



DEUTSCHES PATENTAMT

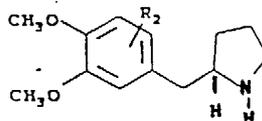
(21) Aktenzeichen: DD C 07 D / 344 426 0	(22) Anmeldetag: 21. 06. 90	(41) Aufgebot zur Akteneinsicht: -	(43) Veröff.-tag der Offenlegungsschrift: 19. 05. 93
---	--------------------------------	--	--

(30) Unionspriorität: (31) 369366 623293	(32) 21. 06. 89 14. 05. 90	(33) US US
--	-------------------------------	---------------

(71) Anmelder: SYNTEX (U.S.A.) INC., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304, U.S.A., US
 (72) Erfinder: Fisher, Lawrence E., 94040 Mountain View, California, US; Muchowski, Joseph M., 94087 Sunnyvale, California, US; Galeazzi, Edvige, 03020 Mexico, D.F., MX; Rosenkranz, Roberto P., 94025 Mento Park, California, US; Mc Clelland, Deborah L., 94306 Palo Alto, California, US
 (74) Vertreter: Dannenberg, Gudel, Schubert, Weinhold und Barz, Pat.-Anwälte, Siegfriedstr. 8, W - 8000 München 40

(54) Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten für BIS(Benzylpyrrolidin)-Dopamin-Agonisten

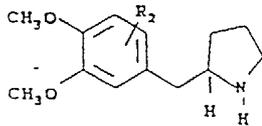
(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung von Benzylpyrrolidinderivaten der Formel (II), in welcher R₂ für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, oder pharmazeutisch annehmbarer Salze davon beschrieben, bei dem man die Aminfunktion von Prolin mit einer Schutzgruppe versieht, die resultierende Verbindung in ein Derivat überführt, das sich mit einer organometallischen Verbindung in ein Keton umwandeln läßt, dieses Derivat mit einer geeigneten organometallischen Verbindung zu einem Keton umsetzt, die Ketonfunktion zu einer Methylengruppe reduziert und die Schutzgruppe an der Aminfunktion abspaltet; und gegebenenfalls die resultierende Verbindung in die freie Base oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon umwandelt. Die Verbindungen der Formel (II) sind wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung von Bis(benzylpyrrolidin)-Dopamin-Agonisten. Formel (II)



(II)

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)

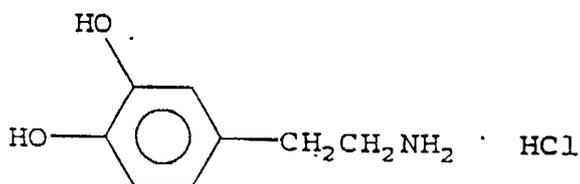


(II)

in welcher R_2 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht; oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Aminfunktion von Prolin mit einer Schutzgruppe versieht, die resultierende Verbindung in ein Derivat überführt, das sich mit einer organometallischen Verbindung in ein Keton umwandeln läßt, dieses Derivat mit einer geeigneten organometallischen Verbindung zu einem Keton umsetzt, die Ketonfunktion zu einer Methylengruppe reduziert und die Schutzgruppe an der Aminfunktion abspaltet; und gegebenenfalls die resultierende Verbindung in die freie Base oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon umwandelt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Anwendung der Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Zwischenprodukte für Arzneimittel, insbesondere von Dopamin-Agonisten für die Behandlung von Bluthochdruck, Stauungsinsuffizienz des Herzens und akutem Nierenversagen bei Säugern. Arzneistoffe mit der pharmakologischen Wirkung von Dopamin werden als Dopamin-Agonisten bezeichnet und Dopamin ist ein auf dem Markt befindliches sympathomimetisches Mittel mit signifikanter dopaminergischer Wirkung in der Peripherie. Einige sympathomimetische Mittel scheinen eine Wirkung auf Dopamin-Rezeptoren im zentralen Nervensystem auszuüben. In der Peripherie treten Dopamin-Rezeptoren besonders in den vaskulären Betten der Eingeweide und Nieren hervor, wo sie als Vermittler der Vasodilatation wirken. Die Dilatation in diesen Betten ist wichtig bei der Behandlung von Schock und akutem Herzversagen, da bei diesen Krankheitszuständen diese Betten oft in kritischer Weise eingengt sind. Dopamin wird bei der Behandlung dieser Störungen eingesetzt. Es kann auch verwendet werden, um die Diurese zu induzieren, wahrscheinlich zumindest teilweise als Folge der Nieren-Vasodilatation. Dopaminhydrochlorid (oder 3,4-Dihydroxyphenethylaminhydrochlorid) weist folgende Formel auf:



Dopamin (3-Hydroxytyramin) kann hergestellt werden aus Tyramin durch aufeinanderfolgende Nitrierung zu 3-Nitrotyramin, Reduktion zu 3-Aminotyramin durch katalytische Hydrierung und Diazotisierung zu 3-Hydroxytyramin.

