

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1783

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 487/04

A 61 K 31/407

A 61 P 29/00

//(C 07 D 487/04, C 07 D 209:00)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



(22) Přihlášeno: **23.11.1999**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/09057**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/005792**

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(71) Přihlašovatel:
MERCKLE GMBH, Ulm, DE;

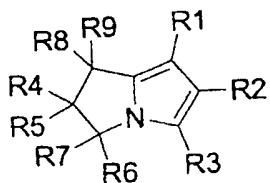
(72) Původce:
Laufer Stefan, Blaubeuren, DE;
Neher Karola, Blaubeuren, DE;
Striegel Hans-Günter, Blaustein, DE;

(74) Zástupce:
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Protizánětlivé oxo a hydroxyderiváty pyrrolizinů
a jejich použití ve farmacii**

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučenin obecného vzorce I, ve kterých jeden ze zbytků R8 a R9 je atom vodíku nebo alkylová skupina a druhý je hydroxyl, alkoxy nebo acyloxy, nebo kde R8 a R9, společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, vytvářejí kárbonylovou skupinu. Sloučeniny inhibují uvolňování různých mediátorů kaskády kyseliny arachidonové a mohou proto být použity pro prevenci alergicky indukovaných poruch nebo pro léčení poruch revmatického typu.



(I)

CZ 2002 - 1783 A3

Protizánětlivé oxo a hydroxy deriváty pyrrolizinů a jejich
použití ve farmacii

Oblast techniky

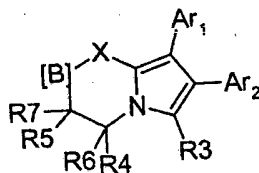
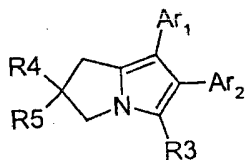
Předložený vynález se týká protizánětlivých oxo a hydroxy derivátů pyrrolizinů, farmaceutických kompozic s jejich obsahem a jejich použití ve farmacii.

Dosavadní stav techniky

Farmakologicky účinné pyrrolizinové sloučeniny, které inhibují 5-lipoxygenázu (5-LO) a cyklooxygenázu 1 a 2 (Cox-1 a Cox-2) jsou již známé. Například pyrrolizinové sloučeniny, které mají protizánětlivý účinek jsou popsány v Arch. Pharm. 319, 231-234 (1986); 318, 661-663 (1985); 318, 663-664 (1985); 319, 500-505 (1986); 319, 749-755 (1986); 327, 509-514 (1994); 330, 307-312 (1997) a v J. Med. Chem. 1987, 30, 820-823 a 1994, 37, 1894-1897. Nejslibnější sloučenina tohoto typu je 6-(4-chlorfenyl)-7-fenyl-2,3-dihydropyrrolo-[1,2-a]pyrrol, sloučenina ML 3000, viz Drugs of the Future, 1995, 20 (10): 1007-1009. Tato sloučenina potlačuje uvolňování leukotrienů, thromboxanů a prostaglandinů. Inhibiční působení na vytváření leukotrienů a prostaglandinů je u této struktury vyvážené a škodlivé účinky čistě inhibičního působení na cyklooxygenázu 1 a 2 (Cox-1 a Cox-2) se zvýšenou tvorbou leukotrienů nebyly

pozorovány. U všech těchto sloučenin je poloha 1 pyrrolizinové struktury nesubstituovaná.

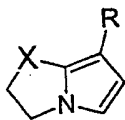
Další pyrrolizinové sloučeniny jsou popsány v US 5,260,451 a v WO 95/32970; WO 95/32971; a WO 95/32972. Tyto sloučeniny mají strukturní vzorec



Kondenzovaný diarylpyrrolový strukturní prvek a třetí kyselý zbytek R3 se vyskytují ve všech sloučeninách. Sloučeniny mají vysokou lipofilitu, dobrou biologickou dostupnost a střední poločas života.

Z obecných poznatků ve WO 95/32970 a WO 95/32971 vyplývá, že X může být karbonylová skupina. Sloučeniny tohoto typu však nemohou být připraveny postupem podle způsobů popsaných ve výše uvedených WO publikacích a v US 5,260,451.

US 3,705,905 popisuje sloučeniny obecného vzorce



ve kterém X je methylen, α - nebo β -hydroxyethylen nebo karbonyl a R je hydroxymethylová skupina nebo formylová skupina. Tyto sloučeniny mají antivirální, protinádorový nebo imunosupresivní účinek.

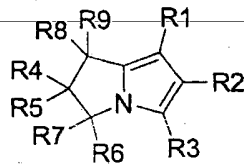
Další pyrrolizinové sloučeniny, které mohou být použity pro léčení trombotických poruch jsou popsány v US 4,546,100 a US 4,684,658.

Je cílem předloženého vynálezu poskytnout sloučeniny, které ve srovnání se sloučeninami podle stavu techniky také vykazují vyvážené působení ve vysokých hladinách na dva klíčové enzymové systémy kaskády kyseliny arachidonové, konkrétně na 5-lipoxygenázu a cyklooxygenázy.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že tohoto cíle je možno dosáhnout pyrrolizinovými sloučeninami, které mají v různých polohách kruhového skeletu kyslíkové funkční skupiny jako skupiny zvyšující polaritu, jako například karbonylovou skupinu, hydroxy skupinu nebo alkoxy skupinu.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se proto týká pyrrolizinových sloučenin obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R1 a R2, které mohou být stejné nebo různé, jsou aryl nebo aromatický mono- nebo bicyklický, heterocyklický zbytek, který má 1, 2 nebo 3 heteroatomy, které jsou navzájem nezávisle vybrány ze souboru, zahrnujícího N, O a S, kde zbytky R1 a R2 mohou být popřípadě substituovány 1, 2 nebo 3 skupinami, které jsou navzájem nezávisle vybrány ze souboru, zahrnujícího alkyl, atom halogenu, skupiny CF₃, hydroxy, alkoxy, aryloxy a CN a mohou být popřípadě kondenzovány k fenylu nebo naftylu;

R3 je atom vodíku, alkyl, COOH, COOalkyl, COOalkFenyl, COCOOalkyl, CHO nebo A-Y, kde

A je C₁-C₈-alkylen nebo C₂-C₈-alkenylen, které mohou být popřípadě substituovány skupinami hydroxyl nebo alkoxy;

Y je COOH, SO₃H, OPO(OH)₂, OP(OH)₂, tetrazolyl, COOalkyl, SO₃alkyl, CHO nebo OH;

Alk je C₁-C₄-alkylen;

R₄, R₅, R₆ a R₇, které mohou být stejné nebo různé, jsou atom vodíku, alkyl, hydroxyalkyl nebo alkoxyalkyl;

jeden ze zbytků R₈ a R₉ je atom vodíku, alkyl, hydroxyalkyl nebo alkoxyalkyl a druhý je hydroxyl, alkoxy, karboxyl nebo acyloxy nebo R₈ a R₉, společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, vytvářejí karbonylovou skupinu,

a jejich optické isomery, fyziologicky přijatelné sole a fyziologicky snadno hydrolyzovatelné estery.

Fyziologicky přijatelné sole mohou v tomto případě být adiční sole kyselin nebo adiční sole bází. Jako adiční sole kyselin se používají sole anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná nebo organických kyselin, jako je kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina citronová, kyselina jablečná, kyselina mandlová, kyselina askorbová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina glukonová a podobně.

Adiční sole bází zahrnují sole sloučenin obecného vzorce I s anorganickými bázemi, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný nebo s organickými bázemi, jako jsou mono-, di- nebo triethanolaminy.

Fyziologicky snadno hydrolyzovatelné estery sloučenin obecného vzorce I jsou například alkylové, pivaloyloxymethylové, acetoxymethylové, ftalidylové, indanylové a methoxymethylové estery.

Jestliže mají sloučeniny podle předloženého vynálezu asymetrická centra, racemáty a optické isomery (enantiomery, diastereomery) jsou zahrnuty do rozsahu předmětu předloženého vynálezu.

Výraz "alkyl, alkoxy a pod." zahrnuje alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jako je methyl, ethyl, n- a i-propyl, n-, i- nebo t-butyl, n-pentyl, neopentyl, n-hexyl a pod.

Pokud není uvedeno jinak, "alkyl" je výhodně C₁-C₈-alkyl, obzvláště C₁-C₆-alkyl a obzvláště výhodně C₁-C₄-alkyl.

"Aryl" je výhodně naftyl a obzvláště fenyl.

Výraz "atom halogenu" zahrnuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu a obzvláště atom fluoru nebo atom chloru.

"Alkylen" nebo "alkenylen" představuje alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která výhodně má 1 až 6 nebo 2 až 6 a obzvláště 1 až 4 nebo 2 až 4 atomy uhlíku. Alkylenová skupina a obzvláště methylenová skupina je výhodná.

"Acyl" představuje RCO, kde má R výhodně význam uvedený výše pro "alkyl" a "aryl". Acetyl je obzvláště výhodný.

"Aromatický heterocyklický zbytek" je obzvláště 5- a 6-členný heterocyklický zbytek, který může být substituován a kondenzován jak je uvedeno výše. Příklady jsou zbytky thiofen, pyrrol, imidazol, thiazol, thiadiazol, furan, oxazol, isoxazol, pyridin, pyrimidin, benzofuran nebo chinolin. Jestliže je heterocyklus substituován, jsou přítomny 1, 2 nebo 3 substituenty, které jsou vybrány ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, skupiny CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyl a $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkoxy. Thiofenový zbytek nebo atom halogenu, obzvláště chlorem substituovaný thiofenový zbytek, furanový zbytek, pyridinový zbytek, benzofuranový zbytek nebo chinolinový zbytek jsou výhodné.

Substituenty arylové skupiny jsou výhodně vybrány ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, obzvláště atom fluoru nebo atom chloru, a CF_3 . Jestliže je arylová skupina fenylový kruh, substituenty se výhodně nacházejí v poloze meta a/nebo para.

Obzvláště výhodně R_1 a R_2 jsou fenyl, atomem halogenu substituovaný fenyl (substituovaný 1 nebo 2 atomy halogenu, obzvláště atomy chloru), skupinou hydroxy nebo alkoxy substituovaný fenyl (substituován 1 nebo 2 skupinami hydroxy nebo alkoxy), thienyl nebo benzofuranyl. Obzvláště výhodně je R_1 fenyl a R_2 je fenyl, který je substituován 1 nebo 2 atomy halogenu, obzvláště atomy chloru, nebo 1 nebo 2 hydroxy skupinami.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R3 je COOalkyl, COOAlkfenyl, COCOOalkyl nebo A-Y, kde A a Alk mají významy uvedené výše a Y je COOalkyl, SO₃alkyl nebo OH, jsou meziprodukty, které mohou být použity pro přípravu farmakologicky účinných sloučenin obecného vzorce I. Farmakologicky účinné sloučeniny obecného vzorce I jsou tedy ty, ve kterých R3 je atom vodíku, alkyl, COOH, CHO nebo A-Y, kde A má význam uvedený výše a Y je COOH, SO₃H, OPO(OH)₂, PO(OH)₂, CHO nebo tetrazolyl.

Výhodně R3 je atom vodíku, alkyl, COOH, CHO nebo A-Y, kde A je C₁-C₈-alkylen, který je popřípadě substituován skupinou OH, a Y je COOH.

Zbytky R6 a R7 jsou výhodně atom vodíku a zbytky R4 a R5 jsou výhodně alkyl, obzvláště methyl.

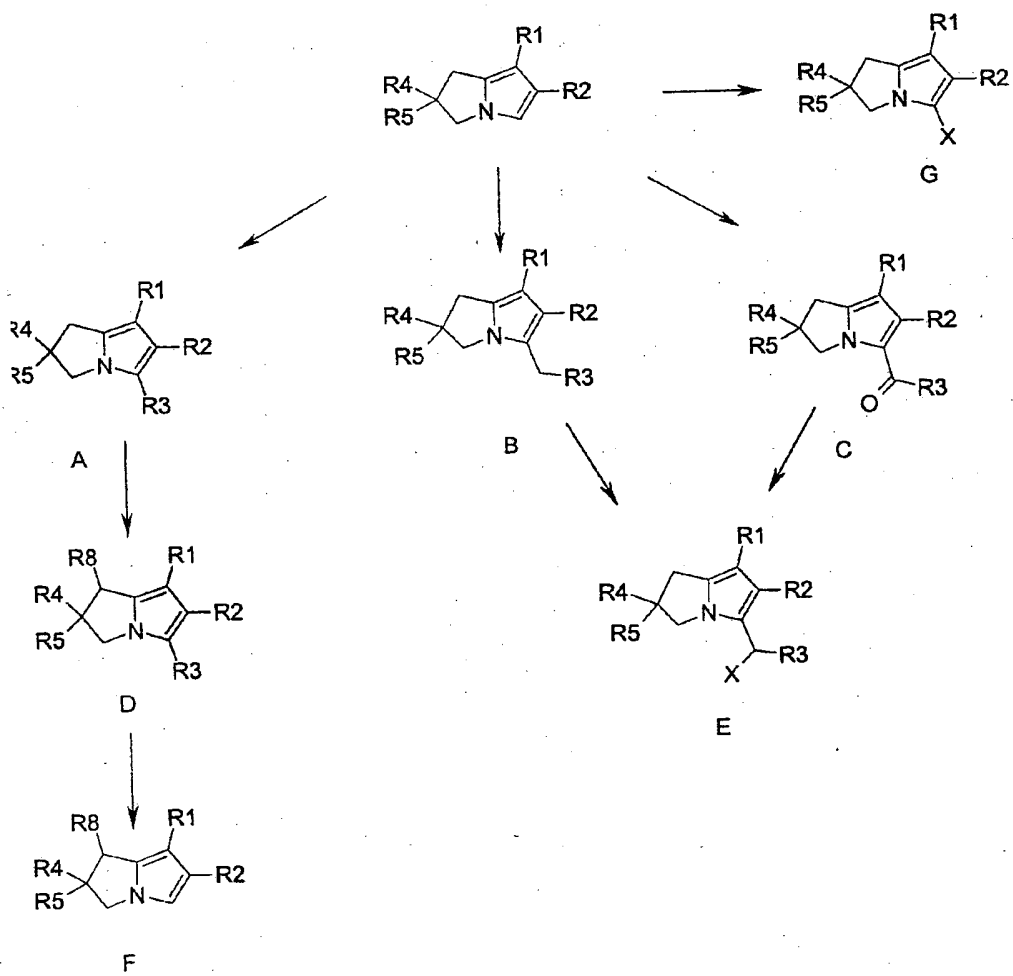
Výhodné provedení jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R1 je fenyl, R2 je fenyl, který je substituován 1 nebo 2 atomy halogenu, obzvláště atomy chloru, a/nebo 1 nebo 2 hydroxy a/nebo alkoxy skupinami; R3 je atom vodíku, COOH, CHO, CH₂COOH nebo CH(OH)COOH; a R4 to R9 mají významy uvedené výše.

Další provedení jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém alespoň jeden ze zbytků R4, R5, R6 a R7 je hydroxyalkyl, obzvláště hydroxymethyl a zbytky R4, R5, R6 a R7 jsou navzájem nezávisle atom vodíku nebo alkyl. Výhodně je R4 hydroxyalkyl, obzvláště hydroxymethyl, R5 je atom

vodíku nebo alkyl a R6 a R7 jsou navzájem nezávisle atom vodíku nebo alkyl. R1, R2 a R3 výhodně mají význam uvedený v předcházejícím odstavci.

Schéma A ukazuje různé strategie vložení takových polaritu zvyšujících funkčních skupin do skeletu pyrrolizinové základní struktury a jejich derivátů (A - F).

Schéma A



04.09.00

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny oxidací v poloze 1. Výchozí sloučeniny, které zde mohou být použity, jsou sloučeniny obecného vzorce II, viz následující schéma syntézy 1. Sloučeniny obecného vzorce II se připraví způsoby popsanými v dokumentech popsaných výše a představujících stav techniky a obzvláště způsoby popsanými v US 5,260,451 a WO 95/32970, WO 95/32971 a WO 95/32972.

Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R3 je COOH, COOalkyl, COOalkfenyl, COCOOalkyl nebo CHO, se sloučeniny obecného vzorce II nechají reagovat známým způsobem s N-bromsukcinimidem (NBS) v přítomnosti iniciátoru volných radikálů, jako je azobisisobutyronitril, v chlorovaném rozpouštědle, jako je tetrachlormethan. Reakční teplota je volena tak, aby probíhala reakce s volnými radikály, například 70 až 90°C.

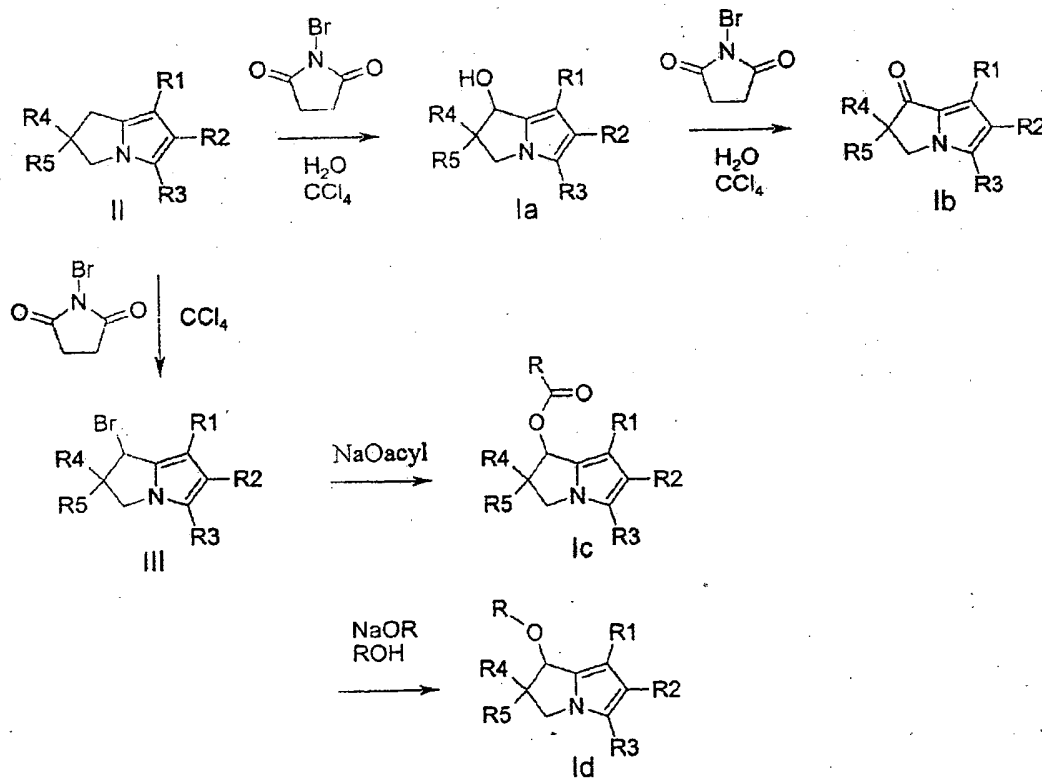
Pokud se používá 1 molární ekvivalent N-bromsukcinimidu, získá se sloučenina obecného vzorce III, bromovaná v poloze 1. Ta potom může být ponechána reagovat s acyláty, například s octanem sodným, nebo alkoxidy, jako je methoxid sodný nebo ethoxid sodný, pro získání odpovídajících sloučenin obecného vzorce Ic a Id. Reakce se provádí známým způsobem; reakce s acyláty se provádí v inertním rozpouštědle, například v dimethylformamidu (DMF), za teploty 70 až 90°C. Reakce sloučenin obecného vzorce III s alkoxidy se vhodně provádí v odpovídajícím alkoholu. Alternativně mohou sloučeniny obecného vzorce III být

ponechány reagovat, aniž by byly izolovány z reakční směsi, přímo s alkoholem pro získání sloučenin obecného vzorce Ib.

