



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 227 962 A5

4(51) C 07 D 207/263

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 265 162 0
(31) 83.11.636

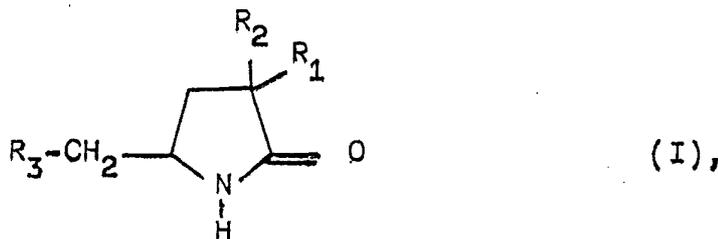
(22) 11.07.84
(32) 12.07.83

(44) 02.10.85
(33) FR

(71) siehe (73)
(72) Biziere, Kathleen; Chambon, Jean-Pierre; Molimard, Jean-Charles, FR
(73) Sanofi, 75008 Paris, FR

(54) Verfahren zur Herstellung von Pyrrolidinen mit Wirkung auf das Nervensystem

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pyrrolidinen der allgemeinen Formel I



in der

R₁ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe darstellt,

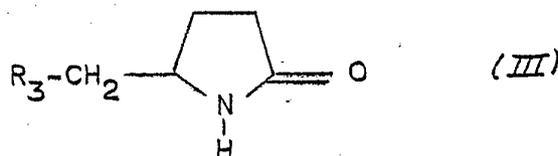
R₂ eine Alkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Trimethylsilylgruppe bedeutet,

R₃ eine 2-Thienylgruppe oder eine Phenylgruppe ist, gegebenenfalls ein- oder zweimal substituiert durch ein Halogenatom, eine Methylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe.

Das erfindungsgemäße Verfahren besteht darin, den γ -Aminoester der Formel II



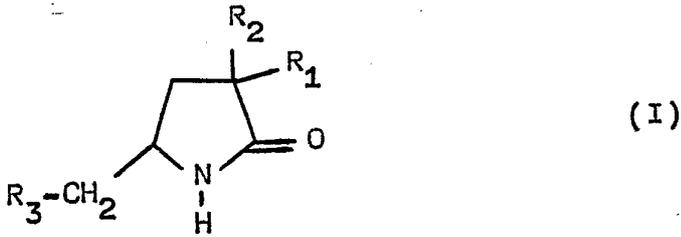
in der Hitze zu zyklisieren oder Pyrrolidinon der Formel



worin die Aminogruppe entsprechend geschützt ist, in Stellung 3 zu alkylieren.

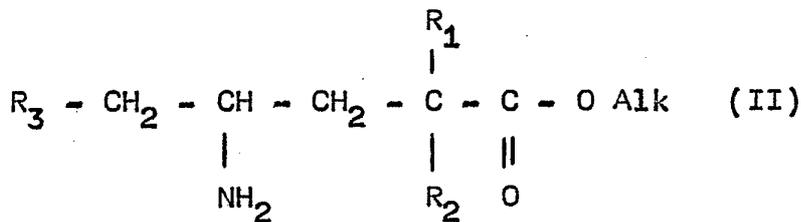
Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von Pyrrolidinonen der Formel I



in der

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt,
 R₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenylgruppe oder eine Trimethylsilylgruppe bedeutet,
 R₃ eine 2-Thienylgruppe oder eine Phenylgruppe ist, gegebenenfalls ein- oder zweimal substituiert durch ein Halogenatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe oder eine Trifluormethylgruppe,
 gekennzeichnet dadurch, daß es darin besteht, die Zyklisierung eines γ -Amino-esters der Formel II



durchzuführen, in der R₁, R₂ und R₃ wie vorstehend definiert sind und Alk eine Alkylgruppe ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pyrrolidinonen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise für die Behandlung von psychischen, neurologischen oder neuromuskulären Erkrankungen, wie Nervosität, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Angstzuständen, Epilepsie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bekannt ist 5-Phenyl-methyl-2-pyrrolidinon mit Wirkung auf das Zentralnervensystem, das in Yakugaku Zasshi, 1960, 86 (12), S. 1213-1216 beschrieben wurde.

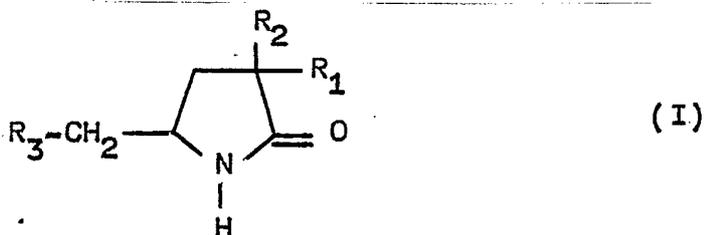
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuartigen Pyrrolidinonen mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit starker Wirkung auf das Zentralnervensystem und geringer Toxizität.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Pyrrolidinone mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Pyrrolidinone der allgemeinen Formel I



hergestellt, in der

- R₁ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe darstellt,
- R₂ eine Alkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Trimethylsilylgruppe bedeutet,
- R₃ eine 2-Thienylgruppe oder eine Phenylgruppe ist, gegebenenfalls ein- oder zweimal substituiert durch Halogen, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe oder eine Trifluormethylgruppe.

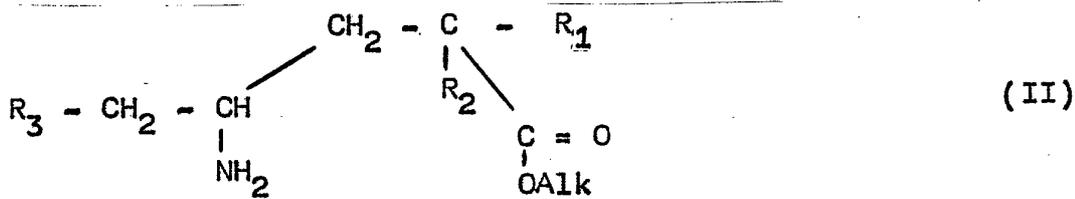
Im Verlauf der vorliegenden Erfindung bedeutet der Ausdruck Alkyl ein gerades oder verzweigtes Alkylradikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Diese Verbindungen besitzen eine Wirkung auf das Zentralnervensystem, sie haben insbesondere eine antikonvulsive Aktivität beim Tier und wirken auf die spontane Motilität.

