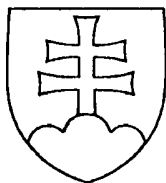


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(21)

1267-93

(22) 15.11.93

(31) 91/06035

(32) 17.05.91

(33) FR

(43) 09.11.94

(86) PCT/FR92/00429 15.05.92

(13) A3

(51)

**C 07 D 209/44,
A 61 K 31/40**

(71) Rhone-Poulenc Rorer S.A., Antony, FR;

(72) Achard Daniel, Thiais, FR;
Grisoni Serge, Choisy le Roi, FR;
Hanessian Stephen, Beaconsfields, Quebec, CA;
Moutonnier Claude, Le Plessis Robinson, FR;
Peyronel Jean-François, Palaiseau, FR;
Tabart Michel, Paris, FR;
Truchon Alain, Lyon, FR;

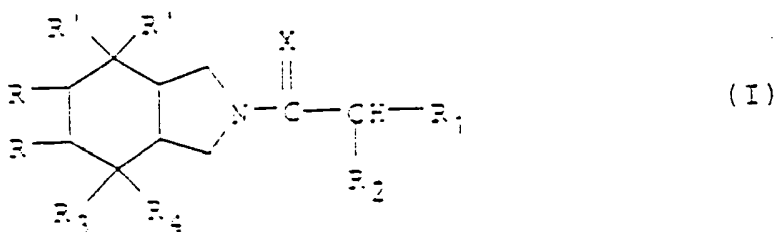
(54) Perhydroizoindolové deriváty, spôsob ich prípravy
a farmaceutické kompozície, ktoré tieto deriváty obsa-
hujú

(57) Vynález sa týka perhydroizoindolových derivátov vše-
obecného vzorca I, v ktorom R znamenajú atómy vodíka,
alebo spolu tvoria väzbu, R' znamenajú fenylové skupiny,
ktoré môžu byť v polohe 2 alebo 3 substituované atómom
halogénu alebo metylovou skupinou, X znamená atóm
kyslíka alebo skupinu NH, R₁ znamená fenylovú skupinu,
ktorá je prípadne substituovaná, cyklohexadienylovú
skupinu, naftylovú skupinu alebo heterocyklickú skupinu,
R₂ znamená atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxy-
skupinu, alkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alky-
laminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu,
alkyloxyskupinu, alkyltioskupinu, acyloxy-skupinu, kar-
boxylovú skupinu, alkyloxykarbonylovú skupinu, ktorá je
prípadne substituovaná, benzyloxykarbonylovú skupinu,
amino-skupinu alebo acylamino-skupinu, R₃ znamená
atóm halogénu alebo hydroxy-skupinu a R₄ znamená atóm
vodíka alebo atóm halogénu. Vynález sa tiež týka spôsobu
prípravy týchto derivátov a ich využitia ako látok anta-
gonizujúcich účinky látky P.

Nové perhydroizoindolové deriváty, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície, ktoré tieto deriváty obsahujú

Oblasť techniky

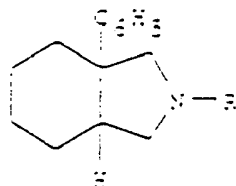
Vynález sa týka nových perhydroizoindolových derivátov všeobecného vzorca I



ako aj ich soli, pokiaľ také soli existujú, ktoré antagonizujú účinky látky P a sú teda použiteľné v terapeutických oblastiach, v ktorých sa účinky uvedenej látky P uplatňujú.

Doterajší stav techniky

V patente US 4 042 707 boli popísané produkty, ktoré sú odvodené od izoindolu a majú všeobecný vzorec



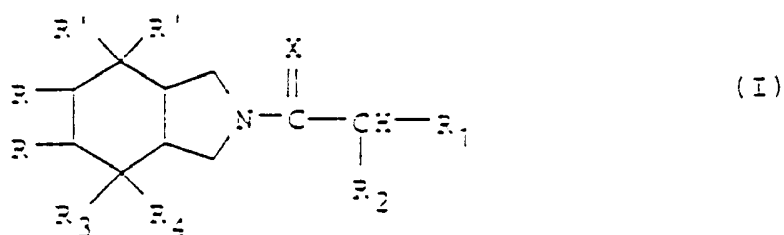
Tieto látky majú údajne ópiovu účinnosť.

Vyššie uvedené produkty nie sú voči látke P nijako aktívne.

Až dosiaľ, a to aj napriek uskutočnenému výskumu a vzbu-
denému záujmu (M.R. Hanley, TINS, (5) 139 (1982)), nebola náj-
dená zlúčenina, ktorá by špecificky pôsobila na látku P a mala
nepeptidovú štruktúru. Vzhľadom na to sú perhydroizoindolové
deriváty všeobecného vzorca I veľmi významné.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I



v ktorom

- R sú identické a znamenajú atómy vodíka alebo spoju tvo-
ria väzbu,
- R' sú identické a znamenajú fenylové skupiny prípadne
substituované v polohe 2 alebo 3 atómom halogénu alebo
metylovou skupinou,
- X znamená atóm kyslíka alebo skupinu NH,
- R₁ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substitu-
ovaná jedným alebo niekoľkými substituentmi z množiny
zahrňujúcej atóm halogénu, hydroxy-skupinu, alkylovú
skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná (atómami
halogénov alebo aminovými, alkylaminovými alebo dial-
kylaminovými skupinami), alkyloxy- alebo alkyltio-sku-

pinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná /hydroxy-skupinou, amino-skupinou, alkylamino-skupinou alebo dialkylamino-skupinou, ktoré môžu byť prípadne substitu-

vané (fenylovou skupinou, hydroxy-skupinou alebo amino-skupinou) alebo dialkylamino-skupinou, ktorej alkylové zvyšky tvoria s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, 5- alebo 6-členný heterocyklus, ktorý môže obsahovať ešte iný heteroatóm zvolený z množiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka, a ktorý je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, hydroxy-skupinou alebo hydroxyalkylovou skupinou)/, alebo substituovaná amino-skupinou, alkylamino-skupinou alebo dialkylamino-skupinou, ktorých alkylové zvyšky môžu tvoriť s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, heterocyklus, ktorý je definovaný vyššie, alebo znamená cyklohexándienylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo nasýtenú alebo nenasýtenú, mono- alebo polycyklickú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka a jeden alebo niekoľko heteroátómov zvolených z množiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm dusíka alebo atóm síry,

R₂ znamená atóm vodíka alebo halogénu alebo hydroxy-skupinu, alkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, alkyloxy-skupinu, alkyltio-skupinu, acyloxy-skupinu, karboxylovú skupinu, alkyloxykarbonylovú skupinu, dialkylaminoalkyloxykarbonylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu, amino-skupinu, acylamínovú skupinu alebo alkyloxykarbonylamínovú skupinu,

R₃ znamená atóm halogénu alebo hydroxy-skupinu a

R₄ znamená atóm vodíka alebo súčasne s R₃ znamená atóm halogénu.

Vyššie uvedené alkylové alebo acylové skupiny obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka v priamom alebo rozvetvenom uhlíkovom reťazci.

V prípade, že R' obsahuje atóm halogénu, potom môže byť

tento atóm halogénu zvolený z množiny zahrňujúcej atóm chlóru, atóm brómu, atóm fluóru a atóm jódu.

V prípade, že R_1 znamená nasýtenú alebo nenasýtenú mono alebo polycyklickú heterocyklylovú skupinu, potom možno ako príklady takej skupiny uviesť najmä tienylovú skupinu, furylovú skupinu, pyridylovú skupinu, ditiinylovú skupinu, indolylovú skupinu, izoindolylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, izotiazolylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, pyrolylovú skupinu, triazolylovú skupinu, tiadiazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu alebo naftyridinylovú skupinu.

V prípade, že R_1 znamená fenylovú skupinu substituovanú reťazcom, na ktorom je heterocyklus, potom môže byť taký heterocyklus zvolený z množiny zahrňujúcej pyrrolidinylovú skupinu, morfolínovú skupinu, piperidinylovú skupinu, tetrahydropyridinylovú skupinu, piperazinylovú skupinu alebo tiomorfolínovú skupinu.

V prípade, že R_3 znamená atóm halogénu, potom môže tento všeobecný substituent výhodne znamenať atóm fluóru alebo atóm chlóru.

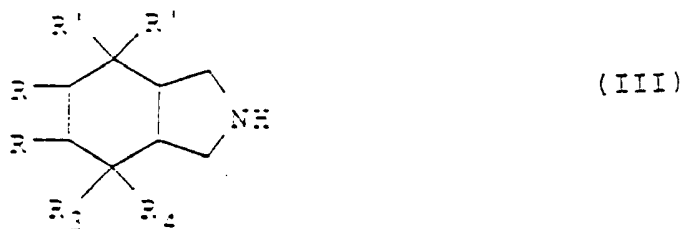
Zlúčeniny všeobecného vzorca I vykazujú rôzne druhy stereoizomérie a je samozrejmé, že izoindolové deriváty konfigurácie (3aR,7aR) v čistom stave alebo vo forme zmesi konfigurácie cis (3aRS,7aRS) patria tiež do rozsahu vynálezu. V prípade, že R_3 a R_4 sú odlišné, potom môže byť R_3 v axiálnej alebo ekvatoriálnej polohe a zodpovedajúce deriváty R a S, ako aj ich zmesi patria tiež do rozsahu vynálezu. Okrem toho, ak R_3 má iný význam ako atóm vodíka, potom má substituovaný reťazec na izoindole chirálne centrum a je samozrejmé, že aj zodpovedajúce stereoizomérmé formy a ich zmesi tiež patria do rozsahu vynálezu.

Perhydroizoindolové deriváty všeobecného vzorca I sa mô-

žu podľa vynálezu získať pôsobením kyseliny všeobecného vzorca II



v ktorom R_1 a R_2 majú vyššie uvedený význam, alebo jeho reaktívneho derivátu na izoindolový derivát všeobecného vzorca III



v ktorom R , R' , R_3 a R_4 majú vyššie uvedené významy, a následnou prípadnou transformáciou získaného amidu na amidín.

Je samozrejmé, že amino-skupiny, alkylamino-skupiny alebo karboxylové skupiny, ktoré sa nachádzajú vo všeobecných substituentoch R alebo/a R_2 , sú výhodne pred vlastnou reakciou chránené ochrannými skupinami. Táto ochrana sa uskutočňuje použitím ľubovoľnej vhodnej kompatibilnej ochrannej skupiny, ktorej zavedenie a neskoršie odstránenie nepriaznivo neovplyvní zvyšok molekuly. Pre tento účel sa použijú najmä metódy, ktoré popísal T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A.Wiley - Interscience Publication (1981), alebo Mc Omie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Pres (1973).

Na ilustráciu možno uviesť, že

- amino-skupina alebo alkylamino-skupina môže byť chránená me-

toxykarbonylovou skupinou, etoxykarbonylovou skupinou, terc.-butoxykarbonylovou skupinou, alyloxykarbonylovou skupinou, vinyloxykarbonylovou skupinou, trichlóretoxykarbonylovou skupinou, trichlóracetylovou skupinou, trifluóracetylovou skupinou, chlóracetylovou skupinou, tritylovou skupinou, benzhydrylovou skupinou, benzylovou skupinou, alylovou skupinou, formylovou skupinou, acetylovou skupinou, benzyloxykarbonylovou skupinou alebo ich substituovanými derivátmi, a

- karboxylová skupina môže byť chránená metylovou skupinou, etylovou skupinou, terc.butylovou skupinou, benzylovou skupinou, substituovanou benzylovoou skupinou alebo benzhydrylovou skupinou.

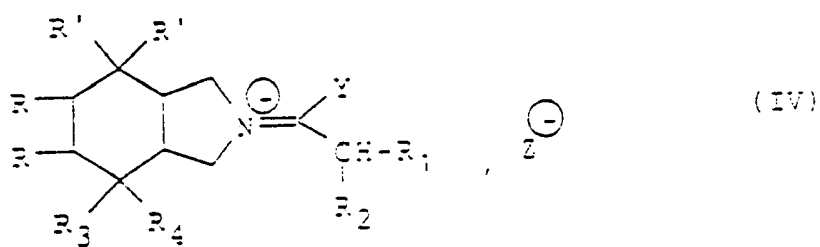
Ak R_2 navyiac znamená hydroxy-skupinu, potom je výhodné predbežne chrániť ochrannou skupinou aj túto skupinu. Táto ochrana sa uskutočňuje napríklad acetoxý-skupinou, trialkylsilylovou skupinou, benzylovou skupinou alebo vo forme karbonátu skupinou $-COOR_2$, v ktorej R_2 znamená alkylovú alebo benzylovú skupinu.

V prípade, že sa uskutočňuje kondenzácia reaktívneho derivátu kyseliny všeobecného vzorca II, potom sa výhodne použije chlorid kyseliny, anhydrid, zmiešaný anhydrid alebo reaktívny ester, v ktorom esterovým zvyškom je napríklad sukcinimido-skupina, benzotriazol-1-yllová skupina, 4-nitrofenylová skupina, 2,4-dinitrofenylová skupina, pentachlórfenylová skupina alebo ftalimido-skupina.

Uvedená reakcia sa obvykle uskutočňuje pri teplote -40 až 40 °C v organickom rozpúšťadle, ako je chlórované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmétán, dichlóretán a chloroform), éter (napríklad tetrahydrofurán alebo dioxán), ester (napríklad etylacetát), amid (napríklad dimetylacetamid alebo dimetylformamid) alebo ketón (napríklad acetón), alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel, v prítomnosti akceptora kyseliny, ako je napríklad dusíkatá organická zásada, napríklad pyridín, dimetylaminopyridín,

N-metylmorfolín alebo trialkylamín (najmä trietylamin), alebo epoxid (napríklad prolylénoxid). Možno tiež pracovať v prítomnosti kondenzačného činidla, ako je karbodiimid (napríklad di-cyklohexylkarbodiimid alebo 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl-karbodiimid), N,N'-karbonyldiimidazol alebo 2-etoxy-1-etoxy-karbonyl-1,2-dihydrochinolín, alebo tiež v hydroorganickom prostredí v prítomnosti alkalického kondenzačného činidla na báze alkalického kovu, ako je napríklad hydrogénuhličitan sodný, a potom prípadne previesť získaný amid na amidín, ktorý už bol definovaný vyššie.

Prevedenie amidu všeobecného vzorca I na amidín, v ktorom X znamená skupinu NH, sa uskutočňuje tak, že sa najprv pripraví derivát všeobecného vzorca XII



v ktorom R, R', R₁, R₂, R₃ a R₄ majú vyššie uvedený význam, Y znamená atóm chlóru, metoxy-skupinu alebo etoxy-skupinu a Z⁻ znamená chloridový, tetrafluórborátový, fluórsulfonátový, tri-fluórmetylsulfonátový, metylsulfátový alebo etylsulfátový ión, potom sa na takto získaný derivát všeobecného vzorca IV pôsobí amoniakom.

Je samozrejmé, že keď R₃ znamená hydroxy-skupinu, potom Y má iný význam ako atóm chlóru.

Príprava derivátu všeobecného vzorca IV, v ktorom Y znamená atóm chlóru, metoxy-skupinu alebo etoxy-skupinu, sa usku-

točňuje pôsobením činidla, ako je fosgén, oxid-chlorid fosforečný, chlorid fosforečný, tionylchlorid, oxalylchlorid, tri-chlórmetylchlórformiát, trietyl- (alebo trimetyl-) oxóniumtet-rafluórborát, metyl- (alebo etyl-) triflát, metyl- (alebo e-tyl-) fluórsulfonát alebo metyl- (alebo etyl-) sulfát. Táto reakcia sa uskutočňuje v chlórovanom rozpúšťadle (napríklad dichlórmetán alebo dichlóretán) alebo v aromatickom uhľovodíku (napríklad toluén) pri teplote od 0 °C po teplotu spätného to-ku reakčnej zmesi. Pôsobenie amoniaku na derivát všeobecného vzorca IV sa uskutočňuje v bezvodom organickom rozpúšťadle, ako je chlórované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmetán alebo dichlóretán), v zmesi alkoholu a chlórovaného rozpúšťadla, v étere (napríklad tetrahydrofurán), v estere (napríklad etyl-acetát), v aromatickom rozpúšťadle (napríklad toluén) alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel, pri teplote od -20 °C po teplotu spätného toku reakčnej zmesi.

Pre túto reakciu nie je nevyhnutné, aby derivát všeobec-ného vzorca IV bol predbežne izolovaný z reakčnej zmesi.

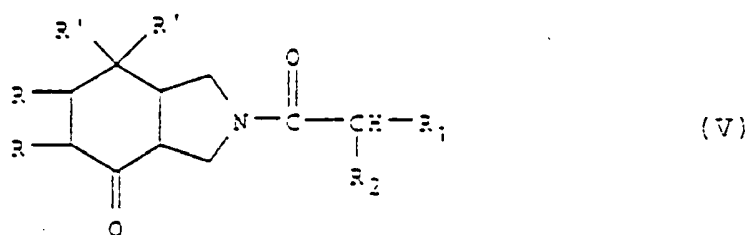
Izoindolové deriváty všeobecného vzorca I, v ktorom R₃ znamená atóm halogénu a R₄ znamená atóm vodíka, môžu byť pod-ľa vynálezu tiež pripravené halogenáciou zodpovedajúceho deri-vátu izoindolu všeobecného vzorca I, v ktorom R₃ znamená hyd-roxy-skupinu, R₄ znamená atóm vodíka a X znamená atóm kyslíka, a prípadným následným prevedením získaného amidu na amidín.

