

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 160548 B

(21) Patentansøgning nr.: 4263/76

(22) Indleveringsdag: 22 sep 1976

(41) Alm. tilgængelig: 24 mar 1977

(44) Fremlagt: 25 mar 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 23 sep 1975 US 615951

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 207/26

C 07 D 401/06

/(C 07 D 401/06

C 07 D 207:00

C 07 D 211:00)

(71) Ansøger: *A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED; 1407 Cummings Drive; Richmond; Virginia 23220, US

(72) Opfinder: Albert Duncan *Cale, Jr.; US

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

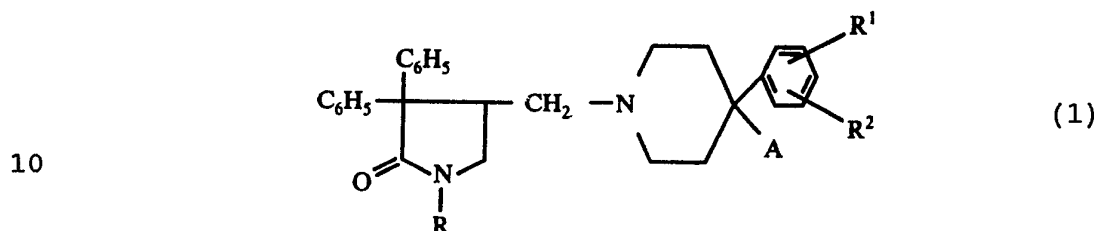
(54) 4-Hydroxymethyl-2-pyrrolidinoner til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af
4-(4-disubstitueret piperidinylmethyl)-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinoner

(56) Fremdragne publikationer

DK pat. nr. 118020, 126689

DK 160548 B

Den foreliggende opfindelse angår 3,3-diphenyl-4-hydroxymethyl-2-pyrrolidinoner til brug som mellemprodukter ved fremstilling af hidtil ukendte 4-(4-disubstitueret piperidinylalkyl)-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinoner med den almene
5 formel (1)



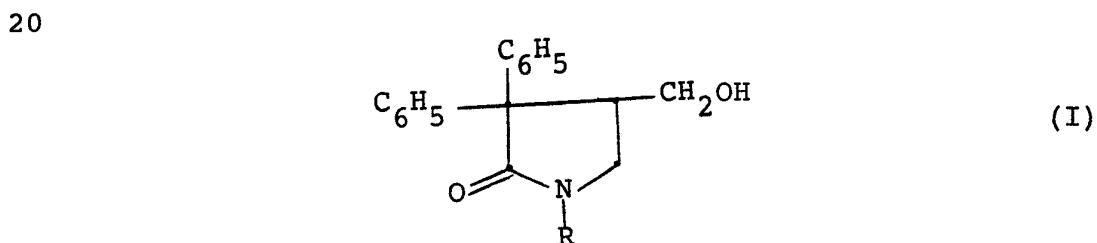
hvor

R betyder alkyl med 1-4 carbonatomer eller cyclohexyl,

15 A betyder hydroxy eller alkylcarbonyloxy med 1-4 carbonatomer i alkylgruppen, og

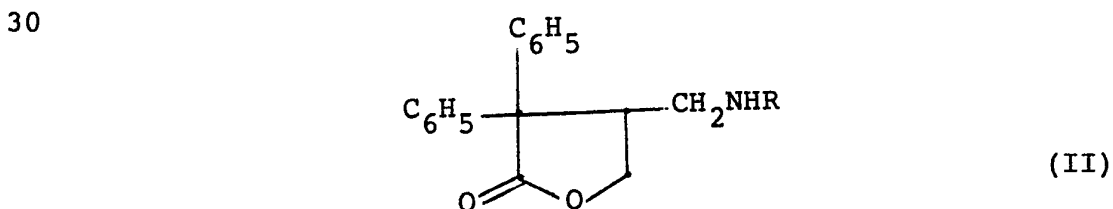
R¹ og R² betyder hydrogen eller halogen.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de har formen I



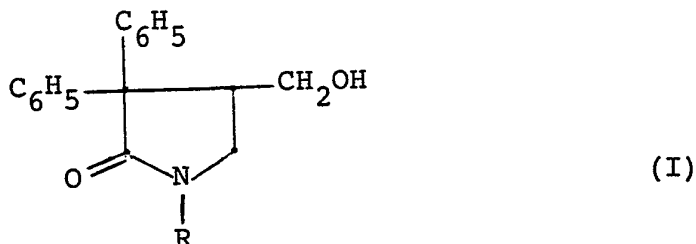
25 hvor R betyder alkyl med 1-4 carbonatomer eller cyclohexyl.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan fremstilles ved, at en 4,5-dihydro-3,3-diphenyl-furan-2(3H)on med formen II



