(19) DANMARK

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **157848 B**

(21) Patentansøgning nr.: **3173/82**

(22) Indleveringsdag: **14 jul 1982**

(41) Alm. tilgængelig: **25 jan 1983**

(44) Fremlagt: **26 feb 1990**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **24 jul 1981 CH 4849/81** **05 maj 1982 CH 2768/82**

(51) Int.Cl.[5] **C 07 D 207/273**
C 07 D 401/12

(71) Ansøger: ***F. Hoffmann-La Roche AG; Postfach; 4002 Basel, CH**

(72) Opfinder: **Werner *Aschwanden; CH, Emilio *Kyburz; CH**

(74) Fuldmægtig: **Plougmann & Vingtoft Patentbureau**

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)carboxylsyreamidderivater samt et udgangsmateriale til anvendelse ved denne fremgangsmåde

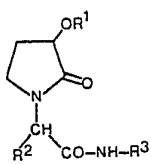
(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 24030
NO freml.skrift nr. 146909

(57) Sammendrag:

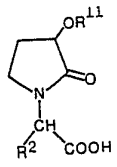
3173-82

Hidtil ukendte pyrrolidinderivater med den almene formel I



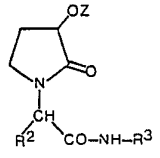
I

hvor R^1 betegner hydrogen eller lavere alkanoyl, R^2 betegner hydrogen eller lavere alkyl, og R^3 betegner hydrogen, lavere alkyl eller en gruppe med formlen $-(CH_2)_n-NR^4R^5$, hvor n betegner et helt tal fra 2 til 4, og R^4 og R^5 hver for sig betegner hydrogen eller lavere alkyl eller sammen med nitrogenatomet en eventuelt med en eller to lavere alkylgrupper substitueret pyrrolidin-, piperidin-, piperazin- eller morpholingruppe, og syreadditionssalte af forbindelser med formlen I, som har basisk karakter, er nyttige til bekæmpelse eller forebyggelse af cerebral insufficiens eller til forbedring af den intellektuelle ydeevne. Forbindelserne I fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder, og hidtil ukendte mellemprodukter ved nogle af fremgangsmåderne er carboxylsyrer III



III

hvor R^{11} betegner hydrogen eller lavere alkanoyl eller en anden, ved hjælp af ammoniak let fraspaltelig gruppe, og forbindelser IV

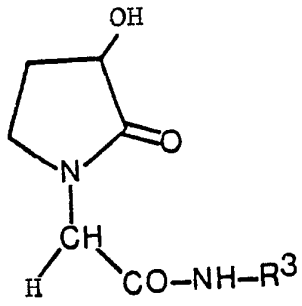


IV

hvor Z betegner en beskyttelsesgruppe, der dog ikke kan være en lavere alkanoylgruppe.

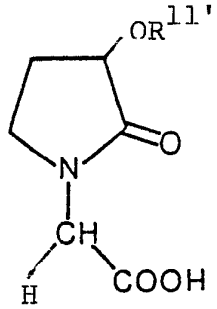
DK 157848 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)carboxylsyreamidderivater med den almene formel I



I

hvor R^3 betegner hydrogen, 2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl eller 2-(diisopropylamino)ethyl, eller syreadditionssalte af forbindelser med den almene formel I, som har basisk karakter. Opfindelsen angår endvidere hidtil ukendte 2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreforbindelser til anvendelse som udgangsmateriale ved denne fremgangsmåde, nemlig forbindelser med den almene formel III'



III'

hvor $R^{11'}$ betegner hydrogen; eventuelt med halogen, alkoxy eller aryloxy substitueret alkanoyl med op til 8 carbonatomer; eventuelt med halogen substitueret alkoxycarbonyl eller aralkoxycarbonyl; aroylcarbonyl eller 3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-yl)carbonyl.

De nævnte forbindelser med formlen I og deres salte er hidtil ukendte og udmærker sig ved at have værdifulde farmakodynamiske egenskaber.

Forbindelser med den almene formel I og syreadditionssalte af forbindelser med den almene formel I, som har basisk karakter, kan anvendes som sådanne som farmaceutiske aktivstoffer, i lægemidler til bekæmpelse eller forebyggelse af sygdomme eller til forbedring af

sundhedstilstanden, især til bekæmpelse eller forebyggelse af cerebral insufficiens eller til forbedring af den intellektuelle kapacitet.

I nærværende beskrivelse betegner udtrykket "alkanoyl med op til 8 carbonatomer" acylgrupper afledt af ligekædede eller forgrenede, mættede fedtsyrer, som indeholder højst 8, fortrinsvis højst 4, carbonatomer, fx formyl, acetyl, propionyl, butyryl og isobutyryl.

Forbindelserne med den almene formel I indeholder mindst ét asymmetrisk substitueret carbonatom; den foreliggende opfindelse omfatter fremstillingen af både de optisk rene enantiomere former af disse forbindelser samt fremstillingen af blandinger deraf (især racematerne).

Foretrukne forbindelser med den almene formel I er:

(R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid og
(R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

Yderligere foretrukne forbindelser med den almene formel I er:

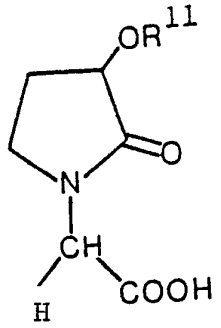
(R)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid,
(S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid,
(R)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid,
(S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid og
(R/S)-N-[2-(diisopropylamino)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man

a) omsætter en forbindelse med den almene formel II

$$H_2N\text{-}R^3 \qquad \text{II}$$

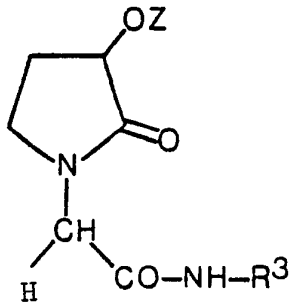
hvor R^3 har den ovenfor anførte betydning, med en carboxylsyre med den almene formel III



III

hvor R^{11} betegner hydrogen; eller - såfremt R^3 i formlen II er hydrogen - hydrogen, alkanoyl med op til 8 carbonatomer eller en anden, ved hjælp af ammoniak fraspaltelig gruppe, eller med et reaktivt funktionelt derivat deraf, eller

b) spalter den med Z betegnede beskyttelsesgruppe fra en forbindelse med den almene formel IV



IV

hvor R^3 har den ovenfor anførte betydning, og Z betegner en beskyttelsesgruppe, og

om ønsket opspalter en vunden blanding af diastereoisomerer i de tilsvarende racemater, og/eller

om ønsket opspalter et vundet racemat af en forbindelse med den almene formel I, hvor R^3 betegner en basisk gruppe, i de optiske antipoder, og/eller

om ønsket omdanner en forbindelse med den almene formel I, som har basisk karakter, til et farmaceutisk tolerabelt syreadditionssalt.