Die Pyrrolidinone der Formel I können nach mehreren Synthesemethoden hergestellt werden, je nach der Art der Substituenten R₁, R₂ und R₃. Die Herstellung erfolgt entweder durch Zyklisierung eines γ -Aminoesters oder durch Substitution am Pyrrolidin-Kern, wobei beide Methoden kombiniert sein können.

Verfahren 1

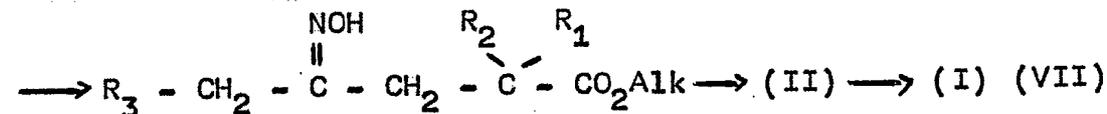
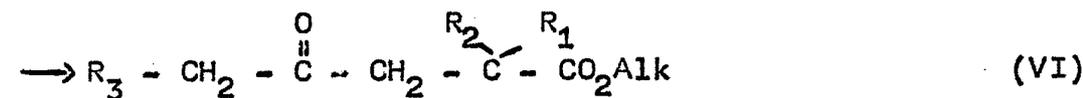
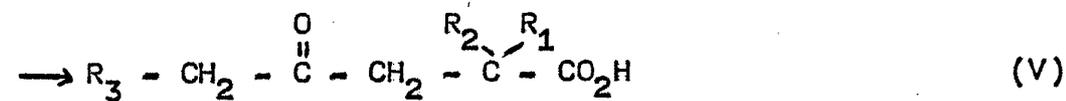
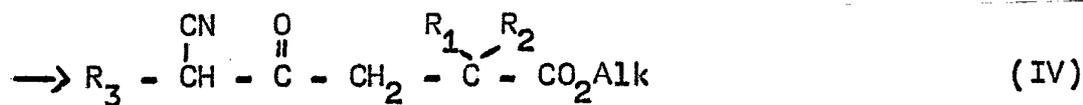
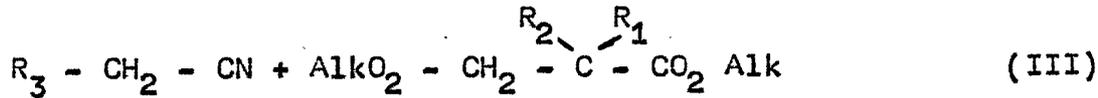
Die Pyrrolidinone der Formel I können durch Zyklisierung eines γ -Aminoesters II:



in der Hitze erhalten werden.

Die Herstellung von (II) kann nach verschiedenen Methoden erfolgen.

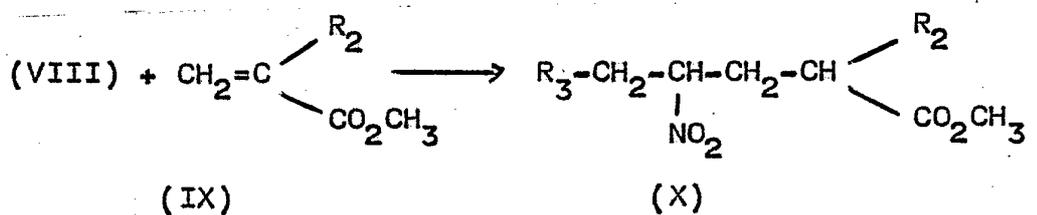
Wenn R_3 von Thienyl verschieden ist, kann man nach dem folgenden Reaktionsschema arbeiten:



Nachdem das Benzylcyanid (gegebenenfalls substituiert) mit dem substituierten Bernsteinsäure-Diester in Anwesenheit von Natriummethylat kondensiert wurde, hydrolysiert man im sauren Medium, um die γ -Keto-säure (V) zu erhalten, die man dann nach einer üblichen Methode verestert.

Der γ -Keto-ester (VI) wird in den γ -Amino-ester (II) umgewandelt, entweder durch reduktive Aminierung mittels Ammoniumacetat in Anwesenheit von Natriumcyanoborhydrid oder durch Bildung eines γ -Hydroxyimino-esters, den man einer katalytischen Hydrierung unterwirft.

Um die erfindungsgemäßen Pyrrolidinone herzustellen, die in Stellung 3 einen Alkylsubstituenten tragen, kann man die Verbindung (II) gemäß dem folgenden Reaktionsschema herstellen:



