

**NORGE**



**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**Utlegningskrift nr. 117124**

Int. Cl. C 07 d 27/04 Kl. 12p-2

Patentsøknad nr. 163.549 Inngitt 20.VI 1966

Løpedag 1.VI 1962

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 7.VII 1969

Prioritet begjært fra: -

---

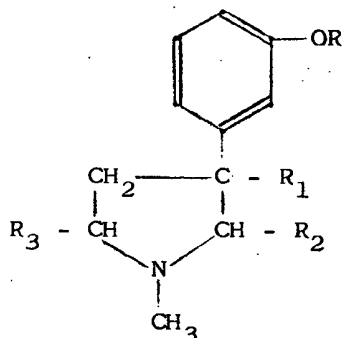
Parke, Davis & Company,  
Joseph Campau Avenue at the River,  
Detroit 32, Mich., USA.

Oppfinner: John Frederick Cavalla, 10, The Drive,  
Isleworth, Middlesex, England.

Fullmektig: Ingeniør Sigurd Andersen.

Fremgangsmåte til fremstilling av nye, terapeutisk aktive,  
optisk aktive eller racemiske pyrrolidinforbindelser,  
samt av syreaddisjonssalter av sådanne forbindelser.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte til fremstilling av nye pyrrolidinforbindelser og syreaddisjonssalter av disse forbindelser, under anvendelse av utgangsmaterialer som likeledes er nye forbindelser. De nye pyrrolidinforbindelser som fås ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, har i form av frie baser følgende generelle formel:



i hvilken R betegner et lavere alkanoylradikal,  $R_1$  betegner et alkylradikal med fra 2 til 4 carbonatomer, mens  $R_2$  og  $R_3$  hver betegner hydrogen eller alkylradikaler med 1 eller 2 carbonatomer, således at minst ett av symbolene  $R_2$  og  $R_3$  er hydrogen.

De frie baser såvel som syreaddisjonssaltene eksisterer i enantiomorfe former, og oppfinnelsen omfatter fremstilling av de adskilte optisk aktive isomere såvel som av de racemiske eller de ikke i de optisk aktive isomere oppdelte stoffer.

Forbindelsene som tilsvarende den ovenfor angitte generelle formel, altså er i form av frie baser, reagerer med mange forskjellige organiske og anorganiske syrer under dannelsen av addisjonssalter med vedkommende syre. Fremstillingen av saltene utføres hensiktsmessig ved å omsette de frie baser med en syre i et ikke reaktivt oppløsningsmiddel. På den annen side kan syreaddisjonssaltene overføres til de frie baser ved omsetning med alkaliske stoffer som natriumkarbonat, natriumhydroxyd og kaliumkarbonat.

Nogen eksempler på syreaddisjonssalter som kan anvendes for medisinske formål, er hydrokloridene, hydrobromidene, hydrojodidene, sulfatene, citratene, acetatene, tartratene, benzoatene, sulfamatene, maleatene, malatene, gluconatene, ascorbatene og toluensulfonatene.

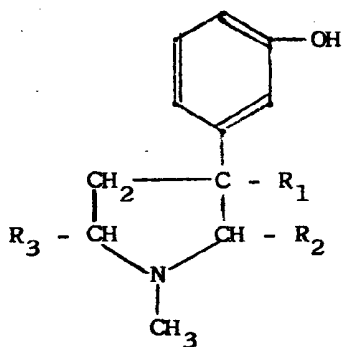
Forbindelsene som fåes ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen har en fordelaktig analgetisk aktivitet og er istand til å lindre sterke smerter uten å gi de tallrike bivirkninger som alkaloidanalgetica forårsaker. I motsetning til alkaloider som morfin og codein fører forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, ikke til narkomani. De kan anvendes oralt eller parenteralt. Det foretrekkes å anvende syreaddisjonssaltene når en relativt lett oppløselighet i vann er ønskelig.

De forbindelser som fra synspunktet farmakologisk aktivitet kombinert med lettvint fremstilling fortrinnsvis fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er optisk aktive forbindelser eller racematet i hvilke R er acetylradikalet,  $R_1$  er n-propylradikalet, mens  $R_2$  og  $R_3$  begge er hydrogen, samt deres syreaddisjonssalter.