Ifølge fremgangsmådevariant a) kan der fremstilles forbindelser med den almene formel I ved, at man omsætter en amin med formlen II med en carboxylsyre med formlen III eller et reaktivt funktionelt derivat deraf. Hvis man anvender den frie carboxylsyre med formlen III, arbejdes der hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel og i nærværelse af et kondensationsmiddel. Egnede inerte organiske opløsningsmidler er fx ethere såsom tetrahydrofuran, diethylether, tert.butylmethylether, dioxan eller ethylenglycol-dimethylether, halogenerede carbonhydrider såsom methylenchlorid, chloroform eller 1,2-dichlorethan, acetonitril og dimethylformamid. Egnede kondensationsmidler er fx dicyclohexylcarbodiimid, eventuelt sammen med N-hydroxysuccinimid, og 1-(lavere alkyl)-2-halogen-pyridiniumsalte. Der arbejdes i et temperaturområde fra ca. 0°C til reaktionsblandingens tilbagesvalingstemperatur, dog hensigtsmæssigt ved stuetemperatur.

Hvis der til den ovennævnte reaktion anvendes et reaktivt funktionelt derivat af en carboxylsyre med formlen III, kommer der i første række tilsvarende carboxylsyreestere, især lavere alkylestere såsom methyl- og ethylesterne, tilsvarende carboxylsyrehalogenider, især carboxylsyrechloriderne, tilsvarende carboxylsyreanhydrider og blandede anhydrider (fx med mesitylensulfonsyre eller myresyreethylester) og tilsvarende carboxylsyreimidazolider på tale. De reaktive funktionelle derivater af carboxylsyrerne med formlen III behøver ikke i alle tilfælde at blive fremstillet isoleret, men kan fremstilles in situ og videreforarbejdes umiddelbart. Der arbejdes hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel, især de ovenfor omtalte. Alt efter det anvendte carboxylsyrederivats reaktivitet arbejdes der i et temperaturområde fra ca. 0°C til reaktionsblandingens kogetemperatur.

Hvis der anvendes den frie carboxylsyre med formlen III i nærværelse af et reaktivt kondensationsmiddel eller særlig reaktive funktionelle derivater deraf, fx de tilsvarende carboxylsyrehalogenider eller-anhydrider, kan der som udgangsmaterialer kun komme sådanne forbindelser på tale, hvor R^{11} ikke er hydrogen.

Ved en foretrukken udførelsesform anvendes der en lavere alkylester af en carboxylsyre med formlen III og overskydende amin med formlen II som opløsningsmiddel. Hvis der ønskes et ved nitrogen usubstitueret amid med formlen I, drejer det sig for forbindelsen med formlen II om ammoniak, som fortrinsvis anvendes i vandig eller alkoholisk (især methanolisk) opløsning. Det skal i denne sammenhæng bemærkes, at der ved anvendelse af et overskud af ammoniak fraspaltes en eventuelt i udgangsproduktet med formlen III tilstedeværende lavere alkanoylgruppe, hvorved der fås en forbindelse med formlen I. Det samme gælder, når R^{11} i udgangsproduktet med formlen III er en anden, ved hjælp af ammoniak fraspaltelig gruppe. Ved de ved hjælp af ammoniak fraspaltelige grupper drejer det sig i første række om acylgrupper, fx om alkanoylgrupper (fx de ovenfor omtalte alkanoylgrupper), om med halogen, alkoxygrupper eller aryloxygrupper eller lignende substituerede alkanoylgrupper (fx chloracetyl, trifluoracetyl, methoxyacetyl eller phenoxyacetyl), om eventuelt med halogen eller lignende substituerede alkoxycarbonyl- eller aralkyloxycarbonylgrupper (fx benzyloxycarbonyl, trichlorethoxycarbonyl eller tribromethoxycarbonyl), om aroylcarbonylgrupper (fx benzoylformyl) eller om acylgrupper af optisk aktive syrer såsom (3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2,2,1]hept-1-yl)carbonyl.

Ifølge fremgangsmådevariant b) kan der fremstilles forbindelser med formlen I ved, at man fra en forbindelse med formlen IV spalter den med Z betegnede beskyttelsesgruppe. Som beskyttelsesgrupper i forbindelserne med formlen IV kan der naturligvis kun anvendes sådanne, der kan fraspaltes ved metoder, ved hvilke disse beskyttelsesgrupper fjernes selektivt, uden at andre i molekylet tilstedeværende strukturelementer impliceres. Sådanne beskyttelsesgrupper er fx let fraspaltelige metalorganiske grupper, især trialkylsilylgrupper, fx trimethylsilyl eller tert.butyl-dimethylsilyl, let fraspaltelige acetal- og ketalbeskyttelsesgrupper, fx tetrahydropyran-2-yl eller 4-methoxy-tetrahydropyran-4-yl, eller benzyl. Fjernelsen af beskyttelsesgruppen fra forbindelserne med formlen IV foretages på i og for sig kendt måde, idet valget af den anvendte metode naturligvis må træffes alt afhængig af arten af den beskyttelsesgruppe, der skal fjernes, og det skal påses, at kun

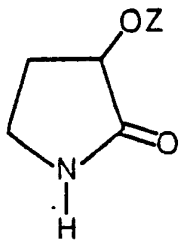
beskyttelsesgruppen skal fjernes selektivt, og andre i molekylet tilstedeværende strukturelementer ikke må angribes. Trimethylsilylgruppen kan fx fraspaltes ved behandling med fortyndet saltsyre i tetrahydrofuran eller ved opvarmning i vandigt ethanol eller methanol til kogetemperatur. De ovenfor omtalte acetal- og ketalbeskyttelsesgrupper kan fraspaltes under milde sure vandige betingelser (fx ved hjælp af 0,1N saltsyre) eller ved omacetalisering med en lavere alkanol såsom methanol eller ethanol i nærværelse af en sur katalysator, fx saltsyre, pyridinium-p-toluensulfonat eller p-toluensulfonsyre. Benzylgruppen kan fx fraspaltes hydrogenolytisk, fx med en eventuelt til en bærer bundet katalysator, fx platin, platinoxid eller palladium.

