



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 260 066 A5

4(51) C 07 D 403/06
 C 07 D 413/06
 C 07 D 207/26
 C 07 D 233/02
 C 07 D 241/04
 C 07 D 273/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

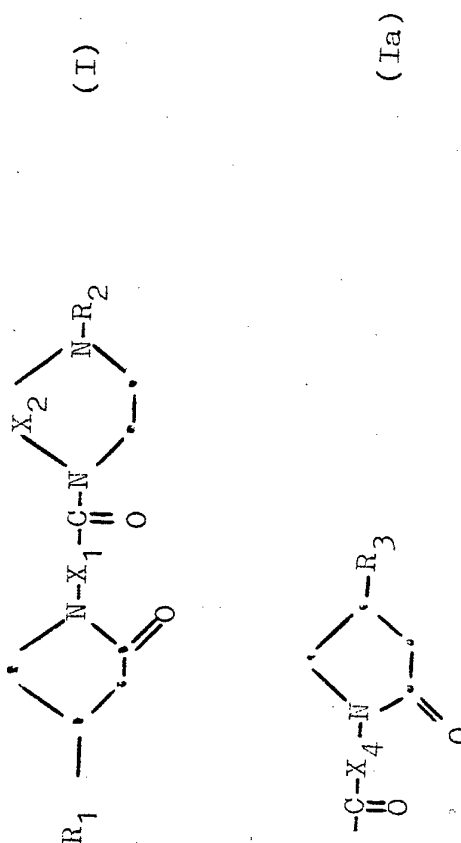
(21)	AP C 07 D / 299 511 1	(22)	28.01.87	(44)	14.09.88
(31)	346/86-6	(32)	30.01.86	(33)	CH

(71) siehe (73)
 (72) Bencze, William, Dr., CH; Fröstl, Wolfgang, Dr., AT; Wilhelm, Max, Dr., CH
 (73) CIBA GEIGY AG, 4002 Basel, CH
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung substituierter Pyrrolidinone

(55) Pyrrolidinone, Herstellungsverfahren, Substituenten, Pharmazeutika, Nootropika, Gedächtnisverbesserung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter Pyrrolidin-2-one der Formel (I), worin R_1 einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl- oder Naphthylrest bedeutet, X_1 für Niederalkyliden steht, X_2 Methylen, Äthylen oder Oxoäthylen bedeutet und R_2 Wasserstoff, Niederalkyl oder einen Rest der Formel (Ia) darstellt, in dem X_4 Niederalkyliden und R_3 Wasserstoff oder einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl- oder Naphthylrest bedeutet, und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze mit nootropen Eigenschaften. Formeln (I) und (Ia)



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung substituierter Pyrrolidon-2-one der Formel,

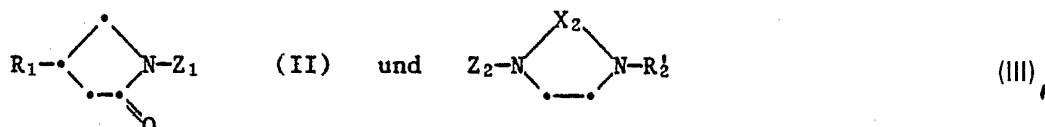


worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl- oder Naphthylrest bedeutet, X₁ für Niederalkyliden steht, X₂ Methylen, Äthylen oder Oxoäthylen bedeutet und R₂ Wasserstoff, Niederalkyl oder einen Rest der Formel



darstellt, in dem X₄ Niederalkyliden und R₃ Wasserstoff oder einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl- oder Naphthylrest bedeutet, in freier Form oder in Salzform, **dadurch gekennzeichnet**, daß man

a) Verbindungen der Formeln



worin Z₁ eine Gruppe der Formel $-X_1-C(=O)-Z_3$ (II a) und Z₂ Wasserstoff oder Z₁ Wasserstoff und Z₂ eine Gruppe der Formel $-C(=O)-X_1-Z_4$ (III a) darstellt, wobei Z₃ und Z₄ jeweils abspaltbare Reste bedeuten und R₂ einen Rest R₂ oder eine Aminoschutzgruppe darstellt, oder deren Salze miteinander kondensiert oder

b) eine Verbindung der Formel



worin Z₅ eine Gruppe der Formeln $-CH_2-CH_2-N(R'_2)-CH_2-Z_4$ (IV a), $-CH_2-CH_2-N(R'_2)-CH_2CH_2-Z_4$ (IV b), $-CH_2-CH_2-N(R'_2)-C(=O)-CH_2-Z_4$ (IV c) oder $-CH_2-CH_2-N(R'_2)-CH_2-C(=O)-Z_3$ (IV d) und Z₆ Wasserstoff bedeutet oder Z₅ eine Gruppe der Formel $-X_2-N(R'_2)-H$ (IV e) und Z₆ eine Gruppe der Formel $-CH_2CH_2-Z_4$ (IV g) bzw. Z₅ eine Gruppe der Formel $-CH_2CH_2-N(R'_2)-H$ (IV h) und Z₆ eine Gruppe der Formel $-CH_2-Z_4$ (IV i), $-CH_2CH_2-Z_4$ (IV g), $-C(=O)-CH_2-Z_4$ (IV j) oder $-CH_2-C(=O)-Z_3$ (IV k) darstellt oder Z₅ für eine Gruppe der Formel $-CH_2-CN$ (IV l) und Z₆ für eine Gruppe der Formel $-CH_2CH_2-OH$ (IV m) bzw. $-C(=O)-CH_2-OH$ (IV n) steht, oder deren Salze oder eine Verbindung der Formel



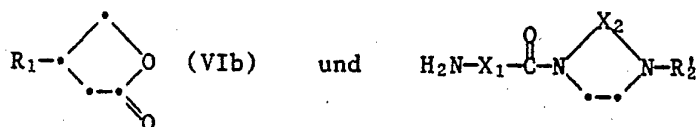
worin Z₇ eine Gruppe der Formeln

$-CH_2-CH(R_1)-CH_2-C(=O)-Z_3$ (Va) oder

$-C(=O)-CH_2-CH(R_1)-CH_2-Z_4$ (Vb)

bedeutet, oder deren Salze intramolekular cyclisiert, wobei Z₃ bzw. Z₄ jeweils abspaltbare Reste bedeuten und R₂ einen Rest R₂ oder eine Aminoschutzgruppe darstellt, oder

c) Verbindungen der Formel $R_1-CH(CH_2Z_4)-CH_2-C(=O)-Z_3$ (VIa) bzw.



miteinander kondensiert und jeweils eine gegebenenfalls vorhandene Aminoschutzgruppe R_2 abspaltet, erforderlichenfalls ein verfahrensgemäß erhältliches Isomerengemisch in die Komponenten auftrennt und das Isomere der Formel I isoliert und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Enantiomeren- oder Diastereomerengemisch in die Komponenten aufspaltet und/oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen unsubstituierten oder durch C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituierten Phenyl- oder Naphthylrest bedeutet, X_1 C_1-C_7 -Alkyliden darstellen, X_2 Methylen, Äthylen oder Oxoäthylen bedeutet und R_2 Wasserstoff, C_1-C_7 -Alkyl oder eine Gruppe der Formel Ia bedeutet, in der X_4 C_1-C_7 -Alkyliden und R_3 Wasserstoff oder einen unsubstituierten oder durch C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituierten Phenyl- oder Naphthylrest darstellt, oder ihre Salze herstellt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin R_1 unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkyl oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl bedeutet, X_1 terminal gebundenes C_1-C_7 -Alkyliden bedeutet, X_2 Oxoäthylen darstellt und R_2 Wasserstoff darstellt, oder ihre Salze herstellt.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin R_1 unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkyl oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl bedeutet, X_1 terminal gebundenes C_1-C_4 -Alkyliden bedeutet, X_2 über die Carbonylgruppe mit der Teilstruktur $-N(R_2)-$ verbundenes Oxoäthylen darstellt und R_2 Wasserstoff darstellt, oder ihre Salze herstellt.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin R_1 unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkyl oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl bedeutet, X_1 terminal gebundenes C_1-C_4 -Alkyliden bedeutet, X_2 Methylen oder Äthylen darstellt und R_2 C_1-C_4 -Alkyl oder eine Gruppe der Formel Ia bedeutet, in der X_4 terminal gebundenes C_1-C_4 -Alkyliden ist und R_3 Wasserstoff bedeutet, oder ihre Salze herstellt.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin R_1 unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35, substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl bedeutet, X_1 terminal gebundenes C_1-C_4 -Alkyliden bedeutet, X_2 für über die Carbonylgruppe mit der Teilstruktur $-N(R_2)-$ verbundenes Oxoäthylen steht und R_2 Wasserstoff bedeutet, oder ihre Salze herstellt.
7. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin R_1 unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35, substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl bedeutet, X_1 terminal gebundenes C_1-C_7 -Alkyliden darstellt, X_2 über die Carbonylgruppe mit der Teilstruktur $-N(R_2)-$ verbundenes Oxoäthylen und R_2 Wasserstoff bedeutet, oder ihre Salze herstellt.
8. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-3-oxo-piperazin oder ein Salz davon herstellt.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[4-(p-Fluorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-3-oxo-piperazin oder ein Salz davon herstellt.
10. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-4-methylpiperazin oder ein Salz davon herstellt.
11. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-(2-Oxo-4-phenyl-pyrrolidin-1-ylacetyl)-4-benzyl-piperazin oder ein Salz davon herstellt.
12. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl)-piperazin oder ein Salz davon herstellt.
13. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-4-benzyl-piperazin oder ein Salz davon herstellt.

14. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-{2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-4-methyl-pentanoyl}-3-oxo-piperazin oder ein Salz davon herstellt.
15. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-4-methyl-3-oxo-piperazin oder ein Salz davon herstellt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter Pyrrolidinone mit pharmakologischen, insbesondere nootropen Eigenschaften.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

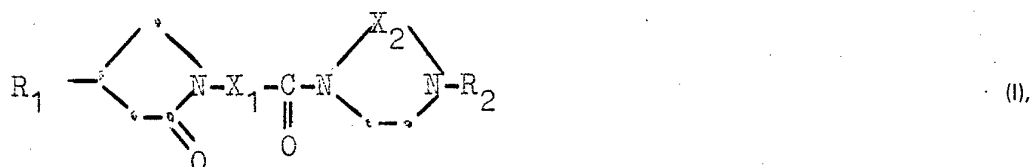
Angaben zum Stand der Technik können zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gemacht werden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Suche nach neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß hergestellt werden substituierte Pyrrolidin-2-one der Formel



worin R_1 einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl- oder Naphthylrest bedeutet, X_1 für Niederalkyliden steht, X_2 Methylene, Äthylen oder Oxoäthylen bedeutet und R_2 Wasserstoff, Niederalkyl oder einen Rest der Formel



darstellt, in dem X_4 Niederalkyliden und R_3 Wasserstoff oder einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl- oder Naphthylrest bedeutet, in freier Form oder in, insbesondere pharmazeutisch verwendbarer, Salzform.

Die Reste X_1 und X_4 können dabei gleich oder verschieden sein. Ebenso kann ein gegebenenfalls substituierter Phenyl- oder Naphthylrest R_3 mit R_1 identisch oder von R_1 verschieden sein.

Der Phenyl- bzw. Naphthylrest R_1 und gegebenenfalls R_3 kann unsubstituiert oder wie angegeben einfach oder durch gleiche oder verschiedene der angegebenen Substituenten zwei- oder mehrfach, z. B. mono-, di- oder trisubstituiert, sein und steht beispielsweise für gegebenenfalls wie angegeben substituiertes, insbesondere mono- oder disubstituiertes, Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl, z. B. 1- oder in zweiter Linie 2-Naphthyl.

Der Rest X_2 bedeutet insbesondere Äthylen, kann aber, wie erwähnt, auch Oxoäthylen oder Methylene sein.

Vor- und nachstehend sind unter niederen Resten und Verbindungen beispielsweise solche zu verstehen, die bis und mit 7, vorzugsweise bis und mit 4, Kohlenstoffatome (C-Atome) aufweisen.

Niederalkyl ist beispielsweise C_1 - C_7 -Alkyl, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl, kann aber auch Isobutyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl oder eine Pentyl-, Hexyl- oder Heptylgruppe sein.

Niederalkoxy ist beispielsweise C_1 - C_7 -Alkoxy, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkoxy, wie Methoxy, Äthoxy, Propyloxy, Isopropyloxy oder Butyloxy, kann aber auch Isobutyloxy, Sekundärbutyloxy, Tertiärbutyloxy oder eine Pentyloxy-, Hexyloxy- oder Heptyloxygruppe sein.

Halogen ist beispielsweise Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Fluor, ferner Brom.

Niederalkyliden ist beispielsweise terminal gebundenes Niederalkyliden, wie entsprechendes C_1 - C_7 -Alkyliden, vorzugsweise C_1 - C_5 -Alkyliden, z. B. Methylene, Äthyliden, 1,1-Propyliden oder 1,1-(3-Methyl)butyliden (Isopentyliden), kann aber auch 1,1-Butyliden, 2,2-Propyliden (Isopropyliden) oder 1,1-(2-Methyl)propyliden (Isobutyliden) sein.

Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I sind beispielsweise pharmazeutisch verwendbare Salze mit geeigneten Mineralsäuren, wie Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, z. B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hydrogensulfate oder Phosphate, oder Salze mit geeigneten organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie gegebenenfalls hydroxylierten aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren, z. B. Acetate, Oxalate, Succinate, Fumarate, Maleinate, Maleate, Ascorbate oder Citrate, der aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren oder N-substituierten Sulfaminsäuren, z. B. Methansulfonate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate oder N-Cyclohexylsulfamate (Cyclamate).

Zur Isolierung und Reinigung können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze Verwendung finden. Zur therapeutischen Anwendung gelangen nur die pharmazeutisch verwendbaren, nichttoxischen Salze, die deshalb bevorzugt sind. Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze besitzen wertvolle pharmakologische, insbesondere nootrope Eigenschaften. So vermindern sie an der Maus in Dosen ab etwa 0,1 mg/kg i. p. sowie p. o. die amnesiogene Wirkung eines Elektroschocks in mindestens gleichem Ausmaß wie nach Verabfolgung einer nootrop wirksamen Dosis von Pracetam (100 mg/kg i. p.). Zum Nachweis der nootropen Wirkung kann beispielsweise der Two-Compartment-Test herangezogen werden.

Als Literatur über pharmakologische Modelle dieser Art seien z. B. genannt: S. J. Sare und D. Lefevre, *Psychopharmacologia* **25**, 32-40 (1972), Hypoxia-induced amnesia in one-trial learning and pharmacological protection by piracetam. Boggan, W. O., und Schlesinger, K., in *Behavioral Biology* **12**, 127-134 (1974).

Im weiteren zeigen die Verbindungen der Formel I eine starke gedächtnisverbessernde Wirkung im Step-down Passive Avoidance Test nach Mondadori und Wasser, *Psychopharmacology* **63**, 297-300 (1979). Die Substanzen sind wirksam bei intraperitonealer Gabe 30 Minuten vor dem Lernversuch (wirksame Dosen 0,1, 1, 10 mg/kg). Eine deutliche Wirkung war auch feststellbar bei peroraler Applikation 60 Minuten vor dem Lernversuch (wirksame Dosen 0,1, 1, 10 mg/kg) sowie bei intraperitonealer Applikation unmittelbar nach dem Lernversuch (wirksame Dosen 0,1, 1, 10 mg/kg).

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können dementsprechend als Nootropika, beispielsweise zur Behandlung zerebraler Leistungsinsuffizienz insbesondere von Gedächtnisstörungen unterschiedlicher Genese, wie senile Demenz oder Demenz vom Alzheimer-Typ, ferner von Folgezuständen von Hirntraumata und Apoplexien, Verwendung finden.

