



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 323238

(13) B1

(51) Int Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

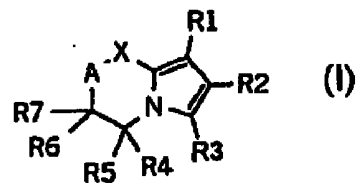
A61P 29/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20023363	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.01.12 PCT/EP01/00332
(22)	Inng.dag	2002.07.12	(85)	Videreføringsdag	2002.07.12
(24)	Løpedag	2001.01.12	(30)	Prioritet	2000.01.13, DE, 10001166
(41)	Alm.tilgj	2002.09.10			
(45)	Meddelt	2007.02.05			
(73)	Innehaver	Merckle GmbH, Ludwig-Merckle-Strasse 3, 89143 BLAUBEUREN, DE			
(72)	Oppfinner	Stefan Laufer, Karlstrasse 65/2, 89143 BLAUBEUREN, DE Hans-Günter Striegel, Ulmer Strasse 6/7, 89134 BLAUSTEIN, DE Karola Tollmann, Limburger Strasse 18, 65611 BRECHEN, DE Susanne Tries, Hauffstrasse 2, D-89584 Ehingen, DE			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Kondenserte pyrrolforbindelser, farmasøytiske omfattende disse, og anvendelse av disse.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Kondenserte pyrrolforbindelser med formel 1 hvor minst ett av radikalene R1, R2, R3 er 4-svovelsubstituert fenyl. Spesielt kan forbindelsene være pyrroliziner, indoliziner og heteroanaloger som har selektiv inhiberende virkning på isoenzym-2 i prostaglandin H-syntase (COX-2). Oppfinnelsen angår også farmasøytiske preparater som inneholder disse forbindelser, og anvendelsen av disse forbindelser ved behandling av lidelser av reumatisk type.



Den foreliggende oppfinnelse angår kondenserte pyrrolforbindelser, spesielt pyrroliziner, indoliziner og heteroanaloger som har en selektiv inhiberende virkning på isoenzym-2 i prostaglandin H-syntase (COX-2), farmasøytiske preparater som inneholder disse forbindelser, og anvendelse av disse forbindelser ved behandling av lidelser av reumatisk type.

Det er kjent at arakidonsyre metaboliserer prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin I₂ (PGI₂) og tromboksan B₂ (TXB₂) og innvirker kraftig på betennelsesprosessen. Nøkkelenzymet for prostaglandinsyntese er prostaglandin H-syntase. Siden det er en syklooksigenase, produserer det prostaglandin H₂ (PGH₂) fra arakidonsyre via mellomproduktet prostaglandin G₂ (PGG₂). Enzymet eksisterer i to isoformer, nemlig syklooksigenase-1 og syklooksigenase-2. Siden strukturen av de to isoenzymer allerede er blitt klarlagt, er de strukturelle forskjeller mellom de to enzymer også blitt grundig undersøkt.

Syklooksigenase-1 eksisterer i nesten alle celler og produserer intra- og ekstracellulære ubikvitære prostaglandinmediatorer som er nødvendig i fysiologiske mengder for at organer skal fungere, så som magesekk og nyrer.

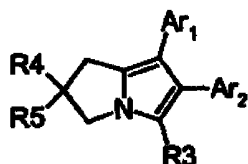
Inhiberingen av dette enzymet undertrykker dannelsen av det vasodilaterende PGE₂ samt det cytoprotektive PGI₂. Den reduserte blodsirkulasjon og mangel på beskyttende virkning kan lede til skade på den gastriske slimhinne og resultere i ulcerasjon. Som et resultat av iskemi kan redusert renal blodstrøm lede til skade på det renale parenkym og videre til renal insuffisiens.

Syklooksigenase-2 finnes imidlertid kun i spesialiserte celler, f.eks. i blodceller, så som monocytter og granulocytter, i synovialceller, vaskulære endotelceller (venøse) og lokalt i inflammet vev. Eksperimentelt blir dannelsen (ekspresjonen) av isoenzym-2 induisert med forbolester, lipopolysakkarider og andre stressfaktorer som kan provosere lokal inflammasjon.

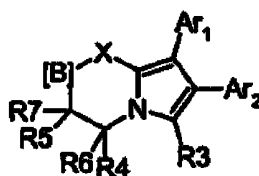
Ikke-steroidale, betenneshemmende legemidler (NSAID-er), så som acetylsalisylsyre, mefanaminsyre, diklofenak, indometacin, ibuprofen og naproksen, er omfattende anvendt klinisk. Farmakologisk virker de via inhibering av syklooksigenase.

Pyrrolizinformbindelser som har en tilsvarende farmakologisk virkning, er kjent fra tallrike publikasjoner. For eksempel er pyrrolizinformbindelser med anti-inflammatorisk aktivitet beskrevet i Arch. Pharm., 319, 65-69 (1986); 319, 231-234 (1986); 318, 661-663 (1985); 318, 663-664 (1985); 319, 500-505 (1986); 319, 749-755 (1986); 327, 509-514 (1994); 330, 307-312 (1997); og i J. Med. Chem., 1987, 30, 820-823, og 1994, 37, 1894-1897.

Ytterligere pyrrolizinformbindelser er beskrevet i US 5 260 451 (tilsvarende EP 0397175) og i WO 95/32970, WO 95/32971 og WO 95/32972. Disse forbindelser har strukturformlene



formel II

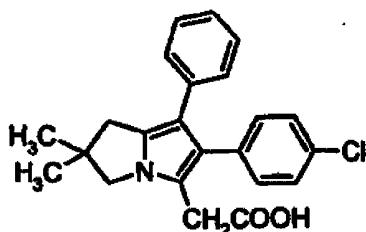


formel III

5 Et kondensert diarylpyrrol som strukturelement og et tredje syreradikal R^3 er felles for alle forbindelser. Forbindelsene utmerker seg ved å være kraftig lipofile, ha god biotilgjengelighet og gjennomsnittlige halveringstider, se *Drugs of the Future*, 1995, 20(10):1007-1009.

10 Ytterligere pyrrolizinformbindelser med tilsvarende oppbygging er beskrevet i DE 198 45 446.6 og PCT/EP 99/09057. Ifølge US 4 232 038 bør også alkylsulfonilbenzoylpyrroliziner og alkylsulfonylbenzoylsubstituerte pyrroliziner også ha antiinflammatoriske, analgetiske og antipyretiske egenskaper. Ifølge DE 196 24 290.8 og DE 196 24 289.4 vil bestemte forbindelser av denne type ha lipidsenkende virkning.

15 For eksempel er ML 3000 (1), et vicinalt diarylsubstituert pyrrolderivat, beskrevet som en dualinhibitor for syklooksygenase (COX) og 5-lipoksygenase (LOX).



1, ML 3000

20 Inhiberingen av syklooksygenase kan imidlertid resultere i toksiske bivirkninger som er særlig knyttet til inhiberingen av konstitutiv, fysiologisk syklooksygenase-1. Nyere undersøkelser viser at de klassiske NSAID-er har utilstrekkelig selektivitet og ofte til og med foretrekker isoenzym-1 i syklooksygenase.

25 En selektiv inhibering av syklooksygenase-2 som er spesifikt overrepresentert i inflammert vev, og som leder til vevsskade på grunn av dannelse av ikke-fysiologiske konsentrasjoner av prostaglandiner i vev, bør lede til et forbedret antiinflammatorisk prinsipp, nemlig lavere bivirkning.

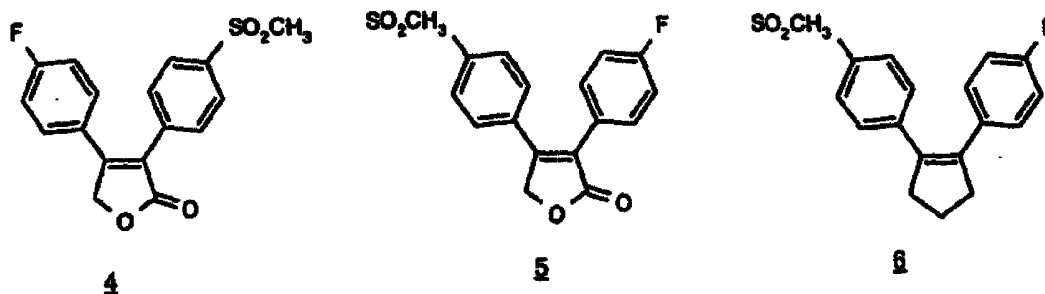
Stoffer som selektivt inhiberer syklooksygenase-2, er likeledes allerede blitt beskrevet.

30 Disse innbefatter spesielt alle 5-leddede heterosykliske ringer som har bisarylsubstitusjon. For eksempel nevnes i WO 94/15932 3,4-diaryltiofener, -furaner og -pyrroler, og leilighetsvis 3-(4-metylsulfonylfenyl)-4-(4-fluorfenyl)tiofen. WO 94/27980 beskriver 4,5-diaryloksazoler, f.eks. 4-(4-fluorfenyl)-2-metyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-

oksazol. I EP 0087629 nevnes 2,3-diaryl-5-halotiofener, f.eks. 5-brom-2,3-bis-(4-fluorfenyl)tiofen, og i WO 95/15315 rapporteres 1,5-difenylpyrazoler, f.eks. 5-(4-fluorfenyl)-1-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3-(trifluormetyl)pyrazol. 2,3-diarylpyrroler er nevnt i WO 95/00501, akkurat som 3,4-diarylfuranonene illustrert nedenfor med eksempel på laktoner 4 og 5.

I tillegg er det også funnet sykloalifatiske eller aromatiske ikke-heterosykliske ringer med bisarylsubstitusjon. Eksempelvis er bisarylfenyl, f.eks. 2-[(4-metyltio)fenyl]-1-bifenyl, også beskrevet i WO 96/10012. I WO 95/11883 kan det også finnes 5-leddede ringer, som 1,2-diarylsyklopentenene illustrert nedenfor gjennom eksemplet på syklopenten 6 (SC57666, SC 57949), og til dette kan det bindes en spiroenhet i 4-posisjonen ved å følge WO 95/21817, f.eks. i tilfellet 5-(4-fluorfenyl)-6-[4-(metylsulfonyl)fenyl]spiro[2.4]hept-5-en. Til slutt skal også nevnes 2,3-diarylsyklopentadienene beskrevet i WO 95/30656, f.eks. 1-metylsulfonyl-4-[1,1-dimetyl-4-(4-fluorfenyl)-syklopenta-2,4-dien-3-yl]benzen.