Alternativně mohou být sloučeniny obecného vzorce II ponechány reagovat s jedním molárním ekvivalentem NBS v chlorovaném rozpouštědle v přítomnosti vody pro získání sloučeniny obecného vzorce Ia. Použitím dalšího molárního ekvivalentu NBS se pak získá sloučenina obecného vzorce Ib.

Ve schématech syntézy má acyl význam uvedený výše. R je alkylový zbytek.

Schéma syntézy 1:



Sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, ve kterém R3 je atom vodíku, se výhodně podrobují působení oxidujících činidel na pyrrolové jádro, viz Arch. Pharm. 318, 661-663 (1985); 663-664 (1985); 319, 231-234 (1986) a 312, 896-907 (1985). Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R3 je alifatický zbytek (například CH_2COOH , CH_3) se výhodně podrobují působení na tento alifatický substituent. Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R3 je atom vodíku, se nejprve blokuje reaktivní poloha 5. Jak je ukázáno ve schématu syntézy 2, provádí se to vycházejíce ze sloučenin obecného vzorce V, jejichž příprava je také popsána ve výše uvedených dokumentech, popisujících stav techniky a obzvláště v US 5,269,451 a WO 95/32970, WO 95/32971 a WO 95/32972, vložním acylové funkční skupiny. K tomu se sloučenina obecného vzorce V nechá reagovat s trichlormethyl chlorformiát v inertním rozpouštědle, například tetrahydrofuranu nebo dioxanu, a přechodně vzniklý ester se nechá reagovat s methanolem a získá se sloučenina obecného vzorce VI.

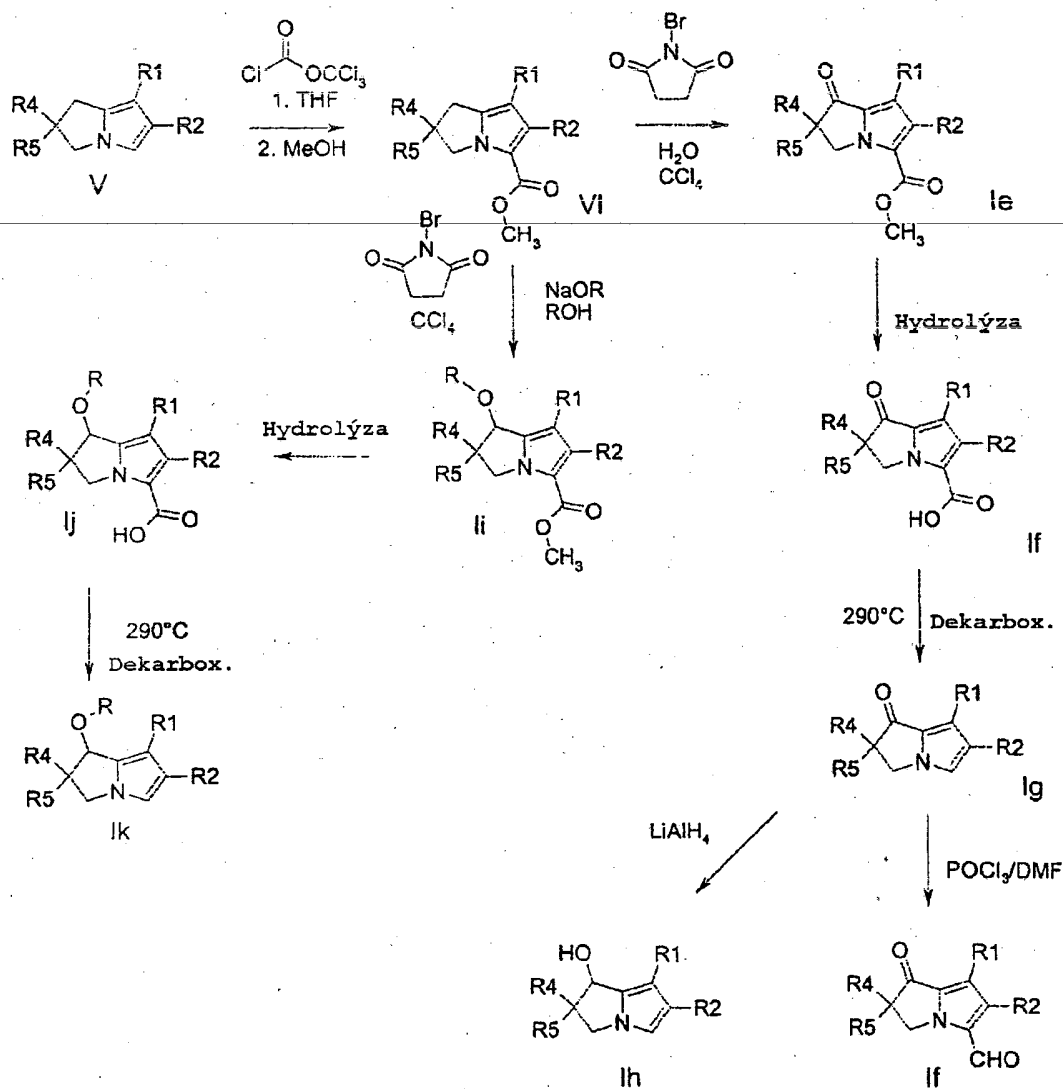
Ta je potom ponechána reagovat analogicky schématu syntézy 1 s 2 molárními ekvivalenty N-bromsukcinimidu v tetrachlormethanu a v přítomnosti vody pro získání sloučeniny obecného vzorce Ie. Pomocí štěpení esteru, prováděného obvyklým způsobem, například použitím hydroxidu draselného v methanolu nebo vodě, se získá karboxylová kyselina obecného vzorce Is. Ta může být dekarboxylována za teploty 250 až 350°C pro získání sloučeniny obecného vzorce Ig (R3 = atom vodíku). Sloučeniny obecného vzorce Ig mohou

04.09.02

potom být funkcionalizovány použitím obvyklých způsobů v poloze 5, například Vilsmeyerovou formylací fosfhoroxchloridu v dimethylformamidu (DMF) pro získání sloučeniny obecného vzorce Is. Alternativně může být keto skupina v poloze 1 sloučeniny Ig redukována na alkoholovou funkční skupinu, například použitím komplexních hydridů, jako je hydrid lithno-hlinitý. Alkoholová funkční skupina v poloze 5 může být etherifikována nebo esterifikována obvyklým způsobem, a tím se získají sloučeniny obecného vzorce Ic a Id ($R_3 = \text{atom vodíku}$).

Alternativně sloučenina obecného vzorce VI může být ponechána reagovat s jedním molárním ekvivalentem N-bromsukcinimidu a potom s alkoxidem pro získání sloučeniny obecného vzorce Ii. Pomocí esterového štěpení a dekarboxylace výše uvedeným způsobem se získají sloučeniny obecného vzorce Ij a Ik.

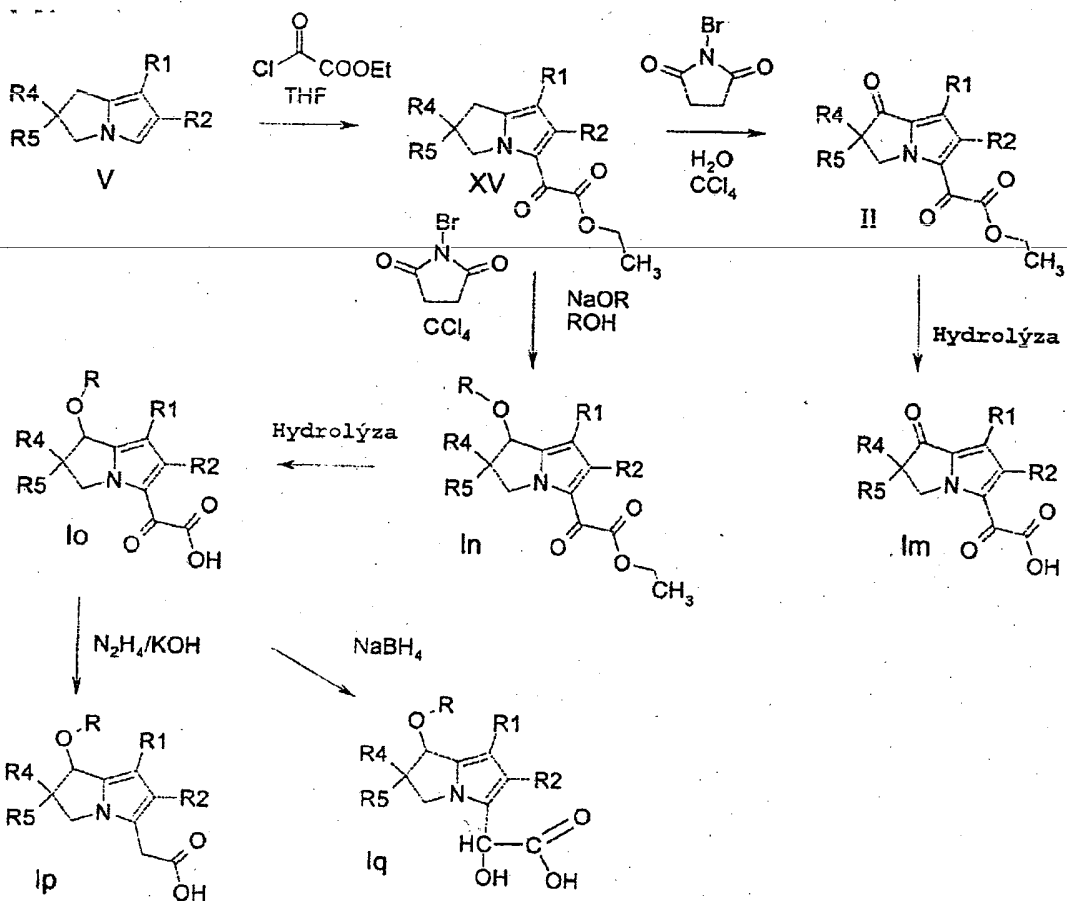
Schéma syntézy 2:



Alternativní vložení acylové funkční skupiny do sloučeniny obecného vzorce V postupuje způsobem ukázaným ve schématu syntézy 3. Při tomto způsobu se sloučenina obecného vzorce V nechá reagovat s ethyloxalylchloridem v inertním rozpouštědle jako je THF nebo dioxan, pro získání

sloučeniny obecného vzorce XV. Tato sloučenina se zase oxiduje, jak již bylo popsáno v souvislosti se schématem syntézy 2, s 2 molárními ekvivalenty N-bromsukcinimidu pro získání sloučeniny obecného vzorce II která, po hydrolyze (bázické štěpení esteru popsané výše) poskytuje sloučeninu obecného vzorce Im. Alternativně sloučenina obecného vzorce XV může být ponechána reagovat s jedním molárním ekvivalentem N-bromsukcinimidu a potom s alkoxidem pro získání sloučeniny obecného vzorce In, která může být hydrolyzována na volnou kyselinu Io obvyklým způsobem. Sloučenina obecného vzorce Io může být dále derivatizována redukcí α -keto skupiny substituentu v poloze 5 Huang Minlonovou redukcí hydrazinem a bází. Tím se získá sloučenina obecného vzorce Ip. Redukce sloučeniny obecného vzorce Io použitím komplexního hydridu, například borohydridu sodného ve vodě nebo ve vodném alkoholu poskytuje sloučeninu Iq.

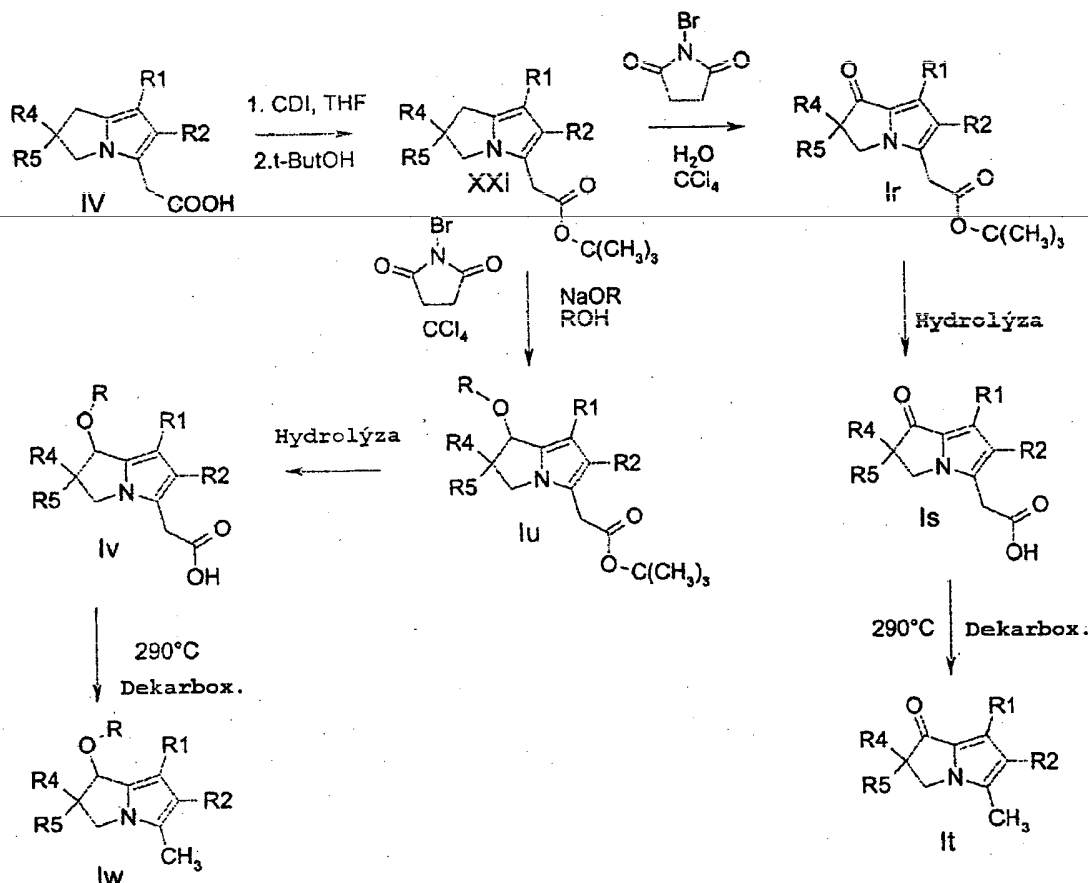
Schéma syntézy 3:



Výše uvedené oxidační působení N-bromosukcinimidem na alifatické substituenty v poloze 5 sloučenin podle předloženého vynálezu může být zabráněno vložení vysoce prostor zaplňujících ochranných skupin do oblasti této polohy. Syntéza se provádí vycházejíce ze sloučenin obecného vzorce IV, jejichž příprava je také popsána ve výše uvedených dokumentech, popisujících stav techniky a obzvláště v US 5,260,451 a WO 95/32970, WO 95/32971 a WO 95/32972, postupem podle způsobů popsaných ve schématech

syntézy 4. V těchto způsobech se sloučenina obecného vzorce IV esterifikuje vysoce rozvětveným alkoholem, jako je t-butanol nebo neopentylalkohol, v přítomnosti aktivačního činidla, například karbonyldiimidazolu, v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo dioxan, pro získání sloučeniny obecného vzorce XXI. Ester XXI se přemění, jak je popsáno v souvislosti se schématem syntézy 2, 2 molárními ekvivalenty N-bromsukcinimidu na sloučeninu obecného vzorce Ir, která po štěpení esteru a dekarboxylací poskytuje sloučeninu obecného vzorce Is nebo It. Alternativně ester XXI může být ponechán reagovat s jedním molárním ekvivalentem N-bromsukcinimidu a potom s alkoxidem pro získání sloučeniny obecného vzorce Iu. Hydrolyza esteru a dekarboxylace potom poskytuje sloučeninu obecného vzorce Iv a Iw.

Schéma syntézy 4:



Vložení polárních skupin, jako je X nebo R8 = hydroxyl, R8 a R9 = karbonyl a R8 = karboxyl, vyžaduje modifikovanou strategii syntézy. Takové funkční skupiny nemohou být následně vloženy na uhlovodíkovou strukturu kruhu určeného ke kondenzaci. Příprava se provádí použitím vhodných prekurzorů, které již obsahují tyto funkční skupiny, chráněné 'ochrannými skupinami' (Pg).

Schéma B

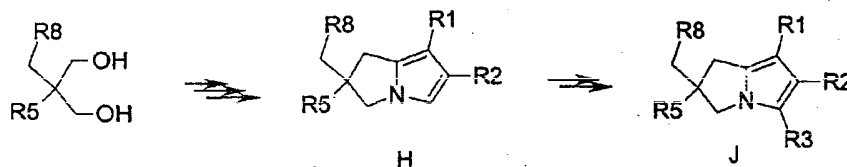
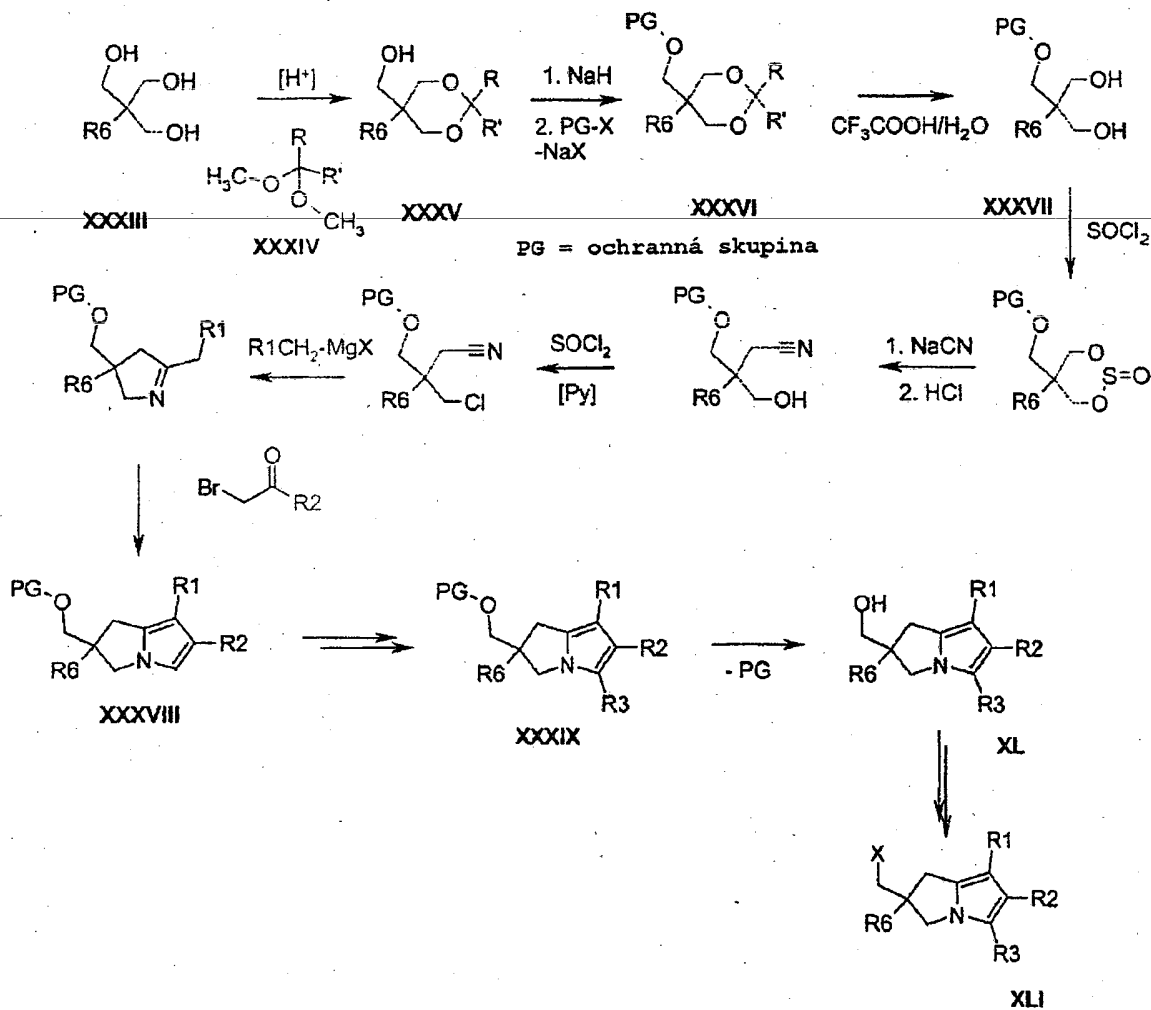


Schéma syntézy 5 ukazuje příklad toho, jak aplikace způsobu popsaného v EP 0397175 (XXXVII - XXXVIII, vycházejíce z trishydroxymethylenových derivátů (XXXIII, X=OH) a postupující selektivním vkládáním ochranných skupin pro jednu z 3 hydroxymethylenových skupin, mohou být získány sloučeniny struktury H a J, které vykazují odpovídající substituční vzor. Sloučeniny struktury H a J se také vyskytují ve formě dvou optických antipódů které, je-li to požadováno, aplikací chromatografických technik nebo přípravou diastereomerních meziproductů syntéza (acetaly nebo ketaly s R = atom vodíku, R' = alkyl, aryl a pod., nebo R = R' = alkyl, aryl a pod.), po štěpení dávají čisté enantiomery prekurzorů.