35

hvor R har den ovenfor angivne betydning, blandes med en katalytisk mængde stærk base og opvarmes, fortrinsvis under tilbagesvaling, til intramolekulær omløjring af 4,5-dihydrofuran-2(3H)onen til en 4-hydroxymethyl-2-pyrrolidinon med formelen I

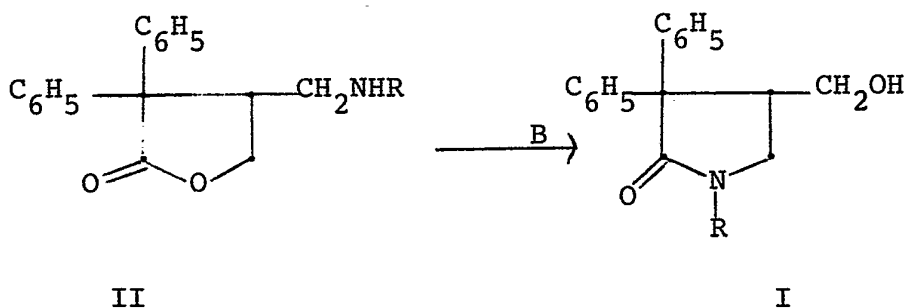


hvor R har ovennævnte betydning.

Forbindelserne med formelen I er mellemprodukter ved fremstillingen af 4-(4-disubstitueret-piperidinyllalkyl)-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinoner med formelen (1), der har uventet nyttig analgetisk og antidiarretisk virkning.

4,5-Dihydro-3,3-diphenyl-furan-2(3H)-onerne med formelen II er forløbere for 3,3-diphenyl-4-hydroxymethyl-2-pyrrolidinonerne med formelen I. Forbindelserne med formelen II danner tillige fluorkiselsyreadditionssalte, som er anvendelige som mølimprægneringsmidler, jvf. beskrivelsen til USA patent nr. 1.915.334 og nr. 2.075.359.

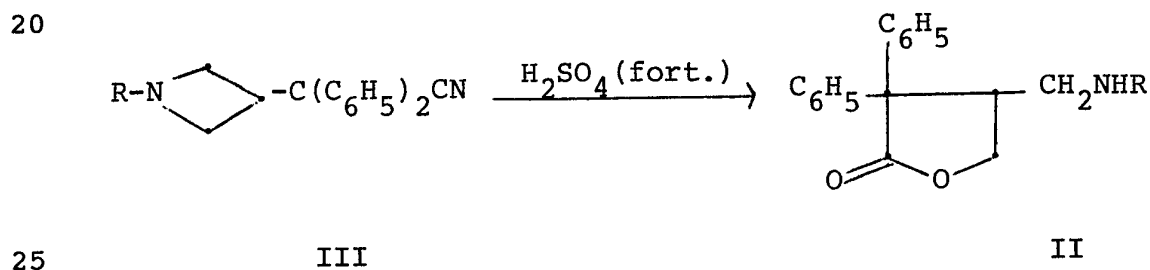
Fremgangsmåden til fremstilling af forbindelserne med formelen I kan illustreres ved nedenstående reaktionsskema:



hvor R har den ovenfor angivne betydning, og B betyder en basisk katalysator.

I overensstemmelse med den ovenfor skitserede fremgangsmåde blandes en 4,5-dihydro-3,3-diphenyl-furan-2-(3H)-on med formlen II med en katalytisk mængde af en stærk base såsom et alkalimetallhydrid, et alkalimetallamid, et alkali-
 5 metaltert.butoxid eller et alkalimetallhydroxid, fortrinsvis et alkalimetallhydrid, til intramolekulær omlejring til 3,3-diphenyl-4-hydroxymethyl-2-pyrrolidinonen med formlen I. Den hidtil ukendte intramolekulære omlejring gennemføres sædvanligvis under anvendelse af opvarmning, f.eks. i til-
 10 bagesvalende isooctan, benzen, toluen eller lignende opløsningsmiddel i længere tid, f.eks. fra ca. 10 til ca. 20 timer. Pyrrolidinonen udskilles sædvanligvis fra den afkølede reaktionsblanding i form af det krystallinske stof, som frafiltreres og yderligere renses ved krystallisation af et
 15 egnet opløsningsmiddel eller opløsningsmidler.

De hidtil ukendte forbindelser med formlen II kan fremstilles som vist i nedenstående reaktionsskema:



hvor R har den ovenfor anførte betydning.