Ytterligere pyrroler er beskrevet av Wilkerson et al. i J. Med. Chem., 1994, 37, 988-998, og J. Med. Chem., 1995, 38, 3895-3901. I WO 99/61016 angis også bestemte substituerte pyrroler, så som syklooksygenase-2-inhibitorer.



20

Når det gjelder laktonene 4 og 5, så viser kun forbindelse 5 høy aktivitet overfor syklooksygenase-2 og høy selektivitet for denne isoform.

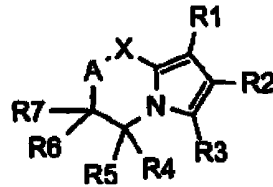
Målet med den foreliggende oppfinnelse er å gjøre tilgjengelig nye forbindelser som inhiberer syklooksygenase-2 kraftigere enn syklooksygenase-1.

25

Dette mål er uventet blitt oppnådd ved hjelp av [α]-kondenserte pyrrolforbindelser som bærer en fenylgruppe som er substituert i paraposisjon med bestemte svovelholdige grupper.

Den foreliggende oppfinnelse angår derfor [α]-kondenserte pyrrolforbindelser som er kjennetegnet ved at de har formel 1

30



formel 1

hvor:

- 5 X er CR₈R₉, S, O, NR₁₂ eller C(O);
 A er CR₁₀R₁₁ eller en binding mellom X og atomet som bærer radikalene R₆ og R₇;
- det første av radikalene R₁, R₂, R₃ er:
 4-substituert fenyl, hvor substituenten er valgt blant C₁₋₄-alkyltio, C₁₋₄-alkylsulfinyll, C₁₋₄-alkylsulfonyll, sulfamoyll, N-C₁₋₄-alkylsulfamoyll, N,N-di-C₁₋₄-alkylsulfamoyll, C₁₋₄-alkylsulfonamido og C₁₋₄-alkylsulfon-N-C₁₋₄-alkylamido;
- 10 det andre av radikalene R₁, R₂, R₃ er:
 C₁₋₆-alkyl som eventuelt er mono-, di- eller trisubstituert, og med halogen også polysubstituert, med like eller forskjellige substituentter valgt blant halogen, C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₄-alkoksy, trifluormetoksy, hydroksyl eller trifluormetyl;
- 15 C₃₋₇-sykloalkyl som eventuelt er mono-, di- eller trisubstituert, og med halogen også polysubstituert, med like eller forskjellige substituentter valgt blant halogen, C₁₋₄-alkyl, halogen-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₄-alkoksy, halogen-C₁₋₄-alkoksy og hydroksyl;
- 20 fenyl som eventuelt er mono-, di- eller trisubstituert, og med halogen også polysubstituert, med like eller forskjellige substituentter valgt blant halogen, C₁₋₄-alkyl, halogen-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, halogen-C₁₋₄-alkoksy, C₁₋₄-alkyltio, hydroksyl, nitro, C₁₋₄-alkylsulfinyll, C₁₋₄-alkylsulfonyll, sulfamoyll, N-C₁₋₄-alkylsulfamoyll, N,N-di-C₁₋₄-alkylsulfamoyll, C₁₋₄-alkylsulfonamido og C₁₋₄-alkylsulfon-N-C₁₋₄-alkylamido;
- 25 eller et aromatisk eller ikke-aromatisk mono- eller bisyklisk, eventuelt benzokondensert, heterosyklisk radikal som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer som uavhengig av hverandre er valgt blant N, O og S, og som eventuelt er mono-, di- eller trisubstituert, og med halogen også polysubstituert, med like eller forskjellige substituentter valgt blant halogen, C₁₋₄-alkyl, halogen-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, halogen-C₁₋₄-alkoksy, C₁₋₄-alkyltio, hydroksyl, nitro, C₁₋₄-alkylsulfinyll, C₁₋₄-alkylsulfonyll, sulfamoyll, N-C₁₋₄-alkylsulfamoyll, N,N-di-C₁₋₄-alkylsulfamoyll, C₁₋₄-alkylsulfonamido og C₁₋₄-alkylsulfon-N-C₁₋₄-alkylamido;
- 30 det tredje av radikalene R₁, R₂, R₃ er:
 H, C₁₋₆-alkyl, halogen-C₁₋₄-alkyl, hydroksy-C₁₋₆-alkyl, -CHO, -COOH, -COCOOH, -COO-C₁₋₄-alkyl, -COO-C₁₋₄-alkfenyl, -COCOO-C₁₋₄-alkyl, halogen, cyan, C₁₋₄-alkylsulfonyll, sulfamoyll eller B-Y,

hvor B er C₁₋₈-alkylen eller C₂₋₈-alkenylen, som hver enkelt eventuelt kan være substituert med hydroksyl eller C₁₋₄-alkoksy,

Y er -COOH, -COO-C₁₋₄-alkyl, -SO₃-C₁₋₄-alkyl, -CHO eller hydroksyl; eller det andre og det tredje av radikalene R1, R2, R3 er sammen med C-

5 atomene som de er bundet til, mettet eller umettet C₃-C₇-sykloalkyl;

R4-R11, som kan være like eller forskjellige, er hydrogen, C₁₋₆-alkyl, hydroksy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-alkoksy-C₁₋₆-alkyl, hydroksyl, COOH eller acyloksy, hvor naboradikaler også kan representere bindinger eller geminale radikaler, og sammen med C-atomet som de er bundet til, kan de også representere karbonyl eller C₃-C₇-sykloalkyl;

10 R12 er hydrogen, C₁₋₆-alkyl eller fenyl;

og optiske isomerer, fysiologisk tolererbare salter og fysiologisk hydrolyserbare estere derav.

Foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen er beskrevet i de avhengige krav.

15 De fysiologisk tolererbare salter kan i det foreliggende tilfellet være syreaddisjons- eller baseaddisjonssalter.

For syreaddisjonssalter anvendes uorganiske syrer, så som saltsyre, svovelsyre, salpetersyre eller fosforsyre; eller organiske syrer, spesielt karboksylsyrer, f.eks. eddiksyre, vinsyre, melkesyre, sitronsyre, eplesyre, mandelsyre, askorbinsyre, 20 maleinsyre, fumarsyre, glukonsyre eller sulfonsyrer, som f.eks. metansulfonsyre, benzensulfonsyre og toluensulfonsyre, og lignende.

Baseaddisjonssaltene innbefatter salter av forbindelsene som har formel I med uorganiske baser, så som natriumhydroksid eller kaliumhydroksid; eller med organiske baser, så som mono-, di- eller trietanolamin.

25 Fysiologisk lett hydrolyserbare estere av forbindelsen med formel I er eksempelvis alkyl-, pivaloyloksymetyl-, acetoksymetyl-, ftalidyl-, indanyl- og metoksymetylestere.

Dersom forbindelsene ifølge oppfinnelsen har asymmetrisk sentrum, innbefattes racemater og optiske isomerer som blandinger eller i ren form (enantiomerer, 30 diastereomerer).

Begrepet "alkyl, alkoksy etc." innbefatter rettkjedede eller forgrenede alkylgrupper, så som CH₃, C₂H₅, n-propyl, CH(CH₃)₂, n-butyl, CH(CH₃)-C₂H₅, isobutyl, C(CH₃)₃, n-pentyl eller n-hekstyl, spesielt CH₃, C₂H₅ eller CH(CH₃)₂, som såfremt ikke annet er angitt fortrinnsvis har 1-8, spesielt 1-6 og særlig foretrukket 1-4, karbonatomer. 35 Som substituent på et av radikalene R1-R12 omfatter "alkyl, alkoksy etc." fortrinnsvis 1-4 karbonatomer.

Substituert "alkyl, alkoksy etc." innbefatter spesielt:

halogenalkyl, dvs. alkyl som er delvis eller fullstendig substituert med fluor, klor, brom og/eller jod, dvs. f.eks. CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, 2-fluoretyl, 2-kloretyl eller

2,2,2-trifluoretyl; og som substituent på et av radikalene R1-R12 er halogenalkyl fortrinnsvis CHF₂, og spesielt CF₃;

halogenalkoksy, dvs. alkoksy som er delvis eller fullstendig substituert med fluor, klor, brom og/eller jod, dvs. f.eks. halogenalkoksyradikalene som tilsvarer

5 halogenalkylradikalene opplistet ovenfor; og som substituent på et av radikalene R1-R12 er halogenalkoksy fortrinnsvis OCHF₂, og spesielt OCF₃;

alkoksyalkyl, dvs. alkyl substituert med alkoksy, f.eks. -CH₂-OCH₃ eller 2-metoksyetyl;

10 hydroksyalkyl, dvs. alkyl som fortrinnsvis er monosubstituert med hydroksyl, f.eks. hydroksymetyl eller 2-hydroksyetyl;

trifluormetylalkyl, dvs. alkyl som fortrinnsvis er monosubstituert med trifluormetyl, f.eks. radikalene beskrevet under hydroksyalkyl, som er substituert med trifluormetyl i stedet for hydroksyl;

15 trifluormetoksyalkyl, dvs. alkyl som fortrinnsvis er monosubstituert med trifluormetoksy, f.eks. radikalene beskrevet under hydroksyalkyl, som er substituert med trifluormetoksy i stedet for hydroksyl;

sykloalkylalkyl, dvs. alkyl som fortrinnsvis er monosubstituert med sykloalkyl, f.eks. radikalene beskrevet under hydroksyalkyl, som er substituert med syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl i stedet for hydroksyl.

20 Begrepet "sykloalkyl" innbefatter mono- eller bisykliske alkylgrupper, så som syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl etc., og som dersom ikke annet er angitt fortrinnsvis har 3-9, spesielt 3-7 og mer foretrukket 5 eller 6, karbonatomer.

Begrepet "alkylen" innbefatter rettkjedede eller forgrenede alkylengrupper, så som metylen og etylen, og som dersom ikke annet er angitt fortrinnsvis har 1-8, spesielt 1-6 og særlig foretrukket 1-4, karbonatomer. Dersom alkylen er substituert med hydroksyl eller alkoksy, foretrekkes monosubstitusjon.

30 Begrepet "alkenylen" innbefatter rettkjedede eller forgrenede, mono- eller polyumettede alkylengrupper, så som etenylen, og som dersom ikke annet er angitt fortrinnsvis har 2-8, spesielt 2-6 og særlig foretrukket 2-4, karbonatomer. Dersom alkenylen er substituert med hydroksyl eller alkoksy, foretrekkes monosubstitusjon.

Acyloksy betyr -OCOR, hvor R kan være alkyl eller aryl.

Acetyloksy og benzoyloksy skal spesielt nevnes.

