

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

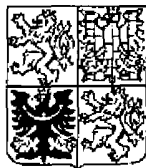
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3064-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28. 03. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.03.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95JP/9500631**

(33) Země priority: **WO**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 07. 98**
(Věstník č. 7/98)

(86) PCT číslo: **PCT/JP96/00820**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/30339**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 207/12
C 07 D 295/12
C 07 D 401/06
C 07 D 405/06
A 61 K 31/40

(71) Přihlášovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Ito Fumitaka, Aichi-ken, JP;

(74) Zástupce:

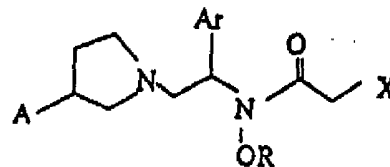
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
10100;

(54) Název přihlášky vynálezu:

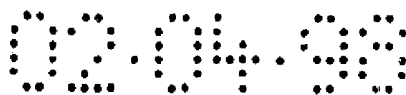
Deriváty pyrrolidinyhydroxamové kyseliny, způsob a meziprodukty pro jejich výrobu, způsob výroby meziproduktů a farmaceutické prostředky

(57) Anotace:

Deriváty pyrrolidinyhydroxamové kyseliny obecného vzorce I, kde A představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OY, kde Y představuje chránicí skupinu hydroxyskupiny; Ar představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou; X představuje fenylskupinu, naftylskupinu, bifenylskupinu, indanylskupinu, benzofurylskupinu, benzothiofenylskupinu, 1-tetralon-6-yl-skupinu, alkyendioxyskupinu, pyridylskupinu, furylskupinu a thienylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována; a R představuje atom vodíku, alkylskupinu nebo chránicí skupinu hydroxyskupiny; a jejich soli. Způsob a meziprodukty pro jejich výrobu, způsob výroby meziproduktů a farmaceutické prostředky užitečné jako analgetická, protizánětlivá, diuretická, anestetická nebo neuroprotektivní činidla nebo jako činidla pro léčbu záchvatu nebo poruchy funkce střev, jako je bolest břicha na bázi sloučenin obecného vzorce I.



CZ 3064-97 A3



01-1848-97-Ho

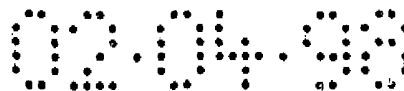
Deriváty pyrrolidinyhydroxamové kyseliny, způsob a meziprodukty pro jejich výrobu, způsob výroby meziproduktů a farmaceutické prostředky

Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů hydroxamové kyseliny, konkrétně derivátů pyrrolidinyhydroxamové kyseliny, jejich farmaceuticky vhodných solí a farmaceutických prostředků na jejich bázi. Tyto sloučeniny jsou užitečné jako analgetická, protizánětlivá, diuretická, anestetická nebo neuroprotektivní činidla nebo jako činidla pro léčbu záchvatu nebo poruch funkce střev, jako je bolest břicha, u savců, zejména u člověka.

Dosavadní stav techniky

Opiátová analgetika, jako je morfin, jsou terapeuticky užitečná, ale jejich použití je kvůli jejich vedlejším účinkům, jako je drogová závislost, přísně omezené. Existuje tedy potřeba analgetik s vysokou užitečností a sníženým sklonem vyvolávat drogovou závislost. Byly provedeny rozsáhlé farmakologické a biochemické studie, jejichž cílem bylo objevit opiátové peptidy a opiátové receptory. Objev podtypů opiátových receptorů, jako je μ , δ a k na periferních nervech u různých živočišných druhů, včetně člověka, se stal východiskem pro vývoj nových analgetik. Jelikož existuje domněnka, že opiátová analgetika, jako je morfin, účinkují jako agonisté μ -receptoru, účinnost založená na agonismu k -receptoru byla zkoumána odděleně od účinnosti založené na agonismu μ -receptoru. Z výše uvedeného hlediska jsou k -selektivní agonisty uvedeny například v EMD-60400; A. Barber et al., Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol., 345

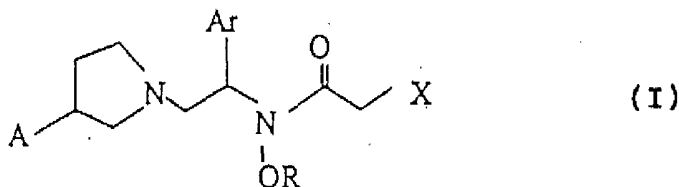


(Suppl.): Abst 456. Některé z nich byly opravdu podrobeny klinickým zkouškám (Med. Res. Rev., 12, 525 (1992)).

I když se použije selektivního agonisty k -receptoru, mohou se při vysokých dávkách objevit vedlejší účinky, jako jsou sedativní účinky. Proto by bylo žádoucí vyvinout sloučeniny s lepší agonistickou účinností vůči opiátovému k -receptoru a zejména sloučeniny s jen nízkou sedativní účinností.

Podstata vynálezu

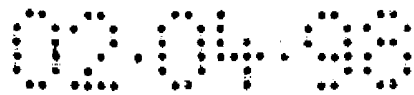
Předmětem vynálezu jsou deriváty pyrrolidinylhydroxamové kyseliny obecného vzorce I



kde

A představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OY, kde Y představuje chránicí skupinu hydroxyskupiny;

Ar představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou jedním nebo více (přednostně až třemi) substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, alkoxyalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí a karboxyalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;



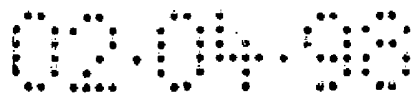
X představuje fenylskupinu, naftylskupinu, bifenylylskupinu, indanylskupinu, benzofurylskupinu, benzothiofenylskupinu, 1-tetralon-6-ylskupinu, alkylendioxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, pyridylskupinu, furylskupinu a thienylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována až třemi substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nitro skupinu, trifluormethylskupinu a methansulfonylskupinu; a

R. představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo chránicí skupinu hydroxy skupiny;

a jejich soli.

Deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle vynálezu, kde A představuje atom vodíku nebo hydroxy skupinu a R představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vykazují významnou agonistickou účinnost vůči opiátovému *k*-receptoru. Tyto *k*-agonisty jsou proto zvláště užitečné jako analgetická činidla pro savce, zejména člověka. Tyto sloučeniny jsou rovněž užitečné jako protizánětlivé, diuretická, anestetická nebo neuroprotektivní činidla nebo jako činidla pro léčbu záchvatu nebo poruch funkce střev, jako je bolest břicha, u savců, zvláště člověka.

Předmětem vynálezu je tedy také farmaceutický prostředek, užitečný jako analgetické, protizánětlivé, diuretické, anestetické nebo neuroprotektivní činidlo nebo jako činidlo pro léčbu záchvatu nebo poruchy funkce střev, jako je bolest břicha, u savců, zvláště člověka, který obsahuje terapeuticky účinné množství derivátu hydroxamové kyseliny obecného vzorce I, kde A představuje atom vodíku nebo



hydroxyskupinu a R představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl, spolu s farmaceuticky vhodným nosičem.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jeden nebo oba ze zbytků OY a OR představují chráněnou hydroxyskupinu, jsou užitečné jako chemické meziprodukty pro výrobu *k*-agonistů obecného vzorce I. Jako obvyklé chránicí skupiny hydroxyskupiny je možno uvést benzylskupinu, trifenylmethylskupinu, tetrahydropyranylskupinu, methoxymethylskupinu a skupinu vzorce $R^1R^2R^3Si$, kde R^1 , R^2 a R^3 představuje každý alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylskupinu.

Přednostní skupina *k*-agonistických sloučenin podle vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu, Ar představuje fenylskupinu, X představuje fenylskupinu, která je substituována až třemi substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom chloru, methylskupinu a trifluormethylskupinu, s výhodou 3,4-dichlorfenylskupinu, a R představuje atom vodíku. Přednost se dává sloučeninám, v nichž atom uhlíku, k němuž je připojena skupina Ar, má konfiguraci (S).

Z jednotlivých sloučenin podle vynálezu se dává přednost sloučeninám zvoleným ze souboru zahrnujícího:

2-(3,4-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]acetamid;

N-hydroxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-2-(2,3,6-trichlorfenyl)acetamid;

N-hydroxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylfenyl)acetamid;



N-hydroxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-2-(2,4,6-trimethylfenyl)acetamid;

2-(3,4-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

2-(4-bromfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(4-trifluormethylfenyl)acetamid;

2-(4-chlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

2-(2,3-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

2-(2,4-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

2-(2,5-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

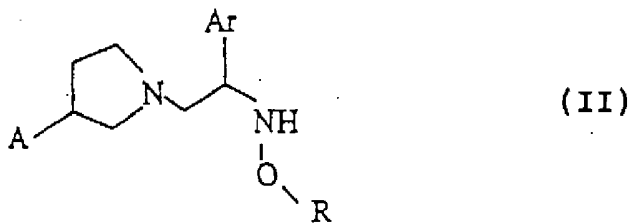
2-(2,6-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(2,3,6-trichlorfenyl)acetamid;

2-(3,4-dichlorfenyl)-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid a

2-(3,4-dimethylfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid.

Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny obecného vzorce II



kde

- A představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OY, kde Y představuje chránicí skupinu hydroxyskupiny;
- Ar představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, alkoxyalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí a karboxyalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;
- R představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo chránicí skupinu hydroxyskupiny;
- a jejich soli.

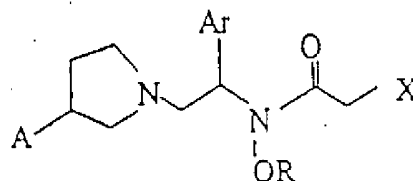
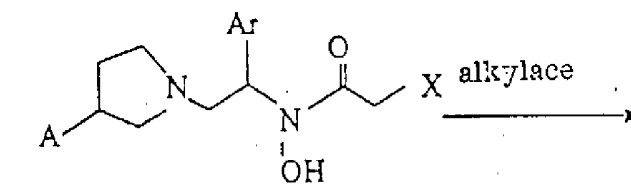
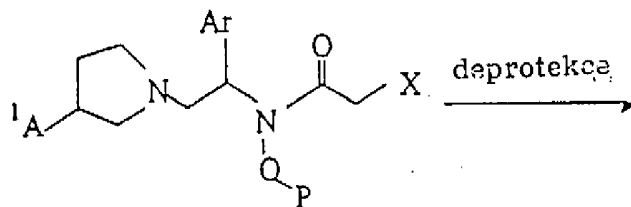
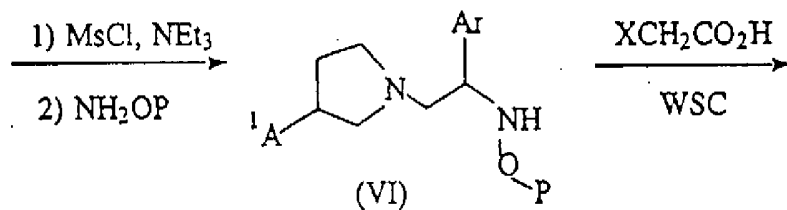
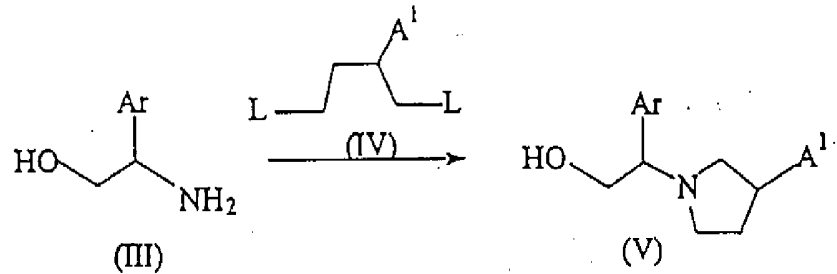
Výše uvedených sloučenin obecného vzorce II je možno použít jako meziproductů pro výrobu sloučenin obecného vzorce I.

Předmětem vynálezu je dále způsob výroby derivátů hydroxamové kyseliny obecného vzorce I a meziproductů obecného vzorce II.

Následuje podrobný popis vynálezu.

Kappa-agonisty obecného vzorce I podle vynálezu je možno vyrábět mnoha postupy. Tak je například tyto sloučeniny možno snadno vyrobit způsobem znázorněným ve schématu 1.

S c h e m a 1



kde

(I)

L představuje odstupující skupinu;

P představuje chránící skupinu a

A¹ představuje atom vodíku nebo chráněnou hydroxyskupinu.



Kappa-agonistické sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu a R představuje atom vodíku, je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VI s karboxylovou kyselinou obecného vzorce XCH_2COOH a následným odstraněním chránicí skupiny P a chránicí skupiny v A^1 , je-li to nutné. Tato reakce je konvenční acylační reakcí, kterou je možno provádět za použití standardních postupů dobře známých odborníkům v tomto oboru. Acylace sloučeniny obecného vzorce VI kyselinou obecného vzorce XCH_2COOH však účelně zahrnuje kopulaci dvou sloučenin za přítomnosti karbodiimidové sloučeniny. Zvláště účelné je pro tuto reakci jako karbodiimidové sloučeniny použít hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu, který bývá někdy označován jako vodorozpustný karbodiimid, nebo WSC. Tato reakce se provádí tak, že se uvedou do styku v podstatě ekvivalentní množství kyseliny a aminu s malým přebytkem karbodiimidu ve vhodném rozpouštědle při teplotě v rozmezí od -30 do $100^\circ C$, obvykle od 0 do $30^\circ C$. Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést inertní aromatické uhlovodíky, ethery, halogenované uhlovodíky, zvláště dichlormethan. Reakce se provádí 30 minut až 24 hodin, obvykle 30 minut až 3 hodiny při teplotě místnosti. Získaný produkt je možno izolovat a čistit standardními technikami.

Chránicí skupina P a jakákoliv chránicí skupina v A^1 se odstraňuje postupy vhodnými pro konkrétně zvolenou chránicí skupinu. Obvyklou chránicí skupinou je benzylskupina, kterou je možno odstraňovat katalytickou hydrogenací. Vhodnými katalyzátory pro hydrogenaci jsou palladium na uhlíku, Pearlmanův katalyzátor, palladiová čerň nebo palladium na síranu barnatém, zvláště 10% palladium na uhlíku.

Další obvyklou chránicí skupinou pro P a A^1 je tetrahydropyranylskupina (THP), kterou je možno odstraňo-



vat kyselou katalyzovanou hydrolyzou. Vhodnými kyselými katalyzátory jsou organické kyseliny, anorganické kyseliny nebo Lewisovy kyseliny, jako kyselina octová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina chlorovodíková, dimethylaluminiumchlorid atd., zvláště kyselina chlorovodíková.

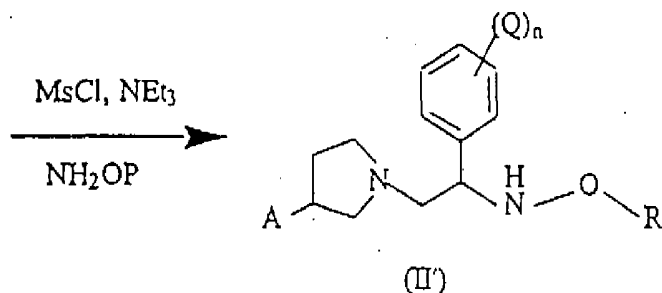
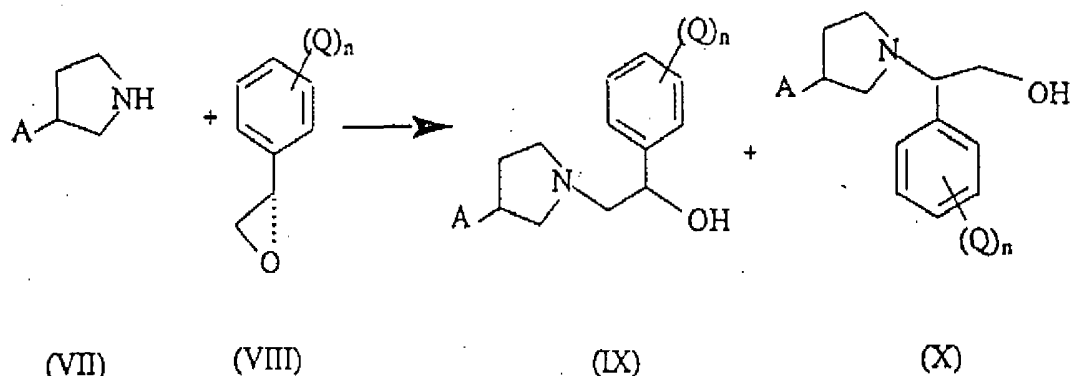
Sloučeniny obecného vzorce I, kde R představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, je možno vyrábět alkylací odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, kde R představuje hydroxyskupinu. Tuto alkylaci je možno provádět standardními postupy. Zvláště účelné provedení tohoto postupu zahrnuje bázi katalyzovanou alkylací za použití alkylhalogenidu za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, jako je tetra-n-butylamoniumhydrogensulfát. Hydroxylaminový meziprodukt obecného vzorce VI je možno připravovat z alkoholu obecného vzorce V reakcí s methansulfonylchloridem za přítomnosti báze, jako triethylaminu a následným přidáním chráněného hydroxylaminu (NH_2OP).