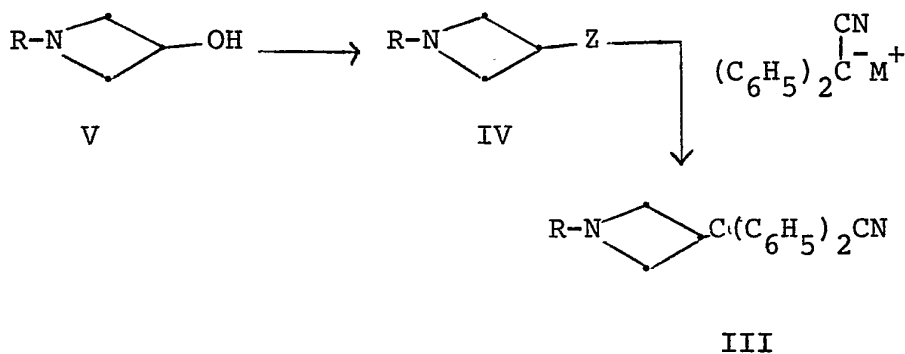
I overensstemmelse med ovenstående fremgangsmåde omsættes et α,α -diphenyl- α -(3-azetidinyl)acetonitril med
 30 fortyndet svovlsyre til dannelsen af 4,5-dihydrofuran-2-(3H)-on-ringen. Reaktionen gennemføres sædvanligvis under anvendelse af varme ved en temperatur på fra 110 til 140°C i et længere tidspunkt på fra 35 timer til 60 timer til dannelsen af 4,5-dihydro-3,3-diphenyl-furan-2(3H)onen med formlen II
 35 ud fra α,α -diphenyl- α -(3-azetidinyl)acetonitrilet. Produktet kan fås fra reaktionsblandingen under anvendelse af forskel-

lige fremgangsmåder, men sædvanligvis foretrækkes det at isolere det ved at hælde den sure reaktionsblanding på is, hvorefter det vandige lag skilles fra det organiske lag, det organiske lag underkastes syre-baseekstraktion, og 4,5-dihydrofuran-2(3H)onproduktet omkrystalliseres af et egnet opløsningsmiddel.

α,α -Diphenyl- α -(3-azetidinyl)acetonitrilerne med formlen III fremstilles ud fra 3-azetidinoler som vist i følgende reaktionsskema:

10

15



20

hvor R har den ovenfor angivne betydning, Z betyder en lavere alkylsulfonyloxygruppe, en arylsulfonyloxygruppe eller et halogenid, fortrinsvis chlorid, og M^+ er en alkalimetalkation, fortrinsvis natrium eller kalium.

25

I overensstemmelse med ovenstående fremgangsmåde fremstilles en alkyl- eller arylsulfonater med formlen IV eller et azetidinylhalogenid med formlen IV, og alkalimetalsaltet af diphenylacetonitril fremstilles i et lignende opløsningsmiddel ved at omsætte diphenylacetonitril med et alkalimetallhydrid eller et alkalimetalamid. Natrium- og kaliummetallhydriderne og -amiderne foretrækkes. Opløsningen af alkyl- eller arylsulfonateren eller azetidinylhalogenidet omsættes derpå med alkalimetalsaltet af diphenylacetonitril ved forhøjet temperatur, fortrinsvis ved det anvendte organiske opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur.

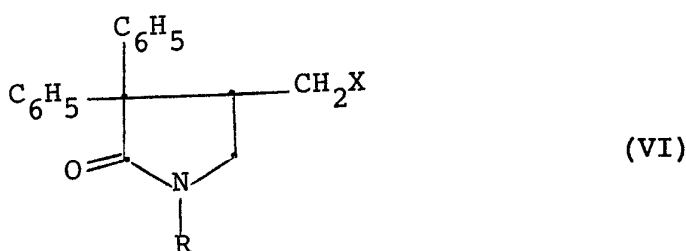
α,α -Diphenyl- α -(3-azetidinyl)acetonitrilet med formlen III

35

isoleres fra reaktionsblandingen og renses ved krystallisation af et egnet opløsningsmiddel eller opløsningsmidler.

3-Azetidinolerne er kendte forbindelser eller kan fremstilles som beskrevet af V.R. Gaertner, Tetrahedron Letters No. 39, pp. 4691-4 (1966), af Okutani et al., Chem. Pharm. Bull. 22, (7) 1490-7 (1974) eller ved den i beskrivelsen til USA patent nr. 3.668.196 beskrevne fremgangsmåde.

3,3-Diphenyl-4-halogenmethyl-2-pyrrolidinonerne med formlen



hvor R har den ovenfor anførte betydning, og X betyder chlor, brom eller iod, kan fremstilles ud fra precursor-hydroxyforbindelserne. Således kan en 4-brommethyl-3,3-diphenyl-1-isopropyl-2-pyrrolidinon fremstilles i overensstemmelse med fremgangsmåden ifølge eksempel 3 ved at anvende thionylbromid i stedet thionylchlorid. 4-Iodmethylforbindelsen kan fremstilles ved at omsætte en 4-chlormethylforbindelse med natriumiodid i acetone.