35 -COO-alkyl betyr alkoksykarbonyl, som CO-OCH₃, CO-OC₂H₅, CO-OCH₂-C₂H₅, CO-OCH(CH₃)₂, n-butoksykarbonyl, CO-OCH(CH₃)-C₂H₅, CO-OCH₂-CH(CH₃)₂, CO-OC(CH₃)₃, spesielt CO-OCH₃, CO-OC₂H₅, CO-OCH(CH₃)₂ eller CO-OCH₂-CH(CH₃)₂.

-COO-alkfenyl betyr en alkoksykarbonylgruppe som er substituert med fenyl på alkylradikalet, så som benzyloksykarbonyl.

-COCOO-alkyl betyr en alkylester med en karboksykarbonylgruppe.

Alkyltio betyr -S-alkyl og betegnes også alkylsulfanyl eller alkylmerkaptio, så som SCH₃, SC₂H₅, SCH₂-C₂H₅, SCH(CH₃)₂, n-butyltio, 1-metylpropyltio, 2-metylpropyltio, SC(CH₃)₃. Metyltio foretrekkes.

5 Alkylsulfinyl betyr -S(O)-alkyl og betegnes også alkylsulfokso, så som SO-CH₃, SO-C₂H₅, n-propylsulfinyl, 1-metyletylsulfinyl, n-butylsulfinyl, 1-metylpropylsulfinyl, 2-metylpropylsulfinyl, 1,1-dimetyletylsulfinyl. Metylsulfinyl foretrekkes.

Alkylsulfonyl betyr -S(O)₂-alkyl og betegnes også alkylsulfon, så som SO₂-CH₃, SO₂-C₂H₅, n-propylsulfonyl, SO₂-CH(CH₃)₂, n-butylsulfonyl, 1-metylpropylsulfonyl, 2-metylpropylsulfonyl, SO₂-C(CH₃)₃. Metylsulfonyl foretrekkes.

10 Sulfamoyl betyr -S(O)₂NH₂ og betegnes også amidosulfonyl eller sulfonamid.

N-alkylsulfamoyl betyr monosubstituert sulfamoyl-S(O)₂-NH-alkyl, f.eks. -S(O)₂NH-CH₃.

15 N,N-dialkylsulfamoyl betyr disubstituert sulfamoyl-S(O)₂N-(alkyl)₂, hvor de to nitrogenbundne alkylradikaler kan være like eller forskjellige, f.eks. -S(O)₂N(CH₃)₂.

Alkylsulfonamido betyr -NHS(O)₂-alkyl, så som NHSO₂-CH₃, NHSO₂-C₂H₅, n-propylsulfonamido, NHSO₂-CH(CH₃)₂, n-butylsulfonamido, 1-metylpropylsulfonamido, 2-metylpropylsulfonamido, NHSO₂-C(CH₃)₃. Metylsulfonamido foretrekkes.

20 Alkylsulfon-N-alkylamido betyr -N(alkyl)S(O)₂-alkyl, hvor de nitrogenbundne og svovelbundne alkylradikaler kan være like eller forskjellige, f.eks. N(CH₃)SO₂-CH₃.

Karbonyl, CHO, -COOH, -COCOOH, -SO₃H betyr >C=O, formyl, karboksy, karboksykarbonyl eller sulfo.

"Aryl" er fortrinnsvis naftyl, og spesielt fenyl.

25 Betegnelsen "halogen" innbefatter et fluor-, klor-, brom- eller jodatome, og spesielt et fluor-, klor- eller bromatome. Som regel foretrekkes fluor- og kloratome, om hensiktsmessig også bromatome.

30 Det "heterosykliske radikal" er særlig et 5- eller 6-leddet heterosyklisk radikal som kan være aromatisk eller ikke-aromatisk, mono- eller bisyklisk og/eller benzokondensert. De aromatiske radikaler innbefatter nitrogenholdige heterosykliske radikaler som pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, indolyl, kinolinyl, spesielt pyridyl, pyrimidyl og isokinolinyl. De aromatiske radikaler innbefatter også slike heterosykliske radikaler som kan inneholde et oksygenatome eller et svovelatome, så som tienyl, benzotienyl, furanyl og spesielt benzofuranyl. Også innbefattet her er
35 heterosykliske radikaler som inneholder to eller flere forskjellige heteroatome, så som tiazolyl, isotiazolyl, tiadiazolyl, isoksazolyl og oksazolyl. Foretrukne aromatiske heterosyklisk radikaler er tienyl, pyridyl og tiazolyl. De ikke-aromatiske radikaler innbefatter nitrogenholdige heterosykliske radikaler, så som piperidinyll og piperazinyl.

Disse innbefatter også heterosykliske radikaler som inneholder to eller flere forskjellige heteroatomer, så som morfolinyll.

Substituerte radikaler, spesielt alkyl, sykloalkyl, aryl og heteroaryl, er fortrinnsvis mono-, di- eller trisubstituert.

5 For substitusjon med halogen gjelder dessuten at dette skal omfatte poly- og spesielt perhalogenerte, spesielt poly- og spesielt perfluorerte, radikaler. Foretrukne radikaler av denne type er poly- og spesielt perhalogenerte alifatiske radikaler hvor to eller flere, spesielt alle C-bundne hydrogenatomer, er erstattet med et halogenatom og spesielt et fluoratom. Her skal spesielt nevnes poly- og spesielt perhalogenert alkyl, så
10 som trifluormetyl, 2,2,2-trifluoretyl, perfluoretyl, 3,3,3-trifluorpropyl, 2,2,3,3,3-pentafluorpropyl, perfluorpropyl, 1,1,1-trifluorisopropyl, 1,1,1,3,3,3-heksafluorisopropyl, perfluorisopropyl, 4,4,4-trifluorbutyl, 3,3,4,4,4-pentafluorbutyl, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl, perfluorbutyl, perfluorisobutyl, perfluor-sek.-butyl og perfluor-t-butyl og de motsvarende poly- og spesielt perklorerte radikaler.

15 Den $[\alpha]$ -kondenserte ring kan være 6- eller spesielt 5-leddet, heterosyklisk eller spesielt alisyklisk, og dersom den er alisyklisk, så er den umettet eller spesielt mettet, og/eller følgelig substituert eller usubstituert.

De $[\alpha]$ -kondenserte pyrrolforbindelser med formel 1 ifølge oppfinnelsen innbefatter spesielt slike hvor X er CR8R9 og A er en binding mellom X og atomet som
20 bærer radikalene R6 og R7 (pyrroliziner);

X er CR8R9, og A er CR10R11 (indoliziner); X er NR12, og A er en binding mellom X og atomet som bærer radikalene R6 og R7 (pyrrolo[1,2-a]imidazoler); X er S, og A er en binding mellom X og atomet som bærer radikalene R6 og R7 (pyrrolo[2,1-b]tiazoler); X er S, og A er CR10R11 (pyrrolo-[2,1-b]1,3-tiaziner); X er O, og A er
25 CR10R11 (pyrrolo[2,1-b]1,3-oksaziner); X er O, og A er en binding mellom X og atomet som bærer radikalene R6 og R7 (pyrrolo[2,1-b]oksazoler), hvor radikalene som ikke er nevnt kan ha betydningene angitt ovenfor.

Dersom den $[\alpha]$ -kondenserte ring er et 5-leddet, umettet radikal, så er R4 og R6 spesielt en binding, så som i pyrrolizin, pyrrolo[2,1-b]imidazol og pyrrolo[2,1-b]tiazol. Dersom den $[\alpha]$ -kondenserte ring er et 6-leddet, umettet radikal, så er R4 og R6 en
30 binding, så som i pyrrolo[2,1-b]1,3-tiazin, pyrrolo[2,1-b]1,3-oksazin eller 5,6-dihydroindolizin, og eventuelt er også R8 og R10 en binding, så som i indolizin.

Uten å ville være bundet til noen bestemt $[\alpha]$ -kondensert ring, så vil ved en bestemt utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse R4-R11, som kan være like eller
35 forskjellige, være hydrogen eller alkyl. Ifølge en annen spesiell utførelsesform er minst ett av radikalene R4, R5, R6 og R7 hydroksyalkyl, og spesielt hydroksymetyl, og de andre av radikalene R4, R5, R6 og R7 er uavhengig av hverandre H eller alkyl, R4 er fortrinnsvis hydroksyalkyl, spesielt hydroksymetyl, R5 er H eller alkyl, og R6 og R7 er uavhengig av hverandre H eller alkyl. Ifølge en annen bestemt utførelsesform er et av

radikalene R8 og R9 lik H, alkyl, hydroksyalkyl eller alkoksyalkyl, og det andre er hydroksyl, alkoksy, karboksyl eller acyloksy, eller R8 og R9 danner en karbonylgruppe sammen med karbonatomet som de er bundet til.

6,7-dihydro-5H-pyrroliziner foretrekkes, dvs. forbindelser med formel I

5 hvor X er CR₈R₉, A er en binding mellom X og atomet som bærer radikalene R6 og R7, og R4, R5, R6, R7, R8, R9, som kan være like eller forskjellige, har betydningene angitt ovenfor og er fortrinnsvis hydrogen eller alkyl. Spesielt skal nevnes 6,7-dihydro-5H-pyrroliziner hvor alle R4-R9 er hydrogen, eller minst ett radikalene R4-R9, f.eks. R6 og/eller R8 er alkyl, spesielt metyl.

10 Ifølge oppfinnelsen er et av radikalene R1, R2, R3 lik 4-substituert fenyl (parasubstituert fenyl), hvor substituenten er valgt blant bestemte svovelholdige grupper, nemlig blant alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, N-alkylsulfamoyl, N,N-dialkylsulfamoyl, alkylsulfonamido og alkylsulfon-N-alkylamido. Foretrukne substituent-
15 enter er alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl og alkylsulfonamido, spesielt metyltio, metylsulfinyl, metylsulfonyl, sulfamoyl og metylsulfonamido, mer spesielt metylsulfonyl og sulfamoyl.

Et annet av radikalene R1, R2, R3 – fortrinnsvis lipofilt - kan være lineært eller forgrenet, alisyklisk eller heterosyklisk, ikke-aromatisk eller aromatisk. På den ene side foretrekkes arylradikaler, spesielt fenylradikaler, på den annen side alifatisk og
20 sykloalifatiske radikaler, spesielt alkyl, sykloalkyl og sykloalkylalkyl. Disse radikaler kan være substituert i henhold til angivelsene ovenfor. Substitusjon er fordelaktig spesielt i det første tilfellet, dvs. arylsubstitusjon. I henhold til dette er spesielt det andre av radikalene R1, R2, R3 fenyl som er monosubstituert i para- eller metaposisjon, spesielt 4-substituert fenyl. Eventuelt tilstedeværende substituent-
25 er ble valgt fortrinnsvis blant alkylgrupper, spesielt metyl, og særlig elektronegative grupper, så som halogenatomer, spesielt fluor, og halogenalkylgrupper, spesielt trifluormetyl.