V prípade, že sa má získať produkt, v ktorom R₃ znamená atóm fluóru, potom sa uvedená reakcia výhodne uskutočňuje pri použití fluoračného činidla, ako sú fluoridy síry (trifluorid morfolino-siričitý, fluorid siričitý (J.Org.Chem., 40, 3808 (1975)), trifluorid diethylamino-siričitý (Tetrahedron, 44, 2875 (1988)), trifluorid fenyl-siričitý (J.Am.Chem.Soc., 84, 3058 (1962))/, hexafluórpropyldiethylamín (japonský patent 2 039 546) alebo N-(2-chlór-1,1,2-trifluóretyl)diethylamín, fluo-rid seleničitý (J.Am.Chem.Soc., 96, 925 (1974) alebo tetrafluór-fenylfosforan (Tet. Let., 907 (1973), v organickom rozpúšťad-

le, ako je chlórované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmetán alebo dichlóretán) pri teplote -30 až 30 °C. Je samozrejmé, že použitie alkoholu s konfiguráciou (S) vedie k fluorovanému derivátu s konfiguráciou (R) a použitie alkoholu s konfiguráciou (R) vedie k fluorovanému derivátu s konfiguráciou (S).

V prípade, že sa má získať produkt, v ktorom R_3 znamená atóm chlóru, potom sa môže chlórovaný derivát s konfiguráciou (R) získať reakciou alkoholu (S) s chloridom fosforečným pri podmienkach, ktoré popísal R.J.Cremlyn a kol. v J.Chem.Soc., 3794(1954). Chlórovaný derivát s konfiguráciou (S) sa môže získať reakciou alkoholu (S) s tionylchloridom pri podmienkach, ktoré sú tiež uvedené vo vyššie spomenutom literárnom odkaze.

Izoindolové deriváty všeobecného vzorca I, v ktorom R_3 znamená hydroxy-skupinu a R_4 znamená atóm vodíka, sa môžu podľa vynálezu získať aj redukciou izoindolového derivátu všeobecného vzorca V



v ktorom R , R' a R_2 majú vyššie uvedený význam, následným rozdelením axiálneho a ekvatoriálneho izoméru a prevedením získaného amidu na amidín.

Uvedená redukcia sa s výhodou uskutočňuje pri použití bórhydridu alkalického kovu (bórhydridu sodného alebo tri-sek.-butylbórhydridu litného) v rozpúšťadle, ako je alkohol (metanol alebo etanol) alebo éter (tetrahydrofurán, v zásaditom prostredí pri teplote -20 až 50 °C.

Izoidolové deriváty všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená imino-skupinu, sa môžu podľa vynálezu tiež pripraviť z izoindolového derivátu všeobecného vzorca III pôsobením produktu všeobecného vzorca VI



v ktorom R_1 a R_2 majú vyššie uvedený význam a R'_5 znamená alkyloxy-skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom uhlíkatom reťazci alebo metyltio-skupinu, etyltio-skupinu, benzyltio-skupinu alebo alkylkarbonylmetyltio-skupinu, alebo prípadne pôsobením soli tohto produktu.

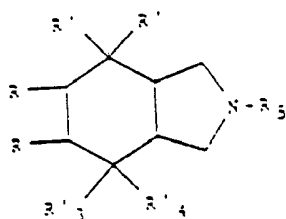
Uvedená reakcia sa uskutočňuje pri použití derivátu všeobecného vzorca VI, ktorý sa prípadne pripraví in situ, v organickom rozpúšťadle, ako je chlórované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmetán alebo dichlóretán), éter (napríklad tetrahydrofurán), aromatický uhľovodík (napríklad toluén) alebo nitril (napríklad acetonitril), pri teplote od 0 °C po teplotu spätného toku reakčnej zmesi.

Je samozrejme, že v prípade, kedy substituenty R_1 alebo/a R_2 produktu všeobecného vzorca VI viažu substituenty, ktoré by mohli interferovať s priebehom reakcie, musia byť tieto uvedené substituenty predbežne chránené zodpovedajúcimi ochrannými skupinami.

Kyseliny všeobecného vzorca II môžu byť pripravené postupmi, ktoré sú popísané v príkladoch uskutočnenia alebo spôsobom, ktorý je analogický s týmito postupmi.

Izoindolový derivát všeobecného vzorca III, v ktorom R_3

znamená atóm halogénu a R_4 znamená atóm vodíka alebo halogénu, sa môže pripraviť halogenáciou izoindolu všeobecného vzorca VII



(VII)

v ktorom R a R' majú vyššie uvedený význam, R_5 znamená ochrannú skupinu a R'_3 znamená hydroxy-skupinu a R'_4 znamená atóm vodíka v prípade, že sa má pripraviť monohalogenovaný izoindolový derivát, alebo R'_3 a R'_4 tvoria spolu oxo-skupinu v prípade, že sa má pripraviť dihalogenovaný izoindolový derivát, a následným odstránením ochrannej skupiny R_5 .

Uvedenou ochrannou skupinou R_5 môže byť tubovoľná ochranná skupina aminosovej funkcie, ktorá je kompatibilná s priebehom uvedenej reakcie a ktorej zavedenie a odstránenie nepriaznivo neovplyvní zvyšnú časť molekuly. Ako príklady takýchto ochranných skupín možno uviesť alkyloxykarbonylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu, prípadne substituovanú benzylovú skupinu, formylovú skupinu, chlóracetylovú skupinu, trichlóracetylovú skupinu, vinyloxykarbonylovú skupinu, fenoxycarbonylovú skupinu, 1-chlóretoxykarbonylovú skupinu alebo chlórkarbonylovú skupinu.

V prípade, že má byť pripravený fluórovaný derivát perhydroizoindolu všeobecného vzorca III, potom sa fluorácia uskutočňuje pri podmienkach, ktoré boli popísané vyššie pre fluoráciu derivátu všeobecného vzorca I, v ktorom R_5 znamená hydroxy-skupinu, pri teplote -30 až 30 °C. Je zrejmé, že fluórovaný derivát s konfiguráciou (R) sa získa z alkoholu s kon-

figuráciou (S) a že fluórovaný derivát s konfiguráciou (S) sa získa z hydroxylového derivátu s konfiguráciou (R). Možno tiež vychádzať zo zmesi alkoholov s konfiguráciou (R) a (S) a uskutočniť separáciu na úrovni derivátu všeobecného vzorca III.

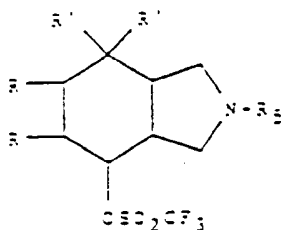
V prípade, že sa má získať difluórovaný derivát všeobecného vzorca III, potom sa pri reakcii vychádza z izoindolónu všeobecného vzorca VII (R'_3 a R'_4 tvoria spolu oxo-skupinu) a reakcia sa uskutočňuje pri vyššie uvedených podmienkach a pri teplote od 30 °C po teplotu spätného toku reakčnej zmesi.

V prípade, že sa má získať chlórovaný derivát perhydroizoindolu všeobecného vzorca III, potom sa chlorácia uskutočňuje pri podmienkach, ktoré popísal R.J.Cremlyn a kol., v J. Chem.Soc., 3794 (1954), a to buď pri použití chloridu fosforečného a hydroxylového derivátu s konfiguráciou (S) v prípade, že má byť získaný chlórovaný derivát s konfiguráciou (R), alebo pri použití tionylchloridu a hydroxylového derivátu s konfiguráciou (S), v prípade, že má byť získaný chlórovaný derivát s konfiguráciou (S). Je samozrejmé, že tiež možno uskutočniť separáciu na úrovni produktu všeobecného vzorca III.

V prípade, že sa má pripraviť dichlórovaný derivát, potom sa na perhydroizoindol všeobecného vzorca II pôsobí chloridom fosforečným pri vyššie uvedených podmienkach.

Následné odstránenie ochrannej skupiny R_5 sa uskutočňuje obvyklými postupmi. Možno pritom použiť postupy, ktoré popísal T.W. Green, A.Wiley alebo Mc Omie vo vyššie uvedených literárnych odkazoch.

Izoindolový derivát všeobecného vzorca III, v ktorom R_3 znamená atóm halogénu a R_4 znamená atóm vodíka, sa môže tiež získať halogenáciou perhydroizoindolového derivátu všeobecného vzorca VIIa



(VIIa)

v ktorom R a R' majú vyššie uvedené významy, a následný odstránením ochrannej skupiny R_s.

Uvedená halogenácia sa uskutočňuje pri použití kvartérneho amóniového halogenidu, ako je napríklad tetrabutylamónium-fluorid, alebo halogenidu alkalického kovu, ako je napríklad fluorid draselný alebo fluorid cezný, v bezvodom prostredí a v organickom rozpúšťadle, ako je napríklad éter (tetrahydrofurán alebo dioxán), chlórované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmetán) alebo v zmesi rozpúšťadiel, pri teplote -30 až 50 °C.

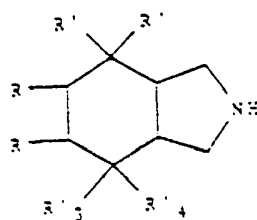
Treba uviesť, že sulfonylový derivát všeobecného vzorca VIIa s konfiguráciou (S) vedie k halogenovanému derivátu s konfiguráciou (R) a že sulfonylový derivát s konfiguráciou (R) vedie k halogenovanému derivátu s konfiguráciou (S).

Odstránenie ochrannej skupiny R_s sa uskutočňuje vyššie popísaným spôsobom.

Sulfonylový derivát všeobecného vzorca VII a sa môže získať reakciou perhydroizoindolového derivátu všeobecného vzorca VII, v ktorom R'₃ znamená hydroxy-skupinu a R'₄ znamená atóm vodíka, s reaktívnym derivátom kyseliny trifluórmétánsulfónovej.

Táto reakcia sa všeobecne uskutočňuje pôsobením anhydridu kyseliny trifluórmétánsulfónovej v prítomnosti pyridínu v chlórovanom rozpúšťadle (ako je napríklad dichlórmetán), pri teplote okolo 30 °C.

Perhydroizoindolový derivát všeobecného vzorca VII sa môže pripraviť zavedením ochrannnej skupiny aminosovej funkcie do zodpovedajúceho derivátu všeobecného vzorca VIII



(VIII)

v ktorom R, R', R'3 a R'4 majú významy uvedené v súvislosti so všeobecným vzorcom VII.

Zavedenie ochrannej skupiny aminosovej funkcie sa uskutočňuje obvyklými postupmi. Možno pritom použiť najmä postupy popísané vo vyššie uvedených literárnych odkazoch.

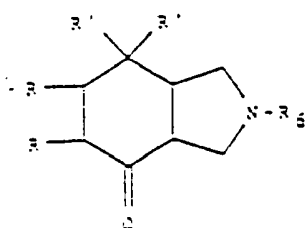
Perhydroizoindolový derivát všeobecného vzorca VII alebo VIII, v ktorom R'3 znamená hydroxy-skupinu a R'4 znamená atóm vodíka, sa môže získať redukciou zodpovedajúceho perhydroizoindolového derivátu všeobecného vzorca VII alebo VIII, v ktorom R'3 a R'4 spolu tvoria oxo-skupinu.

Uvedená redukcia sa uskutočňuje v podmienkach, ktoré sú analogické s podmienkami popísanými pre získanie perhydroizoindolov všeobecného vzorca I, v ktorom R3 znamená hydroxy-skupinu, z príslušného perhydroizoindolu.

Hydroxylový derivát perhydroizoindolu všeobecného vzorca III alebo VIII, v ktorom R'3 znamená hydroxy-skupinu a R'4 znamená atóm vodíka, sa môže získať uvoľnením ochrannej skupiny R5 z príslušného perhydroizoindolového derivátu všeobecného vzorca VII, v ktorom R'3 a R'4 majú vyššie uvedené významy.

Uvedené uvoľnenie ochrannnej skupiny sa uskutočňuje známymi postupmi, ktoré nepriaznivo nepôsobia na zvyšnú časť molekuly.

Izoindolový derivát všeobecného vzorca VIII, v ktorom R'_3 a R'_4 tvoria spolu oxo-skupinu, sa môže získať z príslušného derivátu všeobecného vzorca IX

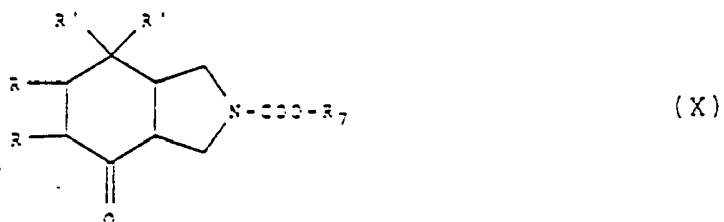


(IX)

v ktorom R a R' majú vyššie uvedené významy a R_5 znamená alkylovú skupinu alebo skupinu všeobecného vzorca $-CR_aR_bR_c$, v ktorom R_a a R_b znamenajú atómy vodíka alebo fenylové skupiny, ktoré sú prípadne substituované atómom halogénu, alkylovou skupinou, alkyloxy-skupinou alebo nitro-skupinou, a R_c má rovnaký význam ako R_a a R_b alebo znamená alkylovú skupinu alebo alkyloxyalkylovú skupinu, pričom aspoň jeden z R_a , R_b a R_c znamená nesubstituovanú alebo substituovanú fenylovú skupinu a alkylové skupiny obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka v priamom alebo rozvetvenom uhlíkatom reťazci, odstránením skupiny R_5 tubovoľným vhodným postupom, ktorý nepriaznivo nepôsobí na zvyšnú časť molekuly.

Najmä v prípade, kedy R znamená atóm vodíka a keď R_5 má iný význam, ako je alkylová skupina, môže sa skupina R_5 odstrániť katalytickou hydrogenáciou v prítomnosti paladia. Zvyčajne sa reakcia uskutočňuje v kyslom prostredí, v rozpúšťadle, ako je alkohol (metanol, etanol), vo vode alebo priamo v kyseline octovej alebo kyseline mravečej pri teplote 20 až 60 °C. Ak R_5 znamená benzhydrylovú alebo tritylovú skupinu, potom uvedené

odstránenie sa môže uskutočniť v kyslom prostredí a pri teplote od 0 °C po teplotu spätného toku reakčnej zmesi, v alkohole, v étere, vo vode alebo priamo v kyseline octovej, kyseline mravčej alebo kyseline trifluóroctovej. Skupina R_7 sa môže odstrániť tiež pôsobením vinylchlórformiátu, 1-chlóretylchlórformiátu alebo fenylochlórforniátu a vytvorením medziproduktu všeobecného vzorca X



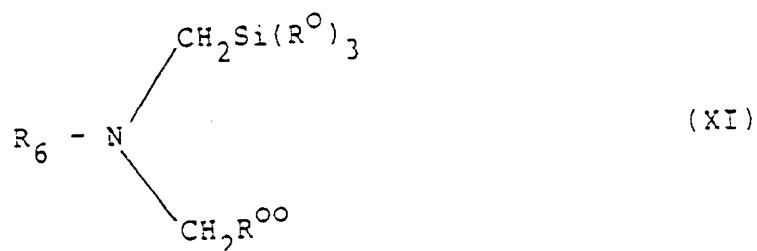
v ktorom R a R' majú vyššie uvedené významy a R_7 znamená vinyllovú skupinu, 1-chlóretylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, a potom odstránením skupiny $-COOR_7$ pôsobením kyseliny. Reakcia s chlórformiátom sa všeobecne uskutočňuje v organickom rozpúšťadle, ako je chlоровané rozpúšťadlo (napríklad dichlórmetán, dichlóretán alebo chloroform), éter (napríklad tetrahydrofurán alebo dioxán) alebo ketón (napríklad acetón) alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel, pri teplote od 20 °C po teplotu spätného toku reakčnej zmesi.

Eliminácia skupiny $-COOR_7$ sa uskutočňuje v kyslom prostredí, napríklad pôsobením kyseliny trifluóroctovej, kyseliny mravčej, kyseliny metánsulfónovej, kyseliny para-toluénsulfónovej, kyseliny chlorovodíkovej, v rozpúšťadle, ako je alkohol, éter, ester, nitril alebo zmes týchto rozpúšťadiel vo vode, pri teplote od 0 °C po teplotu spätného toku reakčnej zmesi.

Pri podmienkach, ktoré boli uvedené vyššie pre elimináciu skupiny $-COOR_7$, sa izoindolový derivát všeobecného vzorca VIII

získa vo forme soli použitej kyseliny, ktorá sa môže použiť priamo v ďalšom reakčnom stupni.

Izoindolový derivát všeobecného vzorca IX (alebo VII, v ktorom R^1 a R^2 spolu tvoria oxo-skupinu a R_6 znamená prípadne substituovanú benzylovú skupinu) sa môže získať cykloadičnou reakciou silylovaného derivátu všeobecného vzorca XI



v ktorom R_6 má vyššie uvedený význam, $(\text{R}^0)_3$ znamená alkylové skupiny alebo alkylové a fenylové skupiny a R^{OO} znamená alkyl-oxy-skupinu, kyano-skupinu alebo fenyltio-skupinu, s derivátom cyklohexanónu všeobecného vzorca XII



v ktorom R a R' majú vyššie uvedené významy.