Schéma syntézy 5



Vložení hydroxy skupiny (schéma A: struktura G (X = OH) do pyrrolové části pyrrolizinové základní struktury poskytuje sloučeniny (XXIX ve schématu syntézy 6), které jsou v rovnováze s tautomerními oxo sloučeninami. V případě pyrrolizinů mohou být tyto sloučeniny izolovány pouze ve formě stabilních derivátů. Tyto deriváty podstupují rychlou

přeměnu oxidací atmosférickým kyslíkem. Schéma syntézy 6 popisuje, jak mohou na pyrrolizinech se strukturou V, které byly metalovány, být získány stabilní estery odpovídajících hydroxy derivátů přímo působením organických peroxidů.

Schéma syntézy 6

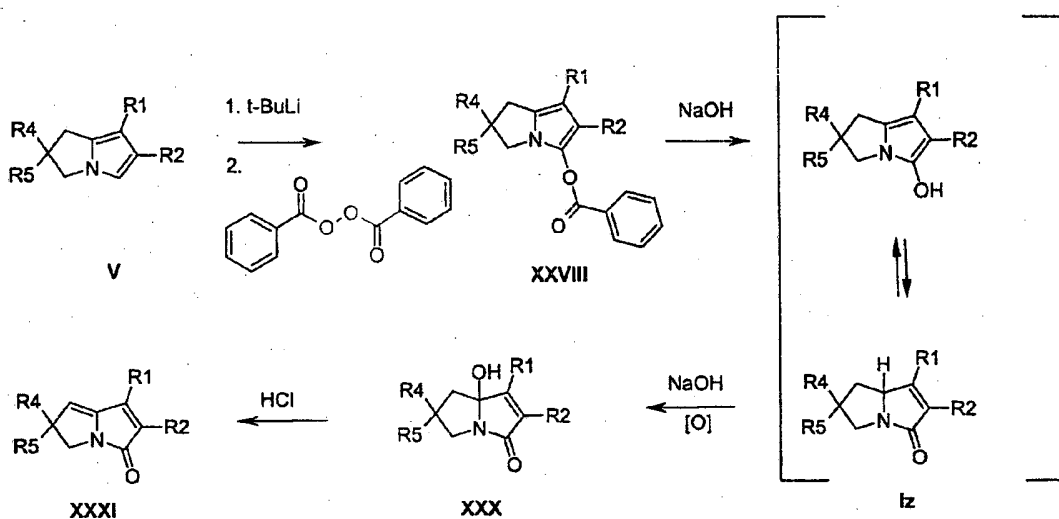
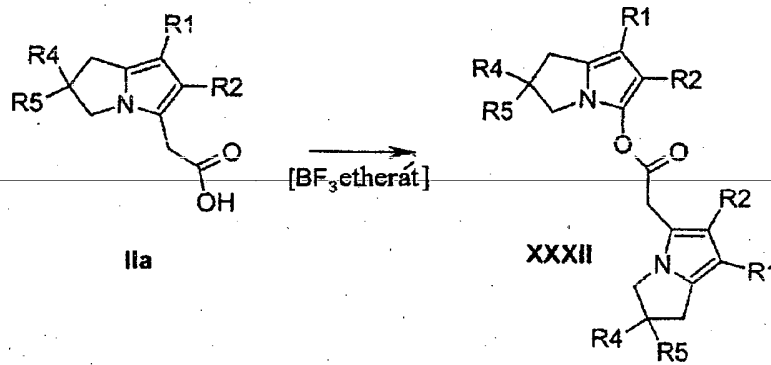


Schéma syntézy 7 ukazuje, že substituenty v poloze 5 (jako je postranní řetězec kyseliny octové $R_3 = CH_2COOH$, IIa) také vytvářejí acyloxy deriváty základních pyrrolizinů (struktura XXXII) zpracováním karboxylovými kyselinami v přítomnosti BF_3 etherátu.

Schéma syntézy 7



Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují *in vitro* a *in vivo* inhibici uvolňování různých mediátorů kaskády kyseliny arachidonové, obzvláště 5-lipoxygenázy a cyklooxygenáz 1 a 2 a proto mají znatelný protizánětlivý účinek. Tyto sloučeniny jsou proto vhodné pro léčení poruch, ve kterých jsou zvýšené hladiny eikosanových mediátorů, zodpovědné za vývin nebo progresivní průběh těchto poruch. Obzvláště mohou sloučeniny podle předloženého vynálezu být použity pro léčení poruch revmatického typu a pro prevenci alergicky indukovaných poruch. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou tedy účinná protizánětlivá činidla, analgetika, antipyretika, antialergika a broncholytika a proto mohou být použity pro profylaxi anafylaktického a septického šoku a pro léčení dermatologických poruch jako je psoriáza, urtikarie, akutní a chronické vyrážky alergického a nealergického původu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají zvýšenou chemickou stabilitu, schopnost být podávány parenterálně, zlepšenou enterickou biologickou dostupnost a kratší poločas života.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být podávány buď jako individuální terapeuticky účinné sloučeniny nebo jako směsi s dalšími terapeuticky účinnými sloučeninami. Mohou být podávány jako takové, ale obecně se podávají ve formě farmaceutických kompozic, to jest jako směsi účinných sloučenin s vhodnými farmaceutickými nosiči nebo ředidly. Sloučeniny nebo kompozice mohou být podávány orálně nebo parenterálně, ale výhodně se podávají v orálních dávkových formách.

Povaha farmaceutických kompozic a farmaceutických nosičů nebo ředidel závisí na požadovaném způsobu podávání. Orální kompozice mohou být připraveny například jako tablety nebo kapsle a mohou obsahovat obvyklé excipienty, jako jsou vazebná činidla (například sirup, arabská guma, želatina, sorbitol, tragakanth nebo polyvinylpyrrolidon), plnidla (například laktóza, cukry, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin), lubrikanty (například stearan hořečnatý, talek, polyethylenglykol nebo oxid křemičitý), desintegranty (například škrob) nebo smáčedla (například laurylsulfát sodný). Orální kapalné přípravky mohou být vytvořeny ve formě vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů, elixírů nebo sprejů a pod., nebo mohou být vytvořeny ve formě suchých prášků pro rekonstituci vodou nebo jiným vhodným nosičem. Kapalné

přípravky tohoto typu mohou obsahovat obvyklá aditiva, například suspenzní činidla, chuťová činidla, ředidla nebo emulsifikátory. Pro parenterální podávání mohou být použity roztoky nebo suspenze s obvyklými farmaceutickými nosiči.

Sloučeniny nebo kompozice podle předloženého vynálezu mohou být podávány savci (člověku a zvířeti) v dávkách přibližně 0,5 mg až přibližně 100 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti denně. Mohou být podávány v jednotlivých dávkách nebo jako řada dávek.

Spektrum působení sloučenin bylo zkoumáno pomocí následující testovacích systémů:

Testovací systém pro určení inhibice 5-lipoxygenázy

Lidské granulocyty se použijí jako zdroj 5-lipoxygenázy. Pomocí stimulace vápníkovým ionoforem A 23187 se vytvoří LTB₄ (leukotrien B₄) z endogenní kyseliny arachidonové. Granulocyty se izolují a enzymatická reakce se provádí známými způsoby (viz Arch. Pharm. Med. Chem. 330, 307-312 (1997)).

Krev, chráněná před srážením heparinem, se centrifuguje nad diskontinuálním gradientem Percollu[®] a granulocytová vrstva se odstraní pipetou. Po lýzi erythrocytů se granulocyty opakovaně promývají a potom se upraví na určený počet buněk. Enzymová reakce se potom odstartuje v přítomnosti nebo nepřítomnosti testované látky po přidání Ca²⁺ použitím vápníkového ionoforu A 23187. Syntéza leukotrienů se

zastaví po 1,5 minutách. Vzorky se odcentrifugují a supernatant se zředí. LTB_4 se určuje kvantitativně pomocí metody ELISA.

Testovací systém pro určení inhibice cyklooxygenázy-1

V tomto testovacím systému se množství prostaglandinu E_2 , vytvořeného z lidských krevních destiček po přidání vápníkového ionoforu, určuje pomocí metody ELISA. Při tomto způsobu se destičky získají po centrifugaci nad diskontinuálním gradientem Percollu®. Enzymová reakce a určení vytvořených metabolitů se provádí v principu stejně jako určování inhibice 5-lipoxygenázy. Existují rozdíly týkající se inkubační doby. Dále je nutné přidání inhibitoru thromboxan syntázy (viz Arch. Pharm. Med. Chem. 330, 307-312 (1997)).

Testovací systém pro určení inhibice cyklooxygenázy-2

COX_2 (z ovčí placenty) se předem inkubuje s testovanou látkou za teploty $4^\circ C$ po dobu 10 minut, potom se stimuluje kyselinou arachidonovou ($5 \mu M$) za teploty $25^\circ C$ po dobu 10 minut. Použitou referencí je diclofenac ($IC_{50} (COX_2) = 3,0 \cdot 10^{-6} M$). Určení se provádí ve 3 ředěních (10^{-7} , 10^{-6} , $10^{-5} M$), a PGE_2 koncentrace se kvantifikují metodou ELISA (viz Mitchell, J.A. a kol. Proc. Nat. Acad. Sci 90: 11693-11697 (1993)).

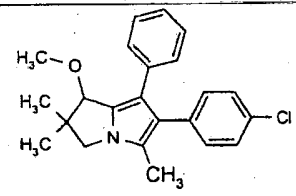
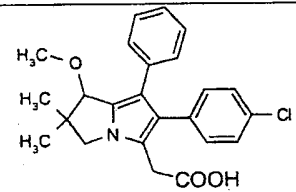
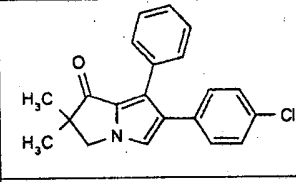
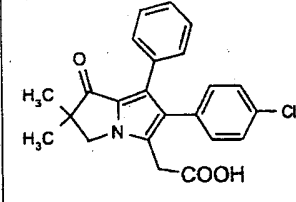
Určení rozdělovacího koeficientu

Rozdělovací koeficient P sloučenin byl určen v systému n-oktanol/voda postupem podle "OECD Guidline for Testing Chemicals", č. 117.

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 1.

Tabulka 1:

IC₅₀ (v μmolů) a hodnoty log P

Příklad	Struktura	COX-1	COX-2	5-LO	Log P pH	Log P pH
					2,5	7,5
16		0,5	7,5	0,06	5,1	6,7
14		0,06	-	0,04	4,5	1,7
6		0,95	-	0,23	5,0	5,1
18		0,046	2,1	2,3	3,3	1,1
	ML 3000	0,21	4,7	0,18	4,8	1,9

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují předložený vynález, aniž by jej omezovaly.

V příkladech jsou použity následující zkratky:

THF	tetrahydrofuran
MeOH	methanol
NBS	N-bromsukcinimid
DMSO	dimethylsulfoxid
DMF	dimethylformamid
AIBN	azobisisobutyronitril
M.p.	teplota tání

Příklad 1:

Methyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methoxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]karboxylát

a) Methyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]karboxylát

(6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin (10,0 g, 31,1 mmolů připraven postupem, který popsal Laufer a kol. (J. Med. Chem. 1994, 37, 1894-1897) a 3,3 g bezvodého triethylaminu se rozpustí v 30 ml absolutního THF. Roztok 3,1 g (15,7 mmolů) trichlormethyl chlorformiát (difosgen) v 20 ml THF se potom po kapkách pomalu přidá za teploty okolí a směs se míchá po dobu 7 hodin. Potom se přidá 30 ml MeOH. Směs se míchá znovu za teploty okolí po dobu 12 hodin. Produkt precipituje ve

formě bledě zelené pevné látky. It se podtlakově odfiltruje z rozpouštědla a promývá malým množstvím MeOH. Matečná tekutina, smíchaná s 200 ml vody, dává po ultrazvukovém zpracování (10 minut), druhou krystalickou frakci. Takto získané frakce se čistí mícháním s MeOH.

Celkový výtěžek: 9,94 g (84%), $C_{23}H_{22}ClNO_2$, 379,9 g/mol.

Teplota tání: 170°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2945, 1708 (CO ester), 1466, 1406, 1216, 1119, 1098, 831, 777, 702, 696.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,26 - 7,11 (m, 7H, ph +AA'), 6,99 - 6,94 (BB', 2H), 4,14 (s, 2H, CH_2), 3,65 (s, 3H, OCH_3), 2,84 (s, 2H, CH_2), 1,31 (s, 6H, $C(CH_3)_2$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 161,6 (\underline{CO}), 140,3, 134,6, 134,0, 132,4, 132,1, 132,2, 128,5, 128,1, 127,6, 125,5, 117,8, 62,0 (CH_2), 50,7 ($\underline{OCH_3}$), 42,4 (C-2), 40,3 (CH_2), 28,0 ($\underline{C(CH_3)_2}$).

CHN: vypočteno C 72,72, H 5,84, N 3,69, nalezeno C 72,57, H 5,78, N 3,64.

b) Methyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methoxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]karboxylát

Methyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]karboxylát (příklad 1a, 4,0 g (10,5 mmolů) se ponechá reagovat s 2,3 g (13,0 mmolů) NBS v CCl_4 pro získání methyl-[1-brom-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]karboxylátu.

Meziprodukt se neizoluje, ponechá přímo reagovat přidáním

30 ml MeOH. Po několika minutách se ukládá deposit. Rozpouštědlo se podtlakově odfiltruje a pevná látka se promývá malým množstvím methanolu.

Výtěžek: 3,5 g (81%), $C_{24}H_{24}ClNO_3$, 409,9 g/mol.

Teplota tání: 121°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2981, 2956, 2900, 1698 (CO ester), 1455, 1438, 1312, 1217, 1135, 1083, 1012, 780, 703.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,26 - 7,04 (m, 9H, 2 Ar.), 4,19 - 4,14 (m, 3H, 1-H + 3-H₂), 3,66 (s, 3H, $COOCH_3$), 3,07 (s, 3H, 1-OCH₃), 1,32 (s, 3H, 2-CH₃), 1,21 (s, 3H, 2-CH₃).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 161,6 ($COOCH_3$), 139,3, 134,5, 133,6, 132,4, 131,8, 132,2, 129,4, 128,1, 127,6, 126,0, 121,2, 116,2, 83,2 (C-1), 60,1 (C-3), 57,5 (OCH₃), 50,9 ($COOCH_3$), 46,7 (C-2), 27,2, 20,5 (C(CH₃)₂).

CHN: vypočteno C 70,32, H 5,90, N 3,42, nalezeno C 70,04, H 5,70, N 3,36.

Příklad 2:

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methoxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylkarboxylová kyselina

Methyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methoxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]karboxylát (příklad lb, 3,5 g, 8,5 mmolů) se zahřívají na teplotu zpětného toku po dobu 16 hodin v roztoku 3,0 g (53,5 mmolů) KOH v 40 ml MeOH. Směs se potom ponechá ochladit se a vmíchá se do 400 ml vody, okyselené na pH 3 koncentrovaným HCl a extrahuje se třikrát 100 ml diethyletheru pokaždé. Etherové extrakty se

promývají vodou a suší nad Na₂SO₄. Roztok se filtruje a koncentruje do začátku krystalizace. Bezbarvá pevná látka se podtlakově odfiltruje a suší.

Výtěžek: 2,9 g (86%), C₂₃H₂₂ClNO₃, 395,9 g/mol.

Teplota tání: 195°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2958, 2895 (OH kyseliny), 1650 (CO kyseliny), 1516, 1492, 1469, 1316, 1136, 1107, 1091.

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm) = 7,29 - 7,11 (m, 7H, Ph + AA'), 7,04 - 7,00 (BB', 2H), 4,26 (s, 1H, 1-H), 4,12 a 3,98 (m, 2H, AB systém, 3-H₂, ²J = 12,0 Hz), 2,97 (s, 3H, OCH₃), 1,22 (s, 3H, 2-CH₃), 1,14 (s, 3H, 2-CH₃).

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm) = 161,6 (CO), 138,6, 134,3, 134,1, 131,1, 130,2, 132,5, 129,0, 128,1, 127,3, 125,9, 120,0, 116,5, 82,4 (C-1), 59,7 (C-3), 56,8 (OCH₃), 46,2 (C-2), 26,5, 20,3 (C(CH₃)₂).

CHN: vypočteno C 69,78, H 5,60, N 3,54, nalezeno C 69,58, H 5,65, N 3,45.

Příklad 3:

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-hydroxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylkarboxylová kyselina

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methoxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl)karboxylová kyselina (příklad 2, 0,50 g, 1,26 mmolů) se rozpustí v 10 ml DMSO s obsahem vody přibližně 10% a míchá se za teploty okolí po dobu 4 dní po přidání 1,5 ml koncentrovaného HCl. Směs se potom zpracovává 30 ml vody. Krystalizát se zbaví rozpouštědla

podtlakovým odfiltrováním a potom vyjmutím v 20 ml diethyletheru. Organická fáze se promývá jednou 20 ml vody a suší se nad Na_2SO_4 . Po filtraci se rozpouštědlo se odstraní v rotační odparce. Pevné residuum se čistí rekrystalizací z diethyletheru.

Výtěžek: 0,10 g (21%), $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$, 381,9 g/mol.

Teplota tání: 204°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3510 (OH), 2954, 1639 (CO kyseliny), 1468, 1313, 1139, 1102, 1091, 696.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm) = 7,33 - 7,05 (m, 9H, 2 Ar.), 5,55 (d, 1H, OH, $^3\text{J} = 8,3$ Hz), 4,30 (d, 1H, 1-H, $^3\text{J} = 8,3$ Hz), 4,06 (m, 2H, 3- H_2), 1,17 (s, 3H, 2- CH_3), 1,02 (s, 3H, 2- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm) = 161,7 (CO), 141,5, 134,5, 134,2, 131,1, 130,2, 132,5, 128,6, 128,0, 127,4, 125,5, 118,4, 116,0, 74,1 (C-1), 59,5 (C-3), 46,0 (C-2), 26,4, 20,6 (C(CH_3) $_2$).

CHN: vypočteno C 69,20, H 5,28, N 3,67, nalezeno C 68,70, H 5,42, N 3,51.

Příklad 4:

Methyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-oxo-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylkarboxylát (129)

Methyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]karboxylát (příklad 1a, 8,0 g, 21,1 mmolů) a 9,4 g (53 mmolů) NBS se zahřívají na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin v 40 ml CCl_4 . Potom se přidá

2,5 ml vody a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu dalších 16 hodin. Reakční směs se koncentruje na zbytkový objem 5 ml a zpracovává se 40 ml MeOH. Potom se krystalizuje za teploty 4°C. Bledá pevná látka se podtlakově odfiltruje z rozpouštědla a suší se ve vakuu.

