

## SYNTHESE VON [<sup>14</sup>C]PROPIRAMFUMARAT

W. Maul

Isotopenlabor Chemie im Institut für Pharmakokinetik  
der BAYER AG, D-5600 Wuppertal 1, Friedrich-Ebert-Str. 217

Received on September 19, 1975

### SUMMARY

Propiramfumarate is a new most efficient and at the same time well tolerable analgeticum. <sup>14</sup>C labelled Propiramfumarate was needed for the investigation of the biotransformation and pharmacokinetics in humans and animals. The synthesis started from barium-[<sup>14</sup>C]carbonate (10 mMoles; 279 mCi) and took the following route: anhydrous [1-<sup>14</sup>C]propionic acid, 2-bromo-[1-<sup>14</sup>C]propionyl-bromide, N-(2-bromo-[1-<sup>14</sup>C]propionyl)-piperidine which was converted with 2-amino-pyridine and sodiumamide to N->2-(2-pyridylamino)-[1-<sup>14</sup>C]propionyl->piperidine. The reduction by means of lithium-aluminiumhydride yielded 2-<N-(1-methyl-2-piperidino-[2-<sup>14</sup>C]ethyl)-amino>pyridine which was acylated to give N-(1-methyl-2-piperidino-[2-<sup>14</sup>C]ethyl)-N-(2-pyridyl)-propionamide. The overall yield of labelled base was 49 %. The fumarate of this substance (Propiramfumarate) showed a specific activity of 67 microcuries per mg and a radiochemical purity of more than 99 %.

### ZUSAMMENFASSUNG

Propiramfumarat ist ein neues, stark wirksames und zugleich gut verträgliches Analgetikum. Für die Untersuchung der Biotransformation und Pharmakokinetik dieser Substanz bei Mensch und Tier wurde <sup>14</sup>C-markiertes Propiramfumarat benötigt. Die Synthese ging aus von Barium-[<sup>14</sup>C]carbonat (10 mMol; 279 mCi) und führte über folgende Stufen: wasserfreie [1-<sup>14</sup>C]Propionsäure, 2-Brom-[1-<sup>14</sup>C]propionylbromid, N-(2-Brom-

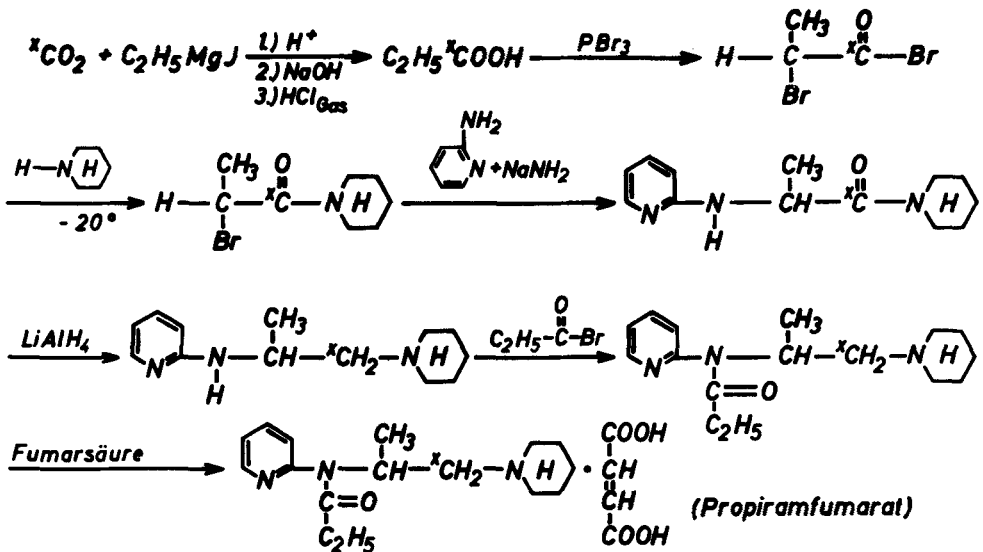
[1-<sup>14</sup>C]propionyl)-piperidin, das mit Aminopyridin und Natriumamid zu N-<2-(2-Pyridylamino)-[1-<sup>14</sup>C]propionyl>-piperidin umgesetzt wurde. Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte 2-<N-(1-Methyl-2-piperidino-[2-<sup>14</sup>C]äthyl)-amino>-pyridin, das zu N-(1-Methyl-2-piperidino-[2-<sup>14</sup>C]äthyl)-N-(2-pyridyl)-propionamid acyliert wurde. Die Gesamtausbeute an markierter Base betrug 49 %. Das Fumarat dieser Verbindung (Propiramfumarat) hatte eine spezifische Aktivität von 67 Microcuries/mg und eine radiochemische Reinheit von mehr als 99 %.