Dopaminhydrochlorid ist ein weißes kristallines Pulver, das sich bei ungefähr 241 °C zersetzt, in Wasser leicht löslich, in Alkohol löslich und in Chloroform und Ether praktisch nicht löslich ist.

Dopamin ist ein natürliches Catecholamin, das durch Decarboxylierung von 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) gebildet wird. Es ist ein Vorläufer von Norepinephrin in noradrenergen Nerven und wirkt auch als Neurotransmitter an bestimmten Stellen des zentralen Nervensystems, insbesondere im nigrostriatalen Trakt, und in einigen wenigen peripheren sympathischen Nerven.

Im zentralen Nervensystem und den vaskulären Betten von Mesenterium, Kranzarterien und Nieren, spricht es auf Dopamin-Rezeptoren an, die sich von α - und β -Adrenorezeptoren unterscheiden. Für die letztgenannten Dopamin-Rezeptoren ist Haloperidol ein Antagonist. In den obigen vaskulären Betten bewirkt es eine Vasodilatation. Die renale Vasodilatation kann ein Stimulanz für die Diurese sein. Dopamin besitzt auch eine mäßige Wirkung als β_1 -Agonist und eine schwache Wirkung als α -Agonist, wobei ein Teil dieser Wirkungen auf Norepinephrin zurückzuführen ist, das durch Dopamin freigesetzt wird. Während einer intravenösen Infusion mit niedriger Infusionsrate überwiegt gewöhnlich nur die Vasodilatation in den vaskulären Betten von Mesenterium, Kranzarterien und Nieren und manchmal, tritt Unterdruck auf. Bei einer Infusion mit mittlerer Infusionsrate werden der Herzschlag und die Kontraktionskraft erhöht, ebenso wie die Herzleistung, und der Blutdruck kann sich dementsprechend erhöhen. Bei hohen Infusionsraten kann bei einigen Rezipienten die α -adrenerge Vasokonstriktion in den vaskulären Betten von Mesenterium, Kranzarterien und Nieren gegenüber der dopaminergischen Vasodilatation dominieren. Dopamin wird bei der Behandlung von Schockzuständen eingesetzt, wo es mehrere Vorteile aufweist. Erstens kann die Vasodilatation oft in zwei Organen bewirkt werden, bei denen es am wahrscheinlichsten ist, daß sie im Schockzustand ischämischen Schaden nehmen (Nieren und Dünndarm); Blut kann von den Skelettmuskeln zu den lebenswichtigeren Organen transportiert werden, die Stimulation des Herzens verbessert die gewöhnlich gestörte Herzfunktion, und die Diurese ist für die

Erhaltung der Nierenfunktion hilfreich. Obwohl Dopamin momentan bei Schockzuständen das blutdrucksteigernde Mittel der Wahl ist, wird doch in einer nicht unbeachtlichen Zahl der Fälle kein Ansprechen beobachtet. Dopamin wird auch zur Behandlung von akutem Herzversagen eingesetzt. Der verringerte vaskuläre Widerstand vermindert die Herz-Nachbelastung, die cardiotimulierende Wirkung verbessert die Herzleistung und die Diurese vermindert die Zahl der Ödeme.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Das US-Patent 4613606 beschreibt eine Anzahl von Tetrahydroisochinolinderivaten, von denen angegeben wird, daß sie Calcium-Kanalblocker sind und sich als solche für die Behandlung von cardiovaskulären Störungen, einschließlich Angina, Bluthochdruck und Stauungsinsuffizienz des Herzens, eignen.