Alkohol obecného vzorce V se získá z vhodné ethanolaminové sloučeniny obecného vzorce III a vhodné ethanové sloučeniny obecného vzorce IV.

Sloučeniny obecného vzorce III a IV jsou obě známé a je možno je připravovat známými postupy nebo jsou analogy známých sloučenin, které je možno připravovat postupy podobnými známým postupům.

Meziprodukty obecného vzorce II, kde Ar představuje substituovanou fenylskupinu se vyrábějí postupem znázorněným v následujícím schématu 2.

S c h e m a 2

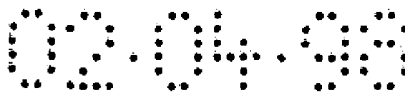


kde

Q představuje například atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových části nebo trifluormethylskupinu a

n představuje číslo 1 až 5, přednostně 1 až 3

Při způsobu podle výše uvedeného schématu 2 se sloučenina obecného vzorce VII může nechat reagovat se substituovaným styrenoxidem obecného vzorce VIII za vzniku směsi sloučenin obecného vzorce IX a X. Tato reakce se provádí za přítomnosti nebo nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči této reakci (například methanolu (MeOH), ethanolu (EtOH), isopropylalkoholu, tetrahydrofuranu (THF), dioxanu, dimethylformamidu (DMF), dimethylsulfoxidu (DMSO), dichlormethanu (CH₂Cl₂), vody, benzenu, toluenu, n-hexa-



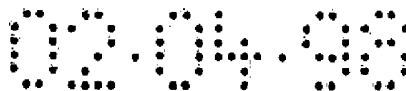
nu a cyklohexanu) při teplotě od -78°C do teploty zpětného toku rozpouštědla, přednostně od 0 do 25°C , po dobu 5 minut až 48 hodin, přednostně od 0,5 hodiny do 12 hodin.

Sloučeninu obecného vzorce II' je možno připravit ze směsi sloučenin obecného vzorce IX a X za stejných podmínek, jaké již byly popsány v souvislosti s popisem schématu 1.

Výše uvedenými postupy může být selektivně určena R, S konfigurace sloučenin obecného vzorce IX a X. Kromě toho se ve výše popsaných postupech může na místo substituovaného styrenoxidu obecného vzorce VIII použít 1-substituovaný fenyl-1,2-ethandiol-2-toluensulfonátu.

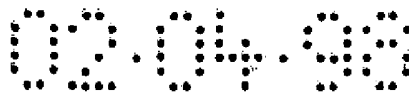
Sloučeniny obecného vzorce I mají bázičnou povahu a jsou schopny tvořit adiční soli s kyselinami. Všechny tyto soli spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Pro podávání savcům je však nezbytné použít adičních solí s kyselinami, které jsou farmaceuticky vhodné. Tyto adiční soli s kyselinami je možno vyrábět standardními postupy, například tak, že se v podstatě v ekvivalentním poměru uvede do styku bázičká a kyselá sloučenina ve vodě nebo organickém rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol, nebo v jejich vzájemné směsi, a lze je izolovat odpařením rozpouštědla. Jako příklady solí, které mohou sloučeniny podle vynálezu tvořit, lze uvést hydrochloridy, nitráty, sulfáty, bisulfáty, fosfáty, acetáty, laktáty, citráty, tartráty, sukcináty, maleáty, fumaráty, glukonáty, sacharáty, benzoáty, methansulfonáty, p-toluensulfonáty, oxaláty a pamoáty (tj. 1,1'-metylenbis(2-hydroxy-3-naftoáty)).

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I, kde R představuje atom vodíku, mají kyselou povahu a mohou tvořit soli s bázemi. Všechny tyto soli spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Pro podávání savcům je však nezbytné použít soli s bázemi, které jsou farmaceuticky vhodné. Tyto soli



s bázemi je možno vyrábět standardními postupy, například tak, že se v podstatě v ekvivalentním poměru uvede do styku bázecká a kyselá sloučenina ve vodě nebo organickém rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol, nebo v jejich vzájemné směsi, a je možno je izolovat odpařením rozpouštědla. Jako příklady solí s bázemi, které mohou sloučeniny podle vynálezu tvořit, lze uvést soli se sodíkem, draslíkem, vápníkem a hořčíkem, jakož soli s amoniakem a aminy, jako je ethylamin, diethylamin, triethylamin, cyklohexylamin, piperidin a morfolin.

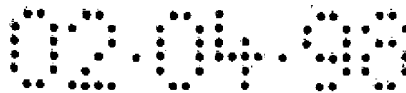
Do rozsahu vynálezu rovněž spadají bioprekursory (zvané též proléčiva) sloučenin obecného vzorce I. Bioprekursory kappa agonistů obecného vzorce I jsou jejich chemické deriváty, které lze v biologickém systému snadno převést zpět na rodičovskou sloučeninu obecného vzorce I. Konkrétně tedy bioprekursor sloučeniny obecného vzorce I po podání a absorpci v savčím, například lidském, organismu přejde zpět na rodičovskou sloučeninu obecného vzorce I. Bioprekursory kappa agonisty podle vynálezu obecného vzorce I, kde jeden nebo oba ze zbytků A a OR představují hydroxyskupinu, je například možno připravovat esterifikací hydroxyskupiny. Pokud ve sloučenině obecného vzorce I představuje hydroxyskupinu pouze jeden ze zbytků A a OR, přicházejí v úvahu pouze monoestery. Pokud jak A, tak B představují hydroxyskupinu, je možno připravovat mono- a diestery (kde esterové skupiny mohou být stejné nebo různé). Jako typické estery je možno uvést jednoduché alkanoátové estery, jako je acetát, propionát, butyrát apod. V případě, že A nebo OR představuje hydroxyskupinu, je kromě toho možno získat bioprekursory tak, že se hydroxyskupina převede na acyloxymethylový derivát (například pivaloyloxymethylový derivát) reakcí s acyloxymethylhalogenidem (například pivaloyloxymethylchloridem).



Deriváty pyrrolidinyhydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle vynálezu vykazují významnou agonistickou účinnost vůči opiátovému k -receptoru, a jsou tedy užitečné jako analgetická, protizánětlivá, diuretická, anestetická a neuroprotektivní činidla nebo jako činidla pro léčbu záchvatu nebo poruch funkce střev, jako je bolest břicha, u savců, zvláště člověka, kteří takovou léčbu vyžadují.

Účinnost k -agonistických sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu je možno zkoušku zkouškou vazebné aktivity k opiátovému receptoru. Tato aktivita se stanovuje v homogenátech z úplného mozku morčete, jak to popsali Regina A. et al., v J. Receptor Res. 12: 171 až 180, 1992. V krátkosti lze tuto zkoušku popsat takto: tkáňový homogenát se inkubuje 30 minut při 25°C za přítomnosti značeného ligandu a zkoušené sloučeniny. Místa μ se označí 1nM (3H)-[D-Ala², -MePhe⁴, Gly-ol⁵]enkefalinem (DAMGO), δ -místa se označí 1nM (3H)-[D-Pen², 5]enkefalinem (DPDPE) a k -místa 0,5nM (3H)-CI-997. Nеспецифická vazba se stanoví za použití 1 μ M CI-977 (k), 1 μ M (DAMGO) (μ) a 1 μ M (DPDPE) (δ). Údaje se vyjádří jako hodnoty IC₅₀ získané za použití programu pro nelineární funkce za použití Chengovy a Prusoffovy rovnice. Sloučeniny vyrobené podle dále uvedených příkladů vykazují nízkou hodnotu IC₅₀, v rozmezí od 0,01 do 100nM.

Účinnost sloučenin podle vynálezu jako k -agonistů je rovněž možno demonstrovat zkouškou s formalínem, jak ji popsali Wheeler-Aceto, H. et al., v Psychopharmacology 104: 35 až 44, 1991. Při této zkoušce se samcům krysy SD (80 až 100 g) subkutánně podá zkoušená sloučenina rozpuštěná v 0,1% solném roztoku methylcelulosy nebo vehikulum. Po 30 minutách se krysám injekcí do zadní pracky podá 50 μ l 2% formalinu. V průběhu 15 až 30 minut po injekci formalinu se krysy pozorují a zaznamená se počet olíznutí ošetřené pracky.

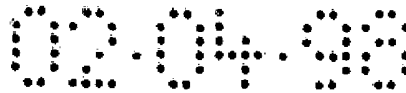


Naměřené hodnoty se vyjádří jako % inhibice ve srovnání s odpovídající skupinou, které bylo podáno vehikulum.

Účinnost κ -agonistů je také možno demonstrovat zkouškou Rotarod s otáčející se tyčí, jak ji popsali Hayes, A. G. et al., v Br. J. Pharmacol. 79: 731 až 736, 1983. Při této zkoušce se vybere skupina 6 až 10 samců krysy SD (100 až 120 g) podle své schopnosti balancovat na otáčející se tyči (průměr 9 cm, rychlost otáčení 5 min^{-1}). Vybraným krysám se subkutánní injekcí podá zkoušená sloučenina rozpuštěná v 0,1% solném roztoku methylcelulosity. Zvířata se znovu zkoušejí po 30 minutách po ošetření. Krysa, která během 150 sekund z tyče spadne více než dvakrát, se považuje za zvíře, které vykazuje motorickou poruchu a zaznamenává se výkon zvířete (tj. doba setrvání na otáčející se tyči). Hodnota ED_{50} je definována jako dávka léčiva, která vyvolá snížení doby setrvání na otáčející se tyči na polovinu hodnoty zjištěné u kontrolní skupiny.

Kappa agonistické sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu je savcům možno podávat orální, parenterální nebo topickou cestou. Lidem se obvykle tyto sloučeniny nejvhodněji podávají v dávkách v rozmezí od asi 0,01 mg do asi 50 mg za den, přestože se samozřejmě budou vyskytovat kolísání těchto dávek v závislosti na hmotnosti a stavu léčeného pacienta, stádiu léčené choroby a konkrétně zvolené cestě podávání. Při léčení bolesti u pacientů po operaci je však nejvhodnější použít úroveň denní dávky v rozmezí od 0,01 mg do 1 mg/kg tělesné hmotnosti, ať už v podobě jediné dávky nebo několika dílčích dávek.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly některou z výše uvedených cest, přičemž se může podávat jedna nebo více dávek. Terapeuticky užitečné sloučeniny



podle vynálezu se mohou podávat ve formě nejrůznějších dávkovacích forem, tj. farmaceutických prostředků, v nichž jsou smíseny s různými farmaceuticky vhodnými inertními nosiči a zpracovány do podoby tablet, kapslí, pastilek, pilulek, tvrdých bonbonů, prášků, sprejů, krémů, salves, čípků, želé, gelů, past, lotionů, mastí, vodných suspenzí, injekčních roztoků, elixírů, sirupů apod. Takové nosiče zahrnují pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodná média a různá netoxická organická rozpouštědla atd. Farmaceutické prostředky pro orální podávání mohou kromě toho přídatně obsahovat sladidla a/nebo aromatizační přísady. Terapeuticky užitečné sloučeniny podle vynálezu jsou v takových dávkovacích formách zpravidla přítomny v koncentraci v rozmezí od asi 5,0 do asi 70 % hmotnostních, přednostně od 10 do 50 % hmotnostních.

Pro orální podávání se může použít tablet obsahujících různé excipienty, jako je mikrokrystalická celulóza, citran sodný, uhličitan vápenatý, dikalciumfosfát a glycin, spolu s různými bubřidly, jako je škrob (přednostně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselina alginová a určité komplexní silikáty a granulačními pojivy, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Pro tabletovací účely mohou být přídatně přítomna lubrikační činidla, jako je stearan hořečnatý, natriumlaurylsulfát a mastek. Pevné prostředky podobného typu mohou být také přítomny jako plniva v želatinových kapslích. V tomto případě obsahují použité prostředky přednostně také laktosu nebo vysokomolekulární polyethylenglykoly. Při výrobě vodných suspenzí a/nebo elixírů, které se hodí pro orální podávání, se může účinná přísada mísit s různými sladidly nebo aromatizačními látkami, barvicími přísadami či barvivy a - pokud je to zapotřebí - emulgátory a/nebo suspenzními činidly a dále také takovými ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich různé kombinace.



Pro parenterální podávání se může použít roztoků terapeuticky užitečných sloučenin podle vynálezu buď v sezamovém nebo arašidovém oleji, nebo ve vodném propylen-glykolu. Vodné roztoky by měly být, pokud je to nutné, účelně pufované (přednostně na $\text{pH} > 8$) a kapalně ředidlo by mělo být nejprve isotonizováno. Takové vodné roztoky se hodí pro intravenosní injekční podávání. Olejovité roztoky se hodí pro intraartikulární, intramuskulární a subkutánní injekční podávání. Výroba všech takových roztoků za sterilních podmínek se snadno provádí standardními farmaceutickými technologiemi, které jsou dobře známy odborníkům v tomto oboru. Sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat topicky při léčbě zánětlivých chorob kůže a to se může přednostně provádět za použití krémů, želé, gelů, past, mastí apod., které se vyrábějí podle standardních farmaceutických technologií.

Vynález je blíže objasněn v následující příkladech a preparativních postupech. Tyto příklady a preparativní postupy mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

V dále uvedených příkladech a preparativních postupech byly teploty tání stanoveny pomocí přesného bodotávku Buchi a jsou nekorigovány. Infračervená absorpční spektra (IR) byla stanovena pomocí infračerveného spektrometru Shimazu (IR-470). ^1H a ^{13}C spektra nukleární magnetické resonance (NMR) byla stanovena v CDCl_3 pomocí spektrometru JEOL NMR (JNM-GX270, 270MHz), pokud není uvedeno jinak, a polohy píků jsou vyjádřeny v dílech na milion dílů (ppm) směrem dolů od tetramethylsilanu. Pro vyjádření tvarů píků se používá následujících zkratek: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet a br = široký.



