



CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 01. 12. 78 (P. 211 409)

Pierwszeństwo: 02. 12. 77 Luksemburg

Zgłoszenie ogłoszono: 13. 08. 79

Opis patentowy opublikowano: 30. 09. 1983

Int. Cl.³ C07D 207/08

Twórcy wynalazku: Klaus Eistetter, Hans Peter Kley

Uprawniony z patentu: Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Konstanz (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych pirolidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych pirolidyn o cennych właściwościach farmakologicznych, ich diastereoizomerów, enancjomerów lub ich mieszanin, oraz soli addycyjnych z kwasami.

2-fenacylo-pirolidyny są opisane przez R.B. Herbert'a i współpracowników (J.C.S. Chem. Comm. 1976, 450—451). Jako produkty pośrednie dla alkaloidów typu septycyny. Z ogłoszeniowych opisów patentowych Republiki Federalnej Niemiec DE-OS nr nr 2417782 i 2418480 znane są 1-(-arylen podstawiony-fenilo)-2-pirolidyn-2-yloetanony i -etanole, które powinny być stosowane jako leki przeciwkrzepliwe. Właściwości określonych pirolidyn-2-yloetanonów i -etanoli jako inhibitorów skupiania się trombocytów zostało zbadane przez J.M. Grisar'a i współpracowników [J. Med. Chem. 19, (1976) 1195—1201].

Stwierdzenie, że 1-fenilo-2-pirolidyn-2-yloetanole, podstawione w położeniu-2 grupy fenylowej specjalnymi podstawnikami oraz ich estry i etery, wykazują nieoczekiwane i korzystne właściwości.

Nowe podstawowe pirolidyny są objęte ogólnym wzorem 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, R² oznacza atom chloru, grupę hydroksylową, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, a R⁷ oznacza atom wodoru, grupę acylową, grupę alkilową lub grupę czterowodoropiranylową.

2

Do grup alkilowych zaliczają się prostolaniczowe lub rozgałęzione rodniki alkilowe. Prostolaniczowymi rodnikami alkilowymi o 1—7 atomach węgla są np. rodnik metylowy, etylowy, n-butyłowy i n-heptyłowy, spośród których korzystnymi są rodniki o 1—3, a zwłaszcza o 1 atomie węgla. Rozgałęzionymi rodnikami o 3—7 atomach węgla są m.in. rodnik izopropylowy, II-rz.-butylowy, III-rz.-butylowy, III-rz.-pentyłowy i 2-metylopentyłowy, spośród których korzystnymi są rodniki o 3 i 4 atomach węgla. Jako rodniki alkilowe w grupach alkoksylowych mogą występować zarówno prostolaniczowe jak i rozgałęzione rodniki alkilowe.

Jako grupy acylowe wchodzi w rachubę grupy 15 wywodzące się z kwasów karboksylowych, zwykle praktykowanych w chemii galenowej. Zaliczają się do nich grupy alkanoilowe o 1—11, korzystnie o 2 do 7 atomach węgla, takie jak grupa enantoilowa, kaproilowa, piwaloilowa, butyrylowa, izobutyrylowa lub propionilowa, a zwłaszcza grupa acetylowa.

Jako sole wchodzi w rachubę wszystkie sole addycyjne z kwasami. Zwłaszcza należy tu wspomnieć farmakologicznie dopuszczalne sole zwykle stosowanych w farmacji galenowej kwasów nieorganicznych i organicznych. Sole farmakologicznie niedopuszczalne przeprowadza się sposobami znanymi fachowcom w sole farmakologicznie dopuszczalne. Do takich zaliczają się np. rozpuszczalne 20 w wodzie lub nierozpuszczalne w wodzie sole ad-

dycyjne z kwasami, takie jak chlorowodorek, bromowodorek, jodowodorek, fosforan, azotan, siarczan, octan, cytrynian, glukonian, benzoesan, hibenzat [2-(4-hydroksybenzoilo)-benzoesan], fendizotat (2-[(2'-hydroksy-4-bifenylilo)-karbonylo]-benzoesan), propionian, maślan, sulfosalicylan, maleinian, laurynian, malonian, fumaran, bursztynian, szczawian, winian, amonian (4,4'-dwuaminostylbenodwu-sulfonian-2,2'), embonian [1,1'-metylenobis-(3-hydroksynaftoesan-2)], metembonian [4,4'-metyleno-bis-(-)3-metoksynaftoesan-2)], tozylan (p-toluenosulfonian), 2-hydroksynaftoesan-3, 3-hydroksynaftoesan-2, mezylan (metanosulfonian).

Korzystnymi związkami są nowe podstawiczne pirolidyny o ogólnym wzorze 1a, w którym R^{1a} oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, a R^{2a} oznacza grupę hydroksylową, grupę metylową lub grupę metoksyłową, oraz ich sole addycyjne z kwasami.

Szczególnie korzystnymi związkami są nowe podstawione pirolidyny o ogólnym wzorze 1b, w którym R^{1b} oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R^{2b} oznacza grupę metylową lub grupę metoksyłową, oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Do przedstawicieli nowych związków, wytworzonych sposobem według wynalazku, zaliczają się np.:

- 1-(3-chlorofenylo)-2-pirolidyn-2-yloetanol,
 - 1-(3-izopropoksyfenylo)-2-(1-metylopirolidyn-2-ylo)-etanol,
 - 1-(3-etylofenylo)-2-(1-etylopirolidyn-2-ylo)-etanol,
 - 1-(3-hydroksyfenylo)-2-(1-izopropylpirolidyn-2-ylo)-etanol,
 - 1-(3-n-butoksyfenylo)-2-(1-n-heptylopirolidyn-2-ylo)-etanol,
 - 1-(3-III-rz.-butylofenylo)-2-(1-metylopirolidyn-2-ylo)-etanol,
 - 1-(3-etoksyfenylo)-1-(1-n-heksylopirolidyn-2-ylo)-etanol,
 - 1-(3-chlorofenylo)-2-(1-metylopirolidyn-2-ylo)-etanol,
 - enantian 1-(3-metoksyfenylo)-2-(1-metylopirolidyn-2-ylo)-etylowy,
 - izomaślan 1-(3-metoksyfenylo)-2-(1-metylopirolidyn-2-ylo)-etylowy,
 - propionian 1-(3-metoksyfenylo)-2-(1-izopropylpirolidyn-2-ylo)-etylowy,
 - 2-[1-(3-metoksyfenylo)-2-(1-izobutylopirolidyn-2-ylo)-etoksy], czterowodoropiran,
 - 2-[2-izopropoksy-2-(3-metoksyfenylo)-etylo]-1-metylopirolidyna,
 - 2-[2-heksyloksy-2-(3-metoksyfenylo)-etylo]-1-metylopirolidyna,
- a korzystnie

- 1-(3-metoksyfenylo)-2-pirolidyn-2-yloetanol,
- 2-(1-metylopirolidyn-2-ylo)-1-(m-tolilo)-etanol,
- 1-(3-metoksyfenylo)-2-(1-metylopirolidyn-2-ylo)-etanol, oraz ich sole addycyjne z kwasami.

Podstawione pirolidyny o ogólnym wzorze 1 lub 1a lub 1b mają na atomach węgla wyróżnionych we wzorze 1, 1a lub 1b znakiem (x) po jednym ośrodku chiralności. Związki te obejmują przeto zarówno diastereoizmery, recematy, enancjomery jak i ich mieszaniny. Przy nazywaniu konfiguracji ste-

reiozomerów stosuje się regułę R. S. Cahn'a, C. K. Ingold'a i V. Pelog'a [porównaj Angew. Chem. 78 (1966) 413 lub IUPAC Tentative rules for the nomenclature of organic chemistry, Sect., E, Fundamental Stereochemistry, J. Org. Chem. 35 (1970) 2849 lub hCemical Abstracts stereochemical nomenclature of organic substances in the ninth collective period (1972–1976), J. Chem. Inf. Comput. Sci. 15 (1975) 67].