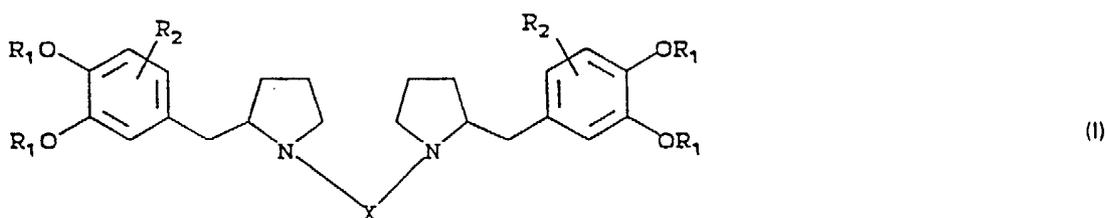
Die europäische Patentanmeldung Nr. 294973 beschreibt eine Anzahl von Dopamin- β -Hydroxylase-Inhibitoren (DBH-Inhibitoren). Dopamin wird in Gegenwart von Sauerstoff und Ascorbinsäure durch DBH zu Norepinephrin hydroxyliert. In dieser europäischen Anmeldung werden zahlreiche bekannte DBH-Inhibitoren diskutiert, von denen man annimmt, daß sie bei der Behandlung von Bluthochdruck wirksam sind. Verfahren zur Synthese dieser Verbindungen werden ebenfalls beschrieben.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, bestimmte Zwischenprodukte für neue Arzneistoffe zur Behandlung von Bluthochdruck, Stauungsinsuffizienz des Herzens und/oder akutem Nierenversagen bereitzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, bestimmte Zwischenprodukte für neue Arzneistoffe zur Behandlung von Bluthochdruck, Stauungsinsuffizienz des Herzens und/oder akutem Nierenversagen bereitzustellen. Diese neuen Arzneistoffe weisen die allgemeine Formel (I) auf:



worin die Gruppen R_1 unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, $-C(O)R_3$ und $-C(O)NR_3R_4$ bedeuten, wobei R_3 und R_4 unabhängig voneinander Niederalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenylniederalkyl sind; R_2 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht; $X-(CH_2)_m-$ oder $-(CH_2)_nY(CH_2)_n-$ darstellt, wobei m eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist, n eine ganze Zahl von 1 bis 3 repräsentiert und Y Sauerstoff oder Schwefel bedeutet.

Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I), d. h. von Verbindungen der allgemeinen Formel (II):



in welcher R_2 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht; oder pharmazeutisch annehmbarer Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß man die Aminfunktion von Prolin mit einer Schutzgruppe versieht, die resultierende Verbindung in ein Derivat überführt, das sich mit einer organometallischen Verbindung in ein Keton umwandeln läßt, dieses Derivat mit einer geeigneten organometallischen Verbindung zu einem Keton umsetzt, die Ketonfunktion zu einer Methylengruppe reduziert und die Schutzgruppe an der Aminfunktion abspaltet; und gegebenenfalls die resultierende Verbindung in die freie Base oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon umwandelt.

In der folgenden Beschreibung wird auf die vorliegenden mit römischen Zahlen, Ziffern oder Buchstaben gekennzeichneten allgemeinen Strukturformeln Bezug genommen, in denen gleiche Symbole durchgehend gleiche Moleküleinheiten bedeuten.

Definitionen

„Niederalkyl“ bedeutet eine verzweigte oder unverzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, tert-Butyl, Butyl, i-Butyl und dergleichen, soweit nicht anders angegeben.

„Gegebenenfalls“ bedeutet, daß das anschließend beschriebene Ereignis oder der anschließend beschriebene Umstand auftreten kann oder auch nicht und daß die Beschreibung sowohl die Fälle umfaßt, bei denen dieses Ereignis oder dieser Umstand ein- bzw. auftritt, als auch die Fälle, in denen dies nicht der Fall ist.