$\rightarrow (II) \rightarrow (I)$

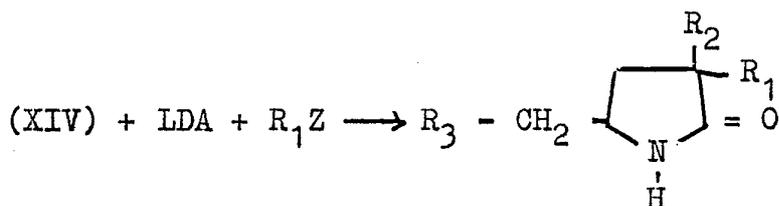
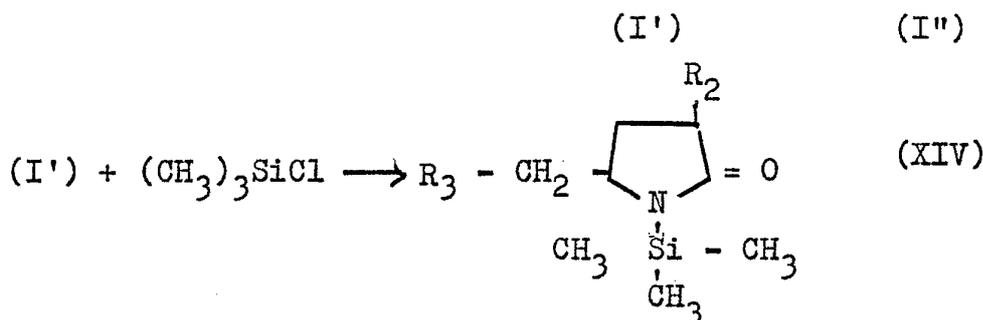
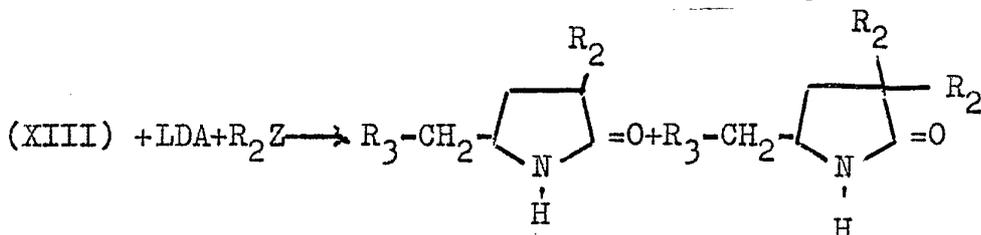
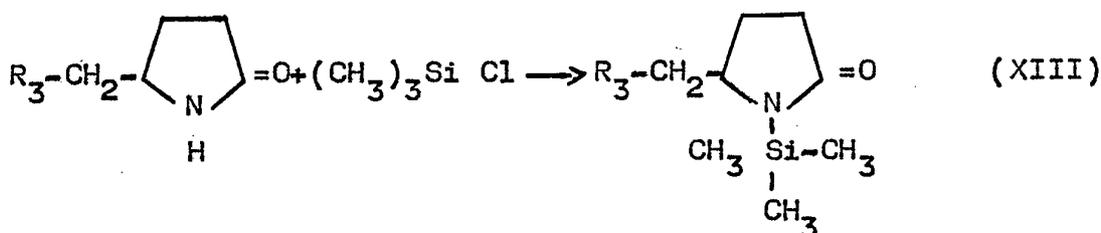
Die Kondensation eines Nitroalkans mit einem Aldehyd, um ein Nitrostyren zu ergeben, ist beschrieben in: J. Org. Chem. 1953, 18, S. 1 (für die Benzaldehyde) und in: J. Org. Chem. 1949, S. 409 (für die Thiophenaldehyde).

Die Addition des Nitrostyrens (VIII) mit einem Methacrylat (IX) erfolgt bei Umgebungstemperatur in Anwesenheit von Natriumborhydrid in einem Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid.

Durch katalytische Hydrierung der Verbindung (X) unter einem Druck von einigen Atmosphären erhält man den γ -Aminoester, den man in der Hitze zyklisiert.

Verfahren 2:

Um die erfindungsgemäßen Pyrrolidinone herzustellen, die in Stellung 3 durch eine Alkylgruppe oder eine Trimethylsilylgruppe mono- oder disubstituiert sind, kann man ebenfalls das Verfahren 2 anwenden:



Die Substitution des Pyrrolidinons durch R_1 und R_2 erfordert den Schutz der NH-Gruppe durch die Trimethylsilyl-Gruppe. Durch Einwirkung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) bildet man ein Anion, das man mit einem Halogenid R_2-Z zur Reaktion bringt ($Z = \text{Br}$ oder J , wenn $R_2 = \text{Alkyl}$ ist; $Z = \text{Cl}$, wenn $R_2 = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ist).

Man erhält neben dem in Stellung 3 durch R_2 monosubstituierten Produkt ein in Stellung 3 durch zwei Radikale R_2 disubstituiertes Produkt. Ausgehend vom monosubstituierten Produkt und dem Halogenid R_1-Z führt die gleiche Reaktions-Sequenz zu dem durch die Radikale R_1 und R_2 disubstituierten Produkt.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

3-Ethyl-5-[methyl-(2-fluorphenyl)]-3-methyl-2-pyrrolidinon:

SR 42001

a) 4-Keto-2-ethyl-5-(2-fluor-phenyl)-2-methyl-pentanoesäureethylester

Man löst 18,5 g Natrium in 250 ml absolutem Ethylalkohol und setzt anschließend 110 g 2-Ethyl-2-methyl-bernsteinsäuredimethylester und 72 g 2-Fluor-benzylcyanid hinzu. Man rührt 6 Stunden lang unter Rückfluß und anschließend über Nacht bei Umgebungstemperatur.

Nach Verdampfen des Lösungsmittels nimmt man in 500 ml Wasser auf und extrahiert anschließend zweimal mit 500 ml Ether. Die wäßrige Phase wird mit Essigsäure auf pH 4 angesäuert, dann extrahiert man mit Chloroform, trocknet über Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel unter Vakuum. Zu dem Rückstand gibt man 235 ml Wasser, 775 ml Essigsäure und 260 ml konzentrierte Salzsäure und erhitzt anschließend 11 Stunden lang unter Stickstoffatmosphäre am Rückfluß. Die Lösung wird dann unter Vakuum eingedampft, in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen, wonach die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum konzentriert werden.

