PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.10.2007**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.05.2009**

(Věstník č. 19/2009)

(21) Číslo dokumentu:

2007-752

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, a. s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Rádl Stanislav Ing. CSc., Květnice, CZ

Klecán Ondřej Ing., Český Brod, CZ

(74) Zástupce:

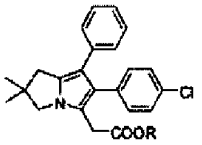
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

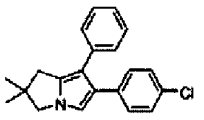
Nový způsob výroby 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl)octové kyseliny (licofelonu)

(57) Anotace:

Způsob výroby 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl)octové kyseliny vzorce I, při němž se 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin vzorce II alkyluje jodderivátem vzorce VII, kde A je buď kyanoskupina CN nebo esterová skupina COOR, kde R je (ne)rozvětvená C_1-C_6 alkylskupina, za použití Fentonova činidla v přítomnosti sulfoxidu vzorce R^1-SO-R^2, kde R^1 je C_1-C_{12} (ne)rozvětvená alkylskupina, R^2 je buď C_1-C_{12} (ne)rozvětvená alkylskupina, arylskupina, arylskupina nebo substituovaná arylskupina, nebo kde R^1, R^2 je $(CH_2)_mX(CH_2)_n$, kde X = CH_2, O, S, NR^3, m = 1-3, n = 1-3 a R^3 je buď C_1-C_{12} (ne)rozvětvená alkylskupina, arylskupina nebo substituovaná arylskupina, přičemž se reakce provádí v prostředí použitého sulfoxidu, nebo v jeho směsi s vhodnými rozpouštědly za teploty 0 °C až 80 °C, s výhodou při teplotách v rozmezí 10 až 40 °C, a takto vzniklý ester vzorce IV nebo nitril vzorce VIII se hydrolyzuje na požadovaný produkt vzorce I buď přímo, nebo v případě nitrilu přes amid vzorce IX.

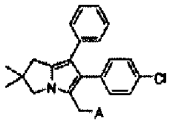


(I)



(II)

ICH_2A (VII),



(IV), A = COOR
(VIII), A = CN
(IX), A = $CONH_2$

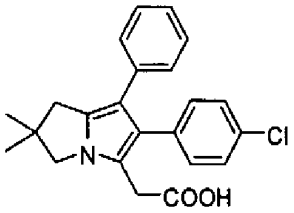
CZ 2007 - 752 A3

PV 2007 - 752
30.10.07

Nový způsob výroby 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)octové kyseliny (licofelonu)

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)octové kyseliny vzorce **I**.

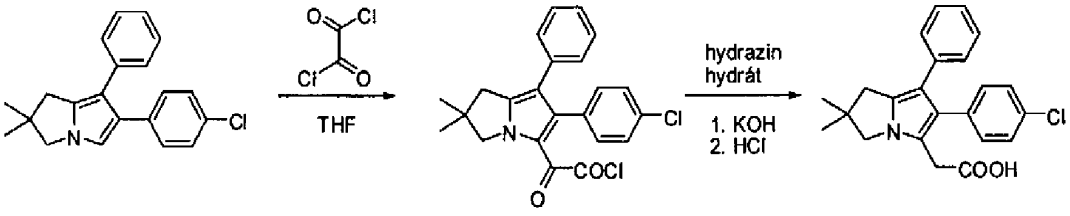


(I)

Licofelon (**I**) byl vyvinut firmou Merckle jako protizánětlivé léčivo použitelné i jako antiarthritikum.

Dosavadní stav techniky

Většina popsaných metod získání licofelonu (**I**) využívá jako klíčového meziproduktu 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (**II**), který lze získat několika postupy popsanými jak v příslušných patentech (US 5260451, US 7078535, WO 98/17666), tak ve vědecké literatuře (*J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7900; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5145).

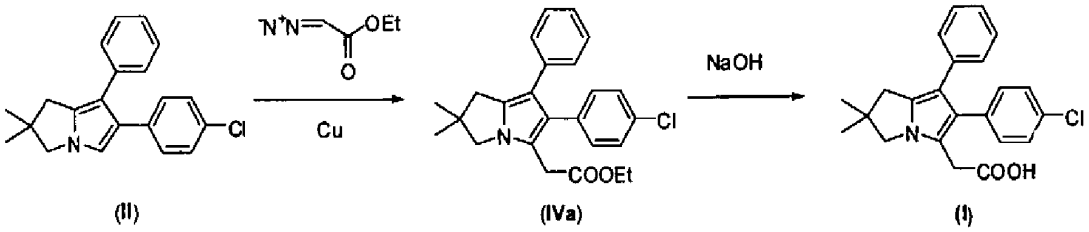


(II) (III) (I)