„Schutzgruppe“ bedeutet irgendeine geeignete chemische Gruppe, die in der organischen Chemie gewöhnlich verwendet wird, um eine oder mehrere der wichtigeren funktionellen Gruppen in einem Molekül zwecks selektiver Durchführung einer chemischen Reaktion an einer anderen reaktiven Stelle in einem mehrfunktionellen Molekül zu modifizieren. Eine Schutzgruppe wird typischerweise auf selektive Art und Weise gebildet und ist gegenüber anschließenden Reaktionen am Molekül stabil und wird selektiv von Reagenzien entfernt, die die regenerierte funktionelle Gruppe nicht angreifen. Geeignete Schutzgruppen für die Aminogruppe sind Carbamate, wie z. B. Methylcarbamate und Derivate davon, wie z. B. Cyclopropylmethyl-, Diisopropylmethyl-, 9-Fluorenylmethylcarbamate und dergleichen, substituierte Ethylcarbamate, wie z. B. 2,2,2-Trichlorethyl-, 2-Haloethyl und dergleichen, substituierte Propyl- und Isopropylcarbamate, wie z. B. 1,1-Dimethylpropinyl-, 1-Methyl-1-phenylethyl und Derivate, Isobutyl-, t-Butylcarbamate, t-Amylcarbamate, Vinyl- und Allylcarbamate, Phenyl- und substituiertes Phenylcarbamate, Benzylcarbamate und Derivate, wie z. B. p-Methoxybenzyl-, 3,5-Dimethoxybenzyl-, o- und p-Nitrobenzyl-, Halobenzyl und dergleichen; Amide und ihre Derivate, wie z. B. N-Acetyl- und Derivate, wie N-Dichloracetyl-, N-Trifluoracetyl- und dergleichen, substituierte N-Propionyl-derivate, wie N-3-Phenylpropionyl- und Derivate, N-o-Nitrocinnamoyl- und dergleichen, cyclische Imidderivate, wie N-Phthaloyl-, N-2,3-Diphenylmaleoyl-, und dergleichen.

Der Ausdruck „pharmazeutisch annehmbare Salze“ bezieht sich auf Salze der vorliegenden Verbindungen, die weder biologisch noch in irgendeiner anderen Weise unerwünscht sind. Diese Salze werden mit anorganischen Säuren, wie z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure; oder organischen Säuren, wie z. B. Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen, gebildet.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen ein asymmetrisches Zentrum und können deshalb als einzelne Stereoisomere oder als Mischungen von Stereoisomeren hergestellt werden. Die einzelnen Stereoisomeren können erhalten werden durch Verwendung eines optisch aktiven Ausgangsmaterials, durch Spaltung einer racemischen oder nicht-racemischen Mischung eines Zwischenprodukts auf irgendeiner geeigneten Stufe der Synthese oder durch Spalten der Verbindung der Formel (II). Es sollen sowohl die einzelnen Stereoisomeren als auch Mischungen (racemisch und nicht-racemisch) dieser Stereoisomeren von der vorliegenden Erfindung erfaßt werden.

Das zur Bezeichnung der vorliegenden Zwischenprodukte verwendete System wird nun am Beispiel von Verbindungen der Formel (I) erläutert.

Eine racemische Verbindung der Formel (I), in der R_1 und R_2 Wasserstoff darstellen und X für $-(CH_2)_m-$ steht, wobei m den Wert 7 hat, wird bezeichnet als: (\pm) -1,7-Bis-[2-(3,4-dihydroxybenzyl)pyrrolidyl]heptan.

Eine racemische Verbindung der Formel (I), in der R_1 und R_2 Wasserstoff bedeuten und X für $-(CH_2)_nY(CH_2)_n-$ steht, wobei n den Wert 2 hat und Y Schwefel repräsentiert, wird bezeichnet als: (\pm) -2,2-Bis-[2-(3,4-dihydroxybenzyl)pyrrolidyl]diethylthioether.

Eine racemische Verbindung der Formel (I), in der R_1 für $-C(O)CH_3$ steht, R_2 5-Methyl darstellt und X $-(CH_2)_m-$ repräsentiert, wobei m den Wert 4 hat, wird bezeichnet als: (\pm) -1,4-Bis-[2-(3,4-diacetoxy-5-methylphenylmethyl)pyrrolidyl]butan.

Bevorzugte Ausführungsformen

Bevor die vorliegenden Zwischenprodukte und Verfahren zur Herstellung derselben beschrieben werden, ist klarzustellen, daß die vorliegende Erfindung nicht auf die speziell beschriebenen Zwischenprodukte und Verfahren, die natürlich variiert werden können, beschränkt ist. Es versteht sich auch, daß die hier verwendete Terminologie nur zum Zwecke der Beschreibung spezieller Ausführungsformen dient und nicht beschränkend aufgefaßt werden darf, da der Umfang der vorliegenden Erfindung nur durch den Anspruch definiert wird.