Pracuje sa v prítomnosti katalytického množstva kyseliny zvolenej z množiny zahrňujúcej kyselinu trifluóroctovú, kyselinu octovú, kyselinu metánsulfónovú a kyseliny uvedené vo vyššie uvedených odkazoch, v organickom rozpúšťadle, ako je

chlórované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmetán alebo dichlóretán), aromatický uhľovodík, nitril (acetonitril) alebo éter, pri teplote od 0 °C po teplotu spätného toku reakčnej zmesi.

Silylový derivát všeobecného vzorca XI sa môže získať postupmi, ktoré sú popísané v nasledujúcich literárnych odkazoch:

- Y.Tera a kol., Chem.Pharm.Bull.,33,2762 (1985),
- A.Hosomi a kol., Chem.Lett.,1117 (1984),
- A.Padwa a kol., Chem.Ber.,119,813 (1986) alebo
- Tetrahedron, 41, 3529 (1985).

Treba uviesť, že perhydroizoindolové deriváty všeobecného vzorca I, III, V, VII, VII a VIII, IX a X vykazujú niektoré formy izomerie. V prípade, že má byť získaný produkt všeobecného vzorca I s konfiguráciou (3aR,7aR), potom sa rozdelenie izomérov výhodne uskutoční na úrovni derivátu všeobecného vzorca VIII, v ktorom R¹a a R¹a spolu tvoria oxo-skupinu. Toto rozdelenie sa tiež môže uskutočniť na úrovni derivátu všeobecného vzorca III. Toto rozdelenie izomérov sa uskutočňuje pri použití ľubovoľnej vhodnej metódy, ktorá nepriaznivo nepôsobí na molekuly delených izomérov.

Tak možno napríklad uviesť rozdelenie izomérov, ktoré sa uskutočňuje prípravou opticky aktívnej soli pôsobením kyseliny L(+)- alebo D(-)-mandľovej alebo kyseliny dibenzoylvinnej a následným rozdelením izomérov kryštalizáciou. Požadovaný izomér sa uvoľní zo svojej soli v zásaditom prostredí.

Rozdelenie axiálneho a ekvatoriálneho izoméru hydroxylovaných derivátov alebo halogenovaných derivátov sa výhodne uskutočňuje na úrovni produktov všeobecného vzorca VII alebo VIII, a to pri použití kryštalizácie alebo chromatografie. Toto rozdelenie tiež možno uskutočniť na úrovni produktov všeobecného vzorca III alebo I.

Nové izoindolové deriváty všeobecného vzorca I sa môžu prípadne čistiť fyzikálnymi postupmi, ako sú kryštalizácia a chromatografia.

Nové izoindolové deriváty všeobecného vzorca I, v ktorom R_1 alebo/a R_2 obsahujú aminové alebo alkylaminové substituenty alebo/a X znamená skupinu NH, sa môžu prípadne previesť na adičné soli s kyselinami. Ako príklady adičných solí s farmaceuticky prijateľnými kyselinami sa môžu uviesť soli vytvorené s minerálnymi kyselinami (hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, nitráty, fosfáty) alebo s organickými kyselinami (sukcináty, fumaráty, vínany, acetáty, propionáty, maleáty, citráty, metánsulfonáty, p-toluénsulfonáty, izetionáty) alebo so substitučnými derivátmi týchto zlúčenín.

Nové tiopyrazopyrolové deriváty všeobecného vzorca I sa môžu v prípade, že R_2 znamená karboxylovú skupinu, tiež prípadne previesť na soli kovov alebo na adičné soli s dusíkatými zásadami, a to pri použití známych metód. Tieto soli sa môžu získať pôsobením kovovej zásady (napríklad alkalický kov alebo kov alkalických zemín), amoniaku alebo amínu na zlúčeninu podľa vynálezu vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad alkohol, éter alebo voda, alebo výmennou reakciou so soľou organickej kyseliny. Soľ, ktorá sa vylúči po prípadnom zahutnení roztoku, sa oddelí filtráciou, dekantáciou alebo lyofilizáciou. Ako takéto farmaceuticky prijateľné soli sa môžu uviesť soli s alkalickými kovmi (sodík, draslík, lítium) alebo kovy alkalických zemín (horčík, vápnik), amónne soli, soli dusíkatých zásad (etanolamín, dietanolamín, trimetylamín, metylamín, propylamín, diizopropylamín, N,N-dimetyletynolamín, benzylamín, dicyklohexylamín, N-benzyl- β -fenetylamín, N,N'-dibenzyletyléndiamín, difenyléndiamín, benzhydrylamín, chinín, cholí, arginín, lyzín, leucín, dibenzylamín).

Izoindolové deriváty všeobecného vzorca I, ktoré antagonizujú účinky látky P, môžu nájsť použitie v oblastiach analgézie, astmatických zápalov, alergií, na úrovni centrálnej

nervovej sústavy, kardiovaskulárneho systému, ako antispazmatiká, alebo imunitného systému, alebo v oblasti stimulácie lakrimálnej sekrécie.

V skutočnosti tieto produkty vykazujú afinitu k receptorm látky P v dávkach od 5 do 2000 nM podľa techniky, ktorú popísal C.M. Lee a kol., Mol.Pharmacol.,23,563-69 (1983).

Naviac sa preukázalo, že ide o antagonizujúci účinok látky P, a to prostredníctvom rôznych produktov. Pri teste uskutočnenom technikou, ktorú popísal S.Rosell a kol., Substance P, nakl. US Von Euler and S.Pernow, Raven Press, New York (1977), str.83-88 sa skúmané produkty ukázali ako aktívne pri dávkach od 20 do 1000 nm.

Látka P je známa tým, že sa uplatňuje v niektorých patologických oblastiach:

- Agonist and antagonist of substance P, A.S. Dutta Drugs of the futur, 12 (8), 782 (1987),
- Substance P and pain: an updating, J.L. Henry, TINS, 3(4), 97 (1980),
- Substance P in inflammatory reactions and pain, S. Rosell, Actual. Chim. Ther., 12.ser.,249 (1985),
- Effects of Neuropeptides on Production of Inflammatory Cytokines by Human Monocytes, M.Lotz et coll., Science,241,1218 (1988),
- Neuropeptides and the pathogenesis of allergy, 42, 1 až 11 (1987),
- Substance P in Human Essential Hypertension, J.Cardiovascular Pharmacology, 10 (suppl.12),5172(1987).

Štúdiom niektorých nových zlúčenín podľa vynálezu sa hlavne preukázalo, že tieto zlúčeniny majú analgetickú účinnosť, čo sa preukázalo technikou podľa Siegmunda E. a kol. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95,729 (1957).

Príklad č.	DE ₅₀ (mg/kg,p.o.)
Príklad 1	3
Príklad 2	2
Príklad 7	1,5

Štúdiom niektorých perhydroizoindolových derivátov všeobecného vzorca I pri použití techniky podľa Sarria a kol. v Arch. Pharmacol., 324, 212-218 (1983) a modifikovanej pre myši bolo možné preukázať inhibičný účinok na zvýšenie kapilárnej permeability spôsobenej septídom (produkt antagonizujúci účinok látky P), čo svedčí o protizápalovej účinnosti.

Produkt z príkladu č.	DE ₅₀ (mg/kg,s.c.)
Príklad 1	0,70
Príklad 2	0,30
Príklad 7	0,32

Injekcia látky P vyvolá u zvieraťa hypotenziu. Produkty študované technikou podľa C.A. Maggi a kol., popísanou v J. Auton. Pharmac., 7, 11-32 (1987) antagonizujú túto hypotenziu u krys. Tento antagonizmus hypotenzie, indukovanej intravenóznou injekciou látky P v dávke 250 ml/kg, sa hlavne dosiahne, ak sa uvedené produkty podávajú v intravenóznej dávke 1 mg/kg/min v čase 5 minút.

Produkt z príkladu č.	Percentuálna inhibícia hypotenzie
-----------------------	-----------------------------------

Príklad 1

73

Príklad 2

68

Možno konštatovať, že izoindolové deriváty podľa vynálezu nevykazujú toxicitu a ukázali sa ako netoxické v prípade, keď boli podané myšiam subkutánne v dávke 40 mg/kg alebo perorálne v dávke 100 mg/kg.

Zvlášť zaujímavé sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom:

- R znamenajú atómy vodíka,
- R' znamenajú fenylové skupiny,
- X znamená atóm kyslíka alebo skupinu NH,
- R₁ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná alkyloxy-skupinou, ktorá môže byť prípadne substituovaná dialkylamínovou skupinou alebo dialkylamínovou skupinou, ktorej alkylové zvyšky tvoria spolu s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, 5- až 6-členný heterocyklus, alebo substituovaná dialkylamínovou skupinou, ktorej alkylové zvyšky môžu tvoriť s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, heterocyklus, ktorý bol definovaný vyššie,
- R₂ znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,
- R₃ znamená atóm fluóru alebo atóm chlóru alebo hydroxy-skupinu a
- R₄ znamená atóm vodíka alebo súčasne s R₃ znamená atóm fluóru.

Z uvedených zlúčenín sú zvlášť zaujímavé:

2-///3-(pyrolidiny1-1)-2-propoxy/fenyl/acetyl/-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol,

4,4-difenyl-7-fluór-2-/2-(2-metoxifyenyl)-(S)-propionyl/perhydroizoindol,

2-/2-(3-dimetylamínopropoxy)fenyl/acetyl-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol,

7,7,-difenyl-2-/2-(2-metoxifyenyl)-(S)-propionyl/-4-perhydroizoindol,

2-/(2-metoxifyenyl)acetyl/-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol,

vo forme stereoizomérov a ich zmesí, ako aj prípadne vo forme ich solí.

V nasledujúcej časti popisu bude vynález bližšie objasnený pomocou konkrétnych príkladov jeho uskutočnenia, ktoré však majú iba ilustračný charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený formuláciou patentových nárokov. V týchto príkladoch, pokiaľ nie je uvedené inak, boli protónové magnetickorezonančné spektrá stanovené pri 250 MHz v dimetylsulfoxide. Chemické posuny sú vyjadrené v ppm.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

K roztoku 0,72 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-chlórperhydroizoindol-hydrochloridu, 0,5 g kyseliny 2-(3-dimetylamínopropoxy)-fenyloctovej, 0,03 g 1-hydroxybenzotirazolu v 75 cm³ dichlórmetánu ochladeného na teplotu 4 °C sa v priebehu 10 minút pridá roztok 0,5 g 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu v 50 cm³ bezvodého dichlórmetánu a potom 0,37 cm³ diizopropyletylamínu. Reakčná zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote 0 °C, potom sa dvakrát premyje 50 cm³ vody a dvakrát 50 cm³ nasýteného roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa vyberie 21 cm³ 0,1 N kyseliny chlorovodíkovej, 50 cm³ dietyléteru a 30 cm³ vody. Vodná fáza sa oddelí a lyofilizuje, pričom sa získa 0,85 g (3aR,7R,7aR)-2-/2-(3-dimetylamínopropoxy)fenyl/acetyl-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu vo forme bieleho lyofilizátu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm^{-1})

3060, 3030, 2890, 2800, 2200, 1635, 1605, 1495, 1460, 1445, 1250, 755, 705.

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO- d_6 , pri izbovej teplote, pozoruje sa zmes oboch rotamérov)

0,95-1,35 a 1,8-2,1(2mt, 2x1H, CH_3 v 6),
2,6-2,8(mt, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
3,9 a 4,05(2mt, 2x1H, OCH_2),
4,8 a 4,85(2d šír., $J=50$, 1H, CHF),
6,8 až 7,5(mt, 14H, aromat.).

(3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochlorid sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

Roztok 2,25 g (3aR,7R,7aR)-2-terc.butoxykarbonyl-4,4-difeny-7-fluórperhydroizoindolu v 25 cm^3 dioxánu sa zmieša s 5,8N roztokom kyseliny chlorovodíkovej v dioxáne a zmes sa mieša dve hodiny pri teplote 20 $^\circ\text{C}$, potom sa zahusťí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa stuží pridaním 100 cm^3 izopropyloxiidu a pevný podiel sa odfiltruje a vysuší, pričom sa získa 1,8 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu vo forme krémovo sfarbeného prášku.

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO- d_6)

1,0-1,35(mt, 1H CH_3 v 6),
4,9(d šír., $J=50$, 1H, CHF),
7,1 až 7,5(mt, aromat.),
9,05 a 9,9(2 mf, 2x1H, NH_2^+).

(3aR,7R,7aR)-2-terc.butoxykarbonyl-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

Roztok 4,67 g (3aR,7R,7aR)-2-terc.butoxykarbonyl-4,4-difenyl-7-trifluórmetylsulfonyloxyperhydroizoindolu v 150 cm³ bezvodého dichlórmetánu sa zmieša s 22,6 cm³ 1M roztoku tetra-butylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne a zmes sa mieša 17 hodín pri teplote 20 °C a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,2-0,063 mm, priemer 4,5 cm, výška 35 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 75:25, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,04 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 20 cm³. Frakcie 28 až 38 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa), pričom sa získa 1,44 g (3aR,7R,7aR)-2-terc.butoxykarbonyl-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindolu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 200 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -225^\circ$ (c=1, CHCl₃).

(3aR,7R,7aR)-2-terc.Butoxykarbonyl-4,4-difenyl-7-trifluórmetylsulfonyloxyperhydroizoindol sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 6,7 g (3aR,4S,7aR)-2-terc.butoxykarbonyl-4,4-difenyl-4-perhydroizoindolu v 100 cm³ bezvodého dichlórmetánu, ochladeného na teplotu -30 °C, sa pridá 1,5 cm³ pyridínu a potom v priebehu 10 minút roztok 3,2 g anhydridu kyseliny trifluórmetánsulfónovej v 25 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote -30 °C, potom sa zriedi 250 cm³ vody a 100 cm³ dichlórmetánu. Organická fáza sa sa premyje 200 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a 200 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, potom sa vysuší a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa), pričom sa získa 8,6 g (3aR,7S,7aR)-2-terc.butoxykarbonyl-4,4-difenyl-7-trifluórpermetylsulfonyloxyhydroizoindolu vo forme pevnej žltej peny, ktorá sa použije ako taká v nasledujúcom reakčnom stupni.

(3aR,4S,7aR)-2-terc.Butoxykarbonyl-7,7-difenyl-4-perhydroizoindol

dolol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 13 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolu a 0,5 g 4-dimetylaminopyridínu v 450 cm³ dichlórmetánu sa pridá 10,55 g diterc.butyldikarbonátu. Po dvojhodinovom miešaní pri teplote 25 °C sa reakčná zmes zahustí pri zníženom tlaku (2,7 kPa) a zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 50 cm³ dietyléteru. Získa sa 9 g (3aR,4S,7aR)-terc.butoxykarbonyl-7,7-difenyl-4-perhydroizoindololu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 190 °C.

(3aR,4S,7aR)-7,7-Difenyl-4-perhydroizoindolol sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 100 g (3aR,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolón-hydrochloridu v 1000 cm³ absolútneho metanolu, ochladeného na 5 °C sa v priebehu 90 minút pridá roztok 7,18 g bórhydridu sodného v 500 cm³ metanolu, ku ktorému sa pridalo 20 kvapiek koncentrovaného hydroxidu sodného. Po 2,5-hodinovom miešaní pri teplote 5 až 10 °C sa vylúčené kryštály odstredia a vyberú 1000 cm³ dietyléteru. Roztok sa prefiltruje a zalkalizuje 15 cm³ 4N vodného roztoku hydroxidu sodného, potom sa mieša 2 hodiny pri teplote 5 °C. Vylúčené kryštály sa odstredia, premyjú dietyléterom a vysušia, pričom sa získa 28,8 g (3aR,7S,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindololu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 205 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -230^\circ$ (c=1, CHCl₃).

(3aR,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolón-hydrochlorid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K suspenzii 200 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolón-hydrochloridu v 2000 cm³ etylacetátu sa pomaly pri miešaní pridá 500 cm³ 4N vodného roztoku hydroxidu sodného. V miešaní sa pokračuje až do úplného rozpustenia východiskového produktu. Organický roztok sa premyje 250 cm³ destilovanej vody, 250 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranom horečnatým a prefiltruje. K takto získanému

roztoku sa pri miešani pridá roztok 92,8 g kyseliny L-(+)-mandľovej v 1000 cm³ octánu etylnatého. Po štvorhodinovom miešani sa získané kryštály odstredia, premyjú 250 cm³ octánu etylnatého (2-krát) a odstredia. Kryštály sa vyberú 2000 cm³ destilovanej vody. Reakčná zmes sa potom zahrieva pri miešani na teplotu varu 15 minút. Nerozpustené kryštály sa odstredia, premyjú 100 cm³ destilovanej vody (2-krát) a vysušia. Tieto kryštály sa rekryštalizujú zo 1100 cm³ acetonitrilu a 500 cm³ destilovanej vody. Získané kryštály sa odstredia, premyjú 40 cm³ acetonitrilu (3-krát) a vysušia. Získa sa 80 g (L)-mandelátu 7,7-difenyl-4-perhydroizoindolónu s konfiguráciou (3aR,-7aR).

$[\alpha]_D^{20} = -164^{\circ}$ (c=1, metanol).

K 80 g (3aR,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolón-(L)-mandelátu sa pridá 400 cm³ 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a 600 cm³ etylacetátu. Zmes sa mieša pri izbovej teplote až do okamihu, kedy sa rozpustí všetok východiskový produkt. Organický roztok sa premyje 250 cm³ destilovanej vody a 250 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, potom sa vysuší nad síranom horečnatým a prefiltruje. Filtrát sa pri miešani okyslí pridaním 30 cm³ 9N kyseliny chlorovodíkovej. Získané kryštály sa odstredia, premyjú 50 cm³ etylacetátu (2-krát), 50 cm³ izopropyloxiidu a vysušia. Získa sa 52,3 g (3aR,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolón-hydrochloridu s teplotou topenia 270 °C (pri rozklade).