Příklady provedení vynálezu

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1

(S)-N-Benzylloxy-1-fenyl-2-pyrrolidinoethylamin

K míchanému roztoku (R)-2-fenyl-2-pyrrolidinoethanolu (E. Brown et al., Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 339; 4,78 g, 25 mmol) a triethylaminu (3,95 ml, 28 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se při 0°C (ledová lázeň) přikape methansulfonylchlorid (2 ml, 26 mmol). Reakční směs se 3 hodiny míchá při 0°C až teplotě místnosti, promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 5,88 g směsi žluté pevné látky a hnědého viskosního oleje. K této směsi se přidá O-benzylhydroxylamin (který s připraví z hydrochloridu O-benzylhydroxylaminu (5,99 g, 37,5 mmol) alkalizací) a ethanol (6 ml). Vzniklá směs se 1 hodinu míchá při 80°C, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Získá se 9,47 g bílé pevné látky, která se shromáždí filtrací a promyje směsí ethanolu a etheru. Získá se 6,96 g (83,7 %) hydrochloridové soli požadovaného produktu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 161 až 162°C.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ 7,44 - 7,25 (10H, m), 6,40 (1H, brs), 4,68 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,68 - 4,62 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,90 - 7,30 (1H, m), 3,60 (1H, dd, J = 7,7, 13,2 Hz), 3,55 - 3,40 (1H, m), 3,05 (1H, dd, J = 5,5, 13,2 Hz), 2,80 - 2,65 (1H, m), 2,65 - 2,45 (1H, m), 2,25 - 2,05 (2H, m), 2,05 - 1,80 (3H, m)

Analýza pro C₁₉H₂₄N₂O.HCl:

vypočteno: C 68,56, H 7,57, N 8,42, Cl 10,65

nalezeno: C 68,36, H 7,70, N 8,39, Cl 11,13

Tato hydrochloridová sůl (80 mg) se zalkalizuje roztokem hydroxidu amonného. Výsledná směs se extrahuje



dichlormethanem, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 67 mg volného aminového derivátu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,46 - 7,12 (10H, m), 6,53 (1H, brs), 4,53 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 4,20 (1H, dd, $J = 3,7, 11,4$ Hz), 2,90 (1H, dd, $J = 11,4, 12,5$ Hz), 2,70 - 2,60 (2H, m), 2,50 - 2,35 (2H, m), 2,28 (1H, dd, $J = 4,0, 12,5$ Hz), 1,80 - 1,70 (4H, m)

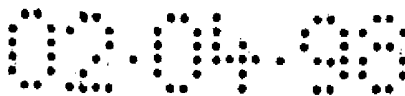
IR (in substantia): 3250 cm^{-1}

$[\alpha]_{\text{D}} = +44,6$ ($c = 0,67$, MeOH)

P ř í k l a d 1

N-Benzylloxy-2-(3,4-dichlorfenyl)-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]acetamid

K míchanému roztoku hydrochloridu (S)-1-(2-O-benzylhydroxylamino-2-fenylethyl)pyrrolidinu (2,88 g, 8,65 mmol) a 3,4-dichlorfenyloctové kyseliny (2,05 g, 10 mmol) v dichlormethanu (30 ml) se při teplotě místnosti přidá hydrochlorid 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (2,30 g, 12 mmol). Reakční směs se 1 hodinu míchá, načež se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 4,44 g světle hnědého viskosního oleje. K tomuto oleji se přidá methanol (2 ml) a vzniklá směs se 1 hodinu nechá stát. Vyloučené bílé krystaly se shromáždí filtrací, čímž se získá 1,60 g bílého prášku. Filtrát se zkoncentruje za vzniku 2,84 g směsi oleje a pevné látky. Tento produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (100 g) za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 40 : 1, jako elučního činidla. Získá se 0,82 g čirého žlutého viskosního oleje, který po přidavku methanolu (0,2 ml) vykrystaluje. Celkem se získá 2,42 g (57,9 %) produktu o teplotě tání 88,5 až 90°C.



^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,46 - 7,21 (1H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz), 5,80 - 5,65 (1H, m), 4,73 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 4,43 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 3,77 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 3,61 - 3,51 (2H, m, včetně 10H, d, $J = 15,4$ Hz při 3,54 ppm), 2,75 - 2,60 (3H, m), 2,55 - 2,40 (2H, m), 1,80 - 1,50 (4H, m)

IR (nujol): 1670 cm^{-1}

P ř í k l a d 2

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)ethyl]acetamid

Suspenze směsi N-benzyloxy-2-(3,4-dichlorfenyl)-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)ethyl]acetamidu (1,60 g, 3,3 mmol), 10% palladia na uhlíku (0,16 g) a nasyceného methanického chlorovodíku (20 ml) v methanolu (20 ml) se 13 hodin míchá při teplotě místnosti pod atmosférou vodíku. Filtrací přes celit se odstraní katalyzátor a filtrát se zkoncentruje. Získá se 1,63 g fialově zbarveného viskosního oleje. Tento olej se zalkalizuje hydroxidem amonným a extrahuje dichlormethanem (3 x 20 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Filtrací se shromáždí hnědá krystalická látka, která se promyje směsí etheru a hexanu. Získá se 1,04 g (80 %) světle žlutého prášku o teplotě tání 118 až 120°C .

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,44 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,37 - 7,24 (6H, m, včetně 1H, d, $J = 8,4$ Hz při 7,36 ppm), 7,17 (1H, dd, $J = 1,8, 8,4$ Hz), 5,56 (1H, dd, $J = 5,9, 10,3$ Hz), 3,90 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,70 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,31 (1H, dd, $J = 10,6, 12,5$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 5,9, 12,5$ Hz), 2,60 - 2,45 (4H, m), 1,80 - 1,55 (4H, m)

IR (CH_2CH_2): $3450, 1650\text{ cm}^{-1}$

MS m/z: 394 ($\text{M}^+ + 2, 0,48$), 392 ($\text{M}^+, 1,1$), 211 (4,8), 173 (3,1), 149 (12,9), 132 (12,8), 99 (28,8), 84 (100).

925 mg této krystalické látky se rozpustí v dichlormethanu (10 ml). Ke vzniklému roztoku se při teplotě místnosti přidá nasycený etherový roztok chlorovodíku (10 ml). Výsledná směs se zkoncentruje. Bílé krystaly se shromáždí filtrací a promyjí etherem. Získá se 971 mg hydrochloridové soli ve formě bílého prášku o teplotě tání 161 až 162°C.

$[\alpha]_D = +119,8$ ($c = 0,884$, MeOH)

Analýza pro $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:

vypočteno: C 54,75, H 5,51, N 6,38

nalezeno: C 54,96, H 5,49, N 6,44

P ř í k l a d 3

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-methoxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]acetamid

Směs 2-(3,4-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]acetamidu (598 mg, 1,5 mmol), tetrabutylamoniumhydrogensulfátu (10 mg), 50% vodného roztoku hydroxidu sodného (1 ml) a jodmethanu (0,12 ml, 2 mmol) v toluenu (4 ml) se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté extrahuje ethylacetátem (2 x 20 ml). Spojené extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Získá se 1,06 g hnědého viskosního oleje, který se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (60 g) za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 20 : 1, jako elučního činidla. Získá se 304 mg (49,8 %) žlutého viskosního oleje.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41 - 7,26 (7H, m), 7,09 (1H, dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz), 5,70 - 5,60 (1H, m), 3,83 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 3,65 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 3,50 (3H, s), 3,50 (1H, dd, $J = 9,9, 12,5$ Hz), 2,75 - 2,57 (3H, m, včetně 1H, dd, $J = 4,8, 12,5$ Hz při 2,60 ppm), 2,55 - 2,40 (2H, m), 1,70 (4H, m)
IR (in substantia): 1670 cm^{-1}



304 mg této krystalické látky se rozpustí v methanolu (5 ml). K tomuto roztoku se při teplotě místnosti přidá ether nasycený plynným chlorovodíkem (5 ml). Vzniklá směs se zkoncentruje. Bílé krystaly se shromáždí filtrací a promyjí etherem. Získá se 277 mg hydrochloridové soli ve formě bílého prášku o teplotě tání 165 až 166°C.

Analýza pro $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:

vypočteno: C 55,70, H 5,79, N 6,19

nalezeno: C 55,53, H 5,80, N 6,19

P ř í k l a d 4

N-Hydroxy-N-[1-(S)fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-2-(2,3,6-trichlorfenyl)acetamid

Způsobem, jaký je popsán v příkladech 2 a 3, se z (S)-1-(2-O-benzylhydroxylamino-2-fenylethyl)pyrrolidinu získá sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 68 %) o teplotě tání 217 až 218,5°C (hydrochloridová sůl).

1H NMR (270 MHz, volný amin, $CDCl_3$): δ 7,44 - 7,20 (8H, m), 5,61 (1H, dd, $J = 5,9, 10,6$ Hz), 4,36 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 4,26 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 3,40 (1H, dd, $J = 10,6, 12,5$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 5,9, 12,5$ Hz), 2,76 - 2,55 (4H, m), 1,90 - 1,70 (4H, m)

IR (in substantie, volný amin): 1650 cm^{-1}

Analýza pro $C_{20}H_{21}Cl_3N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:

vypočteno: C 50,76, H 4,90, N 5,92

nalezeno: C 50,85, H 4,65, N 5,83

P ř í k l a d 5

N-hydroxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylfenyl)acetamid



Způsobem, jaký je popsán v příkladech 2 a 3, se z (S)-1-(2-O-benzylhydroxylamino-2-fenylethyl)pyrrolidinu získá sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 66,6 %) o teplotě tání 172,8 až 177°C (hydrochloridová sůl).

^1H NMR (270 MHz, volný amin, CDCl_3): δ 7,55 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 8,1$ Hz) 7,40 - 7,20 (6H, m), 5,57 (1H, dd, $J = 5,9, 10,3$ Hz), 4,00 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,81 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,30 (1H, dd, $J = 10,6, 12,5$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 5,9, 12,5$ Hz), 2,60 - 2,40 (4H, m), 1,80 - 1,50 (4H m)

IR (in substantia, volný amin): 3150, 1650 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 56,44, H 5,86, N 6,27

nalezeno: C 56,16, H 5,77, N 6,76.

P ř í k l a d 6

N-hydroxy-2-(1-naftyl)-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-ethyl]acetamid

Způsobem, jaký je popsán v příkladech 2 a 3, se z (S)-1-(2-O-benzylhydroxylamino-2-fenylethyl)pyrrolidinu získá sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 65,1 %) o teplotě tání 81,0 až 83,5°C (hydrochloridová sůl).

^1H NMR (270 MHz, volný amin, CDCl_3): δ 7,55 - 7,20 (13H, m), 5,59 (1H, dd, $J = 5,9, 10,3$ Hz), 4,43 (1H, d, $J = 14,7$ Hz), 4,10 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 3,31 (1H, dd, $J = 11,0, 12,1$ Hz), 2,65 (1H, dd, $J = 5,9, 12,5$ Hz), 2,55 - 2,35 (4H, m), 1,60 - 1,35 (4H, m)

IR (in substantia, volný amin): 3150, 1650 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1,2\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 66,64, H 6,85, N 6,48

nalezeno: C 66,93, H 6,50, N 6,02



P ř í k l a d 7

N-Hydroxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-2-(2,4,6-trimethylfenyl)acetamid

Způsobem, jaký je popsán v příkladech 2 a 3, se z (S)-1-(2-O-benzylhydroxylamino-2-fenylethyl)pyrrolidinu získá sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 58,9 %) o teplotě tání 186 až 187,2°C (hydrochloridová sůl).

^1H NMR (270 MHz, volný amin, CDCl_3): δ 7,42 - 7,24 (6H, m), 6,82 (2H, s), 5,70 - 5,55 (1H, m), 3,86 (2H, brs), 3,38 (1H, dd, $J = 10,6, 12,1$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 5,9, 12,5$ Hz), 2,70 - 2,55 (4H, m), 2,22 (9H, s), 1,85 - 1,75 (4H, m)

IR (in substantia, volný amin): 3230, 1640 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1,3\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 64,79, H 7,94, N 6,57

nalezeno: C 64,51, H 7,48, N 6,31

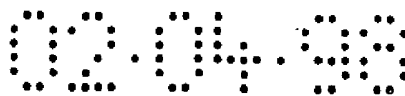
P ř í k l a d 8

N-Hydroxy-2-(4-pyridyl)-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-ethyl]acetamid

Způsobem, jaký je popsán v příkladech 2 a 3, se z (S)-1-(2-O-benzylhydroxylamino-2-fenylethyl)pyrrolidinu získá sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 67,9 %).

^1H NMR (270 MHz, volný amin, CDCl_3): δ 8,46 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,40 - 7,18 (8H, m), 5,61 (1H, dd, $J = 5,5, 10,6$ Hz), 3,91 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,77 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,33 (1H, dd, $J = 11,0, 12,1$ Hz), 2,68 (1H, dd, $J = 5,5, 12,5$ Hz), 2,57 - 2,40 (4H, m), 1,80 - 1,55 (4H, m)

IR (in substantia, volný amin): 1640 cm^{-1}



P ř í k l a d 9

2-(Benzo[b]furan-4-yl)-N-hydroxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]acetamid

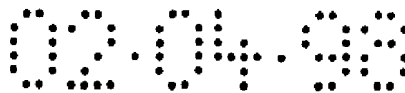
Způsobem, jaký je popsán v příkladech 2 a 3, se z (S)-1-(2-O-benzylhydroxylamino-2-fenylethyl)pyrrolidinu získá sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 73,5 %).

^1H NMR (270 MHz, volný amin, CDCl_3): δ 7,59 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,45 - 7,20 (9h, m), 6,98 (1H, brs), 5,58 (1H, dd, $J = 5,9, 10,6$ Hz), 4,24 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,91 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,28 (1H, dd, $J = 11,3, 11,7$ Hz), 2,60 (1H, dd, $J = 5,9, 12,5$ Hz), 2,45 - 2,30 (4H, m), 1,60 - 1,30 (4H, m)
 IR (in substantia, volný amin): 1650 cm^{-1}

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2

1,4-Dijod-2-(S)-(tetrahydropyranyloxy)butan

K míchanému roztoku (S)-(-)-1,2,4-butantriolu (10,61 g, 0,1 mol) v pyridinu (100 ml) se po částech při 0°C přidá p-toluensulfonylchlorid (38,13 g, 0,2 mol). Reakční směs se 2 hodiny míchá, načež se nalije do 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, který obsahuje led a okyselí na pH 2. Okyselená směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 150 ml). Spojené extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Získá se 42,88 g bezbarvého oleje. Směs tohoto surového di(p-toluensulfonátu) (42,88 g, 0,1 mol) a jodidu sodného (44,97 g, 0,3 mol) v acetonu (300 ml) se za míchání 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Vysrážená pevná látka se odstraní filtrací a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a vzniklý roztok se promyje vodným roztokem thiosíranu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří se z něj rozpouštědlo. Zbytek



se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (250 g) za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 10 : 1, jako elučního činidla. Získá se 24,81 g bezbarvého oleje. Směs tohoto oleje (24,81 g, 76,1 mmol), 3,4-dihydro-2H-pyranu (21,9 ml, 0,24 mol) a pyridinium-p-toluensulfonátu (125 mg) v dichlormethanu (100 ml) se 12 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí dichlormethanem (100 ml), promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se získá 33,56 g světle žlutého oleje, který se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (250 g) za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 20 : 1, jako elučního činidla. Získá se 28,75 g (70,1 % ze tří stupňů) ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 4,80 - 4,75 (1H, m), 4,02 - 3,85 (1H, m), 3,70 - 3,17 (6H, m), 2,27 - 2,01 (2H, m), 1,90 - 1,55 (6H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3

2-(R)-Fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxy)pyrrolidin-1-yl)-ethanol

Suspenze směsi 1,4-dijod-2-(S)-(tetrahydropyranyloxy)butanu (12,50 g, 30 mmol), R-(-)-fenylglycinolu (3,43 g, 25 mmol) a uhličitanu draselného (6,91 g, 50 mmol) v ethanolu (50 ml) se za míchání 6 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Bílá pevná látka se odstraní filtrací a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se zředí vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (30 ml) a extrahuje dichlormethanem (3 x 20 ml). Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se z něj rozpouštědlo. Získá se 9,54 g čirého žlutého oleje, který se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (150 g) za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 20 : 1, jako elučního činidla. Získá se 7,22 g (99 %) bezbarvého viskosního oleje.



^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,37 - 7,27 (5H, m), 4,61 - 4,51 (1H, m), 4,40 - 4,28 (1H, m), 3,91 - 3,75 (3H, m), 3,55 - 3,42 (2H, m), 2,92 - 2,72 (1H, m), 2,70 - 2,57 (2H, m), 2,55 - 2,25 (2H, m), 2,20 - 1,95 (1H, m), 1,93 - 1,60 (3H, m), 1,60 - 1,45 (4H, m)
IR (in substantia): 3450 cm^{-1}

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4

1-(S)-Fenyl-N-tetrahydropyranyloxy-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxy)pyrrolidin-1-yl)ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxy)pyrrolidin-1-yl)ethanolu a O-tetrahydropyranyloxyethylaminu (R. N. Warrenner a E. N. Cain, Angew. Chem. Int. Edit. 1966, 5, 511) podobným postupem, jaký byl popsán v preparativním postupu 1, v 42,5% výtěžku ve formě hnědého oleje.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,45 - 7,25 (5H, m), 6,51 (1H, brs), 4,80 - 4,73 (1H, m), 4,65 - 4,55 (1H, m), 4,45 - 4,33 (1H, m), 4,28 - 4,15 (1H, m), 4,00 - 3,75 (2H, m), 3,70 - 2,55 (9H, m), 2,30 - 2,05 (1H, m), 1,90 - 1,35 (12H, m).