Opspaltningen af en vunden blanding af diastereoisomerer i de tilsvarende racemater foretages på i og for sig kendt og for enhver fagmand sædvanlig metode. Den ønskede opspaltning kan fx foretages ved chromatografiske metoder.

Racemater af forbindelser med formlen I, hvor R^3 er en basisk gruppe, kan opspaltes ved, at man esterificerer disse forbindelser med en optisk aktiv carboxylsyre, fx vinsyre, (+)-Di-O,O'-p-toluoyl-D-vinsyre eller (-)-(3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-yl)carboxylsyre, eller danner et salt med en sådan syre og derefter opspalter de således vundne diastereoisomere forbindelser eller salte, fx ved fraktioneret krystallisation eller ved hjælp af chromatografiske metoder, og frigør de optisk rene forbindelser med formlen I ved henholdsvis esterspaltning og behandling med en base.

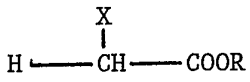
Fremstillingen af farmaceutisk tolerable syreadditionssalte af forbindelser med formlen I foretages på generelt kendt og for enhver fagmand sædvanlig måde. Der kan komme både salte med uorganiske og salte med organiske syrer på tale, fx hydrochlorider, hydrobromider, sulfater, methansulfonater, p-toluen-sulfonater, oxalater, tartrater, citrater, maleinater, ascorbater og acetater.

C_{1-7}-Alkylestere af forbindelser med formlen III kan fx fremstilles ved, at man behandler et pyrrolidinonderivat med den almene formel V



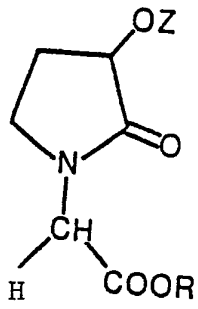
V

hvor Z har den ovenfor anførte betydning, med en til fjernelse af hydrogenatomet på nitrogenatomet i 1-stilling egnet base (fx med natriumhydrid) og derefter omsætter den vundne anion med en forbindelse med den almene formel VI



VI

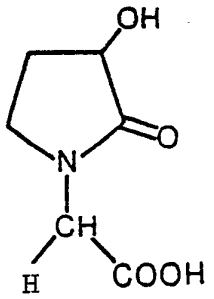
hvor X betegner et halogenatom, og R betegner C_{1-7}-alkyl. Der fås således en forbindelse med den almene formel VII



VII

hvor R og Z har den ovenfor anførte betydning. Forbindelser med formlen VII, hvor Z betegner alkanoyl med op til 8 carbonatomer, er C_{1-7}-alkylestere af forbindelser med den almene formel III, hvor R^{11} betegner alkanoyl med op til 8 carbonatomer. C_{1-7}-Alkylestere af forbindelser med formlen III, hvor R^{11} betegner hydrogen, kan fremstilles ved, at man spalter den med Z betegnede beskyttelsesgruppe fra en forbindelse med formlen VII.

Carboxylsyrer med formlen III, hvor R^{11} betegner hydrogen, dvs. forbindelser med den almene formel IIIa



IIIa

kan fremstilles ved, at man hydrolyserer estergruppen i en forbindelse med formlen VII og i forvejen, derefter eller i samme arbejdsgang fraspalter den med Z betegnede beskyttelsesgruppe. Carboxylsyrer med formlen III, hvor R^{11} betegner lavere alkanoyl, kan fremstilles ved, at man omsætter en forbindelse med formlen IIIa med et middel, der afgiver en alkanoylgruppe, fx ved behandling med et C_{1-7}-alkancarboxylsyreanhydrid eller -chlorid. Andre grupper, fx (3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2,2,1]hept-1-yl)carbonyl, kan indføres på analog måde, fx også ved hjælp af (3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2,2,1]hept-1-yl)carbonylchlorid.

De som udgangsmaterialer anvendte forbindelser med formlen IV kan fremstilles ved, at man omsætter en forbindelse med formlen VII med en amin med formlen II i analogi med fremgangsmådevariant a). Det skal her iagttages, at der til denne omsætning kun kan komme sådanne beskyttelsesgrupper på tale, som ikke angribes under disse reaktionsbetingelser. Særlig velegnede beskyttelsesgrupper er fx de ovenfor omtalte silylbeskyttelsesgrupper og benzylgruppen.

Forbindelserne med formlen V kan på deres side fremstilles ud fra fx 3-hydroxy-2-pyrrolidinon ved indføring af den ønskede beskyttelsesgruppe; metoderne til indføring af beskyttelsesgruppen varierer alt efter deres natur; de er dog kendte for fagmanden.

Visse forbindelser med den almene formel V kan også fremstilles ud fra 4-amino-2-hydroxysmørsyre ved metoder, som i én arbejdsgang bevirker cyclisering og indføring af den ønskede beskyttelsesgruppe. Således kan man fx fremstille 3-(trimethylsilyloxy)-2-pyrrolidinon ved at omsætte 4-amino-2-hydroxysmørsyre i nærværelse af små mængder

trimethylchlorsilan med hexamethyldisilazan eller med bis(trimethylsilyl)urinstof eller med bis(trimethylsilyl)acetamid.

Forbindelserne med formlerne III og IV har et asymmetrisk substitueret carbonatom i 3-stillingen i den 5-leddede heterocyklus. De pågældende stereokemiske forhold bestemmer de stereokemiske forhold i de ud fra forbindelserne med formlerne III og IV fremstillede forbindelser med formlen I. De stereokemiske forhold i 3-stilling i den 5-leddede heterocyklus i forbindelserne med formlerne III og IV bestemmes på deres side af de ved fremstillingen af disse forbindelser anvendte udgangsprodukter og/eller metoder.

Som indledningsvis omtalt er pyrrolidinderivaterne med formlen I hidtil ukendte forbindelser med yderst værdifulde farmakodynamiske egenskaber. De opviser kun ringe toxicitet, og det har vist sig, at de i det nedenfor beskrevne dyreforsøg formår at modvirke eksperimentelt fremkaldt cerebral insufficiens.