$[\alpha]_D^{20} = -282^{\circ}$ (c=0,5, metanol).

(3aRS,7aRS)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolón-hydrochlorid sa môže pripraviť nasledujúcim postupom.

K 15 g 10 % paladia na uhlí sa pridá 150 g (3aRS,-7aRS)-2-benzyl-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolónu, 1500 cm³ metanolu a 450 cm³ 1N kyseliny chlorovodíkovej. Reakčná zmes sa pri miešani hydrogenuje pri izbovej teplote a atmosférickom

tlaku. Po 5 hodinách sa spotrebuje teoretický objem vodíka. Reakčná zmes sa prefiltruje, potom sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 200 cm³ etanolu a získané kryštály sa odstredia, premyjú 50 cm³ etanolu a vysušia. Získa sa 110 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolón-hydrochloridu s teplotou topenia pri rozklade 270 °C.

¹H-Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

2,03(Mt, 1H, 1H vodíka v 5 alebo 6),
 2,3(Mt, 1H, 1H vodíka v 5 alebo 6),
 2,48(DD, čiastočne maskované, 1H skupiny
 -CH₂- v 1),
 2,69(DD, 1H, 1H skupiny -CH₂- v 1),
 2,8(Mt, 2H, -CH₂- v 6 alebo 5),
 3,34(DD, čiastočne maskované), 1H skupiny
 -CH₂- v 3),
 3,5(Mt, 1H, -CH- v 3a),
 3,82(DD, 1H, 1H skupiny -CH₂- v 3),
 3,95(Mt, 1H, -CH- v 7a),
 7,15 až 7,65(Mt, 10H, aromat.),
 9,43(Mf, 2H, -NH₂-Cl).

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy v cm⁻¹)

3600-3300, 3100-3000, 3000-2850, 3100-2400, 1715, 1595, 1580,
 1495, 1470, 1445, 775, 750, 705.

(3aRS,7aRS)-2-Benzyl-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolón sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 155 g 4,4-difenyl-2-cyklohexán-1-ónu a 202 cm³ N-butoxymetyl-N-trimetylsilylmetylbenzylamínu v 1000 cm³ bezvodého dichlórmétanu sa pridá 5 kvapiek kyseliny trifluóroctovej a reakčná zmes sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom 45 minút. Pridá sa 50 cm³ N-butoxymetyl-N-trimetylsilylmetylbenzylamínu a 3 kvapky kyseliny trifluóroctovej

a zmes sa zohrieva 45 minút na teplotu varu pod spätným chladičom, potom sa znovu pridá 25 cm³ N-butoxymetyl-N-trimetylsilylmetylbenzylamínu a 3 kvapky kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa pri miešaní zohrieva 45 minút na teplotu varu pod spätným chladičom, potom sa k nej pridá 50 g uhličitanu draselného, zmes sa prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa rozpustí v 200 cm³ izopropyloxiidu a roztok sa chladí jednu hodinu na teplotu 0 °C. Kryštály sa odstredia, dvakrát premyjú 15 cm³ izopropyloxiidu a vysušia, pričom sa získa 193 g (3aRS,7aRS)-2-benzyl-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolónu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 132 °C.

N-Butoxymetyl-N-trimetylsilylmetylbenzylamín sa môže pripraviť postupom, ktorý popísal Y.Terao a kol. v Chem.Pharm.Bull., 33, 2762 (1985).

Príklad 2

K ochladenému (5 °C) roztoku 1 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu a 0,924 g kyseliny 2-//3-(pyrolidinyl-1)-2-propoxy/fenyl/octovej v 40 cm³ bezvodého dichlórmétánu sa pridá 0,04 g hydroxybenzotriazol-hydrátu a potom 0,79 g 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu a 0,51 cm³ diizopropyletylamínu. Po 2,5-hodinovom miešaní pri teplote 5 °C a 20 hodinách pri teplote 20 °C sa reakčná zmes dvakrát premyje 50 cm³ vody, vysuší nad síranom horečnatým a potom zahustí do sucha pri teplote 40 °C a pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 2,4 cm, výška 31 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu, kyseliny octovej a vody v objemovom pomere 60:10:10, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,05 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 25 cm³. Frakcie 11 až 31 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa vyberie 20 cm³ dichlórmétánu, roztok sa premyje 20 cm³ 1N vodného roztoku

hydroxidu sodného, potom sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha. Toto alkalické premytie sa uskutoční ešte raz. Získa sa 0,68 g (3aR,7R,7aR)-2-///3-(pyrolidiny1-1)-2-propoxy/-fenyl/acetyl/-4,4-difenyl-7-fluór-perhydroizoindolu vo forme pevného bieleho produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm^{-1})

3085, 3055, 3035, 2950, 2875, 2785, 1640, 1600, 1495, 1455, 1440, 1245, 750, 700.

^1H -Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

($\text{DMSO}-d_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$)

1,1-1,45(mt,1H,1H v 6),
1,9(mt,4H,2CH₂ v 3 a 4 pyrolidino-skupiny),
2,27(mt,1H,1H v 5),
3,77(d,J=10,1H,H v 1),
4,03(mt,2H,OCH₂),
4,78(d šír.,J=50,1H,CHF),
7,1 až 7,5(mt,14H,aromat.).

Hydrochlorid kyseliny ///3-(pyrolidiny1-1)-2-propoxy/fenyl/octovej sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K 24,9 g metyl-///3-(pyrolidiny1-1)-2-propoxy/fenyl/-acetátu sa pridá 700 cm³ 6N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Po 2-hodinovom zohrievaní na teplotu varu pod spätným chladičom sa roztok zahustí do sucha pri teplote 50 °C pri zníženom tlaku. Zvyšok sa potom vyberie 100 cm³ toluénu a zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Po rovnakom spracovaní toluénom sa získa 21,9 g hydrochloridu kyseliny ///3-(pyrolidiny1-1)-2-propoxy/-fenyl/octovej vo forme pevného béžového produktu s teplotou topenia 173 °C.

^1H -Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

1,8 až 2,1(mt,4H,-N(CH₂CH₂)₂),
2,15(mt,2H,CH₂-CH₂-CH₂),

2,98 a 3,52 (2mt, 2x2H, $-(\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2)_2$),
 3,26 (mt, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{-N}$),
 3,5 (2s, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{COO}$),
 4,06 (t, J=6, 2H, OCH_2),
 6,32 (mt, 2H, aromat. v 3 a 5),
 7,23 (mt, 2H, aromat. v 4 a 6),
 11,2 (mf, 1H, $-\text{NH}^+$).

Metyl-//3-(pyrolidiny1-1)-2-propoxy/fenyl/acetát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 36 g metyl-2-(3-brómpropoxy)fenylacetátu v 400 cm³ acetonitrilu sa postupne pridá 18,4 g uhličitanu draselného, 4,5 g jodidu sodného a potom 9,54 g pyrolidínu. Reakčná zmes sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom 5 hodín, potom sa mieša pri teplote 20 °C 20 hodín a potom sa zriedi 800 cm³ dichlórmetánu. Roztok sa premyje 80 cm³ vody a potom dvakrát 80 cm³ soľanky. Chlóretylénová fáza sa vysuší nad síranom sodným a zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 4,5 cm, výška 48 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a metanolu v objemovom pomere 90:10, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,04 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 500 cm³. Frakcie 3 až 8 sa zlúčia a zahustia do sucha pri teplote 50 °C a pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 24,9 g metyl-//3-(pyrolidiny1-1)-2-propoxy/fenyl/acetátu vo forme oranžového oleja.

Infračervené spektrum:

(CCl₄, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3065, 3030, 2950, 2930, 2880, 2790, 1740, 1600, 1585, 1490, 1770, 1455, 1430, 1250.

Metyl-2-(3-brómpropoxy)fenylacetát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 153 g metyl-(2-hydroxyfenyl)acetátu v 1400 cm³

acetonitrilu sa pridá 254,5 g uhličitanu draselného a 654 cm³ 1,3-dibrómpropánu. Získaná suspenzia sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom 20 hodín, potom sa ochladí na teplotu 20 °C a prefiltruje. Filtrát sa zahustí do sucha pri teplote 50 °C a pri zníženom tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 8,8 cm, výška 43 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 95:5, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,05 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 300 cm³. Frakcie 18 až 53 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 130,6 g metyl-2-(3-brómpropoxy)-fenylacetátu vo forme oranžového oleja.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:
(25 MHz, CDCl₃)

2,32(gt, J=6,5, 2H, CH₂-CH₂),
3,26(t, J=6,5, 2H, CH₂Br),
3,65(s, 2H, COOCH₃),
3,7(s, 2H, CH₂COO),
4,13(t, J=6,5, 2H, OCH₂),
6,94(mt, 2H, aromat. v 3 a 5),
7,25(mt, 2H, aromat. v 2 a 6).

Príklad 3

Postupuje sa rovnako ako v ďalej uvedenom príklade 9, pričom sa vychádza z 0,16 g kyseliny 2-dimetylamino-fenyl-octoovej a 0,30 g (3aR,7S,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu a získa sa 0,11 g (3aR,7S,7aR)-2-/(2-dimetylamino-fenyl)-acetyl/-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindolu vo forme pevnej bielej peny.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3090, 3060, 3030, 2940, 2875; 2825, 2770, 1645, 1595, 1580, 1495, 1450, 1420, 755, 730, 700.

¹H-Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(pri izbovej teplote, pozoruje sa zmes oboch rotamérov)

2,35 a 2,58 (2s, 6H, N(CH₃)₂),

4,2-4,6 (mt, 1H, CHF),

6,9-7,5 (mt, 14H, aromat.).

(3aR,7S,7aR)-4,4-Difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochlorid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

Postupuje sa rovnako ako v ďalej uvedenom príklade 8, pričom sa z 0,5 g (3aR,7S,7aR)-2-terc.butoxykarbonyl-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindolu získa 0,35 (3aR,7S,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu vo forme pevného šedého produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3420, 3090, 3050, 3025, 2970, 2920, 2800-2250, 1590, 1530, 1495, 1460, 1445, 1060, 750, 730, 700.

(3aR,7S,7aR)-2-terc.butoxykarbonyl-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K ochladenému (5 °C) roztoku (3aR,4R,7aR)-2-terc.butyloxykarbonyl-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolu v 20 cm³ bezvodého dichlórmetánu sa pridá roztok 0,37 cm³ 4-trifluórtiomorfolínu v 10 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Po 2-hodinovom miešaní pri teplote 5 °C sa reakčná zmes premyje 20 cm³ 5 % vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, potom sa vysuší nad síranom hořečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04 mm - 0,06 mm, priemer 2,4 cm, výška 35 cm) pri použití elúčnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 90:10, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,08 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 25 cm³. Frakcie 25 až 34 sa zlúčia a zahustia do sucha. Získa sa 0,27 g (3aR,7S,7aR)-2-terc.butyloxykarbonyl-4,4-difenyl-7-fluórper-

hydroizoindolu vo forme pevnej bielej peny.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm^{-1})

3090, 3060, 3030, 2975, 2930, 2875, 1695, 1595, 180, 1495, 1450, 1405, 1365, 1175, 755, 730, 700.

Príklad 4

K roztoku 0,57 g hydrobromidu kyseliny (pyrolidino-2-fenyl-octovej v 20 cm^3 bezvodého dichlórmetánu, ochladeného na teplotu 4 $^{\circ}\text{C}$, sa pridá 0,28 cm^3 trietylaminu a 0,32 g karbonylimidazolu. Zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote 4 $^{\circ}\text{C}$, potom sa k nej pridá roztok 0,67 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu v 20 cm^3 bezvodého dichlórmetánu a 0,28 cm^3 trietylaminu. Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote 24 hodín, potom sa zriedi 100 cm^3 dichlórmetánu, dvakrát premyje 50 cm^3 vody, vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 3,6 cm, výška 38 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 70:30, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 20 cm^3 . Frakcie 26 až 54 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať zo zmesi acetonitrilu a diizopropoxyidu v objemovom pomere 25:75. Získa sa 0,16 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluór-2-/(2-pyrolidinofenyl)acetyl/perhydroizoindolu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 170 $^{\circ}\text{C}$.

Príklad 5

K roztoku 0,19 g kyseliny (2-dimetylaminofenyl)octovej v 15 cm^3 bezvodého dichlórmetánu, ochladeného na teplotu 4 $^{\circ}\text{C}$, sa pridá 0,17 g karbonyldimidazolu. Zmes sa mieša jednu hodi-

nu pri teplote 4 °C, potom sa pridá roztok 0,35 g (3aR,7R,-7aR)-7-chlór-4,4-difenylperhydroizoindol-hydrochloridu v 10 cm³ bezvodého dichlórmetíanu a potom roztok 0,15 cm³ trietylamínu v 10 cm³ bezvodého dichlórmetíanu. Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote 20 hodín, potom sa zriedi 120 cm³ dichlórmetíanu, premyje 80 cm³ vody a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, potom sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 2 cm, výška 22 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a cyklohexánu v objemovom pomere 75:25, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,04 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 20 cm³. Frakcie 6 až 9 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Produkt získaný vo forme zásady sa prevedie na hydrochlorid rozpustením v 25 cm³ dietyléteru a potom pridaním 5 cm³ 3,2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v dietylétere a premytím v dietylétere a vysušením. Získa sa 0,14 g (3aR,7R,7aR)-7-chlór-2-/(2-dimetylamino-fenyl)acetyl/-4,4-difenylperhydroizoindol-hydrochloridu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 190 °C.

(3aR,7R,7aR-7-Chlór-4,4-difenyl-perhydroizoindol-hydrochlorid sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

Roztok 0,4 g (3aR,7R,7aR)-7-chlór-2-chlórkarbonyl-4,4-difenylperhydroizoindolu v 6 cm³ 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a 14 cm³ tetrahydrofuránu sa pri miešaní zahrieva 9 hodín na teplotu 80 °C. Reakčná zmes sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,35 g (3aR,7R,-7aR)-7-chlór-4,4-difenylperhydroizoindol-hydrochloridu vo forme pevného bieleho produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3055, 3025, 3000, 2250, 100, 1495, 1580, 1460, 1445, 1435, 760, 735, 700.

(3aR,7R,7aR)-7-chlór-2-chlórkarbonyl-4,4-difenylperhydroizoindol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K ochladenému (4 °C) roztoku 1 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-2-terc.butyloxykarbonyl-4-perhydroizoindolu v 60 cm³ chloroformu sa pridá postupne 1,3 g uhličitanu vápenateho a potom 2 g chloridu fosforečného a zmes sa mieša pri izbovej teplote 20 hodín. Reakčná zmes sa potom prefiltruje, zriedi 80 cm³ chloroformu, dvakrát premyje 80 cm³ vody, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagelu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 2,5 cm, výška 34 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 30:70, pričom sa elúcia uskutočňuje pri tlaku dusíka 0,04 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 20 cm³. Frakcie 7 až 10 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,44 g (3aR,7R,7aR)-7-chlór-2-chlórkarbonyl-4,4-difenylperhydroizoindolu vo forme pevného bieleho produktu.

Infračervené spektrum:

(roztok CCl₄, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3090, 3065, 3035, 2930, 2855, 1745, 1600, 1585, 1495, 150, 700.

Príklad 6

K roztoku 0,43 g kyseliny (2-dimetylaminofenyl)octovej v 15 cm³ bezvodého dichlórmetánu, ochladeného na 4 °C, sa pridá 0,39 g karbonyldiimidazolu. Zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote 4 °C, potom sa pridá roztok 0,84 g (3aR,7S,7aR)-7-chlór-4,4-difenylperhydroizoindol-hydrochloridu v 10 cm³ bezvodého dichlórmetánu a potom roztok 0,34 cm³ trietylaminu v 10 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote 20 hodín, potom sa zriedi 100 cm³ dichlórmetánu, premyje 50 cm³ vody a potom nasýteným vodným roztokom chloridu

sodného, vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 3 cm, výška 23 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a cyklohexánu v objemovom pomere 25:75, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,04 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 80 cm³. Frakcia 2 sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Produkt získaný vo forme zásady sa prevedie na hydrochlorid rozpustením v 4 cm³ acetonitrilu, pridaním 5 cm³ 3,2 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v dietylétere, premytím izopropyléterom a vysušením. Získa sa 0,08 g (3aR,7S,7aR)-7-chlór-2-/(2-dimetylamino)fenyl)acetyl/-4,4-difenylperhydroizoindol-hydrochloridu vo forme pevného béžového produktu.

Infráčervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3055, 3025, 2950, 1635, 1490, 1460, 1440, 760, 750, 700.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(pri 404 °K sa pozoruje zmes oboch rotamérov, DMSO-d₆ + CF₃COOD, hlavné signály)

3 a 3,13(2s, 6H, N(CH₃)₂),

4,54 a 4,63(2mt, 1H, CHCl),

7 až 7,8(mt, 14H, aromat.).

(3aR,7S,7aR)-7-chlór-4,4-difenylperhydroizoindol-hydrochlorid sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K roztoku (3aR,7S,7aR)-2-terc.butyloxykarbonyl-7-chlór-4,4-difenylperhydroizoindolu (1,03 g) v 5 cm³ dioxánu sa pridá 10 cm³ 6,3N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v dioxáne. Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote 2 hodiny, potom sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,84 g (3aR,7S,7aR)-7-chlór-4,4-difenylperhydroizoindol-hydrochloridu vo forme pevného produktu, ktorý sa použije v surovom stave v nasledujúcom reakčnom stupni.