P ř í k l a d 1 0

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-tetrahydropyranyloxy-N-[2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1-(S)-fenylethyl]-acetamid

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se z 1-(S)-fenyl-N-tetrahydropyranyloxy-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxy)pyrrolidin-1-yl)ethylaminu a 3,4-dichlorfenyl-octové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 69,8 %) ve formě čirého hnědého viskosního oleje.



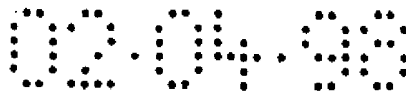
^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,43 - 7,15 (7,4H, m), 6,98 - 6,91 (0,6H, m), 5,69 (0,4H, dd, $J = 4,0, 11,0$ Hz), 5,58 (0,6H, dd, $J = 4,8, 11,4$ Hz), 5,35 - 5,20 (1H, m), 4,65 - 4,53 (1H, m), 4,41 - 4,21 (1H, m), 4,15 - 3,80 (4H, m), 3,68 - 3,10 (4H, m), 3,03 - 2,80 (2H, m), 2,70 - 2,35 (3H, m), 2,20 - 1,10 (13H, m)
 IR (in substancia): 1660 cm^{-1}

P ř í k l a d 1 1

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Směs 2-(3,4-dichlorfenyl)-N-tetrahydropyranyloxy-N-[2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxy-pyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-acetamidu (1,13 g, 1,96 mmol) a methanolu nasyceného plynným chlorovodíkem (4 ml) v methanolu (20 ml) se 7 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se zalkalizuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se z něj rozpouštědlo. Hnědý viskosní olejovitý zbytek (0,80 g) vykristaluje po přidavku etheru a tření o stěny reakční nádoby. Krystalická látka se shromáždí filtrací a promyje etherem. Získá se 377 mg (47,1 %) bílého prášku o teplotě tání $98,5$ až $99,5^\circ\text{C}$.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,45 - 7,20 (7H, m), 7,14 (1H, dd, $J = 1,8, 9,9$ Hz), 5,62 (1H, dd, $J = 5,5, 11,0$ Hz), 5,00 - 3,00 (2H, téměř plochý brs), 4,35 - 4,25 (1H, m), 3,85 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,73 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,38 (1H, dd, $J = 11,0, 12,5$ Hz), 2,95 (1H, dt, $J = 5,1, 8,8$ Hz), 2,73 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 2,65 (1H, dd, $J = 5,5, 12,5$ Hz), 2,51 (1H, dd, $J = 5,5, 10,6$ Hz), 2,40 - 2,27 (1H, m), 2,22 - 2,07 (1H, m), 1,65 - 1,50 (1H, m)
 IR (nujol): $3070, 1640\text{ cm}^{-1}$



MS m/z: 431 ($M^+ + 4$, 10,3), 410 ($M^+ + 2$, 85,7), 408 (M^+ , 100), 304 (8,6), 149 (50,2), 114 (22,7), 112 (24,2)

$[\alpha]_D = +102,9$ ($c = 0,516$, MeOH)

Teplota tání hydrochloridové soli: 65,5 - 67,0°C

Analýza pro $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:

vypočteno: C 52,82, H 5,32, N 6,16

nalezeno: C 53,90, H 5,29, N 6,17

Preparativní postup 5

(R)-(-)-2-(4-Fluorfenyl)glycinol

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z 4-fluor-D-a-fenylglycinu způsobem popsáným v D. A. Evans, Organic Synthesis, 68, 77, ve výtěžku 88 %.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 (2H, dd, $J = 5,5, 8,4$ Hz), 7,03 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 4,05 (1H, dd, $J = 4,4, 8,1$ Hz), 3,71 (1H, dd, $J = 4,4, 10,6$ Hz), 3,53 (1H, dd, $J = 8,4, 10,6$ Hz), 2,19 (3H, brs)

IR (KBr): 3350, 3280 cm^{-1}

Preparativní postup 6

2-(R)-(4-Fluorfenyl)-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxy-pyrrolidin-1-yl)ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se ve výtěžku 68,8 % získá z (R)-(-)-2-(4-fluorfenyl)glycinolu způsobem popsáným v preparativním postupu 3.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7,31 - 7,26 (2H, m), 7,03 (2H, dd, $J = 8,4, 8,8$ Hz), 4,65 - 4,51 (1H, m), 4,40 - 4,27 (1H, m), 3,90 - 3,75 (3H, m), 3,55 - 3,40 (2H, m), 2,90 - 2,70 (1H, m), 2,70 - 2,50 (2H, m), 2,50 - 2,35 (1H, m), 2,30 - 1,95 (2H, m), 1,95 - 1,60 (3H, m), 1,60 - 1,45 (4H, m)

IR (in substancia): 3450 cm^{-1}



P ř í k l a d 1 2

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-[1-(S)-(4-fluorfenyl)ethyl-2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)]-N-hydroxacetamid

Z 2-(R)-(4-fluorfenyl)-2-(3-(S)-tetrahydropyranyl-oxypyrrolidin-1-yl)ethanolu a 3,4-dichlorfenyloctové kyselice podobným způsobem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 52,8 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,41 - 7,26 (4H, m), 7,12 (1H, dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz), 6,99 (2H, dd, $J = 8,4, 8,8$ Hz), 5,60 (1H, dd, $J = 5,1, 11,0$ Hz), 4,35 - 4,25 (1H, m), 3,82 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,72 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,71 (1H, s), 3,58 (1H, s), 3,35 (1H, dd, $J = 11,7, 12,1$ Hz), 3,00 - 2,90 (1H, m), 2,73 (1H, brd, $J = 11,0$ Hz), 2,58 (1H, dd, $J = 5,1, 12,5$ Hz), 2,51 (1H, dd, $J = 5,5, 10,6$ Hz), 2,37 - 2,10 (2H, m), 1,65 - 1,55 (1H, m)

IR (in substantia): 3200, 1640 cm^{-1}

MS m/z: 426 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 50,43, H 4,95, N 5,88

nalezeno: C 50,80, H 4,96, N 5,45

P ř í k l a d 1 3

2-(4-Bromfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxypyrrolidin-1-yl)ethanolu a 4-bromfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkla-



dech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 44,6 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,50 - 7,14 (9H, m), 5,61 (1H, dd, $J = 5,1, 11,0$ Hz), 4,28 - 4,22 (1H, m), 3,90 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,70 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,33 (1H, dd, $J = 11,0, 12,5$ Hz), 2,92 - 2,82 (1H, m), 2,72 - 2,64 (2H, m), 2,50 (1H, dd, $J = 5,5, 10,6$ Hz), 2,38 - 2,28 (1H, m), 2,20 (2H, brs), 2,16 - 2,01 (1H, m), 1,60 - 1,50 (1H, m)

IR (in substancia): 3200, 1630 cm^{-1}

MS m/z: 418 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfní pevné látky.

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 51,68, H 5,42, N 6,03

nalezeno: C 51,75, H 5,51, N 5,71

P ř í k l a d 1 4

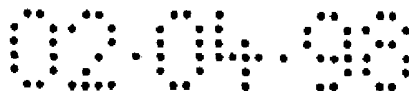
2-(3-Bromfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxy-pyrrolidin-1-yl)ethanolu a 3-bromfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 29,8 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,51 - 7,15 (9H, m), 5,62 (1H, dd, $J = 5,5, 11,0$ Hz), 4,28 - 4,20 (1H, m), 3,94 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,70 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,35 (1H, dd, $J = 11,4, 12,5$ Hz), 2,92 - 2,83 (1H, m), 2,70 - 2,62 (2H, m), 2,51 (1H, dd, $J = 5,1, 10,6$ Hz), 2,42 (2H, brs), 2,38 - 2,28 (1H, m), 2,18 - 2,03 (1H, m), 1,60 - 1,46 (1H, m)

IR (in substancia): 3200, 1630 cm^{-1}

MS m/z: 418 (M^+)



Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $C_{20}H_{23}BrN_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$:

vypočteno: C 50,70, H 5,53, N 5,91

nalezeno: C 50,57, H 5,58, N 5,90

P ř í k l a d 1 5

2-(4-Fluorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxypyrrolidin-1-yl)etanolu a 4-fluorfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 23,6 %.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 - 7,22 (7H, m), 7,10 - 6,95 (2H, m), 5,67 - 5,61 (1H, m), 4,34 - 4,22 (1H, m), 3,92 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,73 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,36 (1H, dd, $J = 10,6, 12,5$ Hz), 2,96 - 2,86 (1H, m), 2,76 - 2,62 (2H, m), 2,58 - 2,48 (1H, m), 2,40 - 2,28 (1H, m), 2,24 - 1,70 (3H, m), 1,64 - 1,48 (1H, m)

IR (in substantia): 3400, 1630 cm^{-1}

MS m/z: 358 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

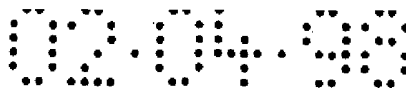
Analýza pro $C_{20}H_{23}FN_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,4H_2O$:

vypočteno: C 59,74, H 6,22, N 6,97

nalezeno: C 59,81, H 6,43, N 6,88

P ř í k l a d 1 6

2-(3,4-Dimethoxyfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid



Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxyppyrolidin-1-yl)etanolu a 3,4-dimethoxyfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 10,6 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,40 - 7,22 (5H, m), 6,95 - 6,78 (3H, m), 5,70 - 5,60 (1H, m), 4,25 - 4,15 (1H, m), 3,91 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,68 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,33 (1H, dd, $J = 11,4, 11,7$ Hz), 2,90 - 2,78 (1H, m), 2,74 - 2,60 (2H, m), 2,47 (1H, dd, $J = 5,1, 10,6$ Hz), 2,34 - 2,20 (1H, m), 2,14 - 1,98 (1H, m), 1,90 (2H, brs), 1,50 - 1,36 (1H, m)

IR (in substantia): 3400, 1630 cm^{-1}

MS m/z : 400 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 2,7\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 54,42, H 7,14, N 5,77

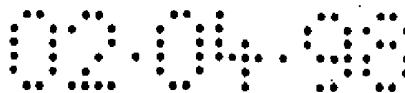
nalezeno: C 54,31, H 6,77, N 5,92

P ř í k l a d 1 7

N-Hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(3-trifluormethylfenyl)acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxyppyrolidin-1-yl)etanolu a 3-trifluormethylfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 18,9 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,60 - 7,26 (9H, m), 5,75 - 5,65 (1H, m), 4,35 - 4,25 (1H, m), 3,99 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,86 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,54 - 3,38 (1H, m), 3,04 - 2,94 (1H, m), 2,84 - 2,40 (6H, m), 2,20 - 2,06 (1H, m), 1,70 - 1,55 (1H, m)



IR (in substantia): 3350, 1630 cm^{-1}

MS m/z: 408 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $\text{H}_{21}\text{C}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1,9\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 54,70, H 5,64, N 6,08

nalezeno: C 54,83, H 5,97, N 6,21

P ř í k l a d 1 8

N-Hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(4-trifluormethylfenyl)acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxy-pyrrolidin-1-yl)etanolu a 4-trifluormethylfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 35,4 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,56 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,33 - 7,26 (5H, m), 5,65 (1H, dd, $J = 5,9, 11,0$ Hz), 4,35 - 4,20 (1H, m), 3,99 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,85 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,41 (1H, dd, $J = 12,1, 12,5$ Hz), 3,00 - 2,90 (1H, m), 2,82 - 2,02 (7H, m), 1,64 - 1,50 (1H, m)

IR (in substantia): 3100, 1650 cm^{-1}

MS m/ez: 408 (M^+)

Teplota tání hydrochloridové soli: 142,5 až 144,2°C

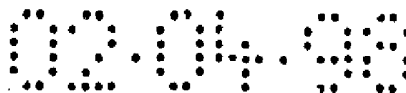
Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 56,24, H 5,48, N 6,25

nalezeno: C 56,27, H 5,61, N 6,08

P ř í k l a d 1 9

2-(4-Bifenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid



Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxyppyrrolidin-1-yl)etanolu a 4-bifenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 38,8 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,60 - 7,26 (14H, m), 5,66 (1H, dd, $J = 5,1, 11,0$ Hz), 4,20 - 4,14 (1H, m), 4,04 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,76 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,35 (1H, dd, $J = 10,3, 13,6$ Hz), 2,90 - 2,80 (1H, m), 2,73 - 2,63 (2H, m), 2,55 - 2,45 (1H, m), 2,35 - 2,22 (1H, m), 2,10 - 1,96 (1H, m), 1,90 (2H, brs), 1,50 - 1,35 (1H, m)

MS m/z: 417 (M+H)⁺

Teplota tání hydrochloridové soli: 163,8 - 165,5°C

Analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 67,60, H 6,55, N 6,06

nalezeno: C 67,77, H 6,42, N 5,76

P ř í k l a d 2 0

N-Hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(4-nitrofenyl)acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxyppyrrolidin-1-yl)etanolu a 4-nitrofenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 11,6 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,35 - 7,16 (5H, m), 5,74 (1H, dd, $J = 4,8, 10,3$ Hz), 4,46 - 4,38 (1H, m), 4,03 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 3,96 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 3,64 - 3,50 (1H, m), 3,20 - 3,10 (1H, m), 2,96 (1H, brd, $J = 10,3$ Hz), 2,90 - 2,74 (3H, m), 2,66 (2H, brs), 2,30 - 2,16 (1H, m), 1,84 - 1,70 (1H, m)

IR (in substantia): 3400, 1630 cm^{-1}

MS m/z: 385 (M⁺)



Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfní pevné látky.