Dersom det andre av radikalene R1, R2, R3 er et alkylradikal, så foretrekkes på den ene side alkylradikaler som har et stort antall karbonatomer, spesielt de
30 ovennevnte C₄₋₆-alkylradikaler, og blant disse fortrinnsvis det forgrenede og spesielt enkeltforgrenede, og på den annen side alkylradikaler som har et forholdsvis lavt antall karbonatomer, spesielt metyl.

Dersom det andre av radikalene R1, R2, R3 er et sykloalkylradikal, så er sykloheksyl særlig fordelaktig.

Dersom det andre av radikalene R1, R2, R3 er et sykloalkylalkylradikal,
35 foretrekkes sykloalkylmetylradikaler, og syklopropylmetyl er fordelaktig.

Ifølge en foretrukket utførelsesform er det andre av radikalene R1, R2, R3 et fluoralifatisk, særlig et poly- eller spesielt perfluorert alifatisk radikal. Spesielt skal her nevnes poly- og perfluorerte alkylradikaler, dvs. spesielt de tidligere beskrevne

alkylradikaler hvor to eller flere, og spesielt alle H-atomer, er erstattet med fluoratomer. Dette gjelder analogt for sykloalkyl- og sykloalkylalkylradikaler.

Ifølge en bestemt utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er et tredje av radikalene R1, R2, R3 hydrogen, alkyl, halogenalkyl, hydroksyalkyl, halogen, cyan, 5 alkylsulfonyl, sulfamoyl eller B-Y, hvor B er alkylen eller alkenylen som begge eventuelt kan være substituert med hydroksyl eller alkoksy, og Y er hydroksyl; og når det gjelder denne utførelsesformen, foretrekkes hydrogen, alkyl, halogenalkyl, spesielt CF₃ eller halogen. Dersom det tredje av radikalene er B-Y, så er B fortrinnsvis alkylen som eventuelt er substituert med hydroksyl.

10 Dersom det tredje radikal er et alkylradikal, foretrekkes her forholdsvis korte radikaler, hvor det spesielt skal nevnes metyl. Foretrukne alkoksykarbonylradikaler er metoksy- og etoksykarbonyl. Av halogenatomene foretrekkes i dette tilfellet klor og eventuelt brom.

Et andre og et tredje av radikalene R1, R2, R3 kan, dersom de er i nabo- 15 posisjon til hverandre, sammen med C-atomene som de er bundet til, danne et sykloalifatisk radikal. Dersom R2 og R3 er involvert, vil denne ringen i seg selv være en umettet ring, f.eks. en syklopentenyl- eller sykloheksenylring, som illustrert i det foreliggende eksempel 32. Dersom R1 og R2 er involvert, vil ringen ha to eksosykliske dobbeltbindinger.

20 Fortrinnsvis er det første og det andre av radikalene R1, R2, R3 i naboposisjon til hverandre, dvs. R1 og R2 eller R2 og R3 deltar. Dette innebærer fordeler, spesielt for de [α]-kondenserte pyrrolforbindelser ifølge oppfinnelse, som har bisarylsubstitusjon.

I prinsippet er posisjonene for gruppene betegnet første, andre og tredje 25 radikal variable. Det har vist seg å være fordelaktig dersom det første av radikalene R1, R2, R3 er i posisjonen for R1 eller R3. Det har også vist seg fordelaktig dersom det andre av radikalene R1, R2, R3 er i posisjonen for R2.

30 Forbindelser hvor R3 er CHO, -COOH, -COCOOH, -COO-alkyl, -COO-alkfenyl, -COCOO-alkyl eller B-Y, hvor B er alkylen eller alkenylen som begge eventuelt kan være substituert med hydroksyl eller alkoksy, og Y er -COOH, -COO-alkyl eller -CHO, kunne benyttes som mellomprodukter ved fremstillingen. I sammenheng med denne bestemte utførelsesformen vil foretrukne radikaler B-Y være 2-eddiksyre- og 3-propionsyreradikaler.

35 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles på følgende måte (i skjemaene har de angitte radikaler de tidligere nevnte betydninger, om ikke annet er angitt, og detaljer i parentes tjener som belysende eksempler). I reaksjonsskjemaene har acyl betydningene angitt ovenfor. R er et alkylradikal dersom ikke annet er angitt.

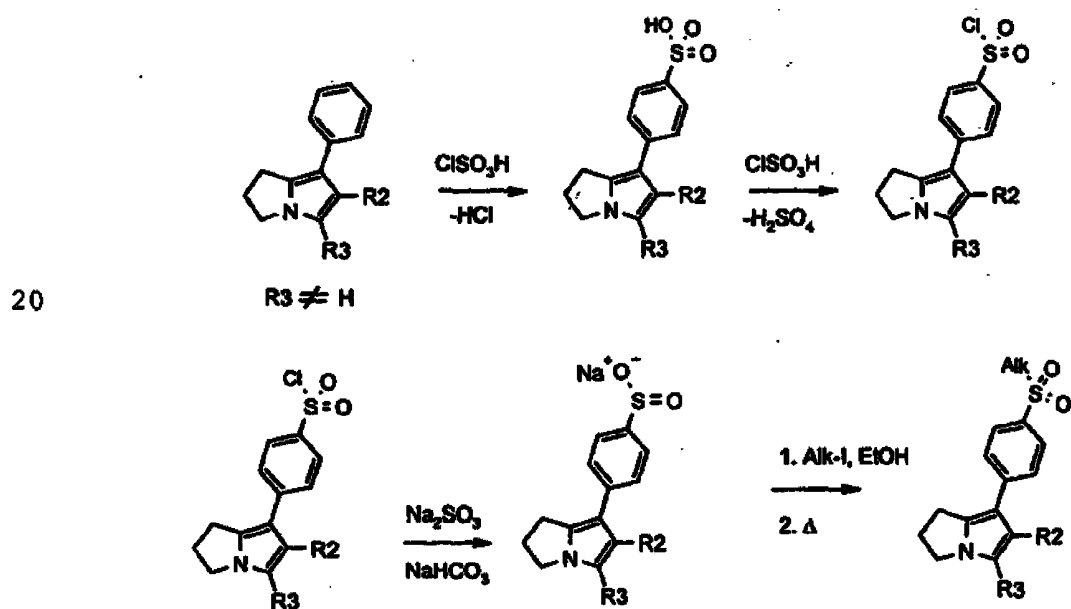
Fremstillingen av sulfoksider og sulfoner kan utføres via reduksjon av sulfonylklorider med basismetaller, så som jern og sink, i sure, vandige systemer for å

oppnå egnede tioler, som deretter først alkyleres for å oppnå tioetere, og så oksideres trinnvis med peroksider.

- En ytterligere mulighet for fremstilling av sulfoner skjer via reduksjon av sulfonylklorider med basismetaller, så som jern og sink, i nøytrale, bufrede, vandige systemer, eller med sulfitter, for å oppnå sulfinater, som så alkyleres til alkylsulfinater og til slutt termisk omleires for å oppnå sulfonene.

- For eksempel kan 6-(4-fluorfenyl)-5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin, som kan fremstilles av 2-benzylpyrrolin og 2-brom-1-(4-fluorfenyl)etanon i henhold til fremgangsmåten beskrevet av Laufer et al. (*J. Med. Chem.*, 1994, 37, 1894-1897), bli sulfonert i klorsulfonsyre og omdannet til sulfonylchlorid ved hjelp av et egnet kloreringsmiddel, så som fosforpentaklorid, men også ved hjelp av overskudd av klorsulfonsyre, fortrinnsvis ved oppvarming. Sulfonylchloridet reduseres så i en vandig løsning av natriumsulfitt og en egnet base, f.eks. natriumhydrogenkarbonat, ved forhøyet temperatur, f.eks. 70 °C. Anionet av den dannede sulfinsyre, som er i oppløsning, alkyleres f.eks. i et etanolisk/vandig system med et alkyljodid, og det primært dannede alkylsulfinitt omdannes til det ønskede alkylsulfon ved oppvarming (f.eks. 100 °C) i flere timer (reaksjon 1).

Reaksjon 1



Eksempel 8

(Alk = CH₃, R₃ = CH₃,
R₂ = 4-F-Ph-)

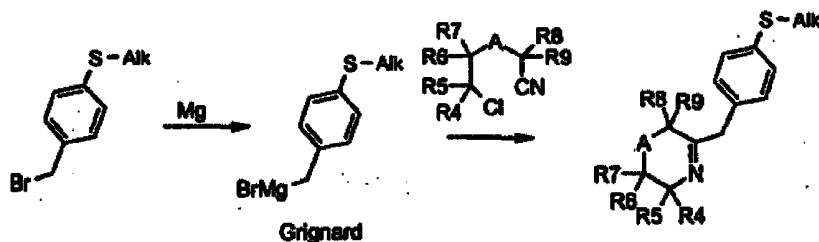
Om nødvendig innføres først en beskyttende gruppe for den ekstremt reaktive posisjon 5 på utgangsforbindingen, f.eks. 6-(4-fluorfenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-

1H-pyrrolizin. Egnede beskyttende grupper for reaktive posisjoner på pyrroler er karboksylsyreestergrupper som kan være fremstilt nesten kvantitativt via omsetningen av disse pyrroler, f.eks. med fosgen, difosgen eller trifosgen, og deretter alkoholyse av karbonylkloridet dannet som mellomprodukter. Etter at innføringen av den ønskede gruppe har funnet sted, blir esterne hydrolysert og pyrrolkarboksylsyrene isolert og termisk dekarboksylert til pyrroler.

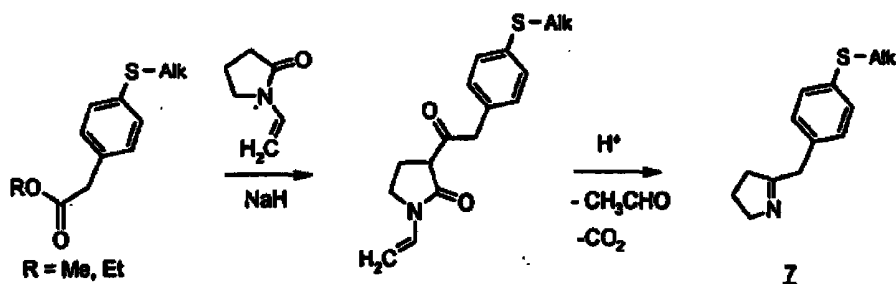
Aromatene som bærer de nødvendige svovelfunksjoner, kan med fordel tilsettes i form av egnede utgangsforbindelser, selv under fremstillingen av pyrrolizinstrukturen. Resultatet er at syntesekvensen blir forkortet. For eksempel vil 4-metylsulfanylbenzyl-2-pyrrolinet (7) som er nødvendig for fremstillingen av forbindelsen i eksempel 6 ifølge den skisserte teknikk, være tilgjengelig via Grignard-reaksjonen mellom 4-metylsulfanylbenzylbromid og magnesium og påfølgende addisjon til 4-klorbutyronitril (reaksjon 2).