Die Erfindung betrifft in erster Linie die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen unsubstituierten oder durch C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituierten Phenyl- oder Naphthylrest bedeutet, X_1 C_1-C_7 -Alkyliden darstellt, X_2 Methylen, Äthylen oder Oxoäthylen bedeutet und R_2 Wasserstoff, C_1-C_7 -Alkyl oder eine Gruppe der Formel Ia bedeutet, in der X_4 C_1-C_7 -Alkyliden und R_3 Wasserstoff oder einen unsubstituierten oder durch C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituierten Phenyl- oder Naphthylrest darstellt, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft vor allem die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, wie Methoxy, C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl bedeutet, X_1 terminal gebundenes C_1-C_7 -Alkyliden, wie Methylen, Isobutyliden oder Isopentyliden, bedeutet, X_2 Oxoäthylen darstellt und R_2 Wasserstoff darstellt, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, wie Methoxy, C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl bedeutet, X_1 terminal gebundenes C_1-C_4 -Alkyliden, wie Methylen oder Isobutyliden, bedeutet, X_2 über die Carbonylgruppe mit der Teilstruktur $-N(R_2)-$ verbundenes Oxoäthylen darstellt und R_2 Wasserstoff darstellt, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft ebenso insbesondere die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, wie Methoxy, C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl bedeutet, X_1 terminal gebundenes C_1-C_7 -Alkyliden, wie Methylen oder Isopentyliden, oder vorzugsweise terminal gebundenes C_1-C_4 -Alkyliden, wie Methylen, bedeutet, X_2 Methylen oder Äthylen darstellt und R_2 C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, oder eine Gruppe der Formel Ia bedeutet, in der X_4 terminal gebundenes C_1-C_4 -Alkyliden, wie Methylen, ist und R_3 Wasserstoff bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

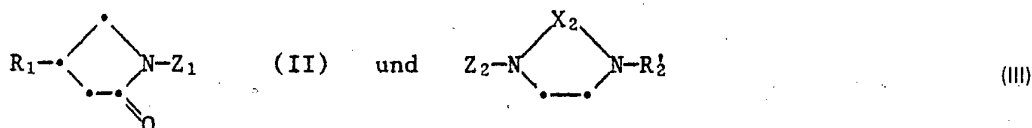
Die Erfindung betrifft ganz besonders die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl bedeutet, X_1 terminal gebundenes C_1-C_4 -Alkyliden, wie Methylen, bedeutet, X_2 für über die Carbonylgruppe mit der Teilstruktur $-N(R_2)-$ verbundenes Oxoäthylen steht und R_2 Wasserstoff bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl bedeutet, X_1 terminal gebundenes C_1-C_7 -Alkyliden, wie Methylen, Isobutyliden oder Isopentyliden, darstellt, X_2 über die Carbonylgruppe mit der Teilstruktur $-N(R_2)-$ verbundenes Oxoäthylen und R_2 Wasserstoff bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze.

Die Erfindung betrifft namentlich die Herstellung der in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formeln

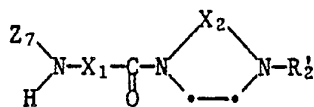


worin Z_1 eine Gruppe der Formel $-X_1-C(=)-Z_3$ (IIa) und Z_2 Wasserstoff oder Z_1 Wasserstoff und Z_2 eine Gruppe der Formel $-C(=O)-X_1-Z_4$ (IIIa) darstellt, wobei Z_3 und Z_4 jeweils abspaltbare Reste bedeuten und R_2' einen Rest R_2 oder eine Aminoschutzgruppe darstellt, oder deren Salze miteinander kondensiert oder

b) eine Verbindung der Formel

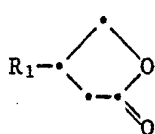


worin Z_5 eine Gruppe der Formeln $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_2')-\text{CH}_2-\text{Z}_4$ (IV a),
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_2')-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Z}_4$ (IV b),
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_2')-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Z}_4$ (IV c) oder
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_2')-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}_3$ (IV d) und Z_5 Wasserstoff bedeutet oder Z_5 eine Gruppe der Formel $-\text{X}_2-\text{N}(\text{R}_2')-\text{H}$ (IV e) und Z_6
eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Z}_4$ (IV g) bzw. Z_5 eine Gruppe
der Formel $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_2')-\text{H}$ (IV h) und Z_6 eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{Z}_4$ (IV i), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Z}_4$ (IV g), $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Z}_4$ (IV j) oder
 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}_3$ (IV k) darstellt oder Z_5 für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{CN}$ (IV l) und Z_6 für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$
(IV m) bzw. $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{OH}$ (IV n) steht, oder deren Salze oder eine Verbindung der Formel



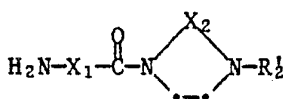
(V)

worin Z_7 eine Gruppe der Formeln
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_1)-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}_3$ (Va) oder
 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_1)-\text{CH}_2-\text{Z}_4$ (Vb)
bedeutet, oder deren Salze intramolekular cyclisiert, wobei Z_3 bzw. Z_4 jeweils abspaltbare Reste bedeuten und R_2' einen Rest R_2
oder eine Aminoschutzgruppe darstellt, oder
c) Verbindungen der Formeln $\text{R}_1-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Z}_4)-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}_3$ (VIa) bzw.



(VIb)

und



(VII)

miteinander kondensiert und jeweils eine gegebenenfalls vorhandene Aminoschutzgruppe R_2' abspaltet, erforderlichenfalls ein
verfahrensgemäß erhaltliches Isomerengemisch in die Komponenten auftrennt und das Isomere der Formel I isoliert und
gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß erhaltliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein
verfahrensgemäß erhaltliches Enantiomeren- oder Diastereomerengemisch in die Komponenten aufspaltet und/oder eine
verfahrensgemäß erhaltliche freie Verbindung in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhaltliches Salz in die freie Verbindung
oder in ein anderes Salz überführt.

Abspaltbare Reste Z_3 bzw. Z_4 sind beispielsweise reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppen, abspaltbare Reste Z_3 ferner freie
oder verätherte Hydroxygruppen oder in zweiter Linie Amino- oder Ammoniogruppen.

Als reaktionsfähige Hydroxygruppen kommen beispielsweise Halogenatome, im Falle von Z_4 auch Sulfonyloxygruppen in
Betracht. Halogen Z_3 ist beispielsweise Chlor, Halogen Z_4 beispielsweise Chlor, Brom oder Jod. Sulfonyloxy Z_4 ist beispielsweise
von einer organischen Sulfonsäure oder einer Halogensulfonsäure abgeleitetes Sulfonyloxy, wie Niederalkansulfonyloxy, z. B.
Methan- oder Äthansulfonyloxy, gegebenenfalls substituiertes Benzosulfonyloxy, z. B. Benzol-, p-Brombenzol- oder p-
Toluolsulfonyloxy, oder Fluorsulfonyloxy.

Veräthertes Hydroxy Z_3 ist beispielsweise mit N-Hydroxysuccinimid oder einem aliphatischen, araliphatischen oder
aromatischen Alkohol veräthertes Hydroxy, wie 1-(2,5-Dioxo)pyrrolidinoxy, Niederalkoxy, z. B. Methoxy, Äthoxy, Isopropoxy
oder Tertiärbutoxy, Phenylniederalkoxy, z. B. Benzyl-, oder gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, z. B. Phenoxy,
Pentachlorphenoxy, p-Nitrophenoxy oder 2,4-Dinitrophenoxy.

Als Aminogruppen Z_3 kommen primäre, sekundäre und tertiäre Aminogruppen, wie Amino, Mono- oder Diniederalkylamino,
z. B. Methylamino, Äthylamino oder Dimethylamino, Niederalkylenamino bzw. Aza-, Oxa- oder Thianiederalkylenamino, z. B.
1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidinyl oder 1-Morpholinyl, oder gegebenenfalls substituiertes Anilino, z. B. Anilino, p-Nitranilino oder
2,4-Dinitranilino, ferner 1-Imidazolylgruppen, in Betracht.

Ammoniogruppen Z_3 sind beispielsweise quaternäre Ammoniogruppen, wie Triniederalkylammonio, z. B. Trimethylammonio,
Triäthylammonio oder N-Isopropyl-N,N-dimethyl-ammonio, oder von aromatischen Stickstoffbasen abgeleitete quaternäre
Ammoniogruppen, wie Pyridinio.

Salze der genannten Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte sind beispielsweise Metall-, wie Alkalimetall-, z. B. Natrium-,
Kalium- oder Lithiumsalze, von Verbindungen II ($Z_1 = \text{H}$ oder $Z_3 = \text{OH}$), III ($Z_2 = \text{H}$) oder IV ($Z_5 = \text{IV d}$) oder Säureadditionssalze,
z. B. Hydrochloride oder Hydrobromide, von Verbindungen III ($Z_2 = \text{H}$) oder IV ($Z_5 = \text{IV a}$), IV b, IV c, IV d; $Z_6 = \text{H}$ oder $Z_5 = \text{IV h}$;
 $Z_6 = \text{IV g}$, IV i, IV j, IV k oder $Z_5 = \text{IV l}$; $Z_6 = \text{IV m}$, IV n).