Der Rückstand wird in 300 ml absolutem Ethanol aufgenommen, man setzt 6 ml konzentrierte Schwefelsäure hinzu und erhitzt anschließend 24 Stunden lang unter Rückfluß. Nach Verdampfen des Ethanols nimmt man in Dichlormethan auf, wäscht mit Wasser, mit einer gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung, anschließend mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Man erhält 63 g 4-Keto-2-ethyl-5-(2-fluorphenyl)-2-methyl-pentanoesäure-ethylester.

b) 2-Ethyl-5-(2-fluor-phenyl)-2-methyl-4-hydroxyiminopentanoesäure-ethylester

63 g des oben hergestellten γ -Keto-esters werden in 360 ml Ethylalkohol (96 Vol.-%) und 125 ml Wasser gelöst. Dann setzt man 19 g Hydroxylamin-Hydrochlorid und 35 g Natriumacetat-Hydrat hinzu und erhitzt 11 Stunden lang unter Rückfluß. Nach Verdampfen des Lösungsmittels nimmt man in Dichlormethan auf, wäscht mit Wasser, mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung und trocknet anschließend über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum verdampft und der Rückstand anschließend mit einer Ethylacetat-Pentan-Mischung (25/75, Vol.) über 600 g Siliciumdioxid chromatographiert.

Man erhält 20 g 2-Ethyl-5-(2-fluor-phenyl)-2-methyl-4-hydroxyimino-pentanoesäure-ethylester.

c) SR 42001

20 g des obigen Oxims werden in einen Autoklaven gebracht, und man setzt 100 ml Essigsäure (90%ig) und 10 g Platin-Kohle (5%ig) hinzu.

Die Hydrierung erfolgt unter einem Druck von 20 Atmosphären und 10 Stunden lang bei gewöhnlicher Temperatur. Nach Filtration über Hyflozell verdampft man das Lösungsmittel und nimmt den Rückstand in Wasser auf. Dann setzt man konzentrierte Natriumhydroxid-Lösung bis zu einem pH-Wert von 11 ohne Kühlung hinzu. Nach Ablauf von 15 Minuten extrahiert man mit Dichlormethan, wäscht mit Wasser, anschließend mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft unter Vakuum ein. Der Rückstand wird über 250 g Siliciumdioxid chromatographiert, wobei man als Eluent eine Dichlormethan-Ethylacetat-Mischung (60/40, Vol.) verwendet.

Das erhaltene Produkt wird destilliert,

$K_p = 175^\circ\text{C} - 180^\circ\text{C}$, unter 0,01 mm Hg; man erhält 1,5 g Pyrrolidinon: SR 42001.

Beispiel 2**5-[Methyl-(4-fluor-phenyl)]-3-methyl-2-pyrrolidinon:****SR 41882****a) 4-Keto-5-(4-fluor-phenyl)-2-methyl-pentanoesäure-ethylester**

Man verfährt wie in Beispiel 1 und mit den gleichen Mengen unter Reaktion von p-Fluorbenzylcyanid mit 2-Methyl-bernsteinsäure-dimethylester. Der erhaltene γ -Keto-ester wird unter Vakuum destilliert: $K_p = 120^\circ\text{C} - 130^\circ\text{C}$ unter 0,05 mm Hg. Man erhält 42 g Produkt.

b) SR 41882

42 g des vorstehend erhaltenen Produktes werden in 800 ml Methanol gelöst, anschließend fügt man 135 g Ammoniumacetat und dann 7,8 g Natriumcyanoborhydrid hinzu. Nach 16 Stunden Rühren verdampft man $\frac{3}{4}$ der Lösung unter Vakuum, nimmt anschließend mit 400 ml Wasser auf, fügt 200 ml Essigsäure hinzu und rührt 1 Stunde lang, bevor man mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Der pH-Wert wird dann mit 30%iger Natriumhydroxid-Lösung auf 11 gebracht, wobei die Temperatur auf 50°C steigt.

Nach 15 Minuten Rühren extrahiert man mit Dichlormethan, wäscht, trocknet über Natriumsulfat und dampft unter Vakuum ein, anschließend trocknet man von neuem 1 Stunde lang bei 90°C unter Vakuum. Die erhaltenen 30 g Produkt werden über 700 g Siliciumdioxid, unter Verwendung von reinem Ethylacetat als Eluent, chromatographiert.

Nach Ansteigen mit Isopropylether erhält man 13 g SR 41882; $F_p = 102^\circ\text{C}$.

Beispiel 3**3,3-Dimethyl-5-[methyl-(4-fluor-phenyl)]-2-pyrrolidinon:****SR 41293**

Dieses Produkt wird nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 2 hergestellt. Nach Rekristallisation in Cyclohexan: $F_p = 114^\circ\text{C}$.

Beispiel 4**3-Methyl-5-(2-thienyl-methyl)-2-pyrrolidinon, trans-Isomer****(SR 42008), cis-Isomer (SR 42009)****a) 2-Methyl-4-nitro-5-thienyl-pentanoesäure-methylester**

Zu einer Lösung von 23 g 2-Nitrovinyl-thiophen in 200 ml Dimethylsulfoxid gibt man 21 g Methacrylsäure-methylester. Indem man unter Rühren eine Temperatur zwischen 25°C und 30°C aufrechterhält, gibt man portionsweise 2,82 g Natriumborhydrid in Pulverform hinzu.

Nach 14 Stunden Rühren gibt man 15 ml Wasser und 30 ml Essigsäure zu, gießt in 1 Liter Eiswasser, rührt anschließend 30 Minuten lang, extrahiert fünfmal mit 300 ml Ether, wäscht dann dreimal mit 400 ml Wasser, einmal mit 400 ml einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung, trocknet anschließend über Natriumsulfat und verdampft den Ether unter Vakuum. Der Rückstand wird über 800 g Siliciumdioxid chromatographiert, unter Verwendung einer Pentan-Ethylacetat-Mischung (80/20, Vol.) als Eluant. Man erhält die zwei Diastereoisomeren des Nitroesters.

b) SR 42008

4,5 g des am wenigsten polaren Nitroesters werden in 500 ml Ethanol (95%ig) mit Raney-Nickel T1 (1 Kaffeelöffel) unter einem Druck von 10 Atmosphären 24 Stunden lang hydriert. Man filtriert über Hyflozell, verdampft das Lösungsmittel und rekristallisiert anschließend in Cyclohexan. Man erhält 1,5 g des trans-Isomers des erwarteten Produkts: SR 42008; $F_p = 97^\circ\text{C}$.

c) SR 42009

4,2 g des am meisten polaren Nitroesters werden unter den gleichen Bedingungen hydriert, um 1,6 g des cis-Isomers zu erhalten: SR 42009, $F_p = 117^\circ\text{C}$, nach Rekristallisation in Cyclohexan. Die Identifizierung des cis-Isomers erfolgt durch NMR-Spektrum mittels Nuklear-Overhauser-Effekt.

