

**NORGE**



**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**Utlegningskrift nr. 117125**

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

Patentsøknad nr. 163.550 Inngitt 20.VI 1966

Løpedag 1.VI 1962

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 7.VII 1969

Prioritet begjært fra: -

---

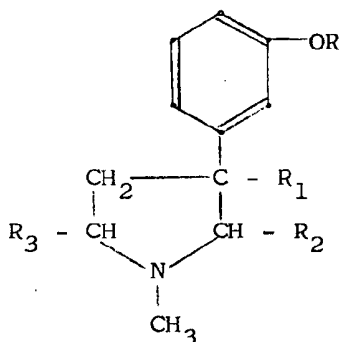
Parke, Davis & Company,  
Joseph Campau Avenue at the River,  
Detroit 32, Mich., USA.

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 likele-  
des er nye forbindelser. De nye pyrrolidinforbindelser som fåes ved  
fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen har i form av frie baser følgende  
generelle formel:



i hvilken R betegner hydrogen, et lavere alkylradikal eller 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, 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.

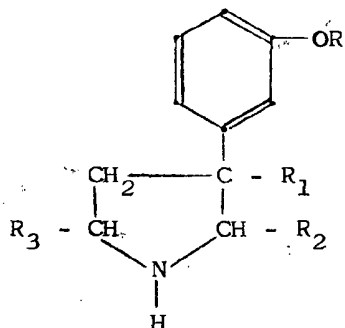
Forbindelsene som fås ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen har en fordelaktig analgetisk aktivitet og er istand til å lindre sterke smerter uten å gi de tallrike bivirkninger som alkaloidanalgetica forårsaker. I motsetning til alkaloider som morfin og codein fører forbindelsene som fremstilles ifølge 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 på grunn av deres fremtredende farmakologiske aktivitet fortrinnsvis fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er de optisk aktive forbindelser eller racematet i hvilke R er hydrogen eller methylradikalet,  $R_1$  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 asymmetriske former. Fra praktisk synspunkt anvendes i alminnelighet racematet, men generelt sett har den venstre-dreieende isomer en sterkere aktivitet enn den tilsvarende høyredreieende 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 foran angitte generelle formel ved å methylere amino-gruppen i en pyrrolidinforbindelse som tilsvarende den generelle formel:



eller et syreaddisjonssalt av en sådan forbindelse, ved omsetning med et N-methyleringsmiddel. I ovenstående generelle formel har R,  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  de ovenfor angitte betydninger.

## 117125

Denne methylering kan utføres under anvendelse av hvilke som helst av de kjente N-metyleringsmidler som f.eks. methylhalogenider eller -sulfater, methyl-p-toluensulfonat, formaldehyd og blandinger av formaldehyd og maursyre. Når man anvender et methylhalogenid, dimethylsulfat eller methyl-p-toluensulfonat som metyleringsmiddel, utføres reaksjonen fortrinnsvis i et organisk oppløsningsmiddel. Blandt de forskjellige oppløsningsmidler som er egnet for dette formål kan nevnes hydrocarboner som benzen, toluen, xylen eller lignende, lavere-kokende alkoholer som metanol, isopropanol eller lignende, lavere-kokende ketoner som aceton, methylethylketon eller lignende såvel som dimethylformamid.

Mengdeforholdet mellom reaksjonskomponentene kan varieres innen et stort område, men det foretrekkes å anvende et lite overskudd av metyleringsmidlet. Reaksjonstemperaturen er ikke særlig kritisk, men det foretrekkes å anvende temperaturer over 15°C og opp til 175°C. Det er hensiktsmessig å utføre reaksjonen ved reaksjonsblandingens koketemperatur. Om så ønskes, kan methyleringen utføres i vandig oppløsning under alkaliske betingelser og under anvendelse av dimethylsulfat. Denne metode anvendes fortrinnsvis bare når R er en lavere alkylgruppe.