Analýza pro $C_{20}H_{23}N_3O_5 \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$:

vypočteno: C 53,51, H 6,06, N 9,36

nalezeno: C 53,71, H 6,01, N 9,11

P ř í k l a d 2 1

N-Hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(3-nitrofenyl)acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranoxypyrrolidin-1-yl)etanolu a 3-nitrofenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 11,6 %.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 8,17 - 8,08 (2H, m), 7,66 - 7,20 (7H, m), 5,64 (1H, dd, $J = 5,9, 11,0$ Hz), 4,38 - 4,30 (1H, m), 4,03 (1H, d, $J = 14,7$ Hz), 3,90 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,50 - 3,38 (1H, m), 3,06 - 2,94 (1H, m), 2,84 - 2,70 (2H, m), 2,66 - 2,56 (1H, m), 2,50 - 2,32 (1H, m), 2,20 - 2,04 (1H, m), 1,96 (2H, brs), 1,70 - 1,50 (1H, m)

MS m/z: 386 (M+H)⁺

Teplota tání hydrochloridové soli: 154,3 až 155,5°C

Analýza pro $C_{20}H_{23}N_3O_5 \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$:

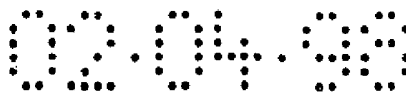
vypočteno: C 56,22, H 5,80, N 9,83

nalezeno: C 56,29, H 5,80, N 9,55

P ř í k l a d 2 2

2-(4-Chlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranoxypyrrolidin-1-yl)etanolu a 4-chlorfenyloctové kyseliny se



podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 49,4 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,40 - 7,20 (9H, m), 5,65 (1H, dd, $J = 5,1, 11,0$ Hz), 5,00 - 3,30 (2H, doširoka rozprostřený brs), 4,35 - 4,25 (1H, m), 3,86 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,74 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,40 (1H, dd, $J = 11,7, 12,1$ Hz), 3,02 - 2,90 (1H, m), 2,75 (1H, brd, $J = 10,6$ Hz), 2,61 (1H, dd, $J = 5,1, 12,5$ Hz), 2,51 (1H, dd, $J = 5,1, 10,3$ Hz), 2,40 - 2,25 (1H, m), 2,23 - 2,08 (1H, m), 1,65 - 1,50 (1H, m)

IR (in substantia): 3400, 1630 cm^{-1}

MS m/z: 374 (M^+)

Teplota tání hydrochloridové soli: 146,5 až 147,3°C

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 57,64, H 5,95, N 6,72

nalezeno: C 57,87, H 5,88, N 6,78

P ř í k l a d 2 3

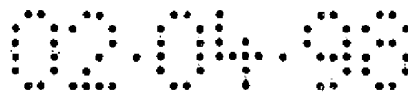
2-(3-Chlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethylacetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxypyrrolidin-1-yl)etanolu a 3-chlorfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 29,6 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,34 - 7,20 (9H, m), 5,75 - 5,62 (1H, m), 4,35 - 4,25 (1H, m), 3,94 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,74 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,45 (1H, dd, $J = 9,5, 12,1$ Hz), 3,05 - 2,92 (1H, m), 2,80 (1H, brd, $J = 10,6$ Hz), 2,77 - 2,30 (3H, m), 3,80 - 2,30 (2H, téměř plochý pík), 2,23 - 2,06 (1H, m), 1,68 - 1,54 (1H, m)

IR (in substantia): 3350, 1630 cm^{-1}

MS m/z: 374 (M^+)



Teplota tání hydrochloridové soli: 113,2 až 114,3°C

Analýza pro $C_{20}H_{23}ClN_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,4H_2O$:

vypočteno: C 57,40, H 5,97, N 6,69

nalezeno: C 57,79, H 5,84, N 6,74

P ř í k l a d 2 4

2-(2-Chlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxypyrrolidin-1-yl)etanolu a 2-chlorfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 31,2 %.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 - 7,16 (9H, m), 5,85 - 5,70 (1H, m), 4,44 - 4,34 (1H, m), 4,14 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 3,91 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 3,68 - 3,48 (1H, m), 3,24 - 3,10 (1H, m), 2,98 - 2,40 (6H, m), 2,34 - 2,18 (1H, m), 1,86 - 1,70 (1H, m)

IR (in substantia): 3400, 1640 cm^{-1}

MS m/z: 374 (M^+)

Teplota tání hydrochloridové soli: 146°C

Analýza pro $C_{20}H_{23}ClN_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$:

vypočteno: C 55,95, H 6,10, N 6,52

nalezeno: C 56,18, H 6,00, N 6,55

P ř í k l a d 2 5

N-Hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(2,3,5-trichlorfenyl)acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxypyrrolidin-1-yl)etanolu a 2,3,5-trichlorfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu

4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 51,6 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,45 - 7,26 (6H, m), 7,14 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 5,70 (1H, dd, $J = 4,8, 11,0$ Hz), 4,48 - 4,30 (1H, m), 4,20 - 3,00 (2H, doširoka rozprostřený brs), 4,06 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 3,90 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 3,750 (1H, dd, $J = 11,4, 12,1$ Hz), 3,20 - 3,10 (1H, m), 2,86 (1H, brd, $J = 10,3$ Hz), 2,75 - 2,60 (2H, m), 2,55 - 2,35 (1H, m), 2,35 - 2,20 (1H, m), 1,85 - 1,70 (1H, m)

IR (in substantia): 3400, 1640 cm^{-1}

MS m/z: 444 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 48,21, H 4,86, N 5,62

nalezeno: C 48,56, H 5,17, N 5,40

P ř í k l a d 2 6

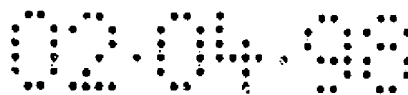
N-Hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(2,4,6-trichlorfenyl)acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxypyrrolidin-1-yl)etanolu a 2,4,6-trichlorfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 14,0 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,50 - 7,26 (7H, m), 5,60 (1H, dd, $J = 4,8, 11,4$ Hz), 4,47 - 4,38 (1H, m), 4,19 (2H, s), 3,49 (1H, dd, $J = 11,7, 12,1$ Hz), 3,25 - 3,10 (1H, m), 2,84 (1H, brd, $J = 9,5$ Hz), 2,75 - 2,60 (2H, m), 2,50 - 2,35 (2H, m), 2,35 - 2,20 (2H, m), 1,90 - 1,70 (1H, m)

IR (KBr): 3450, 1640 cm^{-1}

MS m/z: 442 (M^+)



Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $C_{20}H_{21}Cl_3N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$:

vypočteno: C 49,65, H 4,67, N 5,79

nalezeno: C 49,42, H 4,39, N 5,96

P ř í k l a d 2 7

N-Hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(2,4,6-trimethylfenyl)acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxypyrrolidin-1-yl)etanolu a 2,4,6-trimethylfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 67,8 %.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 - 7,25 (5H, m), 6,81 (2H, s), 5,80 - 5,65 (1H, m), 4,40 - 4,30 (1H, m), 3,86 (2H, s), 3,49 (1H, dd, $J = 11,7, 13,2$ Hz), 3,20 - 3,10 (1H, m), 2,80 (1H, brd, $J = 10,3$ Hz), 2,65 - 2,50 (2H, m), 2,35 - 2,25 (3H, m), 2,23 (3H, s), 2,18 (6H, s), 1,90 - 1,65 (1H, m), 1,65 - 1,50 (1H, m)

IR (in substantia): 3250, 1630 cm^{-1}

MS m/z: 328 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

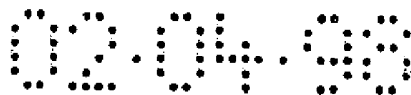
Analýza pro $C_{23}H_{30}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$:

vypočteno: C 64,01, H 7,57, N 6,49

nalezeno: C 64,08, H 7,85, N 6,61

P ř í k l a d 2 8

2-(2,3-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid



Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxypyrrolidin-1-yl)ethanolu a 2,3-dichlorfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 56 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,50 - 7,05 (8H, m), 5,69 (1H, dd, $J = 5,1, 11,4$ Hz), 5,00 - 3,00 (2H, téměř plochý pík brs), 4,45 - 4,35 (1H, m), 4,10 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 3,92 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 3,48 (1H, dd, $J = 11,7, 12,1$ Hz), 3,20 - 3,10 (1H, m), 2,82 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 2,70 - 2,55 (2H, m), 2,45 - 2,20 (2H, m), 1,80 - 1,70 (1H, m)

IR (in substantia): 3200, 1640 cm^{-1}

MS m/z: 408 (M^+)

Teplota tání hydrochloridové soli: 155,3 - 158,1 $^\circ\text{C}$

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$:

vypočteno: C 53,89, H 5,20, N 6,28

nalezeno: C 53,72, H 5,24, N 6,16

P ř í k l a d 2 9

2-(2,4-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxypyrrolidin-1-yl)etanolu a 2,4-dichlorfenylfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 71,9 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,45 - 7,15 (8H, m), 5,69 (1H, dd, $J = 5,1, 11,4$ Hz), 6,50 - 4,50 (2H, téměř plochý brs), 4,35 - 4,25 (1H, m), 4,00 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 3,86 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 3,47 (1H, dd, $J = 11,7, 12,1$ Hz), 3,20 - 3,10 (1H, m), 2,83 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 2,61 (2H, dd, $J = 5,5, 12,1$ Hz), 2,45 - 2,20 (2H, m), 1,80 - 1,65 (1H, m)

IR (in substantia): 3200, 1635 cm^{-1}

MS m/z: 408 (M^+)

Teplota tání hydrochloridové soli: 149 až 151,5°C

Analýza pro $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$:

vypočteno: C 53,46, H 5,25, N 6,23

nalezeno: C 53,46, H 5,19, N 6,19

P ř í k l a d 3 0

2-(2,5-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(R)-fenyl-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxy-pyrrolidin-1-yl)etanolu a 2,5-dichlorfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 56,3 %.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 - 7,15 (8H, m), 5,69 (1H, dd, $J = 5,1, 11,0$ Hz), 5,60 - 4,50 (2H, téměř plochý brs), 4,35 - 4,25 (1H, m), 4,03 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 3,86 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 3,47 (1H, t, $J = 11,7$ Hz), 3,20 - 3,10 (1H, m), 2,82 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 2,63 (2H, dd, $J = 5,1, 12,1$ Hz), 2,45 - 2,20 (2H, m), 1,85 - 1,70 (1H, m)

IR (in substantia): 3200, 1635 cm^{-1}

MS m/z: 408 (M^+)

Teplota tání hydrochloridové soli: 157,5 až 158,2°C

Analýza pro $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$:

vypočteno: C 53,46, H 5,25, N 6,23

nalezeno: C 53,35, H 5,21, N 6,14

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7

2-(3-(S)-Methoxymethyloxy-pyrrolidin-1-yl)-2-(R)-fenylethanol

K míchanému roztoku (S)-(-)-butantriolu (10,61 g, 0,1 mol) v pyridinu (50 ml) se po částech při 0°C (ledová



lázeň) přidá p-toluensulfonylchlorid (38,13 g, 0,2 mol). Reakční směs se 1 hodinu míchá a poté nalije do vodného roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové, který obsahuje led a okyselí na pH 2. Okyselená směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Získá se 36,22 g světle hnědého čirého oleje. K míchanému roztoku tohoto surového di(p-toluensufonátu) (36,22 g) a methylalu (50 ml) v dichlormethanu (50 ml) se přidá oxid fosforečný (20 g). Po jednohodinovém míchání se ke směsi přidá dalších 10 g oxidu fosforečného. Výsledná směs se 2 hodiny míchá a dichlormethanová vrstva se oddělí. Tmavohnědý pevný zbytek se promyje dichlormethanem. Spojené dichlormethanové vrstvy se promyjí vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Získá se 38,51 g hnědého viskosního oleje. Směs tohoto oleje (38,51 g, 84 mmol), (R)-(-)-2-fenylglycinolu (10,97 g, 80 mmol) a triethylaminu (23 mmol, 160 mmol) v ethanolu (40 ml) se 15 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Ze směsi se odpaří rozpouštědlo a zbytek se rozpustí v dichlormethanu (200 ml), dichlormethanový roztok se promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 28,43 g hnědého viskosního oleje. Tento olej se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (200 g) za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 40 : 1 až 20 : 1, jako elučního činidla. Získá se 9,74 g (48,4 %) čirého hnědého viskosního oleje.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,40 - 7,25 (5H, m), 4,62 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 4,85 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 4,26 - 4,18 (1H, m), 3,92 (1H, dd, $J = 6,2, 11,0$ Hz), 3,82 (1H, dd, $J = 5,5, 11,0$ Hz), 3,54 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 3,33 (3H, s), 2,93 (1H, brs), 2,85 - 2,66 (3H, m), 2,56 - 2,47 (1H, m), 2,16 - 2,02 (1H, m), 1,88 - 1,77 (1H, m)

P ř í k l a d 3 1

2-(2,6-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-2-(R)-fenylethanolu a 2,6-dichlorfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 47,2 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,50 - 7,25 (7H, m), 7,20 - 7,10 (1H, m), 5,71 (1H, dd, $J = 5,1, 11,4$ Hz), 5,40 - 3,70 (2H, téměř plochý brs), 4,50 - 4,40 (1H, m), 4,25 (2H, s), 3,50 (1H, dd, $J = 11,0, 12,5$ Hz), 3,28 - 3,25 (1H, m), 2,87 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 2,75 - 2,55 (2H, m), 2,50 - 2,25 (2H, m), 1,90 - 1,70 (1H, m)

IR (KBr): 3400, 1640 cm^{-1}

MS m/z: 408 (M^+)

Teplota tání hydrochloridové soli: 95,5 až 96,8°C

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 52,82, H 5,32, N 6,16

nalezeno: C 52,61, H 5,13, N 6,10

P ř í k l a d 3 2

2-(3,5-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-2-(R)-fenylethanolu a 3,5-dichlorfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 47,8 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,45 - 7,15 (8H, m), 5,63 (1H, dd, $J = 5,5, 11,0$ Hz), 4,50 - 3,00 (2H, téměř plochý brs),



4,40 - 4,28 (1H, m), 3,87 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,71 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,39 (1H, dd, J = 11,4, 12,1 Hz), 3,05 - 2,95 (1H, m), 2,74 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 5,5, 12,5 Hz), 2,54 (1H, dd, j = 5,5, 10,6 Hz), 2,45 - 2,30 (1H, m), 2,25 - 2,10 (1H, m), 1,70 - 1,55 (1H, m)

IR (in substantia): 3350, 1650 cm^{-1}

MS m/z: 408 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 49,86, H 5,65, N 5,81

nalezeno: C 49,49, H 5,53, N 5,59

P ř í k l a d 3 3

N-Hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(2,3,6-trichlorfenyl)acetamid

Z 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-2-(R)-fenylethanolu a 2,3,6-trichlorfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 46,7 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,45 - 7,20 (7H, m), 5,69 (1H, dd, J = 4,8, 11,0 Hz), 5,00 - 3,50 (2H, téměř plochý brs), 4,50 - 4,40 (1H, m), 4,29 (2H, s), 3,49 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,25 - 3,15 (1H, m), 2,85 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,70 - 2,60 (2H, m), 2,45 - 2,20 (2H, m), 1,90 - 1,70 (1H, m)

IR (KBr): 3400, 1640 cm^{-1}

MS m/z: 442 (M^+)

Teplota tání hydrochloridové soli: 102 až 103°C

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 48,21, H 4,86, N 5,62

nalezeno: C 48,40, H 4,64, N 5,52

P ř í k l a d 3 4

2-(Benzo[b]furan-4-yl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-2-(R)-fenylethanolu a 4-benzo[b]furanooctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 57,5 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,50 - 7,25 (7H, m), 7,14 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 0,7, 2,2$ Hz), 5,61 (1H, dd, $J = 5,5, 11,4$ Hz), 4,24 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 4,05 - 3,95 (1H, m), 3,91 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,31 (1H, dd, $J = 11,7, 12,1$ Hz), 2,75 - 2,65 (1H, m), 2,63 - 2,50 (2H, m), 2,30 (1H, dd, $J = 5,1, 10,3$ Hz), 2,20 - 2,10 (1H, m), 2,00 - 1,85 (1H, m)

IR (in substantia): 3400, 1635 cm^{-1}

MS m/z: 380 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfní pevné látky.

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$:

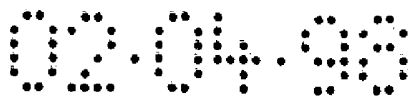
vypočteno: C 60,51, H 6,28, N 6,41

nalezeno: C 60,31, H 5,98, N 6,47

P ř í k l a d 3 5

N-Hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(1-tetralon-6-yl)acetamid

Z 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-2-(R)-fenylethanolu a (1-tetralon-6-yl)octové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 59,4 %.