Ausgedehnte tierexperimentelle und klinische Untersuchungen (1) haben gezeigt, daß das von Hiltmann und Mitarbeitern (2) synthetisierte Propiramfumarat ein stark wirksames und zugleich gut verträgliches Analgetikum ist. Propiramfumarat enthält ein chirales Zentrum und stellt daher ein Razemat dar [orientierende Angaben über die pharmakologischen Eigenschaften der Enantiomeren (s. 3)].

Zur Untersuchung der Pharmakokinetik und der Biotransformation bei Mensch und Tier, über die an anderem Ort (4,5) berichtet wird, wurde <sup>14</sup>C-markierte Substanz benötigt, da zuverlässige Bestimmungs- und Nachweismethoden in Organen und Ausscheidungsprodukten (6) für Propiramfumarat bzw. dessen Metaboliten anfangs noch nicht vorlagen. Als Ort der Markierung wurde die dem Piperidinring benachbarte Methylengruppe ausgewählt, da eine eventuelle metabolische Veränderung des Moleküls an dieser Stelle zu keiner Spaltung der Verbindung führen sollte.

Aus 1,98 g Barium-[<sup>14</sup>C]carbonat (279 mCi) wurde wasserfreie [1-<sup>14</sup>C]Propionsäure (I) hergestellt (7,8), die mit Phosphortribromid und Brom in 2-Brom-[1-<sup>14</sup>C]propionylbromid (II) übergeführt wurde. Durch Umsetzung mit Piperidin bei -20°C wurde mit einer Ausbeute von 89 % (berechnet für Bariumcarbonat) das <sup>14</sup>C-markierte N-(2-Brom-[1-<sup>14</sup>C]propionyl)-piperidin (III) erhalten. Daraus wurde durch Reaktion mit der Natriumverbindung des 2-Aminopyridin in Äthylenglykoldimethyläther das N-<2-(2-Pyridylamino)-[1-<sup>14</sup>C]propionyl>-piperidin (IV) synthetisiert. Mit Lithiumalanat wurde diese Verbindung in Äthylenglykoldimethyläther zu 2-<N-(1-Methyl-2-piperidino-[2-<sup>14</sup>C]äthyl)-amino>-pyridin (V) reduziert. In Propionsäureanhydrid konnte mit Propionylbromid eine Acylierung zu N-(1-Methyl-2-piperidino-[2-<sup>14</sup>C]äthyl)-N-(2-pyridyl)-propionamid (VI) bewirkt werden.

Insgesamt erhielten wir 1346 mg der radioaktiv markierten Base. Dies entspricht einer chemischen Gesamtausbeute von knapp 50 %, berechnet für Bariumcarbonat. In Aceton als Lösungsmittel konnte aus der Base das fumarsaure Salz (VII) hergestellt werden, dessen spezifische Aktivität zu 67 µCi/mg bestimmt wurde (berechnet: 71 µCi/mg). Durch zweidimensionale chromatographische und elektrophoretische Reinheitsprüfung (9) wurde gezeigt, daß die Substanz weniger als 1 % radioaktive Verunreinigung enthielt.



EXPERIMENTELLER TEIL

[1-<sup>14</sup>C]Propionsäure

Das aus 1,98 g Barium-[<sup>14</sup>C]carbonat (10,05 mMol; 279,1 mCi) freigesetzte Kohlendioxid wurde analog bekannter Verfahren mit Äthylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach der Aufarbeitung des Ansatzes wurde das erhaltene Natrium-[1-<sup>14</sup>C]propionat mit HCl-Gas in wasserfreie [1-<sup>14</sup>C]Propionsäure umgewandelt (8).