15

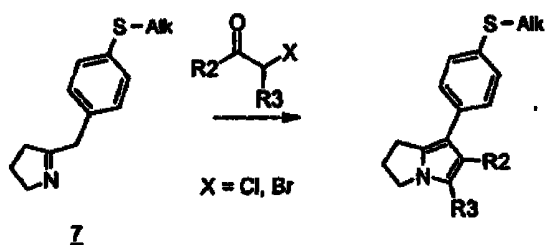
Reaksjon 2



Fortrinnsvis utføres fremstillingen av mellomproduktet 7 via kondensasjon av en 4-alkyl-sulfonylfenyleddiksyreester med N-vinyl-2-pyrrolidon i nærvær av sterke baser, f.eks. NaH, K-tert.-butoksid etc., og deretter hydrolytisk spalting og dekarboksylering av 1-vinyl-3-acyl-2-pyrrolidonet dannet som et mellomprodukt i høyt utbytte (reaksjon 3). For eksempel vil omsetningen av mellomproduktet 7 med 2-brom-1-(4-fluorfenyl)etanon gi pyrrolizinet vist nedenfor (eksempel 6).

Reaksjon 3

5

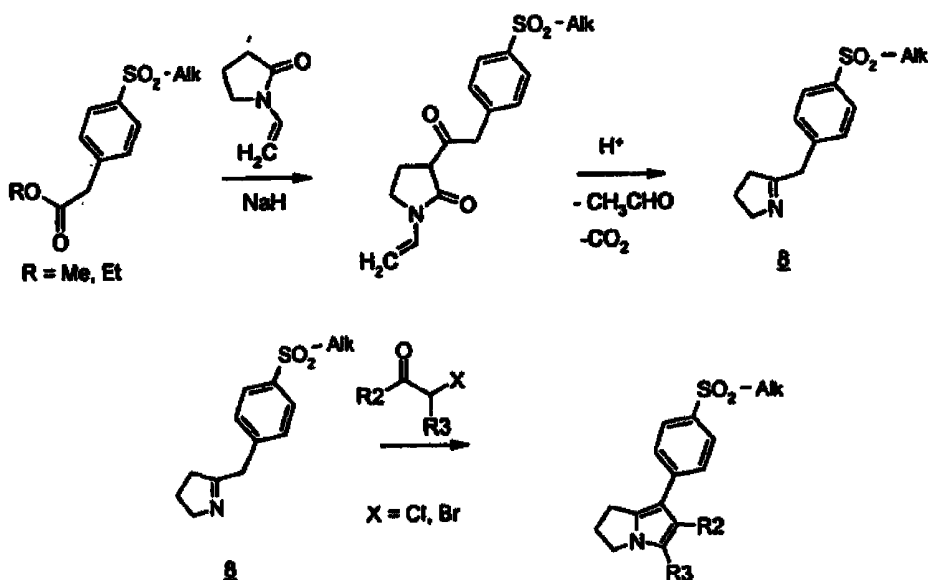
Eksempel 6

(Alk = CH₃, R₃ = H,
R₂ = 4-F-Ph-)

10

De nødvendige utgangsforbindelsene 4-alkylmerkaptofenyleddiksyreestere, her metyl-4-metylmerkaptofenylacetat, kan hensiktsmessig fremstilles ved å starte med tioanisol og gå via Friedel-Crafts-acylering via acetylklorid og Willgerodt-Kindler-omleiring med påfølgende hydrolyse og esterdannelse. 4-alkylsulfonylfenyleddiksyre-esterne kan oppnås i gode utbytter av 4-alkylmerkaptofenyleddiksyreestere ved oksidasjon med persyre, f.eks. med m-klorperbenzosyre eller H₂O₂ i iseddik, og så bli kondensert analogt med sulfonylforbindelsen for å gi pyrrolin 2 og syklisert til pyrrolizinet i eksempel 7 (reaksjon 4).

15

Reaksjon 4Eksempel 7

(Alk = CH₃, R₃ = H,
R₂ = 4-F-Ph-)

10

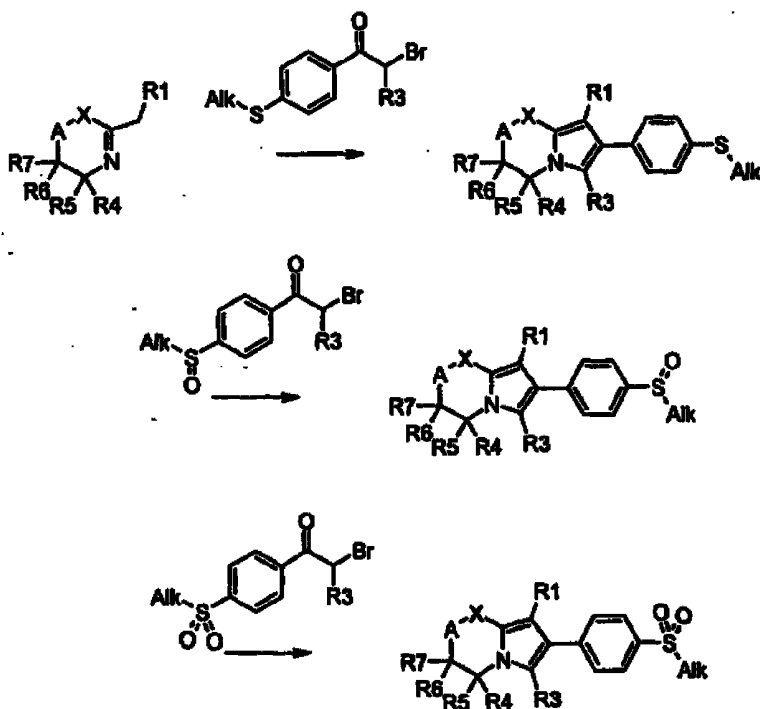
Diarylpyrrolizinformbindelser ifølge oppfinnelsen av 6,7-(eller 1,2-)diarylserien, hvor svovelfunksjonen er posisjonert på aromaten i paraposisjon til posisjon 6 (eller posisjon 2) på pyrrolizinet, kan også fremstilles av de korresponderende fenacylbromider som bærer disse svovelfunksjoner når det gjelder sulfanyl-, sulfoksid- samt sulfonyl- og også sulfamoylforbindelsene (reaksjon 4b).

Således gir f.eks. omsetningen av 2-brom-1-(4-metylsulfanylfenyl)-1-etonon med 2-benzyl-1-pyrrolin forbindelsen i eksempel 1, med 2-(4-fluorbenzyl)-1-pyrrolin forbindelsen i eksempel 4, omsetningen av 2-brom-1-(4-metylsulfinylfenyl)-1-etonon med 2-benzyl-1-pyrrolin forbindelsen i eksempel 2, omsetningen av 2-brom-1-(4-metylsulfonylfenyl)-1-etonon med 2-benzyl-1-pyrrolin forbindelsen i eksempel 3, med 2-(4-fluorbenzyl)-1-pyrrolin forbindelsen i eksempel 5.

I posisjon 5 på pyrrolizinet i de nevnte 6,7-(eller 1,2-)diarylpyrrolizinformbindelser kan det også ved acylering innføres acylsidekjeder i posisjon 5 (eller 3), og disse kan ved hjelp av egnede reduksjonsmetoder (HI-reduksjon, NaCNBH₃-reduksjon, Vitrid-reduksjon etc.) omdannes til alkylsidekjeder.

25

Reaksjon 4b



5

10 5,6-(eller 2,3-)diarylpyrrolizinförbindelser og 6,7- (eller 2,3-)diarylindolizinförbindelser ifölge oppfinnelsen kan fremstilles ved hjelp av en 1,3-dipolar sykkloaddisjon av de korresponderende münchnon- eller sydnongangforbindelser og egnede dienofiler eller dipolarofiler. I dette tilfellet kan en svovelfunksjon innføres på den ene side via münchnon-/sydnongangkomponenten, på den annen side via dipolarofilkomponenten.

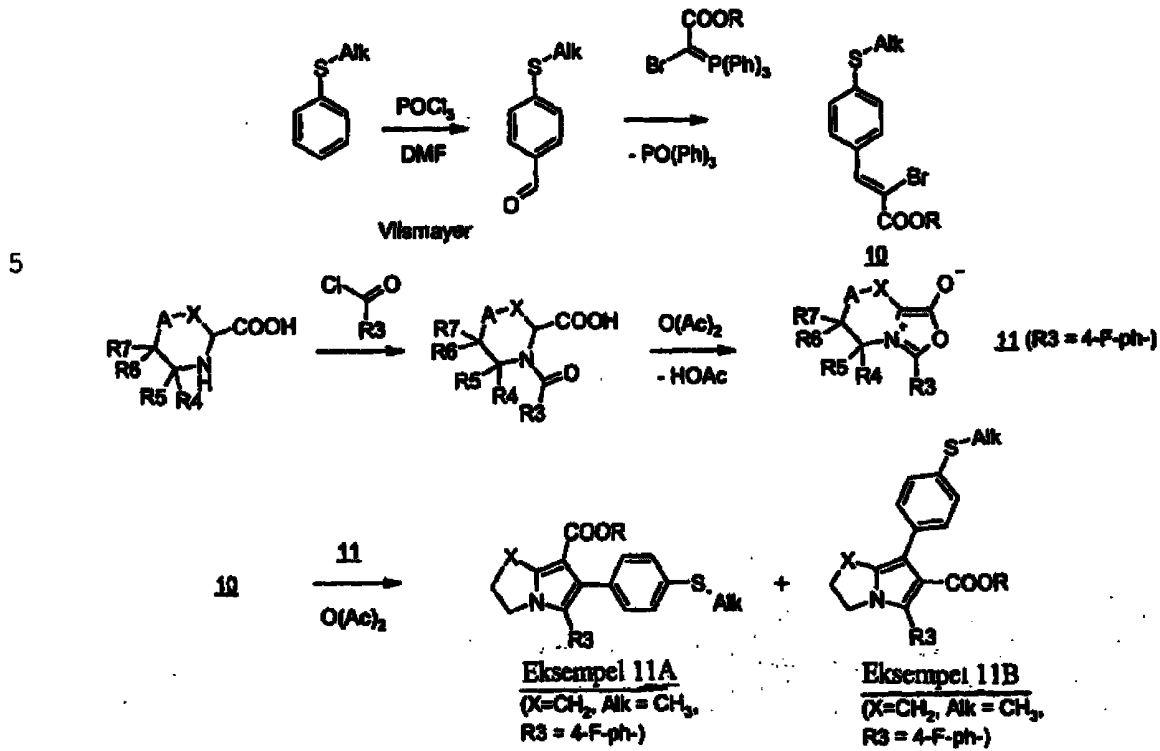
15 Anvendte dipolarofiler er dehydrokanelysyrer eller andre acetylenkarboksylsyrer, 2-halogensubstituerte kanelysyrer eller 2-halogenakrylater og nitrostyrener. For dannelse av sydnongang anvendes i pyrrolizinserien N-acylderivater av prolin (pyrrolidin-2-karboksylsyre) og i indolizinserien N-acylderivater av den homologe piperidin-2-karboksylsyre.