25

Fremstilling 1

α,α -Diphenyl- α -(1-isopropyl-3-azetidinyll)acetonitril

En blanding af 168 g (0,87 mol) diphenylacetonitril og 40,42 g (0,96 mol) 57%'s natriumhydrid i en liter tør toluen omrøres ved tilbagesvalingstemperatur i 3 timer.

En omrørt opløsning af 100 g (0,87 mol) 1-isopropyl-3-azetidinol og 101 g (1,0 mol) triethylamin i 300 ml tør benzen tilsættes dråbevis 100 g (0,87 mol) metylsulfonylchlorid, og efter omrøring i 2 timer ved stuetemperatur filtreres blandingen, og filterkagen vaskes med tør benzen.

Benzenopløsningen af 1-isopropyl-3-azetidinylmethan-

sulfonat sættes dråbevis til den omrørte tilbagesvalende toluenblanding indeholdende natriumsaltet af diphenylacet-
 tonitril, og tilbagesvalingen fortsættes i 1,5 timer efter
 tilsætningen. Den afkølede reaktionsblanding behandles med
 5 vand, faserne adskilles, og det organiske lag ekstraheres
 med fortyndet saltsyre og vand. De kombinerede ekstrakter
 gøres basisk under anvendelse af fortyndet natriumhydroxid-
 opløsning, og det baseopløselige materiale ekstraheres med
 chloroform. Den tørrede ekstrakt koncentrerer, og remanensen
 10 omkrystalliseres af isooctan. Der fås 142 g (56%) α,α -diphe-
 nyl- α -(1-isopropyl-3-azetidiny)acetonitril med smp. 93-95°C.

Analyse:	C%	H%	N%
Beregnet for $C_{20}H_{22}N_2$:	82,72	7,64	9,65
15 Fundet:	82,72	7,73	9,55.

Fremstilling 2

α,α -Diphenyl- α -(1-methyl-3-azetidiny)acetonitril

20 En blanding af 4,0 g (0,11 mol) natriumamid, 21 g
 (0,11 mol) diphenylacetnitril og 300 ml toluen omrøres
 under tilbagesvaling i 4 timer i en nitrogenatmosfære. Varmen
 fjernes, og der tilsættes en ækvimolær mængde 3-chlor-1-
 methylazetidin med en sådan hastighed, at tilbagesvaling
 25 opretholdes. Reaktionsblandingen tilbagesvales i yderligere
 4 timer, henstilles natten over ved stuetemperatur, vaskes
 med vand og ekstraheres med fortyndet saltsyre. Den vandige
 syreekstrakt gøres basisk med fortyndet natriumhydroxidop-
 løsning, den baseopløselige olie ekstraheres med isopropyl-
 30 ether, etherekstrakten tørres over natriumsulfat og kon-
 centreres. Den faste remanens omkrystalliseres af ligroin,
 hvorved fås 6,7 g (27%) produkt med smp. 113-115°C.

Analyse:	C%	H%	N%
35 Beregnet for $C_{18}H_{18}N_2$:	82,41	6,92	10,68
Fundet:	82,31	6,98	10,51.

Fremstilling 3

Som tidligere beskrevet og i overensstemmelse med fremstilling 1 og 2 fremstilles ud fra den passende 3-azetidinol og diphenylacetonitril nedenstående α,α -diphenyl- α -(3-azetidinyl)acetonitriler:

α,α -diphenyl- α -(1-ethyl-3-azetidinyl)acetonitril ud fra 1-ethyl-3-azetidinol og diphenylacetonitril

α,α -diphenyl- α -(1-propyl-3-azetidinyl)acetonitril ud fra 1-propyl-3-azetidinol og diphenylacetonitril

α,α -diphenyl- α -(1-butyl-3-azetidinyl)acetonitril ud fra 1-butyl-3-azetidinol og diphenylacetonitril

α,α -diphenyl- α -(1-isobutyl-3-azetidinyl)acetonitril ud fra 1-isobutyl-3-azetidinol og diphenylacetonitril.

Eksempel 1

4,5-Dihydro-3,3-diphenyl-4-isopropylaminomethylfuran-2-(3H)on.

142 g (0,49 mol) α,α -diphenyl- α -(1-isopropyl-3-azetidinyl)acetonitril sættes til 500 g 70%'s svovlsyre ved 90-100°C. Temperaturen hæves til 130°C i 48 timer. Den afkølede blanding hældes på is, og den kolde blanding gøres basisk ved tilsætning af fast natriumhydroxid. Den basiske blanding ekstraheres med chloroform, og de kombinerede chloroformekstrakter tørres med natriumsulfat og koncentrerer. Remanensmaterialet krystalliseres af en opløsning af 80% isooctan og 20% isopropylether. Der fås 105 g (69,3%) 4,5-dihydro-3,3-diphenyl-4-isopropylaminomethylfuran-2(3H)on med smp. 78-80°C.