Výtěžek: 4,36 g (53%), $C_{23}H_{20}ClNO_3$, 393,9 g/mol.

Teplota tání: 233°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2976, 2872, 1707, 1699 (CO ester + ketone), 1464, 1313, 1238, 1147, 1105, 692.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,30 - 7,10 (m, 9H, 2 Ar.), 4,46 (s, 2H, 3-H₂), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 1,39 (s, 6H, 2-CH₃).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 196,1 (CO), 160,9 (CO), 133,7, 133,3, 132,4, 131,0, 130,2, 132,1, 129,9, 128,0, 127,9, 127,3, 125,0, 122,0, 59,2 (C-3), 51,6 (OCH₃), 48,8 (C-2), 24,6 (C(CH₃)₂).

Příklad 5:

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-oxo-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylkarboxylová kyselina

Methyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-oxo-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylkarboxylát (příklad 4, 4,4 g, 11,1 mmolů) se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin v roztoku 3,0 g (53,5 mmolů) KOH v 40 ml MeOH. Směs se potom ponechá ochladit se a vmíchá se do 600 ml vody. Kalný roztok se okyselí na pH 3 použitím koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Precipitát se od separuje filtrací a suší se nad oxidem fosforečným ve vakuovém desikátoru.

Výtěžek: 3,8 g (900), $C_{22}H_{18}ClNO_3$, 379,9 g/mol.

Teplota tání: 284°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2970, 1707 (CO ketone), 1656 (CO kyseliny), 1518, 1476, 1316, 1302, 1148, 1101, 699.

1H -NMR ($[D_6]$ -DMSO): δ (ppm) = 7,35 - 7,31 (AA', 2H), 7,20 - 7,10 (m, 7H, Ph + BB'), 4,45 (s, 2H, CH_2), 1,26 (s, 6H, 2- CH_3).

^{13}C -NMR ($[D_6]$ -DMSO): δ (ppm) = 196,1 (C-1), 161,0 (COOH), 132,9, 132,3, 131,8, 131,3, 132,4, 129,6, 127,8, 127,6, 127,0, 129,2, 123,4, 122,9, 58,5 (C-3), 48,3 (C-2), 24,1 (C(CH_3) $_2$).

CHN: vypočteno C 69,56, H 4,78, N 3,69, nalezeno C 69,06, H 4,81, N 3,53.

Příklad 6:

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-oxo-7-fenyl-1H-pyrrolizin

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-oxo-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylkarboxylová kyselina (příklad 5, 2,0 g, 5,3 mmolů) se zahřívá do roztavení po dobu 10 minut (přibližně 290°C). Po ukončení vývinu plynů se směs ponechá ochladit a roztavený koláč se zpracovává v ultrazvukové lázni pomocí MeOH (30 minut). Rozpouštědlo se potom podtlakově odfiltruje a bledě hnědá pevná látka se suší.

Výtěžek: 1,31 g (740), $C_{21}H_{18}ClNO$, 335,8 g/mol.

Teplota tání: 261°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3116 (CH), 2970 (CH), 1684 (CO ketone), 1529, 1350, 1092, 1016, 821, 698, 534.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,47 - 7,10 (m, 9H, 2 Ar.), 7,09 (s, 1H, 5-H), 4,14 (s, 2H, 3-H₂), 1,37 (s, 6H, 2-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 194,6 (CO), 133,3, 132,5, 132,0, 129,9, 123,8, 130,0, 129,8, 128,6, 128,1, 127,8, 121,9, 56,8 (C-3), 49,7 (C-2), 24,8 (C(CH₃)₂).

CHN: vypočteno C 75,11, H 5,40, N 4,17, nalezeno C 73,51, H 5,27, N 4,09.

Příklad 7:

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-hydroxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-oxo-7-fenyl-1H-pyrrolizin (příklad 6, 0,30 g, 0,9 mmolů) se suspenduje v THF. Přidá se 0,04 g (1,1 mmolů) LiAlH_4 a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 0,5 hodin. Potom se ponechá ochladit se a přebytek hydridu se rozloží přidáním 10 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 . Potom se přidá 10 ml 10 procentního NaOH a organická fáze se odseparuje. Vodná fáze se dále extrahuje třikrát 10 ml diethyletheru. Organické extrakty se suší nad Na_2SO_4 , filtrují a koncentrují v rotační odparce. Produkt pění ve vakuu. Potom se zbaví zbytkového rozpouštědla ve vakuu za teploty 40°C .

Výtěžek: 0,28 g (96%), $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}$, 337,9 g/mol

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3336 (b), 2958, 2870, 1601, 1525, 1486, 1409, 1173, 1092, 1032, 1012, 833, 767, 700.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,35 - 7,12 (m, 9H, 2 Ar.), 6,71 (s, 1H, 5-H), 4,55 (d, 1H, 1-H, $^3\text{J} = 5,3$ Hz), 3,96 a 3,64 (AB, 2H, 3-H₂, $^2\text{J} = 10,5$ Hz), 1,76 (d, 1H, 1-OH, $^3\text{J} = 5,5$ Hz), 1,30 (s, 3H, 2-CH₃), 1,14 (s, 3H, 2-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 136,9, 135,1, 134,7, 131,2, 129,6, 128,9, 128,28, 128,26, 125,6, 125,7, 117,3, 114,4 (C-5), 75,4 (C-1), 57,5 (C-3), 47,8 (C-2), 26,6, 20,8 (C(CH₃)₂).

CHN: vypočteno C 74,67, H 5,97, N 4,15, nalezeno C 74,06, H 5,99, N 3,97.

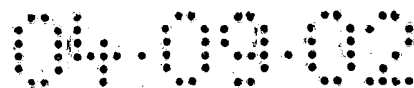
Příklad 8:

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-oxo-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylkarbaldehyd

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-oxo-7-fenyl-1H-pyrrolizin (příklad 6, 0,30 g (0,9 mmolů) se suspenduje v 1 ml DMF. Suspenze se ochladí na teplotu 5°C; potom se přidá 0,28 g (1,8 mmolů) POCl₃. Pak se míchá za teploty okolí po dobu 30 minut a potom zahřívá za teploty 80°C po dobu 16 hodin. Ochlazená reakční směs se hydrolyzuje použitím 10 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se dvakrát 20 ml methylenchloridu. Organické extrakty se promývají třikrát 40 ml vody, suší se nad Na₂SO₄, filtrují a koncentrují v rotační odparce. Surový produkt se rekrystalizuje z ethanolu.

Výtěžek: 250 mg (76%), C₂₂H₁₈ClNO₂, 363,8 g/mol.

Teplota tání: 185°C.



IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2962, 2868, 1716 (CO aldehyd), 1662 (CO ketone), 1514, 1458, 1406, 1381, 1118, 1014, 845, 746, 723.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9,64 (s, 1H, CHO), 7,38 - 7,19 (m, 9H, 2 Ar.), 4,49 (s, 2H, 3-H₂), 1,39 (s, 6H, 2-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 196,9 (CO), 181,7 (CHO), 136,8, 134,3, 130,5, 130,3, 129,3, 124,1, 131,9, 129,7, 128,9, 128,2, 127,6, 58,6 (C-3), 49,2 (C-2), 24,6 (C(CH₃)₂).

CHN: vypočteno C 72,63, H 4,99, N 3,85, nalezeno C 72,34, H 5,22, N 3,80.

Příklad 9:

Terc.-butyl-1-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylacetát

a) terc.-butyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylacetát

Kyselina 6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-hydroxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]octová (ML3000, 10,0 g, 26,3 mmolů), připravená postupem, který popsal Laufer a kol. (J. Med. Chem. 1994, 37, 1894-1897), se rozpustí v 40 ml absolutního THF a zpracovává se 5,1 g (31,5 mmolů) karbonyldimidazolu. Směs se míchá za teploty okolí po dobu 30 minut dokud imidazolid nezačne precipitovat, potom se přidá 80 ml terc.-butanolu a směs se zahřívá na teplotu 100°C ve vodním separátoru. Jakmile se THF úplně oddestiluje, reakční směs se zahřívá za teploty 110°C po dobu dalších 7 dní. Potom se ponechá ochladit se a míchá se

s 80 ml diethyletheru nebo MeOH. Krystalizát se zbaví rozpouštědla podtlakovým odfiltrováním a suší se. Další krystalizát může být získán z matečné tekutiny koncentrací v rotační odparce a precipitací pomocí MeOH.

Výtěžek: 8,0 g (700), $C_{27}H_{30}ClNO_2$ 436,0 g/mol.

Teplota tání: 168°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2954, 2870, 1728 (CO ester), 1487, 1379, 1163, 1151, 1097, 822, 700.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,27 -7,03 (m, 9H, 2 Ar.), 3,75 (s, 2H, CH_2), 3,41 (s, 2H, CH_2), 2,84 (s, 2H, CH_2), 1,47 (s, 9H, $(CCH_3)_3$), 1,29 (s, 6H, 2- CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 170,1 (CO), 136,1, 134,8, 133,9, 131,5, 131,6, 128,2, 128,1, 128,0, 124,6, 118,4, 114,6, 81,2 ($OC(CH_3)_3$), 58,3 (CH_2), 43,3 (C-2), 40,5 (CH_2); 32,9 (CH_2), 28,1 ($OC(CH_3)_3$), 28,0 ($C(CH_3)_2$).

CHN: vypočteno C 74,38, H 6,94, N 3,21, nalezeno C 73,99, H 6,90, N 3,21.

b) terc.-butyl-1-brom-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylacetát

Terc.-butyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylacetát (příklad 9a, 5,0 g, 11,5 mmolů) a NBS (2,2 g, 12,4 mmolů) se zpracovávají 50 ml CCl_4 a na špičku lžičky AIBN. Reakční směs se zahřívá za teploty 50°C po dobu 45 minut. Po ochlazení se sukcinimid odseparuje filtrací a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu.

Výtěžek: 5,6 g (95%) $C_{27}H_{29}BrClNO_2$; 514,9 g/mol.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2968, 2931 (s, alifat. CH), 1730 (s, široký, CO, ester), 1466, 1367, 1147, 1099, 833, 787, 770 (s, C-Br).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,30 - 7,12 (m, 7H, Ph + AA'), 7,11 - 7,06 (BB', 2H), 5,15 (s, 1H, 1-H), 3,81 (s, široký, 2H, 3-H₂), 3,41 (s, 2H, CH_2COOR), 1,48 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,35 (s, široký, 6H, 2 CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 169,5 (CO), 134,8, 133,9, 133,5, 132,0, 131,7, 128,9, 128,3, 128,1, 125,6, 124,3, 121,7, 118,0, 81,6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 60,8 (C-1), 55,4 (CH_2), 49,4 (C-3), 32,9 (CH_2), 28,8 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 25,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

c) terc.-butyl-1-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylacetát

Terc.-butyl-1-brom-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylacetát (příklad 9b, 1,15 g, 2,23 mmolů) se zpracovává 0,5 g octanu draselného, 10 ml absolutního diethyletheru a 3 kapkami kyseliny octové a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin. Potom se ponechá ochladit se, anorganické sole se odfiltrují a etherový roztok se koncentruje v rotační odparce. Po dosažení zbytkového objemu přibližně 5 ml se přidá 10 ml hexanu. Po rozetření produkt precipituje a odseparuje se podtlakovým odfiltrováním rozpouštědla.

Výtěžek 0,74 g (65%) $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClNO}_4$; 494,0 g/mol.

Teplota tání: 81°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2972, 1728 (CO ester), 1368, 1246, 1149, 1014, 833, 708.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,24 - 6,99 (m, 9H, 2.Ar.), 5,92 (s, 1H, 1-H), 3,92 a 3,75 (2 H, AB, 3-H₂, $^2J = 10,4$ Hz), 3,43 (s, 2H, CH_2COOR), 2,09 (s, 3H, OCH_3), 1,48 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1,25 (s, 3H, 2-CH₃), 1,21 (s, 3H, 2-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 170,3 (CO), 169,7 (CO), 134,7, 134,1, 131,8, 130,8, 131,7, 128,6, 128,2, 128,0, 125,5, 124,3, 120,1, 118,6, 81,5, ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 76,3 (C-1), 56,5 (C-3), 47,6 (C-2), 32,8 (CH_2COOR), 28,1 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 26,6 (OCH_3), 21,0, 20,9 (CH₃).

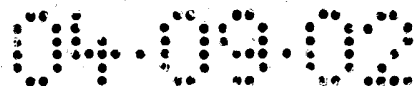
CHN: vypočteno C 70,50, H 6,53, N 2,84, nalezeno C 70,83, H 6,71, N 2,81.

Příklad 10:

Ethyl-1-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]-2-oxoacetát

a) Ethyl-1-brom-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]-2-oxoacetát

Ethyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]-2-oxoacetát (9,82 g, 23,3 mmolů), připravený postupem podle literatury, se rozpustí v 50 ml CCl_4 . Potom se přidá 4,70 g (26,4 mmolů) NBS a na špičku lžičky azoisobutyronitrilu (AIBN) a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 4 hodin. Po ochlazení reakční směsi se sukcinimid odfiltruje a čirý roztok se koncentruje



v rotační odparce. Residuum krystalizuje z diisopropyl-etheru.

Výtěžek: 8,9 g (76%), $C_{25}H_{23}BrClNO_3$, 500,8 g/mol.

Teplota tání: 167°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2966 (CH), 1740 (CO ester), 1630 (CO a-ketone), 1446, 1433, 1257, 1068, 1018, 851, 696.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,30 - 7,13 (m, 9H, 2 Ar.), 5,00 (s, 1H, 1-H), 4,34 a 4,14 (2 H, AB, 3- CH_2 , 2J = 12,5 Hz), 3,64 (m, 2H, ABX₃, OCH_2 , 2J = 10,8 Hz, 3J = 7,3 Hz), 1,51 (s, 3H, 2- CH_3), 1,28 (s, 3H, 2- CH_3), 1,08 (t, 3H, OCH_2CH_3 , 3J = 7,2 Hz).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 177,4, 164,1 (CO), 143,3, 135,4, 134,0, 132,4, 131,7, 132,2, 129,0, 128,3, 128,2, 126,8, 122,9, 120,5, 61,9 (CH_2), 59,0 (CH_2), 54,9 (C-1), 48,3 (C-2), 26,4, 24,9 ($C(CH_3)_2$), 13,5 (OCH_2CH_3).

CHN: vypočteno C 59,96, H 4,63, N 2,80, nalezeno C 59,95, H 4,64, N 2,74.

b) Ethyl-1-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetát

Ethyl-1-brom-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetát (příklad 10a, 10,0 g, 20 mmolů) se rozpustí v 50 ml DMF. Po přidání octanu draselného (5,0 g, 51 mmolů) se směs zahřívá za teploty 80°C po dobu 2 hodin. Ochlazená reakční směs se vleje na led a extrahuje se 200 ml diethyletheru. Etherová fáze se odseparuje, promývá dvakrát 150 ml vody, suší se nad

Na₂SO₄, filtruje a koncentruje v rotační odparce. Získá se směs ethyl-1-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetátu a ethyl-2-(6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-hydroxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetátu.

Výtěžek: 6,9 g (75%) směsi obsahující různá množství jednotlivých komponent). Separace komponent prostřednictvím sloupcové chromatografie (silikagel 60, ether/cyklohexan 1:1) dává:

ethyl-2-[1-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetát

C₂₇H₂₆ClNO₅, 480,0 g/mol:

Teplota tání: 142°C

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 2970 (CH), 1747 (CO ester), 1624 (CO a-ketone), 1448, 1427, 1227, 1084, 1018, 733, 696.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,29 - 6,91 (m, 9H, 2 Ar.), 5,95 (s, 1H, 1-H), 4,32 a 4,24 (2 H, AB, 3-H₂, ²J = 12,4 Hz), 3,70 - 3,55 (m, 2H, ABX₃, OCH₂), 2,03 (s, 3H, OCH₃), 1,30 (s, 3H, 2-CH₃), 1,22 (s, 3H, 2-CH₃), 1,07 (t, 3H, OCH₂CH₃, ³J = 7,1 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177,4 (CO a-ketone), 169,8 (CO), 164,1 (CO), 140,8, 135,5, 133,9, 132,3, 131,8, 128,9, 128,3, 121,3, 132,1, 128,8, 128,2, 128,1, 126,7, 75,0 (C-1), 61,8 (CH₂), 60,4 (CH₂), 46,7 (C-2), 26,4 (COCH₃), 20,8, 20,6 (CH₃), 13,5 (OCH₂CH₃).

CHN: vypočteno C 67,57, H 5,46, N 2,92, nalezeno C 67,48, H 5,48, N 2,89.

Příklad 11:

Ethyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-hydroxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetát

Po sloupcové chromatografii z příkladu 10b:

$C_{25}H_{24}ClNO_4$, 438,0 g/mol.

Teplota tání: 193°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3520 (OH), 2958 (CH), 1730 (CO ester), 1622 (CO a-ketone), 1450, 1425, 1269, 1076, 1016, 737, 700.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,29 - 7,12 (m, 9H, 2 Ar.), 4,64 (d, 1H, 1-H, $^3J = 5,8$ Hz), 4,29 a 4,23 (2H, AB, 3-H₂, $^2J = 9,8$ Hz), 3,75 - 3,50 (m, 2H, ABX₃, OCH₂), 1,96 (d, 1H, OH, $^3J = 5,8$ Hz), 1,32 (s, 3H, 2-CH₃), 1,20 (s, 3H, 2-CH₃), 1,07 (t, 3H, OCH₂CH₃, $^3J = 7,2$ Hz).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 177,5 (CO a-ketone), 164,3 (CO ester), 144,6, 135,5, 133,9, 132,8, 132,0, 132,2, 129,0, 128,4, 128,2, 126,6, 122,0, 120,8, 75,1 (C-1), 61,8 (CH₂), 60,0 (CH₂), 46,9 (C-2), 26,4 (C(CH₃)₂), 20,5 (C(CH₃)₂), 13,5 (OCH₂CH₃).

Příklad 12:

Kyselina 6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-hydroxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-octová

Terc.-butyl-1-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylacetát (příklad 9c, 1,00 g, 2,0 mmolů) se rozpustí v 10 ml MeOH. Přidá se 0,5 g KOH a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku dokud se

vytvořený meziproduktový precipitát nerozpustí. Potom se ponechá ochladit se a vmíchá se do 600 ml vody. Kalný roztok se okyselí na pH 3 použitím koncentrovaného HCl. Pak se extrahuje třikrát pokaždé použitím 100 ml diethyletheru. Etherové extrakty se promývají dvakrát vodou a suší nad Na₂SO₄, filtrují a koncentrují v rotační odparce. Získá se směs kyseliny 6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-hydroxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl)octové a kyseliny 2-[6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methoxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]octové (viz příklad 16).

Alternativní syntéza kyseliny (6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-hydroxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl)octové)

Produktová směs, která obsahuje 1:2 směs ethyl-2-[1-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]-2-oxoacetátu a ethyl-2-[6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-hydroxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]-2-oxoacetátu (z příkladu 10b, 1,50 g, 3,31 mmolů) se suspenduje v 15 ml diethylenglykolu, zpracovává 1,3 ml hydrátu hydrazinu (80 procent) a zahřívá za teploty 80°C po dobu 1 hodiny. Potom se ponechá ochladit se a přidají se 2,5 g KOH. Směs se potom zahřívá za teploty 130°C po dobu 1 hodiny a za teploty 160°C po dobu 2 hodin. Po ochlazení se zředí 30 ml vody a okyselí na pH 2 použitím koncentrovaného HCl a extrahuje se třikrát 30 ml diethyletheru. Organické extrakty se promývají dvakrát 50 ml vody, suší se nad Na₂SO₄, filtrují a koncentrují na zbytkový objem 50 ml v rotační odparce. Potom se přidá

přibližně 20 ml hexanu a směs se odpařuje do začátku krystalizace. Krystalizát se odseparuje podtlakovým odfiltrváním a roztok se dále koncentruje. Tímto způsobem se získá řada krystalizačních frakcí. Poslední krystalizáty obsahují hledanou sloučeninu.