Způsobem popsaným v patentech US 5260451 a US 7078535 se pyrrolizinový meziprodukt (**II**) reakcí s oxalyl chloridem v prostředí THF převede na látku (**III**), která je následnou Wolff-Kishnerovou redukcí hydrazinem v alkalickém prostředí zredukována. Za použitých reakčních podmínek zároveň dojde k transformaci chloridu kyseliny na volnou karboxylovou

30.10.07

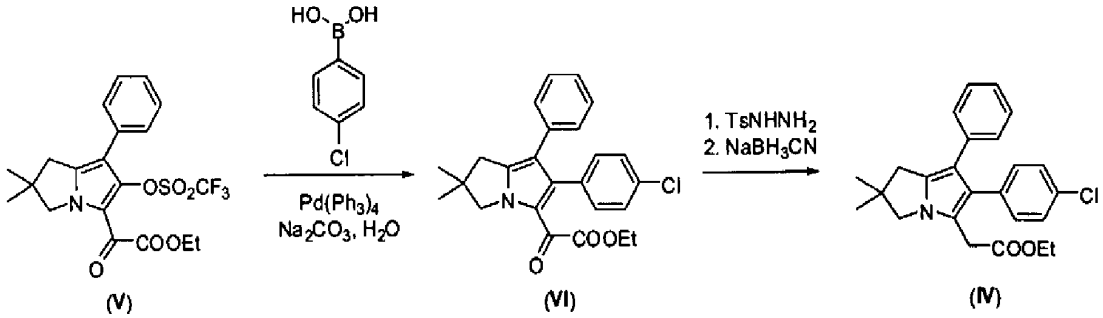
kyselinu **I** (licofelon). Nevýhodou výše uvedeného postupu je nutnost redukce oxoskupiny Wolff-Kishnerovou reakcí, která probíhá za drsných podmínek a používá toxický hydrazin.



(II) (IVa) (I)

V základním patentu US 5260451 a v následující publikaci (*J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1894-1897) je popsána reakce 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (**II**) s ethyl diazoacetátem za přítomnosti kovové mědi vedoucí k ethylesteru (**IV**), který je v dalším stupni alkalicky zmýdelněn na žádaný produkt (**I**) (licofelon). Nevýhodou výše uvedeného postupu je použití ethyl diazoacetátu, jehož využití v průmyslovém měřítku není možné.

Novější postup (WO 98/17666; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7900; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5145) nevyužívající jako intermediátu 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (**II**) je založen na Suzukiho cross-couplingu triflátu (**V**) s 4-chlorfenylboronovou kyselinou. Takto vzniklý meziprodukt (**VI**) je převeden na příslušný tosylhydrazon, který poté redukcí kyanoborohydridem sodným poskytne ester (**IVa**). Nevýhodou tohoto postupu je obtížná získatelnost látky (**V**), která zřejmě nebude na rozdíl od 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (**II**) komerčně dostupná.



(V) (VI) (IV)

Fentonovo činidlo je roztokem peroxidu vodíku a síranu železnatého; v tomto roztoku dochází k oxidaci Fe^{2+} na Fe^{3+} za vzniku hydroxylového aniontu OH^- a hydroxylového radikálu $OH^{\cdot}$. Kation Fe^{3+} je pak zpětně redukován na Fe^{2+}, peroxidový radikál $OOH^{\cdot}$ a proton H^+. Vysoké

30.10.07

reaktivity tohoto činidla se dá využít například k rozkladu organických látek, včetně chlorovaných sloučenin jako je trichlorethylen nebo tetrachlorethylen, například v odpadních vodách.

(1) $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH\cdot + OH^-$

(2) $Fe^{3+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{2+} + OOH\cdot + H^+$

Torssell a kolektiv prokázal, že v přítomnosti dimethylsulfoxidu Fentonovo činidlo generuje methylový radikál, který za je vhodných podmínek schopný methylovat reaktivní substráty jako jsou chinony, nitroaromatické sloučeniny, thiofeny, furany, pyridiny a chinoliny (*Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 522; *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 3590; *Tetrahedron* **1970**, *26, 2759; Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 2183; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 242).

(3) $OH^{\cdot} + Me\text{-}S(O)\text{-}Me \rightarrow Me^{\cdot} + MeSO_2H$

Minisci a kolektiv (*J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5224) a Bacciochi a kolektiv (*J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6817; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3799; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5015) zjistili, že pokud se při reakci Fentonova typu za přítomnosti dimethylsulfoxidu přidá vhodný jodderivát, dochází k tvorbě příslušného radikálu, který za přítomnosti reaktivních derivátů pyrrolu, indolu, thiofenu, nebo furanu alkyluje tyto reaktivní substráty.

(4) $Me^{\cdot} + R\text{-}I \rightarrow R^{\cdot} + MeI$

Jako jodderiváty lze použít u velice reaktivních substrátů i estery kyseliny jodoctové, popřípadě jodacetonitril. V případě použití těchto vysoce reaktivních substrátů jako je například pyrrol a jeho jednodušší deriváty bylo použito vysokého přebytku tohoto substrátu (15-20ti násobek).