Beispiel 5**3-Butyl-5-[methyl-(3-methoxy-phenyl)]-2-pyrrolidinon: SR 42223 und****3,3-Dibutyl-5-[methyl-(3-methoxy-phenyl)]-2-pyrrolidinon:****SR 42224****a) 5-[Methyl-(3-methoxy-phenyl)]-1-trimethylsilyl-2-pyrrolidinon**

Man stellt eine Lösung von 5 g 5-[Methyl-(3-methoxy-phenyl)]-1-pyrrolidinon in 60 ml Benzen her, zu der man 2,5 g Triethylamin und dann tropfenweise 3 g Trimethylsilyl-chlorid gibt. Man erhitzt $\frac{1}{2}$ Stunden lang unter Rückfluß, kühlt dann ab, filtriert und verdampft das Benzen unter Vakuum. 2,8 g des erwarteten Produkts destillieren bei $170^\circ\text{C} - 180^\circ\text{C}$ unter 0,1 mm Hg.

b) SR 42223 und SR 42224

Man löst 1,6 g Diisopropylamin in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran bei -40°C , fügt 8,53 ml Butyllithium (1,6 M in Hexan) hinzu und setzt das Rühren für 20 Minuten unter Stickstoffatmosphäre bei dieser Temperatur fort.

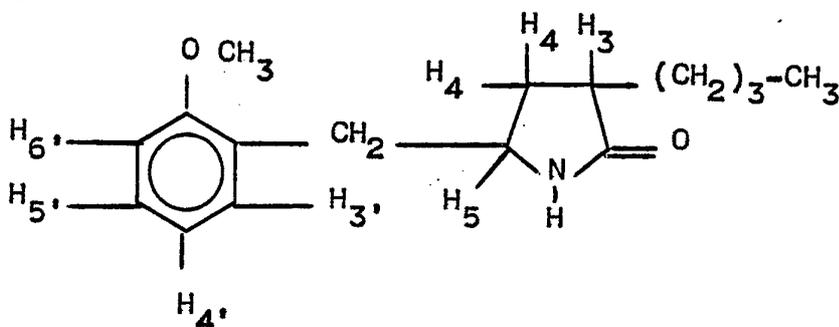
Dann kühlt man auf -70°C und setzt unter Rühren 3,2 g des unter a) erhaltenen Trimethylsilylpyrrolidinons in 20 ml Tetrahydrofuran sowie nach 30 Minuten 1,8 g Brombutan hinzu. Nach weiteren 30 Minuten läßt man die Temperatur wieder auf Umgebungstemperatur ansteigen und bringt die Mischung während der Nacht unter Stickstoffatmosphäre. Dann gibt man eine Ammoniumchlorid-Lösung hinzu, und nach 30 Minuten Rühren extrahiert man mit Chloroform, wäscht, trocknet und dampft ein. Das Produkt wird über 180 g Siliciumdioxid chromatographiert, unter Verwendung einer Ethylacetat-Dichlormethan-Mischung (20/80, Vol.) als Eluant. Das disubstituierte Produkt (SR 42224) wird zuerst eluiert, und man erhält davon 0,35 g, anschließend 1 g des monosubstituierten Produkts (SR 42223) in Form einer Mischung der cis- und trans-Isomeren. Diese Produkte liegen in ölicher Form

vor, sie werden durch ihr magnetisches Kernresonanz-Spektrum (NMR-Spektrum) identifiziert. Das Spektrum wird in deuteriertem Chloroform bei 60 MHz aufgenommen, unter Verwendung von Hexamethyldisiloxan als Referenz-Verbindung.

Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

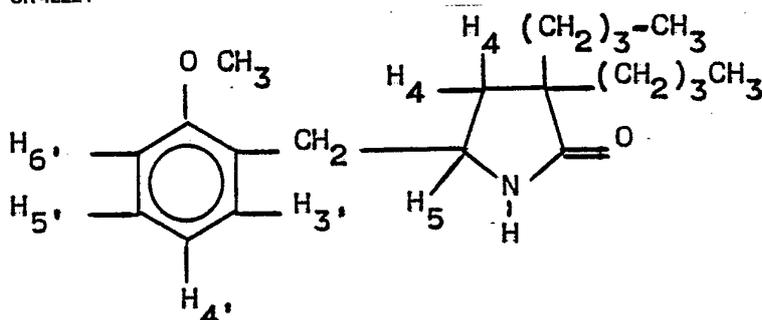
- S: Singulett
- Se: breites Singulett
- D: Doublett
- T: Triplett
- M: Multiplett
- J: Kopplungs-Konstante

SR 42223



- 1 H bei 7,30 ppm (T von D, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, H_5')
- 1 H bei 6,80 ppm (M, H_3' , H_4' , H_5')
- 1 H bei 5,95 ppm (Se, CONH)
- 1 H bei 3,80 ppm (M, H_5')
- 3 H bei 3,80 ppm (S, OCH_3)
- 2 H bei 2,70 ppm (M, CH_2 - aromatisch)
- 9 H zwischen 2 und 1,5 ppm (M, H_3 , H_4 , $(CH_2)_3$)
- 3 H bei 0,82 ppm (T deformiert, CH_3)