20 For eksempel vil sykkloaddisjon av etyl-2-brom-3-(4-metylsulfanylfenyl)propenoat (10) til det *in situ* fremstilte münchnongang av N-(4-fluorbenzoyl)prolin (11, reaksjon 5) lede til etylesteren av pyrrolizinkarboksylsyre i eksempel 11, med etyl-2-brom-3-(4-metylsulfonylfenyl)propenoat (12) til esterens i eksempel 12, og sykkloaddisjon av et 2-(4-metylsulfonylfenyl)-1-nitroeten (13) til det samme münchnongang vil lede til pyrrolizinförbindelsen i eksempel 13A.

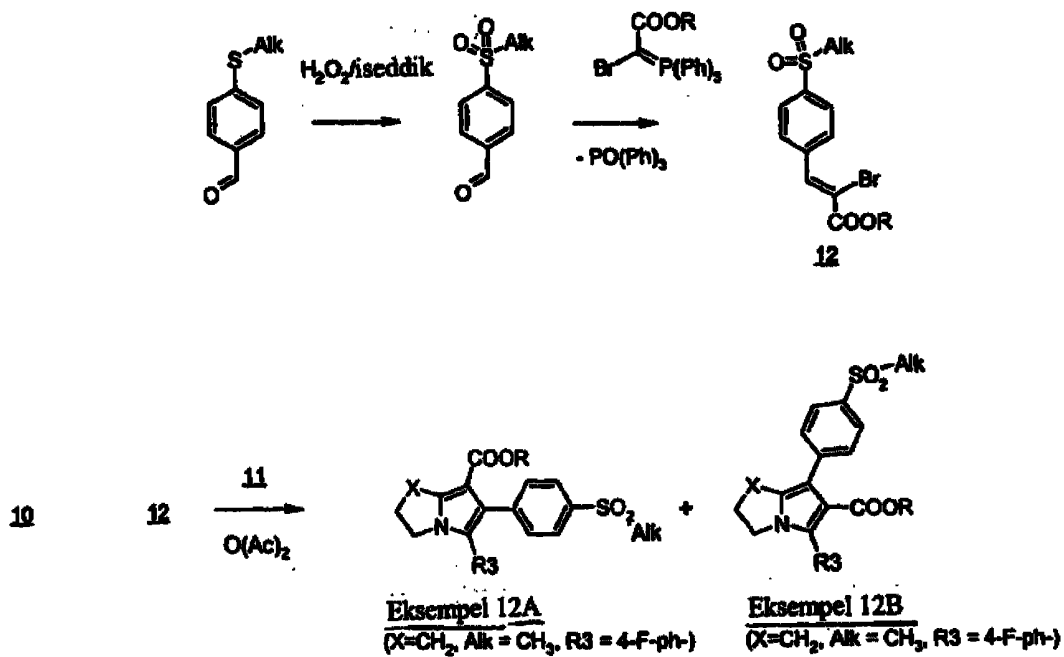
25 Ved f.eks. å anvende metyldehydrocinnamat (14), 1-nitrostyren eller N-benzoylprolin (15), oppnås først usubstituert 5,6-(eller 2,3-)diarylpyrrolizinförbindelser

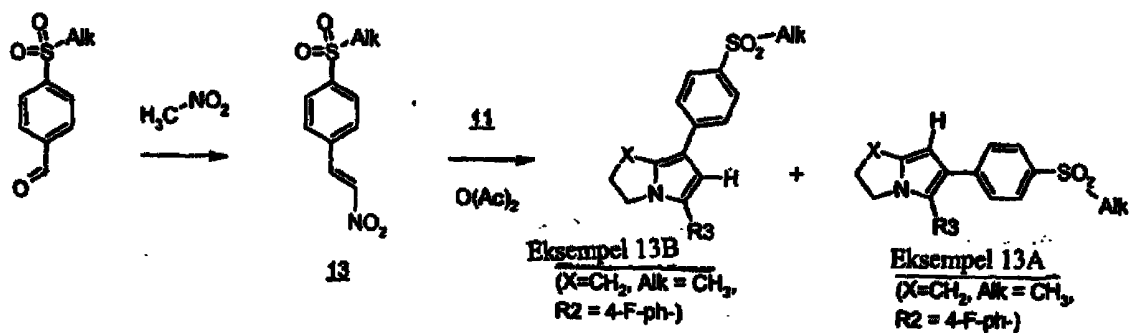
(reaksjon 6), og i disse kan det deretter innføres en svovelfunksjon i pararingposisjonen, f.eks. ved klorsulfonering.

Reaksjon 5



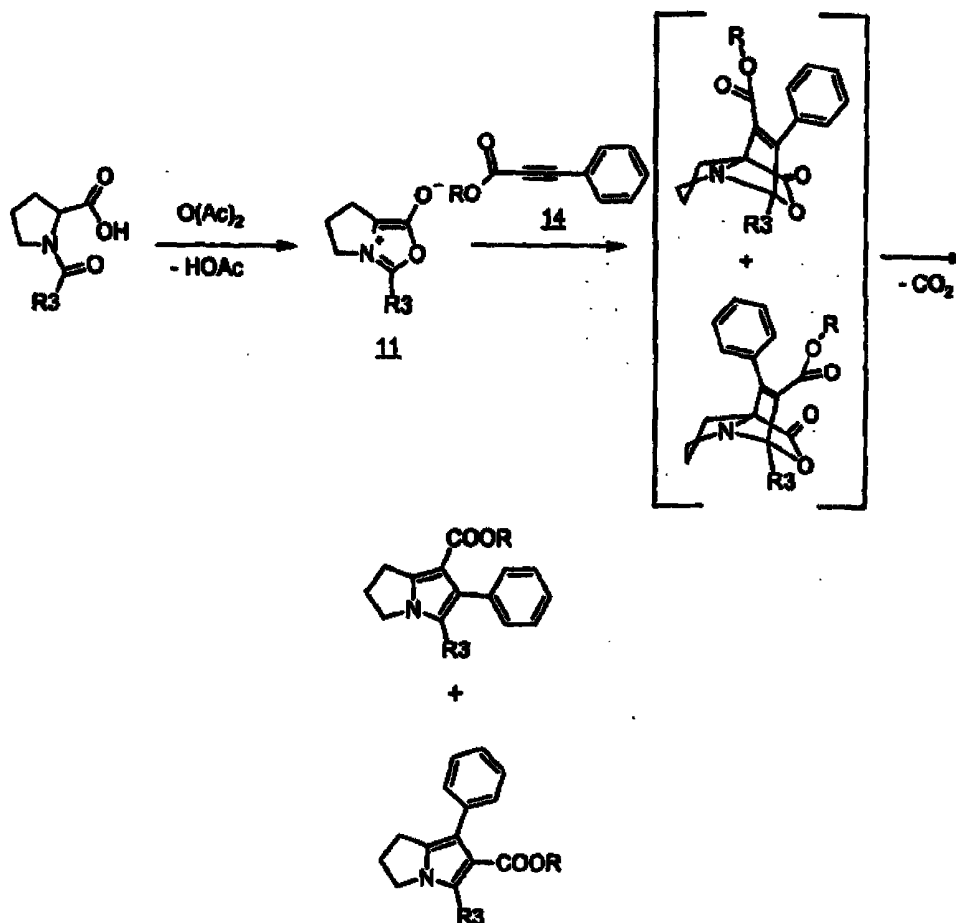
10

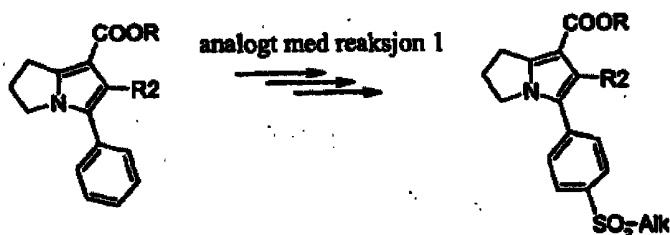
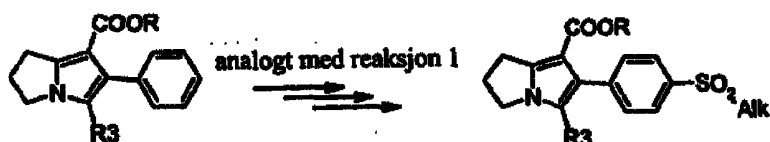
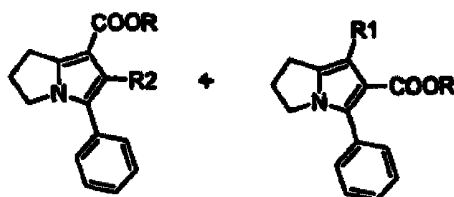
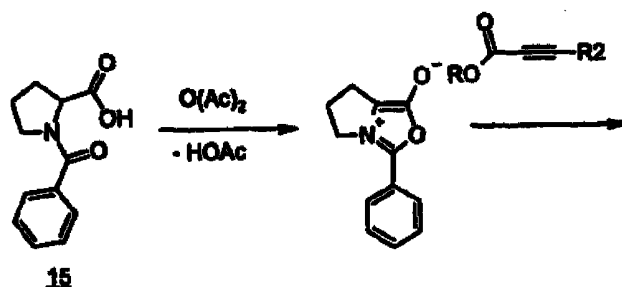




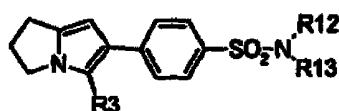
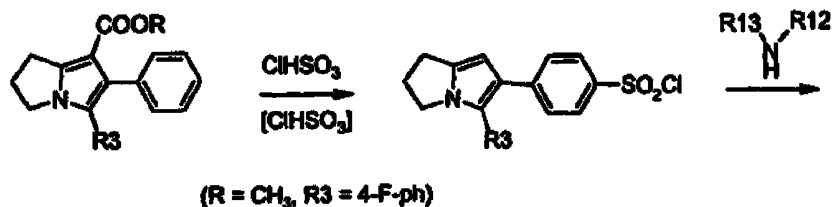
5

Reaksjon 6





- 10 Dette utføres analogt med 6-aryl- og 6,7-diarylforbindelsene ifølge teknikkene nevnt ovenfor (se reaksjon 1, eksempel 7): omsetningen med klorsulfonsyre i overskudd leder til sulfonylklorider som på den ene side kan omdannes til sulfoner ved Na_2SO_3 -reduksjon og alkylering med påfølgende omleiring (reaksjon 7), og på den annen side kan omdannes til sulfonamider ifølge oppfinnelsen i vandige og ikke-vandige ammoniakkløsninger. For eksempel leder omsetningen av metyl-3-(4-fluorfenyl)-2-fenyl-
- 15 6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-ylkarboksylat med overskudd av klorsulfonsyre, både i kulde og varme, gjennom samtidig tap av karboksylsyreesterfunksjonen til 4-[3-(4-fluorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl]bensensulfonylchlorid, som så ved anvendelse av ammoniakk kan omdannes til sulfonamidet i eksempel 10.