Analyse:	C%	H%	N%
Beregnet for $C_{20}H_{23}NO_2$:	77,64	7,49	4,53
Fundet:	77,68	7,36	4,23.

Eksempel 23,3-Diphenyl-4-hydroxymethyl-1-isopropyl-2-pyrrolidinon.

53 g (0,17 mol) 4,5-dihydro-3,3-diphenyl-4-isopropyl-aminomethylfuran-2-(3H)on opløses i 300 ml kogende isooctan, og der tilsættes 0,25 g 67%'s natriumhydrid. Efter tilbage-svaling i 6,5 timer tilsættes yderligere 0,25 g 57%'s natriumhydrid, og tilbagesvalingen fortsættes natten over. Den afkølede blanding filtreres, og det faste stof omkrystalliseres af toluen. Der fås 42 g (80%) 3,3-diphenyl-4-hydroxymethyl-1-isopropyl-2-pyrrolidinon med smp. 159-161°C.

Analyse:	C%	H%	N%
Beregnet for $C_{20}H_{23}NO_2$:	77,64	7,49	4,53
Fundet:	77,71	7,52	4,37.

Eksempel 34-Chlormethyl-3,3-diphenyl-1-isopropyl-2-pyrrolidinon.

En opløsning af 43 g (0,14 mol) 3,3-diphenyl-4-hydroxymethyl-1-isopropyl-2-pyrrolidinon i 250 ml chloroform behandles med 33 g (0,28 mol) thionylchlorid i løbet af 1 min., hvorefter der dråbevis tilsættes 22 g (0,23 mol) pyridin af 30 min. Blandingen tilbagesvales i 18 timer, hvorefter den hældes på is. Den kolde blanding gøres basisk ved tilsætning af natriumhydroxid. Chloroformlaget isoleres, tørres med natriumsulfat og koncentrerer. Remanensen krystalliseres under anvendelse af trækul fra en blanding af 25% ethylacetat og 75% isopropylether. Det krystallinske faste stof omkrystalliseres af en blanding af 75% ethanol og 25% vand og derefter af isopropylether. Der fås 23 g tør 4-chlormethyl-3,3-diphenyl-1-isopropyl-2-pyrrolidinon med smp. 114-116°C.

Analyse:	C%	H%	N%
Beregnet for $C_{20}H_{22}NOCl$	73,27	6,76	4,27
Fundet:	73,30	6,82	4,22.

Eksempel 44-Chlormethyl-1-methyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinon.

Til 25,0 g (0,09 mol) 4-hydroxy-1-methyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinon i 200 ml chloroform sættes 21,4 g (0,18 mol) thionylchlorid. Under omrøring og afkøling på isbad tilsættes der dråbevis 18,0 g (0,23 mol) pyridin. Opløsningen tilbagesvales i 2 timer. Efter koncentrerings i vakuum opløses remanensen i chloroform og vaskes successivt med fortyndet saltsyre og fortyndet natriumhydroxidopløsning. Chloroformopløsningen tørres, filtreres og koncentrerer i vakuum. Den faste remanens omkrystalliseres fra en blanding af ethylacetat og isopropylether i forholdet 50:50. Der fås et udbytte på 16,0 g (59%) med et smp. på 120-122°C.

15	Analyse:	C%	H%	N%
	Beregnet for $C_{18}H_{18}ClNO$:	72,11	6,05	4,67
	Fundet:	71,83	6,04	4,72.

20 Eksempel 54-Chlormethyl-1-cyclohexyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinon.

Til 60,0 g (0,17 mol) 1-cyclohexyl-4-hydroxymethyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinon i 400 ml chloroform sættes 48,0 g (0,40 mol) thionylchlorid under omrøring. Til denne opløsning sættes dråbevis under afkøling på isbad 40 g (0,52 mol) tørt pyridin, og opløsningen tilbagesvales i 2 timer. Efter koncentrerings i vakuum opløses remanensen i chloroform og vaskes successivt med fortyndet saltsyre og fortyndet natriumhydroxidopløsning. Chloroformopløsningen tørres over natriumsulfat, filtreres og koncentrerer i vakuum. Remanensen omkrystalliseres fra isopropylether, og efter tørring vejer den 34,5 g (udbytte 55%) og smelter ved 124-126°C.

	Analyse:	C%	H%	N%
35	Beregnet for $C_{23}H_{26}ClNO$:	75,0	7,12	3,81
	Fundet:	74,73	7,12	3,75.

Eksempel 63,3-Diphenyl-1-isopropyl-4-(4-phenyl-4-hydroxypiperidinyl-methyl)-2-pyrrolidinon-maleat.