Podstawione pirolidyny o ogólnym wzorze 1 lub 1a lub 1b i farmakologicznie, tj. biologicznie, dopuszczalne sole addycyjne z kwasami mają cenne właściwości, które czynią je nadającymi się do przemysłowego wykorzystania. Wykazują one silne działanie przeciwbólowe. Nadto cechują się one niską toksycznością wobec braku istotnych działań ubocznych. Dalszą zaletą nowych związków należy widzieć w tym, że nie wywołują one ani zależności (nałogu) ani rozszerzania tolerancji (przystosowania).

Wyśmienita i specyficzna skuteczność podstawionych pirolidyn umożliwia ich stosowanie zarówno w medycynie jak i w weterynarii, przy czym stosuje się je zarówno w profilaktyce przed dolegliwościami jak i zwłaszcza w leczeniu już wyraźnych objawów.

Jako wskazania w dziedzinie medycyny należy wymienić np. u mężczyzn, kobiet i dzieci ostre lub chroniczne stany bólowe różnej etiologii, przykładowo bóle przy zranieniach, przypaleniach lub oparzeniach, bóle spastyczne (np. przy kolkach) w obszarach dróg żółciowych lub moczowych, bóle chroniczne przy osteopatii i artropatii i przy nerwobólach, bóle przy zabiegach diagnostycznych i terapeutycznych i po porodach.

W dziedzinie weterynarii jako wskazania wchodzi w rachubę podobne stany bólowe. Przykładowo leczy się ważne zwierzęta, takie jak zwierzęta użytkowe i domowe.

Wybitne właściwości przeciwbólowe związków wytworzonych sposobem według wynalazku można wykazać na różnych gatunkach zwierząt o różnych modelach doświadczalnych (test gorącej płyty, test promienia ogniskowego, test Writhing'a), przy czym okazują się one w następstwie nieznacznej toksyczności i braku działań ubocznych (zwłaszcza niewystępowania uzależnienia — nałogu lub rozwoju tolerancji — przystosowania) być przewyższającymi znane handlowe środki przeciwbólowe. Nie stwierdzono ani złagodzenia toksyczności ani osłabienia działania przeciwbólowego po powtórnym podawaniu. Również po dawce Naloxon'u nie można wyprovokować symptomatologii abstynencji.

Porównanie właściwości przeciwbólowych pirolidyn wytworzonych sposobem według wynalazku i znanych silnych substancji znieczulających przeprowadzono w opaciu o związki cytowane w podanej tabeli 1.

W podanej tabeli 2 zestawiono oznaczone wartości LD_{50} po podawaniu doustnym i otrzymane po podawaniu doustnym w różnych testach na znieczulenie wartości ED_{50} w [mg/kg].

Według Way i współpracowników [J. Pharmacol. Exp. Ther., 167 (1961) 1] myszy, które są uzależnione od morfinowo działających środków przeciwbó-

Tabela 1

Lp	Nazwa substancji
1	Dextropropoxyphen
2	Nefopam
3	1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylopirolidyn-2-yle)-etanol (przykład XI)
4	(R ^x ,S ^x)-1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanol (przykład XII)
5	(R ^x ,R ^x)-1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanol (przykład XIII)
6	2-(1-metylopirolidyn-2-ylo)-1-(3-tolilo)-etanol (przykład XV)
7	(R ^x ,S ^x)-1-(3-metylofenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanol (przykład XVI)
8	(R ⁺ ,R ⁺)-1-(3-metylofenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanol (przykład XVII)
9	2-(1-izopropilo-2-pirolidynylo)-1-(3-metoksyfenilo)-etanol (przykład XIV)
10	1-(3-hydroksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanol, krystaliczny diastereoizomer (przykład XIX)
11	chlorowoderek 1-(3-chlorofenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanolu (przykład XXIV)
12	2-(1-n-heksylo-2-pirolidynylo)-1-(3-metoksyfenilo)-etanol, mieszanina diastereoizomerów (przykład XXII)
13	octan (R ^x ,S ^x)-1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)etylowy (przykład XXVII)

lowych, bezpośrednio po dootrzewnowym podaniu Naloxonu reagują wysokim abstynencją (jumping). Według Saelens'a i współpracowników (Arch. Int. Pharmacodyn, Ther. 190 (1971) 213] rozwój uzależnienia stwierdza się dla substancji 1, dla substancji 2 z powodu toksyczności nie można w tej postaci przeprowadzić badań.

Substancję 3 względnie 6 aplikowano (2 razy dziennie 200 mg/kg w ciągu 5 dni tygodnia). Dootrzewnowe aplikowanie 30 mg/kg Naloxon'u po upływie 1 godziny od podania ostatniej dawki nowego związku nie doprowadziło do wysoku abstynencji u żadnego ze zwierząt leczonych nowymi związkami (porównaj tabelę 3).

Tabela 3

Wyskok abstynencji (jumping) u myszy po rozmaitym leczeniu wstępnym

Lp. według tabeli 1	Leczenie	% ilości zwierząt, które po dootrzewnowym podaniu Naloxon'u wykazują tak zwany jumping
x	NaCl 0,9%	20%
1		100%
2		z powodu toksyczności nie nadający się do zbadania. Śmiertelność 80%
3		20%
6		10%

Tabela 2

Porównanie toksyczności LD₅₀ [mg/kg, doustnie] i działania przeciwbólowego [wartości ED₅₀ w mg/kg, doustnie] znanych substancji przeciwbólowych i nowych podstawionych pirolidyn

Związek	LD ₅₀	ED ₅₀			
Lp. według tablicy 1	Myszy	Gorąca płyta	Myszy Promień ogniskowy	Test Writhing'a	Szczury Promień ogniskowy
1	140	15	25	30	25
2	180	30	20	25	10
3	600	30	25	15	7
4	420	100	60	50	—
5	490	50	70	40	—
6	420	100	35	75	10
7	300	100	50	75 *	—
8	320	100 *	10	75 *	—
9	340	100 *	75 *	75	—
10	420	—	—	125	—
11	330	—	65	125	—
12	180	—	70	75 *	—
13	440	—	—	75 *	—

*) Wartości ED₅₀

Testy z podstawionymi nowymi pirolidynami na myszach i szczurach w subtoksycznym zakresie dawkowania (antagonizm rezerpinowy, hakoperidolowy, narkoza heksobarbitalowa, antagonizm perfenazynowy i tetrabenazynowy) w wyniku nie wskazują na żadne specyficzne działania uboczne.

Określanie właściwości farmakologicznych następowało według niżej omówionych metod.

Znieczulanie

a) Test gorącej płyty: żeńskie osobniki białych myszy sadza się na płycie ogrzanej do temperatury 50°C i mierzy stoperem czas reakcji do chwili wierzgnięcia łapami. Wartości normalne są w zakresie 7—8 sekund. Badane substancje powodują przedłużoną reakcję na bodziec cieplny, to znaczy zmniejszoną wrażliwość na ból cieplny. Określano dawkę, która przedłuża czas reakcji o 50%. Literatura: Eddy, N.B. and Leimbach, D. (1953) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 107, 385.

b) Test promienia ogniskowego: żeńskim osobnikom myszy białych lub szczurów umiejscawia się za pomocą zogniskowanego promienia ciepłego na rzepie ogonowym ból cieplny i mierzy się stoperem czas do odsunięcia ogona. Zwykle wynosi on 4—5 sekund. Badane substancje powodują przedłużoną reakcję na ból cieplny, to znaczy zmniejszoną reakcję na ból cieplny. Określono dawkę, która przedłuża czas reakcji o 50%. Literatura: D'Amour, F.E. i Smith D.L. (1941) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 72, 74.

c) Test Writhing'a (z kwasem octowym): Do otrzewne wstrzyknięcie 0,2 ml 0,75% roztworu kwasu octowego (20 g myszy indukuje u białych myszy typowy objaw przebiegający wzdłuż ciała ze zgięciem grzbietowym, zwany „Writhing”. Te w ciągu pierwszej połowy godziny p.a. występujące „Writhing'i” liczy się w ciągu 5—20 minut p.a. Badane substancje powodują zmniejszenie ilości objawów Writhing'a. Określano dawkę, która tę ilość w przeliczeniu na dzienny sprawdzian, zredukuje o połowę. Literatura: Koster, Anderson (1959) *Fed. Proc.* 18, 42.