Som ovenfor nevnt eksisterer de frie baser såvel som syreaddisjonssaltene i enantiomorfe former. Fra praktisk synspunkt anvendes i alminnelighet racematet, men generelt sett har den venstredreie isomer en sterkere aktivitet enn den tilsvarende høyredreie isomer eller det tilsvarende racemat.

Der er tidligere foreslått å anvende som analgetica andre pyrrolidinderivater enn dem som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse. Således angis der i belgisk patentskrift nr. 570.359 at 1,2-diaryl-substituerte 3,5-pyrrolidindioner, eventuelt substituert også i 4-stillingen med visse grupper har en ikke nærmere presisert analgetisk virkning. Disse forbindelser fremstilles ved en cycliseringsreaksjon som er beskrevet i patentskriftet. Ifølge B. Helwig "Moderne Arzneimittel" 2. Aufl. (1961), side 9, har d-2,2-difenyl-3-methyl-4-morfolino-butyryl-pyrrolidin ("Dextromoramide") en fremtredende analgetisk virkning. Det er imidlertid påvist at denne forbindelse er beheftet med samme ulempe som opium-alkaloider (morfin, codein etc.), nemlig at dens anvendelse er forbundet med faren for narkomani.

I overensstemmelse med oppfinnelsen fremstilles forbindelser med den ovenfor angitte generelle formel ved å acylere hydroxylgruppen i en 3-(m-hydroxyfenyl)-pyrrolidinforbindelse med den generelle formel:



eller et syreaddisjonssalt av en sådan forbindelse, med en lavere alkansyre eller et reaktivt derivat av en sådan. I ovenstående generelle formel har  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  de ovenfor angitte betydninger.

117124

Nogen eksempler på fordelaktige acyleringsmidler er anhydridene og syrehalogenidene av lavere alkansyrer, særlig eddiksyreanhydrid, acetylklorid, propionylklorid, propionsyreanhydrid og butyrylbromid. Man oppnår de beste resultater ved anvendelse av minst én ekvivalent og fortrinnsvis et overskudd av acyleringsmidlet pr. ekvivalent hydroxyforbindelse. Det er fordelaktig å la acyleringsmidlet tjene også som oppløsningsmiddel for reaksjonskomponentene, men man kan som sådant anvende inerte oppløsningsmidler som ether, benzen eller lignende.

Om ønskes kan acyleringen av hydroxyforbindelsen utføres i nærvær av en base, f.eks. en organisk base, som triethylamin eller pyridin eller en anorganisk base som natriumhydroxyd. Det er hensiktsmessig å utføre acyleringen ved en temperatur i området fra 0° til 120°C. Imidlertid er reaksjonstemperaturen ikke særlig kritisk, og temperaturer både over og under de nevnte grenser kan anvendes.

De pyrrolidinforbindelser som anvendes som utgangsmaterialer i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan fremstilles på mange forskjellige måter. Således kan f.eks. et  $\alpha$ -(m-alkoxyfenyl)- $\alpha$ -alkylacetonitril omsettes med ethylenoxyd med påfølgende reduksjon av det erholdte hydroxynitril med lithiumaluminiumhydrid, hvorved der dannes det tilsvarende hydroxyamin. Dette amin kan overføres til det tilsvarende halogenamin ved behandling med thionylklorid, og halogenaminet cycliseres ved behandling med alkali, hvorved man får det ønskede 3-(m-alkoxyfenyl)-3-alkylpyrrolidin. Sistnevnte forbindelse overføres til det tilsvarende 3-hydroxyfenyl-3-alkylpyrrolidin ved avspaltning av alkoxygruppen med hydrogenbromid, hvorpå sistnevnte pyrrolidinforbindelse N-metyleres med et metyleringsmiddel såsom en blanding av formaldehyd og maursyre. Når 1,2-propylenoxyd anvendes i denne reaksjonsrekke i stedet for ethylenoxyd, får man som produkt det tilsvarende 1,5-dimethyl-3-(m-hydroxyfenyl)-3-alkylpyrrolidin.