5 En blanding af 15 g (0,046 mol) 4-chlormethyl-3,3-diphenyl-1-isopropyl-2-pyrrolidinon, 8,1 g (0,046 mol) 4-hydroxy-4-phenylpiperidin, 8,2 g (0,06 mol) kaliumcarbonat og 200 ml ethanol opvarmes i en stålbombe ved 200°C i 48 timer. Den afkølede blanding fordeles mellem vand og isopropylether. Isopropyletherlaget tørres over natriumsulfat og
10 koncentrerer. Remanensen (19 g) opløses i 150 ml isopropylalkohol, og der tilsættes 7,0 g maleinsyre og 50 ml isopropylether. Maleatsaltet opsamles og omkrystalliseres fra en blanding af isopropylalkohol og vand. Det tørrede salt vejer
15 8,0 g og smelter ved 207-208°C.

Analyse:	C%	H%	N%
Beregnet for $C_{35}H_{40}N_2O_6$:	71,90	6,90	4,79
Fundet:	72,19	6,95	4,72.

20

Eksempel 73,3-Diphenyl-1-isopropyl-4-(4-phenyl-4-propionoxypiperidinyl-methyl)-2-pyrrolidinon.

25 8 g 3,3-Diphenyl-1-isopropyl-4-(4-phenyl-4-hydroxypiperidinylmethyl)-2-pyrrolidinon opløses i benzen, der tilsættes 0,58 g 57%'s natriumhydrid, og efter 2 timers omrøring ved stuetemperatur tilsættes 1,56 g propionsyreanhydrid. Efter en reaktionstid på 2 timer er der sket en delvis om-
30 sætning. Der tilsættes yderligere 1,0 g 57%'s natriumhydrid og 3,0 g propionsyreanhydrid, og blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur og tilbagesvales derefter i 48 timer. Den afkølede blanding vaskes med vand, og benzenlaget tørres over natriumsulfat og koncentrerer. Remanensen chromatogra-
35 feres på en magnesiumsilicatsøjle, og produktet elueres fra søjlen ved anvendelse af benzen og stigende mængder acetone.

Produktet isoleres, og dets struktur bekræftes af dets NMR-spektrum.

Eksempel 8

- 5 1-Methyl-3,3-diphenyl-4-[(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)-methyl]-2-pyrrolidinon-fumarat (3:4).

Til 100 ml ethanol sættes 10,0 g (0,033 mol) 4-chlor-methyl-1-methyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinon, 5,8 g (0,033 mol) 4-hydroxy-4-phenylpiperidin og 13,8 g (0,10 mol) kali-
 10 umcarbonat (fint formalet). Blandingen opvarmes i en stål-bombe under omrøring i en ovn i 48 timer ved 200°C. Efter koncentrering i vakuum fordeles remanensen mellem fortyndet natriumhydroxidopløsning og chloroform. Chloroformopløsningen tørres, filtreres og koncentrerer i vakuum. Remanensen op-
 15 løses i isopropanol og behandles med oxalsyre, og udgangs-piperidinforbindelsen fås som oxalat. Filtratet koncentrerer i vakuum, og remanensen fordeles mellem fortyndet saltsyre og ethylacetat. Den sure opløsning gøres basisk med fortyndet natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med chloroform.
 20 Chloroformopløsningen tørres (natriumsulfat), filtreres og koncentrerer i vakuum. Remanensen opløses i varm isopropyl-ether og behandles med en ækvivalent mængde fumarsyre opløst i isopropanol. Det fremkomne salt omkrystalliseres fra etha-nol. Saltet udrives med acetonitril til fjernelse af ethanol
 25 i form af et solvat og tørres. Saltet (2,5 g, 14%) smelter ved 202-205°C.

Analyse:	C%	H%	N%
Beregnet for $C_{32}H_{35}N_2O_5$	72,84	6,69	5,31
30 Fundet:	72,95	6,73	5,33.

Eksempel 9

4-[(4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl)-methyl]-1-methyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinon-fumarat.

- 35 Til en stålbombe sættes 17,0 (0,057 mol) 4-chlor-methyl-1-methyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinon i 150 ml ethanol,

12,0 g (0,057 mol) 4-(p-chlorphenyl)-4-hydroxypiperidin og 21,2 g (0,17 mol) fint formalet kaliumcarbonat. Blandingen opvarmes under omrøring til 200°C i 48 timer. Efter kon-
centrering af blandingen i vakuum fordeles remanensen mellem
5 fortyndet saltsyre og isopropylether. Etheropløsningen bort-
kastes, og syreopløsningen gøres basisk med 50%'s natrium-
hydroxidopløsning, og det baseuopløselige materiale ekstra-
heres med chloroform. Chloroformopløsningen tørres, filtreres
og koncentrerer i vakuum. Remanensen opløses i en blanding
10 af isopropylether og isopropanol og behandles med et æk-
vivalent fumarsyre. Fumaratsaltet omkrystalliseres to gange
fra ethanol og en gang fra en blanding af isopropanol og
methanol. Fumaratsaltet (2,0 g, 10%) smelter ved 213-215°C.