Test-apparaturet er en "Skinner box" med et elektrificerbart gittergulv (30 x 40 cm) og en grå plast-platform (15 x 15 x 0,8 cm) i forreste højre hjørne. Uerfarne hanrotter (100-120 g) anbringes enkeltvis på platformen. Så snart de går ned på gittergulvet, får de et elektrisk chok i foden (0,8 mA). Den normale reaktion for uerfarne rotter er derefter at springe tilbage på platformen. Da rotterne imidlertid altid forsøger igen at klatre ned, må fodchokproceduren gentages tre til fem gange for hvert dyr. Efter disse tre til fem gentagelser for hvert dyr har rotterne lært et såkaldt "passive avoidance response", dvs. de forsøger ikke mere at gå ned på gittergulvet, fordi de ved, at de straffes.

Umiddelbart derefter dannes tre grupper på hver 30 dyr. Den første gruppe får en intraperitoneal injektion af 0,3 mg/kg scopolamin samt 2 ml/kg destilleret vand peroralt. Den anden gruppe får en intraperitoneal injektion af 0,3 mg/kg scopolamin og en oral dosis af teststoffet. Den tredje gruppe får udelukkende destilleret vand peroralt.

2 timer senere anbringes hver rotte én gang på platformen i "Skinner box'en". Kriteriet for bedømmelsen af denne test for opnåelse af en præparatvirkning på korttidshukommelsen er, om dyret i 60 sekunder bliver på platformen eller ikke (resultatet kan altså for hvert dyr kun være enten "ja" eller "nej". Den statistiske signifikans for forskellen mellem de med den første og den anden gruppe vundne resultater bedømmes ved hjælp af chi-kvadratmetoden.

70-75% af de kun med destilleret vand (peroralt) behandlede dyr husker 2-4 timer efter indlæring af det "passive avoidance response" stadig, at de skal blive på platformen. Hos 85-92% af de med scopolamin (0,3 mg/kg intraperitonealt) og destilleret vand (peroralt) behandlede dyr kan der i 3-4 timer konstateres en retrograd virkning på korttidshukommelsen, dvs. de har glemt, at de skal blive på platformen. Et stof, som er i stand til at modvirke cerebral insufficiens, kan ophæve den med den intraperitoneale injektion på 0,3 mg/kg scopolamin fremkaldte blokering af korttidshukommelsen. En dosis af et præparat betegnes derefter som "aktiv" mod scopolamin, når antallet af de positive resultater ("ja") er signifikant forskelligt fra de positive resultater, der opnås med med scopolamin (0,3 mg/kg intraperitonealt) behandlede dyr og med kun destilleret vand (peroralt) behandlede kontroldyr.

I nedenstående tabel er det anført, ved hvilke doser bestemte forbindelser med formlen I viser signifikant aktivitet i det ovenfor beskrevne forsøg. Tabellen indeholder desuden angivelser over den akutte toxicitet (DL_{50} i mg/kg ved én gang oral administration til mus).

Tabel

Forbindelse	Afprøvet dosis i mg/kg peroralt	Resultat
A	0,003	inaktiv
	0,01	signifikant aktiv
	0,03	
	0,1	
	0,3	
	1	
	3	inaktiv
A'	0,03	inaktiv
	0,1	signifikant aktiv
	0,3	
	1	
	3	inaktiv
A"	0,1	inaktiv
	0,3	signifikant aktiv
	1	
	3	inaktiv
B	3	inaktiv
	10	signifikant aktiv
	30	
	50	inaktiv
C	3	inaktiv
	10	signifikant aktiv
	30	
	50	
	100	inaktiv

		3	inaktiv
	D	10 30 50	signifikant aktiv
		100	inaktiv
		1	inaktiv
	E	3	signifikant aktiv
		10	inaktiv

DL_{50} (mg/kg peroralt) er >5000 for alle de afprøvede forbindelser

Forbindelse A: (R/S)-Cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

Forbindelse A': S-isomeren af A

Forbindelse A": R-isomeren af A

Forbindelse B: (S)-2-(3-Hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

Forbindelse C: (R)-2-(3-Hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

Forbindelse D: (R/S)-2-(3-Hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

Forbindelse E: (R/S)-N-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

Til sammenligning er nedenstående repræsentative sammenligningsforbindelser afprøvet. Sammenligningsforbindelsen X svarer til de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser A, A' og A"; sammenligningsforbindelserne Y og Y' svarer til de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser B, C og D; og sammenligningsforbindelsen Z svarer til den ifølge opfindelsen

fremstillede forbindelse E. Forbindelserne X og Z er dog ikke 3-hydroxysubstitueret i pyrrolidonringen (tysk offentliggørelsesskrift nr. 28 08 067). Sammenligningsforbindelse Y er heller ikke 3-hydroxysubstitueret i pyrrolidonringen (Y er i norsk fremlæggelsesskrift nr. 146.909 nævnt som sammenligningsforbindelse). Sammenligningsforbindelse Y' svarer til den i norsk fremlæggelsesskrift nr. 146.909 nævnte 4-hydroxyforbindelse.

Resultaterne er følgende:

Sammenlignings-forbindelse	Afprøvet dosis i mg/kg, peroralt	Resultat
X	1	inaktiv
	3	
	10	signifikant aktiv
	30	
	50	inaktiv
Y	500	inaktiv
	1000	signifikant aktiv
	(doser > 1000 ikke afprøvet)	
Y'	0,03	
	0,1	inaktiv
	0,3	signifikant aktiv
	1	
	3	inaktiv
	30	
Z	30	inaktiv
	50	
	100	signifikant aktiv
	300	inaktiv

X: cis-N-[2-(2,6-Dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

Y: 2-(Oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

Y': 2-(4-Hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

Z: N-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

Forbindelserne, som er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, har en signifikant aktivitet ved lavere dosering og/eller et bredere dosisområde i sammenligning med de tilsvarende kendte forbindelser. De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser udmærker sig således på fordelagtig måde i forhold til tilsvarende, kendte forbindelser, som enten ikke indeholder nogen hydroxygruppe, eller som indeholder en hydroxygruppe i 4-stillingen.