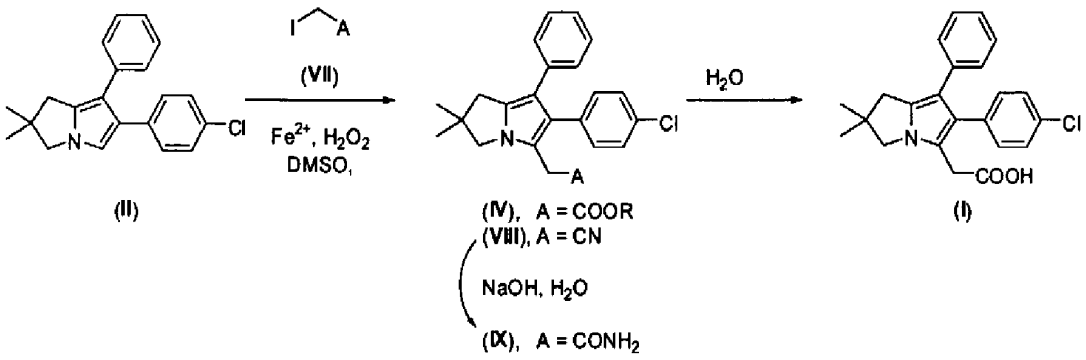
Po neúspěšných pokusech o alkylaci 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (**II**) s použitím ethyl bromacetátu a ethyl jodacetátu za použití různých bazí (NaH, BuLi, LDA) a Lewisových kyselin ($BF_3.Et_2O$, $MgBr_2$, $AlCl_3$) jsme se zaměřili na různé typy radikálových reakcí. Pokusy o radikálové alkylace využívající ethyl jodacetát v přítomnosti AIBN a tributylcínhydridu, tris(trimethylsilyl)silanu nebo *N*-ethylpiperidin hypofosfitu nevedly k žádanému produktu (**IVa**).

Podstata vynálezu

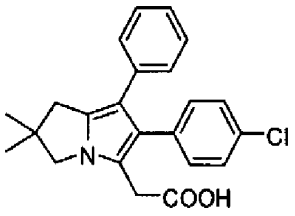
Překvapivě bylo zjištěno, že použití Fentonova činidla v přítomnosti dimethylsulfoxidu a ethyl jodacetátu poskytuje dobré výtěžky požadovaného produktu (**IVa**). Rozšířili jsme tedy naší studii na použití dalších alkyl jodacetátů o methyl, *terc*-butyl a hexylester a o použití jodacetonitrilu. I když nejlepší výsledky byly dosaženy s použitím dimethylsulfoxidu, reakce se ukázala použitelná i s dalšími sulfoxidy (dibutylsulfoxid, tetrahydrothiofenoxid, methyldodecylsulfoxid, thioanisol-*S*-oxid), přičemž se ukázalo, že je možné reakci buď provádět v příslušném sulfoxidu jako reakčním mediu, nebo použít jeho směsi s vhodnými rozpouštědly (acetonitril, dimethylformamid, ethanol). Dále se ukázalo, že i když reakci nelze provádět s příslušnými chlor a bromderiváty, lze nejprve tyto deriváty převést reakcí s alkalickými jodidy ve vhodném rozpouštědle na odpovídající jodidy a ty bez isolace použít pro reakci s Fentonovým činidlem za přítomnosti vhodného sulfoxidu.

Předmětem vynálezu je nový způsob výroby 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)octové kyseliny (licofelonu), založený na homolytické substituci 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu alkyl jodacetátem nebo jodacetonitrilem a následné hydrolýze příslušného esteru nebo nitrilu na licofelon. Celý tento vynález je založen na překvapivém zjištění, že ačkoli 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin (**II**) nelze přímo alkylovat do polohy 5 estery ani nitrily halogenoctových kyselin za použití nukleofilních, elektrofilních, ani běžných radikálových podmínek, za použití homolytických podmínek využívajících elektrofilních C-centered radikálů generovaných za podmínek reakce Fentonova-typu lze látku (**II**) alkylovat pomocí jodderivátů (**VII**) obsahujících elektron-přitahující substituenty A, kde A je COOR nebo CN, za vzniku odpovídajících esterů (**IV**) nebo nitrilu (**VIII**). Tyto deriváty licofelonu lze dále hydrolyzovat na licofelon (**I**); estery (IV) hydrolýzou poskytují licofelon (**I**), nitril (**VIII**) lze na licofelon (**I**) hydrolyzovat přes amid (**IX**).