15	Analyse:	C%	H%	N%
	Beregnet for $C_{33}H_{35}ClN_2O_6$:	67,06	5,97	4,74
	Fundet:	67,44	5,93	4,79.

20 Eksempel 10

1-Cyclohexyl-4-[(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)-methyl]-
3,3-diphenyl-2-pyrrolidinon.

Til 150 ml ethanol i en stål-bombe sættes 15,0 g (0,041
mol) 1-cyclohexyl-4-chlormethyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinon,
25 7,23 g (0,041 mol) 4-hydroxy-4-phenylpiperidin og 17,0 (0,12
mol) kaliumcarbonat. Bomben opvarmes i en ovn ved 200°C
under omrøring i 48 timer. Blandingen koncentrerer i vakuum,
og remanensen fordeles mellem fortyndet natriumhydroxidop-
løsning og chloroform. Chloroformlaget tørres, filtreres og
30 koncentrerer i vakuum. Remanensen opløses i ethylacetat og
behandles med etherisk hydrogenchlorid. Det faste stof, som
udfældes, er hydrochloridet af udgangspiperidinforbindelsen.
Et yderligere bundfald fra filtratet af dette materiale
indeholder et biprodukt fra reaktionen. Biproduktet fraskil-
35 les ved filtrering, og filtratet koncentrerer. Remanensen
fordeles mellem chloroform og natriumhydroxidopløsning, og

efter tørring koncentrerer chloroformopløsningen i vakuum. Remanensen anbringes på en magnesiumsilicatsøjle og elueres med chloroform. Produktet fås ved successive vaskninger med 1 og 2 procents methanol i chloroform. Vaskevæskerne kon-
 5 centrerer i vakuum, og remanensen krystalliseres ved anvendelse af en blanding af isopropylether og ethylacetat. Det faste stof (1,5 g, smp. 179-184°C) omkrystalliseres fra ethylacetat, og der fås et udbytte på 1,0 g med et smp. på 188-190°C.

10

Analyse:	C%	H%	N%
Beregnet for $C_{34}H_{40}N_2O_2$:	80,28	7,93	5,51
Fundet:	80,12	7,86	5,40.

15

Biologiske forsøgsresultater.

Eksempel A

Antidiarre-forsøg baseret på ricinusolie-fremkaldt diarre
 20 hos rotter.

Sprague-Dawley-rotter af hunkøn med en vægt på 150-200 g anvendes. Alle dyr faster i 12 timer på strøelse med vand ad libitum. Forbindelserne opløses enten i vand eller suspenderes i 5%'s akacie. Alle forbindelser eller bærestof
 25 indgives oralt i et volumen på 4 ml/kg med en oral doseringskanyle til hver af 6 rotter 30 minutter før en 1 ml's oral dosis af ricinusolie.

Til vurdering af effekten af de undersøgte forbindelser på udskillelsen af afføring anvendes følgende vurderings-
 30 system:

<u>Point</u>	<u>Beskrivelse</u>
10	normal fæces - velformet og tør
20	blød fæces - defineret form, men våd
35 30	løs fæces - ingen defineret form
40	diarre - vandig.

Det fækale materiale vurderes hvert 30. minut i de første to timer og derefter hver time i alt seks timer. Det samlede antal point betegnes "diarreindeks".

5 Der opnås følgende resultater:

	<u>Eksempel</u>	<u>A</u>	<u>Dosis</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>6 h diarre-</u> <u>indeks</u>	<u>Procent ændring i</u> <u>forhold til kontrol</u>
10	6	OH	9,0	26	-73
	7	propionoxy	10,0	53	-56
	8	OH	9,0	40	-67
15	9	OH	9,0	77	-29
			10,0	67	-44
20	10	OH	9,0	93	-22

Eksempel B

25 Analgetisk forsøg med mus.

Der anvendes en modifikation af metoden ifølge Nilsen (1961). Geometrisk fordelte doser af undersøgt forbindelse eller sammenligningsmiddel indgives subcutant til grupper på 5 mus. Hvert dyr holdes i en plexiglasholder, som muliggør
30 fri adgang til halen. En Lab-Tronics Neuro-Stimulator (Model N-104) afgiver stimulussen, som består af firkantpulser med en frekvens på 1 pr. sekund og en varighed på 2 msek. Stimulussen afgives via et par af 23-gauge injektionsnåle monteret parallelt med hinanden og med en afstand på 5 mm i
35 en plastholder. Elektrodespidserne anbringes vinkelret på den dorsale overflade af halen nær dennes basis.