Określanie działania śmiertelnego.

Badanie toksyczności prowadzono na żeńskich osobnikach myszy NMRI o ciężarze ciała 22—26 g. Zwierzęta te otrzymywały pokarm i wodę (Altromin[®]) ad libitum. Badane substancje w postaci roztworów o różnych stężeniach podawano doustnie zgłębnikiem żołądkowym w objętości 10—20 ml/kg. Dla każdej dawki trzymano grupy po 5 zwierząt w klatkach makrolonowych (poliwęglanowych) typu II. Czas obserwacji wynosił 48 godzin. Wartość DL_{50} , to jest dawkę przy której 50% zwierząt ginie, określano graficznie z krzywej działania dawek.

Substancje wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się w postaci leków, które zawierają podstawione pirolidyny o wzorze 1 i/lub ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Korzystnymi lekami są takie, które zawierają podstawione pirolidyny o wzorze 1a, zwłaszcza o wzorze 1b, i/lub ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Leki sporządza się w znany sposób. Jako lek stosuje się albo same związki, wytworzone sposobem według wynalazku, albo korzystnie ich kom-

pozycję z odpowiednimi nośnikami farmaceutycznymi. Jeśli te nowe preparaty farmaceutyczne obok nowych związków zawierają nośniki farmaceutyczne, to zawartość substancji czynnej w tych mieszaninach wynosi 0,5—95, korzystnie 15—75% wagowych całej mieszaniny.

Substancje czynne, wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się w dziedzinie medycyny i weterynarii w każdej odpowiedniej postaci pod warunkiem, że zapewnione jest wytworzenie względnie utrzymanie wystarczającego poziomu substancji czynnej w organizmie. Można to osiągnąć np. na drodze podawania doustnego, doodbytniczego lub pozajelitowego (dożylnego, domięśniowego, podskórnego) w odpowiednich dawkach. Preparaty farmaceutyczne tej substancji czynnej występują korzystnie w postaci dawek jednostkowych, które są przeznaczone dla danego podawania. Dawka jednostkowa może być np. tabletką, drażetką, kapsułką, odmierzoną ilością objętościową proszku, granulatu, roztworu, emulsji, zawiesiny lub czopkiem.

Pod pojęciem dawka jednostkowa należy rozumieć fizycznie określoną jednostkę, która zawiera indywidualną ilość składnika czynnego w połączeniu z nośnikiem farmaceutycznym, której zawartość substancji czynnej odpowiada ułamkowi lub wielokrotności terapeutycznej dawki jednorazowej.

Dawka jednorazowa zawiera korzystnie tę ilość substancji czynnej, którą podaje się przy aplikowaniu a która odpowiada zwykle jednej całej, jednej drugiej, jednej trzeciej lub jednej czwartej dawki dziennej.

Jeżeli dla jednorazowego podawania terapeutycznego potrzebny jest ułamek, takie jak połówka lub ćwiartka, dawki jednostkowej, to dawka jednostkowa jest korzystnie podzielona, np. w postaci tabletki z karbem przełomowym.

Nowe preparaty farmaceutyczne, jeśli występują jako dawki jednostkowe i są przeznaczone do podawania np. ludziom, zawierają około 0,1—250 mg, korzystnie 1,0—100 mg a zwłaszcza 5—50 mg, substancji czynnej.

Na ogół w dziedzinie medycyny człowieka jako celowe okazało się aplikowanie jednej lub kilku substancji czynnych podczas doustnego podawania w jednej dawce dziennej około 0,01—5, korzystnie 0,1—3 mg/kg wagi ciała, ewentualnie w postaci kilku, korzystnie 1—3 dawek jednorazowych dla uzyskania pożądaných wyników. Dawka jednorazowa zawiera jedną lub kilka substancji czynnych w ilości około 0,01—2,5, korzystnie w ilości 0,1—1,5 mg/kg wagi ciała. Przy wprowadzaniu pozajelitowym, np. dożylnym, stosuje się odpowiednie dawkowanie.

Terapeutyczne podawanie preparatów farmaceutycznych następuje 1—4 krotnie w ciągu dnia w ustalonych lub zmieniających się porach, np. po posiłkach i/lub na wieczór. Może być jednak potrzebne odstępianie od omówionych dawkowań, a mianowicie w zależności gatunku, wagi organizmu i wieku leczonego osobnika, od rodzaju i trudności przypadku chorobowego, od rodzaju preparatu i aplikowania leku oraz od czasokresu lub przedziału, w którym następuje podawanie. I tak np. przy chronicznych stanach bólowych może być

wystarczające przepisywanie małych ilości substancji czynnej, natomiast w cięższych przypadkach ostrych stanów bólowych niewątpliwie mogą wyżej omówione ilości substancji czynnej być przekraczane krótkotrwale.

Ustalenie każdorazowo potrzebnego dawkowania optymalnego i rodzaju aplikowania substancji czynnej następuje według uznania fachowca na podstawie jego wiedzy.

Te preparaty farmaceutyczne składają się korzystnie z nowych substancji czynnych i nietoksycznych, farmakologicznie dopuszczalnych nośników lekowych, które stosuje się jako domieszki lub rozcieńczalniki w stałej, półciekłej lub ciekłej postaci, albo jako środki otoczkowe, np. w postaci kapsulek, powłok, tabletek, torebek lub innych zbiorników, dla składnika terapeutycznie czynnego. Nośnik może służyć np. jako środek wspomagający wchłanianie leku przez organizm, jako pomocniczy środek kompozycyjny, jako środek słodzący, jako

środek polepszający smak, jako barwnik lub jako środek konserwujący.

W podawaniu doustnym stosuje się np. tabletki, drażetki, twarde i miękkie kapsułki, np. żelatynowe, proszki dyspergowalne, granulaty, wodne i oleiste zawiesiny, emulsje, roztwory lub syropy.

Tabletki zawierają obojętny rozrzedzalnik, np. węglan wapnia, fosforan wapnia, fosforan sodowy lub laktozę, środki granulacyjne i dyspergujące, np. skrobię kukurydzianą lub alginiany, środki wiążące, np. skrobię, żelatynę lub gumę arabską i środki poślizgowe, np. stearynian glinu lub magnezu, talk lub olej silikonowy. Ewentualnie zaopatruje się je dodatkowo w powłokę, którą można sporządzić tak, że powoduje ona przedłużone rozpuszczenie i resorpcję leku w przewodzie jelitowo-żołądkowym a tym samym osiąga się lepszą zgodliwość, przedłużenie lub opóźnienie działania leku.

Kapsułki żelatynowe zawierają lek na ogół zmieszany z rozrzedzalnikiem, np. ze stałym rozrzedzalnikiem, takim jak węglan wapnia lub kaolin, albo z oleistym rozcieńczalnikiem, takim jak olej obojętny, oliwkowy, parafinowy lub arachidowy.

Zawiesiny wodne zawierają ewentualnie środek ułatwiający sporządzanie zawiesin, np. sól sodową karboksymetylocelulozy, metylcelulozę, hydroksypropylcelulozę, alginian sodowy, poliwinylpirolidon, gumę tragakantową lub gumę arabską, środki dyspergujące i zwilżające, np. stearynian polioksyetylenu, heptadekaetylenoksycetanol, monooleinian polioksyetylenosorbitu, monooleinian polioksyetylenosorbitanu lub lecytynę, środki konserwujące, np. hydroksybenzoesan metylowy lub propylowy, środki polepszające smak, środki słodzące, np. sacharozę, laktozę, cyklamian sodowy, dekstrozę, syrop cukru inwertowanego.

Oleiste zawiesiny zawierają np. olej arachidowy, oliwkowy, sezamowy, kokosowy lub parafinowy, i środki zagęszczające, takie jak воск pszczeli, twarda parafina lub alkohol cetylowy, nadto środki słodzące, środki polepszające smak i przeciwutleniacze.