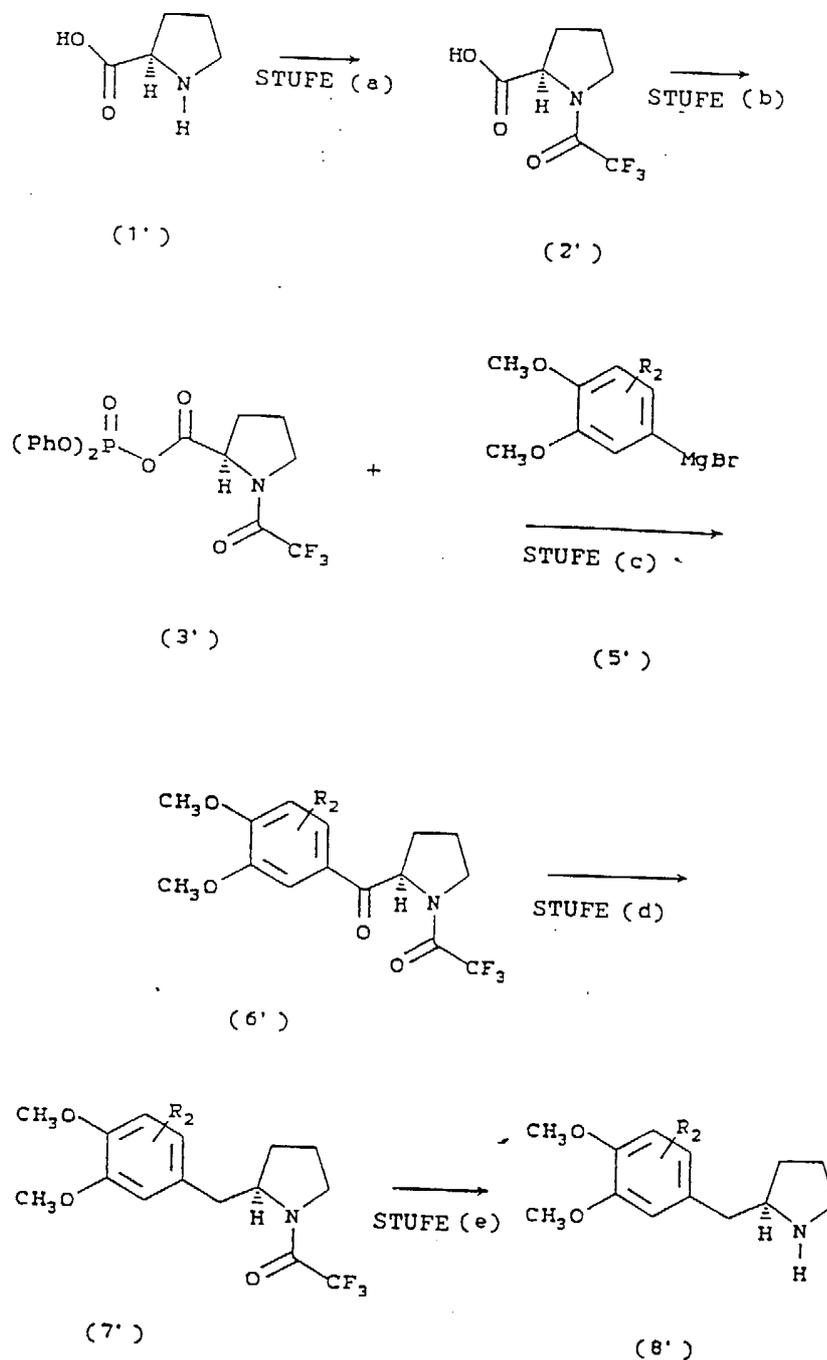
Außerdem muß bemerkt werden, daß in der vorliegenden Beschreibung und den Ansprüchen die Singularformen „ein“, „der“, „die“ und „das“ auch den Plural einschließen sollen, soweit es sich aus dem Zusammenhang nicht eindeutig anders ergibt. In den folgenden Beispielen sind, soweit nicht anders angegeben, Teile Gewichtsteile, die Temperatur ist Raumtemperatur (20 bis 30°C) und der Druck ist nahe am oder gleich dem Atmosphärendruck.

Herstellungsverfahren

Reaktionsschema I

Ein Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Isomeren der Verbindungen der Formel (II) ist im Reaktionsschema I gezeigt.

Reaktionsschema I



Allgemeine Beschreibung der Stufen von Reaktionsschema I

Das bevorzugte Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) in Form ihrer optischen Isomeren, wobei R_2 Wasserstoff ist, geht von im Handel erhältlichem optisch reinem R- oder S-Prolin aus.