Reaksjon 7

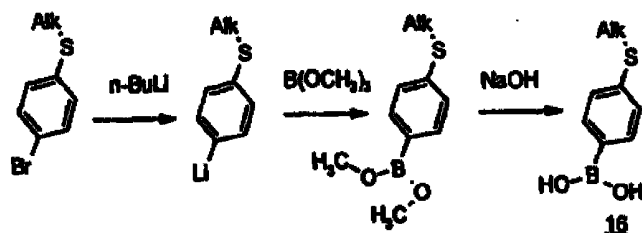
5

Eksempel 10(R = CH₃, R₃ = 4-F-Ph-, R₁₂ = R₁₃ = H)

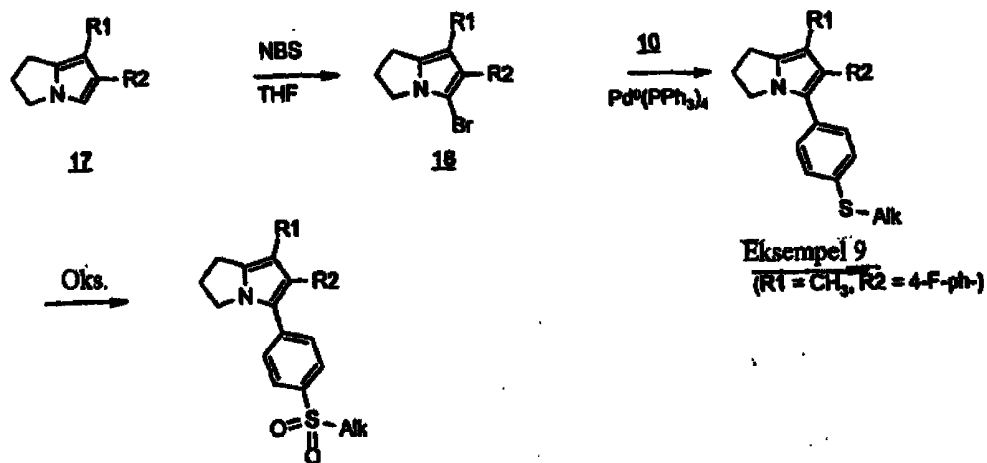
Et egnet alternativ for tilgang til 5,6-diaryl-substituerte pyrroliziner er
 10 spesielt gjennom arylering ifølge Suzuki, dersom det svovelholdige aromat innføres i
 posisjon 5.

For eksempel vil omsetning av et 6-(4-fluorfenyl)-7-metyl-2,3-dihydro-1H-
 pyrrolizin, som er fremstilt av 2-etyl-1-pyrrolin og 2-brom-1-(4-fluorfenyl)-1-eton med
 N-bromsuksinimid i THF ved lav temperatur (-70 °C til 25 °C), gi et 5-brom-6-(4-
 15 fluorfenyl)-7-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin, som i nærvær av tetrakistrifenyfosfin-
 palladium(0) kan bli kondensert i vandig/basisk (f.eks. Na₂CO₃/CH₂Cl₂) medium med 4-
 metylsulfanylfenylborsyre ifølge Suzuki og gi metylsulfanylforbindingen i eksempel 9
 (reaksjon 8).

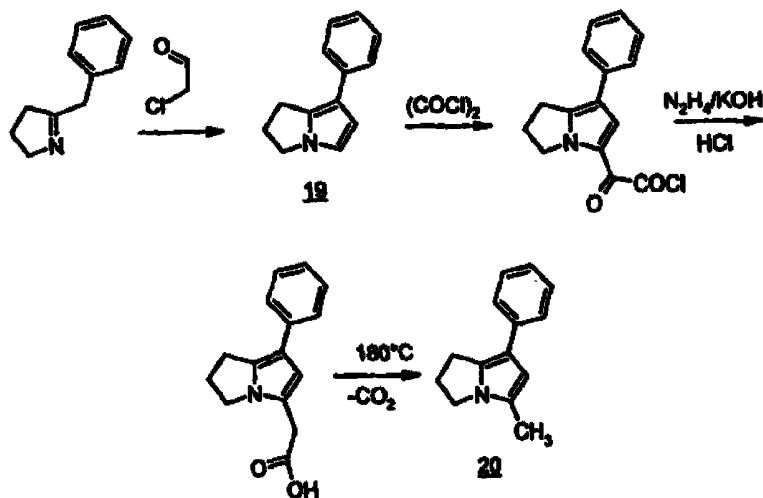
Et egnet utgangspunkt for 6-alkyl-7-(4-sulfamoylfenyl)-substituerte
 20 pyrroliziner er også 7-fenyl-2,3-dihydropyrrolizin, som kan bli halogenert i posisjon 5
 med NBS i THF, eller som kan bli acylert i posisjon 5 ved omsetning med acylerings-
 forbindelser, så som syreklorider og syreanhydrider (reaksjon 9).

Reaksjon 8

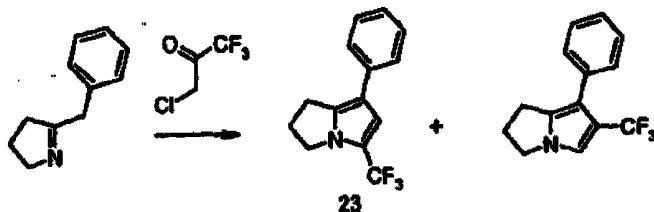
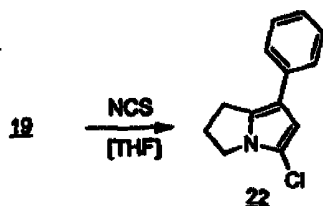
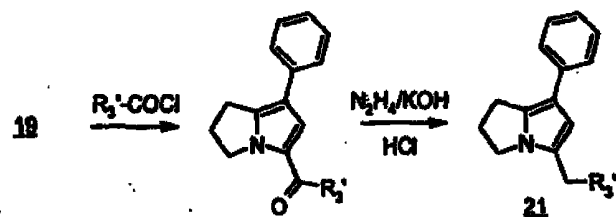
5



10

Reaksjon 9

15

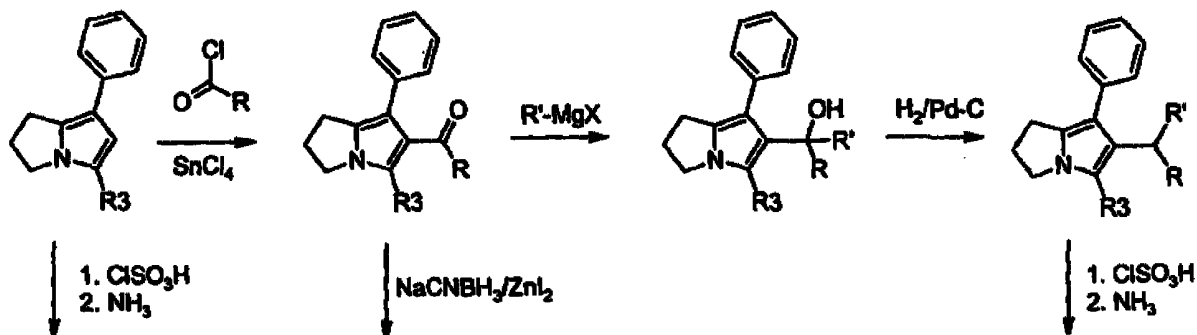


5

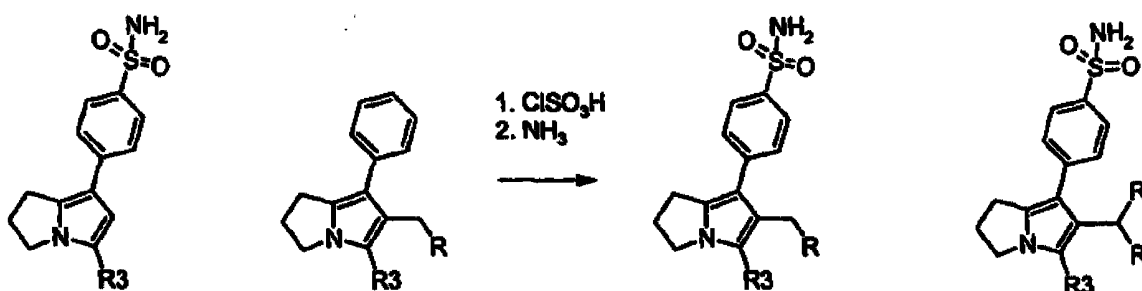
Etter en forutgående modifikasjon av denne innførte acylfunksjon (jf. reaksjon 9, 20, 21, reduksjon, kondensasjon etc.) kan så den gjenværende frie pyrrolposisjon (posisjon 6) på pyrrolizinstrukturen igjen bli acylert (reaksjon 10). Før innføring av sulfokloridfunksjonen må som regel acylgruppen omdannes til en alkylgruppe. Wolff-Kishner- eller Huang-Minlon-reaksjonen er egnet for denne omdannelsen, eller omsetning med natriumcyanborhydrid i nærvær av sinkjodid. På den ene side kan de fremstilte sulfoklorider bli omdannet med ammoniakk til sulfonamider, eller ved omsetning med natriumsulfitt og metyljodid til sulfoner (se reaksjon 1 ovenfor).