^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,40 - 7,18 (7H, m), 5,66 (1H, dd, $J = 5,5, 11,0$ Hz), 4,30 - 4,20 (1H, m), 3,94 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,81 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,80 - 2,00 (2H, téměř plochý brs), 3,40 (1H, dd, $J = 11,7, 12,1$ Hz), 3,00 - 2,85 (3H, m), 2,80 - 2,50 (5H, m), 2,45 - 2,30 (1H, m), 2,20 - 2,05 (3H, m), 1,65 - 1,50 (1H, m)

IR (in substantia): 3400, 1680 cm^{-1}

MS m/z: 480 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1,2\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 61,78, H 6,78, N 6,00

nalezeno: C 61,60, H 6,59, N 6,35

P ř í k l a d 3 6

2-(3,4-Dimethylfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-2-(R)-fenylethanolu a 3,4-dimethylfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 66,8 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,45 - 7,25 (5H, m), 7,20 - 7,00 (3H, m), 5,66 (1H, dd, $J = 5,1, 11,4$ Hz), 4,25 - 4,10 (1H, m), 3,87 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,67 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,37 (1H, dd, $J = 11,7, 12,1$ Hz), 3,00 - 2,85 (1H, m), 2,71 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 2,55 (1H, dd, $J = 5,5, 12,5$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 5,1, 9,9$ Hz), 2,35 - 2,05 (9H, m, včetně každého 3H, s při 2,22 a 2,21 ppm), 1,80 - 1,35 (2H, m)

IR (in substantia): 3350, 1630 cm^{-1}

MS m/z: 368 (M^+)



Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $C_{22}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 1,8H_2O$:

vypočteno: C 60,42, H 7,51, N 6,41

nalezeno: C 60,51, H 7,71, N 6,29

P ř í k l a d 3 7

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(R)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-2-(S)-fenylethanolu a 3,4-dichlorfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 32,8 %.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 - 7,25 (7H, m), 7,13 (1H, dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz), 5,61 (1H, dd, $J = 5,5, 10,6$ Hz), 5,00 - 3,90 (2H, téměř plochý brs), 4,45 - 4,35 (1H, m), 3,85 (1H, d, $J = 14,7$ Hz), 3,77 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,37 (1H, dd, $J = 11,0, 12,5$ Hz), 2,89 (1H, dd, $J = 4,7, 8,4$ Hz), 2,80 - 2,60 (3H, m), 2,45 - 2,35 (1H, m), 2,15 - 2,00 (1H, m), 1,80 - 1,68 (1H, m)

IR (KBr): 3450, 1250 cm^{-1}

MS m/z: 408 (M^+)

Teplota tání hydrochloridové soli: 125,5 až 126,0°C

$[\alpha]_D = -95,4^\circ$ ($c = 0,218$, methanol)

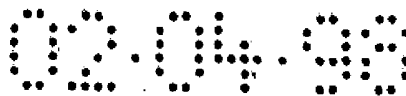
Analýza pro $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_3$:

vypočteno: C 58,69, H 5,32, N 6,84

nalezeno: C 58,51, H 5,42, N 6,70

P ř í k l a d 3 8

2-(3,4-Difluorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid



Z 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-2-(R)-fenylethanolu a 3,4-difluorfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 53,6 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,40 - 7,25 (5H, m), 7,18 - 6,95 (3H, m), 5,65 (1H, dd, $J = 5,5, 11,4$ Hz), 5,00 - 3,90 (2H, téměř plochý brs), 4,35 - 4,25 (1H, m), 3,82 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,74 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,40 (1H, dd, $J = 10,6, 13,2$ Hz), 2,95 (1H, dt, $J = 4,4, 8,8$ Hz), 2,75 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 2,61 (1H, dd, $J = 5,1, 12,5$ Hz), 2,51 (1H, dd, $J = 5,5, 10,6$ Hz), 2,40 - 2,10 (2H, m), 1,70 - 1,50 (1H, m)
IR (in substantia): 3350, 3250, 1630 cm^{-1}

MS m/z: 376 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfní pevné látky.

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 56,94, H 5,73, N 6,64

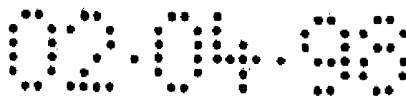
nalezeno: C 57,21, H 6,07, N 6,63

P ř í k l a d 3 9

2-(Benzo[b]thiofen-4-yl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-2-(R)-fenylethanolu a (benzo[b]thiofen-4-yl)octové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 48,8 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,79 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,50 - 7,20 (8H, m), 5,60 (1H, dd, $J = 5,5, 11,4$ Hz), 4,60 - 3,20 (2H, téměř plochý brs), 4,32 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 4,01 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 4,00 - 3,90 (1H, m), 3,30 (1H, dd, $J = 11,7, 12,1$ Hz), 2,70 - 2,45 (3H, m),



2,28 (1H, dd, $J = 5,1, 10,3$ Hz), 2,20 - 2,10 (1H, m), 1,95 - 1,80 (1H, m), 1,20 - 1,05 (1H, m)

IR (in substantia): 3400, 3200, 1630 cm^{-1}

MS m/z: 396 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 59,79, H 5,93, N 6,34

nalezeno: C 59,85, H 6,09, N 6,27

P ř í k l a d 4 0

N-Hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(3,4-methylenedioxyfenyl)acetamid

Z 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-2-(R)-fenylethanolu a 3,4-methylenedioxyfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 59,7 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,45 - 7,25 (5H, m), 6,85 - 6,70 (3H, m), 5,92 (2H, s), 5,66 (1H, dd, $J = 5,5, 11,4$ Hz), 4,50 - 3,30 (2H, téměř plochý brs), 4,30 - 4,20 (1H, m), 3,86 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,64 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,39 (1H, t, $J = 12,1$ Hz), 3,05 - 2,95 (1H, m), 2,72 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 2,59 (1H, dd, $J = 5,5, 12,5$ Hz), 2,48 (1H, dd, $J = 5,5, 10,3$ Hz), 2,35 - 2,10 (2H, m), 1,65 - 1,50 (1H, m)

IR (in substantia): 3400, 3250, 1630 cm^{-1}

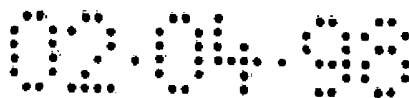
MS m/z: 384 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\cdot\text{HCl}\cdot 1,4\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 56,54, H 6,28, N 6,28

nalezeno: C 56,74, H 6,38, N 5,89



P ř í k l a d 4 1

2-(3,5-Difluorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid

Z 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-2-(R)-fenylethanolu a 3,4-difluorfenyloctové kyseliny se podobným postupem, jaký je popsán v preparativním postupu 4 a příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 40,0 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,40 - 7,25 (5H, m), 6,82 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,72 - 6,64 (1H, m), 5,65 (1H, dd, $J = 5,1, 11,0$ Hz), 5,30 - 4,20 (2H, téměř plochý brs), 4,40 - 4,30 (1H, m), 3,86 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,74 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,41 (1H, dd, $J = 11,7, 12,1$ Hz), 3,10 - 2,95 (1H, m), 2,76 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 2,61 (1H, dd, $J = 5,1, 12,5$ Hz), 2,52 (1H, dd, $J = 5,5, 10,6$ Hz), 2,40 - 2,10 (2H, m), 1,70 - 1,55 (1H, m)

IR (in substantia): 3350, 3200, 1630 cm^{-1}

MS m/z: 376 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 56,94, H 5,73, N 6,64

nalezeno: C 57,01, H 5,93, N 6,45

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8

1-Benzyl-3-(R)-tetrahydropyranyloxypyrrolidin

K míchanému roztoku (R)-(+)-1-benzyl-3-pyrrolidinolu (5,00 g, 28 mmol) a D-kafr-10-sulfonové kyseliny (6,97 g, 30 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se při teplotě místnosti přidá 3,4-dihydro-2H-pyran (20 ml). Reakční směs se 14 hodin míchá (ve většině případů je reakce dokončena po



odeznění exotermické reakce) a zředí dichlormethanem (100 ml). Zředěná směs se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje na hnědý olej. Tento zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (200 g) za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 40 : 1, jako elučního činidla. Získá se 8,78 g (97,6 %) požadované sloučeniny ve formě hnědého oleje.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,34 - 7,22 (5H, m), 4,61 (0,5H, dd, $J = 2,9, 4,4$ Hz), 4,54 (0,5H, dd, $J = 2,9, 4,4$ Hz), 4,5č (0,5H, dd, $J = 2,9, 4,4$ Hz), 4,42 - 4,31 (1H, m), 3,90 - 3,79 (1H, m), 3,67 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,59 (0,5 H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,58 (0,5H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,50 - 3,40 (1H, m), 2,88 (0,5H, dd, $J = 6,6, 10,3$ Hz), 2,74 - 2,45 (3,5H, m), 2,25 - 2,05 (1H, m), 1,95 - 1,45 (7H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9

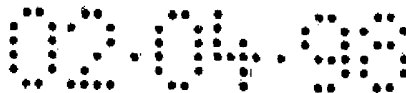
3-(R)-Tetrahydropyranyloxypyrrolidin

Směs 1-benzyl-3-(R)-tetrahydropyranyloxypyrrolidinu (8,78 g, 27,3 mmol) a Pearlmanova katalyzátoru (3,50 g) v methanolu (100 ml) se 4 hodiny míchá pod atmosférou vodíku při teplotě místnosti. Filtrací přes Celit se odstraní katalyzátor a filtrát se zkoncentruje. Získá se 5,74 g čirého světle hnědého oleje, kterého se použije při následující reakci bez přečištění.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 4,62 (1H, brs), 4,45 - 4,30 (1H, m), 3,90 - 3,80 (1H, m), 3,55 - 3,45 (1H, m), 3,20 - 2,80 (5H, m), 2,00 - 1,40 (8H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 10

1-(S)-Fenyl-2-(3-(R)-tetrahydropyranyloxypyrrolidin-1-yl)-ethanol a 2-(R)-fenyl-2-(3-(R)-tetrahydropyranyloxypyrrolidin-1-yl)ethanol



Směs 3-(R)-tetrahydropyranyloxy-pyrrolidinu (1,43 g, 8,32 mmol) a (S)-(-)-styrenoxidu (1,00 g, 8,32 mmol) v ethanolu (10 ml) se za míchání 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku. Po odpaření rozpouštědla se získá 3,098 g hnědého oleje, který se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (100 g) za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 40 : 1 až 15 : 1, jako elučního činidla. Získá se 1,68 g (69,3 %) čirého světle hnědého oleje, jako směs titulních sloučenin v přibližném poměru 2 : 1, kde hlavní složkou je 1-(S)-fenyl-2-(3-(R)-tetrahydropyranyloxy-pyrrolidin-1-yl)ethanol.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,40 - 7,24 (5H, m), 4,72 a 4,68 (celkem 0,67 H, zřejmě každý d, $J = 2,6$ Hz, OCHO), 4,63 - 4,55 (1H, m, PhCHOH a OCHO), 4,43 - 4,25 (1H, m, OCHCH_2N), 3,89 - 3,81 (1,67H, m), 3,52 - 3,46 (1,33H, m), 2,88 - 2,47 (5,33H, m), 2,15 - 1,90 (2H, m), 1,86 - 1,66 (3H, m), 1,58 - 1,51 (4H, m)

P ř í k l a d 4 2

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-[1-(S)-fenyl-2-(3-(R)-tetrahydropyranyloxy-pyrrolidin-1-yl)ethyl]-N-tetrahydropyranyloxy-acetamid

K míchanému roztoku 1-(S)-fenyl-2-(3-(R)-tetrahydropyranyloxy-pyrrolidin-1-yl)ethanolu (1,67 g, 5,73 mmol) a triethylaminu (0,96 ml, 6,88 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se při 0°C přikape methansulfonylchlorid (0,53 ml, 6,88 mmol). Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 2,02 g hnědého oleje. Tohoto oleje se použije pro následující reakci bez přečištění.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,42 - 7,30 (5H, m), 4,94 (1H, dd, $J = 5,9, 8,1$ Hz, PhCHCl), 4,60 a 4,52 (celkem 1H, každý



m, OCHO), 4,35 - 4,31 (1H, m), OCHCH₂N), 3,88 - 3,82 (1H, m), 3,48 - 3,45 (1H, m), 3,25 - 3,17 (1H, m), 3,02 - 2,69 (3H, m), 2,66 - 2,50 (3H, m), 1,88 - 1,67 (3H, m), 1,56 - 1,51 (4H, m)

Směs surového chloridového derivátu (2,02 g, 5,73 mmol) a O-(tetrahydropyranyl)hydroxylaminu (0,806 g, 6,88 mmol) v ethanolu (10 ml) se 0,5 hodiny za míchání zahřívá ke zpětnému toku a zkoncentruje. Zbytek se zředí dichlormethanem (30 ml), promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 2,59 g hnědého oleje, kterého se použije pro následující reakci bez přečištění.

Směs surového aminového derivátu získaného podle předchozího odstavce (2,59 g, 5,73 mmol), 3,4-dichlorfenyl-octové kyseliny (1,41 g, 6,88 mmol) a hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (zkráceně WSC, 1,32 g, 6,88 mmol) v dichlormethanu (15 ml) se míchá 0,5 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 4,12 g hnědého oleje, který se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (100 g) za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 50 : 1 až 40 : 1, jako elučního činidla. Získá se 2,22 g (67,1 %) světle žlutého oleje.

P ř í k l a d 4 3

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(R)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid



Směs amidového derivátu získaného výše uvedeným postupem (2,20 g, 3,81 mmol) a methanolu s obsahem plynného chlorovodíku (10 ml) se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, zkoncentruje, zalkalizuje vodným roztokem amoniaku a extrahuje dichlormethanem (30 ml). Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Filtrací se shromáždí světlě hnědý prášek, který se promyje hexanem. Získá se 1,117 g (71,6 %) světle hnědého prášku.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,41 - 7,28 (7H, m), 7,13 (1H, dd, $J = 1,8, 8,4$ Hz), 5,61 (1H, dd, $J = 5,5, 10,6$ Hz), 4,50 - 3,50 (2H, téměř plochý brs), 4,40 - 4,35 (1H, m), 3,84 (1H, d, $J = 14,7$ Hz), 3,77 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,38 (1H, dd, $J = 11,0, 12,1$ Hz), 2,94 - 2,85 (1H, m), 2,74 - 2,63 (3H, m), 2,44 - 2,35 (1H, m), 2,15 - 2,01 (1H, m), 1,80 - 1,65 (1H, m)

IR (KBr): 3250, 1650 cm^{-1}

MS m/z: 408 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 52,20, H 5,39, N 6,09

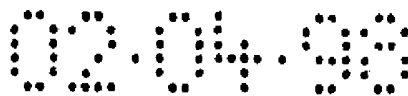
nalezeno: C 52,22, H 5,39, N 6,12

P ř í k l a d 4 4

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(R)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(R)-fenylethyl]acetamid

Z 3-(R)-tetrahydropyranyloxyrrolidinu a (R)-(+)-styrenoxidu se podobným postupem, jaký je popsán v příkladech 3 až 5 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 33,3 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,38 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,36 - 7,25 (6H, m), 7,13 (1H, dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz), 5,64 (1H, dd,



$J = 5,1, 11,0 \text{ Hz}$), $5,00 - 3,50$ (2H, téměř plochý brs), $4,35 - 4,25$ (1H, m), $3,84$ (1H, d, $J = 14,3 \text{ Hz}$), $3,73$ (1H, d, $J = 13,2 \text{ Hz}$), $3,40$ (1H, dd, $J = 11,4, 12,5 \text{ Hz}$), $3,05 - 2,95$ (1H, m), $2,74$ (1H, brs, $J = 10,3 \text{ Hz}$), $2,62$ (1H, dd, $J = 5,1, 12,5 \text{ Hz}$), $2,51$ (1H, dd, $J = 5,5, 10,6 \text{ Hz}$), $2,40 - 2,25$ (1H, m), $2,25 - 2,10$ (1H, m), $1,70 - 1,55$ (1H, m)

IR (KBr): $3400, 3200, 1640 \text{ cm}^{-1}$

MS m/z: 408 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfni pevné látky.

Analýza pro $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:

vypočteno: C 52,82, H 5,32, N 6,16

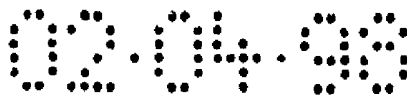
nalezeno: C 52,71, H 5,59, N 6,15

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1

(S)-1-(3-Methylfenyl)-1,2-ethandiol

Směs 3-methylstyrenu (1,69 ml, 12,7 mmol) a AD-mix- α (17,78 g, 12,7 mmol) ve vodě (65 ml) a terc.butanolu (65 ml) se 3,5 hodiny míchá při 0°C . K této reakční směsi se přidá siřičitan sodný (20 g). Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 2,07 g světle hnědého oleje, který se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (110 g) za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 3 : 2, jako elučního činidla. Získá se 1,89 g (98 %) požadovaného produktu ve formě světle hnědého oleje.