Emulsje zawierają np. olej oliwkowy, arachidowy lub parafinowy obok emulgatorów, takich jak guma arabska, guma tragakantowa, fosfatydy, mo-

nooleinian sorbitanu, monooleinian polioksyetylenosorbitanu, oraz środki słodzące i polepszające smak.

W podawaniu doodbytniczym leku stosuje się czopki, które sporządza się za pomocą środków wiążących, topniejących w temperaturze odbytnicy, takich jak masło kakaowe lub glikol polietylenowy.

W pozajelitowym podawaniu leku stosuje się wyjałowione, dające się wstrzykiwać zawiesiny wodne, np. izotoniczne roztwory soli, lub inne roztwory, zawierające dyspergatory lub zwilżacze i/lub farmakologicznie dopuszczalne rozcieńczalniki, np. glikol propylenowy lub butylenowy.

Obok nowych związków, wytworzonych sposobem według wynalazku, preparaty farmaceutyczne mogą zawierać jeden lub więcej farmakologicznie czynnych składników z innych grup leków. Przykładowo zaliczają się do nich środki przeciwwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwzapalne, np. Phenylbutazon, Bumadizon, Phenacetin, Indometazin lub Lonzolac, środki nasenne, takie jak barbiturany, np. Hexobarbital lub Vinylbarbital, środki pobudzające takie jak kofeina, środki uspokajające, takie jak meprobamat i benzodiazepiny, np. Diazepam, Cxazepam lub Chlordiazepoxid, środki rozkurczowe, takie jak papaweryna, witaminy, takie jak witamina B₁, witamina B₆, witamina B₁₂, witamina C, np. chlorowodorek chlorku witaminy B₁, chlorowodorek witaminy B₆ lub Cyjanocobalamina.

Sposób leczenia ssaków, znajdujących się w stanie bólu, polega na tym, że ssakowi odczuwającemu ból podaje się przeciwbólowo skuteczną i farmakologicznie dopuszczalną dawkę jednego lub więcej nowych podstawionych pirolidyn i/lub jego względnie ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, wytworzonych sposobem według wynalazku.

Sposób wytwarzania nowych podstawionych pirolidyn o ogólnym wzorze 1 względnie o ogólnym wzorze 1a lub 1b, w których to wzorach wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, polega według wynalazku na tym, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, keton o ogólnym wzorze 2 lub 3, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie a R^{1'} oznacza grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, lub jego sól addycyjną z kwasem, poddaje się redukcji i ewentualnie następnie acyluje lub eteryfikuje się i/lub przekształca się otrzymaną wolną zasadę lub jej sól addycyjną z kwasem wzajemnie jedna w drugą, albo że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1a, keton o ogólnym wzorze 2a lub 3a, w którym R^{1a} i R^{2a} mają wyżej podane znaczenie, a R^{1a'} oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, lub jego sól addycyjną z kwasem, poddaje się redukcji i ewentualnie następnie przekształca się otrzymaną wolną zasadę lub jej sól addycyjną z kwasem wzajemnie jedna w drugą, albo że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1b, keton o wzorze 2b lub 3b, w którym R^{1b} i R^{2b} mają wyżej podane znaczenie, a R^{1'b} oznacza grupę metylową, lub jego sól addycyjną z kwasem, poddaje się redukcji i ewentualnie następnie przekształca się otrzymaną wolną zasadę lub jej sól addycyjną z kwasem wzajemnie jedna w drugą.

Redukcja podstawionych ketonów o ogólnym wzo-

rze 2 lub 3 następuje w sposób analogiczny do sposobów znanych fachowcowi. Jeśli stosuje się wyjściowe związki o wzorze 3, to redukcję tę można prowadzić jedno- lub dwustopniowo. Z powodu łatwiejszego prowadzenia prób i wyższych wydajności korzystniejsze jest postępowanie dwustopniowe od postępowania jednostopniowego.

W celu redukcji grupy keto w związkach wyjściowych o wzorze 2 odpowiednimi środkami redukującymi są np. redukujące kompleksowe wodorki metali, takie jak glinowodorek litowy w eterach, takich jak eter etylowy, czterowodorofuran, albo borowodorek sodowy w alkoholach, takich jak metanol, etanol, izopropanol, i ich wzajemne mieszaniny oraz z wodą. Redukcję tę prowadzi się korzystnie za pomocą borowodoru sodowego. Reakcja ta zachodzi w ciągu od 10 minut do 6 godzin w temperaturze 0–80°C.

Celowo reakcję tę przeprowadza się w temperaturze około 0°C w odpowiednim rozpuszczalniku drogą dodawania porcjami reduktora, przy czym temperatura tego roztworu stopniowo wzrasta do temperatury pokojowej. Po zakończeniu reakcji poddaje się w znany sposób obróbce, działając wodą. Redukcja alternatywnie zachodzi za pomocą wodoru w obecności katalizatorów, takich jak nikiel Raney'a, platyna, platyna na nośniku węglowym itp., w temperaturze 0–80°C pod ciśnieniem 1–500 atmosfer.

Podczas dwustopniowego prowadzenia reakcji następuje redukcja związków wyjściowych o wzorze 3 najpierw do związków o wzorze 2, przy czym jako reduktor stosuje się np. glinowodorek litowy lub dwuwodorek sodowo-bis-(2-metoksyetoksy)-glinowy. Reakcja ta zachodzi w znanych rozpuszczalnikach, takich jak etery, np. eter etylowy, czterowodorofuran, albo węglowodory, np. benzen, toluen, w temperaturze od –20°C do 60°C, korzystnie od 0°C do temperatury pokojowej, w ciągu od 10 minut do 10 godzin. Korzystne jest przeprowadzenie tej reakcji w czterowodorofuranie w temperaturze około 0°C w warunkach dodawania porcjami glinowodoru litowego, przy czym reakcja ta jest zakończona na ogół po upływie pół godziny. Dalsza redukcja otrzymanego związku o wzorze 2 następuje wówczas według poprzednio omówionego sposobu.

W przypadku jednostopniowego prowadzenia reakcji następuje redukcja związków wyjściowych o wzorze 3 za pomocą glinowodoru litowego lub dwuwodoru sodowo-bis-(2-metoksyetoksy)-glinowego w środowisku eterów, takich jak eter dwuetylowy, czterowodorofuran, albo za pomocą borowodoru sodowego w środowisku alkoholi, takich jak metanol, etanol, propanol, lub mieszanin alkoholowo-wodnych w temperaturze od 20°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, przy czym reduktor stosuje się w nadmiarze. Reakcja trwa w ciągu 1–48 godzin.

Ewentualnie następujące kolejne acylowanie grupy hydroksylowej przeprowadza się metodami znanymi fachowcom, np. na drodze reakcji z odpowiednimi bezwodnikami lub halogenkami kwasowymi, ewentualnie w obecności akceptora protonów, np. w obecności węglanu metylu alkalicznego

lub trzeciorzędowej aminy, takiej jak pirydyna lub trójetyloamina. Reakcję tę można prowadzić też w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, np. benzenu, cykloheksanu eteru dwuetylowego lub chlorku metylenu.

Ewentualnie następującą kolejno eteryfikację prowadzi się przykładowo na drodze reakcji z halogenkami alkilu np. jodkami alkilu, w środowisku obojętnych rozpuszczalników, np. w środowisku dwumetyloformamidu, toluenu, czterowodorofuranu, w obecności mocnych zasad, np. wodorotlenku potasowego lub wodoru sodowego. Eter czterowodoropiranylowy otrzymuje się na drodze reakcji z dwuwodoropiraniem w warunkach katalizy kwasowej, np. w obecności kwasów sulfonowych, takich jak kwas p-toluenosulfonowy.

Sole addycyjne z kwasami otrzymuje się na drodze rozpuszczenia wolnej zasady w odpowiednim rozpuszczalniku, np. acetonie, wodzie lub niższym alifatycznym alkoholu (etanolu, izopropanolu), zawierającym żądany kwas, albo do rozpuszczalnika dodaje się żądany kwas w następnej kolejności. Sole uzyskuje się drogą sączenia, strącenia nierozpuszczalnikami dla soli addycyjnych lub na drodze odparowania rozpuszczalnika.