Výtěžek: 0,07 g (60) $C_{23}H_{22}ClNO_3$, 395,9 g/mol.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3421 (OH), 2958, 2926, 2870 (OH), 1730 (CO kyseliny), 1485, 1090, 1012, 831, 700.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,28 - 7,06 (m, 9H, 2 Ar.), 4,61 (s, 1H, 1-H), 3,91, 3,68 (2 H, AB, 3-H₂, $^2J = 10,4$ Hz), 3,58 (2 H, AB, CH_2COOH), 1,31 (s, 3H, 2-CH₃), 1,15 (s, 3H, 2-CH₃).

Příklad 13:

Terc.-butyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methoxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylacetát

Terc.-butyl-1-brom-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]acetát (příklad 9b, 1,15 g, 2,23 mmolů) se rozpustí v 10 ml MeOH. Po několika minutách se ukládá pevná látka. Rozpouštědlo se podtlakově odfiltruje a pevná látka se promývá malým množstvím MeOH.

Výtěžek: 0,73 g (700), $C_{28}H_{32}ClNO_3$, 466,0 g/mol.

Teplota tání: 140°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2881, 1728 (CO ester), 1153, 1369, 1342, 1214, 1089, 827, 746, 698.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,25 - 7,08 (m, 9H, 2 Ar.), 4,22 (s, 1H, 1-H), 3,88, 3,65 (2 H, AB, 3-H₂, $^2J = 10,3$ Hz), 3,43 (s, 2H, CH_2COOR), 3,09 (s, 3H, OCH_3), 1,45 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1,32 (s, 3H, 2-CH₃), 1,20 (s, 3H, 2-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 169,7 (CO), 135,9, 134,5, 133,3, 131,5, 131,7, 129,1, 128,1, 128,0, 125,3, 123,7, 119,3, 118,9, 83,5 (C-1), 81,3 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 56,8 (OCH_3), 56,4 (C-3), 47,7 (C-2), 32,9 (CH_2COOR), 28,0 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 27,3, 20,8 (C(CH₃)₂).

CHN: vypočteno C 72,17, H 6,92, N 3,01, nalezeno C 71,38, H 6,85, N 2,99.

Příklad 14:

Kyselina 6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methoxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylactová

Terc.-butyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methoxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylacetát (příklad 13, 1,00 g, 2,14 mmolů) se suspenduje v 10 ml MeOH. Přidá se 0,5 g KOH a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Potom se ponechá ochladit se a vmíchá se do 600 ml vody. Kalný roztok se okyselí na pH 3 použitím koncentrovaného HCl. Potom se extrahuje třikrát pokaždé 100 ml diethyletheru. Etherové extrakty se promývají dvakrát vodou a suší nad Na_2SO_4 . Rostok se filtruje a koncentruje v rotační odparce do začátku krystalizace. Bezbarvá pevná látka se zbaví zbytkového rozpouštědla podtlakovým odfiltrováním a suší se.

Výtěžek: 0,66 g (750), $C_{24}H_{24}ClNO_3$, 409,9 g/mol.

Teplota tání: 168°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3034 (CH), 2966, 2884 (OH), 1716 (CO kyseliny), 1092, 1456, 1225, 1206, 1016, 697.

1H -NMR ($[D_6]$ -DMSO): δ (ppm) = 7,34 - 7,28 (m, 2H, AA'), 7,25 - 7,02 (m, 7H, Ph + BB'), 4,23 (s, 1H, 1-H), 3,71 (s, 2H, CH_2COOH), 3,55 a 3,41 (2 H, AB, 3-H₂, $^2J = 16,8$ Hz), 2,92 (s, 3H, OCH_3), 1,21 (s, 3H, 2- CH_3), 1,12 (s, 3H, 2- CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3/[D_6]$ -DMSO): δ (ppm) = 172,4 (\underline{CO}), 135,9, 134,4, 133,4, 131,2, 131,6, 129,0, 128,0, 127,96, 125,2, 123,3, 119,3, 118,6, 83,4 (C-1), 56,9 ($\underline{OCH_3}$), 56,4 (C-3), 47,5 (C-2), 31,4 ($\underline{CH_2COOH}$), 27,3, 20,8 (C($\underline{CH_3}$)₃).

CHN: vypočteno C 70,33, H 5,90, N 3,42, nalezeno C 69,67, H 5,90, N 3,36.

Příklad 15:

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-hydroxy-2,2,5-trimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin

Kyselina 6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methoxy-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yloctová (příklad 14, 0,50 g, 1,22 mmolů) se suspenduje ve směsi 5 ml DMSO a 1 ml vody a zahřívá se za teploty 90 - 100°C po dobu 4 hodin. Po ochlazení reakční směsi se přidá 30 ml diethyletheru, vodná fáze se odseparuje a etherový roztok se promývá třikrát 50 ml vody. Po sušení nad Na_2SO_4 a filtraci se roztok koncentruje ve vakuu. Residuum se krystalizuje z cyklohexanu.

Výtěžek: 0,26 g (60%), C₂₂H₂₂ClNO, 351,9 g/mol.

Teplota tání: 133°C.

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 3302 (OH), 2956, 2906, 1486, 1381, 1054, 999, 831, 732, 699.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,26 - 7,11 (m, 7H, Ph + AA'), 7,09 - 7,05 (2 H, BB'), 4,57 (d, 1H, 1-H, ³J = 5,1 Hz), 3,84 a 3,59 (2 H, AB, 3-H₂, ²J = 10,4 Hz), 2,19 (s, 3H, 5-CH₃), 1,74 (d, 1H, OH, ³J = 5,1 Hz), 1,31 (s, 3H, 2-CH₃), 1,15 (s, 3H, 2-CH₃).

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm) = 136,0, 135,7, 135,3, 130,0, 131,6, 128,3, 128,2, 128,1, 124,8, 121,6, 120,3, 115,8, 74,8 (C-1), 55,3 (C-3), 47,0 (C-2), 26,9 (C(CH₃)₂), 21,2 (C(CH₃)₂), 10,4 (CH₃-5).

MS (ES+, 35 V), m/z (% rel. Int.), 352 (11, (M+H)+), 334 (100).

CHN: vypočteno C 75,09, H 6,30, N 3,98, nalezeno C 75,21, H 6,37, N 4,18.

Příklad 16:

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methoxy-2,2,5-trimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-hydroxy-2,2,5-trimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin (příklad 15, 0,38 g, 1,08 mmolů) se rozpustí v 10 ml MeOH. Čirý roztok je zpracovává rychle plynným HCl dokud se nezačne usazovat bledý precipitát. Potom se zředí 10 ml MeOH a pevná látka se odseparuje

podtlakovým odfiltrováním rozpouštědla. Potom se dále několikrát promývá MeOH a ponechá se sušit na vzduchu.

Výtěžek: 0,30 g (760), $C_{23}H_{24}ClNO$, 365,9 g/mol.

Teplota tání: 179°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2980, 2935, 2878, 1484, 1463, 1380, 1317, 1181, 1087, 819, 766, 750, 696.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,25 - 7,11 (m, 7H, Ph + AA'), 7,07 - 7,02 (2 H, BBB), 4,20 (s, 1H, 1-H), 3,82 a 3,55 (2 H, AB, 3-H₂), 3,03 (s, 3H, OCH₃), 2,20 (s, 3H, 5-CH₃), 1,31 (s, 3H, 2-CH₃), 1,21 (s, 3H, 2-CH₃).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 136,3, 135,1, 132,1, 130,9, 131,5, 129,1, 128,0, 125,2, 122,2, 121,5, 118,8, 83,5 (C-1), 56,8 (OCH₃), 55,9 (C-3), 47,4 (C-2), 27,5, 20,9 (C(CH₃)₂), 10,7 (CH₃-5) -

CHN: vypočteno C 75,48, H 6,61, N 3,83, nalezeno C 75,05, H 6,55, N 3,80.

Příklad 17:

Terc.-butyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-oxo-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]acetát

Terc.-butyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]acetát (příklad 9a, 15,0 g, 34,4 mmolů) a NBS (13,5 g, 75,8 mmolů) se suspendují v 75 ml CCl_4 . Přidá se 5 ml vody a směs se zahřívá za teploty 70°C po dobu 2,5 hodin. Ochlazená reakční směs se suší nad Na_2SO_4 , filtruje se a rozpouštědlo se odstraní v rotační odparce. Residuum krystalizuje za teploty 5°C z MeOH.

Rozpouštědlo se podtlakově odfiltruje a krystalizát se promývá ledově studeným MeOH.

Výtěžek: 9,0 g (580). $C_{27}H_{28}ClNO_3$; 450,0 g/molů).

Teplota tání: 180°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1728 (CO ester), 1686 (CO ketone), 1541, 1365, 1294, 1144, 1095, 1014, 833, 694.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,40 - 7,36 (AA', 2H), 7,32 - 7,19 (m, 5H, Ph), 7,14 - 7,09 (BB', 2H), 4,10 (s, 2H, CH_2), 3,50 (s, 2H, CH_2), 1,47 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 1,38 (s, 6H, 2- CH_3).

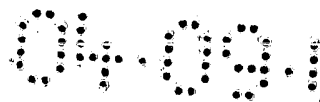
^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 194,3 (CO), 168,3 (CO), 133,0, 132,8, 132,1, 131,7, 129,7, 128,7, 127,9, 127,0, 128,5, 127,5, 124,7, 82,2 (OC(CH_3)₃), 55,4 (CH_2), 49,6 (C-2), 32,5 (C-3), 28,0 (OC(CH_3)₃), 24,9 (C(CH_3)₂).

CHN: vypočteno C 72,07, H 6,27, N 3,11, nalezeno C 71,29, H 6,27, N 2,97.

Příklad 18:

Kyselina 6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-oxo-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-ylactová

Terc.-butyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-oxo-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]acetát (příklad 17, 14,0 g, 31,1 mmolů) se přidá do roztoku 15,0 g KOH v 180 ml MeOH a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin, ponechá se ochladit a vmíchá se do 600 ml vody. Roztok se okyselí na pH 3 použitím koncentrovaného HCl a extrahuje se pokaždé 100 ml diethyletheru. Etherové extrakty se



promývají vodou a suší se nad síranem sodným. Roztok se filtruje a objem se redukuje ve vakuu do začátku krystalizace. Pevná látka je sebere a suší.

Výtěžek: 10,6 g (86%), $C_{23}H_{20}ClNO_3$; 393,9 g/mol.

Teplota tání: 234,3°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2968, 2926 (CH), 1743 (CO kyseliny), 1650 (CO ketone), 1534, 1364, 1330, 1172, 1107, 696.

1H -NMR ($[D_6]$ -DMSO): δ (ppm) = 7,43 - 7,38 (AA', 2H), 7,30 - 7,13 (m, 5H, Ph), 7,13 - 7,08 (BB', 2H), 4,14 (s, 2H, CH_2), 3,64 (s, 2H, CH_2), 1,25 (s, 6H, 2- CH_3).

^{13}C -NMR ($[D_6]$ -DMSO): δ (ppm) = 194,1 (CO) 170,5 (CO), 132,9, 132,1, 131,7, 131,65, 129,3, 128,6, 127,9, 126,8, 128,4, 127,3, 125,6, 122,9, 54,6 (CH_2), 48,9 (C-2), 30,6 (CH_2), 24,4 (C(CH_3)₂).

CHN: vypočteno C 70,14, H 5,12, N 3,56, nalezeno C 70,09, H 5,09, N 3,65.

Příklad 19:

6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2,5-trimethyl-1-oxo-7-fenyl-1H-pyrrolizin

Kyselina 6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-oxo-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yloctová (příklad 18, 0,60 g, 1,52 mmolů) se zahřívá za teploty 245°C po dobu 15 minut. Ochlazená tavenina se rozemele a extrahuje se 10 ml diethyletheru. Rozpouštědlo se podtlakově odfiltruje a krystalizát se suší.

Výtěžek: 420 mg (79%). $C_{22}H_{20}ClNO$, 349,9 g/mol.

Teplota tání: 227°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2966, 2866, 1682 (CO), 1537, 1461, 1399, 1359, 1322, 1125, 1089, 753, 695.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,41 - 7,36 (AA', 2H), 7,31 - 7,18 (m, 5H, Ph), 7,11 - 7,06 (BB', 2H), 4,01 (s, 2H, CH_2), 2,25 (s, 3H, CH_3), 1,38 (s, 6H, 2- CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 193,8 (CO), 133,4, 132,5, 132,2, 130,9, 131,6, 129,7, 128,6, 127,9, 126,9, 127,2, 125,6, 124,9, 55,0 (C-3), 49,5 (C-2), 25,0 ($C(CH_3)_2$), 10,5 ($C=C-CH_3$).

CHN: vypočteno C 75,53, H 5,76, N 4,00, nalezeno C 75,58, H 5,84, N 4,13.

Příklad 20:

a) Ethyl-2-[6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]-2-hydroxyacetát

Ethyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]-2-oxoacetát (1,0 g, 2,4 mmolů), připravený postupem, který popsal Laufer a kol. (J. Med. Chem. 1994, 37, 1894-1897), se rozpustí v 10 ml THF. Potom se přidá roztok 0,03 g $NaBH_4$ v 3 ml vody a dvoufázový systém se míchá za teploty okolí po dobu 1 hodiny. Potom se zpracovává 3 ml koncentrovaného roztoku NH_3 a míchá se znovu po dobu 1 hodiny. Organická fáze se odseparuje, zředí přibližně 80 ml vody a extrahuje se dvakrát 20 ml diethyletheru. Etherová fáze se promývá třikrát 100 ml vody, suší se nad Na_2SO_4 a koncentruje se zcela do sucha v

rotační odparce. Produkt 20a krystalizuje po přidání 10 ml hexanu.

Výtěžek: 0,86 g (86%), $C_{25}H_{26}ClNO_3$, 423,9 g/mol.

Teplota tání: 117°C.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3456 (OH), 2956, 2870, 1736 (CO ester), 1603, 1448, 1213, 1065, 1014, 698.

1H -NMR ($[D_6]$ -DMSO): δ (ppm) = 7,38 - 7,34 (AA', 2H), 7,19 - 7,00 (m, 5H, Ph), 6,99 - 6,95 (BB', 2H), 5,93 (d, 1H, OH, $^3J = 4,2$ Hz), 4,96 (d, 1H, CH, $^3J = 4,4$ Hz), 4,20 - 4,00 (m, 2H, OCH_2), 3,84 a 3,67 (2 H, AB, 3-H₂, $^2J = 11,0$ Hz), 2,82 a 2,68 (2 H, AB, 1-H₂, $^2J = 15,4$ Hz), 1,24 (s, 3H, 2-CH₃), 1,17 (s, 3H, 2-CH₃), 1,16 (t, 3H, OCH_2CH_3 , $^3J = 7,1$ Hz).

^{13}C -NMR ($[D_6]$ -DMSO): δ (ppm) = 171,6 (CO), 135,5, 134,9, 134,3, 130,7, 131,7, 128,1, 128,0, 127,7, 124,6, 122,8, 122,7, 113,6, 64,8 ($\underline{C}HOH$), 60,7 (CH₂), 58,8 (CH₂), 42,8 (C-2), 39,4 (CH₂), 27,4 (CH₃), 27,1 (CH₃), 14,0 ($OCH_2\underline{C}H_3$).

CHN: vypočteno C 70,83, H 6,18, N 3,30, nalezeno C 71,24, H 6,38, N 3,07.

b) kyselina 2-[6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]-2-hydroxyoctová

Hydroxid draselný (0,50 g) se rozpustí v 10 ml 95 % ethanolu. Přidá se ethyl-6-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]-2-hydroxyacetát (0,40 g, 0,66 mmolů) a směs se míchá za teploty okolí po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se potom odstraní v rotační odparce a

residuum se nejprve vylouhuje diethyletherem a promývá se, potom se zpracovává 100 ml vody. Roztok se okyselí na pH 4 použitím 3 M kyseliny chlorovodíkové. Bílá kyselina, která se usazuje, se rychle vyjme v 20 ml diethyletheru. Organická fáze se odseparuje, promývá 20 ml vody, suší nad síranem sodným, filtruje a rozpouštědlo se odpařuje.

Výtěžek: 0,18 g (680), $C_{23}H_{22}ClNO_3$, 397,9 g/mol

IR (KBr): $1/\lambda = 3402$ (s, br, OH), 2956, 2870 (s, alifat. + COOH), 1718 (s, CO), 1603, 1099, 1059, 1012, 837, 696.

1H -NMR ($[D_6]$ -DMSO): δ (ppm) = 12,8 (s, široký, 1H, COOH), 7,37 - 6,94 (m, 9H, subst. + unsubst. aromatický), 4,89 (s, 1H, CH_2OH), 3,83, 3,66 (2 H, AB systém, CH_2 , $^2J = 11,0$ Hz), 2,80, 2,68 (2 H, AB systém, CH_2 , $^2J = 15,5$ Hz), 1,22 (s, 3H, 2- CH_3), 1,17 (s, 3H, 2- CH_3).

^{13}C -NMR ($[D_6]$ -DMSO): $\delta = 173,3$ (COOH), 135,6, 134,7, 134,5, 130,6 (C kvart.), 131,7, 128,1, 128,0, 127,7, 124,6 (CH, aromatický), 123,3, 122,7, 113,5 (C kvart.), 64,5 (CHOH), 58,8 (CH_2), 42,8 (C-2), 39,4 (CH_2), 27,4 (CH_3), 27,3 (CH_3).

MS (ES+): $m/z = 396$ (27%; $(M+1)^+$) fragmenty: $m/z = 378$ (16), 350 (100).

Příklad 21:

Ethyl-6-(2-benzofuranyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-methoxy-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetát

a) Ethyl-6-(2-benzofuranyl)-1-brom-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetát

Ethyl-6-(2-benzofuranyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetát (4,3 g, 10 mmolů Laufer a kol. Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1997, 330, 307-312.) a NBS (2,0 g, 11 mmolů) se zahřívají na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin s AIBN (100 mg) v CCl₄ (100 ml). Sukcinimid se odfiltruje z ochlazené směsi a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a residuum se rekrystalizuje z diethyletheru.

Výtěžek 4,5 g (89%), C₂₇H₂₄BrNO₄, 506,41 g/mol

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 2985, 2966, 1734 (CO ester), 1603, 1457, 1444, 1376, 1267, 1253, 1182, 1169, 1078, 1066, 1014, 760, 725, 693.

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm) = 7,47-7,20 (m, 9H, 2 Ar.), 6,52 (s, 1H, 3-CH furan); 4,97 (s, 1H, CH); 4,38 - 4,13 (AB, 2H, CH₂), 3,75-3,68 (m, 2H, CH₂), 1,51 (s, 3H, CH₃), 1,28 (s, 3H, CH₃); 1,05-0,98 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm) = 177,4, 163,7, 154,7, 148,8, 143,2, 132,5, 129,1, 128,6, 128,5, 128,4; 128,4; 127,4; 124,6; 124,1; 123,8; 123,1; 121,1; 121,1; 111,0; 107,4; 62,2; 59,1; 54,4; 48,3; 26,4; 24,9; 13,5.

b) Ethyl-6-(2-benzofuranyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-methoxy-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetát

Ethyl-6-(2-benzofuranyl)-1-brom-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetát (příklad 21a, 1,52 g, 3 mmolů) se suspenduje v absolutním MeOH (40 ml) a míchá se za teploty okolí po dobu 30-45 minut až do vytvoření

jenného precipitátu. Precipitát se odfiltruje a promývá se pomocí MeOH.