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 7,24 (1H, dd, $J = 7,3, 7,7 \text{ Hz}$), 7,19 - 7,09 (3H, m), 4,77 (1H, dd, $J = 3,7, 8,1 \text{ Hz}$), 3,74 (1H, dd, $J = 3,7, 11,4 \text{ Hz}$), 3,65 (1H, dd, $J = 8,1, 11,4 \text{ Hz}$), 2,82 (1H, brs), 2,35 (3H, m), 1,77 (1H, brs)



P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2

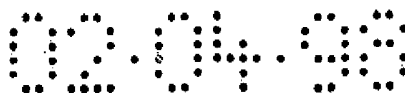
2-p-Toluensulfonát (S)-1-(3-methylfenyl)-1,2-ethandiolu

K míchanému roztoku (S)-1-(3-methylfenyl)-1,2-ethandiolu (1,78 g, 11,7 mmol) v pyridinu (35 ml) se při 0°C přidá p-toluensulfonylchlorid (2,46 g, 12,9 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (1,58 g, 12,9 mmol). Reakční směs se 17 hodin míchá při 0°C až teplotě místnosti a okyselí 6N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Okyselená směs se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 3,02 g žlutého oleje, který se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (100 g) za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 9 až 1 : 3, jako elučního činidla. Získá se 2,63 g (73 %) požadovaného produktu ve formě světle žlutého oleje, jehož optická čistota je podle vysokotlaké kapalinové chromatografie s chirální stacionární fází (chiral pak AS, Daicel Chemical Industries) za použití směsi n-hexanu a ethanolu v poměru 98 : 2, jako elučního činidla, 97 % ee; detekční doba: 55 minut pro (R)-isomer a 59 minut pro (S)-isomer.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,15 - 7,05 (3H, m), 4,94 (1H, ddd, J = 2,9, 2,9, 8,4 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 2,9, 10,3 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 8,4, 10,3 Hz), 2,54 (1H, brd, J = 2,9 Hz), 2,45 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,58 (3H, s)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3

2-(3-(S)-Methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-(3-methylfenyl)ethanol a 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-
2-(R)-(3-methylfenyl)ethanol



Směs 2-p-toluensulfonátu (S)-1-(3-methylfenyl)-1,2-ethandiolu (2,63 g, 8,59 mmol), (S)-3-methoxymethyloxy-pyrrolidinu (1,24 g, 9,45 mmol) a uhličitanu draselného (1,31 g, 9,45 mmol) v ethanolu (25 ml) se 2 hodiny za míchání zahřívá ke zpětnému toku, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se zředí vodou a vodná směs se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 2,11 g hnědého oleje, který se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (110 g) za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 15 : 1 až 10 : 1, jako elučního činidla. Získá se 1,72 g (76 %) směsi požadovaných produktů v poměru 3 : 2 ve formě světle hnědého oleje.

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 7,26 - 7,05 (4H, m), 4,68 (0,6H, dd, $J = 2,9, 10,6$ Hz, PhCH_2OH), 4,67 (0,6H, d, $J = 7,0$ Hz, OCH_2O), 4,63 (0,6H, d, $J = 6,6$ Hz, OCH_2O), 4,62 (0,4H, d, $J = 7,0$ Hz, OCH_2O), 4,59 (0,4H, d, $J = 7,0$ Hz, OCH_2O), 4,34 - 4,24 (0,6H, m, OCHCH_2N), 4,24 - 4,16 (0,4H, m, OCHCH_2N), 3,88 (0,4H, dd, $J = 6,2, 10,6$ Hz, OCHCH_2OH), 3,79 (0,4H, dd, $J = 5,8, 11,0$ Hz, OCHCH_2OH), 3,47 (0,4H, dd, $J = 5,8, 6,2$ Hz, NCHPh), 3,38 (1,8 H, s), 3,33 (1,2H, s), 3,05 - 2,92 (1,2H, m), 2,82 - 2,40 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,25 - 1,50 (3H, m)

P ř í k l a d 4 5

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-[2-(3-(S)-methoxymethyloxy-pyrrolidin-1-yl)-1-(S)-(3-methylfenyl)ethyl]-N-tetrahydropyranyloxy-acetamid

Ze směsi 2-(3-(S)-methoxymethyloxy-pyrrolidin-1-yl)-1-(S)-(3-methylfenyl)ethanolu a 2-(3-(S)-methoxymethyloxy-pyrrolidin-1-yl)-2-(R)-(3-methylfenyl)ethanolu se způsobem popsaným v příkladu 4 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 60 %.



^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,39 (0,5H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,35 (0,5H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,27 - 7,02 (5,5H, m), 6,96 (0,5H, dd, $J = 1,8, 8,4$ Hz), 5,65 (0,5H, dd, $J = 5,1, 11,4$ Hz, PhCHN), 5,52 (0,5H, dd, $J = 4,8, 11,0$ Hz, PhCHN), 5,30 - 5,20 (1H, m), NOCHO), 4,64 (0,5H, d, $J = 6,6$ Hz, OCH_2O), 4,63 (0,5H, d, $J = 7,0$ Hz, OCH_2O), 4,61 (0,5H, d, $J = 6,6$ Hz, OCH_2O), 4,60 (0,5H, d, $J = 6,6$ Hz OCH_2O), 4,30 - 4,20 (0,5H, m, OCHCH_2N), 4,20 - 4,10 (0,5H, m, OCHCH_2N), 4,06 - 3,85 (3H, m), 3,56 - 3,36 (1,5H, m), 3,35 (1,5H, OMe), 3,34 (1,5 s, OMe), 3,24 - 3,10 (0,5H, m), 3,01 - 2,80 (2H, m), 2,66 - 2,40 (3H, m), 2,34 (1,5H, s), 2,28 (1,5H, s), 2,15 - 1,15 (8H, m)

P ř í k l a d 4 6

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-(3-methylfenyl)ethyl]acetamid

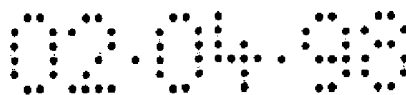
Z 2-(3,4-dichlorfenyl)-N-[2-(3-(S)-methoxymethyl-oxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-(3-methylfenyl)ethyl]-N-tetrahydroxyloxyacetamidu se podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 5 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 77 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,42 - 7,05 (7H, m), 5,59 (1H, dd, $J = 5,1, 11,0$ Hz, PhCHN), 4,35 - 4,25 (1H, m, CHOH), 3,85 (1H, d, $J = 14,3$ Hz, COCH_2Ph), 3,74 (1H, d, $J = 15,8$ Hz, COCH_2Ph), 3,50 - 2,50 (2H, téměř plochý brs, $\text{OH} \times 2$), 3,38 (1H, dd, $J = 11,7, 12,1$ Hz), 3,00 - 2,90 (1H, m), 2,73 (1H, brd, $J = 10,6$ Hz), 2,62 (1H, dd, $J = 5,1, 12,5$ Hz), 2,53 (1H, dd, $J = 5,5, 10,6$ Hz), 2,40 - 2,25 (4H, m, včetně 3H, s při 2,30 ppm), 2,23 - 2,07 (1H, m), 1,65 - 1,55 (1H, m)

IR (in substantia): 3350, 1650 cm^{-1}

MS m/z: 422 (M^+)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny je ve formě amorfní pevné látky.



Analýza pro $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_3 \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$:

vypočteno: C 51,81, H 5,80, N 5,75

nalezeno: C 51,85, H 5,72, N 5,47

P ř í k l a d 4 7

N-[1-(S)-(4-Chlorfenyl)-2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-N-hydroxyacetamid

Z 4-chlorstyrenu a 3-(S)-methoxymethoxypyrrolidinu se podobným postupem, jaký je popsán v příkladech 7 až 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu v celkovém výtěžku 12 %.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,30 - 7,20 (4H, m), 7,14 (1H, dd, $J = 2,2, 8,1$ Hz), 5,58 (1H, dd, $J = 5,1, 11,0$ Hz, PhCHN), 5,00 - 3,00 (2H, téměř plochý brs, OHx2), 4,35 - 4,25 (1H, m, CHOH), 3,85 (1H, d, $J = 14,3$ Hz, $COCH_2Ph$), 3,74 (1H, brd, $J = 10,3$ Hz), 2,65 (1H, d, $J = 5,1, 12,5$ Hz), 2,60 - 2,45 (1H, m), 2,45 - 2,25 (1H, m), 2,25 - 2,05 (1H, m), 1,70 - 1,50 (1H, m)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny je ve formě amorfní pevné látky.

IR (KBr): 3400, 3100, 1650 cm^{-1}

MS m/z: 443 (M+H)⁺

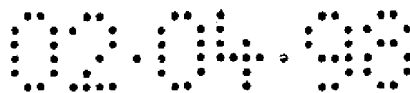
Analýza pro $C_{20}H_{21}Cl_3N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,7H_2O$:

vypočteno: C 48,74, H 4,79, N 5,68

nalezeno: C 49,15, H 5,21, N 5,58

P ř í k l a d 4 8

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-(4-methoxyfenyl)ethyl]acetamid a 2-(3,4-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(R)-(4-methoxyfenyl)ethyl]acetamid



Z 4-methoxystyrenu a 3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidinu se podobným postupem, jaký je popsán v příkladech 7 až 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu v celkovém výtěžku 5,2 %.

V tomto případě racemizace proběhne v poloze 1 a sloučeniny jmenované v nadpisu se získají v průběhu následných reakcí (methansulfonace, přidavek THPONH₂ a acylace).

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ 7,40 - 7,26 (4H, m), 7,12 (0,5H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 7,11 (0,5H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,70 - 5,60 (1H, m, PhCHN), 4,50 - 4,40 (0,5H, m, CHOH), 4,50 - 3,00 (2H, téměř plochý brs, OHx2), 4,40 - 4,30 (0,5H, m, CHOH), 3,84 (1H, d, J = 14,3 Hz, COCH₂Ph), 3,79 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 14,7 Hz, COCH₂Ph), 3,65 - 3,40 (1H, m), 3,15 - 3,00 (1H, m), 2,90 - 2,40 (4H, m), 2,30 - 2,10 (1H, m), 1,90 - 1,78 (0,5H, m), 1,78 - 1,60 (0,5H, m)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny je ve formě amorfni pevné látky.

IR (KBr): 3400, 3150, 1650 cm⁻¹

MS m/z: 448 (M⁺)

Analýza pro C₂₁H₂₄Cl₂N₂O₄·HCl·2,5H₂O:

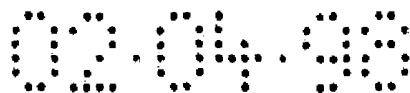
vypočteno: C 48,43, H 5,81, N 5,38

nalezeno: C 48,21, H 5,75, N 5,35

P ř í k l a d 4 9

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]acetamid

Z 4-trifluormethylstyrenu a 3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidinu se podobným postupem, jaký je popsán v příkladech 7 až 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu v celkovém výtěžku 25,3 %.



^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,60 - 7,35 (6H, m), 7,20 - 7,10 (1H, m), 5,65 (1H, dd, $J = 5,5, 11,0$ Hz, PhCHN), 4,40 - 4,30 (1H, m, CHOH), 3,90 (1H, d, $J = 13,9$ Hz, COCH_2Ph), 3,73 (1H, d, $J = 12,5$ Hz, COCH_2Ph), 3,34 (1H, dd, $J = 11,0, 12,5$ Hz), 3,00 - 2,90 (1H, m), 2,75 - 2,65 (2H, m), 2,54 (1H, dd, $J = 5,1, 10,6$ Hz), 2,60 - 2,00 (4H, m), 1,70 - 1,55 (1H, m)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny je ve formě amorfní pevné látky.

IR (in substantia): 3400, 3250, 1635 cm^{-1}

MS m/z: 476 (M^+)

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 45,88, H 4,77, N 5,10

nalezeno: C 45,90, H 4,83, N 4,71

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4

2-p-Toluensulfonát (S)-1-(4-methylfenyl)-1,2-ethandiolu

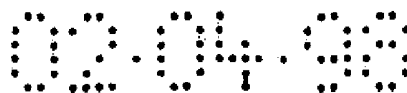
Ze 4-methylstyrenu se podobným postupem, jaký je popsán v příkladech 7 a 8, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu v celkovém výtěžku 75 %. Optická čistota získaného produktu je podle analýzy HPLC 98,3 % ee.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 5,00 - 4,09 (1H, m), 4,13 (1H, dd, $J = 3,3, 10,3$ Hz), 4,03 (1H, d, $J = 8,4, 10,3$ Hz), 2,49 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 2,45 (3H, s), 1,57 (3H, s)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5

(S)-4-Methylstyrenoxid

Směs 2-p-toluensulfonátu (S)-1-(4-methylfenyl)-1,2-ethandiolu (4,13 g, 13,5 mmol) a 50% vodného roztoku hydroxidu sodného (5 ml) v tetrahydrofuranu (25 ml) se 1



hodinu míchá při teplotě místnosti a 2 hodiny při 50°C. Poté se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 1,59 g (88 %) požadované sloučeniny ve formě světle hnědého oleje, kterého se použije v následující reakci bez přečištění.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,20 - 7,10 (4H, m), 3,83 (1H, dd, $J = 2,6, 4,0$ Hz), 3,13 (1H, dd, $J = 4,0, 5,5$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 2,6, 5,5$ Hz), 2,34 (3H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6

2-(3-(S)-Methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-(4-methylfenyl)ethanol a 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-2-(R)-(4-methylfenyl)ethanol

Směs (S)-4-methylstyrenoxidu (1,59 g, 11,9 mmol) a 3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidinu (1,55 g, 11,9 mmol) v isopropylalkoholu (25 ml) se 7 hodin zahřívá ke zpětnému toku, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (150 g) za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 50 : 1 až 15 : 1, jako elučního činidla. Získá se 2,39 g (76 %) požadovaných produktů ve formě světle hnědého oleje. Produkt je směsí titulních sloučenin v poměru 3 : 2.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,26 (1,2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,21 - 7,10 (2,8H, m), 4,75 - 4,55 (2,6H, m, včetně 0,6H, d, $J = 6,6$ Hz při 4,66 ppm, 0,6H, d, $J = 7,0$ Hz při 4,63 ppm, 0,4 H, d, $J = 7,0$ Hz při 4,62 ppm, 0,4H, d, $J = 7,0$ Hz při 4,5 ppm), 4,35 - 4,23 (0,6H, m, OCHCH_2N), 4,23 - 4,15 (0,4H, m, OCHCH_2N), 3,87 (0,4H, dd, $J = 6,2, 10,6$ Hz, CHCH_2OH), 3,77 (0,4H, dd, $J = 5,9, 10,6$ Hz, CHCH_2OH), 3,49 (0,4H, dd, $J = 5,9, 6,2$ Hz, NCHPh), 3,38 (1,8 H, s), 3,33 (1,2 H, s), 3,05



- 2,90 (1,2H, m), 2,80 - 2,40 (5H, m), 2,34 (3H, s), 2,2ř - 2,00 (1H, m), 1,95 - 1,75 (1H, m)

P ř í k l a d 5 0

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-(4-methylfenyl)ethyl]acetamid

Z 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-(4-methylfenyl)ethanolu a 2-(3-(S)-methoxymethyloxypyrrolidin-1-yl)-2-(R)-(4-methylfenyl)ethanolu se podobným postupem, jaký je popsán v příkladech 10 a 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu v celkovém výtěžku 29,5 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,40 - 7,30 (2H, m), 7,23 (2H, zdánlivý d, $J = 8,1$ Hz), 7,11 (3H, zdánlivý d, $J = 7,7$ Hz), 5,64 (1H, dd, $J = 5,1, 11,4$ Hz, PhCHN), 5,00 - 3,00 (2H, téměř plochý brs, OHx2), 4,40 - 4,30 (1H, m, CHOH), 3,84 (1H, d, $J = 14,7$ Hz, CoCH_2Ph), 3,73 (1H, d, $J = 14,3$ Hz, COCH_2Ph), 3,46 (1H, dd, $J = 11,4, 12,1$ Hz), 3,10 - 2,95 (1H, m), 2,83 (1H, brd, $J = 11,0$ Hz), 2,75 - 2,40 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,25 - 2,10 (1H, m), 1,75 - 1,60 (1H, m)

Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má podobu amorfní pevné látky.