Otrzymane sole, chlorowodorki, można na drodze zubożenia wodnym roztworem wodorotlenku sodowego lub potasowego przekształcić w wolne zasady, które następnie wyodrębnia się na drodze ekstrakcji rozpuszczalnikowej za pomocą odpowiedniego, z wodą nie mieszanego rozpuszczalnika, takiego jak chloroform, dwuchlorometan, eter dwuetylowy, benzen, toluen, cykloheksan itp.

Wolne zasady można też uzyskiwać na drodze zubożenia soli addycyjnych metanolanem sodowym w metanolu i wyodrębniania tej zasady w znany sposób.

Diastereoizomery i racematy rozdziela się w znany sposób. Rozdzielanie diastereoizomerów następuje np. na podstawie ich różnych właściwości fizykochemicznych, takich jak temperatura topnienia, rozpuszczalność.

Rozdzielanie racematów na izomery optycznie czynne następuje za pomocą optycznie czynnych środków rozszczepiających, np. kwasów optycznie czynnych, takich jak kwas winowy, dwubenzoilowinowy, kamforosulfonowy, teozoksycholewy. Mieszaniny racemiczne można też rozdzielać na optyczne izomery drogą chromatografii na optycznie czynnych środkach sorpcyjnych.

Stosowane jako związki wyjściowe, etanony o ogólnym wzorze 2 są nowymi związkami i otrzymuje się je w znany sposób. Przykładowo etanony o wzorze 2, w którym R¹ oznacza atom wodoru, wytwarza się na drodze kondensacji piroliny-1 z odpowiednimi 3-podstawionymi acetofenonami i węglanem metylomagnezu według sposobu podanego przez J.M. Grisar'a i współpracowników [Synthesis 1974, 284; J. Med. Chem. 19 (1976) 1195].

Przeprowadza się je na drodze N-alkilowania w etanony o wzorze 2, w których R¹ oznacza grupę alkilową o 1–7 atomach węgla. N-alkilowanie zachodzi za pomocą znanych fachowcowi środków alkilujących, takich jak halogenki alkilu, np. jodek etylu, sulfonian alkilowe, np. p-toluenosulfonian

metylowy, siarczany alkilowe, np. siarczan dwumetylowy, w środowisku obojętnych rozpuszczalników, takich jak ketony, np. aceton, metyloetyloketon, alkohole, np. metanol, etanol, izopropanol, albo bez rozpuszczalników, wobec dodatku zasady pomocniczej, takiej jak węglan sodowy, węglan potasowy, pirydyna, trójetyloamina.

Związki wyjściowe o ogólnym wzorze 3 są związkami nowymi. Można je wytwarzać różnymi sposobami. Przykładowo otrzymuje się je na drodze reakcji 1-alkilo-2-alkoksypirolidyn o ogólnym wzorze 4 z odpowiednimi 3-podstawionymi acetofenonami o wzorze 5 według schematu 1, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, D oznacza grupę $-O-R^4$ lub grupę $-NR^5(R^6)$, R^3 , R^4 , R^5 i R^6 stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, korzystnie grupę etylową lub metylową. Reakcja zachodzi bez lub w obecności zasadowych katalizatorów, takich jak trójetyloamina, 1,5-diazydowucyklo[5.4.0]undecen-5, w temperaturze od pokojowej do temperatury 100°C , bez rozpuszczalnika lub w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak benzen, toluen, chlorek metylenu.

Związki wyjściowe o ogólnym wzorze 3 otrzymuje się alternatywnie na drodze reakcji soli piroliniowych o wzorze 6 z odpowiednimi 3-podstawionymi acetofenonami o wzorze 5 według schematu 2, w którym R^1 , R^5 , R^6 mają wyżej podane znaczenie a X stanowi równoważnik anionu kwasu organicznego lub nieorganicznego. Reakcja ta zachodzi w środowisku obojętnych rozpuszczalników, takich jak alkohole, np. metanol, etanol, izopropanol, butanole, pentanole, w obecności mocnych zasad, takich jak alkoholany metali alkalicznych, np. metanolan sodowy, etanolan sodowy, propanolan potasowy, III-rz.-butanolan potasowy, III-rz.-pentanolan potasowy, w temperaturze 20 – 150°C , korzystnie w temperaturze 80 – 100°C .

1-alkilo-2-alkoksypirolidyny o wzorze 4 otrzymuje się poddając reakcji sole o wzorze 6 z alkoholaми metali alkalicznych, takimi jak metanolan lub etanolan sodowy itp., w odpowiednich rozpuszczalnikach [patrz H. Brederick i współpracownicy w Chem. Ber. 97 (1964) 3081, Chem. Ber. 98 (1965) 1078]. Korzystnymi rozpuszczalnikami w przypadku wytwarzania pirolidyn o wzorze 4, w których D oznacza grupę $-O-R^4$, są alkohole o wzorze R^4-OH , w którym R^4 ma wyżej podane znaczenie.

Korzystnymi rozpuszczalnikami w przypadku wytwarzania pirolidyn o wzorze 4, w którym D oznacza grupę $-NR^5(R^6)$, są obojętne rozpuszczalniki, takie jak benzen i etery, np. eter dwuetylowy.

Wytwarzanie soli o wzorze 6 następuje w sposób analogiczny do opisanego przez H. Brederick'a i współpracowników [Chem. Ber. 97 (1964) 3081] na drodze reakcji odpowiednich N-podstawionych 2-pirolidynonów ze środkami alkilującymi, takimi jak siarczan dwuetylowy, jodek metylu, korzystnie siarczan dwumetylowy, w środowisku obojętnych rozpuszczalników w temperaturze od pokojowej do temperatury 120°C , zwłaszcza bez rozpuszczalników w temperaturze około 80°C , i następnej reakcji z aminami o wzorze $HNR^5(R^6)$, w którym R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, albo na drodze re-

akcji odpowiednich N-podstawionych pirolidynonów z chlorkami kwasów nieorganicznych, takimi jak tlenochlorek fosforu, fosgen i następnej reakcji z aminami o wzorze $HNR^5(R^6)$, w którym R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, w środowisku obojętnych rozpuszczalników, takich jak benzen, w temperaturze 0 – 100°C , korzystnie w temperaturze 20 – 60°C , albo bez rozpuszczalnika w temperaturze 0 – 100°C , korzystnie w temperaturze 40 – 80°C .

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Siarczan 2-dwumetyloamino-1-metylo-1-piroliniowo-metylowy.

Mieszając do roztworu 6,76 g dwumetyloaminy w 45 ml benzenu wkrapla się 22,5 g siarczana 2-metoksy-1-metylo-1-piroliniowometylowego, a następnie ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Cięższą warstwę oddziela się, wytrząsa dwukrotnie z eterem etylowym i pod próżnią uwalnia od resztek rozpuszczalnika. Otrzymuje się 19,4 g 81,4% wydajności teoretycznej) czerwono-brunatne zabarwione oleju.

Przykład II. Siarczan 1-izopropyl-2-metoksy-1-piroliniowo-metylowy.

89,6 g 1-izopropylpirolidynonu-2 i 88,9 g siarczana dwumetylowego miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 80°C . Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się 5-krotnie porcjami po 50 ml eteru etylowego a czerwono zabarwiony olej suszy się w wysokiej próżni. Otrzymuje się 167,2 g (94% wydajności teoretycznej) produktu. Chromatografia cienkowarstwowa: warstwa żelu krzemionkowego obojętnego, układ chloroform/metanol (9:1) jako środek obiegowy, wartość $R_f = 0,30$, czynnik barwiący: para jodu.

Przykład III. Siarczan 1-izopropyl-2-dwumetyloamino-1-piroliniowo-metylowy.