30.10.07

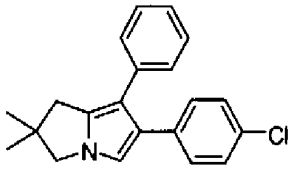


Podstata způsobu výroby 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)octové kyseliny vzorce **I**



(I)

podle vynálezu spočívá v tom, že se 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin vzorce **II**



(II)

alkyluje jodderivátem vzorce **VII**

ICH_2A **(VII),**

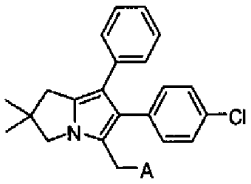
kde A je buď kyanoskupina CN nebo esterová skupina COOR, kde R je (ne)rozvětvená C_1-C_6 alkylskupina,

za použití Fentonova činidla v přítomnosti sulfoxidu vzorce R^1-SO-R^2,
kde R^1 je C_1-C_{12} (ne)rozvětvená alkylskupina, R^2 je buď C_1-C_{12} (ne)rozvětvená alkylskupina, arylskupina nebo substituovaná arylskupina, nebo kde R^1, R^2 je $(CH_2)_mX(CH_2)_n$, kde X =

30.10.07

CH_2, O, S, NR^3, m = 1-3, n = 1-3 a R^3 je buď C_1-C_{12} (ne)rozvětvená alkylskupina, arylskupina nebo substituovaná arylskupina,

přičemž se reakce provádí v prostředí použitého sulfoxidu, nebo v jeho směsi s vhodnými rozpouštědly za teploty 0 °C až 80 °C, s výhodou při teplotách v rozmezí 10 až 40 °C, a takto vzniklý ester vzorce **IV** nebo nitril vzorce **VIII** se hydrolyzuje na požadovaný produkt vzorce **I** buď přímo, nebo v případě nitrilu přes amid vzorce **IX**.



(**IV**), A = COOR
(**VIII**), A = CN
(**IX**), A = $CONH_2$

Následuje podrobný popis vynálezu:

Při obvyklém provedení byl k roztoku výchozího 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (**II**) v příslušném sulfoxidu nebo směsi sulfoxidu a vhodného rozpouštědla přidán za laboratorní teploty příslušný jodderivát a poté síran železnatý hemihydrát. Po důkladném promíchání byla směs ochlazena na výchozí teplotu (0-20 °C) a za stálého chlazení byl po kapkách přikapáván použitý peroxid vodíku. Po přidání byla reakce sledována TLC a po doreagování byla směs nalita na solanku za míchání. Takto vzniklá směs byla extrahována vhodným rozpouštědlem (ether, dichlormethan, ethyl acetát). Spojené extrakty pak byly postupně promyty roztokem báze (hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný, octan sodný), roztokem k odstranění přebytku peroxidu vodíku (hydrogensiřičitan sodný, siřičitan sodný, pyrosiřičitan sodný, thiosíran sodný, síran železnatý) a nakonec solankou. Odstranění přebytku peroxidu vodíku lze také provést přidáním vhodného činidla, např. hydrogensiřičitanu sodného, přímo do směsi získané nalitím reakční směsi do solanky. Po vysušení zpracovaného extraktu vhodným sušidlem (síran hořečnatý, síran sodný, molekulová síta) a po odpaření rozpouštědla se získá surový ester (**IV**) nebo nitril (**VIII**), který po krystalizaci poskytne čistou látku ve výtěžcích 60-80 %. V případě použití jiných

30.10.07

sulfoxidů než dimethylsulfoxidu obvykle bylo nutné provést chromatografické čištění a dosažený výtěžek byl obvykle nižší.

Následnou hydrolýzu esterů (**IV**) lze provádět za různých podmínek, při obvyklém provedení byla používána alkalická hydrolýza vodným nebo vodně-alkoholickým roztokem hydroxidu sodného při teplotách od laboratorní teploty až po bod varu, přednostně při 20 až 100 °C. Podobná alkalická hydrolýza nitrilu (**VIII**) při teplotách například 50 až 100 °C poskytla ve vysokých výtěžcích příslušný amid (**IX**) a jeho následná hydrolýza pomocí kyseliny sírové pak dala licofelon (**I**).

Použité meziprodukty methyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát, hexyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát, 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetonitril a 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetamid jsou v literatuře dosud nepopsané sloučeniny.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují zlepšení postupu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Ethyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVa**)

K míchané směsi 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (**III**) (1 g, 3,1 mmol), ethyl jodacetátu (0,8 g, 3,7 mmol), síranu železnatého heptahydrátu (0,2 g, 0,75 mmol) a dimethylsulfoxidu (20 ml) byl za chlazení ve studené vodní lázni přikapán po kapkách během 15 minut roztok 30% peroxidu vodíku (2,1 ml) a dimethylsulfoxidu (5 ml). Teplota reakční směsi vystoupila z počáteční teploty 10 °C na 20 °C. Reakční směs byla nalita do solanky (150 ml) a vzniklý roztok byl extrahován etherem (3 x 50 ml). Organická vrstva byla postupně promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (25 ml), nasyceným roztokem siřičitanu sodného (25 ml) a solankou (2 x 25 ml) a sušena síranem hořečnatým. Po

30.10.07

odpaření bylo získáno 1,4 g odparku, jehož krystalizací z ethanolu bylo získáno 0,9 g (71 %) krystalů o t.t. 77-79 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$): 1,28 t, *J*=7,1, 2H (CH_2); 1,29 s, 6H ($2xCH_3$); 2,85 s, 2H (CH_2); 3,51 s, 2H (CH_2); 3,75 s, 2H (CH_2); 4,18 q, *J*=7,1, 2H (CH_2); 7,02-7,27 m, $9H_{Ar}$.