Forbindelserne med formlen I og farmaceutisk tolerable syreadditionssalte af forbindelser med formlen I, som har basisk karakter, kan anvendes som lægemidler, fx i form af farmaceutiske præparater. De farmaceutiske præparater kan administreres oralt, fx i form af tabletter, laktabletter, dragéer eller hård- og blødgelatinekapsler, opløsninger, emulsioner eller suspensioner. Administrationen kan dog også foretages rektalt, fx i form af suppositorier, eller parenteralt, fx i form af injektionsopløsninger.

Til fremstilling af tabletter, laktabletter, dragéer og hårdgelatinekapsler kan forbindelsen med formlen I forarbejdes sammen med farmaceutisk inerte, uorganiske eller organiske excipienser. Som sådanne excipienser kan der fx til tabletter, dragéer og hårdgelatinekapsler anvendes lactose, majsstivelse eller derivater deraf, talkum, stearinsyre eller salte deraf.

Til blødgelatinekapsler kan der som excipienser fx anvendes vegetabilske olier, voksarter, fedtstoffer og halvfaste og flydende polyoler.

Til fremstilling af opløsninger og sirupper kan der som excipienser fx anvendes vand, polyoler, saccharose, invertsukker eller glucose.

Til injektionsopløsninger kan der som excipienser fx anvendes vand, alkoholer, polyoler, glycerol eller vegetabilske olier.

Til suppositorier kan der som excipienser fx anvendes naturlige eller hærdede olier, voksarter, fedtstoffer og halvflydende eller flydende polyoler.

De farmaceutiske præparater kan desuden også indeholde konserveringsmidler, opløsningsformidlere, stabiliseringsmidler, befugtningsmidler, emulgatorer, sødestoffer, farvestoffer, aromatiseringsmidler, salte til ændring af det osmotiske tryk, puffere, overtræksmidler eller antioxidanter. De kan også indeholde andre terapeutisk værdifulde stoffer.

Forbindelser med formlen I og farmaceutisk tolerable syreadditionssalte af forbindelser med formlen I, som har basisk karakter, kan anvendes til bekæmpelse eller forebyggelse af cerebral insufficiens eller til forbedring af den intellektuelle ydeevne, fx ved cerebrale anfald, i geriatrien eller ved alkoholisme. Doseringen kan varieres inden for vide grænser og skal naturligvis i hvert tilfælde tilpasses de individuelle omstændigheder. Generelt burde ved oral administration en daglig dosis på ca. 10-2500 mg være passende, idet denne angivne øvre grænse også kan overskrides, når det viser sig nødvendigt.

Opfindelsen belyses nærmere i nedenstående eksempler:

EKSEMPEL 1

a) Til 51,9 g (R/S)-3-trimethylsilyloxy-2-pyrrolidinon og 136 ml bromeddikesyreethylester i 520 ml vandfrit acetonitril sættes under omrøring ved en temperatur på mellem 45 og 50°C i løbet af 30 minutter portionsvis 38,3 g af en ca. 55%'s dispersion af natriumhydrid i mineralolie. I løbet af 30 minutter bringes blandingen derefter op på

tilbagesvalingstemperatur under omrøring, videreomrøres under tilbagesvaling i 1 time og filtreres. Filtratet inddampes, og den vundne remanens, som indeholder (R/S)-2-(3-trimethylsilyloxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester, opløses i 500 ml tetrahydrofuran. Til denne opløsning sættes 71 ml 1N saltsyre og efter 15 minutters forløb 7,2 g natriumhydrogencarbonat, hvorefter der omrøres i 7 minutter ved stuetemperatur og inddampes igen. Remanensen ekstraheres tre gange med acetonitril, og de samlede acetonitrilekstrakter inddampes. Remanensen chromatograferes på silicagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm). Den med methylenchlorid og ethylacetat eluerede (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester krystalliseres af en blanding af ethylacetat og n-hexan i forholdet 1:2 og viser derefter et smeltepunkt på 80,5-81°C.

b) Til 2,50 g (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester sættes 11,5 ml af en ca. 25%'s ammoniumhydroxidopløsning, hvorefter der omrøres i 1 time ved stuetemperatur. Til reaktionsblandingen sættes acetonitril, og der inddampes. Til remanensen sættes acetonitril 5 gange, og der inddampes igen for hver gang. Der fås (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid, som efter omkrystallisation af methanol/diethylether i forholdet 1:2 smelter ved 163-164°C.

EKSEMPEL 2

4,5 g (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester opvarmes med 7,1 g cis-2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethylamin til 100°C i 3 1/2 time under nitrogenatmosfære. Derefter tilsættes diethylether, der udrøres og filtreres, og filterremanensen (6,5 g) chromatograferes på 30 g silicagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm). Det med methylenchlorid og methanol eluerede (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid viser efter omkrystallisation af ethylacetat et smeltepunkt på 131-132°C.

EKSEMPEL 3

4,5 g (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester opvarmes med 6,1 g 2-(diisopropylamino)ethylamin til 100°C under nitrogenatmosfære i 3 1/2 time. Det rå reaktionsprodukt chromatograferes på aluminiumoxid (neutralt, aktivitetstrin III). Med ethylacetat/ethylalkohol i blandingsforholdet 1:1 og med ethylalkohol elueres (R/S)-N-[2-(diisopropylamino)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid. Efter udrøring i diethylether har denne forbindelse et smeltepunkt på 91-93°C; kogepunkt 230-250°C/0,01 mm Hg (kuglerør).

EKSEMPEL 4

a) Til en suspension af 34,0 g (R)-4-amino-2-hydroxysmørsyre i 340 ml vandfrit o-xylen sættes 89 ml hexamethyldisilazan og 0,6 ml trimethylchlorsilan. Blandingen opvarmes i 4 timer til kogning under omrøring og inddampes derefter. Remanensen ekstraheres fire gange med toluen. De samlede toluenekstrakter inddampes i vakuum, hvorefter remanensen destilleres i 3 portioner. Der fås (R)-3-(trimethylsilyloxy)-2-pyrrolidinon, kogepunkt 90-100°C/0,01 mm Hg (kuglerør).

b) Der gås frem som beskrevet i eksempel 1 afsnit a) med den forskel, at der som udgangsprodukt anvendes (R)-3-(trimethylsilyloxy)-2-pyrrolidinon. Efter omkrystallisation af ethylacetat/n-hexan fås (R)-(+)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester, smeltepunkt 84-85°C;

$[\alpha]_D^{20}$ = +68°, $[\alpha]_{546}^{20}$ = +82°, $[\alpha]_{365}^{20}$ = +255° (c = 1,0 i dimethylformamid).

c) Ud fra (R)-(+)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester fås ved den i afsnit b) i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde (R)-(+)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid, smeltepunkt 197-198°C;

$[\alpha]_D^{20}$ = +81°, $[\alpha]_{546}^{20}$ = +97°, $[\alpha]_{365}^{20}$ = +308° (c = 1,0 i dimethylformamid).