Geeignete Aminoschutzgruppen R_2' sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte α -Aralkyl-, wie Benzyl-, oder
Benzylloxycarbonylgruppen, veresterte oder veretherte Hydroxymethylgruppen, wie Pivaloyloxymethyl, Methoxymethyl,
2-Chlorethoxymethyl oder Benzylloxymethyl, Tetrahydropyranyl oder Triniederalkylsilyl, wie Trimethylsilyl. Die Schutzgruppe
wird beispielsweise durch Umsetzung der zu schützenden Verbindung mit einem entsprechenden Halogenderivat bzw. mit
Chlorjodmethan ($\text{Cl}-\text{CH}_2\text{I}$), einem Alkalimetall-, z. B. Natriumpivalat, -methanolat, -1,2-dichlorethanolat oder -benzylalkoholat
und bzw. mit Dihydropyran, eingeführt. Geschütztes Amino ist dementsprechend beispielsweise Silylamino, wie
Trimethylsilylamino, z. B. Trimethylsilylamino, kann aber auch Phenyl-, Diphenyl- oder Triphenylniederalkylamino, wie
Benzylamino, Diphenylmethylamino oder Tritylamino sein.

Die Durchführung der verfahrensgemäßen Reaktionen sowie die Herstellung neuer Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte
erfolgt in Analogie zur Reaktions- und Bildungsweise bekannter Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte. Dabei werden auch
wenn nachstehend nicht ausdrücklich erwähnt, die jeweils üblichen Hilfsmittel, wie Katalysatoren, Kondensations- oder
Solvolysenmittel und/oder Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel, und Reaktions-, wie Temperatur- und Druckbedingungen, sowie
gegebenenfalls Schutzgase verwendet.

Die Kondensation von Verbindungen II und III gemäß **Verfahrensvariante a)** sowie die Cyclisierung von Verbindungen IV bzw. V gemäß **Verfahrensvariante b)** erfolgt in üblicher Weise, ausgehend von Verbindungen II und III und von Verbindungen IV, worin Z_3 reaktionsfähiges verestertes oder veräthertes Hydroxy bzw. Z_4 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy ist, beispielsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels oder, indem man die Reaktionskomponente II bzw. III, worin Z_1 bzw. Z_2 Wasserstoff ist, oder eine Verbindung IV, worin Z_5 eine Gruppe der Formel $-NH-R_2$ aufweist bzw. Z_6 Wasserstoff ist, in einer Metallsalzform einsetzt, ausgehend von Verbindungen IV, worin Z_5 eine Gruppe der Formel IV I und Z_6 eine Gruppe IV m bzw. IV n bedeutet, insbesondere in Gegenwart eines sauren Mittels, und ausgehend von Verbindungen II bzw. IV, worin Z_3 Hydroxy ist, beispielsweise unter Dehydratisierung des primär gebildeten Ammoniumsalzes, beispielsweise durch trockenes Erhitzen, z. B. auf etwa 60 bis 180°C, oder insbesondere Behandeln mit einem wasserbindenden Mittel.

Basische Kondensationsmittel sind beispielsweise Alkalimetallhydride, wie Natriumhydrid, Alkalimetalle, wie Natriumamid, oder von sterisch gehinderten aliphatischen Sekundäraminen abgeleitet Alkalimetallamide, z. B. Lithium-N,N-diisopropyl-amid, ferner Alkalimetallniederalkanolate, wie Kaliumtertiärbutanolat, ferner Natriummethanolat.

Für die Umsetzung von Verbindungen II und III, worin Z_1 eine Gruppe $-X_1-C(=O)-Z_3$ (II a), Z_2 Wasserstoff, X_2 in α -Stellung zur Gruppe $Z_2-N<$ keine Oxogruppe aufweist und Z_3 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy ist, sowie für die Cyclisierung von Verbindungen IV; worin Z_5 eine Gruppe IV f, worin X_2 in α -Stellung zur Gruppe $-N(R_2)-H$ keine Oxogruppe aufweist, und Z_6 eine Gruppe IV g bzw. Z_5 eine Gruppe IV i, in der X_3 für Methylen steht, und Z_6 eine Gruppe IV g bedeutet und Z_3 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy ist, sind ferner Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, sowie organische Stickstoffbasen, wie Triniederalkylamine, z. B. Triäthylamin, oder tertiäre aromatische Stickstoffbasen, z. B. Pyridin, geeignet. Saure Kondensationsmittel sind beispielsweise starke Protonensäuren, wie Mineralsäuren, z. B. Schwefelsäure in Essigsäure oder Dibutyläther oder Chlorwasserstoffsäure in Diäthyl- oder Methyl-tertiär-butyläther.

Wasserbindende Mittel sind beispielsweise Carbodiimide, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, oder Halogenide oder Ester der Kohlensäure oder insbesondere von Sauerstoffsäuren des Schwefels oder Phosphors, wie Diniederalkylcarbonate, bzw. -pyrocarbonate, z. B. Diäthylpyrocarbonat, Phosgen, Diniederalkylsulfite, z. B. Dimethylsulfite, oder Triniederalkylphosphite, z. B. Trimethylphosphit, oder vor allem gegebenenfalls substituierte Triphenylphosphite, z. B. Triphenylphosphit.

Ausgangsstoffe II können beispielsweise hergestellt werden, indem man einen entsprechenden 4-Amino-3- R_1 -buttersäureniederalkylester, beispielsweise durch Behandeln mit Schwefelsäure oder äthanolischer Salzsäure, zu dem entsprechenden 4- R_1 -Pyrrolidin-2-on (II; $Z_1 = H$) cyclisiert und zur Herstellung von Verbindungen II, worin Z_1 eine Gruppe II a bedeutet, dieses in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, z. B. von Natriummethanolat, mit einer Verbindung der Formel $Z_4-X_1-C(=O)-Z_3$ (VIII) umsetzt, wobei Z_4 Jod, Brom oder Chlor und Z_3 insbesondere Niederalkoxy, z. B. Methoxy, bedeutet, das Reaktionsprodukt (II; $Z_1 = II a$; $Z_3 =$ veräthertes Hydroxy) erforderlichenfalls zur entsprechenden Säure (II; $Z_1 = II a$; $Z_3 =$ Hydroxy) hydrolysiert, beispielsweise durch Behandeln mit Natronlauge, diese erforderlichenfalls, beispielsweise mittels Thionylchlorid, halogeniert und das Reaktionsprodukt (II; $Z_1 = II a$; $Z_3 =$ Halogen, z. B. Chlor) erforderlichenfalls mit Ammoniak oder einem Amin der Formel Z_3-H (IX) kondensiert.

Ausgangsstoffe III, worin Z_2 und R_2 Wasserstoff bedeuten, sind sämtlich bekannt. Ausgangsstoffe III, worin Z_2 Wasserstoff und R_2 Niederalkyl oder eine Gruppe der Formel Ia bedeutet, können z. B. durch Umsetzung eines Imino-di(essigsäure)diniederalkylesters bzw. Benzylimino-di(essigsäure)diniederalkylesters mit einem Niederalkylamin bzw. mit einer Verbindung der Formel



und gegebenenfalls hydrogenolytische Abspaltung der 4-Schutzgruppe bzw. durch Umsetzung von Imidazol, Piperazin oder Piperazin-2,5-dion mit einem reaktiven Ester eines Niederalkanol, wie einem Niederalkylhalogenid oder -p-toluol-sulfonat, bzw. einer Verbindung der Formel



worin Z_3 eine der angegebenen Bedeutung hat und z. B. für Chlor steht, oder durch Kondensation einer Verbindung der Formel



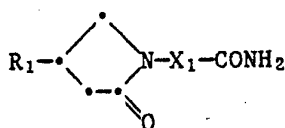
mit Formaldehyd bzw. einem reaktiven Derivat davon, z. B. Dimethoxymethan, erhalten werden.

Ausgangsstoffe III, worin Z_2 eine Gruppe III a bedeutet, können ausgehend von den, z. B. wie vorstehenden entsprechenden Verbindungen III, worin Z_2 Wasserstoff ist, durch Kondensation mit Verbindungen der Formel $Z_4-X_1-C(=O)-Z_3$ (VIII; Z_3 -Halogen) erhalten werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der **Verfahrensvariante a)** geht man beispielsweise von einer Verbindung der Formel II aus, worin Z_1 eine Gruppe der Formel $-X_1-C(=O)-Z_3$ (II a; $Z_3 = OH$) bedeutet, und setzt diese in Gegenwart eines Phosphorsäureesters, z. B. von Triphenylphosphit, mit einer Verbindung der Formel III um, worin Z_2 für Wasserstoff steht. Die Reaktionskomponente II wird dabei vorzugsweise durch Umsetzung des entsprechenden 4- R_1 -pyrrolidin-2-ons mit einer entsprechenden Verbindung der Formel $Z_4-X_1-C(=O)-Z_3$ (VIII; $Z_4 =$ Brom, $Z_3 =$ Niederalkoxy, z. B. Methoxy) in Gegenwart eines Alkalimetallniederalkanolates, z. B. von Natriummethanolat, und anschließende Hydrolyse des erhaltenen Esters (II; $Z_1 = II a$, $Z_3 =$ Niederalkoxy, z. B. Methoxy), beispielsweise durch Behandeln mit Natronlauge, und anschließende Säurebehandlung, erhalten.