Příklad 2

Ethyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVa**)

K míchané směsi 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (**III**) (1 g, 3,1 mmol), ethyl jodacetátu (0,8 g, 3,7 mmol), síranu železnatého heptahydrátu (0,2 g, 0,75 mmol), dimethylsulfoxidu (2 ml) a acetonitrilu (20 ml) byl za chlazení ve studené vodní lázni přikapán po kapkách během 15 minut roztok 30% peroxidu vodíku (2,1 ml) a dimethylsulfoxidu (2 ml). Teplota reakční směsi vystoupila z počáteční teploty 5 °C na 18 °C. Reakční směs byla nalita do solanky (150 ml) a vzniklý roztok byl extrahován etherem (3 x 50 ml). Organická vrstva byla postupně promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (25 ml), nasyceným roztokem siřičitanu sodného (25 ml) a solankou (2 x 25 ml) a sušena síranem hořečnatým. Po odpaření bylo získáno 1,1 g odparku, jehož krystalizací z ethanolu bylo získáno 0,75 g (59 %) krystalů o t.t. 77-79 °C.

Příklad 3

Ethyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVa**)

Postupem popsaným v příkladu 2 a následným chromatografickým dělením (Cyclograph, hexan-ethylacetát) při použití směsi dimethylsulfoxid-ethanol bylo získáno vedle 24 % výchozího 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (**III**) také 38 % požadovaného produktu (**IVa**).

30.10.07

Příklad 4

Ethyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVa**)

K míchané směsi 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (**III**) (1 g, 3,1 mmol), ethyl jodacetátu (0,8 g, 3,7 mmol), síranu železnatého heptahydrátu (0,2 g, 0,75 mmol), dodecylmethylsulfoxidu (2 ml) a acetonitrilu (20 ml) byl za chlazení ve studené vodní lázni přikapán po kapkách během 15 minut roztok 30% peroxidu vodíku (2,1 ml) a dimethylsulfoxidu (2 ml). Směs byla míchána 15 minut za laboratorní teploty, byla ochlazena na teplotu 10 °C a byl za chlazení ve studené vodní lázni přikapán po kapkách během 15 minut roztok 30% peroxidu vodíku (1 ml) a dimethylsulfoxidu (1 ml) a směs byla míchána dalších 15 minut za laboratorní teploty. Reakční směs byla nalita do solanky (150 ml) a vzniklý roztok byl extrahován etherem (3 x 50 ml). Organická vrstva byla postupně promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (25 ml), nasyceným roztokem siřičitanu sodného (25 ml) a solankou (2 x 25 ml) a sušena síranem hořečnatým. Získaný odparek byl čištěn chromatografií na silikagelu v soustavě toluen/ethanol (95:5). Po krystalizaci podílů obsahujících žádaný produkt z ethanolu bylo získáno 0,45 g (35 %) požadované látky.

Příklad 5

Ethyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVa**)

Postupem popsaným v příkladu 4, kdy byl jako sulfoxid použit fenylmethylsulfoxid (thioanisol-S-oxid), byl získán požadovaný produkt ve 24% výtěžku.

Příklad 6

Ethyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVa**)

Postupem popsaným v příkladu 4, kdy byl jako sulfoxid použit dibutylsulfoxid, byl získán požadovaný produkt ve 43% výtěžku.

30.10.07

Příklad 7

Ethyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVa**)

Postupem popsaným v příkladu 4, kdy byl jako sulfoxid použit tetrahydrothiofenoxid, byl získán požadovaný produkt ve 43% výtěžku.

Příklad 8

Ethyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVa**)

K roztoku 0,72 g (4.7 mmol) jodidu sodného v 10 ml acetonu bylo za míchání přidáno 0,72 g (4,7 mmol) ethyl bromacetátu, směs byla poté míchána po dobu 1 h za laboratorní teploty. Následně byl pevný podíl odfiltrován a filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce. Odparek surového ethyl jodacetátu byl přidán ke směsi 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (**III**) (1 g, 3,1 mmol), síranu železnatého heptahydrátu (0,2 g, 0,75 mmol) v dimethylsulfoxidu (24 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 10 °C a byl za chlazení ve studené vodní lázni přikapán po kapkách během 20 minut 30% peroxid vodíku (2.2 ml) a směs byla míchána dalších 90 minut za laboratorní teploty. Reakční směs byla nalita do solanky (150 ml) a vzniklý roztok byl extrahován etherem (3 x 50 ml). Organická vrstva byla postupně promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (25 ml), nasyceným roztokem siřičitanu sodného (25 ml) a solankou (2 x 25 ml) a sušena síranem hořečnatým. Získaný odparek byl překrystalován z ethanolu, získáno bylo 0,64 g (51 %) požadované látky.

