som en blanding af de enantiomere former
- 20 bringes til at reagere under vandfrie betingelse med et silyleringsmiddel, det opnåede produkt bringes under tilstedeværelse af en passende syreacceptor til at reagere med et halogenderivat af en ester af en alifatisk syre med den almene formel $\text{Hal}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$, hvor Hal betegner et brom-, chlor- eller iodatom, R betegner et alkylradikal indeholdende fra 1 til 4 carbonatomer eller er et trichlorphenyl-, nitrophenyl- eller trichlorethylradikal, og n har samme betydning som ovenfor, og cykliseres til frembringelse af et silylderivat med den almene formel:



35

hvor R' betegner et methyl- eller et ethylradikal, og n , R og stjernen har samme betydning som ovenfor, hvilket silylderivat hydrolyseres til dannelse af det tilsvarende 4-hydroxyderivat, som

derpå bringes til at reagere med ammoniak eller med en mono- eller disubstitueret amin med den almene formel R_1-NH-R_2 , hvor R_1 og R_2 har samme betydning som ovenfor, men med den undtagelse at de ikke begge kan være hydrogenatomer.

5

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at syreacceptoren er en basisk ionbytterharpiks, et olefinoxid eller magnesium- eller calciumoxid.

10

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at silyleringsmidlet er hexamethyldisilazan, bis-(trimethylsilyl)urea eller bis-(trimethylsilyl)acetamid.

15

4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at silyleringsmidlet anvendes under tilstedeværelse af en lille mængde trimethylchlorsilan.

20

5. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at silyleringen udføres i en lavtkogende, inert, aprot solvent eller i en blanding af sådanne solventer.

25

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at silyleringen udføres i en blanding af acetonitril og methylenchlorid eller chloroform.

30

7. Fremgangsmåde ifølge krav 5 eller 6, k e n d e t e g n e t ved, at silyleringen udføres ved kogetemperaturen for den anvendte solvent eller solventblanding under anvendelse af et overskud af silyleringsmiddel.

35