(3aR,4S,7aR)-2-terc. Butylkarbonyl-7-chlór-4,4-difenylperhydroizoindol sa môže získať nasledujúcim spôsobom

Roztok 1g (3aR,4S,7aR)-2-terc. butyloxykarbonyl-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolónu v 10 cm³ tionylchloridu sa mieša 3 hodiny pri teplote 80 °C. Reakčná zmes sa potom zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,03 2-terc. butylkarbonyl-7-chlór-4,4-difenylperhydroizoindolu vo forme pevného produktu, ktorý sa použije v surovom stave v nasledujúcom reakčnom stupni.

Príklad 7

K roztoku 0,36 g kyseliny (S)-2-(2-metoxyfenyl)propionovej v 20 cm³ bezvodého dichlórmetánu, ochladeného na teplotu 4 °C, sa pridá 0,32 g karbonyldiimidazolu. Zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote 4 °C, potom sa k nej pridá roztok 0,67 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu v 20 cm³ bezvodého dichlórmetánu a 0,28 cm³ trietylaminu. Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote 20 hodín, zriedi v 200 cm³ dichlórmetánu a potom premyje 50 cm³ vody, vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 3 cm, výška 20 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a cyklohexánu v objemovom pomere 60:40, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,04 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 20 cm³. Frakcie 10 až 15 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 0,6 cm³ izopropyloxyidu. Získané kryštály sa odstredia, premyjú izopropyloxydom a potom vysušia. Získa sa 0,19 g (3aR,7R,7aR)-2-/2-(2-metoxyfenyl)-(S-propionyl/perhydroizoindolu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 195 °C.

(3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochlorid

sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 3,7 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluór-2-terc.-butyloxykarbonylperhydroizoindolu v 40 cm³ dioxánu sa pridá roztok 40 cm³ 6,3N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v dioxáne a zmes sa mieša pri izbovej teplote 2 hodiny. Reakčná zmes sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku, zvyšok sa rozotrie v diizopropoxyde, prefiltruje a vysuší. Získa sa 3,1 g (3aR,-7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 200 °C pri rozklade.

(3aR,7R,7aR)-4,4-Difenyl-7-fluór-2-terc.butyloxykarbonylperhydroizoindol sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K ochladenému roztoku (5 °C) 9,4 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-2-terc.butyloxykarbonyl-4-perhydroizoindolu v 250 cm³ bezvodého dichlórmetánu sa pridá roztok 3,5 cm³ trifluoridu morfolino-siričitého v 50 cm³ dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša 4 hodiny pri teplote 5 °C, potom sa zriedi 300 cm³ dichlórmetánu, premyje 250 cm³ vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 3,5 cm, výška 42 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 90:10, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,05 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 120 cm³. Frakcie 13 až 17 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z cyklohexánu. Získa sa 2,55 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluór-2-terc.butyloxykarbonylperhydroizoindolu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 202 °C.

Kyselina (S)-2-(2-metoxyfenylyl)propionová sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

Kyselina (S)-2-(2-metoxifynyl)propionová sa môže pripraviť metódou, ktorá je analogická s postupmi, ktoré popísal D.A. Evans a kol. v Tetrahedron, 44,5525,(1988) a ktorá sa uskutočňuje nasledujúcim spôsobom.

K ochladenému roztoku (5 °C) (4S,5S)-4-metyl-5-fenyl-3-/2-(2-metoxifynyl)-(S)-propionyl-2-oxazolidinónu v 60 cm³ tetrahydrofuránu a 30 cm³ vody sa pridá 1,52 g hydroxidu litného. Reakčná zmes sa mieša 3 hodiny pri tejto teplote, potom sa po návrate na izbovú teplotu pridá etylacetát, zmes sa dekantuje, vodná fáza sa okyslí 1N vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Pevný podiel sa rekryštalizuje v hexáne, odstredí a vysuší. Získa sa 0,4 g kyseliny (S)-2-(2-metoxifynyl)propionovej vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 102 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +64,6^\circ$ (c=1, CHCl₃).

(4S,5S)-4-Metyl-5-fenyl-3-(2-(2-metoxifynyl)-(S)-propionyl)-2-oxazolidinón sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K ochladenému roztoku (-50 °C) 10 g (4S,5S)-4-metyl-5-fenyl-3-/2-(2-metoxifynyl)acetyl-2-oxazolidinónu v 150 cm³ tetrahydrofuránu sa pridá 19,1 g 1,1,1,3,3,3-hexametyldisalanátu sodného, potom sa zmes mieša pri uvedenej teplote 45 minút, potom sa pridá 7,72 cm³ metyljodidu. Reakčná zmes sa potom mieša 15 hodín pri izbovej teplote, potom sa zriedi etylacetátom, premyje 50 cm³ vody a potom 50 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, potom sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa nechá vykryštalizovať z izopropoxyidu, odstredí a vysuší. Získa sa 4,2 (4S,5S)-4-metyl-5-fenyl-3-/2-(2-metoxifynyl)-(S)-propionyl-2-oxazolidinónu vo forme pevného bieleho produktu.

(4S,5S)-4-Metyl-5-fenyl-3-(2-metoxifynylacetyl)-2-oxazolidinón

sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K suspenzii 1,89 g hydridu sodného (20 % disperzie vo vazelíne) v 200 cm³ bezvodého tetrahydrofuránu sa pridá pri izbovej teplote 9,38 g kyseliny 2-metoxyfenyloctovej. Táto suspenzia sa ochladí na teplotu -30 °C, potom sa k nej pridá 7,77 cm³ pivaloylchloridu a potom ešte chladený roztok (-78 °C), získaný pridaním roztoku 35,27 cm³ 1,6M butyllítia v hexáne k ochladenému roztoku (-78 °C) 10 g (4S,5S)-4-metyl-5-fenyl-2-oxazolidinónu v 200 cm³ bezvodého tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša 45 minút pri teplote -30 °C, potom sa k nej po návrate na izbovú teplotu pridá 200 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a potom 500 cm³ etylacetátu. Po dekantácii sa organická fáza premyje dvakrát 100 cm³ vody a potom ešte dvakrát 100 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 4,8 cm, výška 36 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere najprv 85:15 a potom 80:20, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom 0,06 MPa dusíka a zachytávajú sa frakcie s objemom 50 cm³. Frakcie 14 až 31 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 13,6 g (4S,5S)-4-metyl-5-fenyl-3-(2-metoxyfenylacetyl)-2-oxazolidinónu vo forme žltého oleja.

Príklad 8

Postupuje sa rovnako ako v ďalej uvedenom príklade 9, pričom sa z 0,77 g kyseliny 2-dimetylamino-fenyloctovej a 1,50 g (3aR,7aR)-4,4-difenyl-7,7-difluórperhydroizoindol-hydrochloridu získa 1,29 g (3aRS,7aRS)-2-((2-dimetylamino-fenyl)acetyl)-4,4-difenyl-7,7-difluórperhydroizoindolu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia 189 °C.

(3aRS,7aRS)-4,4-Difenyl-7,7-difluórperhydroizoindol-hydrochlorid sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K 1,8 g (3aRS,7aRS)-2-terc.butyloxykarbonyl-4,4-difenyl-7,7-difluórperhydroizoindolu sa pridá 20 cm³ dioxánu a 20 cm³ 6,3N kyseliny chlorovodíkovej. Po 20-hodinovom miešaní pri izbovej teplote sa získaná biela suspenzia zahustí do sucha pri teplote 40 °C a pri zníženom tlaku. Zvyšok sa premyje diizopropyloxidom, pevný podiel sa odstredí a potom vysuší. Získa sa 1,51 g (3aRS,7aRS)-4,4-difenyl-7,7-difluórperhydroizoindol-hydrochloridu vo forme pevného bieleho produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3090, 3050, 3025, 2965, 2935, 2900, 2800-2250, 1595, 1580, 1495, 1465, 1445, 760, 730, 700.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆ + CF₃COOD)

1,2-1,55 a 2,12(2mt, 2x1H, CH₂ v 6),

3-3,3(mt, 1H, H v 7a),

3,58(mt, 2H, CH₂ v 1),

3,76(mt, 1H, H v 3a),

7,1 až 7,5(mt, 10H, aromat.).

(3aRS,7aRS)-2-terc.Butyloxykarbonyl-4,4-difenyl-7,7-difluórperhydroizoindol sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 3,4 cm³ trifloridu dietylamino-siričitého v 20 cm³ bezvodého dichlórmetíanu sa pridá roztok 5,0 g (3aR,S,7aRS)-2-terc.butyloxykarbonyl-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolu v 30 cm³ bezvodého dichlórmetíanu. Po 5 hodinách miešania pri zahrievaní na teplotu varu pod spätným chladičom a po 20 hodinách pri izbovej teplote sa reakčná zmes premyje 50 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a 50 cm³ vody, potom sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagelu (granulometria

0,04-0,06 mm, priemer 2,8 cm, výška 35 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere najprv 95:5 a potom 90:10, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,08 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 25 cm³. Frakcie 24 až 52 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z etylacetátu a diizopropyloxiidu, potom sa získané kryštály odstredia a vysušia. Získa sa 1,80 g (3aRS,7aRS)-2-terc.butyloxykarbonyl-4,4-difenyl-7,7-difluór-perhydroizoidolu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 162 °C.

Príklad 9

K roztoku 0,52 kyseliny 2-dimetylaminofenylacetovej v 20 cm³ bezvodého dichlórmetánu sa pridá 0,49 g N,N'-karbonyldiimidazolu. Zmes sa mieša 30 minút pri teplote 5 °C, potom sa k nej pridá roztok 0,93 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoidolol-hydrochloridu a 0,84 cm³ trietylaminu v 10 cm³ dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša dve hodiny pri teplote 5 °C, potom sa premyje 10 cm³ vody, vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (0,04 mm-0,06 mm, priemer 2 cm, výška 35 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej etylacetátom, pričom sa zachytávajú frakcie s objemom 30 cm³. Frakcie 8 až 27 sa zlúčia, zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať zo zmesi 4 cm³ acetonitrilu a 20 cm³ dietyléteru. Kryštály sa odstredia, vysušia pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,70 g (3aR,4S,7aR)-2-((2-dimetylaminofenyl)acetyl)-7,7-difenyl-4-perhydroizoidololu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia 160 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -162^\circ$ (c=0,5, metanol).

Príklad 10

Postupuje sa ako v príklade 9, pričom sa z 0,26 g kyseliny 2-dimetylamino-fenyl-octovej a 0,50 g (3aR,4R,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolol-hydrochloridu získa 0,21 g (3aR,4R,7aR)-2-((2-dimetylamino)acetyl)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindololu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia 204 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -212^\circ$ (C=0,5, metanol).

(3aR,4R,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolol-hydrochlorid sa môže pripraviť hydrogenáciou suspenzie 0,70 g (3aR,4R,7aR)-2-benzyl-7,7-difenyl-4-perhydroizoindololu v 30 cm³ metanolu a 2,0 cm³ 1N kyseliny chlorovodíkovej pri atmosférickom tlaku 20 hodín pri teplote 20 °C v prítomnosti 0,12 hydroxidu paladnatého na aktívnom uhlí (20 %). Reakčná zmes sa prefiltruje, filtrát sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) a získaný olej sa stuží dietyléterom. Suspenzia sa prefiltruje, pevný podiel sa odstredí a vysuší pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,52 g (3aR,4R,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolol-hydrochloridu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia pri rozklade 220 °C.

Infračervené spektrum:

(charakteristické pásy, cm⁻¹)

3400, 3090, 3050, 3025, 3000-2800, 1600, 1530, 1495, 1465, 935, 750, 700.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, hlavné signály)

1,06(t šír., J=14, 1H, H v 5),
1,66(d šír., J=14, 1H, H v 5),
2,17(d šír., J=14, 1H, CH₂ v 6),
3,8(s šír., 1H, H v 4),
5,3(mf, 1H, OH),
7,05 až 7,45(mt, 10H, aromat.).

8,4 a 9,43(mf, 2H, NH₂⁺).

(3aR,4R,7aR)-2-Benzyl-7,7-difenyl-4-perhydroizoindol sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K ochladenému roztoku (0 °C) 1,3 g (3aR,7aR)-2-benzyl-7,7-difenylperhydroizoindolónu v 6,0 cm³ tetrahydrofuránu sa pridá v priebehu 5 minút 4,0 cm³ roztoku tri-sek. outylbórhydridu litného v tetrahydrofuráne. Po 3-hodinovom miešaní pri teplote 0 °C sa k reakčnej zmesi znovu pridá 0,5 cm³ 1M roztoku bórhydridu. Po jednej hodine pri teplote 0 °C sa pridá 50 cm³ vody a 50 cm³ etylacetátu. Organická fáza sa dekantuje, premyje 20 cm³ vody, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný olej sa nechá vykryštalizovať z 30 cm³ diizopropyloxiidu, kryštály sa odstreďa a vysušia pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,70 g (3aR,4R,7aR)-2-benzyl-7,7-difenyl-4-perhydroizoindololu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 154 °C.

(3aR,7aR)-2-Benzyl-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolón sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K ochladenému roztoku (0 °C) 21,7 g (3aR,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolónu v 300 cm³ dichlórmetánu a 18,5 cm³ trietylaminu sa pridá 7,9 cm³ benzylbromidu. Po 1-hodinovom miešaní pri teplote 0 °C a 2 hodinách pri teplote 20 °C sa reakčná zmes premyje 50 cm³ vody, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (0,04-0,06 mm, priemer 5 cm, výška 40 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a cyklohexánu v objemovom pomere 75:25, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,06 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 250 cm³. Frakcie 3 až 6 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 22,1 g (3aR,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolónu vo forme pevného bielyho produktu s teplotou topenia 124 °C.

/alfa/°° -279°.

Príklad 11

K roztoku 0,86 g hydrobromidu kyseliny (pyrolidino-2)-fenyloctovej v 20 cm³ bezvodého dichlórmetánu, ochladeného na teplotu 4 °C, sa pridá 0,42 cm³ trietylaminu a 0,49 g karbo-nylimidazolu. Zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote 4 °C, po- tom sa k nej pridá roztok 1 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difeny1-4-per- hydroizoindolol-hydrochloridu a 0,42 cm³ trietylaminu v 10 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote 24 hodín, potom sa dvakrát premyje 10 cm³ vody a potom vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Produkt získaný vo forme zásady sa prevedie na hyd- rochlorid rozpustením v minimálnom množstve acetónu a pôso- bím roztoku kyseliny chlorovodíkovej v dietylétere a pridaním dietyléteru. Získaný pevný podiel sa rozotrie s dietyléterom a potom sa vysuší. Získa sa 0,2 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difeny1-2-/(2-pyrolidinofeny1)acetyl)-4-perhydroizoindolol-hydrochloridu vo forme pevného béžovo sfarbeného produktu.

Infračervené spektrum (KBr, charakteristické pásy, cm⁻¹)
3085, 3050, 3025, 2945, 2880, 2750, 1640, 1600, 1495, 1445,
1060, 755, 730, 700.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:
(DMSO-d₆)

0,92 a 1,72(2mt, 2x1H, CH₃- v 5),
2,17(mt, 4H, 2 CH₂ v 3 a 4 pyrolidino-skupiny),
7 až 7,8(mt, 14H, aromat.).

Príklad 12

Postupuje sa ako v príklade 9, pričom sa z 1,82 g kyseli- ny (2-metoxifyny1)octovej a 3,29 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difeny1-4- perhydroizoindolol-hydrochloridu získa 3,9 g (3aR,4S,7aR)-2-/(2-metoxifyny1)acetyl)-7,7-difeny1-4-perhydroizoindololu vo forme pevného bieleho produktu pri teplote 246 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -174^\circ$ (c=0,37, metanol).

Príklad 13

K roztoku 0,41 g kyseliny (S)-2-(2-metoxyfenyl)propionovej v 15 cm³ bezvodého dichlórmetánu, ochladeného na teplotu 4 °C, sa pridá 0,37 g karbonyldiimidazolu. Zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote 4 °C, potom sa k nej pridá roztok 0,75 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolol-hydrochloridu. Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote 20 hodín, potom sa dvakrát premyje 10 cm³ vody, vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 3,6, výška 37 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 50:50, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,05 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 50 cm³. Frakcie 21 až 41 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa rozotrie s izopropyloxidom a potom vysuší. Získa sa 0,3 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-2-/2-(2-metoxyfenyl)-(S)-propionyl/-4-perhydroizoindololu vo forme pevného bieleho speneného produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr; charakteristické pásy, cm⁻¹)

3090, 3060, 3030, 2940, 2875, 2840, 1630, 1495, 1245, 1060, 755, 730, 700.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, pri izbovej teplote sa pozoruje zmes oboch rotamérov)

0,9-1,8(mt, 2H, CH₂ v 5),
1,14 a 1,23(2d, J=7, 3H, CH₃),
3,55 a 3,65(2s, 3H, OCH₃),
3,85 a 4,23(2mt, 1H, -COCH₂CH₃-),
6,8 až 7,5(mt, 14H, aromat.).

(3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolol-hydrochlorid sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 2 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-2-terc.butyloxykarbonyl-4-perhydroizoindolu v 20 cm³ dioxánu sa pridá 40 cm³ 6,3N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v dioxáne a získaná zmes sa mieša 5 hodín pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa), zvyšok sa rozotrie v acetonitrile, zmes sa prefiltruje a pevný podiel sa vysuší. Získa sa 1,57 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolol-hydrochloridu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 266 °C.