Příklad 9

Ethyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVa**)

K roztoku 0,72 g (4.7 mmol) jodidu sodného v 10 ml acetonitrilu bylo za míchání přidáno 0,72 g (4,7 mmol) ethyl bromacetátu, směs byla poté míchána po dobu 1 h za laboratorní

30.10.07

teploty. Následně byl pevný podíl odfiltrován a filtrát byl přidán ke směsi 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (**III**) (1 g, 3.1 mmol) a síranu železnatého heptahydrátu (0,2 g, 0,75 mmol) v dimethylsulfoxidu (24 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 10 °C a za chlazení ve studené vodní lázni byl přikapán po kapkách během 30 minut 30% peroxid vodíku (2,2 ml) a směs byla míchána dalších 90 minut za laboratorní teploty. Reakční směs byla nalita do solanky (200 ml) a vzniklý roztok byl extrahován etherem (3 x 50 ml). Organická vrstva byla postupně promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (25 ml), nasyceným roztokem siřičitanu sodného (25 ml) a solankou (2 x 25 ml) a sušena síranem hořečnatým. Získaný odparek byl překrystalován z ethanolu, získáno bylo 0,70 g (55 %) požadované látky.

Příklad 10

Ethyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVa**)

K míchané směsi 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (III) (1 g, 3,1 mmol), ethyl bromacetátu (0,8 g, 4,6 mmol), jodidu sodného (0,7 g, 4,6 mmol), síranu železnatého heptahydrátu (0,2 g, 0,75 mmol) a dimethylsulfoxidu (25 ml) byl za chlazení ve studené vodní lázni přikapán po kapkách během 20 minut roztok 30% peroxidu vodíku (2,1 ml) a dimethylsulfoxidu (5 ml). Teplota reakční směsi vystoupila z počáteční teploty 10 °C na 20 °C. Reakční směs byla nalita do solanky (200 ml) a vzniklý roztok byl extrahován etherem (3 x 50 ml). Organická vrstva byla postupně promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (25 ml), nasyceným roztokem siřičitanu sodného (25 ml) a solankou (2 x 25 ml) a sušena síranem hořečnatým. Po odpaření bylo získáno 1,4 g odparku, jehož krystalizací z ethanolu bylo získáno 0,6 g (47 %) krystalů o t.t. 74-76 °C.

30.10.07

Příklad 11

Methyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVb**)

Postupem popsaným v příkladu 1 za použití methyl jodacetátu byl získán požadovaný produkt (**IVb**) v 78 % výtěžku, t.t. 166-168 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$): 1,29s, 6H ($2xCH_3$); 2,84 s, 2H (CH_2); 3,53s, 2H (CH_2); 3,72s, 3H (CH_3); 3,73s, 2H (CH_2); 7,02-7,27m, $9H_{Ar}$.

Příklad 12

Methyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVb**)

K míchané směsi 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizinu (**III**) (1 g, 3,1 mmol), methyl bromacetátu (0,7 g, 4,6 mmol), jodidu sodného (0,7 g, 4,6 mmol), síranu železnatého heptahydrátu (0,2 g, 0,75 mmol) a dimethylsulfoxidu (25 ml) byl za chlazení ve studené vodní lázni přikapán po kapkách během 20 minut roztok 30% peroxidu vodíku (2,1 ml) a dimethylsulfoxidu (5 ml). Teplota reakční směsi vystoupila z počáteční teploty 10 °C na 20 °C. Reakční směs byla nalita do solanky (200 ml) a vzniklý roztok byl extrahován etherem (3 x 50 ml). Organická vrstva byla postupně promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (25 ml), nasyceným roztokem siřičitanu sodného (25 ml) a solankou (2 x 25 ml) a sušena síranem hořečnatým. Po odpaření bylo získáno 1,4 g odparku, jehož krystalizací z ethanolu bylo získáno 0,5 g (45 %) krystalů o t.t. 165-167 °C.

Příklad 13

Terc-Butyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVc**)

Postupem popsaným v příkladu 1 za použití *terc*-butyl jodacetátu byl získán požadovaný produkt (**IVc**) v 78% výtěžku, t.t. 165-167 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$): 1,29s, 6H ($2xCH_3$); 1,46s, 9H (t-Bu); 2,84s, 2H (CH_2); 3,41s, 2H (CH_2); 3,75s, 2H (CH_2); 7,03-7,26m, $9H_{Ar}$.