EKSEMPEL 5

Ud fra (R)-(+)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester fås ved den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde (R)-(+)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid, smeltepunkt 101-102°C;

$[\alpha]_D^{20}$ = +43°, $[\alpha]_{546}^{20}$ = +52°, $[\alpha]_{365}^{20}$ = +162° (c = 1,00 i acetonitril).

EKSEMPEL 6

a) Analogt med den i afsnit a) i eksempel 4 beskrevne fremgangsmåde fås ud fra (S)-(-)-4-amino-2-hydroxysmørsyre (S)-(-)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester, smeltepunkt 85-85,5°C;

$[\alpha]_D^{20}$ = -69°, $[\alpha]_{546}^{20}$ = -84°, $[\alpha]_{365}^{20}$ = -259° (c = 1,0 i chloroform).

b) Ved den i afsnit b) i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fås ud fra (S)-(-)-2-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester (S)-(-)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid, smeltepunkt 197-198°C;

$[\alpha]_D^{20}$ = -82°, $[\alpha]_{546}^{20}$ = -99°, $[\alpha]_{365}^{20}$ = -313° (c = 1,00 i dimethylformamid).

EKSEMPEL 7

Ud fra (S)-(-)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester fås i analogi med den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde (S)-(-)-

cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid, smeltepunkt 101-103°C;

$[\alpha]_D^{20}$ = -44°, $[\alpha]_{545}^{20}$ = -53°, $[\alpha]_{365}^{20}$ = -165° (c = 1,0 i acetonitril).

EKSEMPEL 8

a) 15,0 g (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester opløses i 150 ml absolut alkohol og tilsættes 1,95 g natrium, der er opløst i 38 ml absolut alkohol. 1,5 ml ionfrit vand tilsættes, hvorefter der omrøres natten over ved stuetemperatur. Til den resulterende suspension sættes 250 ml diethylether, hvorefter der filtreres. Der fås (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)-eddikesyre-natriumsalt. Saltet omrøres natten over ved stuetemperatur i 200 ml acetonitril og 12 ml 25%'s saltsyre, hvorefter der inddampes. Til inddampningsremanensen sættes to gange acetonitril, og efter hver tilsætning inddampes der igen. Remanensen koges under tilbagesvaling i 320 ml acetonitril, hvorefter der filtreres varmt, og filtratet omrøres i isbad i 3 timer. Ved filtrering isoleres (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyre, smeltepunkt 153-154°C.

b) Til 1,0 g (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyre og 1,03 g 94,7%'s cis-2-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl]ethylamin, opløst i 20 ml dimethylformamid, dryppes ved 0°C 1,30 g dicyclohexylcarbodiimid opløst i 6 ml dimethylformamid. Der omrøres i 4 dage ved stuetemperatur, til reaktionsblandingen sættes 0,23 g ionfrit vand, og der inddampes i vandstrålevakuum. Til remanensen sættes toluen fem gange, og efter hver tilsætning inddampes der. De i chloroform opløselige dele af remanensen chromatograferes på 60 g aluminiumoxid (aktivitetstrin III, neutralt). Alkoholeluatet chromatograferes igen på 15 g aluminiumoxid (aktivitetstrin III, neutralt). De med acetonitril og ethylalkohol eluerede fraktioner indeholder ifølge gasfasechromatogram og massespektrum (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

EKSEMPEL 9

a) 4,0 g (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyre, 80 ml absolut tetrahydrofuran og 5 ml acetylchlorid koges under tilbagesvaling under omrøring i 4 timer. Derefter inddampes blandingen. Remanensen filtreres gennem silicagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm). Inddampningsremanensen af de med ethylacetat eluerede fraktioner udrøres i diethylether. Ved filtrering isoleres (R/S)-2-(3-acetoxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyre, smeltepunkt 95-96°C.

b) 1,0 g (R/S)-2-(3-acetoxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyre koges under tilbagesvaling i 2 timer i 20 ml toluen og 0,54 ml thionylchlorid. Efter inddampning af reaktionsblandingen udrystes remanensen to gange med toluen, og toluenet afdampes efter hver gang i vakuum. 0,5 g af remanensen, som indeholder råt (R/S)-2-(3-acetoxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyrechlorid, lades henstå natten over i en mættet opløsning af ammoniak i methanol. Efter afdampning af opløsningsmidlet chromatograferes remanensen på 5 g silicagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm). I eluatet (methylenchlorid/methanol, blanding i forholdet 1:1) kan der påvises (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

EKSEMPEL 10

a) 1,70 g (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester koges under tilbagesvaling i 30 ml methylenchlorid og 0,53 ml acetylchlorid under omrøring i 2 1/2 time. Derefter inddampes blandingen. Remanensen destilleres i kuglerør. Der fås (R/S)-2-(3-acetoxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester, kogepunkt 225°C/0,01 mm Hg.

b) Til 0,40 g (R/S)-2-(3-acetoxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester sættes 45 ml af en mættet opløsning af ammoniak i methylalkohol. Reaktionsblandingen lades henstå i 1 time ved stuetemperatur og inddampes derefter. Til remanensen sættes acetonitril fire gange, og efter hver tilsætning inddampes der igen. Der fås (R/S)-2-(3-hy-

droxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid, som efter omkrystallisation af methanol/diethylether i forholdet 1:3 smelter ved 163-164°C.

EKSEMPEL 11

Til 1,5 g (R/S)-2-(3-acetoxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyre, 40 ml chloroform og 0,86 g N-hydroxysuccinimid sættes ved stuetemperatur 1,64 g dicyclohexylcarbodiimid opløst i 20 ml chloroform. Efter 4 timers forløb frafiltreres det faste stof, hvorefter filtratet inddampes og filtreres igen. Filtratet inddampes. Til remanensen sættes ved stuetemperatur 40 ml af en mættet opløsning af ammoniak i methanol. Der omrøres i 5 minutter ved stuetemperatur, tilsættes 10 ml ionfrit vand og omrøres videre ved stuetemperatur i 30 minutter. Det udfældede faste stof frafiltreres. Filtratet inddampes, remanensen udrøres i 30 ml acetonitril, og det udkrystalliserede produkt omkrystalliseres yderligere to gange af acetonitril. Der fås (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid, smeltepunkt 162-164°C.