(3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-2-terc.butyloxykarbonyl-4-perhydroizoindolol a (3aR,4R,7aR)-7,7-difenyl-2-terc.butyloxykarbonyl-4-perhydroizoindolol sa môžu získať nasledujúcim spôsobom.

K ochladenému roztoku (4 °C) 17,8 g (3aR,7aR)-7,7-difenyl-2-terc.butyloxykarbonyl-4-perhydroizoindolónu v jednom litri metanolu sa pridá po kvapkách v priebehu 40 minút roztok 1 g bórhydridu sodného v 200 cm³ metanolu a potom 10 kvapiek lúhu sodného. Reakčná zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote 4 °C, potom sa pridá 2 cm³ 0,1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa rozpustí v 350 cm³ dichlórmetánu, premyje 100 cm³ vody a potom 50 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať zo 40 cm³ dietyléteru. Získané kryštály sa odstredia a vysušia. Získa sa 8,4 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-2-terc.butoxykarbonyl-4-perhydroizoindololu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 190 °C.

Materské lúhy z kryštalizácie sa zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 4 cm, výška 33 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu

a metanolu v objemovom pomere 96:4, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,04 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 20 cm³. Frakcie 18 až 21 sa zliúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,88 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-2-terc.butyloxykarbonyl-4-perhydroizoindolu vo forme pevnej bielej peny. Frakcie 26 až 31 sa zliúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 5 cm³ dietyléteru. Získa sa 2,88 g (3aR,4S,7aR)-7,7-2-terc.butyloxykarbonyl-4-perhydroizoindolu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 190 °C.

(3aR,7aR)-7,7-difenyl-2-terc.butyloxykarbonyl-4-perhydroizoindolón sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 20 g (3aR,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolón-hydrochloridu v 100 cm³ bezvodého dichlórmétanu a 6,17 cm³ trietylaminu sa postupne pridá 0,74 g 4-dimetylaminopyridínu a potom 14,7 g diterc.butyldikarbonátu. Reakčná zmes sa potom mieša 24 hodín pri izbovej teplote, potom sa premyje vodným roztokom kyseliny citrónovej a potom vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 90 cm³ dietyléteru. Kryštály sa odstredia, premyjú 10 cm³ dietyléteru a potom vysušia. Získa sa 14,1 g (3aR,7aR)-7,7-difenyl-2-terc.butyloxykarbonyl-4-perhydroizoindolónu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 119 °C.

Príklad 14

K ochladenému roztoku (10 °C) 1 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindololu, 0,97 g kyseliny 2-(3-dimetylaminopropoxy)-fenyloctovej, 0,05 g 1-hydroxybenzotriazolu v 50 cm³ dichlórmétanu sa pridá 0,766 g 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa mieša 90 minút pri teplote 20 °C, potom sa dvakrát premyje 50 cm³ vody a potom 50 cm³ nasý-

teného roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,2-0,063 mm, priemer 2,9 cm, výška 23 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou 1,2-dichlóretánu a metanolu (1 liter v objemovom pomere 90:10 a 1,5 litra v objemovom pomere 70:30), pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,07 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 25 cm³. Frakcie 10 až 84 sa zlučia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa), pričom sa získa 1,1 g (3aR,4S,7aR)-2-//2-(3-dimethylaminopropoxy)fenyl/acetyl/-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolu vo forme pevného krémovo sfarbeného speneného produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3080, 3050, 3020, 2940, 2870, 2815, 2765, 100, 1490, 1455, 1445, 1245, 1065, 750, 730, 700.

¹H-Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, pri 433 °K)

1,06 a 1,76(2mt, 2x1H, CH₃ v 5),

2,27(s, 6H, N(CH₃)₂),

3,9(d, J=11, 1H, 1H skupiny CH₂ v 3),

6,8 až 7,5(mt, 14H, aromat.).

Roztok 100 g kyseliny 2-hydroxyfenyloctovej, 75 cm³ benzylalkoholu a 0,5 g kyseliny paratoluénsulfónovej v 1400 cm³ toluénu sa zohrieva dve hodiny na teplotu varu pod spätným chladičom pri súčasnom odstraňovaní tvorenej vody. Po ochladení, pridaní 3 g aktívneho uhlia a filtrácii sa reakčná zmes zahustí na objem 10 cm³, potom sa k nej pridá 300 cm³ izopropoxyidu. Získané kryštály sa po ochladení na teplotu 0 °C odstredia, premyjú a vysušia, pričom sa získa 82,5 g benzyl-2-hydroxyfenylacetátu. K roztoku 153 g tohoto esteru v zmesi 500 cm³ 1,3-dibrómpropánu a 2500 cm³ acetonitrilu sa pridá 174 g uhličitanu draselného a zmes sa zohrieva 17 hodín na teplotu varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa potom ochladí, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa).

Zvyšok sa vyberie 500 cm³ etylacetátu a organická fáza sa premyje dvakrát 400 cm³ vody a dvakrát 250 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,2-0,063 mm, priemer 9 cm, výška 55 cm) pri použití elučnej zmesi tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 95:5, pričom sa zachytávajú frakcie s objemom 500 cm³. Frakcie 12 až 18 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa), pričom sa získa 90 g benzyl-2-(3-brómpropoxy)-fenylacetátu vo forme žltého oleja. Roztok 40 g tohoto produktu v 500 cm³ acetonitrilu sa zohrieva v autokláve s 27 g jodidu sodného a 90 g dimetylamínu 16 hodín na teplotu 80 °C. Reakčná zmes sa ochladí, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa prečistí acidozásaditým prechodom, pričom sa získa 29,3 g benzyl-2-(3-dimetylamínopropoxy)fenylacetátu vo forme žltého oleja. Hydrogenáciou tohoto esteru pri normálnom tlaku, pri teplote 40 °C, v etylacetáte a v prítomnosti hydroxidu paladnatého a následnou kryštalizáciou z etylacetátu sa získa 17,5 g kyseliny 2-(3-dimetylamínopropoxy)fenyloctovej vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 98 °C.

Príklad 15

Postupuje sa ako v príklade 2, pričom sa z hydrochloridu kyseliny /2-(3-izopropylaminopropoxy)fenyl/octovej a (3aR,7R,-7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu získa žltý olej, a to po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu Merck (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 3 cm, výška 25 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 90:10, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,05 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 20 cm³. Hydrochlorid tohoto oleja vedie (3aR,-7R,7aR)-2-///3-(1-izopropylamino)-2-propoxy/fenyl/acetyl-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu vo forme gašťa-

novohnedo sfarbeného produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm^{-1})

3090+3060+3030, 2950+2885, 2860-2250, 1640, 1640, 1605+1495, 1455+1445, 1245, 750+700.

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, DMSO, delta v ppm a J v Hz, pri izbovej teplote sa pozoruje zmes oboch rotamérov)

1 až 1,35(mt, 1H, H axiálny CH_2 v 6),
 1,18 a 1,25(2d, J=7,6, CH_2 izopropylu),
 1,8 až 2,1(mt, H CH_2 v 6 a CH_2 v a),
 2,27(d šír., J=13,5 1H, H ekvatoriálne CH_2 v 5),
 2,4 až 4(mt, H CH_2 v 5, CH_2 v 3, CH_2 v 1,
 CH v 3a, CH v 7a, N-CH),
 3,02(mt, N CH_2 v b),
 3,3 až 3,54(2s, 2H, NCOCH_2Ar),
 3,9 až 4,15(mt, 2H, OCH_2),
 4,76 a 4,8(2d šír., J=50, 1H, CHF),
 6,7 až 7,5(mt, 14H, H aromat.).

Príklad 16

Postupuje sa ako v príklade 2, pričom sa z hydrochloridu kyseliny /2-(3-benzylaminopropoxy)fenyl/octovej s (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-chlórperhydroizoindol-hydrochloridu získa po chromatografickom prečistení žltý olej. Táto chromatografia sa uskutočňuje na stĺpci silikagélu Merck (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 3 cm, výška 25 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a metanolu v objemovom pomere 95:5, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,05 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 20 cm^3 . Hydrogenoxalát tohto oleja vedie k (3aR,7R,7aR)-2-///3-(1-benzylamino-2-propoxy)fenyl/acetyl/-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydroge-

noxalátu vo forme pevného gaštanovohnedého produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm^{-1})

3090+3060, 2955+2885, 3250-2250, 1780+1720, 1640, 1625, 1605+
+1498, 1455+1445, 1245, 750, 700.

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, DMSO, delta v ppm a J v Hz, pri izbovej teplote, pozoruje sa zmes oboch rotamérov)

1 až 1,4(mt, 1H, X axiálny CH_2 v 6),
1,8 až 4,2(mt, iný H CH_2 v 6, CH_2 v 5, CH_2 v
3, CH_2 v 1, CH v 3a a CH v 7a,
 $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$),
3,27 a 3,53(2s, 2H, NCOCH_2Ar),
4,1 a 4,18(2s, 2H, NCH_2Ar),
4,78 a 4,81(2dmt, J=50, 1H, CH-F),
6,7 až 7,6(mt, 19H, aromat.).

Príklad 17

Postupuje sa ako v príklade 2, pričom sa z 1,26 g hydrochloridu kyseliny /2-(3-dietylaminopropoxy)fenyl/octovej a 1,2 g hydrochloridu (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu získa po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu 1,5 g (3aR,7R,7aR)-2-//2-3-dietylaminopropoxy)-fenyl/acetyl/-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu vo forme pevného bieleho produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm^{-1})

3090, 3060, 3030, 2950, 2885, 2800, 2200, 1640, 1600, 1498,
1455, 1250, 1050, 750, 700.

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, DMSO-d_6 + CD_3COOD , pri izbovej teplote sa pozoruje

zmes oboch rotamérov)

1 až 1,35(mt, 1H, H-6 axiálne),
 1,18 a 1,23(2t, J=6,5, 6H celkom, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 1,8 až 2,2(mt, 3H, H-6' a $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),
 2,26(d šír., J=13,5, 1H, H ekvatoriálne v 5),
 2,4 až 4(mt, 6h, CH_2 v 1, CH_2 v 3, H-3a
 a H-7a),
 2,8(td, J=13,5 a 3, 1H, H-5 axiálne),
 3 až 3,2(mt, 6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$),
 3,3 a 3,53(2s, 2H, $=\text{NCOCH}_2\text{Ar}$),
 3,9 až 4,1(mt, 2H, OCH_2),
 4,76 a 4,81(2d šír., J=50, 1H celkom, $=\text{CHF}$),
 6,7 až 7,5(mt, 14H, aromat.).

Hydrochlorid kyseliny /2-(3-dietylaminopropoxy)fenyl/-
 octovej sa môže pripraviť podľa postupu z príkladu 20, pričom
 sa z 1,24 g metyl-2-(3-dietylaminopropoxy)fenyl/acetátu a 20
 cm^3 6N kyseliny chlorovodíkovej získa 1,26 g hydrochloridu
 kyseliny /2-(3-dietylaminopropoxy)fenyl/octovej vo forme pev-
 ného svetlohnedého produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm^{-1})

3250-2250, 3100-3000, 3000-2850, 1722, 1600, 1585, 1495, 1472,
 1450, 1385, 1250, 760.

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

1,25(t, J=7,5, 6H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$),
 2,14(mt, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),
 3,05 až 3,3(mt, 6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$),
 3,53(2s, 2H, CH_2COO),
 4,08(t, J=6, 2H, OCH_2),
 6,33(mt, 2H, aromat. v 3 a 5),
 7,23(mt, 2H, aromat. v 4 a 6),
 10,62(mf, 1H, $-\text{NH}^+<$),
 12,2(mf, 1H, COOH).

Metyl-/2-(3-diethylaminopropoxy)fenyl/acetát sa môže pripraviť podľa príkladu 20, pričom sa z 1,8 g metyl-2(3-brómpropoxy)fenylacetátu a 0,66 cm³ dietylaminu získa po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu 1,24 g metyl-/2-(3-diethylaminopropoxy)fenyl/acetátu vo forme oranžového oleja, ktorý pri normálnej teplote kryštalizuje.

Infráčervené spektrum:

(CCl₄, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3070, 3030, 2970, 2930, 2875, 2800, 1740, 1605, 1590, 1495, 1475, 1455, 1435, 1250.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, CCl₄)

1,10(t, J=7,5,6H, 2xCH₂CH₃),
1,96(mt, 2H, CH₂-CH₂),
2,62(q, J=7,4H, N(CH₂CH₃)₂),
2,68(t, J=7,2H, CH₂-NEt₂),
3,64(2s, 2H, CH₂COO),
3,7(s, 3H, COOCH₃),
4,03(t, J=6,2H, OCH₂),
6,9(mt, 2H, aromat. v 3 a 5),
7,22(mt, 2H, aromat. v 4 a 6).

Príklad 18

Postupuje sa ako v príklade 2, pričom sa z 1,37 g kyseliny /3-/N-(2-hydroxyetyl)-N-metylamo/-2-propoxy/fenylacetovej a 1,2 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu získa po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu 0,86 g (3aR,7R,7aR)-2-//3-/N-(2-hydroxyetyl)-N-metylamo/propoxy/fenylacetyl/-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindolu vo forme pevného speneného bieleho produktu.

Infráčervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3425, 3105, 3090, 3060, 3030, 2950, 2885, 2850, 2800, 1640, 1600, 1495, 1455, 1445, 1250, 1050, 755, 700.

^1H -Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{CD}_3\text{COOD}-d_4$, pri 303 °K, pri tejto teplote sa pozoruje zmes oboch rotamérov)

1,14(dt šíř., $J=46$ a 13,5 H-6 axiálne),
 1,85(mt, H-6 ekvatoriálne),
 2,03(mt, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$),
 2,20(mt, 1H, H-5),
 2,3 až 3,8(mt, H-5', CH_2-1 a CH_2-3 , H-7a
 a H-3a, $>\text{NCOCH}_2\text{Ar}$,
 $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$),
 2,75 a 2,80(2s, 3H, $>\text{N}-\text{CH}_3$),
 3,6 až 4(mt, 2H, ArOCH_2),
 4,7 a 4,74(2 dmt, $J=50$, 1H, CHF),
 6,7 až 7,4(mt, 14H, aromat.).

Kyselina /3-/N-(2-hydroxyetyl)-N-metylamino/-2-propoxy/-fenyloctová sa môže pripraviť podľa postupu z príkladu 20, pričom sa z 2,1 g metyl-//3-/N-(2-hydroxyetyl)-N-metylamino/-2-propoxy/fenyl/acetátu a 30 cm³ 6N kyseliny chlorovodíkovej získa 2,27 g kyseliny /3-/N-(2-hydroxyetyl)-N-metylamino/-2-propoxy)fenyloctovej vo forme červeného oleja.

Infračervené spektrum:

(medzi lamelami, charakteristické pásy, cm^{-1})

1725, 1605, 1590, 1498, 1475, 1455, 1465, 1250, 1055, 760.

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 383 °K)

1,98(qt, $J=6,5$, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$),
 2,84(s, 3H, $>\text{N}-\text{CH}_3$),
 3,15 až 3,4(mt, 4H, NCH_2),
 3,56(s, 2H, CH_2COO),
 3,84(t, $J=6$, CH_2OH),
 4,1(t, $J=6,5$, ArOCH_2),
 6,96(mt, 2H, aromat. v 3 a 5),
 7,24(mt, 2H, aromat. v 4 a 6).

Metyl-//3-/N-(2-hydroxyetyl)-N-metylamino/-2-propoxy/fenyl/acetát sa môže pripraviť podľa postupu z príkladu 20, pričom sa z 1,8 g metyl-2-(3-brómpropoxy)fenylacetátu a 0,5 cm³ 2-(metylamino)etanolu získa po prečistení chromatografiou na stĺpci silikagélu 0,5 metyl-//3-/N-(2-hydroxyetyl)-N-metylamino/-2-propoxy/fenylacetátu vo forme ružovkastého oleja.

Infračervené spektrum:

(CH₂Cl₂, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3460, 3050, 3030, 3000-2850, 2810, 1732, 1600, 1590, 1492, 1455, 1435, 1250.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, CDCl₃)

2,07(mt, 2H, CH₂-CH₂-CH₂),
 2,2 až 2,8(mf, 1H, OH),
 2,43(s, 3H, > N-CH₃),
 2,72(t, J=5,5, 2H, NCH₂CH₂OH),
 2,76(t, J=7, 2H, CH₂N),
 3,64(s, 2H, CH₂COO),
 3,71(s, 3H, COOCH₃),
 3,71(t, J=5,5, CH₂OH),
 4,04(t, J=6, ArOCH₂),
 6,32(mt, 2H, aromat. v 3 a 5),
 7,24(mt, 2H, aromat. v 4 a 6).

Príklad 19

Postupuje sa ako v príklade 2, pričom sa z 1,5 g hydrochloridu kyseliny /2-(3-diizopropylaminopropoxy)fenyl/octovej a 1,3 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu získa po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu 1,57 g (3aR,7R,7aR)-2-//2-(3-diizopropylaminopropoxy)-fenyl/acetyl/-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu vo forme pevného bieleho produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm^{-1})

3090, 3060, 3030, 2950, 2855, 2800-2200, 1640, 1605, 1495, 1455, 1445, 1247, 755, 700.