SR 42224



- 1 H bei 7,23 ppm (T von D, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, H_5')
- 3 H bei 6,80 ppm (M, H_3' , H_4' , H_6')
- 1 H bei 5,80 ppm (Se, CONH)
- 3 H bei 3,73 ppm (S, OCH_3)
- 1 H bei 3,70 ppm (M, H_5')
- 2 H bei 2,70 ppm (M, CH_2 - aromatisch)
- 14 H zwischen 1 und 2 ppm (M, H_4 , $(CH_2)_3-CH_3$)
- 6 H bei 0,82 ppm (T deformiert, CH_3)

Andere erfindungsgemäße Verbindungen wurden ebenfalls unter Verwendung eines der oben beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Bedeutung der Substituenten R_1 , R_2 und R_3 wird in der unten stehenden Tabelle I angegeben, sowie der Siedepunkt (K_p) oder das Lösungsmittel der Rekrystallisation und der Schmelzpunkt (F_p). Die Synthese jeder Verbindung wurde gemäß der Technik durchgeführt, die in den in Klammern genannten Beispielen beschrieben sind.

Tabelle 1

SR-Nr. Beispiel	R_1	R_2	R_3	F_p °C (Lösungsmittel der Rekrystallisation oder K_p °C (Druck der Destillation))
SR 41676 (1)	H	CH_3	2,4-Dichlorphenyl	$F_p = 128$ (CC_{14})
SR 41677 (1)	CH_3	CH_3	3,4-Dimethoxyphenyl	$F_p = 80$ (i Pr_2O)
SR 41678 (1)	H	CH_3	2-Chlorphenyl	$K_p = 180-185$ (0,01 mmHg)

SR-Nr. Beispiel	R ₁	R ₂	R ₃	Fp °C (Lösungsmittel der Rekristallisation oder Kp °C (Druck der Destillation))
SR 41680 (1)	CH ₃	CH ₃	2-Fluorphenyl	Fp = 103 (i Pr ₂ O)
SR 41773 (1)	H	Phenyl	3,4-Dimethoxyphenyl	Fp = 109 (i Pr ₂ O)
SR 41873 (1)	CH ₃	CH ₃	4-Chlorphenyl	Fp = 135 (i Pr ₂ O)
SR 41880 (2)	CH ₃	CH ₃	2-Chlorphenyl	Fp = 86 (i Pr ₂ O)
SR 41881 (2)	H	CH ₃	2-Fluorphenyl	Fp = 106 (i Pr ₂ O)
SR 42002 (1)	CH ₃	C ₂ H ₅	4-Fluorphenyl	Fp = 96 (i Pr ₂ O) + Cyclohexan ²
SR 42003 (1)	CH ₃	CH ₃	4-Methylphenyl	Fp = 129 (i Pr ₂ O)
SR 42004 (1)	H	CH ₃	2-Chlor 6-fluorphenyl	Fp = 70 (i Pr ₂ O)
SR 42010 (4)	H	CH ₃	Phenyl	Fp = 92 (Cyclohexan)
SR 42133 (5)	(CH ₂) ₃ CH ₃	Si(CH ₃) ₃	Phenyl	Fp = 88 (Pentan)
SR 42134 (5)	H	Si(CH ₃) ₃	Phenyl	Fp = 134 (i Pr ₂ O)
SR 42225 (5)	H	Si(CH ₃) ₃	4-Fluorphenyl	Fp = 138 (i Pr ₂ O)
SR 42226 (5)	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	4-Fluorphenyl	Fp = 45 (i Pr ₂ O)
SR 42353 (1)	CH ₃	CH ₃	Phenyl	Fp = 118 (i Pr ₂ O)
SR 42354 (1)	H	CH ₃	4-Chlorphenyl	Fp = 114 (i Pr ₂ O)
SR 42401 (1)	H	CH ₃	3-Trifluormethyl-phenyl	Fp = 110 (i Pr ₂ O)
SR 42508 (1)	CH ₃	CH ₃	2,4-Dichlorphenyl	Fp = 130 (i Pr ₂ O)
SR 42717 (1)	H	CH ₃	3-Chlorphenyl	Fp = 94 (i Pr ₂ O)
SR 42725 (1)	CH ₃	CH ₃	3-Trifluormethyl-phenyl	Fp = 92 (i Pr ₂ O)
SR 42726 (1)	H	CH(CH ₃) ₂	4-Chlorphenyl	Fp = 104 (i Pr ₂ O)

* i Pr₂O bezeichnet Isopropylether

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Produkte auf das Zentralnervensystem wurde anhand verschiedener Pharmakologie-Tests bestimmt. Bei jedem dieser Tests wurde außerdem die Wirkung eines in Yakugaku Zasshi, 1960, 86 (12), S. 1213–1216 beschriebenen Produkts bestimmt: des 5-Phenyl-methyl-2-pyrrolidinons, das wird als Verbindung A bezeichnen.

1. Wirkung der Produkte auf die spontane Motilität

Die spontane Motilität der Tiere wird mittels des durch BOISSIER und SIMON, Arch. Int. Pharmacodyn., 1965, 158, 212–221, entwickelten Aktivitäts-Tests gemessen. Die Ausrüstung besteht in aktimetrischen Käfigen, Typ Apelab (26 × 21,5 × 10 cm), durchdrungen von zwei Lichtstrahlen, die eine Photozelle beeinflussen. Die Gruppen werden gebildet aus weiblichen Mäusen Charles Rivers CD1 mit einem Gewicht zwischen 20 und 24 g. Die Tiere werden individuell 45 Minuten vor der oralen Verabreichung in 100 mg/kg des Testpräparates in die Käfige gebracht. Jedes Durchqueren eines Strahlenbündels wird durch einen

individuellen Zähler registriert. Dieses Zählergebnis, das den Ortsveränderungen der Tiere entspricht, wird 10 Minuten lang registriert und mit dem Ergebnis verglichen, das die Tiere der Kontrollgruppe erreicht haben, die einmal mit dem Träger (Gummi arabicum 5%) behandelt wurden.