Stimuleringen startes ved 4 V. Stimulus-intensiteten forøges i trin på 2 V efter hver 5. stimulus, indtil dyrets smertetærskel nås. Smertetærsklen anses for at være den
40 spænding, som giver lydfrembringelse ved hvert af tre successive stimuli. Kun mus, hvis smertetærskel er konstant (6 eller 8 V) ved to forforsøg, anvendes. Efter indgivelse af

forbindelse bestemmes smertetærsklen med 15 minutters intervaller i 1 time, eller indtil smertetærsklen vender tilbage til omkring kontrolniveauet. Metoden ifølge Litchfield og Wilcoxon (1949) anvendes til beregning af ED₅₀-værdier, der
 5 defineres som den dosis, der forhøjer smertetærsklen med mindst 2 V hos 50% af musene.

Der opnås følgende resultater:

10	<u>Eksempel</u>	<u>A</u>	ED ₅₀ (mg/kg s.c.) (95% konfidensinterval)	Tid (min.)
	9	OH	200	15
	diphenoxylat(a)		>200	-
15	morphin		1,47 (0,84-2,57)	30
20	loperamid(b)		<80	15

- (a) diphenoxylat er et virksomt antidiarremiddel, som tilsyneladende ikke har nogen analgetisk effekt.
- 25 (b) loperamid har en kraftig antidiarre-virkning og en svag analgetisk virkning.

Eksempel C

30 Akut giftighed hos mus.

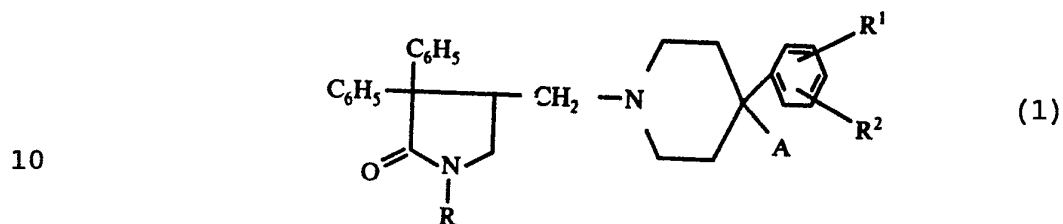
I de fleste tilfælde modtager grupper på fem mus geometrisk fordelte doser subcutant af undersøgte forbindelser eller sammenligningsmiddel. Hver gruppe af dyr holdes individuelt til observation i de næste tre dage. Foder og
 35 vand gives ad libitum. Adfærdseffekter og dødsfald registreres for hver gruppe af mus. LD₅₀-værdierne efter 72 timer, defineret som den dosis, ved hvilken 50% af dyrene dør, beregnes ved anvendelse af metoden ifølge Litchfield og Wilcoxon (1949).

40 Der opnås følgende resultater:

<u>Eksempel</u>		<u>LD₅₀ (mg/kg s.c.)</u> <u>(95% konfidensinterval)</u>
5	9	>1000
	Diphenoxylat	>3000
	Morphin	400
10	Loperamid	80 > 160*
15	*) 0/5 dødsfald efter 80 mg/kg s.c. og 5/5 dødsfald ved 160 mg/kg s.c. efter 24 timer.	

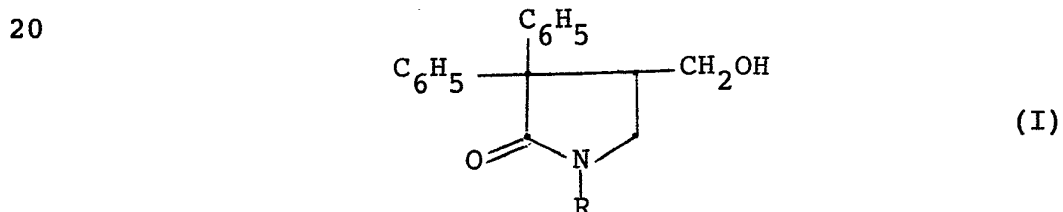
P A T E N T K R A V.

1. 3,3-Diphenyl-4-hydroxymethyl-2-pyrrolidinoner til
 brug som mellemprodukter ved fremstilling af hidtil ukendte
 4-(4-disubstitueret piperidinylmethyl)-3,3-diphenyl-2-pyrro-
 5 lidinoner med den almene formel (1)



hvor

- R betyder alkyl med 1-4 carbonatomer eller cyclohexyl,
 15 A betyder hydroxy eller alkylcarbonyloxy med 1-4 carbonatomer
 i alkylgruppen, og
 R¹ og R² betyder hydrogen eller halogen, k e n d e t e g n e t
 n e t ved, at de har formlen I



- 25 hvor R betyder alkyl med 1-4 carbonatomer eller cyclohexyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
 ved, at den er 1-isopropyl-3,3-diphenyl-4-hydroxymethyl-2-
 pyrrolidinon.