2-Brom-[1-<sup>14</sup>C]propionylbromid

Die wasserfreie Propionsäure wird an der Vakuumapparatur in einen Kolben einkondensiert, der eine Mischung aus 1,11 g (4,1 mMol) Phosphortribromid und 2,86 g (17,9 mMol) Brom sowie 2 Tropfen Propionsäureanhydrid enthält. Nach dem Belüften der

Apparatur mit trockenem Stickstoff wird der Kolben innerhalb einer Stunde von der Temperatur des flüssigen Stickstoffs auf  $120^{\circ}$  Badtemperatur erwärmt. Man beläßt eine Stunde bei dieser Temperatur und rührt eine weitere Stunde bei  $100^{\circ}$  nach. Eine angeschlossene Wendelkühlfalle wird während der Reaktion auf  $-50^{\circ}$  gekühlt. Überschüssiges Brom wird anschließend im Vakuum der Wasserstrahlpumpe abgezogen, wobei die Kühlfalle auf  $0^{\circ}$  gehalten wird. Während der gesamten Zeit ist auf strengen Feuchtigkeitsausschluß zu achten.

#### N-(2-Brom-[1- $^{14}$ C]propionyl)-piperidin

In einen 250 ml Langhalskolben, der 1,87 g (22 mMol) Piperidin in 40 ml absolut trockenen Äthers enthält, wird mit Hilfe von flüssigem Stickstoff das hergestellte 2-Brompropionylbromid (ca. 11 mMol) einkondensiert. Bei  $-20^{\circ}$  wird 40 Minuten gerührt, der Kolben von der Apparatur getrennt und nach Einsaugen von 10 ml Äther über Nacht im Kühlschranks stehen gelassen. Ausgefallenes Piperidinhydrobromid wird abgesaugt und mit Äther nachgewaschen, die ätherischen Lösungen des Piperidids eingedampft und dieses schließlich im Ölpumpenvakuum bei einer Badtemperatur von 90 bis  $100^{\circ}$  im Kugelrohr destilliert. Die Ausbeute betrug 1,963 g (88,9 %), berechnet für Bariumcarbonat.

#### N-(2-Pyridylamino)-[1- $^{14}$ C]propionyl->piperidin

Zu 1,26 g (13,4 mMol) 2-Aminopyridin in 10 ml wasserfreiem Äthylenglykoldimethyläther werden unter Rühren und in einer Schutzgasatmosphäre von trockenem Stickstoff 0,598 g (15,3 mMol) Natriumamid hinzugefügt. Nach Beendigung der Ammoniakentwicklung (ca. 1,5 Stunden) wird die Lösung von 1,963 g (8,92 mMol) N-(2-Brom-[1- $^{14}$ C]propionyl)-piperidin in 10 ml Äthylenglykoldimethyläther unter Rühren bei Zimmertemperatur zugetropft. Anschließend wird eine Stunde bei  $60^{\circ}$  erwärmt, 20 ml Aceton hinzugefügt, vom ausgeschiedenen Natriumbromid abgesaugt und mit Aceton nachgewaschen. Das Filtrat wird bei  $60^{\circ}$  im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 180 ml Petroläther aufgenommen. Nach dem Klären mit wenig Tierkohle wird auf ca. 6 ml eingeeengt, wobei sich nach dem Animpfen farblose, grobe Kristalle abscheiden. (Eine gewisse Trübung der Lösung, die durch Verunreinigungen hervorgerufen wird, muß durch mehrmalige Zugabe von einigen Tropfen Äther in Lösung gebracht werden). Nach dem Absaugen und Trocknen erhielten wir 1,842 g der gewünschten Substanz vom Fp  $105$  bis  $106^{\circ}$  (88,5 %).

2-<N-(1-Methyl-2-piperidino-[2-<sup>14</sup>C]äthyl)-amino>-pyridin

Die gesamte Menge des obigen Präparates (7,9 mMol) wird in 15 ml trockenem Äthylenglykoldimethyläther gelöst und unter Rühren bei Zimmertemperatur zu 596 mg (15,7 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml Äthylenglykoldimethyläther zugetropft. Nach dem Erwärmen auf 60° für eine Stunde wird auf 0° abgekühlt und 1,9 ml gesättigte Seignettesalzlösung hinzugefügt. Am Anschluß an das Absaugen der anorganischen Salze, Waschen des Niederschlags mit Äther und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum bei 60° wird im Kugelrohr destilliert. Bei Ölpumpenvakuum geht bis 80° ein Vorlauf über, während die gewünschte Verbindung zwischen 100 bis 110° Außentemperatur destilliert. Die Ausbeute betrug 1,167 g (67,4 %).