Tabelle 2

Produkte zu 100 mg/kg per os	Lokomotrische Aktivität Ergebnis %/Kontrolle
SR 41676	- 34 %*
SR 41678	+ 45 %*
SR 41680	+ 99 %**
SR 41881	+ 41 %**
SR 42008	- 52 %**
SR 42009	- 23 %*
Verbindung A	+ 1,2 %

* p < oder = 0,05

** p < oder = 0,01

Nach der Verabreichung in einer oralen Dosierung von 100 mg/kg provozieren einige der erfindungsgemäßen Produkte stimulierende Effekte der motrischen Aktivität bei der Maus (SR 41678; SR 41680; SR 41881), während andere eine sedative Aktivität zeigen, charakterisiert durch eine bedeutende Reduzierung der Motilität der Tiere (SR 41676; SR 42008; SR 42009). Die Verbindung A hat keinen Einfluß auf die spontane Motilität.

2. Potentialisierung der Pentobarbital-Narkose

Mit dem Ziel, die hypnogene Wirksamkeit der Produkte zu beurteilen, haben wir ihre Kapazität, die Effekte einer subnarkotischen Dosis an Pentobarbital zu potentialisieren, an der Maus untersucht. Die Gruppen wurden aus 10 Mäusen Charles Rivers CD1 mit einem Gewicht zwischen 20 und 24 g gebildet.

Das Pentobarbital (20 mg/kg, i. p.) wird 60 Minuten vor der Verabfolgung der Produkte verabreicht. Das Kriterium des auftretenden Einschlafens ist der Verlust des Umwendungs-Reflexes. Die Tiere, die diesen Reflex nicht zeigten, wurden registriert.

Tabelle 3

Produkte	Potentialisierung von Pentobarbital % Tiere in Narkose Produkte zu 100 mg/kg per os
SR 41293	80% DE 50 = 56 (47-85)**1
SR 41676	100% DE 50 = 48 (35-66)**1
SR 41677	30%
SR 41678	30%
SR 41873	10%
SR 41880	40%
SR 41881	30%
SR 41882	20%
SR 42001	20%
SR 42002	50%
SR 42004	30%
Verbindung A	0%

**1 Die DE 50 wurde durch die Probanden-Methode berechnet und das Confidence-Intervall (in Klammern) auf der Grundlage der Wahrscheinlichkeit p < oder = 0,05 festgelegt.

Die erfindungsgemäßen Produkte sind befähigt, die Pentobarbital-Narkose zu potentialisieren; die Eigenschaft ist prognostisch für einen hypnogenen Effekt. Die Verbindung A weist diesen hypnogenen Effekt nicht auf.

3. Einschätzung der antikonvulsiven Wirkung der Produkte

Die antikonvulsive Wirkung der Produkte bei der Maus wurde an einem Modell der durch Elektroschock ausgelösten Konvulsionen ermittelt, und an zwei Modellen von durch chemische Mittel ausgelöste Konvulsionen: durch Bicucullin und durch 3-Mercaptopropionsäure.

3.a. Antagonismus der durch Elektroschock induzierten Konvulsionen

Es wurde leicht verändert der von SWINYARD et al., J. Pharm. Exp. Ther., 1952, 106, 319-330 und ASAMI et al., Arzneim. Forsch., 1974, 24 (1), 1563-1568 beschriebene Test angewendet. Die Anordnung besteht aus einem Racia-Schock-Generator mit zwei Okular-Elektroden, die einen Strom von 60 V innerhalb von 0,3 Sekunden auslösen. Die Gruppen bestehen aus 10 Mäusen Charles Rivers CD1 mit einem Gewicht zwischen 20 und 24 g. Die Produkte werden auf oralem Weg verabreicht, 60 Minuten vor dem Elektroschock. Die Tiere, die keine tonische Extension der hinteren Gliedmaßen zeigen, werden als gegen die konvulsive Krise geschützt angesehen.

Tabelle 4

Produkte	mittlere wirksame Dosis (DE ₅₀) des Elektroschock-Antagonismus (mg/kg per os)
SR 41293	99 (91-108)**1
SR 41678	44 (36- 54)**1
SR 41680	51 (41- 63)**1
SR 41873	62 (48- 80)**1
SR 41881	92 (67-128)**1
SR 42002	49 (30- 79)**1
SR 42004	34 (31- 38)**1
SR 42010	105 (69-160)**1
SR 42354	34 (18- 63) 1
SR 42401	39 (22- 61)**1
SR 42508	50 (42- 59)**1
SR 42717	41 (31- 55)**1
SR 42725	34 (26- 45)**1
SR 42726	72 (58- 91)**1
Verbindung A	DE ₅₀ nicht bestimmt Inhibierung 40% bei 200 mg/kg

**1 Die DE₅₀ wurde durch die Probanden-Methode berechnet und das Confidence-Intervall (in Klammern) auf der Grundlage der Wahrscheinlichkeit $p < \text{oder} = 0,05$ festgelegt.

3.b. Antagonismus der durch Bicucullin hervorgerufenen Konvulsionen und Mortalität

Die Gruppen werden gebildet aus 10 Mäusen Charles Rivers CD1 mit einem Gewicht zwischen 20 und 22 g. Die Produkte werden auf oralem Weg verabreicht, 60 Minuten vor dem Bicucullin (0,8 mg/kg, i.v.). Das Auftreten von tonischen Konvulsionen sowie Mortalität werden während der auf die Injektion von Bicucullin folgenden 60 Minuten festgestellt.