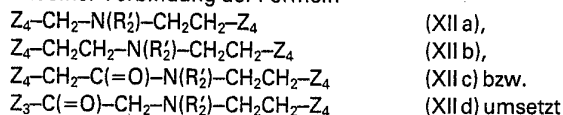
In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der **Verfahrensvariante a)** setzt man eine Verbindung II, worin Z_1 Wasserstoff ist, in Gegenwart eines Alkalimetallhydrides, z. B. von Natriumhydrid in Dioxan, mit einer Verbindung III um, worin Z_2 eine Gruppe der Formel III a ($Z_4 = \text{Chlor oder Brom}$) darstellt.

Ausgangsstoffe IV, worin Z_5 eine Gruppe IV a, IV b, IV c bzw. IV d und Z_6 Wasserstoff oder Z_5 eine Gruppe IV e und Z_6 eine Gruppe der Formel IV g bedeutet, werden vorzugsweise in situ hergestellt und ohne Isolierung cyclisiert, beispielsweise indem man eine Verbindung der Formel

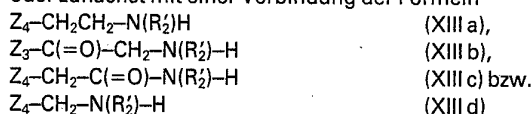


(XI)

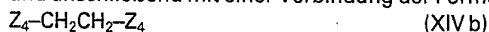
mit einer Verbindung der Formeln



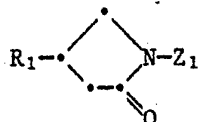
oder zunächst mit einer Verbindung der Formeln



und anschließend mit einer Verbindung der Formel

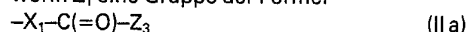


umsetzt. Man kann aber auch eine Verbindung der Formel

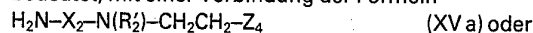


(II),

worin Z_1 eine Gruppe der Formel



bedeutet, mit einer Verbindung der Formeln



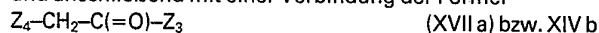
zunächst mit einer Verbindung der Formel



und anschließend mit einer Verbindung XIV b bzw. zunächst mit einer Verbindung der Formel



und anschließend mit einer Verbindung der Formel

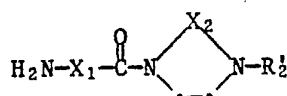


umsetzen.

Ausgangsstoffe IV, worin Z_5 eine Gruppe IV l und Z_6 eine Gruppe IV m bzw. IV n bedeutet, werden z. B. erhalten, indem man Aminoacetonitril mit Äthylenoxid umsetzt, in dem erhaltenen 2-(2-Hydroxyäthylamino)acetonitril die Hydroxygruppe erforderlichenfalls, z. B. durch Acetylieren, schützt, das Reaktionsprodukt mit einer Verbindung II, worin Z_1 eine Gruppe der Formel $-\text{X}_1-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}_3$ (II a) bedeutet, kondensiert und erforderlichenfalls die Schutzgruppe abspaltet.

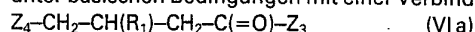
Die vorstehenden Umsetzungen werden vorzugsweise in Gegenwart eines der genannten basischen Kondensationsmittel vorgenommen. Ebenso haben Z_3 und Z_4 jeweils die vorstehend angegebenen Bedeutungen, wobei Z_3 insbesondere für Niederalkoxy oder gegebenenfalls substituiertes Phenoxy und Z_4 insbesondere für Chlor, Brom oder Jod oder eine Sulfonyloxygruppe, z. B. p-Toluolsulfonyloxy steht.

Auch Zwischenprodukte V werden vorzugsweise in situ hergestellt und ohne Isolierung cyclisiert, beispielsweise indem man eine Verbindung der Formel

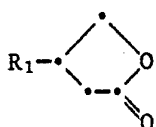


(VII)

unter basischen Bedingungen mit einer Verbindung der Formel



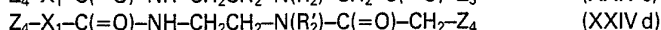
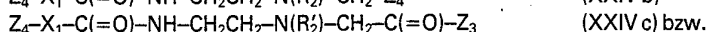
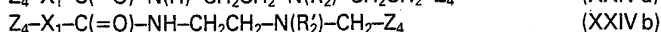
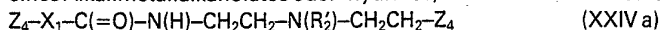
oder mit einer Verbindung der Formel



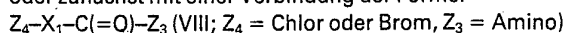
(VIb)

umsetzt. Dabei wird intermediär ein Zwischenprodukt V gebildet, worin Z_7 im erstgenannten Fall eine Gruppe V a oder V b und im zweitgenannten Fall eine Gruppe V b ($Z_4 = \text{Hydroxy}$) bedeutet, die erfindungsgemäß weiterreagiert.

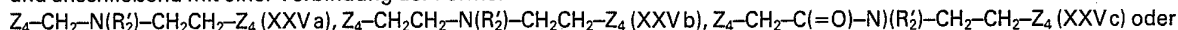
In einer bevorzugten Ausführungsform der **Verfahrensvariante b)** setzt man ein 4-R₁-Pyrrolidin-2-on (II; Z₁ = H) in Gegenwart eines Alkalimetallalkanolates oder -hydrides, z. B. von Natriummethanolat oder Natriumhydrid, mit einer Verbindung der Formel



oder zunächst mit einer Verbindung der Formel



und anschließend mit einer Verbindung der Formel



$Z_3-C(=O)-CH_2-N(R'_2)-CH_2CH_2-Z_4 \quad (XXV c)$ um. Dabei wird intermediär ein Zwischenprodukt IV gebildet, worin Z₅ eine Gruppe IV a, IV b, IV c bzw. IV d und Z₆ Wasserstoff bedeutet, das isoliert werden kann, wenn man die Umsetzung in Gegenwart eines Alkalimetallalkanolates vornimmt, bzw. erfindungsgemäß weiterreagiert, wenn man die Umsetzung in Gegenwart eines Alkalimetallhydrides vornimmt.

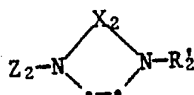
Zu einer anderen bevorzugten Ausführungsform der **Verfahrensvariante b)** behandelt man eine Verbindung der Formel IV (Z₅ = IV i, Z₆ = IV m bzw. IV n), erhältlich z. B. durch Umsetzung einer Verbindung II; Z₁ = II a, Z₃ = Amino) zunächst mit 2-Jodethanol oder einem Glykolsäureniederalkylester und anschließend mit Chloracetonitril, in Analogie zur bekannten Ritter-Reaktion mit einem sauren Kondensationsmittel, z. B. mit Schwefelsäure.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der **Verfahrensvariante b)** setzt man eine Verbindung III (Z₂ = III a; Z₄ = Halogen) mit einer Säure der Formel H₂N-CH₂-CH(R₁)-CH₂-C(=O)-Z₃ (XXVI; Z₃ = OH) oder ein reaktionsfähiges Carboxyderivat, wie dem Halogenid oder einem Ester, z. B. einem Niederalkyl- oder gegebenenfalls substituierten, wie p-nitrierten, Phenylester, davon um. Dabei wird intermediär ein Zwischenprodukt V (Z₇ = Va) gebildet, das unter den erwähnten basischen Bedingungen erfindungsgemäß cyclisiert.

Die Umsetzung von Verbindungen VI a bzw. VI b gemäß **Verfahrensvariante c)** erfolgt in üblicher Weise, ausgehend von Verbindungen VI a beispielsweise unter neutralen oder basischen Bedingungen, d. h. in einem inerten Lösungsmittel, erforderlich unter Erwärmen, und ausgehend von Verbindungen VI b beispielsweise in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels. Basische Kondensationsmittel sind beispielsweise Alkalimetallhydride, wie Natriumhydrid, Alkalimetallamide, wie Natriumamid, oder von sterisch gehinderten aliphatischen Sekundäraminen abgeleitet Alkalimetallamide, z. B. Lithium-N,N-diisopropyl-amid, ferner Alkalimetallniederalkanolate, wie Kaliumtertiärbutanolat, ferner Natriummethanolat, ferner Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, sowie organische Stickstoffbasen, wie Triniederalkylamine, z. B. Triäthylamin, oder tertiäre aromatische Stickstoffbasen, z. B. Pyridin. Saure Kondensationsmittel sind beispielsweise starke Protonensäuren, wie Mineralsäuren, z. B. Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure.