Når man anvender formaldehyd som metyleringsmiddel, utføres reaksjonen under anvendelse av et mineralsyreaddisjonssalt av pyrrolidinforbindelsen som utgangsmateriale. Reaksjonen kan da utføres under vandige eller vannfrie betingelser. Formaldehydet kan tilføres reaksjonsblandingen som sådant og i form av en konsentrert vandig oppløsning, eller det kan dannes in situ i reaksjonsblandingen fra f.eks. paraformaldehyd. Når man utfører reaksjonen med vannfrie betingelser, er det tilstrekkelig å blande det tørre mineralsyre-addisjonssalt av pyrrolidinet med paraformaldehyd og oppvarme den vannfrie reaksjonsblanding inntil utvikling av carbondioxyd opphører. I denne N-metyleringsmetode anvendes fortrinnsvis hydrokloridet av pyrrolidinet.

Når en blanding av formaldehyd og maursyre anvendes som metyleringsmiddel, utføres reaksjonen under vandige betingelser. Temperaturen er da fortrinnsvis mellom 70 og 125°C, og man anvender en tilstrekkelig mengde blanding av formaldehyd og maursyre til at denne blanding kan virke som oppløsningsmiddel i reaksjonen. Mengdeforholdet av formaldehyd og maursyre i blandingen er ikke kritisk, men normalt anvendes ca. to deler maursyre pr. del formaldehyd.

Formaldehydet kan tilføres reaksjonsblandingen som sådant, fortrinnsvis i form av en vandig oppløsning, eller det kan dannes in situ i reaksjonsblandingen f.eks. fra paraformaldehyd.

De N-usubstituerte pyrrolidinforbindelser som anvendes som utgangsmaterialer i den ovenfor beskrevne fremgangsmåte, kan fremstilles på flere forskjellige måter. Således kan man f.eks. omsette et  $\alpha$ -(m-alkoxyfenyl)- $\alpha$ -alkylacetonitril med ethylenoxyd, redusere det herved dannede hydroxynitril med lithiualuminiumhydrid, hvorved man får det tilsvarende hydroxyamin, som 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.

Når 1,2-propylenoxyd anvendes i denne rekkefølge av reaksjoner i stedet for ethylenoxyd, får man som produkt det tilsvarende 5-methyl-3-(m-alkoxyfenyl)-3-alkylpyrrolidin.

En annen fremgangsmåte 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 lithiualuminiumhydrid, hvorved man får 3-(m-alkoxyfenyl)-3-alkylpyrrolidin.

En ytterligere fremgangsmåte omfatter behandling av et  $\alpha$ -(m-alkoxyfenyl)- $\alpha$ -alkylravsyre med benzylamin med påfølgende reduksjon av det herved erholdte succinimid-derivat med lithiualuminiumhydrid, hvorved man får det tilsvarende N-benzylpyrrolidin. Sistnevnte forbindelse gir ved katalytisk hydrogenolyse av benzylgruppen 3-(m-alkoxyfenyl)-3-alkylpyrrolidin.

3-(m-alkoxyfenyl)-3-alkylpyrrolidiner kan overføres til de tilsvarende 3-(m-hydroxyfenyl)-3-alkylpyrrolidiner og/eller 3-(m-alkanoyloxyfenyl)-3-alkylpyrrolidiner ved avspaltning av alkoxygruppen med hydrogenbromid, eventuelt med påfølgende acylering av hydroxylgruppen med et acyleringsmiddel.

I fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan utgangsmaterialet anvendes i form av et racemat eller som én av de optisk aktive modifikasjoner. I de tilfelle hvor man ønsker å få en av de optisk aktive forbindelser som produkt, kan dette oppnås 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

## 117125

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, di-benzoyl-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

5 ml maursyre tilsettes til 4,3 g 5-methyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin. Den erholdte blanding tilsettes 5 ml 40 %'s vandig formaldehyd. Reaksjonsblandingen oppvarmes så til 95°C i 6 timer, hvorpå den helles i 50 ml vann, og den erholdte oppløsning gjøres alkalisk med vandig kaliumkarbonatoppløsning. Blandingen ekstraheres med tre 50 ml porsjoner ether. Etherekstraktene blandes, etheren fordampes og residuet destillerer under forminskett trykk, hvorved man får det ønskede 1,5-dimethyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin, k.p. 114 - 118°C/0,4 mm Hg,  $n_D^{20}$  1,5156.