30.10.07

Příklad 14

Terc-Butyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVc**)

Postupem popsaným v příkladu 9 za použití *terc*-butyl bromacetátu byl získán požadovaný produkt (**IVc**) v 60% výtěžku, t.t. 166-168 °C.

Příklad 15

Hexyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát (**IVd**)

Postupem popsaným v příkladu 1 za použití hexyl jodacetátu byl získán požadovaný produkt (**IVd**) v 73% výtěžku.

Příklad 16

2-(6-(4-Chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetonitril (**VIII**)

Postupem popsaným v příkladu 1 za použití jodacetonitrilu byl získán požadovaný produkt (**VIII**) v 65% výtěžku, t.t. 144-146 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$): 1,33s, 6H (2xCH_3); 2,85s, 2H (CH_2); 3,62s, 2H (CH_2); 3,84s, 2H (CH_2); 7,00-7,31m, 9H_{Ar}.

Příklad 17

2-(6-(4-Chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)octová kyselina (**I**)

Směs esteru (**IVa**) (0,5 g, 1,2 mmol), ethanolu (3 ml) a 10 % NaOH (1 ml) byla míchána za mírného refluxu po dobu 30 min. Poté byla směs nalita do zředěné kyseliny chlorovodíkové

30-10-07

(10 ml) a extrahována etherem (3x5 ml). Spojené extrakty byly odpařeny k suchu a odparek byl překrystalován z ethanolu. Požadovaný produkt (**I**) byl získán v 64% výtěžku.T.t. 164-166 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$): 1,30s, 6H ($2xCH_3$); 2,85s, 2H (CH_2); 3,57s, 2H (CH_2); 3,75s, 2H (CH_2); 7,02-7,27m, $9H_{Ar}$.

Příklad 18

2-(6-(4-Chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)octová kyselina (**I**)

Postupem popsaným v příkladu 17 za použití esteru (**IVb**) byl získán požadovaný produkt (**I**) v 71% výtěžku.

Příklad 19

2-(6-(4-Chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)octová kyselina (**I**)

Směs esteru (**IVc**) (0,5 g, 1.2 mmol), ethanolu (5 ml) a 50 % NaOH (1 ml) byla míchána za mírného refluxu po dobu 8 h. Poté byla směs nalita do zředěné kyseliny chlorovodíkové (25 ml) a extrahována etherem (3x5 ml). Spojené extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým, odpařeny k suchu a odparek byl překrystalován z ethanolu. Požadovaný produkt (**I**) byl získán v 60% výtěžku.

Příklad 20

2-(6-(4-Chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetamid (**IX**)

Směs nitrilu (**VIII**) (0.5 g, 1.4 mmol), ethanolu (50 ml) a 2N NaOH (5 ml) byla míchána za mírného refluxu po dobu 2 h. Poté byla směs nalita do vody (500 ml), okyselena koncentrovanou kaselinou chlorovodíkovou (10 ml) a extrahována etherem (3x50 ml). Spojené extrakty byly odpařeny k suchu a odparek byl překrystalován z ethanolu. Požadovaný produkt (**IX**) byl získán v 48% výtěžku. T.t. 230-232 °C. , ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$):

30.10.07

1,29s, 6H ($2xCH_3$); 2,85s, 2H (CH_2); 3,49s, 2H (CH_2); 3,71s, 2H (CH_2); 5,64 brd, J=61,5 Hz, 2H ($CONH_2$); 7,02-7,28m, $9H_{Ar}$.

Příklad 21

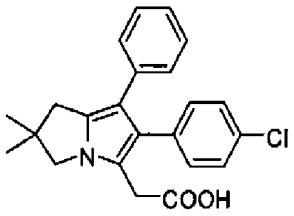
2-(6-(4-Chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)octová kyselina (**I**)

K roztoku amidu (**IX**) (0,2 g, 0,52 mmol) v methanolu (20 ml) zahřátému k mírnému refluxu bylo přidáno 0,2 ml kyseliny sírové a směs byla refluxována po dobu 4 h. Následně byl k reakční směsi přidán 40% vodný roztok hydroxidu sodného (2 ml) a směs byla dále refluxována po dobu 4 h. Poté byla reakční směs nalita do zředěné kyseliny chlorovodíkové (50 ml) a extrahována etherem (3x10 ml). Spojené extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým, odpařeny k suchu a odparek byl překrystalován z ethanolu. Požadovaný produkt (**I**) byl získán v 50% výtěžku.