Stufe (a)

Stufe (a) beinhaltet den Schutz der Aminfunktion von R- oder S-Prolin, vorzugsweise in Form des Trifluoracetylderivats. Typischerweise wird das Amin der Formel (1') in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Benzol, Toluol, Acetonitril, Diethylether, Chloroform, Methylenechlorid oder vorzugsweise Tetrahydrofuran, mit 1- bis 5molaren Äquivalenten, vorzugsweise ungefähr 2molaren Äquivalenten, eines Trifluoracetylierungsmittels, vorzugsweise Ethyltrifluoacetat, in Anwesenheit von ungefähr 1,0- bis 3molaren Äquivalenten, vorzugsweise ungefähr 1,5molaren Äquivalenten, einer tertiären organischen Base, wie z. B.

Pyridin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopiperidin und dergleichen, vorzugsweise 1,1,3,3-Tetramethylguanidin, umgesetzt. Die Reaktion wird bei einer Temperatur von ungefähr 0 bis 40°C, vorzugsweise ungefähr 25°C, ungefähr 10 Minuten bis 4 Stunden, vorzugsweise ungefähr 30 Minuten, durchgeführt. Wenn die Umsetzung praktisch vollständig ist, wird das Produkt der Formel (2'), 1-Trifluoracetyl-R- oder S-prolin, durch übliche Verfahren isoliert.

Stufe (b)

In Stufe (b) wird die Carboxylgruppe des geschützten Amins der Formel (2') in ein Derivat umgewandelt, das bei der Umsetzung mit einer organometallischen Verbindung ein Keton liefert. Verfahren zur Umwandlung von Carboxylgruppen in Ketone sind wohlbekannt und schließen ein die Umwandlung der Carboxylgruppe in ein Säurehalogenid und anschließende Umsetzung desselben mit einem Lithiumdialkylkupfer-Reagenz oder Organocadmium-Reagenz, oder die Umwandlung der Carboxylgruppe in ein tertiäres Amid und Umsetzung desselben mit einem Grignard-Reagenz oder einem Organolithium-Derivat. Derartige Reaktionen werden detaillierter in March, „Advanced Organic Chemistry“, z. B. auf den Seiten 439–440 (2. Auflage) beschrieben. Das bevorzugte Verfahren besteht in der Umwandlung der Carboxylgruppe mit Diphenylphosphorsäure in ein gemischtes Anhydrid, am meisten bevorzugt ein R- oder S-2-Carboxy-1-trifluoracetylpyrrolidinanhydrid mit Diphenylphosphorsäure. Typischerweise wird das geschützte Amin der Formel (2') in einem inerten Lösungsmittel, wie es oben definiert wurde, vorzugsweise Methylenechlorid, gelöst und mit 0,5- bis 1,5molaren Äquivalenten, vorzugsweise ungefähr 1 molarem Äquivalent, eines Organochlorphosphats, vorzugsweise Diphenylchlorphosphat, in Anwesenheit von ungefähr 1,0- bis 3molaren Äquivalenten, vorzugsweise ungefähr 1,5molaren Äquivalenten, einer tertiären organischen Base, wie z. B. Pyridin, N-Methylpiperidin und dergleichen, vorzugsweise N-Methylmorpholin, umgesetzt. Die Reaktion wird bei einer Temperatur von ungefähr –20°C bis 20°C, vorzugsweise ungefähr 0°C, ungefähr 5 Minuten bis 1 Stunde, vorzugsweise ungefähr 10 Minuten lang, gefolgt von einer Temperatur von 0°C bis 30°C, vorzugsweise ungefähr 25°C, für ungefähr 5 Minuten bis 1 Stunde, vorzugsweise ungefähr 10 Minuten, durchgeführt. Wenn die Umsetzung praktisch vollständig ist, wird das Produkt der Formel (3') durch übliche Verfahren isoliert. Das R- oder S-2-Carboxy-1-trifluoracetylpyrrolidinanhydrid mit Diphenylphosphorsäure der Formel (3') ist hygroskopisch und gegenüber Wärme und Feuchtigkeit instabil und wird deshalb vorzugsweise ohne Verzögerung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Stufe (c)