N-(1-Methyl-2-piperidino-[2-<sup>14</sup>C]äthyl)-N-(2-pyridyl)-propionamid

1,167 g (5,32 mMol) des markierten Piperidinderivates werden mit 5 ml Propionsäureanhydrid und 3 ml Propionylchlorid 20 Stunden auf 80° erhitzt. Überschüssiges Propionylchlorid bzw. Anhydrid werden im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit destilliertem Wasser in einen Scheidetrichter übergeführt. Nach dem Alkalisieren mit 5 ml 40-prozentiger Natronlauge wird dreimal mit je 20 ml Äther extrahiert. Die übliche Aufarbeitung liefert bei der Destillation im Kugelrohr (Ölpumpenvakuum) ein hochviskoses Öl, das bei 90 bis 110° übergeht. Die Ausbeute an Base betrug 1,346 g (91,8 %). Dies entspricht einer Gesamtausbeute von 48,7 %, berechnet für Bariumcarbonat.

[<sup>14</sup>C]Propiramfumarat (N-(1-Methyl-2-piperidino-[2-<sup>14</sup>C]äthyl)-N-(2-pyridyl)-propionamid als Fumarat)

Zur Herstellung des Fumarats wird die Base (4,9 mMol) in 50 ml Aceton gelöst und eine Lösung von 570 mg (4,9 mMol) Fumarsäure in 50 ml Aceton hinzugefügt. Nach dem Klären mit wenig Tierkohle wird auf dem Wasserbad auf ca. 5 ml eingeengt und nach dem Animpfen über Nacht im Kühlschrank belassen. Wir erhielten nach dem Absaugen, Waschen mit 1 ml Aceton und Trocknen 1,323 g Propiramfumarat-<sup>14</sup>C (69 %) vom Fp 122 bis 123°.

Aus der Mutterlauge kann durch Trägern mit inaktiver Substanz weiteres, markiertes Propiramfumarat mit niedrigerer spezifischer Aktivität gewonnen werden.

Die spezifische Aktivität des synthetisierten Präparates be-

trug 67,4  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$  (berechnet: 71,1  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ ).

### Reinheitsprüfungen

Die Untersuchung auf Unreinheiten des [ $^{14}\text{C}$ ]-Propiramfumarat erfolgte mittels zweidimensionaler Auftrennung (Hochspannungselektrophorese: Puffer pH 6,2 [Pyridin : Eisessig : Wasser = 100 : 10 : 890 v/v] und senkrecht dazu absteigende Chromatographie in dem Lösungsmittelsystem sek. Butanol : Pyridin : Wasser : Eisessig = 12 : 6 : 4 : 1 v/v auf Papier Schleicher und Schüll 2043 b Mgl; Rf 0,71 und anschließende Autoradiographie. Die Messung der autoradiographisch dargestellten und ausgestanzten Aktivitätszonen ergab, daß die radiochemische Reinheit größer als 99 % war. Eine analoge Überprüfung auf Dünnschichtplatte (DC-Fertigplatte Merck Kieselgel F<sub>254</sub>) unter Verwendung des Fließmittelsystems Essigester : Ameisensäure : Wasser = 40 : 15 : 10 v/v (Rf 0,42) zeitigte dasselbe Ergebnis.

### LITERATUR

- (1) Hoffmeister, F., Niemers, E., Schlichting, U.  
Arzneim.Forsch.(Drug Res.) 24 Sonderheft 4 a (1974)
- (2) Hiltmann, R. und Wollweber, H.  
Arzneim.Forsch.(Drug Res.) 24, 584 (1974)
- (3) Hoffmeister, F.  
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Schmerz  
und seine pharmakologische Beeinflussung  
Editio Cantor, Aulendorf, S. 10 (1968)
- (4) Horster, F.A., Duhm, B., Maul, W., Medenwald, H.,  
Patzschke, K. und Wegner, L.A.  
Arzneim.Forsch.(Drug Res.) 24, 652 (1974)
- (5) Duhm, B., Maul, W., Medenwald, H., Patzschke, K. und  
Wegner, L.A.  
Arzneim.Forsch.(Drug Res.) 24, 632 (1974)
- (6) Pütter, J. und Kroneberg, G.  
Arzneim.Forsch.(Drug Res.) 24, 643 (1974)

- (7) Murray, A. III and Williams, D.L.  
Organic Syntheses with Isotopes Part I p. 34  
Interscience Publishers Inc. New York and London 1958
- (8) Murray, A. III and Williams, D.L. - loc. cit. p. 330
- (9) Maul, W.  
J.Lab.Comp. 2, 250 (1969)  
Duhm, B., Maul, W., Medenwald, H., Patzschke, K. und  
Wegner, L.A.  
Z.Naturforsch. 20 b, 434 (1965);  
Arzneim.Forsch.(Drug Res.) 17, 672 (1967)