5-methyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin kan fremstilles på følgende måte:

140,0 g  $\alpha$ -(m-methoxyfenyl)-valeronitril tilsettes dråpevis og under omrøring til en suspensjon av 29,0 g natriumamid i 350 ml tørr ether. Den herved erholdte rødfarvede oppløsning oppvarmes i 3 timer under tilbakeløpskjøling og gjennomledning av nitrogen. Den avkjøles derpå, tilsettes 50,0 g 1,2-propylenoxyd og oppvarmes under tilbakeløpskjøling i ytterligere 3 timer. Derefter avkjøles oppløsningen, tilsettes 100 ml vann og etherskiktet fraskilles. Dette skikt vaskes med tre 100 ml porsjoner vann, hvorpå etheren fordampes og residuet destillerer under forminskett trykk. Man får 4-cyano-4-(m-methoxyfenyl)-heptanol-2, k.p. 143 - 147°C/0,7 mm Hg,  $n_D^{20}$  1,5280.

100 g av sistnevnte forbindelse tilsettes til en suspensjon av 23 g lithiumaluminiumhydrid i 500 ml tørr ether, og den erholdte blanding oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 4 timer. Den avkjøles derpå og behandles med 15 ml vann, 15 ml 4N natriumhydroxyd-oppløsning og sluttelig med ytterligere 45 ml vann. Den erholdte blanding oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 1 time, hvorpå den filtreres, inndampes og residuet destilleres under forminsket trykk. Man får 4-aminomethyl-4-(m-methoxyfenyl)-heptanol-2, k.p. 153 - 158°C/0,7 mm Hg,  $n_D^{20}$  1,5310.

En oppløsning av 70,0 g av sistnevnte forbindelse i 250 ml kloroform mettes med gassformig hydrogenklorid, avkjøles til 0°C og behandles med 66,0 g thionylklorid. Man lar derpå blandingens temperatur stige langsomt til romtemperatur og oppvarmer derefter blandingen i 3 timer under tilbakeløpskjøling. Den inndampes så i vakuum, hvorved man får et tjæreaktig stoff som tilsettes 200 ml vann. Den herved erholdte suspensjon gjøres sterkt alkalisk med natriumkarbonat, oppvarmes til 95°C i 2 timer og avkjøles. Blandingens ekstraheres med tre 100 ml porsjoner ether. Etheren fordampes fra ekstraktet og residuet destilleres under forminsket trykk, hvorved man får 5-methyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin som et farveløst, oljeaktig stoff. K.p. 123 - 126°C/0,4 mm Hg,  $n_D^{20}$  1,5310.

#### Eksempel 2

5 ml maursyre tilsettes til 4,8 g 3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin. Den erholdte blanding tilsettes 5 ml 40 %'s vandig formaldehyd. Blandingens oppvarmes derpå til 90°C i 6 timer, helles i 50 ml vann, og den herved erholdte oppløsning gjøres alkalisk med vandig kaliumkarbonatoppløsning. Den vandige blanding ekstraheres derefter med tre 50 ml porsjoner ether, ekstraktene blandes, etheren fordampes fra blandingen og residuet destilleres under forminsket trykk, hvorved man får 1-methyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin som et oljeaktig stoff med kokepunkt 119 - 121°C/1 mm Hg.