In Stufe (c) wird das R- oder S-2-Carboxy-1-trifluoracetylpyrrolidinanhydrid mit Diphenylphosphorsäure der Formel (3') in ein Keton der Formel (6') überführt. Typischerweise wird die Verbindung der Formel (3') in einem wie oben definierten inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, gelöst und auf eine Temperatur von ungefähr –100°C bis –50°C, vorzugsweise ungefähr –60°C bis –70°C, abgekühlt. Zu dieser kalten Lösung werden 1- bis 2molare Äquivalente, vorzugsweise ungefähr 1,1molare Äquivalente, eines Grignard-Reagenz der Formel (5'), hergestellt aus im Handel erhältlichem 4-Bromveratrol, mit einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, daß die Temperatur im bevorzugten Bereich gehalten wird. Man läßt die Reaktionsmischung dann innerhalb von ungefähr 5 bis 30 Stunden, vorzugsweise ungefähr 14 Stunden, auf eine Temperatur von ungefähr 0°C bis 30°C, vorzugsweise ungefähr 25°C, kommen. Wenn die Umsetzung praktisch vollständig ist, wird das Produkt der Formel (6'), R- oder S-2-(3,4-Dimethoxybenzyl)-1-trifluoracetylpyrrolidin, durch übliche Verfahren, vorzugsweise Chromatographie, isoliert und gereinigt.

Stufe (d)

In Stufe (d) wird das Keton der Formel (6') zu einer Verbindung der Formel (7'), d. h. R- oder S-2-(3,4-Dimethoxybenzyl)-1-trifluoracetylpyrrolidin, reduziert. Typischerweise wird die Verbindung der Formel (6') in einem wie oben definierten Lösungsmittel, vorzugsweise Methylenechlorid, gelöst. Zu dieser Lösung werden 5- bis 20molare Äquivalente, vorzugsweise ungefähr 11molare Äquivalente, eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Triethylsilan/Bortrifluorid-Etherat-Mischung, zugegeben. Die Reaktion wird bei einer Temperatur von ungefähr 0°C bis 30°C, vorzugsweise ungefähr 25°C, ungefähr 1 bis 7 Tage, vorzugsweise ungefähr 3 Tage lang durchgeführt. Wenn die Umsetzung praktisch vollständig ist, wird das Produkt der Formel (7') durch übliche Verfahren isoliert.

Stufe (e)

In Stufe (e) wird die Amin-Schutzgruppe aus der Verbindung der Formel (7') entfernt. Typischerweise wird die Verbindung der Formel (7') in einem protischen Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol, n-Propanol, n-Butanol, t-Butanol und dergleichen, vorzugsweise Isopropanol, gelöst und zu dieser Lösung werden 5- bis 50molare Äquivalente, vorzugsweise ungefähr 20molare Äquivalente, einer Säure, z. B. Schwefelsäure, HBr und dergleichen, oder vorzugsweise 12,5molare Salzsäure, zugegeben. Die Reaktion wird bei der Rückflußtemperatur des gewählten Lösungsmittels, vorzugsweise ungefähr 70 bis 90°C, ungefähr 8 bis 48 Stunden, vorzugsweise ungefähr 24 Stunden, lang durchgeführt. Wenn die Umsetzung praktisch vollständig ist, wird das Produkt der Formel (8'), R- oder S-2-(3,4-Dimethoxybenzyl)pyrrolidin, durch übliche Verfahren isoliert. Es wird darauf hingewiesen, daß optisch reine Verbindungen erfindungsgemäß auch erhalten werden können, indem man ein Reaktionsschema, das zu einer racemischen Mischung führt, anwendet und dann durch übliche Verfahren eine Aufspaltung der optisch reinen Verbindungen aus der Mischung durchführt. Das bevorzugte Verfahren zur Herstellung optisch reiner Verbindungen ist jedoch das im Reaktionsschema I gezeigte.

Experimentelle Einzelheiten der Reaktionsstufen

Im folgenden wird zusätzliche Information zu den Stufen von Reaktionsschema I gegeben. Falls nicht anders angegeben, sind Teile Gewichtsteile, die Temperatur ist Raumtemperatur (20°C bis 30°C) und der Druck ist nahe oder gleich dem Atmosphärendruck.

Reaktionsschema I**Detaillierte Beschreibung der Stufen (a) bis (e)****Stufe (a)**

In einen 500-ml-Rundkolben wurden 20 g (0,174 Mol) Verbindung (1'), d. h. R-Prolin, gegeben. Dazu wurden 100 ml trockenes THF und 50 g (0,34 Mol) Ethyltrifluoracetat gegeben. Lösung/Kolben wurden mit Argon gespült und 30 g (0,261 Mol) 1,1,3,3-Tetramethylguanidin wurde zugetropft. Die Lösung wurde so lange gerührt, bis sich das gesamte R-Prolin (1') gelöst hatte (ungefähr 35 Minuten). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 (200 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit 6 N HCl (wässrig, 2×100 ml) gewaschen, und die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um ein Öl zu liefern, das beim Stehen zu 1-Trifluoracetyl-R-prolin kristallisierte. Ausbeute: 29 g, 79%; Fp. 48°C–51°C.