En annen metode til fremstilling av disse utgangsmaterialer omfatter behandling av et  $\alpha$ -(m-alkoxyfenyl)- $\alpha$ -alkylacetonitril med 1,2-diklorethylen og reduktiv ringslutning av det herved erholdte klornitril med lithiumaluminiumhydrid, hvorved der dannes et 3-(m-alkoxyfenyl)-3-alkylpyrrolidin som derpå overføres til den foran angitte N-methyl-m-hydroxyforbindelse.

I en ytterligere metode til fremstilling av utgangsmaterialene gir behandling av en  $\alpha$ -(m-alkoxyfenyl)- $\alpha$ -alkylravsyre med benzylamin, med påfølgende reduksjon av det erholdte ravsyre-imid med

lithiumaluminiumhydrid det tilsvarende N-benzylpyrrolidin. Denne forbindelse gir ved katalysert hydrogenolyse av benzylgruppen et 3-(m-alkoxyfenyl)-3-alkylpyrrolidin som viderebehandles således som ovenfor angitt.

I fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan utgangsmaterialet anvendes i form av et racemat eller som én av dets optisk aktive modifikasjoner. I de tilfelle hvor man ønsker å få en av de optisk aktive forbindelser som produkt, kan dette oppnåes enten ved å bruke utgangsmaterialet i den tilsvarende optiske modifikasjon eller ved å anvende optisk inaktive utgangsmaterialer i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen og oppdele den erholdte pyrrolidinforbindelse i dens optisk aktive komponenter ved fraksjonert krystallisasjon av et salt av forbindelsen med en optisk aktiv syre. Nogen eksempler på optisk aktive syrer som kan anvendes for dette formål, er d-vinsyre, ~~dibenzoyl~~ d-vinsyre, d-camfersulfonsyre, d-mandelsyre, di-p-toluoyl-d-vinsyre og de tilsvarende l-isomere. Saltdannelsen og den fraksjonerte krystallisasjon av de optisk isomere utføres fortrinnsvis i en lavere alifatisk alkohol, som isopropanol, absolutt ethanol eller lignende. Etter adskillelsen av saltet av pyrrolidinforbindelsen med en optisk aktiv syre kan de erholdte salter behandles hver for sig med et alkalisk stoff som et alkalimetallhydroxyd, jordalkalimetallhydroxyd, alkalimetallkarbonat, alkalimetallalkoholat, ammoniakk, et alkalimetallbikarbonat, et organisk tertiært amin eller lignende, så at man får de enkelte optisk isomere av pyrrolidinforbindelsen i form av den frie base.

I det følgende beskrives som eksempler noen utførelsesformer for oppfinnelsen.

#### Eksempel 1

30 ml eddiksyreanhydrid og 10 ml pyridin tilsettes til 8,1 g 1-methyl-3-(m-hydroxyfenyl)-3-propylpyrrolidin. Den erholdte blanding oppvarmes til 90°C i 2 timer, hvorpå den inndampes og residuet helles i vann. Den erholdte oppløsning gjøres alkalisk, ekstraheres med ether, etheren fordampes fra ekstraktet og residuet destillerer under forminskert trykk, hvorved man får 1-methyl-3-(m-acetoxifenyl)-3-propylpyrrolidin, k.p. 136 - 138°C/0,7 mm Hg,  $n_D^{20} = 1,5228$ .

Hydrokloridet av 1-methyl-3-(m-acetoxifenyl)-3-propylpyrrolidin kan fremstilles ved å behandle en oppløsning av den frie base i ether med et overskudd av gassformig hydrogenklorid, oppsamle produktet og omkrystallisere det fra en blanding av isopropanol og ether.

117124

6

Hydrobromidet av 1-methyl-3-(m-acetoxifyenyl)-3-propylpyrrolidin kan fremstilles ved å behandle en oppløsning av den frie base i ether med et overskudd av gassformig hydrogenbromid.

Citratet kan fremstilles ved å oppløse den frie base i isopropanol, tilsette den erholdte oppløsning en oppløsning av en ekvivalent citronsyre i isopropanol og fordampe isopropanolen i vakuum.