161 g siarczana 1-izopropyl-2-metoksy-1-piroliniowo-metylowego miesza się do roztworu 43,8 g dwumetyloaminy w 283 ml benzenu. Następnie całość ogrzewa się w ciągu 1,5 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, cięższą warstwę oddziela się i przemywa ją 4-krotnie porcjami po 50 ml eteru etylowego. Po suszeniu w wysokiej próżni otrzymuje się 154 g (91% wydajności teoretycznej) produktu o postaci czerwono zabarwionego oleju.

Przykład IV. 1-(3-metoksyfenylo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylideno)-etanon.

Do mieszaniny 107 g siarczana 2-dwumetyloamino-1-metylo-1-piroliniowo-metylowego i 45,1 g 3-metoksyacetofenonu miesza się w temperaturze 90°C wkrapla się roztwór 10,35 g sodu w 225 ml etanolu w ciągu 1 godziny, nadal miesza się w ciągu 2 godzin w tej temperaturze a rozpuszczalnik oddestylowuje się pod próżnią możliwie najdokładniej. Ochłodzoną pozostałość zadaje się 300 ml wody i 300 ml eteru etylowego i starannie wytrząsa. Warstwę eterową zbiera się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Krystaliczną pozostałość przekryształizowuje się z układu chloroform/cykloheksan, otrzymując 41,8 g żółtawo zabarwionych kryształków o temperaturze topnienia 92 – 93°C .

Przykład V. 2-(1-izopropyl-2-pirolidynylideno)-1-(3-metoksyfenylo)-etanon.

Do mieszaniny 88 g siarczanu 1-izopropylu-2-dwumetyloamino-1-piroliniowo-metylowego i 42 g 3-metoksyacetofenonu w ciągu 2 godzin w temperaturze 90°C wkrapla się roztwór 7,6 g sodu w 100 ml etanolu. Nadal miesza się w ciągu 4 godzin w tej temperaturze, rozpuszczalnik oddestylowuje się pod próżnią a pozostałość rozdziela się między warstwy 250 ml dwuchlorometanu i 250 ml wody. Warstwę organiczną zbiera się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Z otrzymanego jako pozostałość oleju uwalnia się w wysokiej próżni nadmiarowy 3-metoksyacetofenon, otrzymując 42,8 g (59% wydajności teoretycznej) produktu w postaci brunatnego oleju.

Przykład VI. 1-(3-metylofenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylideno)-etanon.

Analogicznie jak w przykładzie IV, ze 100 g 3-metyloacetofenonu, 238,3 g siarczanu 2-metyloamino-1-metylo-1-piroliniowo-metylowego i roztworu 23 g sodu w 500 ml etanolu otrzymuje się 84,7 g (53% wydajności teoretycznej) związku tytułowego o temperaturze topnienia 60–62°C (z cykloheksanu).

Przykład VII. 1-(3-chlorofenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynolideno)-etanon.

Analogicznie jak w przykładzie IV, a 50 g 3-chloroacetofenonu, 103 g siarczanu 2-dwumetyloamino-1-metylo-1-piroliniowo-metylowego i roztworu 9,9 g sodu w 130 ml etanolu otrzymuje się 39 g (51% wydajności teoretycznej) związku tytułowego w postaci brunatnego oleju.

Przykład VIII. 1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanem.

Do roztworu 144,8 g 1-(3-metoksyfenilo)-2-(metylo-2-pirolidynylideno)-etanonu w 1,4 litra czterowodorofuranu mieszając w temperaturze 0°C dodaje się porcjami 11,8 g glinowodoru litowego. Po upływie 30 minut od zakończonego dodawania chłodząc wkrapla się ostrożnie 300 ml wody, następnie dodaje się 800 ml eteru etylowego i zbiera się warstwę organiczną. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym, rozpuszczalnik usuwa się na drodze odparowania, oleistą pozostałość destyluje się pod próżnią i otrzymuje się 127 g (87% wydajności teoretycznej) związku tytułowego o temperaturze wrzenia 115°C pod ciśnieniem 1,33 Pa. Pirynian tego związku (z etanolu) wykazuje temperaturę topnienia 153–156°C.

Przykład IX. 1-(3-metylofenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanem.

Do roztworu 66 g (1-/3-metylofenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylideno)-etanonu w 550 ml czterowodorofuranu w temperaturze 0°C dodaje się porcjami 5,8 g glinowodoru litowego. Po upływie 20 minut od zakończonego dodawania dodaje się kroplami wodę tak długo, aż ustanie wywiązywanie się gazu. Jasnożółto zabarwioną warstwę organiczną zlewa się znad utworzonego osadu, ekstrahuje go eterem etylowym, połączone warstwy organiczne suszy się nad siarczanem sodowym i zateża do postaci oleju. Po destylacji pod próżnią otrzymuje się 61,7 g (92% wydajności teoretycznej) produktu tytułowego o temperaturze wrzenia 116°C pod ciśnieniem 1,33 Pa. Pikrynian tego związku (z etanolu) wykazuje temperaturę topnienia 146–149°C.

Przykład X. 2-(1-izopropylu)-2-pirolinylo)-1-(3-metoksyfenilo)-etanon.

Analogicznie jak w przykładzie VIII, z 38,8 g 2-(1-izopropylu)-2-pirolidynylideno-1-(3-metoksyfenilo)-etanonu otrzymuje się 24,8 g (64% wydajności teoretycznej) związku tytułowego o temperaturze wrzenia 120–123°C pod ciśnieniem 1,33 Pa.

Przykład XI. 1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanol.

50 g 1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanonu rozpuszcza się w 100 ml metanolu i 20 ml wody, po czym mieszając zadaje się porcjami 4,05 g borowodoru sodowego. Nadal miesza się całość w ciągu 1 godziny, metanol oddestylowuje się możliwie najdokładniej, dodaje się 100 ml wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Tę warstwę organiczną ekstrahuje się 400 ml 10% kwasu solnego, wodną warstwę kwasu solnego alkalizuje się ługiem sodowym a uwolnioną zasadę ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną zateża się a oleistą pozostałość destyluje się, otrzymując 47,4 g (94% wydajności teoretycznej) związku tytułowego w postaci mieszaniny diastereoizomerów o temperaturze wrzenia 128°C pod ciśnieniem 0,133 Pa.

Przykład XII. (R*, S*)-1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanon.

45 g mieszaniny diastereoizomerów według przykładu XI rozpuszcza się w 100 ml cykloheksanu na ciepło i zadaje 100 ml eteru naftowego o niskiej temperaturze wrzenia. Całość pozostawia się w ciągu nocy w temperaturze 0°C i odsacza się 21 g wydzielonych kryształów. Po przekrystalizowaniu ze 100 ml układu cykloheksan/eter naftowy (1:1) otrzymuje się 14,4 g związku tytułowego o temperaturze topnienia 79–82°C.

Na drodze reakcji zasady z równoważnikową ilością kwasu otrzymuje się następujące sole: maleinian o postaci bezbarwnego oleju, fumuran o postaci bezbarwnego oleju, benzoesan o postaci bezbarwnego oleju, szczawian o postaci bezbarwnego oleju, embonian o postaci żółto zabarwionego oleju.

Przykład XIII (R*, R*)-1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanol.

Przesącz otrzymany w przykładzie XII zateża się do postaci bezbarwnego oleju. Olej ten rozpuszcza się w 50 ml metanolu i zadaje powoli eterowym roztworem kwasu solnego, przy czym wytrąca się chlorowodorek związku tytułowego, który przekrystalizowuje się z układu metanol/eter etylowy, otrzymując 12,1 g produktu o temperaturze topnienia 136–149°C.

Przykład XIV. 2-(1-izopropylu)-2-pirolidynylo)-1-(3-metoksyfenilo)-etanol.

Analogicznie jak w przykładzie XI, z 23,6 g 2-(1-izopropylu)-2-pirolidynylo)-1-(3-metoksyfenilo)-etanonu i 3,5 g borowodoru sodowego otrzymuje się 15,9 g związku tytułowego w postaci mieszaniny diastereoizomerów o temperaturze wrzenia 130–132°C pod ciśnieniem 4 Pa.