Ausgangsstoffe VI a bzw. VI b werden beispielsweise hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel R₁-CH₂-CH=O (XXI) nach Metallisierung in α-Stellung, z. B. durch Behandeln mit einem Alkalimetallhydrid oder einem Alkalimetallniederalkanolat, mit einer Verbindung der Formel Z₄-CH₂-C(=O)-Z₃ (XXII; Z₃ = Niederalkoxy; Z₄ = Halogen) umsetzt und das Reaktionsprodukt mit einem für die Reduktion der Formylgruppe zu Hydroxymethyl geeigneten Reduktionsmittel, z. B. mit Natriumcyanoborhydrid, behandelt. Der gebildete Hydroxyester VI a kann dann, erforderlichenfalls nach Vorbehandlung mit einem Halogenierungsmittel, wie Phosphortribromid und Pyridin, unter neutralen oder basischen Bedingungen mit der Reaktionskomponente umgesetzt oder unter sauren Bedingungen zur entsprechenden Verbindung VI b cyclisiert werden.

Ausgangsstoffe VII werden beispielsweise erhalten, indem man Verbindungen der Formeln H₂N-X₁-C(=O)-Z₃ (XXIII; Z₃ = Niederalkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy) und



(III; Z₂ = H)

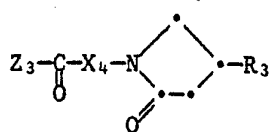
miteinander kondensiert.

Die Freisetzung intermediär geschützter Reste, z. B. **Abspaltung einer Aminoschutzgruppe R'₂**, erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Hydrogenolyse, z. B. in Gegenwart von Platin- oder Palladiumkatalysatoren, bzw. Solvolyse, wie milde Hydrolyse, z. B. Behandlung mit Wasser unter neutralen oder schwach sauren Bedingungen, z. B. durch Einwirkung von verdünnt-wässrigen Mineral- oder Carbonsäuren, z. B. von verdünnter Salz- oder Essigsäure.

Verfahrensgemäß erhältliche Verbindungen können in üblicher Weise in andere Verbindungen der Formel I überführt werden.

So kann man beispielsweise in den Rest R₁ von Verbindungen Substituenten einführen, Niederalkyl beispielsweise durch Umsetzung mit einem Niederalkylhalogenid in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid, Niederalkoxy beispielsweise durch Nitrieren, Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe, Diazotieren derselben und Behandeln des gebildeten Diazoniumsalzes mit dem entsprechenden Niederalkanol unter Erwärmen und Halogen beispielsweise durch Behandeln mit Chlor oder Brom, vorteilhaft in Gegenwart einer Lewisäure, z. B. von Eisen-III-chlorid. Man kann aber auch Halogen durch Trifluormethyl ersetzen, beispielsweise durch Behandeln mit Trifluorjodmethan in Gegenwart von Kupferpulver oder Kupfer-I-jodid.

Ferner kann man Verbindungen der Formel I, worin R₂ Wasserstoff ist, durch einen von Wasserstoff verschiedenen Rest R₂ substituierten, beispielsweise durch Umsetzung mit einem Niederalkylhalogenid oder einer Verbindung der Formel



(XXXI),

worin Z_3 eine der angegebenen Bedeutungen hat und z. B. für Chlor steht, in Gegenwart einer für die Verfahrensvariante a) und b) angegebenen Base, wie Natriumhydrid. Umgekehrt kann man Niederalkyl R_2 durch Wasserstoff ersetzen, z. B. durch Behandeln mit einem Halogenameisensäureniederalkylester und nachfolgende Hydrolyse.

Die neuen Verbindungen können, je nach Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren, z. B. je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome als optische Isomere, wie in Form eines Enantiomeren, wie Antipoden bzw. Diastereomeren oder als Gemische derselben, wie Enantiomerengemische, z. B. Racemate, Diastereomerengemische oder Racematgemische, vorliegen.

Erhaltene Diastereomerengemische und Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Diastereomeren bzw. Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation. Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen oder durch Umsetzung einer Verbindung der Formel I, mit einer optisch aktiven Säure oder einem Anhydrid davon bzw. einem reaktionsfähigen Ester eines optisch aktiven Alkohols und Trennung des erhaltenen diastereomeren Esters, z. B. auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen die Enantiomeren durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Racemate Verbindungen der Formel I können auch durch Umsetzung mit einer optisch aktiven Hilfsverbindung in Diastereomerengemische, z. B. mit einer optisch aktiven Säure in Gemische diastereomerer Salze, und Trennung derselben in die Diastereomeren, aus denen die Enantiomeren in der jeweils üblichen Weise freigesetzt werden können, gespalten werden.

Für diesen Zweck übliche optisch aktive Säuren sind z. B. optisch aktive Carbon- oder Sulfonsäuren, wie D- oder L-Weinsäure, Di-o-Toluylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure oder Chinasäure.

Ferner können erhaltene freie salzbildende Verbindungen in an sich bekannter Weise in Salze überführt werden, z. B. durch Umsetzen einer Lösung der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch mit einer entsprechenden Säure oder mit einem geeigneten Ionenaustauscher.

Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen umgewandelt werden, z. B. durch Behandeln mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, einem Metallcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder Ammoniak.

Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in andere Salze überführt werden, z. B. durch Behandlung eines Salzes einer organischen Säure mit einem geeigneten Metallsalz, wie einem Natrium-, Barium- oder Silbersalz, einer Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, in welchen ein sich bildendes anorganisches Salz unlöslich ist und damit aus dem Reaktionsgemisch ausscheidet.

Die Verbindungen, einschließlich ihre Salze, können auch in Form der Hydrate erhalten werden oder das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschließen.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäß gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindungen ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

So können, wie erwähnt, Zwischenprodukte der Formeln IV und V gemäß der Verfahrensvariante b) *in situ* gebildet und ohne Isolierung weiterumgesetzt werden.

Verfahren zur Herstellung neuer Ausgangsstoffe, die speziell für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen entwickelt wurden, insbesondere die zu den eingangs als bevorzugt gekennzeichneten Verbindungen der Formeln I führende Ausgangsstoffauswahl, sowie ihre Verwendung als Zwischenprodukte bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung.

Die neuen Verbindungen der Formel I können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche eine therapeutisch wirksame Menge der Aktivsubstanz, gegebenenfalls zusammen mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, z. B. oralen, oder parenteralen Verabreichung eignen. So verwendet man Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z. B. Laktose, Dextrose, Saccharose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Schmiermittel, z. B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol, aufweisen. Tabletten können ebenfalls Bindemittel, z. B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z. B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel Farbstoffe, Geschmackstoffe und Süßmittel aufweisen. Ferner kann man die neue Verbindung der Formel I in Form von parenteral verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wäßrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z. B. bei lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z. B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z. B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis 100%, insbesondere von etwa 1% bis etwa 50%, Lyophilisate bis zu 100% des Aktivstoffes.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel I, vorzugsweise in Form von pharmazeutischen Präparaten. Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei oraler Applikation zwischen etwa 0,25 und etwa 10 mg/kg und für Warmblüter mit einem Gewicht von etwa 70 kg vorzugsweise zwischen etwa 20 mg und etwa 500 mg.

Ausführungsbeispiele

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen sind in Celciusgraden, Drucke in mbar angegeben.