Ved å anvende (+)-1-methyl-3-(m-hydroxyfenyl)-3-propylpyrrolidin eller den tilsvarende venstredreie (-)-isomer i den ovenfor beskrevne fremgangsmåte, får man (+)-1-methyl-3-(m-acetoxifyenyl)-3-propylpyrrolidin, (k.p. 138 - 139°C/1,1 mm Hg,  $[\alpha]_D^{24} +18,4^\circ$ ), henholdsvis den tilsvarende venstredreie isomer (k.p. 129°C/0,6 mm Hg;  $[\alpha]_D^{20} -19,2^\circ$ ).

#### Eksempel 2

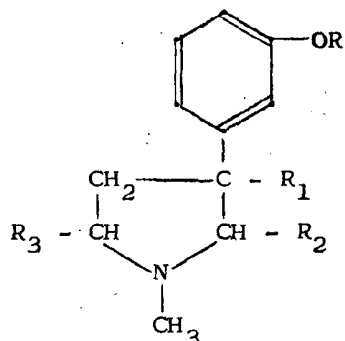
30 ml propionsyreanhydrid og 10 ml pyridin tilsettes til 9,2 g 1,2-dimethyl-3-(m-hydroxyfenyl)-3-propylpyrrolidin. Den erholdte blanding oppvarmes til 90°C i 2 timer, hvorpå den inndampes og residuet helles i vann. Den herved erholdte oppløsning gjøres alkalisk, ekstraheres med ether, hvorpå etheren fordampes fra ekstraktet og residuet destilleres under forminsket trykk, hvorved man får det ønskede 1,2-dimethyl-3-(m-propionyloxyfenyl)-3-propylpyrrolidin.

#### Eksempel 3

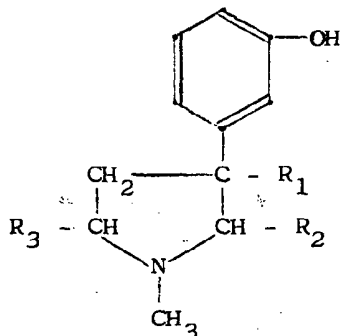
30 ml eddiksyreanhydrid og 10 ml pyridin tilsettes til 9,2 g 1,5-dimethyl-3-(m-hydroxyfenyl)-3-propylpyrrolidin. Den erholdte blanding oppvarmes til 90°C i 2 timer, hvorpå den inndampes og residuet helles i vann. Den erholdte oppløsning gjøres alkalisk, ekstraheres med ether, etheren fordampes fra ekstraktet og residuet destilleres under forminsket trykk, hvorved man får 1,5-dimethyl-3-(m-acetoxifyenyl)-3-propylpyrrolidin, k.p. 132°C/0,9 mm Hg,  $n_D^{20} 1,5104$ .

### P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte til fremstilling av nye, terapeutisk aktive, optisk aktive eller racemiske pyrrolidinforbindelser med den generelle formel:



i hvilken R betegner et lavere alkanoylradikal,  $R_1$  betegner et alkylradikal med fra 2 til 4 carbonatomer, mens  $R_2$  og  $R_3$  hver betegner hydrogen eller et alkylradikal med 1 eller 2 carbonatomer, idet minst ett av symbolene  $R_2$  og  $R_3$  er hydrogen, eller av syreaddisjonssalter av sådanne forbindelser, k a r a k t e r i s e r t v e d a t hydroxylgruppen i en optisk aktiv eller racemisk 3-(m-hydroxyfenyl)-pyrrolidinformbindelse med den generelle formel:



i hvilken  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har de ovenfor angitte betydninger, eller et syreaddisjonssalt av en sådan forbindelse, acyleres ved omsetning med en lavere alkansyre eller et reaktivt derivat av en sådan syre, hvorpå eventuelt den erholdte pyrrolidinformbindelse overføres til et syreaddisjonssalt ved omsetning med vedkommende syre eller det erholdte syreaddisjonssalt overføres til den frie base, idet, om ønskes, en dannet racemisk forbindelse oppdeles i sine optisk aktive isomere over et syreaddisjonssalt av samme med en optisk aktiv organisk syre.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 til fremstilling av 1-methyl-3-(m-acetoxifenyl)-3-n-propylpyrrolidin, karakterisert ved at der som utgangsmateriale anvendes 1-methyl-3-(m-hydroxyfenyl)-3-n-propylpyrrolidin.