Stufe (b)

29 g 1-Trifluoracetyl-R-prolin (0,137 Mol) wurden in einem 1-Liter-Rundkolben in CH_2Cl_2 (300 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 36,9 g (0,137 Mol) Diphenylchlorphosphat gegeben, gefolgt von 15,27 g (0,151 Mol) 4-Methylmorpholin. Nach zehnmütigem Rühren bei 0°C ließ man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen, und es wurde weitere 10 Minuten geführt. Die Lösung wurde dann mit 600 ml trockenem Diethylether verdünnt. Nach der Filtration wurde das Filtrat mit einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung gewaschen, und daraufhin wurde die organische Schicht abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um einen Feststoff, d. h. R-2-Carboxy-1-trifluoracetylpyrrolidinanhydrid mit Diphenylphosphorsäure, zu liefern, der hygroskopisch und gegenüber Wärme und Feuchtigkeit instabil war (90%, 54,8 g).

Stufe (c)

In einen 250-ml-Rundkolben wurden 4,51 g (0,186 Mol) Magnesiumspäne und 100 ml trockenes THF gegeben. Man gab Iod (einen Kristall) zu, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von 27 g (0,124 Mol) 4-Bromveratrol. Die Reaktionsmischung wurde nach der Zugabe der ersten Tropfen 4-Bromveratrol zum Rückfluß erhitzt, bis die Farbe des Iods verschwunden war. Daraufhin wurde der Rest an 4-Bromveratrol tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden am Rückfluß gehalten, dann wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt, und es wurde eine Lösung von 54 g (0,123 Mol) R-2-Carboxy-1-trifluoracetylpyrrolidinanhydrid mit Diphenylphosphorsäure in 250 ml trockenem THF bei -70°C zugegeben. Die Zugabegeschwindigkeit wurde so eingestellt, daß die Reaktionstemperatur unter -60°C blieb. Sobald die Zugabe beendet war, wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und 14 Stunden lang gerührt. Dann wurde sie in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung (500 ml) gegossen und geschüttelt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um ein Öl zu liefern. Dieses Öl wurde einer Blitzchromatographie in Hexan Ethylacetat (1:1) unterzogen und lieferte 20,4 g (50%) Verbindung der Formel (6'), d. h. R-2-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-1-trifluoracetylpyrrolidin, Fp. 121°C–123°C [α]_D²⁵ = 65°C (c = 1,2 in CHCl_3).

Stufe (d)

4,9 g (0,015 Mol) R-2-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-1-trifluoracetylpyrrolidin wurden in einen 500-ml-Rundkolben in 50 ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst. Zu der Lösung wurden 20 g (0,172 Mol) Triethylsilan und 50 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt, worauf eine gesättigte Kaliumcarbonatlösung vorsichtig tropfenweise zugegeben wurde. Sobald sich als Folge der Zugabe von K_2CO_3 kein weiteres Gas mehr entwickelte, wurden 100 ml CH_2Cl_2 zugegeben. Die Mischung wurde geschüttelt, die dreiphasige Mischung wurde durch ein Filter mit Glasfritten filtriert und die organische Schicht wurde abgetrennt und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte R-2-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-1-trifluoracetylpyrrolidin in Form eines Öls (3,2 g, 68%), das ohne weitere Reinigung verwendet werden konnte.

Stufe (e)

Zu einer Lösung von 3,2 g (0,010 Mol) R-2-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-1-trifluoracetylpyrrolidin in 50 ml Isopropylalkohol wurden 15 ml 12,5 M HCl gegeben. Die Mischung wurde dann am Rückfluß erhitzt, bis das gesamte Ausgangsmaterial verschwunden war (ungefähr 24 Stunden lang). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um ein Öl zu liefern, das aus Isopropylalkohol/Ether kristallisiert werden konnte, um Nadeln von R-2-(3,4-Dimethoxybenzoyl)pyrrolidin zu ergeben (2,5 g, 97%; Fp. 165°C–167°C).