Hydrokloridet av 1-methyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin kan fremstilles ved å behandle en oppløsning av den frie base i ether med et overskudd av isopropanol som er mettet med gassformig hydrogenklorid. Det 1-methyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidinhydroklorid som dannes, oppsamles og omkrystalliseres fra en blanding av isopropanol og ether. Forbindelsens smeltepunkt er 133 - 135°C.

## 117125

Hydrobromidet som er oppløselig i vann, kan fremstilles ved å behandle en oppløsning av den frie base i ether med overskudd av gassformig hydrogenbromid og fordampe oppløsningsmidlet.

Citratet kan fremstilles ved å blande en oppløsning av den frie base i isopropanol med en oppløsning av en ekvivalent citronsyre i isopropanol og fjerne oppløsningsmidlet under forminskett trykk.

Ved å anvende en ekvivalent mengde 3-(m-hydroxyfenyl)-3-propylpyrrolidin i den ovenfor beskrevne fremgangsmåte og oppvarme i 3 timer, får man 1-metyl-3-(m-hydroxyfenyl)-3-propylpyrrolidin.

3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin kan fremstilles på følgende måte:

44,5 g benzylamin tilsettes til 81,6 g  $\alpha$ -(m-methoxyfenyl)- $\alpha$ -propyl-ravsyre, og den erholdte blanding oppvarmes gradvis til 190°C og holdes ved denne temperatur i 1 time. Produktet destilleres derpå i vakuum, hvorved man får N-benzyl- $\alpha$ -(m-methoxyfenyl)- $\alpha$ -propylsuccinimid i form av et oljeaktig stoff. En oppløsning av 50,2 g N-benzyl- $\alpha$ -(m-methoxyfenyl)- $\alpha$ -propylsuccinimid i 200 ml tørr ether tilsettes dråpevis og under omrøring til en suspensjon av 10,0 g lithiumaluminiumhydrid i 200 ml tørr ether. Den erholdte blanding oppvarmes under tilbaketiløpskjøling og omrøring i 2 timer, hvorpå den avkjøles og forsiktig behandles med 30 ml vann. Blandingen filtreres så, inndampes og residuet destilleres under forminskett trykk, hvorved man får 1-benzyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin; k.p. 182 - 186°C/0,7 mm Hg,  $n_D^{20}$  1,5604. 15,0 g av sistnevnte forbindelse i 200 ml ethanol underkastes hydrogenering under et hydrogentrykk på 1 atm. og i nærvær av 5 % palladium-på-trekullkatalysator inntil en ekvivalent hydrogen er absorbert. Katalysatoren fjernes derpå ved filtrering, oppløsningsmidlet fordampes fra filtratet og residuet destilleres i vakuum, hvorved man får 3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin, k.p. 125 - 129°C/0,8 mm Hg,  $n_D^{20}$  1,5388.

### Eksempel 3

4,3 g metyljodid tilsettes til en blanding av 9,8 g 3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin og 12 g kaliumkarbonat i 50 ml dimetylformamid. Den erholdte blanding omrøres og oppvarmes svakt i 5 timer, hvorpå den avkjøles og helles i vann. Den herved erholdte oppløsning ekstraheres tre ganger med ether. Etherekstraktene blandes, og etheren fordampes. Ved destillasjon av residuet

under forminsket trykk får man 1-methyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin; k.p. 119 - 121°C/1 mm Hg.

Dimethylsulfat kan også anvendes som alkyleringsmiddel i stedet for methyljodid. Man får da samme produkt, nemlig 1-methyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin.

3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin kan fremstilles på følgende måte:

En oppløsning av 20,0 g 2-(2'-klorethyl)-2-(m-methoxyfenyl)-valeronitril i 100 ml tørr ether tilsettes dråpevis og under omrøring til en suspensjon av 5,0 g lithiualuminiumhydrid i 100 ml tørr ether. Blandingen oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 2 timer, hvorpå den avkjøles og behandles med 30 ml vann. Den herved erholdte blanding filtreres og inndampes. Residuet destilleres under forminsket trykk, hvorved man får 3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin; k.p. 125 - 129°C/0,8 mm Hg,  $n_D^{20}$  1,5388.