 ^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:(250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ + CD_3COOD , pri izbovej teplote sa pozoruje zmes oboch rotamérov)

1 až 1,4 (mt, 1H, H-6 axiálne),
 1,2 až 1,4 (mt, 12H, $-\text{CH}_3$ izopropyly),
 2,25 (d šír., $J=13,5$, 1H, H-5 ekvatoriálne)
 2,4 až 4 (mt, H-5', CH_2-3 , CH_2-1 , H-3a, H-7a
 a $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$),
 3,15 (mt, 2H, $-\text{CH}_2\text{N} <$),
 3,3 a 3,55 (2s, 2H, $> \text{NCOCH}_2\text{Ar}$),
 3,9 až 4,1 (mt, 2H, OCH_2),
 4,75 a 4,79 (2d, $J=50$, 1H, CHF),
 6,7 až 7,5 (mt, 13H, aromat.).

Hydrochlorid kyseliny /2-(3-diizopropylaminopropoxy)fenyl/octovej sa môže pripraviť podľa postupu z príkladu 20, pričom sa z 1,50 g metyl-/2-(3-diizopropylaminopropoxy)fenyl/-acetátu a 30 cm^3 6N kyseliny chlorovodíkovej získa 1,5 g hydrochloridu kyseliny /2-(3-diizopropylaminopropoxy)fenyl/octovej vo forme gaštanovohnedého oleja.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm^{-1})

3500-2250, 3100-3000, 3000-2850, 1727, 1605, 1595, 1500, 1470, 1455, 1425, 1250, 760

 ^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:(250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

1,31 a 1,36 (2d, $J=6,5$, 12H, $-\text{CH}_3$ izopropyly),
 2,2 (mt, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$),
 3,21 (mt, $J=7,2$ H, $-\text{CH}_2\text{N} <$),
 3,53 (s, 2H, $> \text{NCOCH}_2\text{Ar}$),

3,61(mt, 2H, $-(\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2)_n$),
 6,91(mt, 2H, aromat. v 3 a 5),
 7,22(mt, 2H, aromat. v 4 a 6),
 9,98(mf, 1H, $-\text{NH}^+<$).

Metyl-/2-(3-diizopropylaminopropoxy)fenyl/acetát sa môže pripraviť podľa postupu z príkladu 20, pričom sa z 2,65 g metyl-2-(3-brómpropoxy)fenylacetátu a 1,98 cm³ diizopropylamínu získa 1,31 g metyl-/2-(3-diizopropylaminopropoxy)fenyl/acetátu vo forme žltého oleja.

Infračervené spektrum:

(CCl₄, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3070, 3050, 3030, 2970, 2930, 2875, 1743, 1605, 1590, 1495,
~~1470, 1455, 1435~~, 1385, 1360, 1260.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, DMSO-d₆)

0,97(d, J=7, 12H, $-\text{CH}_3$ izopropyly),
 1,72(kvintet, J=7, 2H, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2$),
 1,8 až 2,2 (mt, 3H, H-6' a $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2$),
 2,55(t, J=7, 2, 2H, $-\text{CH}_2\text{N} <$),
 2,97(mt, 2H, $-\text{N}(\underline{\text{CH}}\text{Me})_2$),
 3,59 a 3,62(2s, 5H, $> \text{NCOCH}_2\text{Ar}$ a CO_2CH_3),
 3,97(t, J=7, 2H, OCH_2),
 6,32(mt, 2H, aromat. v 3 a 5),
 7,22(mt, 2H, aromat. v 4 a 6).

Príklad 20

Postupuje sa ako v príklade 2, pričom sa však z 1,45 g hydrochloridu kyseliny /2-(3-piperidinopropoxy)fenyl/octovej a 1,30 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindolhydrochloridu získa po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu 1,44 g (3aR,7R,7aR)-2-//2-(3-piperidinopropoxy)fenyl-/acetyl-/4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu vo

forme pevného bieleho produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm^{-1})

3090, 3060, 3030, 2955, 2885, 2800-2200, 1640, 1605, 1498, 1455, 1250, 755, 700.

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ pri 433 °K)

1,27(dt šír., $J=46$ a $13,5$, H-6 axiálne),
 1,5 až 2,1(mf, 7H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2$ a H-6'),
 2,23(mf, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$),
 2,32(d šír., $J=13,5$, 1H, H-5 ekvatoriálne),
 2,64(td, $J=13,5$ a 3 , 1H, H-5 axiálne),
 2,7 až 4(mt, $\text{CH}_2\text{-1}$, $\text{CH}_2\text{-3}$, H-3a, H-7a a
 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$),
 3,13(t, $J=7,5$, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}<$),
 3,79(AB, 2H, NCOCH_2Ar),
 4,06(mf, 2H, OCH_2),
 4,82(d šír., $J=50$, 1H, CHF),
 6,8 až 7,5(mt, 14H, aromat.).

Hydrochlorid kyseliny /2-(3-piperidinopropoxy)fenyl/octovej sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K 2 g metyl-/2-(3-piperidinopropoxy)fenyl/acetátu sa pridá roztok 6N kyseliny chlorovodíkovej. Po 3 hodinách zohrievania na teplotu varu pod spätným chladičom sa roztok zahustí do sucha pri teplote 50 °C a pri zníženom tlaku. Zvyšok sa potom vyberie 30 cm^3 toluénu a potom sa roztok zahustí do sucha. Po opätovnom spracovaní toluénom sa získa 1,9 g hydrochloridu kyseliny /2-(3-piperidinopropoxy)fenyl/octovej vo forme pevného bieleho produktu, ktorý sa použije v nasledujúcom reakčnom stupni.

Metyl-/2-(3-piperidinopropoxy)fenyl/acetát sa môže získať na-

sledujúcim spôsobom.

K roztoku 2,87 g metyl-2(3-brómpropoxy)fenylacetátu v 30 cm³ acetonitrilu sa postupne pridá 1,51 g uhličitanu draselného, 0,3 g jodidu sodného a potom 1,0 cm³ piperidínu. Reakčná zmes sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom 2 hodiny, potom sa prefiltruje. Filtrát sa zahustí do sucha a získaný zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 4 cm, výška 50 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a metanolu v objemovom pomere 80:20, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom 0,01 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 125 cm³. Frakcie 9 až 16 sa zlúčia a zahustia do sucha. Zvyšok sa rozotrie v diizopropoxyde, suspenzia sa prefiltruje, filtrát sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 2,0 g metyl-2-(3-piperidinopropoxy)-fenyl/acetátu vo forme žltého oleja, ktorý sa použije v nasledujúcom reakčnom stupni.

Príklad 21

Postupuje sa ako v príklade 20, pričom sa z 1,65 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu a 1,5 g kyseliny /2-/3-(2-hydroxymetyl-(S)-pyrolidinyl-1)-propoxy/fenyl/octovej v 160 cm³ bezvodého dichlórmetánu získa 1,27 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluór-2-//2-/3-(2-hydroxymetyl-(S)-pyrolidinyl-1)propoxy/fenyl/acetyl/perhydroizoindol-hydrochloridu vo forme speneného pevného bieleho produktu.

¹H-Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

1,27(dt šír., J=46 a 13,5, 1H, H axiálne skupiny -CH₂- v 6),

1,8 až 2,4(mt, ďalší H -CH₂- v 6 a -CH₂- pyrolidínu),

2,3(d šír., J=13,5, 1H, H ekvatoriálne skupiny -CH₂- v 5),

2,66(mt, ďalší H skupiny -CH₂- v 5),

2,4 až 4(mt,-CH₂- v 1, -CH₂- v 3, Ch v 3a
a CH₂N),
3,85(ab medzný, NNCOCH₂),
4 až 4,3(mt, 4H, -CH₂-O),
4,84(d šír..J=50, 1H, CHF),
6,8 až 7,6(mt, 12H aromat.).

Infračervené spektrum:

(KBr)

3420, 3105-3090-3060-3030, 2955-2885, 2800-2200, 1640,
1605-1498, 1455-1445, 1250, 1065, 1050, 755-705.

Kyselina /2-/3-(2-hydroxymetyl-(S)-pyrolidiny1-1)-propoxy/fenyl/octová sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

Suspenzia 1,65 g metyl-2-/3-(2-hydroxymetyl-(S)-pyrolidiny1-1)propoxy/fenylacetátu v 20 cm³ 6N kyseliny chlorovodíkovej sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom 3 hodiny. Reakčná zmes sa zahustí pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom. Získa sa 1,45 g kyseliny /2-/3-(2-hydroxymetyl-(S)-pyrolidiny1-1)propoxy/fenyl/octovej vo forme hnedého oleja.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

1,7 až 2,3(mt, 6H, -CH₂-pyrolidínu),
3 až 3,3 a 3,4 až 3,7(2mt, 5H celkom NCH₂ a NCH),
3,54(s, 2H, CH₂COO),
3,76(ab zdvojený, J=12,5 a 4,2H, CH₂O),
4,06(mt, 2H, ArOCH₂),
6,94(mt, 2H aromat. v orto a para OR),
7,22(mt, 2H aromat. v meta OR),
10,35(mf, 1H⁺Cl⁻).

Metyl-2-/3-(2-hydroxymetyl-(S)-pyrolidiny1-1)propoxy/fenylacetát sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 1,8 g metyl-2-(3-brómpropoxy)fenylacetátu v 20

cm³ acetonitrilu sa postupne pridá 0,92 g uhličitanu draselného, 0,22 jodidu sodného a potom 0,63 g (S)-2-hydroxymetylpyrolidínu. Reakčná zmes sa zohrieva na teplotu 70 °C 5 hodín, potom sa ochladí, zriedi 100 cm³ dichlórmetánu, premyje 100 cm³ vody a potom 100 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu Merck (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 3 cm, výška 30 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a metanolu v objemovom pomere 90:10, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,04 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 100 cm³. Frakcie 7 až 20 sa zličia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,55 g metyl-2-/3-(2-hydroxymetyl-(S)-pyrolidinyl-1)propoxy/fenylacetátu vo forme oleja.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

- 1,5 až 2(mt,4H,CH₂ pyrolidínu),
- 1,84(mt,2H,CH₂ propoxy-reťazce),
- 2,2 a 3,06(2mt,každý 1H,NCH₂ pyrolidínu),
- 2,4 a 2,35(mt,každý 1H,NCH₂),
- 2,5(mt,1H,NCH pyrolidínu),
- 3,22(dd,J=11,5 a 6,51H skupiny CH₂O),
- 3,44(dd,J=11,5 a 4,5,1H,ďalší H CH₂O),
- 3,6(2s,5H,CH₂COOCH₃),
- 4(t,J=6,2H,ArOCH₂),
- 6,92(mt,2H aromat. v orto a para OR),
- 7,22(mt,2H aromat. v meta OR).

Príklad 22

Postupuje sa ako v príklade 2, pričom sa však z 2,3 g hydrochloridu kyseliny //3-(3-delta-pyrolinyl-1)-2-propoxy/-fenyl/octovej a 2,32 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu získa 3,4 g surového produktu vo forme pevného bieleho speneného produktu. Tento produkt sa vybe-

rie 100 cm³ etylacetátu, získaný roztok sa premyje 40 cm³ 5 % vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a extrahuje najprv 30 cm³ a potom ešte 20 cm³ 1N kyseliny chlorovodíkovej. Kyslé vodné extrakty sa zlučia, zalkalizujú 4N hydroxidom sodným a opätovne extrahujú dvakrát 50 cm³ etylacetátu. Organická fáza sa zahustí pri zníženom tlaku (2,7 kPa), zvyšok sa chromatografuje na stĺpci živice Sephadex LH-20 (priemer 3 cm, výška 1,4 m) pri použití metanolu ako elučného činidla, pričom sa zachytávajú frakcie s objemom 13 cm³. Frakcie 35 až 38 sa zlučia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa rozotrie v dietylétere, pevný podiel sa odstredí, vysuší pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,49 g (3aR,7R,7aR)-2-

///3-(3-delta-pyrolinyl-1)-2-propoxy/fenyl/acetyl/-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu vo forme pevného bieleho produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3090, 3060, 3030, 2940, 2880, 2880-2200, 1640, 1600, 1495, 1455, 1445, 1245, 755, 700.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, DMSO-d₆ + CD₃COOD pri 413 °K)

1,32(dt šíř., J=46 a 13,5, 1H, H-6 axiálne),
 2,05(mt, 1H, H-6 ekvatoriálne),
 2,15(qt, J=7,2H, CH₂-CH₂),
 2,3(d šíř., J=13,5, 1HH-5 ekvatoriálne),
 2,67(td, J=13,5 a 3,1H, H-5 axiálne),
 2,6 až 3,9(mt, CH₂-3, CH₂-1, H-3a a H-7a),
 3,35(t, J=7,2H, -CH₂N<),
 3,8(AB medzné, 2H, >NCOCH₂Ar),
 4,07(s, 4H, -N(CH₂),
 4,10(t, J=7,2H, CH₂O),
 4,8(dmt, J=50, 1H, CHF),
 5,91(s, 2H, CH=CH),
 6,8 až 7,5(mt, 14H, aromat.).

Hydrochlorid kyseliny //3-(3-delta-pyrrolinyl-1)-2-propoxy/fenyl/octovej sa môže získať podľa postupu z príkladu 20, pričom sa z 8 g metyl-//3-(3-delta-pyrrolinyl-1)-2-propoxy/fenyl/acetátu a 100 cm³ 6N kyseliny chlorovodíkovej získa 4,6 g kyseliny //3-(3-delta-pyrrolinyl-1)-2-propoxy/fenyl/octovej vo forme pevného svetlobéžového produktu s teplotou topenia 140 °C.

Metyl-//3-(3-delta-pyrrolinyl-1)-2-propoxy/fenyl/acetát sa môže získať podľa postupu z príkladu 20, pričom sa z 15,6 g metyl-2-(3-brómpropoxy)fenylacetátu a 3,8 g 3-delta-pyrrolínu získa po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu 8,0 g metyl-//3-(3-delta-pyrrolinyl-1)-2-propoxy/fenyl/acetátu vo forme žltlooranžového oleja.

¹H-nukleárne magnetické rezonančné spektrum:
(300 MHz, CDCl₃)

1,98(mt, 2H, CH₂-CH₂-CH₂),
2,81(t, J=7, 2H, -CH₂N<),
3,51(s, 4H, -(CH₂CH)₂),
3,64(s, 2H, >NCOCH₂Ar),
3,7(s, 3H, CO₂CH₃),
4,06(t, J=6,5, 2H, CH₂O),
5,8(s, 2H, CH=CH),
6,9(mt, 2H, aromat. v 3 a 5),
7,21(mt, 2H, aromat. v 4 a 6).

Príklad 23

K ochladenému roztoku (0 °C) 0,4 cm³ 4-trifluórtiomorfolínu v 20 cm³ bezvodého dichlórmetánu sa pridá v priebehu 20 minút roztok 1,32 g (3aR,4S,7aR)-2-(2-metoxifynyl)acetyl/-7,7-difynyl-4-perhydroizoindolu v 100 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Po dvojhodinovom miešaní pri teplote 20 °C sa reakčná zmes premyje 100 cm³ 5 % vodného roztoku (hm./obj.) hydrogénuhlíčitánu sodného, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 2,5 cm,

výška 30 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 50:50, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,05 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 30 cm³. Frakcie 10 až 20 sa zliúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa premyje dietyléterom a potom diizopropyloxidom a pevný podiel sa odstredí. Získa sa 0,38 g (3aR,4S,7aR)-2-/(2-metoxýfenyl)acetyl/-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindolu vo forme pevného bieleného produktu s teplotou topenia 205 °C.

Príklad 24

K ochladenému roztoku (10 °C) 0,27 cm³ 4-trifluórotiomorfolínu v 10 cm³ bezvodého dichlórmetánu sa pridá pod atmosférou dusíka a v priebehu 20 minút roztok 0,91 zmesi izomérov (3aR,4S,7aR) a (3aR,4R,7aR) (zmes obsahuje výrazne vyššie množstvo izoméru 3aR,4S,7aR) 2-/(2-dimetylaminofenyl)acetyl/-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolu, získané podľa príkladu 17, v 30 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Po 2-hodinovom miešaní pri teplote 20 °C sa reakčná zmes postupne premyje 25 cm³ vody, 20 cm³ 0,1N vodného roztoku hydroxidu sodného, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu Merck (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 2 cm, výška 40 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere najprv 70:30 a potom 50:50, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,05 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 20 cm³. Frakcie 22 až 25 sa zliúčia a zahustia pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa premyje 10 cm³ diizopropyloxidu a pevný podiel sa odstredí a vysuší. Získa sa 0,12 g (3aR,7R,7aR)-2-/(2-dimetylaminofenyl)acetyl/-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindolu vo forme pevného bieleného produktu s teplotou topenia 186 °C.

Príklad 25

K ochladenej suspenzii (5 °C) 3,0 g (3aR,4S,7aR)-2-/(2-dimetylaminofenyl)acetyl/-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolónu v 150 cm³ metanolu sa v priebehu 10 minút pridá roztok 0,15 g bórhydridu sodného a 0,05 cm³ 30 % vodného roztoku hydroxidu sodného v 30 cm³ metanolu. Po dvoch hodinách miešania pri teplote 5 °C sa reakčná zmes zahustí na menší objem (asi 30 cm³) a vyberie 10 cm³ dichlórmétanu. Získaný roztok sa premyje 50 cm³ vody, vysuší nad síranom horečnatým, zahustí do sucha pri teplote 50 °C pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 10 cm³ acetonitrilu, kryštály sa odstradia, premyjú acetonitrilom a vysušia. Získa sa 2,2 g (3aR,4S,-7aR)-2-/(2-dimetylaminofenyl)acetyl/-7,7-difenyl-4-perhydroizoindololu a (3aR,4R,7aR)-2-/(2-dimetylaminofenyl)acetyl/-7,7-difenyl-4-perhydroizoindololu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia 156 °C.