MS m/z: 422 (M^+)

IR (KBr): 3420, 3180, 1650 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: C 53,80, H 5,59, N 5,98

nalezeno: C 53,51, H 5,67, N 6,04

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7

(S)-1-(3-Methoxymethyloxyfenyl)-1,2-ethandiol

Z 3-methoxymethyloxystyrenu (připraveného standardní methoxymethylací 3-hydroxystyrenu) se podobným postupem,

jaký je popsán v příkladu 7, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu v kvantitativním výtěžku.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (1H, dd, $J = 7,7, 8,1$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,98 - 6,92 (2H, m), 5,15 (2H, s, OCH_2OMe), 4,74 (1H, dd, $J = 3,3, 8,1$ Hz, ArCHOH), 3,71 (1H, brd, $J = 9,9$ Hz, CHCH_2OH), 3,65 - 3,55 (2H, m, včetně 1H, dd, $J = 8,1, 11,0$ Hz při 3,61 ppm, CHCH_2OH), 3,44 (3H, s, OCH_2OMe), 3,14 (1H, brs, OH)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 8

2-p-Toluensulfonát (S)-1-(3-methoxymethoxyfenyl)-1,2-ethandiolu

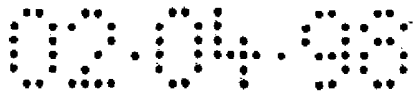
Z (S)-1-(3-methoxymethoxyfenyl)-1,2-ethandiolu se podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 8, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu v 64% výtěžku. Její optická čistota je podle HPLC 96 % ee.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 7,7, 8,4$ Hz), 7,00 - 6,92 (3H, m), 5,15 (2H, s), 4,95 (1H, ddd, $J = 3,3, 3,3, 8,4$ Hz, ArCHOH), 4,15 (1H, dd, $J = 3,3, 10,3$ Hz, CHCH_2OTs), 4,03 (1H, dd, $J = 8,4, 10,3$ Hz, CHCH_2OTs), 3,46 (3H, s, OCH_2OMe), 2,65 (1H, d, $J = 3,3$ Hz, ArCHOH), 2,45 (3H, s, PhMe)

P ř í k l a d 5 1

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-[1-(S)-(3-methoxymethoxyfenyl)-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxy-pyrrolidin-1-yl)ethyl]-N-tetrahydropyranyloxyacetamid

Z 2-p-toluensulfonátu (S)-1-(3-methoxymethoxyfenyl)-1,2-ethandiolu se podobným postupem, jaký je popsán v příkladech 9 a 10, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 52 %.



^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,42 - 6,91 (7H, m), 5,65 (0,5H, dd, $J = 3,3, 9,9$ Hz, PhCHN), 5,54 (0,5H, dd, $J = 4,4, 11,0$ Hz, PhCHN), 5,35 - 5,25 (1H, m, NOCHO), 5,19 (0,5H, d, $J = 6,6$ Hz, OCH_2O), 5,15 (0,5H, d, $J = 6,6$ Hz, OCH_2O), 5,14 (0,5H, d, $J = 7,0$ Hz, OCH_2O), 5,10 (0,5H, d, $J = 7,0$ Hz, OCH_2O), 4,65 - 4,55 (1H, m, CHOCHO), 4,40 - 4,30 (0,5H, m, OCHCH_2N), 4,30 - 4,20 (0,5H, m, OCHCH_2N), 4,10 - 3,85 (4H, m, včetně 0,5H, d, $J = 16,5$ Hz při 4,06 ppm, 0,5H, d, $J = 16,5$ Hz při 3,92 ppm a 1H, s při 3,92 ppm, COCH_2Ph), 3,68 - 3,15 (6H, m, včetně každého 1,5H, s, při 3,47 a 3,46 ppm, OMe), 3,02 - 2,80 (2H, m), 2,66 - 2,35 (3H, m), 2,20 - 1,15 (14H, m)

P ř í k l a d 5 2

2-(3,4-Dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[1-(S)-(3-hydroxyfenyl)-2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]acetamid

Z 2-(3,4-dichlorfenyl)-N-[1-(S)-(3-methoxymethoxyfenyl)-2-(3-(S)-tetrahydropyranyloxy-pyrrolidin-1-yl)ethyl]-N-tetrahydropyranyloxyacetamidu se podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 11, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 46 %.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 a $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,56 (1H, s, PhOH), 7,40 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,17 (1H, dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz), 7,11 (1H, dd, $J = 7,7, 8,1$ Hz), 6,90 - 6,70 (3H, m), 5,56 (1H, dd, $J = 5,1, 10,6$ Hz, PhCHN), 4,30 - 4,20 (1H, m, CHOH), 3,90 (1H, d, $J = 15,0$ Hz, COCH_2Ph), 3,74 (1H, d, $J = 14,5$ Hz, COCH_2Ph), 4,50 - 2,50 (2H, téměř plochý brs, OHx2), 3,32 (1H, dd, $J = 11,4, 11,7$ Hz), 3,00 - 2,85 (1H, m), 2,75 - 2,55 (3H, m, včetně 1H, dd, $J = 5,1, 11,0$ Hz), 2,40 - 2,30 (1H, m), 2,15 - 2,00 (1H, m), 1,80 - 1,60 (1H, m)

IR (KBr): 3350, 3200, 1630 cm^{-1}

MS m/z : 424 (M^+)

Teplota tání volného aminu: 151,6 až 153,1°C

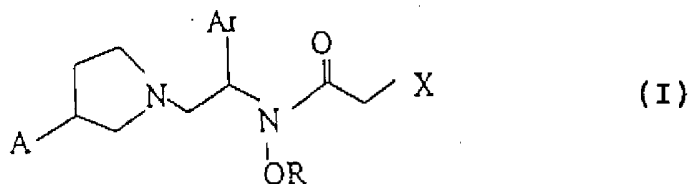
Analýza pro $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_4 \cdot 7H_2O$:

vypočteno: C 54,85, H 5,39, N 6,40

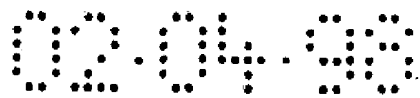
nalezeno: C 54,70, H 4,99, N 6,42

V následující tabulce je uvedena chemická struktura sloučenin vyrobených podle příkladů 1 až 52.

T a b u l k a



Př. č.	A	Ar	R	X
1	vodík	(S)-fenyl	benzyl	3,4-dichlorfenyl
2	vodík	(S)-fenyl	vodík	3,4-dichlorfenyl
3	vodík	(S)-fenyl	methyl	3,4-dichlorfenyl
4	vodík	(S)-fenyl	vodík	2,3,6-trichlorfenyl
5	vodík	(S)-fenyl	vodík	4-trifluormethyl- fenyl
6	vodík	(S)-fenyl	vodík	1-naftyl
7	vodík	(S)-fenyl	vodík	2,4,6-trimethylfenyl
8	vodík	(S)-fenyl	vodík	4-pyridyl
9	vodík	(S)-fenyl	vodík	benzo[b]furan-4-yl
10	(S)-tetra- hydropyranyloxy	(S)-fenyl	tetrahydro- pyranyloxy	3,4-dichlorfenyl
11	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	3,4-dichlorfenyl
12	(S)-hydroxy	(S)-4-fluor- fenyl	vodík	3,4-dichlorfenyl
13	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	4-bromfenyl



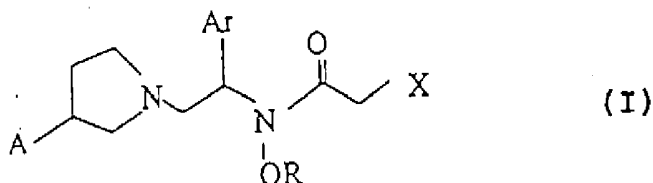
Př. č.	A	Ar	R	X
14	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	3-bromfenyl
15	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	4-fluorfenyl
16	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	3,4-dimethoxyfenyl
17	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	3-trifluormethyl- fenyl
18	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	4-trifluormethyl fenyl
19	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	4-bifenylyl
20	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	4-nitrofenyl
21	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	3-nitrofenyl
22	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	4-chlorfenyl
23	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	3-chlorfenyl
24	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	2-chlorfenyl
25	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	2,3,5-trichlorfenyl
26	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	2,4,6-trichlorfenyl
27	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	2,4,6-trimethylfenyl
28	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	2,3-dichlorfenyl
29	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	2,4-dichlorfenyl
30	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	2,5-dichlorfenyl
31	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	2,6-dichlorfenyl
32	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	3,5-dichlorfenyl
33	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	2,3,6-trichlorfenyl
34	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	benzo[b]furan-4-yl
35	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	1-tetralon-6-yl
36	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	3,4-dimethylfenyl
37	(S)-hydroxy	(R)-fenyl	vodík	3,4-dichlorfenyl
38	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	3,4-difluorfenyl
39	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	benzo[b]thiofen-4-yl
40	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	3,4-methylendioxy- fenyl
41	(S)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	3,5-difluorfenyl

Př. č.	A	Ar	R	X
42	(R)-tetra- hydropyranyloxy	(S)-fenyl	tetrahydro- pyranyl	3,4-dichlorfenyl
43	(R)-hydroxy	(S)-fenyl	vodík	3,4-dichlorfenyl
44	(R)-hydroxy	(R)-fenyl	vodík	3,4-dichlorfenyl
45	(S)-metho- oxymethyl- oxy	(S)-3- methylfenyl	tetrahydro- pyranyl	3,4-dichlorfenyl
46	(S)-hydroxy	(S)-3- methylfenyl	vodík	3,4-dichlorfenyl
47	(S)-hydroxy	(S)-4-chlor fenyl	vodík	3,4-dichlorfenyl
48	(S)-hydroxy	(S)-4- methoxyfenyl	vodík	3,4-dichlorfenyl
49	(S)-hydroxy	(S)-4- trifluor- methylfenyl	vodík	3,4-dichlorfenyl
50	(S)-hydroxy	(S)-4- methylfenyl	vodík	3,4-dichlorfenyl
51	(S)-tetra- hydropyra- nyloxy	(S)-3- methoxyme- thyloxyfenyl	tetrahydro- pyranyl	3,4-dichlorfenyl
52	(S)-hydroxy	(S)-3- hydroxy- fenyl	vodík	3,4-dichlorfenyl



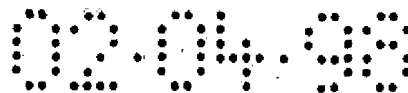
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty pyrrolidinyhydroxamové kyseliny
obecného vzorce I



kde

- A představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OY, kde Y představuje chránicí skupinu hydroxyskupiny;
- Ar představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, alkoxyalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí a karboxyalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;
- X představuje fenylskupinu, naftylskupinu, bifenylylskupinu, indanylskupinu, benzofurylskupinu, benzothiofenylskupinu, 1-tetralon-6-ylskupinu, alkylen-dioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, pyridylskupinu, furylskupinu a thienylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována až třemi substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nitroskupinu, trifluormethylskupinu a methansulfonylskupinu; a



R představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo chránicí skupinu hydroxyskupiny;

a jejich soli.

2. Deriváty pyrrolidinyhydroxamové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde A představuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu a R představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Deriváty pyrrolidinyhydroxamové kyseliny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde Ar představuje fenylskupinu.

4. Deriváty pyrrolidinyhydroxamové kyseliny podle nároku 3 obecného vzorce I, kde X představuje fenylskupinu substituovanou až třemi substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího chlor, methylskupinu a trifluormethylskupinu a R představuje atom vodíku.

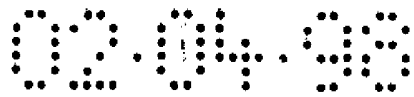
5. Deriváty pyrrolidinyhydroxamové kyseliny podle nároku 4 obecného vzorce I, kde X představuje 3,4-dichlorfenylskupinu.

6. Deriváty pyrrolidinyhydroxamové kyseliny podle nároku 4 zvolené ze souboru zahrnujícího

2-(3,4-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]acetamid;

N-hydroxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-2-(2,3,6-trichlorfenyl)acetamid;

N-hydroxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylfenyl)acetamid;



N-hydroxy-N-[1-(S)-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-2-(2,4,6-trimethylfenyl)acetamid;

2-(3,4-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

2-(4-bromfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(4-trifluormethylfenyl)acetamid;

2-(4-chlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

2-(2,3-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

2-(2,4-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

2-(2,5-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

2-(2,6-dichlorfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid;

N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]-2-(2,3,6-trichlorfenyl)acetamid;

2-(3,4-dichlorfenyl)-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid a

2-(3,4-dimethylfenyl)-N-hydroxy-N-[2-(3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-fenylethyl]acetamid.

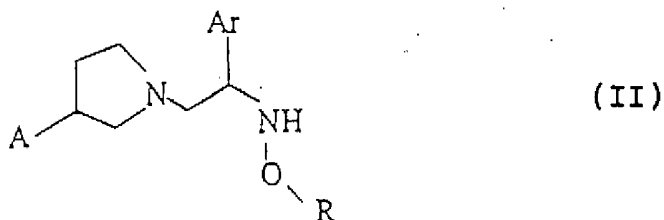


7. Deriváty pyrrolidinyhydroxamové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde A představuje skupinu vzorce OY a R představuje chránicí skupinu hydroxyskupiny, přičemž chránicí skupiny hydroxyskupiny jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího benzylskupinu, trifenylmethylskupinu, tetrahydropyranylskupinu, methoxymethylskupinu a skupinu vzorce $R^1R^2R^3Si$, kde každý ze symbolů R^1 , R^2 a R^3 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylskupinu.

8. Farmaceutický prostředek užitečný jako analgetické, protizánětlivé, diuretické, anestetické nebo neuroprotektivní činidlo nebo jako činidlo pro léčbu záchvatu nebo poruchy funkce střev, jako je bolest břicha, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje derivát pyrrolidinyhydroxamové kyseliny podle nároku 1 a farmaceuticky inertní nosič.

9. Deriváty pyrrolidinyhydroxamové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I pro použití jako léčiva pro léčení stavu vyžadujícího agonistickou aktivitu vůči opiátovému receptoru u savce.

10. Sloučeniny obecného vzorce II



kde

A představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OY, kde Y představuje chránicí skupinu hydroxyskupiny;

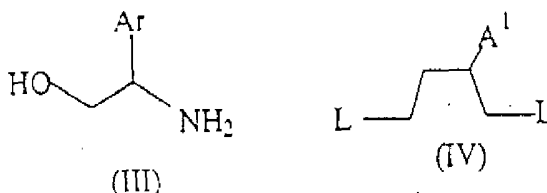
Ar představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou jedním nebo více substituenty zvolenými ze

souboru zahrnujícího halogen, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, alkoxyalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí a karboxyalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; a

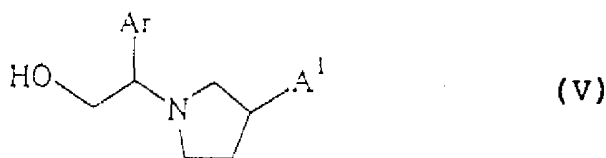
R představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo chránicí skupinu hydroxyskupiny;

a jejich soli.

11. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce II, vyznačující se tím, že se ethanolamin obecného vzorce III nechá reagovat s hydroxylaminem obecného vzorce IV



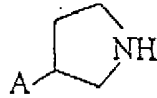
za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



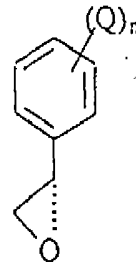
načež se získaná sloučenina obecného vzorce V nechá reagovat s methansulfonylchloridem za přítomnosti báze, po níž se přidá chráněný hydroxylamin a popřípadě se odštěpí chránicí skupina.

12. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce II, vyznačující se tím, že se pyrrolidinyl-

sloučenina obecného vzorce VII nechá reagovat s popřípadě substituovaným fenylexidem obecného vzorce VIII

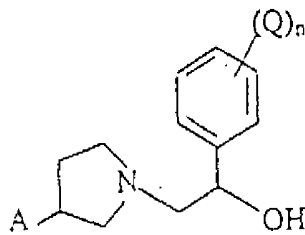


(VII)

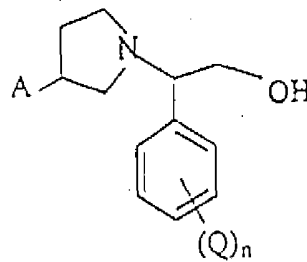


(VIII)

za vzniku směsi sloučeniny obecného vzorce IX a sloučeniny obecného vzorce X



(IX)



(X)

a potom se získaná směs nechá reagovat s methansulfonylchloridem za přítomnosti báze, po níž se přidá chráněný hydroxylamin a popřípadě se odštěpí chránicí skupina.

13. Způsob výroby derivátů pyrrolidinyhydroxamové kyseliny obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, kde R představuje chránicí skupinu hydroxyskupiny, nechá reagovat s karboxylovou kyselinou obecného vzorce XCH_2COOH , ze získané sloučeniny se odštěpí chránicí skupina a takto vzniklá sloučenina se popřípadě alkyluje.

Handwritten mark