Beispiel 1: 82,5g (325mMol) 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]essigsäure, 32,5g (325mMol) Piperazin-2-on (Ketopiperazin) und 100,8mg (325mMol) frisch destilliertes Triphenylphosphit werden bei 180°C verschmolzen. Man läßt auf 130°C abkühlen und 5 Stunden stehen. Die erstarrte Reaktionsmasse wird auf Raumtemperatur abgekühlt und 1 Stunde mit 300ml Dichlormethan verrührt. Man saugt ab, wäscht dreimal mit je 150ml Dichlormethan nach und läßt an der Luft trocknen. Man erhält 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-3-oxo-piperazin vom Smp. 208–210°C, das durch Auflösen in 200ml heißer Essigsäure, Versetzen mit 800ml Wasser und Kristallisation im Eisbad weiter gereinigt werden kann.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermaßen hergestellt werden:

13g (565mMol) Natrium werden portionsweise in 410ml Äthanol eingetragen. Nach vollständiger Auflösung fügt man 107g (545mMol) 4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin hinzu, läßt 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren, dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein und trocknet über Nacht bei 100°C unter vermindertem Druck. Das erhaltene Natrium-4-(p-chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin wird in 340ml Toluol aufgeschlämmt und unter Rühren bei 20 bis 25°C tropfenweise mit einer Lösung von 63,7ml (95,9g; 574mMol) Bromessigsäureäthylester versetzt. Man läßt 16 Stunden nachrühren, dampft unter vermindertem Druck bei etwa 70°C zur Trockne ein und verteilt zwischen 300ml Wasser und 600ml Essigester. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Man erhält 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]essigsäureäthylester, der zur Reinigung unter vermindertem Druck destilliert wird; $K_p = 176-178^\circ\text{C}$ bei 0,02 Torr (0,027 mbar).

95,6g (340mMol) 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]essigsäureäthylester werden in 440ml Methanol gelöst, mit 22,5g (40mMol) Kaliumhydroxid (80%ig) versetzt und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Man dampft unter vermindertem Druck bei 70°C ein, versetzt mit 200ml zu Salzsäure und schüttelt mit 800ml Essigester aus. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, auf 500ml eingeeengt und mit 200ml Hexan versetzt. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]essigsäure vom Smp. 142–143°C. Durch Eindampfen der Mutterlauge, Aufnehmen in 200ml Essigester und Kristallisieren durch Hinzufügen von 100ml Hexan kann weiteres Produkt gewonnen werden.

Beispiel 2: 22,4g (44,6mMol) 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]essigsäurepentachlorphenylester werden mit 4,46g (44,6mMol) Piperazin-2-on (Ketopiperazin) und 300ml Dimethylformamid versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft bei 70°C unter vermindertem Druck zur Trockne ein, verrührt 1 Stunde mit 150ml Essigester, versetzt mit 150ml Diäthyläther, saugt ab, wäscht mit 50ml Diäthyläther nach und läßt trocknen. Man erhält 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-3-oxo-piperazin vom Smp. 205–207°C, das durch Umkristallisieren aus 300ml Butanol, Waschen mit 50ml Diäthyläther und Trocknen weiter gereinigt werden kann und dann bei 208–210°C schmilzt.

Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

73,5g (290mMol) 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]essigsäure werden in 900ml Tetrahydrofuran suspendiert, mit 92,5g (350mMol) Pentachlorphenol versetzt und bei Raumtemperatur bis zur klaren Auflösung gerührt. Man kühlt im Eisbad ab, fügt innerhalb von 30 Minuten tropfenweise 65,8g (319mMol) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 180ml Tetrahydrofuran, hinzu, läßt 1 Stunde im Eisbad und 16 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren, filtriert von dem ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab, dampft bei 60°C unter vermindertem Druck zur Trockne ein und kristallisiert aus 400ml Essigester um. Man erhält 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]essigsäurepentachlorphenylester vom Smp. 135–136°C. Durch Einengen der Mutterlauge kann weiteres Produkt gewonnen werden.

Beispiel 3: 10g (30mMol) N-[4-(p-Fluorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetoxy]succinimid und 3,0g (30mMol) Piperazin-2-on (Ketopiperazin) werden in 100ml Dimethylformamid 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft bei 70°C unter vermindertem Druck zur Trockne ein, zieht in der Siedehitze mit Trichlormethan aus, läßt abkühlen, saugt ab und läßt an der Luft trocknen. Man erhält 1-[4-(p-Fluorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-3-oxo-piperazin vom Smp. 200–203°C.

Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

Eine Lösung von 35,6g (150mMol) 2-[4-(p-Fluorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]essigsäure und 17,2g (150mMol) N-Hydroxysuccinimid in 570ml Dioxan wird portionsweise mit insgesamt 31,5g (150mMol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung durch Kühlen im Eisbad unter 30°C gehalten werden soll. Nach Abklingen der exothermen Reaktion läßt man 16 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren, filtriert von dem ausgeschiedenen Dicyclohexylharnstoff ab und dampft bei 70°C unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 200ml Essigester gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Diäthyläther versetzt. Der alsbald ausfallende kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält N-[4-(p-Fluorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetoxy]succinimid vom Smp. 120–123°C.

Beispiel 4: Ein Gemisch von 10g (3,7mMol), 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]essigsäuremethylester und 10g (100mMol) N-Methylpiperazin wird bis zur Rotfärbung geschwenkt. Es wird unter vermindertem Druck bei 70°C zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand (14,3g) wird in 100ml n-Salzsäure gelöst und die Lösung mit 100ml Äthyläther extrahiert. Die wäßrige Phase stellt man mit konzentrierter Natronlauge alkalisch und extrahiert die so freigesetzte Base mit 500ml Methylenchlorid. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen erhält man 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-4-methyl-piperazin. Es zeigt im Massenspektrogramm ein Molekulargewicht von 336. 9,9g der freien Base werden in 30ml Äthanol gelöst, mit äthanolischer Salzsäure auf pH = 4 gestellt und das gebildete Hydrochlorid durch Zugabe von Äthyläther ausgefällt und abgesaugt. Man erhält 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-4-methyl-piperazin-bishydrochlorid vom Smp. 202–204°C.

Beispiel 5: Eine Lösung von 15,8 g (50 mMol) N-[2-(2-Oxo-4-phenyl-pyrrolidin-1-yl)acetoxy]succinimid und 8,8 g (50 mMol) N-Benzylpiperazin in 100 ml Dimethylformamid wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck bei 70°C vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand (28 g) wird in 100 ml Essigester aufgenommen, 3mal mit je 50 ml Wasser gewaschen, mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und auf 30 bis 40 ml eingeeengt. Die wäßrigen Auszüge enthalten N-Hydroxysuccinimid und werden verworfen. Die eingeeengte Essigester-Schicht wird mit einer Lösung von 5,8 g Maleinsäure, gelöst in 100 ml warmem Essigester, versetzt. Das entstandene Salz fällt zuerst als Öl aus, kristallisiert aber beim Rühren im Eisbad durch. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man kristallines 1-[2-(2-Oxo-4-phenyl-pyrrolidin-1-yl)acetyl]-4-benzylpiperazin-maleinat vom Smp. 107–3°C.

19 g des beschriebenen Salzes werden in 100 ml Wasser aufgeschlämmt, mit 100 ml Essigester überschichtet und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung auf pH 8 bis 9 eingestellt. Die Essigesterschicht wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingedampft. Als Rückstand bleibt öliges 1-[2-(2-Oxo-4-phenyl-pyrrolidin-1-yl)acetyl]-4-benzylpiperazin von $R_f = 0,60$; Laufmittel Toluol/Äthanol (1:1) zurück.

Die ölige Base wird in 300 ml Essigsäure aufgenommen und bei Anwesenheit von 1,5 g 5%iger Palladiumkohle 16 Stunden bei 22°C hydriert. Nach Aufnehmen von 860 ml Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert und das klare Filtrat unter vermindertem Druck bei 70°C zur Trockene eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Digerieren mit Essigester im Eisbad und wird aus 200 ml Essigester umkristallisiert. Man erhält 1-[2-(2-Oxo-4-phenyl-pyrrolidin-1-yl)acetyl]piperazin-diacetat vom Smp. 121–124°C.

Beispiel 6: Zu einer Suspension von 6,0 g (23,3 mMol) 1-[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)acetyl]piperazin-hydrochlorid in 80 ml Methylenchlorid gibt man zuerst 2,6 g (3,6 ml; 25,5 mMol) Triäthylamin und dann tropfenweise eine Lösung von 13,7 (23,3 mMol) 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]essigsäurepentachlorphenylester in 30 ml Methylenchlorid hinzu. Nach 16 Stunden Rühren bei 20°C wird die Suspension abgesaugt. Man gewinnt 6,16 g einer weißen kristallinen Masse. In das Filtrat wird 110 ml Äthyläther eingerührt, wodurch weitere 6,51 g Niederschlag ausgefällt und gesammelt werden können. Beide Anteile werden vereinigt unter 200 ml Äthylether verrieben, abgesaugt, das erhaltene Produkt in 150 ml heißem Eisessig gelöst und bis zur Trübung mit warmem Wasser (50°C) versetzt. Es wird auf 20°C abgekühlt; nach 3 Stunden wird das ausgefallene kristalline Produkt abgesaugt und am Wasserbad getrocknet. Man erhält 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl)-piperazin vom Smp. 224–226°C.

Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 14,4 g (60 mMol) N-[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)acetoxy]succinimid und 10,6 g (60 mMol) 1-Benzylpiperazin in 125 ml Dimethylformamid wird bei 20°C 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck 90°C zur Trockene eingedampft. Der ölige Rückstand wird in 250 ml Wasser aufgenommen, mit einer Lösung von 5,4 g Oxalsäure in 5 ml Wasser versetzt und dann im Eisbad gerührt. Das ausgefallene, kristalline Oxalat wird abgesaugt, in 400 ml Wasser gelöst und mit konzentrierter Ammoniaklösung auf pH = 9 gestellt. Die klare wäßrige Lösung wird 2mal mit je 30 ml Äther gewaschen, die ätherischen Auszüge werden verworfen und die wäßrige Schicht unter vermindertem Druck bei 70°C eingedampft. Der Rückstand besteht aus einer klebrigen Masse, die in 400 ml Äthanol bei 30°C verrührt und vom Unlöslichen abgesaugt wird. Nach Eindampfen des klaren äthanolischen Filtrats erhält man ein leicht gelbliches Öl. Dieses wird in 130 ml Essigester aufgekocht, heiß filtriert und das Filtrat im Eisbad ausgerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und am Wasserbad getrocknet. Man erhält 1-[2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)acetyl]-4-benzylpiperazin.

Eine Lösung von 13,2 g dieses Produktes in 300 ml Eisessig wird bei Anwesenheit von 1,5 g 5%iger Palladiumkohle 4 Stunden bei 20°C hydriert. Nach Aufnahme von 986 ml Wasserstoff wird die Hydrierung abgebrochen, vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck bei 70°C zur Trockene eingedampft. Der ölige Rückstand wird in 200 ml Essigester gelöst und mit alkoholischer Salzsäure auf pH = 2 gestellt. Das aufgefallene Hydrochlorid wird abgenutscht und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 1-[2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)acetyl]piperazin-hydrochlorid vom Smp. 232–234°C. Das analog herstellbare Maleinat schmilzt bei 163–165°C.

Beispiel 7: Ein Gemisch von 5,1 g (20,1 mMol) 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]essigsäure, 3,5 g (20,1 mMol) 1-Benzylpiperazin, 6,57 g (21,1 mMol) Triphenylphosphit und 15 ml Dimethylformamid wird 3 Stunden bei 95–100°C gerührt. Dann wird das Gemisch unter vermindertem Druck bei 90°C eingeeengt bis zur Gewichtskonstant. Der ölige Rückstand wird mit 40 ml Aceton verdünnt und mit einer Lösung von 2,3 g Maleinsäure in 20 ml Aceton versetzt. Das ausgeschiedene Maleat wird abgesaugt und mit wenig Aceton und Äthyläther gewaschen. Das erhaltene 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-4-benzylpiperazin-maleinat vom Smp. 161–164°C, wird aus Methanol und Äther umkristallisiert.

14,3 g der aus dem Maleat freigesetzten Base werden in 150 ml Eisessig mit Wasserstoff in Anwesenheit von 1,5 g 5%iger Palladiumkohle katalytisch debenzyliert. Nach Aufnahme von 777 ml Wasserstoff wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck bei 80°C eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit 60 ml Wasser und 40 ml n-Natronlauge versetzt und 2mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen erhält man 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]piperazin als gelbliches Öl, das in 100 ml Aceton gelöst und durch Versetzen mit 3,4 g Maleinsäure in das Maleinat vom Smp. 148–150°C überführt wird.

Beispiel 8: 7,74 g (25 mMol) 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-4-methyl-pentansäure, 2,75 g (27,5 mMol) Piperazin-2-on und 0,3 g (2,5 mMol) 4-Methylaminopyridin werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren bei einer Temperatur von 10 bis 15°C tropfenweise mit einer Lösung von 5,67 g (27,5 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt. Die Suspension läßt man 16 Stunden bei Raumtemperatur rühren.

Die Kristalle werden abgesaugt, das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft, der ölige Rückstand in 100 ml Methylenchlorid gelöst, 2mal mit je 50 ml Salzsäure, 2mal mit Natriumhydrogencarbonatlösung und 2mal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft.

Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält 1-[2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-4-methyl-pentanoyl]-3-oxo-piperazin als Schaum.

Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

4,8 g (208 Mol) Natrium werden portionenweise in 150 ml Äthanol eingetragen. Nach vollständiger Auflösung fügt man 39,15 g (200 mMol) 4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin hinzu, läßt 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren, dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein, schlämmt 3mal mit Toluol auf und dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein.

Das erhaltene 4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidon-natriumsalz wird in 200 ml Toluol aufgeschlämmt und unter Rühren bei 20 bis 25°C tropfenweise mit einer Lösung von 40,2 g (191,3 mMol) 2-Brom-4-methyl-pentansäuremethylester in 50 ml Toluol versetzt.

Man läßt 16 Stunden nachrühren, dampft unter vermindertem Druck bei etwa 50°C zur Trockne ein und verteilt zwischen 200 ml Wasser und 300 ml Essigester. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Man erhält 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-4-methyl-pentansäuremethylester, der zur Reinigung unter vermindertem Druck im Kugelrohr destilliert wird. $K_p = 200^\circ\text{C}$ bei 0,1 Torr.

53,3 g (164,6 mMol) 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-4-methyl-pentansäuremethylester werden in 230 ml Methanol gelöst, mit 10,9 g (164,4 mMol) Kaliumhydroxid (85%ig) versetzt und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Man dampft unter vermindertem Druck bei 50°C ein, versetzt mit 230 ml 2n-Salzsäure und verrührt die entstehende Suspension 1 Stunde bei 5°C. Die Kristalle werden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck bei 80°C getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Essigester/Hexan erhält man 46,1 g 2-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-4-methyl-pentansäure; Smp. 176–7°C.

Beispiel 9: In analoger Weise wie in den Beispielen 1 bis 7 beschrieben kann man ferner 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-4-methyl-3-oxopiperazin herstellen.

Beispiel 10: 1,77 g 1-Chloracetyl-3-oxo-piperazin werden bei 80°C in 500 ml Toluol suspendiert. Dann werden in 3 Portionen insgesamt 2,18 g 4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-2-on-natrium eingetragen. Man läßt 8 Stunden bei 80°C rühren, dampft unter vermindertem Druck bei 70°C zur Trockne ein und destilliert bei 150–155°C/0,05 Torr ein Nebenprodukt ab, kocht den Rückstand mit Butanol aus, filtriert und dampft zur Trockne ein. Man erhält 1,5 g 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-3-oxo-piperazin vom Smp. 208–210°C.

Beispiel 11: Tabletten, enthaltend je 50 mg 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-3-oxo-piperazin können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (1 000 Tabletten)

Wirkstoff	500,0 g
Lactose	500,0 g
Kartoffelstärke	352,0 g
Gelatine	8,0 g
Talk	60,0 g
Magnesiumstearat	10,0 g
Siliciumdioxid (hochdisper.)	20,0 g
Ethanol	q. s.

Der Wirkstoff wird mit der Lactose und 292 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer alkoholischen Lösung der Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man den Rest der Kartoffelstärke, den Talk, das Magnesiumstearat und das hochdisperse Siliciumdioxid zu und preßt das Gemisch zu Tabletten von je 145,0 mg Gewicht und 50,0 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

Beispiel 12: Lacktabletten, enthaltend je 100 mg 1-[4-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylacetyl]-3-oxo-piperazin können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1 000 Tabletten)

Wirkstoff	100,00 g
Lactose	100,00 g
Maisstärke	70,00 g
Talk	8,50 g
Calciumstearat	1,50 g
Hydroxypropyl-methylcellulose	2,36 g
Schellack	0,64 g
Wasser	q. s.
Methylenchlorid	q. s.

Der Wirkstoff, die Lactose und 40 g der Maisstärke werden gemischt und mit einem Kleister, hergestellt aus 15 g Maisstärke und Wasser (unter Erwärmen, befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird getrocknet, der Rest der Maisstärke, der Talk und das Calciumstearat werden zugegeben und mit dem Granulat vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten (Gewicht: 280 mg) verpreßt und diese mit einer Lösung der Hydroxypropylmethylcellulose und des Schellacks in Methylenchlorid lackiert; Endgewicht der Lacktablette: 283 g.

Beispiel 13: In analoger Weise wie in den Beispielen 11 und 12 beschrieben kann man auch pharmazeutische Präparate, enthaltend eine andere Verbindung der Formel I gemäß den Beispielen 1 bis 9 herstellen.