Príklad 26

K ochladenej suspenzii (5 °C) 2,0 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenyl-2-fenylacetyl-4-perhydroizoindolónu v 100 cm³ metanolu sa pridá v priebehu 10 minút roztok 0,12 bórhydridu sodného a 0,05 cm³ 10N hydroxidu sodného v 20 cm³ metanolu. Reakčná zmes sa mieša dve hodiny v chlade, potom sa k nej pridá 0,5 cm³ 1N kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa zahustí na menší objem pri teplote 40 °C a pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa vyberie 50 cm³ vody a 150 cm³ dichlórmétanu. Po miešaní sa organická fáza vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha. Pevný podiel sa nechá vykryštalizovať z acetonitrilu, kryštály sa premyjú acetonitrilom a diizopropyloxidom, odstradia a potom vysušia. Získa sa 0,24 g (3aRS,4RS,7aRS)-7,7-difenyl-2-fenylacetyl-4-perhydroizoindololu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 220 °C.

Príklad 27

Filtrát z kryštalizácie produktu získaného v predchádzajúcom príklade sa zahustí do sucha. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 2 cm, výška 35 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou 1,2-dichlóretánu a metanolu v objemovom pomere 95:5, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom 0,05 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 50 cm³. Frakcie 14 až 17 sa zlúčia a zahustia pri zníženom tlaku (2,7 kPa).

Získa sa 0,28 g (3aRS,4SR,7aRS)-7,7-difenyli-2-fenylacetyl-4-perhydroizoindololu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 222 °C.

Príklad 9

K roztoku 0,41 g tetrafluóborátu etyl-(2-metoxyfenyl)acetimidátu v 10 cm³ bezvodého dichlórmétánu sa pridá roztok 0,6 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyli-7-fluórperhydroizoindol-hydrochloridu a 0,51 cm³ trietylaminu v 10 cm³ bezvodého dichlórmétánu. Reakčná zmes sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom 3 hodiny. Po vychladnutí na izbovú teplotu sa k reakčnej zmesi pridá 5 cm³ 10 % vodného roztoku uhličitanu draselného. Organická fáza sa premyje 10 cm³ destilovanej vody, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 2 cm, výška 20 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu, kyseliny octovej pod tlakom dusíka 0,06 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 25 cm³.

Frakcie 24 až 38 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa vyberie 40 cm³ dichlórmétánu, premyje 10 cm³ nasýteného vodného roztoku uhličitanu draselného a potom 10 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného.

Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí

do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z diizopropoxyidu. Získané kryštály sa odstredia a vysušia.

Získa sa 0,18 g (3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluór-2-/1-imino-2-(2-metoxifyenyl)etyl/perhydroizoindolu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia pri rozklade 184 °C.

Príklad 29

K roztoku 2 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-4-perhydroizoindolu v 30 cm³ bezvodého dichlórmetánu sa pridá roztok 1,56 g tetrafluórborátu etyl-(2-metoxifyenyl)acetimidátu a 0,96 cm³ trietylaminu v 20 cm³ bezvodého dichlórmetánu, potom sa reakčná zmes zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom 2 hodiny. Potom sa k nej pridá 10 cm³ 10 % vodného roztoku uhličitanu draselného, zmes sa dekantuje a organická fáza sa premyje 20 cm³ vody, vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci alumíny (priemer 3,6 cm, výška 31 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 95:5, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,01 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 50 cm³.

Frakcie 5 až 30 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný pevný podiel sa premyje izopropoxyidom, odstredí a vysuší.

Získa sa 1,4 g (3aR,4S,7aR)-7,7-difenyl-2-/1-imino-2-(2-metoxifyenyl)etyl/-4-perhydroizoindolu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia pri rozklade 105 °C.

Vynález sa tiež týka farmaceutických kompozícií, ktorých podstata spočíva v tom, že sú tvorené zlúčeninou všeobecného

vzorca I alebo jej soľami, pokiaľ takéto soli existujú, pričom tieto kompozície prípadne obsahujú ešte tubovoľnú inú farmaceuticky prijateľnú látku, ktorá môže byť inertná alebo fyziologicky aktívna. Kompozície podľa vynálezu sa môžu použiť vo forme parenterálneho, perorálneho, rektálneho alebo topického podania.

Sterilné kompozície pre parenterálne podanie, ktoré sa môžu použiť najmä vo forme perfúzií, sú výhodne vodné alebo nevodné roztoky, suspenzie alebo emulzie. Ako rozpúšťadlo alebo vehikulum sa môže použiť voda, propylénglykol, polyetylénglykol, rastlinné oleje, najmä olivový olej, injikovateľné organické estery, napríklad etyloléat, alebo ďalšie vhodné organické rozpúšťadlá. Tieto kompozície môžu tiež obsahovať prísady, najmä zmäčacie, izotonizačné, emulgačné, dispergačné a stabilizačné činidlá. Sterilizácia sa môže uskutočniť rôznymi spôsobmi, napríklad aseptizujúcou filtráciou, zavedením sterilizačných činidiel, ožiarení alebo zohriatím. Tieto kompozície sa môžu tiež pripraviť v pevnej sterilnej forme, ktorá sa môže v prípade použitia rozpustiť v sterilnom injikovateľnom prostredí.

Kompozíciami pre rektálne podanie sú čípky alebo rektálne kapsle, ktoré popri účinnej látke obsahujú farmaceutické pomocné látky, ako sú napríklad kakaové maslo, polysyntetické glyceridy alebo polyetylénglykoly.

Ako pevné kompozície pre perorálne podanie sa môžu použiť tablety, pilulky, prášky alebo granule. V týchto kompozíciách je účinná látka podľa vynálezu (prípadne v kombinácii s inou farmaceuticky kompatibilnou látkou) zmiešaná s jedným alebo niekoľkými riedidlami alebo/a s jednou alebo niekoľkými prísadami, ako je sacharóza, laktóza alebo škrob. Tieto kompozície môžu tiež obsahovať iné látky ako riedidlá, a to napríklad mazivá, ako napríklad stearát horečnatý.

Ako kvapalné kompozície pre perorálne podanie sa môžu po-

užiť farmaceuticky prijateľné emulzie, roztoky, suspenzie, sirupy a elixíry obsahujúce inertné riedidlá, ako sú voda alebo parafínový olej. Tieto kompozície môžu tiež obsahovať aj iné látky ako riedidlá, a to napríklad zmäčadlá, sladidlá alebo aromatizačné prostriedky.

Kompozíciami podávanými topicky môžu byť napríklad krémy, pomády a lotiony.

V humánnej medicíne sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu použiť najmä na tlámenie poúrazových, post-chirurgických, menštruačných a cefalických bolestí, pri liečení úzkosti, psychóz, Parkinsonovej choroby, schizofrénie, Alzheimerovej choroby, pri myorelaxačných aplikáciách, pri liečení kŕčových sťahov, bolestivých stavov a zápalov tráviacich ciest (elcerózna kolitída, syndróm podráždeného hrubého čreva, Crohnova choroba), močových miest (cystitída) a dýchacích ciest (astma, rhinitída), pri liečení gynekologických porúch a pri liečení migrény. Nové tiopyranopyrolové deriváty sú tiež použiteľné pri liečení reumatoidnej artritídy a porúch spôsobených disfunkciou imunitného systému, pri liečení zápalov v dermatológii, ako sú lupienka, opar, žihľavka, ekzémy a fotodermatózy, ako aj pri liečení očných a zubných zápalov.

Zlúčeniny podľa vynálezu tiež môžu nájsť použitie pri liečení kardiovaskulárnych porúch, napríklad hypotenzia alebo pri liečení porúch spojených s nesprávnou reguláciou rastu (nanizmus sekundárnej hypotrofie po detských chronických chorobách, osteoporóza, rozvoj transplantantov).

Aplikovateľné dávky týchto zlúčenín závisia od požadovaného účinku a od dĺžky liečenia. Pri podaní dospelým osobám sú tieto dávky obvykle 0,25 až 1500 mg denne v rozvrhnutých čiastkových dávkach.

Zvyčajne je to ošetrojúci lekár, ktorý stanoví dávky a ich rozloženie, ktoré budú najvhodnejšie vzhľadom na vek,

hmotnosť a ostatné charakteristické črty pacienta.

Nasledujúce príklady ilustrujú kompozície podľa vynálezu s tým, že nijako neobmedzujú rozsah vynálezu.

Príklad A

Obvyklou technikou sa pripravujú tablety s nasledujúcim zložením:

(3aR,7R,7aR)-2/3-(pyrolidiny1-1)- 2-propoxy/fenylacetyl-4,4-difenyl- 7-fluór-4-perhydroizoindol	25 mg
škrob	83 mg
silika	30 mg
stearát horečnatý	3 mg.

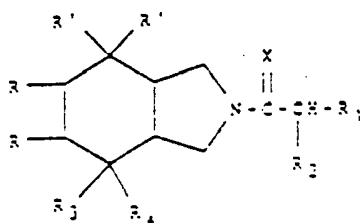
Príklad B

Obvyklou technikou sa pripravujú tablety s nasledujúcim zložením:

(3aR,7R,7aR)-4,4-difenyl-7-fluór- 2-/2-(2-metoxifynyl)-(S)-propio- nyl/perhydroizoindol	25 mg
škrob	83 mg
silika	30 mg
stearát horečnatý	3 mg.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nový perhydroizoindolový derivát všeobecného vzorca



v ktorom

- R sú identické a znamenajú atómy vodíka alebo spolu tvoria väzbu,
- R' sú identické a znamenajú fenylové skupiny, ktoré sú prípadne substituované v polohe 2 alebo 3 atómom halogénu alebo metylovou skupinou,
- X znamená atóm kyslíka alebo skupinu NH,
- R₁ znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu, hydroxy-skupinu, alkyllovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná atómami halogénov alebo amino-skupinami, alkylamino-skupinami alebo dialkylaminoskupinami, alkyloxy- alebo alkyltio-skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná hydroxy-skupinami, amino-, alkylamino- alebo dialkylamino-skupinami, ktoré môžu byť zase prípadne substituované fenylovou skupinou, hydroxy-skupinou alebo amino-skupinou, alebo dialkylamino-skupinami, ktorých alkyllové zvyšky tvoria s atómom dusíka, na ktorý sa

viažu, 5- alebo 6-členný heterocyklus, ktorý môže obsahovať ešte ďalší heteroatóm zvolený z množiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm síry alebo atóm dusíka, a ktorý je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, hydroxy-skupinou alebo hydroxyalkylovou skupinou, alebo substituovanou amino-, alkylamino- alebo dialkylamino-skupinami, ktorých alkylové zvyšky môžu tvoriť s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, vyššie definovaný heterocyklus, alebo znamená cyklohexándienylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo nasýtenú alebo nenasýtenú, mono- alebo polycyklickú heterocyklylovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka a jeden alebo niekoľko heteroátomov zvolených z množiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm dusíka alebo atóm síry, a

- R₂ znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu alebo hydroxy-skupinu, alkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, alkyloxy-skupinu, alkyltio-skupinu, acyloxy-skupinu, karboxylovú skupinu, alkyloxykarbonylovú skupinu, dialkylaminoalkyloxykarbonylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu, amino-skupinu, acylamino-skupinu alebo alkyloxykarbonylamino-skupinu,
- R₃ znamená atóm halogénu alebo hydroxy-skupinu a
- R₄ znamená atóm vodíka alebo súčasne s R₃ znamená atóm halogénu.

pričom uvedené alkylové a acylové skupiny sú priame alebo rozvetvené skupiny a obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, vo forme stereoizomérov alebo ich zmesí, ako aj vo forme solí, pokiaľ tieto existujú.

2. Perhydroizoindolový derivát podľa nároku 1, v ktorom
- R znamenajú atómy vodíka,
- R' znamenajú fenylové skupiny,
- X znamená atóm kyslíka alebo skupinu NH,

- R₁ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná alkyloxy-skupinou, ktorá je sama prípadne substituovaná dialkylamino-skupinou alebo dialkylamino-skupinou, ktorej alkylové zvyšky tvoria s atómom dusíka, na ktorý sú pripojené, 5- alebo 6-členný heterocyklus, alebo je substituovaná dialkylamino-skupinou, ktorej alkylové zvyšky tvoria spolu s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, vyššie definovaný heterocyklus,
- R₂ znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,
- R₃ znamená atóm fluóru alebo atóm chlóru alebo hydroxy-skupinu a
- R₄ znamená atóm vodíka alebo súčasne s R₃ znamená atóm fluóru,

pričom vyššie uvedené alkylové skupiny sú priame alebo rozvetvené skupiny a obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, vo forme stereoizomérov alebo ich zmesí, ako aj vo forme solí, pokiaľ takéto existujú.

3. 2-/// 3-(Pyrolidinyl-1)-2-propoxy/fenyl/acetyl/-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol vo forme stereoizomérov alebo ich zmesí, ako aj vo forme jeho solí.

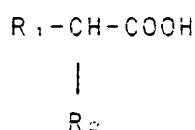
4. 4,4-Difenyl-7-fluór-2-/2-(2-metoxyfenyl)-(S)-propionyl/-perhydroizoindol vo forme stereoizomérov alebo ich zmesí.

5. 2-/2-(3-Dimethylaminopropoxy)fenyl/acetyl-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol vo forme stereoizomérov alebo ich zmesí, ako aj vo forme jeho solí.

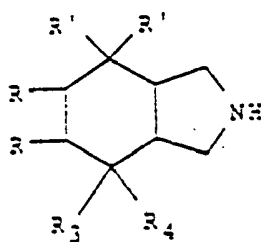
6. 7,7-Difenyl-2-/2-(2-metoxyfenyl)-(S)-propionyl/-4-perhydroizoindol vo forme stereoizomérov alebo ich zmesí.

7. 2-/(2-Metoxyfenyl)acetyl/-4,4-difenyl-7-fluórperhydroizoindol vo forme stereoizomérov alebo ich zmesí.

8. Spôsob prípravy nového perhydroizoindolového derivátu podľa nároku 1, v y z n a č e n ý t ý m , že sa kyselina alebo reaktívny derivát kyseliny všeobecného vzorca



v ktorom R_1 a R_2 majú významy uvedené v nároku 1, uvedie do reakcie s izoindolovým derivátom všeobecného vzorca

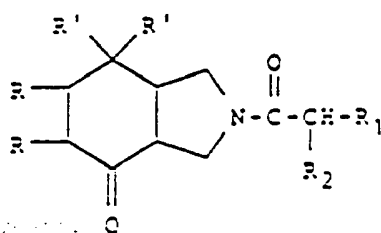


v ktorom R , R' , R_3 a R_4 majú významy uvedené v nároku 1, potom sa prípadne získaný amid prevedie na amidín, pre ktorý platí, že X znamená skupinu NH, a získaný produkt sa prípadne prevedie na soľ, pokiaľ taká soľ existuje.

9. Spôsob prípravy perhydroizoindolového derivátu podľa nároku 1, v ktorom R_3 znamená atóm halogénu a R_4 znamená atóm vodíka, v y z n a č e n ý t ý m , že sa halogenačné činidlo uvedie do reakcie so zodpovedajúcim derivátom podľa nároku 1, v ktorom R_3 znamená hydroxy-skupinu, R_4 znamená atóm vodíka a X znamená atóm kyslíka, a potom sa získaný amid prípadne preve-

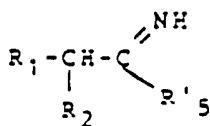
die na amidín alebo/a na soľ, pokiaľ taká soľ existuje.

10. Spôsob prípravy perhydroizoindolového derivátu podľa nároku 1, v ktorom R_3 znamená hydroxy-skupinu a R_4 znamená atóm vodíka, v y z n a č e n ý t ý m , že sa redukuje perhydroizoindolový derivát všeobecného vzorca

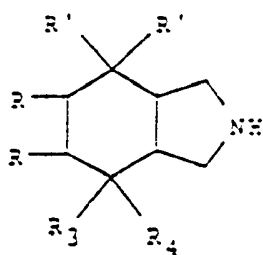


v ktorom R , R' , R_1 a R_2 majú významy uvedené v nároku 1, potom sa rozdelí axiálny a ekvatoriálny izomér a získaný amid sa prípadne prevedie na amidín alebo/a na soľ, pokiaľ taká soľ existuje.

11. Spôsob prípravy izoindolového derivátu podľa nároku 1, v ktorom X znamená skupinu NH a R , R' , R_1 , R_2 a R_3 majú významy uvedené v nároku 1, v y z n a č e n ý t ý m , že sa produkt všeobecného vzorca



v ktorom R_1 a R_2 majú významy uvedené v nároku 1 a R'_3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkyloxy-skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo metyltio-skupinu, etyltio-skupinu, benzyltio-skupinu alebo alkyloxykarbonylmetyltio-skupinu, alebo jeho soľ uvedie do reakcie s izoindolovým derivátom všeobecného vzorca



v ktorom R , R' , R_3 a R_4 majú významy uvedené v nároku 1, potom sa získaný produkt prípadne prevedie na soľ, pokiaľ taká soľ existuje.

12. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č e n á t ý m , že obsahuje aspoň jeden produkt podľa nároku 1, a to samotný alebo v kombinácii s jednou alebo niekoľkými prísadami alebo s jedným alebo niekoľkými riedidlami, ktoré sú kompatibilné a farmaceuticky prijateľné.