Przykład XV. 1-(3-metylofenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanol.

Analogicznie jak w przykładzie XI, z 30 g 1-(3-metylofenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanonu i 5,24 g borowodoru sodowego otrzymuje się 23,4 g

(77% wydajności teoretycznej) związku tytułowego w postaci mieszaniny diastereoizomerów o temperaturze wrzenia 105°C pod ciśnieniem 1,1 Pa, wkrótce częściowo krystalizującego.

Przykład XVI. (R*, S*)-1-(3-metylofenylo)-2-metylo-2-pirolidynylo)-etanon.

17 g mieszaniny diastereoizomerów z przykładu XV przekrystalizowuje się z 60 ml eteru naftowego (o temperaturze wrzenia 50–70°C). Tak otrzymany produkt surowy ponownie przekrystalizowuje się z eteru naftowego, otrzymując 3,5 g związku tytułowego o temperaturze topnienia 78–80°C.

Przykład XVII. (R*, R*)-1-(3-metylofenylo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanol.

Otrzymany w przykładzie XVI pierwszy przesącz zatęża się do postaci bezbarwnego oleju, który destyluje się w wysokiej próżni. Otrzymuje się 6,0 g związku tytułowego w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 105°C pod ciśnieniem 1,1 Pa.

Przykład XVIII. 1-(3-hydroksyfenylo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanon.

40,5 g 1-(3-metoksyfenylo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanonu ogrzewa się ze 180 ml kwasu octowego i 180 ml 47% kwasu bromowodorowego w ciągu 6 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po zatężeniu roztworu oleistą pozostałość doprowadza się do krystalizacji, poddając ją działaniu 150 ml gorącego etanolu. Całość pozostawia się do ochłodzenia a bromowodorek związku tytułowego odsącza się, otrzymując 39,8 g (76% wydajności teoretycznej) zielonkawo zabarwionych kryształów o temperaturze topnienia 165–168°C.

Przykład XIX. 1-(3-hydroksyfenylo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanol.

Analogicznie jak w przykładzie XI, z 4,5 g bromowodoru 1-(3-hydroksyfenylo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanolu i 1,0 g borowodoru sodowego otrzymuje się 3,0 g związku tytułowego jako mieszaninę diastereoizomerów w postaci żółto zabarwionego, ciągliwego oleju, z którego po przekrystalizowaniu z etanolu można wyodrębnić jeden krystaliczny diastereoizomer o temperaturze topnienia 147–150°C.

Przykład XX. 1-(3-metoksyfenylo)-2-(2-pirolidynylo)-etanol.

60 ml 2-molowego roztworu węglanu metylomagnezowego w dwumetyloformamidzie ogrzewa się w strumieniu dwutlenku węgla do temperatury 120°C. Do całości dodaje się 5 g 3-metoksyacetonu, miesza się w atmosferze azotu w tej temperaturze w ciągu 4 godzin, pozostawia do ochłodzenia i dodaje 2,5 g 3,4-dwuwodoro-2H-pirolu. Całość miesza się w ciągu 2 dni w strumieniu dwutlenku węgla, wlewa do mieszaniny 25 ml stężonego kwasu solnego i 150 g lodu i ekstrahuje dwuchlorometanem.

Po osuszeniu nad siarczanem sodowym zatęża się warstwę organiczną, otrzymując 7,5 g chlorowodoru związku tytułowego w postaci żółto zabarwionego oleju, który miesza się ze 150 ml eteru etylowego w ciągu około 30 minut. Wydzielone kryształy przekrystalizowuje się z 200 ml układu metanol/eter etylowy (1:4). Otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 140–142°C.

Przykład XXI. 2-(1-n-heksylo-2-pirolidynylo)-1-(3-metoksyfenylo)-etanon.

5,11 g chlorowodoru 1-(3-metoksyfenylo)-2-(2-pirolidynylo)-etanonu, 5,6 g bezwodnego węglanu potasowego, 3,7 g 1-bromoheksanu i 60 ml metyloetyloketonu ogrzewa się w ciągu 18 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Rozpuszczalnik oddestylowuje się, pozostałość rozpuszcza się w 50 ml wody i ekstrahuje dwukrotnie porcjami po 50 ml eteru etylowego. Połączone warstwy organiczne po osuszeniu nad siarczanem sodowym zatęża się do postaci oleju, który destyluje się w wysokiej próżni. Otrzymuje się 5,0 g (82% wydajności teoretycznej) związku tytułowego o temperaturze wrzenia 138–144°C pod ciśnieniem 0,66 Pa.

Przykład XXII. 2-(1-n-heksylo-2-pirolidynylo)-1-(3-metoksyfenylo)-etanol.

Analogicznie jak w przykładzie XI, z 4,0 g 2-(1-n-heksylo-2-pirolidynylo)-1-(3-metoksyfenylo)-etanonu i 0,5 borowodoru sodowego otrzymuje się 3,5 g (87% wydajności teoretycznej) związku tytułowego w postaci oleistej mieszaniny diastereoizomerów o temperaturze wrzenia 138–140°C pod ciśnieniem 0,66 Pa.

Przykład XXIII. 1-(3-chlorofenylo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanon.

Analogicznie jak w przykładzie IX, z 35 g 1-(3-chlorofenylo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanonu i 2,83 g glinowodoru litowego otrzymuje się 21 g związku tytułowego o temperaturze 112°C pod ciśnieniem 0,66 Pa.

Przykład XXIV. 1-(3-chlorofenylo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanol.

Analogicznie jak w przykładzie XI, z 15 g 1-(3-chlorofenylo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanonu i 1,2 g borowodoru sodowego otrzymuje się 12,1 g związku tytułowego w postaci mieszaniny diastereoizomerów o temperaturze wrzenia 120–125°C pod ciśnieniem 0,66 Pa.

Przykład XXV. 2-[2-metoksy-2-(3-metoksyfenylo)etylo]-1-metylo-pirolidyna.

Do zawiesiny 0,25 g 80%-wego wodoru sodowego w 15 ml dwumetyloformamidu, mieszając i wykluczając dostęp wilgoci wkrapla się w ciągu 5 minut roztwór 1,0 g 1-(3-metoksyfenylo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanolu w 15 ml dwumetyloformamidu, następnie miesza się w ciągu 30 minut i wkraplając dodaje roztwór 0,85 g jodku metylu w 10 ml dwumetyloformamidu. Całość utrzymuje się w ciągu 2 godzin w temperaturze 60°C, zadaje wodą i ekstrahuje eterem dwuetylowym. Warstwę eterową zatęża się, otrzymując jako pozostałość 0,7 g związku tytułowego w postaci oleistej mieszaniny diastereoizomerów.

Przykład XXVI. 2-[1-(3-metoksyfenylo)-2-(1-metylopirolidyn-2-yl)-etoksy]-piran.

300 mg chlorowodoru (R*, R*(41-(3-metoksyfenylo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanolu, kroplę eterowego roztworu kwasu solnego i 3,5 ml 3,4-dwuwodoro-2H-piranu miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej a następnie zatęża do ilości 390 mg oleistego związku tytułowego.

Przykład XXVII. Octan R*, S*)-1-(3-metoksyfenylo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etylowy.

3,5 g (R^x , S^x)-1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanolu i 40 ml bezwodnika octowego miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej. Chłodząc wkrapla się 6n ług sodowy do odczynu o wartości pH = 8—9; mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem dwuetylowym a warstwę organiczną zateża się, otrzymując oleisty związek tytułowy, którego chlorowodorek (z układu metanol—eter dwuetylowy) wykazuje temperaturę topnienia 155—157°C.

Przykład XXVIII. Octan (R^x , R^y)-1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etylowy.

Postępując analogicznie jak w przykładzie XXVII, z 33,0 g (R^x , R^y)-1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanolu i 30 ml bezwodnika octowego otrzymuje się 1,56 g związku tytułowego w postaci ciągliwego, bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 130°C pod ciśnieniem 1,1 Pa.

Przykład XXIX. Pentanokarboksylan-1 1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etylowy.