PV 2007-752
30.10.07

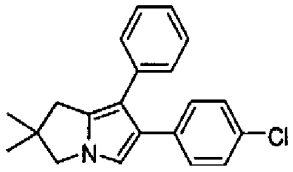
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)octové kyseliny vzorce **I**



(I)

vyznačující se tím, že se 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin vzorce **II**



(II)

alkyluje jodderivátem vzorce **VII**

ICH_2A **(VII),**

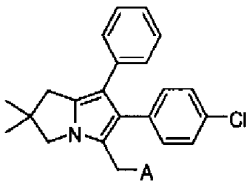
kde A je buď kyanoskupina CN nebo esterová skupina COOR, kde R je (ne)rozvětvená C_1-C_6 alkylskupina,

za použití Fentonova činidla v přítomnosti sulfoxidu vzorce R^1-SO-R^2, kde R^1 je C_1-C_{12} (ne)rozvětvená alkylskupina, R^2 je buď C_1-C_{12} (ne)rozvětvená alkylskupina, arylskupina nebo substituovaná arylskupina, nebo kde R^1, R^2 je $(CH_2)_mX(CH_2)_n$, kde X = CH_2, O, S, NR^3, m = 1-3, n = 1-3 a R^3 je buď C_1-C_{12} (ne)rozvětvená alkylskupina, arylskupina nebo substituovaná arylskupina,

přičemž se reakce provádí v prostředí použitého sulfoxidu, nebo v jeho směsi s vhodnými rozpouštědly za teploty 0 °C až 80 °C, s výhodou při teplotách v rozmezí

30.10.07

10 až 40 °C, a takto vzniklý ester vzorce **IV** nebo nitril vzorce **VIII** se hydrolyzuje na požadovaný produkt vzorce **I** buď přímo, nebo v případě nitrilu přes amid vzorce **IX**.



(**IV**), A = COOR
(**VIII**), A = CN
(**IX**), A = $CONH_2$

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se k alkylaci jako jodderivát vzorce VII použije ethyl jodacetát.

3. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se k alkylaci jako jodderivát vzorce VII použije methyl jodacetát.

4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se k alkylaci jako jodderivát vzorce VII použije *terc*-butyl jodacetát.

5. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se k alkylaci jako jodderivát vzorce VII použije hexyl jodacetát.

6. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se k alkylaci jako jodderivát vzorce VII použije jodacetonitril.

7. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se použije jodderivát vzorce ICH_2A (**VII**), získaný z odpovídajícího chlorderivátu $ClCH_2A$ nebo bromderivátu $BrCH_2A$, kde A má význam stejný jako v nároku 1, reakcí s vhodným anorganickým, amonným nebo kvarterním amoniovým jodidem ve vhodném rozpouštědle ze skupiny dialkylketonů vzorce R^4-CO-R^5, kde R^4 a R^2 jsou rozvětvené nebo nerozvětvené alkylskupiny C_1-C_5, nebo ze skupiny polárních aprotických rozpouštědel zahrnujících acetonitril, dimethylformamid nebo dimethysulfoxid, a následná reakce se provede bez isolace vzniklého jodderivátu.

30.10.07

8. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že se jako jodid použije jodid sodný a jako rozpouštědlo se použije aceton.

9. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že se jako jodid použije jodid sodný a jako rozpouštědlo se použije acetonitril.

10. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že se jako jodid použije jodid sodný a jako rozpouštědlo se použije dimethylsulfoxid.

11. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se použitý sulfoxid použije i jako reakční medium.

12. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se jako reakční medium použije roztok použitého sulfoxidu ve směsi s vhodným polárním aprotickým rozpouštědlem jako je acetonitril nebo dimethylformamid nebo jejich směsi s vhodným chlorovaným rozpouštědlem, jako je dichlormethan.

13. Způsob podle nároků 1, 7, 11 a 12, vyznačující se tím, že se jako sulfoxidová složka použije dimethylsulfoxid.

14. Způsob podle nároků 1, 7, 11 a 12 vyznačující se tím, že se jako sulfoxidová složka použije dibutylsulfoxid.

15. Způsob podle nároků 1, 7, 11 a 12 vyznačující se tím, že se jako sulfoxidová složka použije tetrahydrothiofenoxid.

16. Způsob podle nároků 1, 7, 11 a 12 vyznačující se tím, že se jako sulfoxidová složka použije methyldodecylsulfoxid.

17. Způsob podle nároků 1, 7, 11 a 12 vyznačující se tím, že se jako sulfoxidová složka použije methylfenylsulfoxid (thioanisoloxid).

30.10.07

18. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se alkylace sloučeniny vzorce II provádí radikálově při teplotách v rozmezí 10 až 40 °C.

19. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se hydrolýza esteru vzorce IV provádí roztokem alkalického hydroxidu při teplotách v rozmezí 20 °C až 100 °C.

20. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se hydrolýza nitrilu vzorce IV provádí roztokem alkalického hydroxidu při teplotách v rozmezí 50 °C až 100 °C a takto vzniklý amid vzorce IX se dále převede na licofelon vzorce **I**.

21. Methyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát.

22. Hexyl 2-(6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetát.

23. 2-(6-(4-Chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetonitril.

24. 2-(6-(4-Chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)acetamid.