Výtěžek: 1,17 g (86,30), $C_{28}H_{27}NOS$, 457,53 g/mol.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1754 (CO) 1720, 1641, 1458, 1440, 1431, 1425, 1251, 1187, 1179, 1094, 1088, 1063, 756.

1H -NMR ($[D_6]$ -DMSO): δ (ppm) = 7,57 - 7,23 (m, 9H, 2 Ar.); 6,73 (s, 1H, CH); 4,38 (s, 1H, CH); 4,15 - 4,13 (m, 2H, CH_2); 3,60 - 3,55 (s, 2H, CH_2); 3,02 (s, 3H, CH_3); 1,24 (s, 3H, CH_3); 1,18 (s, 3H, CH_3); 0,94 - 0,87 (t, 3H, CH_3)

kromě malého množství

methyl-6-(2-benzofuranyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-methoxy-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetátu
 $C_{27}H_{25}NO_5$, 443,50 g/mol.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,55-7,10 (m, 9H, 2 Ar.); 6,49 (s, 1H, 3-CH furan); 4,21 (s, 2H, CH_2); 4,18 (s, 1H, CH); 3,35 (s, 3H, CH_3); 3,06 (s, 3H, CH_3); 1,33 (s, 3H, CH_3); 1,22 (s, 3H, CH_3).

1H -NMR ($[D_6]$ -DMSO): AB systém 3- CH_2 skupiny

Příklad 22:

kyselina 6-(2-Benzofuranyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-methoxy-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxooctová

Ethyl-6-(2-benzofuranyl)-1-brom-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetát (příklad 21a, 1,1 g, 2 mmolů) se suspenduje v methanolickém NaOH, připraveném z Na

(0,52 g, 20 mmolů) v MeOH (40 ml) a zahřívá se na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu se residuum rozdělí ve vodě a neutrální sloučeniny se extrahují ethylacetátem a vyhodí. Vodná fáze, okyselená na pH 3 pomocí HCl (10%), se znovu extrahuje ethylacetátem. Organická fáze kyselých sloučenin, suší se (Na_2SO_4) a koncentruje.

Výtěžek: 0,65 g (77%), $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_5$, 429,48 g/mol.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3430, 2959, 2939, 1721 (CO kyseliny), 1621 (sh), 1608, 1458, 1446, 1369, 1272, 1254, 1081, 1072, 1064, 752.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm) = 7,60 - 7,15 (m, 9H, 2 Ar.); 6,67 (s; H; CH); 4:34 (s, 1H, CH); 4,14 - 4,11 (AB, 2H, CH_2); 3,00 (s, 3H, CH_3); 1,24 (s, 3H, CH_3); 1,17 (s, 3H, CH_3), v CDCl_3 : žádné rozštěpení methylenové skupiny v poloze 3.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 179,0; 165,3; 154,0; 148,6; 143,1; 133,1; 128,8; 128,4; 128,3; 127,1; 124,4; 122,9; 122,5; 122,5; 121,4; 121,2; 111,1; 107,2; 82,0; 59,7; 59,7; 57,3; 46,7; 26,1; 20,1

Příklad 23:

kyselina 6-(2-Benzofuranyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-methoxy-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yloctová

Ethyl-6-(2-benzofuranyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-methoxy-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl-2-oxoacetát (příklad 21b, 0,92 g, 2 mmolů) v diethylenglykolu (20 ml) se zahřívá

za teploty 60°C po dobu 30 minut s hydrátem hydrazinu 80% (1,56 ml, 40 mmolů), potom se zpracovává technickým KOH 85% (2,1 g, 32 mmolů) a směs se drží za teploty 130°C po dobu 4 hodin (až do ukončení vývinu plynů a vyblednutí zbarvení). Směs, která se vleje na led, se okyselí na pH 3 použitím HCl 10%, a jemný precipitát se podtlakově odfiltruje a suší se nad P₂O₅.

Pro čištění se surová kyselina (1,0 g) adsorbuje na neutrálním Al₂O₃, nečistoty se odstraní vymýváním diethyletherem, potom se desorbuje použitím nasyceného roztoku NaH₂PO₄ a vyjme se v etheru. Filtrovaný etherový extrakt se koncentruje do sucha.

Výtěžek: 0,45 g, C₂₆H₂₅NO₄, 415,49 g/mol.

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm) = 12,6 (b, 1H, COOH), 7,60 - 7,15 (m, 9H, 2 Ar.); 6,46 (s; 1H; 3-CH furan), 4,23 (s, 1H, 1-CH); 3,90 - 3,65 (2 AB, 4H, 2 CH₂), 2,95 (s, 3H, OCH₃); 1,24 (s, 3H, CH₃); 1,13 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 181,3; 163,6; 162,6, 145,4; 143,7; 138,7, 138,5, 138,1, 135,9, 133,2; 132,55, 132,43, 130,3, 128,3; 122,3; 120,5; 112,3; 92,6; 66,2; 65,7; 57,1; 41,2; 36,6; 30,45.

Příklad 24:

kyselina 2-[6-(2-Benzofuranyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-methoxy-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]-2-hydroxyoctová

Z ethyl-2-[6-(2-benzofuranyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-fenyl-1H-pyrrolizin-5-yl]-2-oxoacetátu (S. Laufer a kol. Arch. Pharm. Pharm Med. Chem. 1997, 330, 307-312) postupem podle způsobu, který byl popsán v příkladu 20.

Výtěžek: 0,28 g (650) krystalizuje z diethyletheru, $C_{27}H_{27}NO_4$, 429,52.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3431, 2958, 1730 (CO ester), 1603, 1454, 1369, 1254, 1164, 1065, 1024, 751, 700.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,55 - 7,10 (m, 9H, 2 Ar.); 6,50 (d; 1H; 3-CH furan, $J=0,6Hz$), 5,53 (d, 1H, \underline{CHOH} , $J=2,0 Hz$), 4,35 - 4,1 (ABX₃, 2H, O- $\underline{CH_2CH_3}$); 3,88 / 3,62 (AB, 2H, $J_{AB}=10,6 Hz$, CH_2), 3,39 (d, OH, $J=2,0 Hz$), 2,80 / 2,67 (AB, 2H, CH_2 , $J_{AB}=15 Hz$); 1,35 -1,15 (2 s + t, 9H, $C(CH_3)_2$, OCH_2CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 172,9; 154,4; 152,1, 135,9, 135,4, 129,2, 128,2, 128,1, 125,4, 123,3, 122,4, 120,3, 115,7, 114,7, 111,0, 104,1, 65,7, 62,5, 58,9, 53,5, 39,8, 27,9, 27,6, 14,1.

Příklad 25:

kyselina 2-[2-(4-chlorfenyl)-6-hydroxymethyl-6-methyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]octová

a) 5-Hydroxymethyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan

2,2-Bishydroxymethyl-1-propanol (12,0 g, 0,1 molů) se suspenduje v absolutním toluenu (50 ml). Suspenze zahřátá na teplotu 75°C, se zpracovává 2,2-dimethoxypropanem (10,9

g, 13 ml, 0,105 molů) a monohydrátem kyseliny toluensulfonové (0,95 g, 5 mmolů). Směs se drží za teploty 80-85°C po dobu 5 hodin s intenzivním mícháním. Uvolňovaný methanol se oddestilovává přes připojený můstek, potom se směs ochladí.

Použitím polonasyčeného roztoku Na₂CO₃ se toluenová fáze extrahuje s třepáním a usazený tosylát sodný se přivede do roztoku opakovaným použitím vody (20 ml). Fáze se separují a vodná fáze se zpětně dvakrát extrahuje toluenem (50 ml) a potom vyhodí. Shromážděné toluenové roztoky se promývají nasyceným roztokem NaCl (50 ml) a suší se nad bezvodým Na₂SO₄. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku po filtraci sušicího činidla. Získá se 12,5 g surového produktu čistoty 95% (na základě plynové chromatografie) ve formě olejovitého residua.

Výtěžek: 75 % = 12,5 g (95 %), C₈H₁₆O₃.

Molekulová hmotnost = 160,21 C 59,98% H 10,07% O 29,96%

IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm⁻¹) = 3456, 2992, 2953, 2871, 1454, 1372, 1266, 1207, 1086, 1050, 1039, 830;

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,65 (s; 6H, 3 CH₂), 2,64 (s, 1H, OH), 1,44 (s; 3H, CH₃), 1,40 (s, 3H, CH₃), 0,83 (s; 3H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 125,3, 97,0, 65,4, 63,7, 34,3, 25,9, 21,6, 21,0, 17,7.

b) 5-Benzyloxy-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan

5-Hydroxymethyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan (12,0 g, 75 mmolů), rozpuštěný v absolutním toluenu (120 ml), se zpracovává suspenzí NaH (60%, 4,8 g, 120 mmolů) v toluenu (20 ml), který byl před tím promýván dvakrát hexanem (10 ml pokaždé). Jakmile ustane vývin vodíku, směs se zahřívá za teploty 100°C po dobu 20 minut, potom se přidá po kapkách roztok benzylchloridu (10,13 g, 80 mmolů) v toluenu (20 ml) do stále horkého reakčního roztoku a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po řadu hodin, dokud reakce není ukončena (5-10 hodin).

Směs se potom zpracovává roztokem NaHCO₃ (120 ml) a směs fází se míchá. Vodná fáze se odseparuje v separační nálevce, extrahuje se dvakrát toluenem (160 ml) a spojené toluenové fáze se promývají nasyceným roztokem NaCl a suší nad bezvodým Na₂CO₃. Organická fáze se filtruje od sušícího činidla a koncentruje ve vakuu. Zbude 18,6 g žlutavého oleje (kontaminovaného 3,7% benzylchloridu).

Výtěžek: 99,6% = 18,6 g (96,3%), C₁₅H₂₂O₃.

Molekulová hmotnost = 250,34 C 71,97% H 8,86% O 19,17%

IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm⁻¹) = 2990, 2860, 1453, 1370, 1208, 1089, 1028, 831, 733, 698;

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,34-7,18 (m, 5H, arom.), 4,54 (s, 2H) 3,77-3,71 / 3,58-3,52 (AB, 4H) 3,47 (s, 2H) 1,42 (s, 3H) 1,38 (s, 3H) 0,90 (s, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 138,7, 129,0, 128,8, 127,3, 125,3, 97,8, 73,3, 73,1, 66,6, 34,4, 26,3, 21,4, 21,1, 18,3.

c) 2-Benzyloxymethyl-2-methyl-1,3-propandiol

Roztok 5-benzyloxymethyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxanu (12,5 g, 50 mmolů) v MeOH (250 ml) se zpracovává za teploty okolí kyselinou trifluoroctovou (90%, 10 ml). Po 1 hodině je vzorek kontrolován plynovou chromatografií na úplnost štěpení; je-li to nutné, reakce se ukončí přidáním kyseliny trifluoroctové (90%) a mícháním po dobu 1 hodiny. Směs se neutralizuje přidáním nasyceného roztoku Na₂CO₃ (25 ml) a koncentruje se ve vakuu na čtvrtinu původního objemu. Po přidání vody do rozpuštění usazených solí (100 ml) se směs čtyřikrát extrahuje v separační nálevce použitím ethylacetátu (400 ml). Spojené ethylacetátové fáze se suší nad bezvodým Na₂SO₄ a koncentrují ve vakuu po filtraci. Získá se 9,82 g bledě žlutého viskózního oleje čistoty přibližně 90% (plynová chromatografie).

Výtěžek: 93,5% = 9,82 g (90%).

Molekulová hmotnost = 210,28

C₁₂H₁₈O₃

C 68,55% H 8,63% O 22,83%

IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm⁻¹) = 3385, 2875, 1454, 1364, 1098, 1045, 737, 698;

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,35-7,28 (5H, arom.) 4,51 (s; CH₂), 3,73-3,54 (AB, 4H, 2 CH₂), 3,46 (s; CH₂), 2,73 (s; OH), 0,82 (s; CH₃);

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 137,9, 128,5, 127,8, 127,5, 75,6, 73,6, 67,8, 40,8, 17,1.

d) 5-Benzyloxymethyl-5-methyl-1,3-dioxa-2-thian 2-oxid

2-Benzyloxymethyl-2-methyl-1,3-propandiol (84,07 g, 0,4 molů) se rozpustí v CH_2Cl_2 (420 ml). Po kapkách se přidá thionylchlorid (61,88 g, 38 ml, 0,52 molů), rozpuštěný v CH_2Cl_2 (100 ml), s chlazením dávky v lázni ledové vody, takže vývin HCl může být držen pod kontrolou (20 minut). Směs se potom míchá za teploty okolí po dobu další jedné hodiny, vývin HCl ustává.

Celá dávka se vleje do ledové vody a neutralizuje použitím nasyceného roztoku Na_2CO_3 (200 ml). Alkalická vodná fáze se rychle extrahuje pomocí CH_2Cl_2 (300 ml) ještě třikrát a spojené CH_2Cl_2 fáze se promývají nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad bezvodým Na_2SO_4 , filtrují a nakonec koncentrují. 97,17 g snadno mobilního žlutého oleje čistoty 95,3% zůstane jako residuum.

Výtěžek: 94,8 % = 97,17 g (95,3%), $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$.

Molekulová hmotnost = 256,32

C 56,23% H 6,29% O 24,97% S 12,51%

IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm^{-1}) =

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,37-7,24 (m; 5H, arom.), 4,60-4,54 / 3,73-3,67 (AB, 2 CH_2), 4,58 (s; CH_2), 3,63 (s; CH_2), 0,87 (s; CH_3); isomer: 7,37-7,24 (m; 5H, arom.), 4,89-4,83 / 3,52-3,47 (AB, CH_2), 4,46 (s; CH_2), 3,16 (s; CH_2), 1,29 (s; CH_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 138,1, 128,3, 127,6, 127,4, 73,6, 73,3, 62,0, 35,7, 18,2

04.09.00

Isomer: 137,6, 128,4, 127,8, 127,6, 72,0, 71,1, 64,1, 36,0,
18,4.

e) 4-Benzyloxy-3-hydroxymethyl-3-methylbutyronitril

NaCN (25,48 g, 0,52 molů) se přidá do roztoku 5-benzyloxy-methyl-5-methyl-1,3-dioxa-2-thian 2-oxidu (102,53 g, 0,4 molů) v absolutním DMSO (480 ml) a potom se směs zahřívá na vnitřní teplotu 105°C. Rychle tmavě se odbarvující směs se míchá přes noc (16-20 hodin) za této teploty a vzorek se kontroluje pomocí plynové chromatografie na rozsah reakce. Dvě třetiny použitého DMSO (320 ml) se oddestilují z reakční směsi ve vakuu a po ochlazení se zbylé residuum vleje do vody (1,5 l). Alkalická směs se mírně okyselí (pH 4) použitím zředěného HCl (3%) a extrahuje se čtyřikrát diethyletherem (1,2 l). Shromážděné etherové fáze se zkombinují, promývají nasyceným roztokem NaCl (200 ml) a suší nad bezvodým Na₂SO₄. Po koncentraci filtrované etherové fáze ve vakuu zůstane 91,16 g červenohnědého oleje čistoty 90% (plynová chromatografie).

Výtěžek: 95,90 = 91,16 g (90%), C₁₃H₁₇NO₂.

Molekulová hmotnost = 219,29

C 71,21% H 7,81% N 6,39% O 14,59%.

IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm⁻¹) = 3483, 2961, 2925, 2863, 2245,
1454, 1100, 740, 699;

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,38-7,26 (m; 5H, arom.), 4,53
(s; CH₂-Ph), 3,66-3,61 / 3,45-3,44 (AB; CH₂-OH), 3,44 (s;
CH₂-O-), 2,67-2,59 / 2,50-2,42 (AB; CH₂-CN), 1,01 (s; CH₃)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 137,4, 128,5, 128,0, 127,6, 118,1, 75,5, 73,7, 68,6, 38,8, 23,0, 19,1.

f) 4-Benzyloxy-3-chlormethyl-3-methylbutyronitril

4-Benzyloxy-3-hydroxymethyl-3-methylbutyronitril (7,13 g, 32 mmolů) a pyridin (2,45 g, 2,5 ml, 31 mmolů) se rozpustí v absolutním dichlorethanu (15 ml) pod argonovou atmosférou. Pomalu se po kapkách přidá roztok thionylchloridu (4,64 g, 2,8 ml, 39 mmolů) v absolutním dichlorethanu (6 ml), začínaje za teploty okolí. Směs se v průběhu přidávání zahřívá na teplotu 60°C a reakční směs se drží za této teploty přes noc (16-20 hodin) zahříváním. Směs se potom vleje do vody (200 ml), do které byl pro neutralizaci přimíchán nasycený roztok Na_2CO_3 (35 ml).

Směs se extrahuje 3 dávkami etheru (300 ml) a získaný etherový roztok se promývá nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší nad bezvodým Na_2SO_4 a koncentruje.

Černý surový materiál, získaný jako residuum (7,51 g, 91%) o čistotě 72% (plynová chromatografie) se frakčně destiluje.

Za teploty 200°C a tlaku $2 \cdot 10^{-3}$ mbar se oddestiluje 6,57 g (85,5%) bledě žlutého oleje (75% na základě plynové chromatografie).

Výtěžek: 85,5 % = 6,57 g (75 %), $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}$.

Molekulová hmotnost = 237,73

C 65,68% H 6,78% Cl 14,910 N 5,890 O 6,730

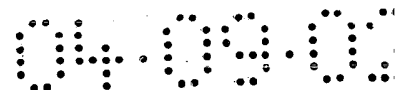
IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm^{-1}) = 2863, 2245, 1737, 1454, 1207, 1101, 740, 699;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,35-7,24 (m; 5H, arom.), 4,53 (s; $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3,65-3,50 (AB; $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 3,39 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 2,51 ($\text{CH}_2\text{-CN}$), 1,17 (CH_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 137,6, 128,4, 127,8, 127,5, 73,5, 73,1, 49,8, 39,4, 24,0, 20,0

g) 5-Benzyl-3-(benzyloxymethyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol

Roztok benzylmagnesiumchloridu v etheru (224 ml, 1 M, 0,224 molů) se zahřívá na teplotu 30°C a pomalu (30 minut) se po kapkách přidá roztok 4-benzyloxy-3-chlor-methyl-3-methylbutyronitrilu (75%, 40 g, 0,126 molů) v diethyletheru (140 ml). Vytvořená suspenze se drží za teploty zpětného toku zahříváním až do ukončení adice. Po uplynutí 2 hodin se ether (310 ml) oddestiluje (45 minut) a potom nahradí absolutním toluenem (210 ml). Žlutá toluenová suspenze se zahřívá na teplotu 100°C a potom se míchá za této teploty po dobu 2 hodin. Dávka, která se ochladí na teplotu okolí, se zpracovává zředěným HCl (10%, 100 ml) a míchá dokud se kromě vodné a toluene fázové neoddělí třetí olejová fáze. Olejová fáze a vodná fáze se odseparují a toluenová fáze se extrahuje dvakrát v separační nálevce zředěným HCl (100 ml). Olejová fáze zkombinovaná s HCl fází se promývají toluenem (50 ml) a potom se upraví na pH 8-9 pomocí NaOH (32%). Po míchání po dobu 30 minut se separovaná olejová základní frakce vyjme diethyletherem a alkalická vodná fáze



se extrahuje ještě třikrát etherem (450 ml). Shromážděné etherové extrakty se suší nad bezvodým Na_2SO_4 a koncentrují. Zůstane červenohnědé olejovité residuum hmotnosti 39,64 g (96% teorie, 78% na základě plynové chromatografie).

Výtěžek: 96% = 39,64 g (780).