Tabelle 5

Produkte	Mittlere wirksame Dosis (DE ₅₀) des Antagonismus der Bicucullin-Effekte (mg/kg per os)	
	tonische Konvulsionen	Mortalität
SR 41293	90 (33-240)**1	41 (30-55)**1
SR 41678	76 (52-111)**1	76 (37-155)**1
SR 41873	112 (88-142)**1	85 (67-109)**1
SR 42001	83 (36-180)**1	62 (53-72)**1
SR 42002	wenig verschieden von 100	wenig verschieden von 100
SR 42004	wenig verschieden von 100	höher als 100
SR 42354	63 (34-118)**1	66 (31-142)**1
SR 42401	62 (44-87)**1	72 (40-129)**1
SR 42508	wenig verschieden von 100	73 (33-159)**1
SR 42717	wenig verschieden von 100	59 (32-109)**1
SR 42725	wenig verschieden von 100	66 (40-110)**1
Verbindung A	inaktiv bei 200	DE ₅₀ nicht bestimmt Antagonismus 30% bei 200

**1 Die DE₅₀ wurde durch die Probanden-Methode berechnet und das Confidence-Intervall (in Klammern) auf der Grundlage der Wahrscheinlichkeit $p < \text{oder} = 0,05$ festgelegt.

3.c. Antagonismus der durch 3-Mercaptopropionsäure hervorgerufenen Konvulsionen

Die Gruppen werden gebildet aus 10 Mäusen Charles Rivers CD1 mit einem Gewicht zwischen 20 und 22 g. Die Produkte werden auf oralem Weg verabreicht, 60 Minuten vor der 3-Mercaptopropionsäure (60 mg/kg s.c.). Das Auftreten von tonischen Konvulsionen wird während der auf die Verabreichung von 3-Mercaptopropionsäure folgenden 60 Minuten festgestellt.

Tabelle 6

Produkte	mittlere wirksame Dosis (DE ₅₀) des Antagonismus der durch 3-Mercaptopropionsäure hervorgerufenen Konvulsionen (mg/kg per os)
SR 41293	20 (17-23)**1
SR 41676	23 (18-29)**1
SR 41678	53 (38-75)**1
SR 41680	54 (36-80)**1
SR 41873	48 (37-64)**1
SR 41881	46 (35-62)**1
SR 41882	41 (30-56)**1
SR 42002	49 (32-74)**1
SR 42004	27 (18-39)**1

SR 42010	44 (22-90)**1
SR 42354	40 (25-36)**1
Verbindung A	höher als 100

**1 Die DE₅₀ wurde durch die Probanden-Methode berechnet und das Confidence-Intervall (in Klammern) auf der Grundlage der Wahrscheinlichkeit $p < \text{oder} = 0,05$ festgelegt.

Nach oraler Verabreichung bei der Maus zeigen die erfindungsgemäßen Produkte antikonvulsive Eigenschaften, sowohl gegenüber dem Elektroschock als auch gegenüber Bicucullin und 3-Mercaptopropionsäure. Im Gegensatz dazu weist die Verbindung A keine antikonvulsiven Eigenschaften auf.

Die Toxizität der erfindungsgemäßen Produkte wurde untersucht:

Die Produkte wurden auf oralem Weg an Gruppen von 5 weiblichen Mäusen Charles Rivers CD 1 mit einem Gewicht zwischen 20 und 24 g verabreicht. Die Toxizität wird während der auf die Verabreichung folgenden 72 Stunden ermittelt.

Tabelle 7 Bestimmung der letalen Dosis bei der Maus nach akuter Verabreichung der Produkte

Produkte	Prozent Toxizität		
	250 mg/kg p. o.	500 mg/kg p. o.	1000 mg/kg p. o.
SR 41293	0	0	80
SR 41676	0	0	0
SR 41677	0	0	n. d.
SR 41678	0	0	60
SR 41680	0	0	n. d.
SR 41773	0	0	n. d.
SR 41873	0	0	n. d.
SR 41880	0	0	20
SR 41881	0	0	100
SR 41882	0	0	100
SR 42001	0	0	20
SR 42002	0	0	100
SR 42003	0	0	0
SR 42004	0	0	0
SR 42008	0	0	0
SR 42009	0	0	40
SR 42010	0	n. d.	n. d.
SR 42133	0	0	0
SR 42134	0	0	0
SR 42354	0	0	n. d.
SR 42401	0	0	n. d.
SR 42508	0	0	0
SR 42717	0	0	100
SR 42725	0	0	0
SR 42726	0	0	20
Verbindung A	0	0	60

n. d. bezeichnet: nicht bestimmt

Die Ergebnisse, ausgedrückt im Prozentsatz der Tiere, die im Verlauf der auf die orale Verabreichung der Produkte folgenden 72 Stunden sterben, werden in der vorstehenden Tabelle aufgeführt. Die letalen Dosen liegen beträchtlich höher als die in den beschriebenen pharmakologischen Tests der vorstehenden Abschnitte ermittelten wirksamen Dosierungen.

Die auf diese Weise durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß die erfindungsgemäßen Produkte interessante pharmakologische Eigenschaften und eine geringe Toxizität aufweisen. Demzufolge können sie in der Humantherapeutik insbesondere für die Behandlung psychischer, neurologischer oder neuromuskulärer Erkrankungen verwendet werden.

Besonders können die erfindungsgemäßen Produkte zur Behandlung von Charakter- oder Verhaltensstörungen verwendet werden: Nervosität, Reizbarkeit, sowie zur Behandlung von Angstzuständen, Schlaflosigkeit und Epilepsie.

Diese Produkte können auf oralem Weg oder auf dem Injektionsweg verabreicht werden. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können fest oder flüssig sein und beispielsweise in Form von Tabletten, Gelen, Granulaten, Suppositorien oder Injektionspräparaten vorliegen.

Die Dosierung kann in weiten Verhältnissen schwanken, insbesondere je nach Typ und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und nach Art der Verabreichung. Meistens liegt sie beim Erwachsenen auf oralem Weg zwischen 1 mg und 500 mg pro Tag, gegebenenfalls verteilt auf mehrere Einzelgaben.

Als Beispiel kann die folgende galenische Zubereitung angegeben werden:

Gele

SR 42354	50 mg
Aerosil	0,5 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
Stärke STA RX 1500	<u>48 mg</u>
	100 mg