EKSEMPEL 12

1,50 g (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyre opløses i 50 ml chloroform og 10 ml dimethylformamid. Der tilsættes 1,08 g N-hydroxysuccinimid. Derefter tilsættes 2,08 g dicyclohexylcarbodiimid opløst i 25 ml chloroform. Blandingen omrøres i 4 timer ved stuetemperatur, og det udfældede faste stof frafiltreres. Filtratet inddampes til et rumfang på ca. 20 ml og filtreres igen. Filtratet inddampes, og til remanensen sættes 1,70 g 94,7%'s cis-2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethylamin. Blandingen lades henstå natten over ved stuetemperatur, hvorefter overskydende cis-2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethylamin fjernes i vakuum. Remanensen chromatograferes på 60 g aluminiumoxid (aktivitetstrin I, basisk). De med chloroform og alkohol eluerede fraktioner inddampes. Remanensen udrøres i 35 ml diethylether/ethylacetat i blandingsforholdet 2:1 ved stuetemperatur. Der fås (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid, (smeltepunkt 116-120°C), som

efter yderligere chromatografi på aluminiumoxid (aktivitetstrin III, neutralt) og omkrystallisation af ethylacetat smelter ved 126-128°C.

EKSEMPEL 13

1,2 ml chlormyresyre-ethylester optages i 12 ml chloroform, og ved-
5 30°C tildryppes i løbet af 30 minutter 2,0 g (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyre og 1,74 ml triethylamin opløst i 50 ml chloroform. Eter 120 minutters omrøring ved en temperatur på mellem-20 og -10°C tildryppes 2,07 g 94,7%'s cis-2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethylamin opløst i 10 ml chloroform. Blandingen lades henstå
10 natten over ved stuetemperatur. Herefter inddampes der, og remanensen (6 g) chromatograferes på 120 g aluminiumoxid (aktivitetstrin III, neutralt). Det med acetonitril og ethylalkohol eluerede (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid viser efter yderligere chromatografi på
15 aluminiumoxid og omkrystallisation af ethylacetat et smeltepunkt på 128-130°C.

EKSEMPEL 14

Analogt med den i eksempel 13 beskrevne fremgangsmåde fås ud fra 2 g (R/S)-2-(3-acetoxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyre under anvendelse
20 af methanolisk ammoniak i stedet for cis-2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethylamin (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)-acetamidet. Rensningen foretages ikke ved chromatografi, men ved udrøring i chloroform. Der fås et produkt med smeltepunkt 161-163°C.

EKSEMPEL 15

25 a) 2,0 g (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester opløses i 40 ml pyridin, hvorefter der ved 0-5°C portionsvis tilsættes 3,54 g (-)-(3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-yl)carbonylchlorid ($[\alpha]^{20}_{546}$ = -23°, (c = 2,0 i CCl_4). Der omrøres natten over ved stuetemperatur og inddampes. Til remanensen sættes

fire gange toluen, og efter hver toluentilsætning inddampes der igen. Remanensen chromatograferes på 80 g aluminiumoxid (aktivitetstrin III, neutralt). De med chloroform eluerede fraktioner inddampes, og remanensen krystalliseres i diethylether. Der fås en diastereomerblanding af 2-/3-[(3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-yl)carbonyloxy]-2-oxo-1-pyrrolidinyl/eddikesyreethylester med smeltepunkt 89-91°C.

b) Ved højtryksvæskechromatografi af diastereoisomerblandingen af 2-/3-[(3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-yl)carbonyloxy]-2-oxo-1-pyrrolidinyl/eddikesyreethylester på i handelen (Merck) tilgængelige, forpakkede Hibar-Lichrosorb RT DIOL-søjler (250 x 4 mm, kornstørrelse 10 μm) adskilles de to komponenter ved eluering med 12% tetrahydrofuran og 0,2% isopropylamin i n-hexan.

Smeltepunktet for (R)-2-/3-[(3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo-[2.2.1]hept-1-yl)carbonyloxy]-2-oxo-1-pyrrolidinyl/eddikesyreethylester ligger på 107-108°C efter krystallisation af benzen/n-hexan i forholdet 1:2.

c) 0,60 g (R)-2-/3-[(3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-yl)carbonyloxy]-2-oxo-1-pyrrolidinyl/eddikesyreethylester omrøres i 2 timer ved stuetemperatur i 25 ml af en mættet opløsning af ammoniak i methanol. Reaktionsblandingen inddampes. Til remanensen sættes acetonitril fire gange, og efter hver tilsætning inddampes der igen. Ved to ganges udrøring af remanensen i ethylacetat fås (R)-(+)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid, smeltepunkt 195-196°C. $[\alpha]_D^{20}$ = +78° , $[\alpha]_{546}^{20}$ = +94°, $[\alpha]_{365}^{20}$ = +302° (c = 1,0 i dimethylformamid).

EKSEMPEL 16

Analogt med den i afsnit a) i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fås (R/S)-2-(3-trimethylsilyloxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)eddikesyreethylester. Efter behandling med 25%'s ammoniumhydroxidopløsning og sur hydrolyse af (R/S)-2-(3-trimethylsilyloxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)-acetamidet fås råt (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid. Efter chromatografi på silicagel (kornstørrelse 0,2-0,5 mm) og elue-

ring med acetonitril/methanol i forholdet 1:1 kan der påvises (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid i ca. 80-90%'s renhed.

EKSEMPEL 17

0,3 g (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-acetoxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid udrøres i 2 timer ved stuetemperatur i 30 ml af en mættet opløsning af ammoniak i methylalkohol. Efter afdampning af methanolet sættes der toluen tre gange til remanensen, og efter hver tilsætning inddampes der igen. Efter udrøring i diethylether fås (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid, smeltepunkt 129-130°C.