Molekulová hmotnost = 293,41

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$

C 81,870 H 7,90% N 4,770 O 5,45%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,37-7,17 (m; arom.), 4,45 (s; CH_2) 3,74-3,63 / 3,47-3,4 (AB; CH_2), 3,63 (s; CH_2), 3,19 (s; CH_2), 2,53-2,45 / 2,17-2,09 (AB, CH_2), 1,04 (s; CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 176,7, 141,6, 138,7, 136,9, 135,7, 133,6, 130,7, 129,7, 129,2, 128,9, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 127,1, 127,0, 126,9, 77,0, 73,6, 73,4, 72,7, 70,4, 65,1, 47,5, 46,6, 43,0, 42,2, 41,1, 24,0

h) 2-(Benzyloxymethyl)-6-(4-chlorfenyl)-2-methyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

5-Benzyl-3-(benzyloxymethyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol (108 g, 0,368 molů), 2-brom-1-(4-chlorfenyl)-1-ethanon (100 g, 0,428 molů) a NaHCO_3 (34,6 g, 0,42 molů) se rozpustí v absolutním methanolu (950 ml) v 2 litrové nádobě a za teploty 40°C se míchá po dobu celkově 2 dní bez přístupu světla. Supernatantová methanolvá fáze se odleje z viskózní zelenohnědé látky na dně roztoku vytvořeného během

reakce a materiál se vyjme diethyletherem (1 litr) a vodou (800 ml) a rozdělí. Vodná fáze se extrahuje se dvakrát etherem (600 ml). Shromážděný etherový roztok se suší nad bezvodým Na_2SO_4 a koncentruje. Residua rozpouštědla se odstraní ve vysokém vakuu. Zůstane 124 g viskózního bobtnajícího residua, které sestává z hledané sloučeniny a které může být použito pro další reakce bez dalšího čištění. Pro charakterizaci se látka čistí sloupcovou chromatografií (Al_2O_3 /hexan-diethylether 4:1).

Výtěžek: 78,8% = 124 g, $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClNO}$.

Molekulová hmotnost = 427,98

C 78,580 H 6,12% Cl 8,280 N 3,27% O 3,74%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,35-7,12 (m; arom.) 6,67 (s; 1H), 4,54 (s; CH_2), 4,09-4,04 / 3,7-3,66 (AB; CH_2), 3,42 (s; CH_2), 3,01-2,93 / 2,75-2,67 (AB; CH_2), 1,33 (s; CH_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 138,2, 136,0, 135,1, 135,0, 131,0, 129,8, 129,4, 129,3, 129,1, 128,7, 128,5, 128,3, 128,2, 128,1, 127,6, 127,5, 127,4, 127,3, 125,6, 125,0, 114,2, 113,2, 76,3, 73,2, 55,6, 47,6, 30,8, 24,0.

i) Ethyl-6-(benzyloxymethyl)-2-(4-chlorfenyl)-6-methyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl-2-oxoacetát

Roztok ethyloxalylchloridu v THF (50 ml) se přidá po kapkách za teploty okolí do roztoku 2-(benzyloxy-methyl)-6-(4-chlorfenyl)-2-methyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizinu (19,02 g, 44,4 mmolů) v absolutním THF (240 ml) a směs se míchá po dobu a dalších 45 minut, po kterých tlc vzorek



(SiO₂/diisopropylether-hexan 1:1) již neukazuje výchozí materiál.

Růžově až fialově zbarvený roztok se zpracovává vodou (240 ml) a neutralizuje roztokem Na₂CO₃ (10%, 80 ml). Olejová fáze oddělující se od žlutě zbarvené směsi se odseparuje separační nálevce. Vodná fáze obsahující THF se extrahuje dvakrát diethyletherem (200 ml) a etherová fáze se zkombinuje s olejovou fází. Etherový roztok se promývá nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší nad bezvodým Na₂SO₄ a koncentruje. 21,57 g (91,9% teorie) žlutého oleje zůstane jako residuum.

Výtěžek: 91,9% = 21,57 g, C₃₂H₃₀ClNO₄.

Molekulová hmotnost = 528,05.

C 72,79% H 5,73% Cl 6,71% N 2,650 O 12,120

IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm⁻¹) = 1746; 1637; 1450; 1427; 1250; 1093; 1063; 1014; 768; 700

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,34-6,93 (m, 14H, arom.), 4,55 (s, 2H, CH₂), 4,51-4,16 (AB, CH₂), 3,62-3,55 (q, 2H, CH₂), 3,44 (s, 2H, CH₂), 3,18-2,67 (AB, CH₂), 1,33 (s, 3H, CH₃), 1,09-1,02 (t, 3H, CH₃);

j) Ethyl-6-(benzyloxymethyl)-2-(4-chlorfenyl)-6-methyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-ylacetát

Ethyl-6-(benzyloxymethyl)-2-(4-chlorfenyl)-6-methyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl-2-oxoacetát (19,54 g, 37 mmolů), kyanoborohydrid sodný (17,43, 277 mmolů) a jodid zinečnatý (16,81 g, 52 mmolů) se postupně vloží do



absolutního CH_2Cl_2 (300 ml) a směs se míchá za teploty okolí. Po uplynutí 2 hodin kontrola pomocí TLC (SiO_2 /diisopropylether-hexan 1:1) neukazuje žádný výchozí materiál.

Poté se přidá voda (300 ml) a směs se upraví na pH 4 použitím zředěné kyseliny fosforečné (8%). Vodná fáze, která se odseparuje, se extrahuje ještě dvakrát CH_2Cl_2 (200 ml) a zkombinované CH_2Cl_2 extrakty se promývají nasyceným roztokem NaCl (100 ml). Po sušení nad bezvodým Na_2SO_4 a koncentraci zůstane 19,10 g červenohnědé pryskyřice (1000 teorie).

Výtěžek: 100 % = 19,10 g, $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{ClNO}_3$.

Molekulová hmotnost = 514,07

C 74,77% H 6,27% Cl 6,90% N 2,72% O 9,34%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,34-7,02 (m, 14H, 3 aromat.), 4,55 (s, 2H, CH_2), 4,25-4,10 (q, 2H, CH_2), 4,07-3,68 (AB, CH_2), 3,50 (s, 2H; CH_2), 3,50-3,40 (AB, CH_2), 3,05-2,72 (AB, CH_2); 1,35 (s, 3H, CH_3), 1,30-1,12 (t, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 170,7; 138,3; 135,9; 134,6; 133,4; 131,6; 128,4; 128,2; 128,2; 128,0; 127,6; 127,5; 124,6; 123,8; 117,6; 114,6; 73,3; 61,1; 54,3; 47,5; 36,1; 31,5; 24,1; 14,2.

k) Ethyl-2-(4-chlorfenyl)-6-hydroxymethyl-6-methyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-ylacetát

Roztok ethyl-6-(benzyloxymethyl)-2-(4-chlorfenyl)-6-methyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-ylacetátu (49,23

g, 96 mmolů) v absolutním CH_2Cl_2 (500 ml) se ochladí na teplotu -35°C a zpracovává se po kapkách roztokem bromidu boritého (96 g, 383 mmolů) v absolutním CH_2Cl_2 (250 ml), roztok se zbarví sytě červeně. Směs se míchá za této teploty po dobu půl hodiny po ukončení adice (1 hodinu) a potom opatrně neutralizuje na pH 4 použitím roztoku Na_2CO_3 (100, 400 ml). CH_2Cl_2 fáze se odseparuje v separační nálevce, promývá vodou a suší nad bezvodým Na_2SO_4 . Po odpaření rozpouštědla zůstane 46,8 g (115%), které se vyjmou v diethyletheru a filtrují přes kolonu naplněnou Al_2O_3 (neutrální, aktivita II, 500 g). Kolona se promývá čtyřikrát směsí ethylacetátu a etheru (1:1, 400 ml). Po koncentraci shromážděných filtrátů se získá 37,12 g červenožlutého oleje jako residuum (91,20).

Výtěžek: 91,2% = 37,12 g, $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$.

Molekulová hmotnost = 423,94

C 70,830 H 6,18% Cl 8,360 N 3,300 O 11,32%

IR (KBr): $1/\lambda$, (cm^{-1}) = 3464; 2925; 1732; 1602; 1529; 1487; 1450; 1176; 1096; 1029; 1013; 831; 765; 700;

$^1\text{H-NMR}$ ([d4]-MeOH): δ (ppm) = 7,26-6,99(m, 9H, aromat.), 4,20-4,05 (q, 2H, CH_2), 4,00-3,65 (AB, CH_2), 3,52 a 3,54 (2 s, 4H, 2 CH_2), 3,02-2,63 (AB, CH_2), 1,29 (s, 3H, CH_3), 1,29-1,17 (t, 3H, CH_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ ([d4]-MeOH) δ (ppm) = 172,7; 137,5; 136,6; 134,6; 132,8; 132,6; 129,3; 129,2; 129,0; 125,7; 124,7; 119,1; 116,0; 69,0; 62,2; 54,8; 36,3; 32,1; 23,5; 14,5;

1) kyselina 2-(4-chlorfenyl)-6-hydroxymethyl-6-methyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-ylacetát

Ethyl-2-(4-chlorfenyl)-6-hydroxymethyl-6-methyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-ylacetát (74,0 g, 175 mmolů) rozpuštěný v ethanolu (160 ml) se zpracovává za teploty okolí zředěným NaOH (10%, 290 ml). Po míchání směsi za teploty okolí po dobu 45 minut, se tato neutralizuje (pH 9) zředěnou H₃PO₄ (8%, 150 ml). Separovaná Na sůl se izoluje filtrací, odsaje do sucha a ester se odmyvá diisopropyletherem (200 ml). Počištěná sůl se resuspenduje ve vodě (300 ml) a precipituje jako kyselina pH 2-3 použitím zředěného H₃PO₄ (8%, 380 ml). Precipitovaná kyselina se promývá vodou dokud promývací tekutina nedává neutrální reakci a nakonec se suší ve vakuu nad P₂O₅ (14,6 g, 19,8%). Matečná tekutina sodných solí a filtráty se shromáždí, upraví na pH 2-3 použitím zředěné H₃PO₄ (8%, 380 ml) a usazená kyselina se vyjme v etheru (400 ml). Po promývání nasyceným roztokem NaCl (100 ml) a sušením nad bezvodým Na₂SO₄ se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Residuum, které zůstane, (45,01 g, 53%) se krystalizuje z diisopropyletheru (250 ml). Vykryštalizuje 21,36 g čistoty 71,9%.

Dvě získané pevné látky se zpracovávají ultrazvukem v přítomnosti tepla spolu se směsí CH₂Cl₂-THF-ethylacetát (1:1:3, 200 ml) a po podtlakovém odfiltrování (23,2 g, 92%) se rekrystalizují z acetonu (0,7 l). Nakonec se získá 19 g kyseliny (25%) o čistotě 96,8%.

Výtěžek: 25 0 = 19 g, C₂₃H₂₂ClNO₃.

Molekulová hmotnost =395,89

C 69,78% H 5,60% Cl 8,96% N 3,54% O 12,120

IR (KBr): $1/\lambda$, (cm^{-1}) = 3269; 2958; 1683; 1603; 1531; 1485;
1396; 1305; 1290; 1103; 1034; 1014; 831; 762; 694;

$^1\text{H-NMR}$ ([d6]-DMSO): δ (ppm) = 7,31-7,03 (m, 9H, aromat.),
6,01 (2 OH, br.), 4,06-3,67 (AB, CH_2), 3,54 (s, 2H, CH_2),
3,50 (s, 2H, CH_2), 3,07-2,68 (AB, CH_2), 1,31 (s, 3H, CH_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ ([d6]-DMSO): δ (ppm) = 171,8; 135,9; 135,0; 133,2;
131,3(CH); 130,3; 128,2(CH); 128,1 (CH); 127,6(CH);
124,4(CH); 122,0; 118,6; 113,3; 67,1 (CH_2); 53,5 (CH_2); 48,0
(Cq); 35,0 (CH_2); 31,0 (CH_2); 23,5 (CH_3)

Příklad 26:

2-(4-chlorfenyl)-6,6-dimethyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-
pyrrolizin-3-yl benzoát

Roztok 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-
1H-pyrrolizinu (1,6 g, 5 mmolů připraven postupem, který
popsal Laufer a kol. J. Med. Chem. 1994, 37, 1894-7), v
bezvodém diethyletheru (100 ml) se ochladí na teplotu -70°C
pod argonovou atmosférou a po kapkách se přidá roztok
terc.-butyllithium (3,13 ml, 1 mol/15%, 5 mmolů) v n-
pentanu s mícháním za této teploty, takže původně červené
zabarvení roztoku se změní znovu na žluté. Po míchání za
teploty -70°C po dobu dalších 2 hodin se dávka roztoku
ponechá zahřát na teplotu okolí a míchání pokračuje po dobu
další 1 hodiny do ukončení vytváření aniontů, poté se znovu
ochladí na teplotu -70°C . Po kapkách se přidá roztok
dibenzoylperoxidu (1,93 g, 75-80%, navlhčený H_2O , 6 mmolů)

v diethyletheru (50 ml) dehydratovaném pomocí CaCl_2 a molekulární síta 3 Å do takto připraveného roztoku 3-lithiovaného 2-(4-chlor-fenyl)-6,6-dimethyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizinu. Směs se ponechá zahřát se na teplotu okolí a míchá se do úplného zmizení výchozí sloučeniny (16 -20 hodin). Roztok se zpracovává vodou a vodná fáze se dvakrát extrahuje (100 ml) diethyletherem. Etherová fáze se suší nad bezvodým Na_2SO_4 a rozpouštědlo se úplně odstraní za sníženého tlaku po filtraci sušícího činidla. Residuum se rekrystalizuje z n-hexanu v přítomnosti tepla. Jako produkt krystalizace se získá 1,16 g (53% teorie) látky s teplotou tání 193°C .

Výtěžek: 53 % = 1,16 g, $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$.

Molekulová hmotnost = 441,96

vypočteno: C 76,10% H 5,47% Cl 8,02% N 3,17% O 7,24%

IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm^{-1}) 2956; 1745; 1601; 1542; 1450; 1258; 1176; 1054; 1014; 831; 768; 699

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8,15-8,11 (m, 2H, arom.); 7,70-7,40 (m, 3H, arom.); 7,25-7,10 (m, 9H, aromatický); 3,66 (s, 2H, CH_2); 2,86 (s, 2H, CH_2); 1,29 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 165,0; 135,8; 134,1; 132,7; 131,2; 130,5; 130,4; 129,6; 129,1; 128,7; 128,4; 128,2; 128,1; 125,0; 113,4; 110,8; 77,2; 58,1; 43,5; 40,3; 27,8;

MS (ES+, 35 V), m/z = 442 / 444 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 100%).

Příklad 27:

2-(4-chlorfenyl)-6,6-dimethyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl [2-(4-chlorfenyl)-6,6-dimethyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]acetát

Roztok kyseliny 2-(4-chlorfenyl)-6,6-dimethyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]octové (38,0 g; 0,1 molů) v bezvodém diethyletheru (400 ml) se zpracovává za teploty okolí BF₃ etherátem (2 ml, 2,26 g, 0,016 molů) a míchá se po dobu 30 minut. Roztok, který se v tuto dobu zbarví fialově, se potom koncentruje za sníženého tlaku (200 ml) a zpracovává n-heptanem (200 ml). Další ether (150 ml) se oddestiluje za sníženého tlaku a krystalizující fialově zbarvené residuum se separuje z ether-heptanové matečné tekutiny. Matečná tekutina se koncentruje do sucha (5,5 g) a vyjme se v ethanolu (50 ml) v přítomnosti tepla. Po uchování v chladicím zařízení (16 hodin) se modrý roztok podtlakově odfiltruje od nerozpustného residua. Krystalizát se promývá ledově studeným ethanolem a je-li to požadováno, rekrystalizuje se znovu z malého množství ethanolu (10 ml). Získá se 0,45 g hledané sloučeniny. Látka může také být čištěna sloupcovou chromatografií (SiO₂, hexan:ether 9:1) (rf 0,2, ethylester rf 0,22).

Výtěžek: 1,3 % = 0,45 g, C₄₄H₄₀Cl₂N₂O₂.

Molekulová hmotnost = 699,73

vypočteno: C 75,53% H 5,76% Cl 10,13% N 4,00% O 4,57%

nalezeno: C 75,14% H 5,75% N 4,07%

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2960; 2872; 1768; 1601; 1541; 1536; 1451; 1112; 1094; 1012; 833; 698



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,25-7,01 (m, 18, arom.); 3,71 (s, 2H, CH_2); 3,52 (s, 2H, CH_2); 3,41 (s, 2H, CH_2); 2,81 (s, 2H, CH_2); 2,78 (s, 2H, CH_2); 1,27 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,15 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 27,80; 31,06; 40,17; 40,37; 43,06; 43,51; 57,81; 58,21; 110,66; 113,33; 115,06; 115,91; 124,14; 124,77; 125,07; 128,09; 128,12; 128,13; 128,24; 128,35; 128,44; 129,04; 129,36; 130,41; 131,19; 131,56; 131,84; 132,47; 134,58; 134,66; 135,50; 135,74; 169,13

MS (70 eV, PI-FDMS, +VE, +HMR, B scan), m/z = 698,2 (M+, 100%) 699,2 (M+, 50%), 700,2 (M+, 75%), 701,2 (M+, 35%), 702,3 (M+, 18%).

MS (ES+, 35 V), m/z (% rel. intens.) (M+H)+: 699 (32), 700 (18), 701 (20), 702 (10), 703 (7); 334 (65), 335 (15), 336 (100), 337 (25), 338 (80), 339 (18), 340 (19).

MS (EI, 70 eV), m/z (% rel. intens.) (M+: 698 (1), 699, (0,7), 700 (1), 334 (100), 335 (42), 336 (60), 337 (58), 338 (18), 339 (15).

Příklad 28:

2-(4-chlorfenyl)-7a-hydroxy-6,6-dimethyl-1-fenyl-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on

[2-(4-chlorfenyl)-6,6-dimethyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]benzoát (0,4 g, 0,9 mmolů) popsaný v příkladu 26 se suspenduje v MeOH (20 ml) a zpracovává NaOH roztokem (1 ml, 10%) a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin do vymizení výchozího materiálu (tlc: SiO_2 /diisopropylether, rf 0,95), potom se alkohol odstraní



ve vakuu. Vodné residuum se zpracovává vodou (20 ml) a diethyletherem (30 ml) a okyselí (pH 2-3) pomocí HCl (10%). Etherová fáze se odseparuje, vodná fáze se extrahuje třikrát etherem (100 ml) a shromážděné etherové fáze se zkombinují, suší nad bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo se koncentruje za sníženého tlaku. 0,39 g směsi pevných látek, která se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂/diisopropylether, rf 0,55), zůstane jako residuum. Frakce 8-13 (10 ml každá) obsahují 120 mg (40%) sloučeniny z názvu.

Výtěžek: 40% = 120 mg, C₂₁H₂₀ClNO₂.

Molekulová hmotnost = 353,85

vypočteno: C 71,28% H 5,70% Cl 10,02% N 3,96% O 9,04%

IR (NaCl): 1/λ, (cm⁻¹) = 3355; 1680; 1394; 1092; 1068; 696; 530;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,45 - 7,23 (m, 9H, aromatický); 3,60 - 3,22 (AB, CH₂, J_{AB} = 11,5 Hz); 2,195 / 1,962 (AB, CH₂, J_{AB} = 11,5 Hz); 1,367 (s, 3H, CH₃); 1,067 (s, 3H, CH₃).

MS (ES+, 35 V), m/z (% rel. intens.) MH+: 354 (100), 355 (20), 356 (35), 357 (7); (MH-H₂O)⁺: 336 (40), 337 (5), 338 (10), 339 (2).

V žádném z případů nebylo možné pozorovat 2-(4-chlorfenyl)-6,6-dimethyl-1-fenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-pyrrolizin-3-on (keto tautomer 2-(4-chlorfenyl)-6,6-dimethyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-olu), očekávaný jako produkt hydrolýzy.



Po relativně dlouhé době v klidu (16 hodin) CHCl_3 roztoku produktu se získal 2-(4-chlorfenyl)-6,6-dimethyl-1-fenyl-5,6-dihydro-pyrrolizin-3-on, popsáný v příkladu 29, jako látka v čisté formě (H_2O eliminace).