Do mieszaniny 1,17 g 1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanolu i 0,5 g trójetylaminy w 20 ml dwuchlorometanu wkrapla się roztwór 0,7 g chlorku kaproilu w 10 ml chlorku metylenu. Po upływie 2 godzin mieszania całość zadaje się 50 ml wody, warstwę organiczną oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Otrzymuje się 1,5 g związku tytułowego o postaci jasnego, ciągliwego oleju.

Przykład XXX. 1-(3-metoksyfenilo)-2-(pirolidynylo-2)-etanolu.

8,5 g chlorowodoru 1-(3-metoksyfenilo)-2-(pirolidynylo-2)-etanonu rozpuszcza się w 25 ml metanolu i 5 ml wody, a mieszając zadaje się porcjami 4,8 g borowodoru sodowego. Po upływie 1 godziny oddestylowuje się pod próżnią główną ilość metanolu. Pozostałość zadaje się 20 ml wody i 10 ml 6n ługu sodowego i kilkakrotnie ekstrahuje się eterem etylowym. Połączone warstwy organiczne zateża się i destyluje się oleistą pozostałość. Otrzymuje się 4,5 g związku tytułowego (mieszaniny diastereoizomerów) w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 136°C pod ciśnieniem 0,66 Pa.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych pirolidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, R^2 oznacza atom chloru, grupę hydroksylową, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, a R^7 oznacza atom wodoru, ich diastereoizomerów, enancjomerów, racematów lub ich mieszanin oraz soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że keton o ogólnym wzorze 2 lub 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, R^2 oznacza atom chloru, grupę hydroksylową, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, a $R^{1'}$ oznacza grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, lub jego sól addycyjną z kwasem, poddaje się redukcji i ewentualnie następnie rozdziela się na enancjome-

ry lub diastereoizomery i/lub przekształca się otrzymaną wolną zasadę lub jej sól addycyjną z kwasem wzajemnie jedna w drugą.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania nowych związków o wzorze 1b, w którym R^{1b} oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R^{2b} oznacza grupę metylową lub grupę metoksylową, ich diastereoizomerów, enancjomerów, racematów lub ich mieszanin oraz soli addycyjnych z kwasami, keton o ogólnym wzorze 2b lub 3b, w którym R^{1b} oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R^{2b} oznacza grupę metylową lub grupę metoksylową, a $R^{1'b}$ oznacza grupę metylową, lub jego sól addycyjną z kwasami, poddaje się redukcji, i ewentualnie rozdziela się na enancjomery lub diastereoizomery i/lub przekształca się otrzymaną wolną zasadę lub jej sól addycyjną z kwasem wzajemnie jedna w drugą.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, R^2 oznacza atom chloru, grupę hydroksylową, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, lub grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, a $R^{1'}$ oznacza grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, poddaje się redukcji dwustopniowej.

4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3b, w którym R^{1b} oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R^{2b} oznacza grupę metylową lub grupę metoksylową, a $R^{1'b}$ oznacza grupę metylową, poddaje się redukcji dwustopniowej.

5. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że poddaje się redukcji 1-(3-metoksyfenilo)-2-pirolidynyloetan, otrzymując 1-(3-metoksyfenilo)-2-(pirolidynylo-2)-etanoli i jego sole addycyjne z kwasami.

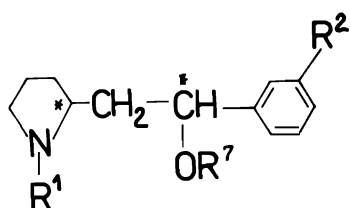
6. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że poddaje się redukcji 1-(3-metylofenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanoni, otrzymując 1-(3-metylofenilo)-2-(1-metylopirolidynylo)-etanoli i jego sole addycyjne z kwasami.

7. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że poddaje się redukcji 1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-etanoni, otrzymując 1-(3-metoksyfenilo)-2-(1-metylopirolidynylo)-etanoli i jego sole addycyjne z kwasami.

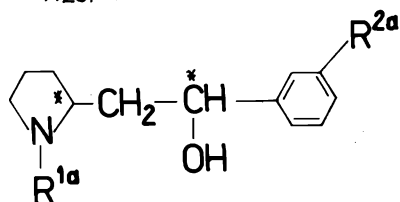
8. Sposób wytwarzania nowych podstawionych pirolidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, R^2 oznacza atom chloru, grupę hydroksylową, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, a R^7 oznacza grupę alkilową lub grupę czterowodoropiranylową, ich diastereoizomerów, enancjomerów, racematów lub ich mieszanin oraz soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że keton o ogólnym wzorze 2 lub 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, R^2 oznacza atom chloru, grupę hydroksylową, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, a $R^{1'}$ oznacza grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, lub jego sól addycyjną z kwasem, poddaje się redukcji i następnie eteryfikuje się, ewentualnie rozdziela się na enancjomery lub diastereoizomery i/lub przekształca się otrzymaną wol-

na zasadę lub jej sól addycyjną z kwasem wzajemnie jedna w drugą.

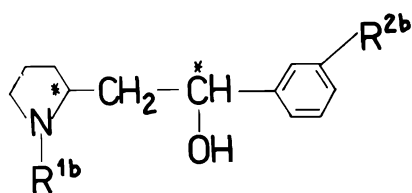
9. Sposób wytwarzania nowych podstawionych piroolidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, R^2 oznacza atom chloru, grupę hydroksylową, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, a R^7 oznacza grupę acylową, ich diastereoizomerów, enancjomerów, racematów lub ich mieszanin oraz soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że keton



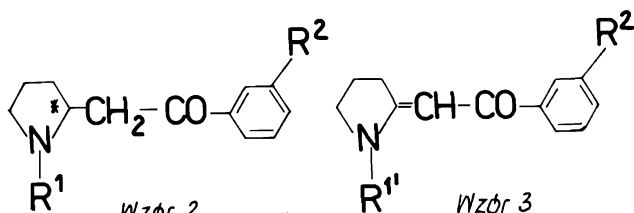
Wzór 1



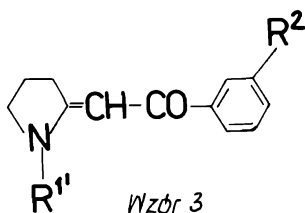
Wzór 1a



Wzór 1b

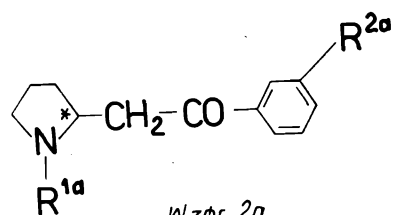


Wzór 2

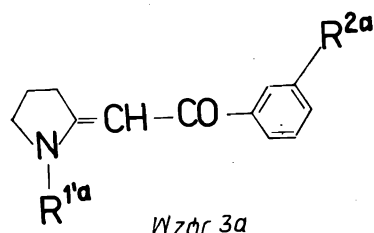


Wzór 3

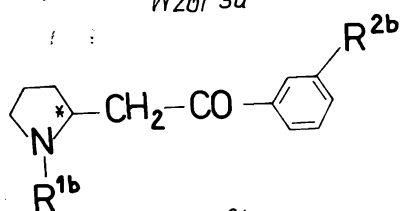
o ogólnym wzorze 2 lub 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, R^2 oznacza atom chloru, grupę hydroksylową, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, a $R^{1'}$ oznacza grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, lub jego sól addycyjną z kwasem, poddaje się redukcji i następnie acyluje się, ewentualnie rozdziela się na enancjomery lub diastereoizomery i/lub przekształca się otrzymaną wolną zasadę lub jej sól addycyjną z kwasem wzajemnie jedna w drugą.



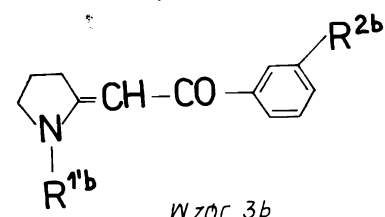
Wzór 2a



Wzór 3a



Wzór 2b



Wzór 3b