#### Eksempel 4

En oppløsning av 5,0 g 1-methyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin (racematet) i 70 ml varm isopropanol blandes med en oppløsning av 9,0 g (-)-di-p-toluoyl-L-(+)-vinsyre i 70 ml varm isopropanol. Ved avkjøling av blandingen får man (-)-di-p-toluoyl-L-(+)-tartratet av (-)-1-methyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin, sm.p. 134°C etter to omkrystallisasjoner fra isopropanol.

$[\alpha]_D^{21,5}$  -90°. En oppløsning av 5,35 g av dette optisk aktive tartratet gjøres alkalisk med vandig natriumhydroxyd, og oppløsningen ekstraheres derpå med fire 25 ml porsjoner ether. Etherekstraktene blandes og befries for vann, etheren avdestilleres og residuet destilleres under forminsket trykk, hvorved man får det ønskede (-)-1-methyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin, k.p. 120°C/1 mm Hg,  $[\alpha]_D^{21,5}$  -19,8°.

De isopropanol-moderluter fra hvilke tartratet av den venstredreieende isomer er utskilt, inndampes til tørrhet, residuet taes opp i vann og den erholdte oppløsning gjøres alkalisk med vandig natriumhydroxydoppløsning. Oppløsningen ekstraheres derpå med ether, etheren fordampes og det oljeaktige stoff man får som residuum, oppløses i isopropanol. Oppløsningen tilsettes (+)-di-p-toluoyl-D-(-)-vinsyre i isopropanol, og det herved erholdte (+)-di-p-toluoyl-D-(-)-tartrat av (+)-1-methyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin oppsamles og renses ved omkrystallisasjon fra isopropanol.

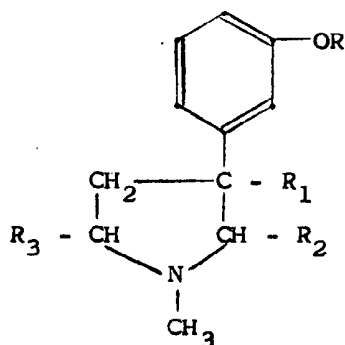
117125

10

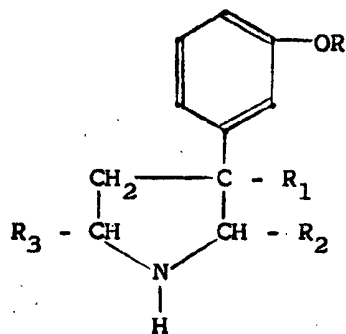
Forbindelsens smeltepunkt er 134°C,  $[\alpha]_D^{26} +89,7^\circ$ . Ved overføring til den frie base, således som beskrevet ovenfor i forbindelse med den venstredreie isomer, får man (+)-1-methyl-3-(m-methoxyfenyl)-3-propylpyrrolidin, k.p. 120°C/0,9 mm Hg,  $[\alpha]_D^{26} +16,5^\circ$ .

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

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



i hvilken R betegner hydrogen, et lavere alkylradikal eller 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 a m i n o g r u p p e n i e n o p t i s k a k t i v eller racemisk pyrrolidinforbindelse med den generelle formel:



i hvilken R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> har de ovenfor angitte betydninger, eller et syreaddisjonssalt av en sådan forbindelse, N-metyleres ved omsetning med et N-metyleringsmiddel, hvorpå, om så ønskes, den erholdte 1-methylpyrrolidinforbindelse overføres til et addisjonssalt med en syre eller det erholdte syreaddisjonssalt av 1-methylpyrrolidinforbindelsen overføres til den frie base, idet, om ønskes, en dannet racemisk forbindelse oppdeles i sine optisk aktive isomere over et syreaddisjonssalt med en optisk aktiv organisk syre.

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

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

Anførte publikasjoner: -