Příklad 29:

2-(4-chlorfenyl)-6,6-dimethyl-1-fenyl-6,7-dihydropyrrolizin-3-on

(Acetoxylační způsob, který popsali L.Eberson a L. Jonsson, Acta Chem. Stand. Ser. B 30, 361 (1976))

6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (1,6 g, 5 mmolů viz výše), peroxodvojsíran draselný (1,62 g, 6 mmolů), octan paladnatý (0,05 g, 0,2 mmolů) a 2,2'-bipyridyl (0,02 g, 0,1 mmolů) se suspendují v bezvodé kyselině octové (20 ml) a míchají za teploty 100°C po dobu 4 hodin (poznámka: předtím nebyla pozorována žádná reakce za teploty okolí po 4 hodinách).

Roztok černé ledové kyseliny octové se neutralizuje pomocí roztoku Na_2CO_3 (pH 7) a extrahuje se třikrát etherem (150 ml). Etherový roztok se promývá pomocí roztoku NaHCO_3 , suší nad bezvodým Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Residuum je čistí pomocí krátké kolony SiO_2 používající směs n-hexan/diisopropylether jako vymývací rozpouštědlo.

Výtěžek: 88% = 1,48 g, $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}$.

Molekulová hmotnost = 335,84

vypočteno: C 75,11% H 5,400 Cl 10,560 N 4,170 O 4,76%

IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm^{-1}) = 2956; 1689; 1483; 1379; 1093; 833; 739; 696

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,43- 7,24 (m, 9H, aromatický); 5,61 (s, 1H, CH); 3,68 (s, 2H, CH_2); 1,35 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

MS (ES+, 35 V), m/z (o rel. intens.) MH+: 336 (100), 337 (15), 338 (37), 339 (7).

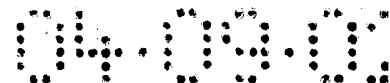
Stejná látka se vytvořila v klidu v roztoku (například CHCl_3) z látky z příkladu 28 (viz výše).

Příklad 30:

Kyselina 2-(4-chlorfenyl)-1-(4-hydroxyfenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-pyrrolizin-3-yloctová

a) 2-(4-Methoxybenzyl)-4,4-dimethyl-1-pyrrolin

Hořčikové piliny (pro Grignardovu reakci, 48,6 g, 2 molů) se suspendují v diethyletheru (480 ml) pod argonovou atmosférou; 4-methoxybenzylchlorid (31,2 g, 0,2 molů) se rozpustí v diethyletheru (200 ml) a 5-10 ml roztoku se přidá k hořčíku. Po přidání krystalu jodu (0,05 g, 0,2 mmolů) se reakční směs zahřívá bez míchání, dokud se nezakalí. Zbývající roztok 4-methoxy-benzylchloridu se rychle přidá po kapkách s mícháním a dávka směsi se potom dodatečně zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 1 hodiny. Po ochlazení se etherový supernatant usazováním oddělí od hořčíku do druhé reakční nádoby pod argonovou ochrannou atmosférou a v průběhu toho se filtruje přes skleněnou vlnu.



Roztok 4-chlor-3,3-dimethylbutyronitrilu (13,1 g, 0,1 molů) v diethyletheru (60 ml) se přidá po kapkách za teploty okolí do takto získaného Grignardova roztoku a po ukončení přidávání se rozpouštědlo (diethylether) oddestiluje přes destilační můstek až do spodní teploty 45-50°C. Residuum se zpracuje bezvodým toluenem (450 ml) a zbývající ether se vypudí až do spodní teploty 90-95°C. Po uplynutí 30 minut se za této teploty reakční směs ponechá chladnout v ledové lázni a rozloží se přidáním HCl (10%, 200 ml). HCl kyselá fáze se odseparuje v separační nálevce a toluenová fáze se extrahuje dále dvakrát pomocí HCl (10%, 150 ml). Zkombinované HCl extrakty se promývají diethyletherem (100 ml) a alkalizují (pH 9-10) použitím koncentrovaného roztoku čpavku (25%). Pyrrolinová základní frakce oddělená od vodní fáze se vyjme v diethyletheru (2 x 100 ml), promývá vodou (2 x 50 ml) a suší nad bezvodým Na₂CO₃.

Po odstranění rozpouštědla ve vakuu zůstane 21,7 g 2-(4-methoxybenzyl)-4,4-dimethyl-1-pyrrolinu (65% vzhledem k použitému nitrilu) ve formě červenavo-hnědého oleje o čistotě 65% (na základě plynové chromatografie).

Výtěžek: 100 % = 21,7 g, C₁₉H₁₉NO.

Molekulová hmotnost = 217,31

vypočteno: C 77,38% H 8,81% N 6,45% O 7,36%

IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm⁻¹) = 2953, 2835, 1511, 1247, 1176, 1035.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,15-7,11 (AA', 2H, arom.); 6,86-6,82 (BB', 2H, arom.); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 3,54 (s, 4H, 2 CH₂); 2,20 (s, 2H, CH₂); 1,01 (s, 6H, CH₃);

b) 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

2-brom-(4-chlorfenyl)-1-ethanon (15,2 g, 0,065 molů) se vloží po malých částech za míchání do roztoku 2-(4-methoxybenzyl)-4,4-dimethyl-1-pyrrolinu (21,7 g, 65%, 0,065 molů) v MeOH (200 ml). Potom se do čirého roztoku složek přidá NaHCO₃ (6,5 g) a směs se míchá přes noc (16 hodin). Krystalizát, který precipituje, se odfiltruje (8,6 g), matečná tekutina se koncentruje ve vakuu na čtvrtinu výchozího objemu a ochladí se znovu pro krystalizaci. Rekrystalizát (2 g) se zkombinuje s první částí a takto se celkově získá 10,6 g (47%) krystalického 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizinu s teplotou tání XXX°C.

Výtěžek: 47% = 10,6 g, C₂₂H₂₂ClNO.

Molekulová hmotnost = 351,88

vypočteno: C 75,10% H 6,30% Cl 10,08% N 3,98% O 4,55%

IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm⁻¹) = cm⁻¹: 2956-2870, 1523, 1504, 1242, 1177, 826.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = ppm: 7,17(s, 4H, arom.); 7,12-7,05 (AA', 2H, arom.); 6,84-6,78 (BB', 2H, arom.); 6,67 (s, 1H, pyrrol);

3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,73 (s, 2H, NCH₂); 2,76 (s, 2H, CH₂); 1,27 (s, 6H, CH₃);



c) Ethyl-2-[2-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]oxoacetát

Roztok ethyloxalylchloridu v THF (20 ml) se přidá po kapkách za míchání v ledové lázni do 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizinu (10,6 g, 0,03 molů), rozpuštěného pro získání čirého roztoku v THF (100 ml) a směs se potom míchá po dobu 1 hodin. Precipitovaný produkt (krystalizát a = 9,2 g) může být podtlakově odfiltrován. THF roztok se odpaří do sucha a residuum se rekrystalizuje z diisopropyletheru (krystalizát b = 1,7 g). Dohromady se krystalizací získá 10,9 g (80%) ethyl-2-[2-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]oxoacetátu.

Výtěžek: 80% = 10,9 g, C₂₆H₂₆ClNO₄.

Molekulová hmotnost = 451,95

vypočteno: C 69,10% H 5,80% Cl 7,84% N 3,10% O 14,16%

IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm⁻¹) = 2954-2843, 1739, 1610, 1251, 1250, 1071, 838.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,28-7,25 (AA', 2H, arom.); 7,17-7,14 (AA', 2H, arom.); 6,89-6,86 (BB', 2H, arom.); 6,76-6,73 (BB', 2H, arom.); 4,23 (s, 2H, CH₂N); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,58 (q, 2H, OCH₂); 2,81 (s, 2H, CH₂); 1,32 (s, 6H, C(CH₃)₂); 1,06 (t, 3H, CH₂CH₃);

d) Ethyl-2-[2-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]acetát

Ethyl-2-[2-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]oxoacetát (4,61 g, 0,010 mmolů) se rozpustí v absolutním CH_2Cl_2 (80 ml) a potom se vmíchá jodid zinečnatý (4,46 g, 0,014 molů). Původně červená barva dávky se změní na hnědou. Po přidání NaCNBH_3 (5,14 g, 0,07 molů) se barva suspenze, která se míchá za teploty okolí, mění na světlejší v průběhu reakce přes oranžovou na žlutou (5,5 hodin). Po ukončení reakce (tlc SiO_2 / isoether-n-hexan 7:3) se přidají voda (100 ml) a zředěný H_3PO_4 (8%), dokud se reakční směs nestane slabě kyselou (pH 5). CH_2Cl_2 fáze se odseparuje v separační nálevce a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (třikrát 30 ml). Dvě organické fáze se zkombinují, promývají nasyceným roztokem NaCl (dvakrát 50 ml), suší nad bezvodým Na_2SO_4 a odpařují do sucha ve vakuu. Residuum krystalizuje z diisopropyletheru (20 ml); získá se 3,0 g (67%) ethyl-2-[2-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]acetátu s teplotou tání 105°C .

Výtěžek: 67 0 = 3,0 g, $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3$.

Molekulová hmotnost = 437,97

Teplota tání: 105°C

IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm^{-1}) = 2954-2833, 1725, 1531, 1505, 1292, 1178, 1033, 838; $-\delta$ (ppm) = 7,26-7,22 (AA', 2H, arom.); 7,14-7,10 (AA', 2H, arom.); 6,99-6,95 (BB', 2H, arom.); 6,76-6,72 (BB', 2H, arom.); 4,18 (q, 2H, CH_2); 3,76 (s, 3H, OCH_3); 3,74 (s, 2H, CH_2); 3,5 (s, 2H, CH_2); 2,8 (s, 2H, CH_2); 1,31-1,24 (s + t, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2 \text{CH}_3$).

e) Ethyl-2-[2-(4-chlorfenyl)-1-(4-hydroxyfenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]acetát

Ethyl-2-[2-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]acetát (0,9 g, 2 mmolů) se rozpustí v CH_2Cl_2 (20 ml) a ochladí se na teplotu -30°C . Za této teploty se přidá v malých dávkách roztok BBr, (0,84 ml, 8,8 mmolů) v CH_2Cl_2 (15 ml) přes septum pomocí stříkačky (během 10-15 minut). Vnitřní teplota by neměla překročit -25°C . Směs se míchá za teploty -30°C po dobu 3 hodin (TLC vzorek: SiO_2 , n-hexan/ether 7:3, produkt $r_f=0,2$, výchozí materiál $r_f=0,35$), potom se reakce je ukončí vlitím studeného reakčního roztoku do polonasyceného roztoku NaHCO_3 . Směs se extrahuje se třikrát ethylacetátem (60 ml) a shromážděná organická fáze se promývá nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší se nad bezvodým Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Pěnící residuum, které zůstane, se krystalizuje z MeOH : 0,54 g (63,7% teorie).

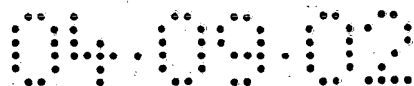
Výtěžek: 63,7% = 0,54 g, $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$.

Molekulová hmotnost = 423,94

Teplota tání: $^\circ\text{C}$

IR (NaCl): $1/\lambda$. (cm^{-1}) = 3408,3; 3227,0; 2957,6; 2932,2; 2869,5; 2901,2; 1732,0; 1713,0; 1531,1; 1506,0; 1262,4; 1214,5; 1172,6; 829,6;

$^1\text{H-NMR}$ (aceton- d_6): δ (ppm) = 8,1 (OH, fenol.); 7,30-6,64 (m, 8H); 4,15-4,11 (q, 2H, CH_2), 3,76 (s, 2H, CH_2); 3,52 (s, 2H, CH_2); 2,76 (s, 2H, CH_2); 1,27 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,06 (t, 3H, OCH_2CH_3).



^{13}C -NMR (aceton- d_6): δ (ppm) -171,1; 136,3; 133,6; 132,4; 131,5; 129,9; 128,7; 128,2; 123,3; 118,5; 115,6; 115,1; 61,2; 58,6; 43,7; 40,7; 31,7; 27,7; 14,4.

f) kyselina 2-[2-(4-chlorfenyl)-1-(4-hydroxyfenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]octová

Ethyl-2-[2-(4-chlorfenyl)-1-(4-hydroxyfenyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]acetát (0,42 g, 1 mmolů) se rozpustí ve směsi ethanolu (15 ml) a NaOH (3 ml, 10%) pod argonovou atmosférou a hydrolyzuje při teplotě zpětného toku po dobu 15 minut.

Ethanolový roztok se zředí vodou (50 ml) a okyselí zředěným HCl (10%). Modře zbarvený roztok se extrahuje ethylacetátem (3x20 ml), shromážděné organické fáze se promývají nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší nad bezvodým Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Residuum krystalizuje z MeOH (5 ml) a izoluje se 80 mg krystalů (28,6%) (TLC: SiO_2 -ether/hexan 2:1).

Výtěžek: 28,6% = 0,08 g, $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3$.

Molekulová hmotnost = 437,97

Teplota tání: $^{\circ}\text{C}$

IR (NaCl): $1/\lambda$, (cm^{-1}) = 3303,3, 2956,8, 2928,7, 1679,0, 1687,0, 1506,1, 1265,1, 1234,2, 827,3.

^1H -NMR (aceton- d_6): δ (ppm) = 8,1 (OH, 1H, fenol.); 7,28-6,65 (m, 8H, 2 AA'BB' systémy), 3,79 (s, 2H, CH_2), 3,54 (s, 2H, CH_2), 2,77 (s, 2H, CH_2), 1,28 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -NMR (aceton- d_6): δ (ppm) = 172,2, 136,6, 133,7, 132,6, 131,6, 130,0, 128,8, 128,7, 128,4, 123,4, 119,0, 115,7, 115,3, 58,7, 43,8, 40,8, 31,4, 27,9.

Příklad 31:

kyselina 2-[2-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]octová

Roztok oxalylchloridu (380 mg, 3 mmolů) v THF (0,5 ml) se přidá po kapkách za míchání do 6-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethyl-7-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizinu (příklad 30b; 0,71 g, 2 mmolů), rozpuštěném v tetrahydrofuranu (THF) pro získání čirého roztoku (5 ml) v ledové lázni a směs se potom míchá po dobu 15 minut. Přebytek oxalylchloridu je rozloží vodou (2 ml). Po přidání hydrátu hydrazinu po kapkách (1,3 ml, 80%) se směs míchá po dobu 30 minut, potom se přidá diethylenglykol (4 ml) a obsažený THF se oddestiluje za teploty lázně 100°C. Residuum se ochladí na teplotu 80°C a přidá se KOH (2,0 g, 35 mmolů) a směs se zahřívá v olejové lázni zahřáté na teplota u 160°C. Ve vodním separátoru se odstraní, zbytky THF, vody a přebytek hydrazinu, směs pění, odbarvuje se a uvolňuje se plyn. Teplota se udržuje po dobu 1 hodiny, potom se směs ochladí a zředí vodou (20 ml). Po okyselení koncentrovaným HCl precipituje volná kyselina, která se podtlakově odfiltruje, promývá vodou a suší za teploty 60°C.

Výtěžek: 0,65 g (80%), $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$.

Molekulová hmotnost = 409,92.

IR (KBr): $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 2956-2841, 1725, 1709, 1505, 1244, 1177, 1031, 827.

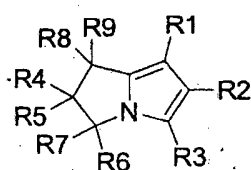
$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6): δ (ppm) = 7,26-7,23 (d, 2H, arom.); 7,14-7,10 (d, 2H, arom.); 6,99-6,95 (d, 2H, arom.); 6,76-6,72 (d, 2H, arom.); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,70 (s, 2H, CH_2); 3,57 (s, 2H, CH_2); 2,28 (s, 2H, CH_2); 1,29 (s; 6H, CH_3)

Zastupuje:

dr. D. Švorčík

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pyrrolizinová sloučenina obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R1 a R2, které mohou být stejné nebo různé, jsou aryl nebo aromatický mono- nebo bicyklický, heterocyklický zbytek, který má 1, 2 nebo 3 heteroatomy, které jsou navzájem nezávisle vybrány ze souboru, zahrnujícího N, O a S, kde zbytky R1 a R2 mohou být popřípadě substituovány 1, 2 nebo 3 skupinami, které jsou navzájem nezávisle vybrány ze souboru, zahrnujícího alkyl, atom halogenu, skupiny CF₃, hydroxy, alkoxy, aryloxy a CN, a mohou být popřípadě kondenzovány k fenylu nebo naftylu;

R3 je atom vodíku, alkyl, COOH, COOalkyl, COOalkfenyl, COCOOH, COCOOalkyl, CHO nebo A-Y, kde

A je C₁-C₈-alkylen nebo C₂-C₈-alkenylen, které mohou být popřípadě substituovány skupinami hydroxyl nebo alkoxy,

Y je COOH, SO₃H, OPO(OH)₂, OP(OH)₂, tetrazolyl, COOalkyl, SO₃alkyl, CHO nebo OH;

Alk je C₁-C₄-alkylen;

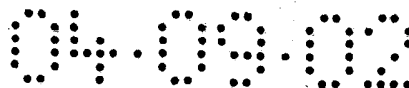
R₄, R₅, R₆ a R₇, které mohou být stejné nebo různé, jsou atom vodíku, alkyl, hydroxylalkyl nebo alkoxyalkyl;

jeden ze zbytků R₈ a R₉ je atom vodíku, alkyl, hydroxyalkyl nebo alkoxyalkyl a druhý je hydroxyl, alkoxy nebo acyloxy nebo R₈ a R₉, společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, vytvářejí karbonylovou skupinu, a jejich optické isomery, fyziologicky přijatelné sole a fyziologicky snadno hydrolyzovatelné estery.

2. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde R₃ je atom vodíku, alkyl, COOH, CHO nebo A-Y, kde A je C₁-C₈-alkylen, který je popřípadě substituován skupinou OH, a Y je COOH, SO₃H, OPO(OH)₂, CHO nebo tetrazolyl.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, kde R₃ je atom vodíku, alkyl, COOH, CHO nebo A-Y, kde A je C₁-C₈-alkylen, který je popřípadě substituován skupinou OH, a Y je COOH.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z předcházejících nároků, kde R₁ a R₂, které mohou být stejné nebo různé, jsou aryl nebo 5- nebo 6-členný heterocyklický,



aromatický zbytek, kde R1 a R2 navzájem nezávisle mohou jako substituenty obsahovat 1 nebo 2 atomy halogenu, skupiny hydroxy, alkoxy a/nebo CF₃ a kde heterocyklický zbytek může mohou být kondenzován k fenylové skupině.

5. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 4, kde R1 a R2, které mohou být stejné nebo různé, jsou fenyl, fenyl který je substituován 1 nebo 2 atomy halogenu nebo hydroxy skupinami, thienyl nebo benzofuranyl.

6. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 4, kde R1 je fenyl a R2 je monohalogen- nebo monohydroxy-substituovaný fenyl nebo benzofuranyl.

7. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z předcházejících nároků, kde R4 je hydroxyalkyl, R5 je atom vodíku nebo alkyl a R6 a R7 jsou navzájem nezávisle atom vodíku nebo alkyl.

8. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z předcházejících nároků, kde R8 a R9, společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, vytvářejí karbonylovou skupinu.

9. Farmaceutická kompozice, **vyznačující se tím**, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu podle jednoho z nároků 1 až 8, v případě potřeby s farmaceuticky přijatelnými vehikuly a/nebo aditivy.

10. Použití alespoň jedné sloučeniny podle jednoho z nároků 1 až 8 pro přípravu farmaceutické kompozice pro prevenci alergicky indukovaných poruch nebo pro léčení poruch revmatického typu.

Zastupuje:

dr. O. Švorčík