EKSEMPEL 18

a) Til 1,0 g (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid, der er opløst i 10 ml pyridin, sættes ved 0-5°C portionsvis 0,86 g (-)-(3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-yl)carbonylchlorid ($[\alpha]^{20}_{546}$ = -23°, c = 2,0 i CCl_4). Efter 4 timers omrøring ved stuetemperatur afdampes pyridinet. Til remanensen sættes toluen tre gange, og efter hver tilsætning inddampes der igen. Remanensen chromatograferes på 30 g aluminiumoxid (aktivitetstrin III, neutralt). Chloroformeluatet indeholder en diastereoisomerblanding af cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-/-3-[(3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-carbonyloxy]-2-oxo-1-pyrrolidinyl/acetamid. Dette produkt videreforarbejdes uden yderligere rensning.

b) Ved højtryksvæskechromatografi af diastereoisomerblandingen af cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-/3-[(3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-yl)carbonyloxy]-2-oxo-1-pyrrolidinyl/acetamid på i handelen værende (Merck), forpakkede Hibar Lichrosorb RT DIOL-søjler (250 x 4 mm, kornstørrelse 10 µm) foretages opspaltningen af de to komponenter under eluering med 24%'s tetrahydrofuran og 0,4%'s isopropylamin i n-hexan.

c) Ud fra (R)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-/3-[(3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-yl)carbonyloxy]-2-oxo-1-pyrrolidinyl/acetamid kan man ved behandling med vandigt ammoniak få (R)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid, smeltepunkt 101-102°C (af ethylacetat). $[\alpha]_D^{20}$ = +43°, $[\alpha]_{546}^{20}$ = +52°, $[\alpha]_{365}^{20}$ = +162° (c = 1,00 i acetonitril).

d) Ud fra (S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-/3-[(3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-yl)carbonyloxy]-2-oxo-1-pyrrolidinyl/acetamid kan man ved behandling med vandigt ammoniak få (S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid, smeltepunkt 101-103°C (af ethylacetat). $[\alpha]_D^{20}$ = -44°, $[\alpha]_{545}^{20}$ = -53°, $[\alpha]_{365}^{20}$ = -165° (c = 1,0 i acetonitril).

EKSEMPEL 19

2,97 g (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid opløses i 10 ml ethylalkohol. Der tilsættes 1,26 ml af en 7,93N opløsning af hydrogenchlorid i ethylalkohol. Der inddampes, og remanensen tørres i højvakuum. Der fås (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid-hydrochlorid, sønderdelingspunkt 97°C. Mikroanalyse viser følgende værdier:

Analyse:

Beregnet for $C_{15}H_{27}N_3O_3$.HCl, MG 333,86:

C 53,96 H 8,45 N 12,59

Fundet: C 53,98 H 8,57 N 12,40

EKSEMPEL A

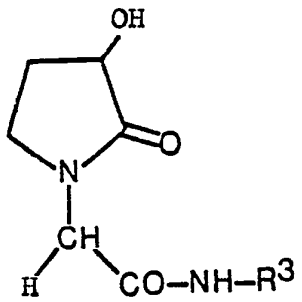
(R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid kan anvendes som aktivstof til fremstilling af tabletter med nedenstående sammensætning:

Aktivstof	1 mg
Lactose	100 mg
Majsstivelse	68,5 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	170 mg

Det fintformalede aktivstof, den pulveriserede lactose og en del af majsstivelsen blandes. Blandingen sigtes, hvorefter den forarbejdes med majsstivelsesklister. Massen granuleres, tørres og sigtes. Det sigtede granulat blandes med magnesiumstearat, og blandingen presses til tabletter à 170 mg og egnet størrelse.

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)carboxylsyreamidderivater med den almene formel I



I

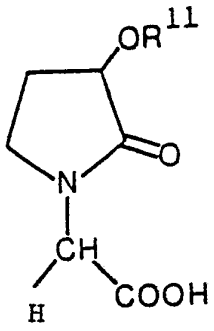
hvor R^3 betegner hydrogen, 2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl eller 2-(diisopropylamino)ethyl, eller syreadditionssalte af forbindelser med den almene formel I, som har basisk karakter,

k e n d e t e g n e t ved, at man

a) omsætter en forbindelse med den almene formel II

$$H_2N\text{-}R^3 \qquad \text{II}$$

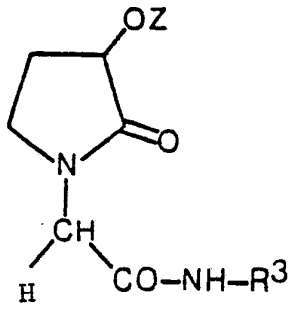
hvor R^3 har den ovenfor anførte betydning, med en carboxylsyre med den almene formel III



III

hvor R^{11} betegner hydrogen eller - såfremt R^3 i formlen II er hydrogen - hydrogen eller alkanoyl med op til 8 carbonatomer eller en anden, ved hjælp af ammoniak fraspaltelig gruppe, eller med et reaktivt funktionelt derivat deraf, eller

b) spalter den med Z betegnede beskyttelsesgruppe fra en forbindelse med den almene formel IV



IV

hvor R^3 har den ovenfor anførte betydning, og Z betegner en beskyttelsesgruppe, og

om ønsket opspalter en vunden blanding af diastereoisomerer i de tilsvarende racemater, og/eller

om ønsket opspalter et vundet racemat af en forbindelse med den almene formel I, hvor R^3 betegner en basisk gruppe, i de optiske antipoder, og/eller

om ønsket omdanner en forbindelse med den almene formel I, som har basisk karakter, til et farmaceutisk tolerabelt syreadditionssalt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R^{11} betegner hydrogen eller alkanoyl med op til 8 carbonatomer.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles (R/S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles (R/S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles (R)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles (S)-cis-N-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

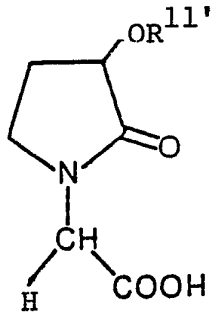
7. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles (R)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles (S)-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles (R/S)-N-[2-(diisopropylamino)ethyl]-2-(3-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamid.

10. Pyrrolidinylcarboxylsyrer til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel III'



III'

hvor $R^{11'}$ betegner hydrogen; eventuelt med halogen, alkoxy eller aryloxy substitueret alkanoyl med op til 8 carbonatomer; eventuelt med halogen substitueret alkoxycarbonyl eller aralkoxycarbonyl; aroylcarbonyl eller 3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-yl)carbonyl.