15

Reaksjon 10



20

Eksempel 30(R3 = CH₃)Eksempel 35 Eksempel 39(R3 = CH₃,R = CH(CH₃)₂)(R3 = CH₃,R = R' = CH₃)

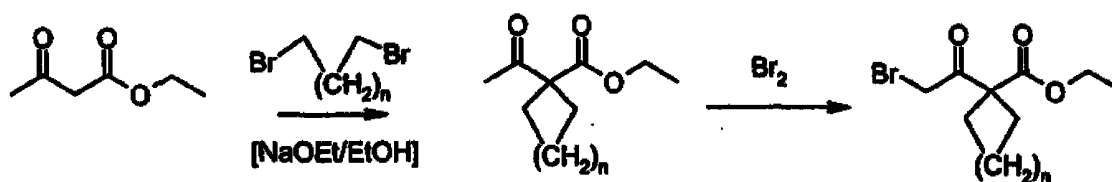
5

Som et utgangspunkt for fremstillingen av sykloalifatiske substituerte pyrroliziner, f.eks. 6-sykloheksylderivater, kan acylerte sykloalifater (f.eks. sykloheksylmetylketon) anvendes. Bromeringen av dem leder også til de ønskede bromacetylforbindelser. Omsetningen av 1-acetyl-1-etoksykarbonylsykloalkyl, f.eks. 1-acetyl-1-etoksykarbonylsykloheksan, med brom for å oppnå 1-bromacetyl-1-etoksykarbonylsykloheksan, som også sykliserer lett med pyrroliner og gir pyrrolizin, er mer fordelaktig.

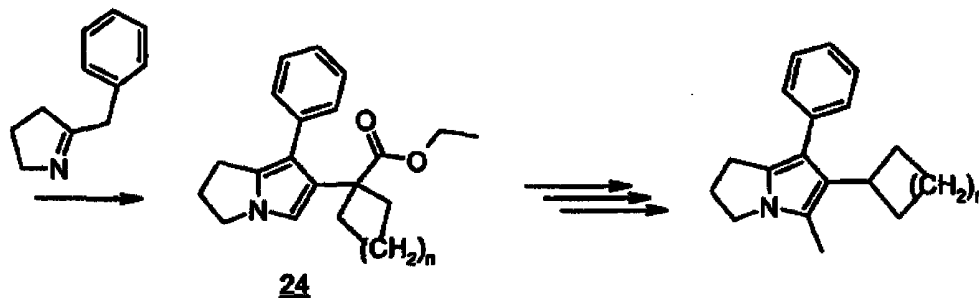
10

Sammenlignet med 1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yleddiksyre i reaksjon 9 (fremstilling av forbindelse 20) er også 6-yleddiksyren ustabil og dekarboksylerer ved forhøyet temperatur (reaksjon 11, 24-COOH).

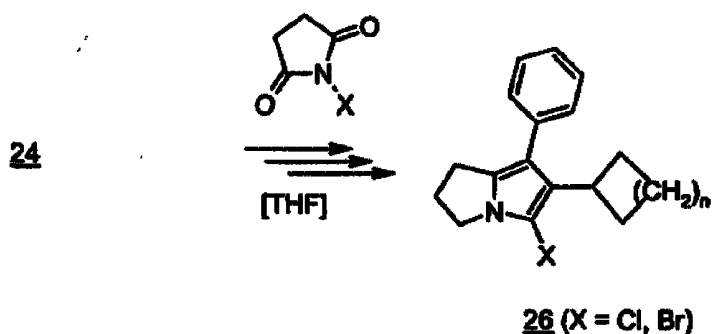
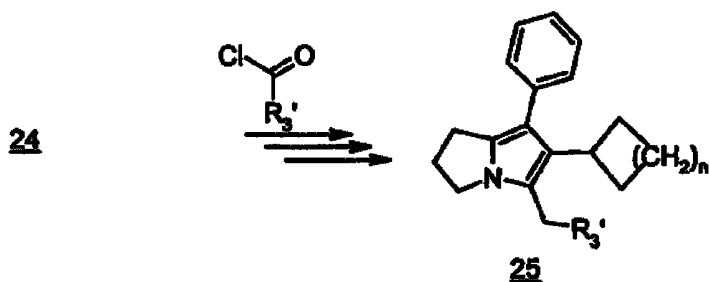
15

Reaksjon 11

20

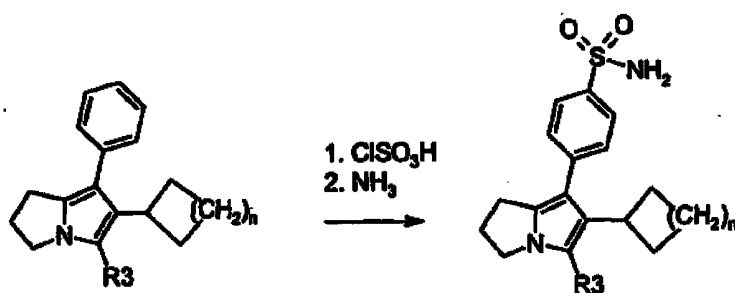


24



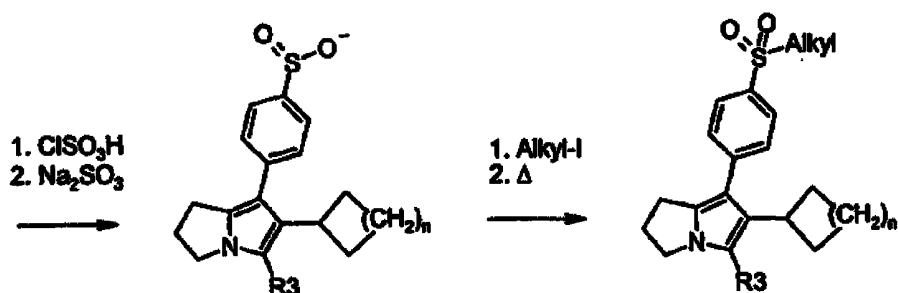
5 I dette tilfellet vil etoksykarbonylgruppen fungere som en beskyttende gruppe for forgreningspunktet i sykloalifatet. Til slutt oppnås også her sulfoklorider med klorsulfonsyre, som på den ene side kan omdannes med ammoniakk til sulfonamider (jf. eksempel 14) eller til sulfoner ved omsetning med natriumsulfitt og metyljodid (reaksjon 12).

10

Reaksjon 12

Eksempel 14
($\text{R}_3 = \text{CH}_3$, $n = 3$)

15

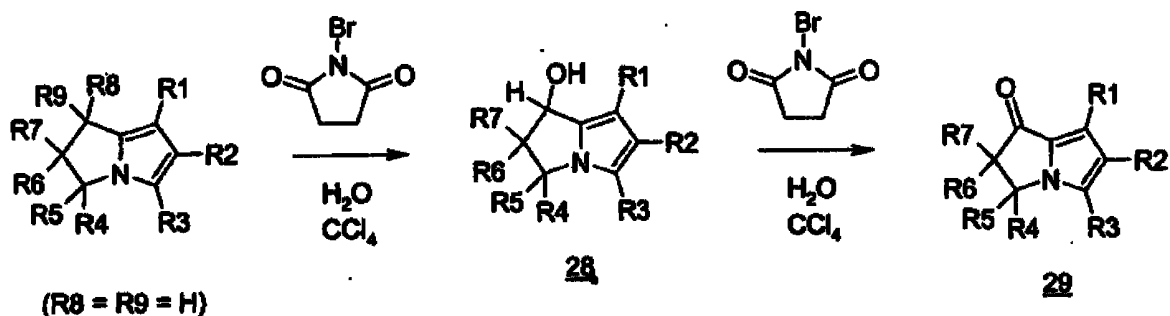


Pyrrolizinene oppnådd som mellomprodukt, samt pyrrolizinene som bærer svovelfunksjoner, kan omdannes videre på forskjellige måter, f.eks. kan ytterligere funksjonelle grupper innføres i de aktiverte posisjoner på pyrrolizinkjerner, slik det er utført i WO 95/23970 og WO 95/23971. α -posisjonene på den alifatiske kondenserte ring inntil pyrrolkjernen (posisjon 1 eller 7) kan bli funksjonalisert med egnede metoder: friradikalbromering med N-bromsuksinimid i aprotiske løsningsmidler gir 1-brom(eller 7-brom)derivater, og i vandige systemer og med overskudd av reagenset 1-oksoderivatene av pyrrolizinene.

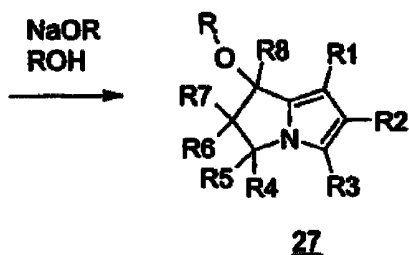
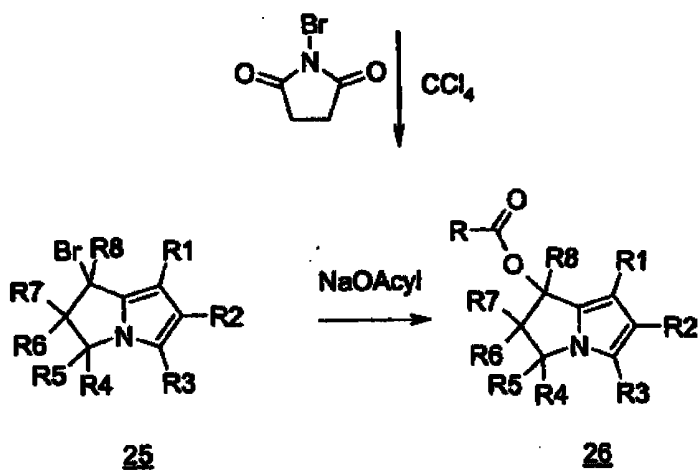
Når det anvendes 1 molekvivalent N-bromsuksinimid, oppnås forbindelsen med formel 25 bromert i 1-posisjon (reaksjon 13). Denne forbindelsen kan så i sin tur omsettes med acylater, f.eks. natriumacetat eller -alkoksider, så som natriummetoksid eller natriumetoksid, for å oppnå de korresponderende forbindelser med formler 26 og 27 (reaksjon 13). Reaksjonene utføres på kjent måte, og omsetningen med acylatene finner sted i et inert løsningsmiddel, f.eks. dimetylformamid (DMF), ved forhøyet temperatur, f.eks. 70 °C til 90 °C. Omsetningen av forbindelsene som har formel 25 med alkoksider utføres fagmessig i den korresponderende alkohol. Alternativt kan forbindelsene med formel 25 (reaksjon 13), om ønsket uten å bli isolert fra reaksjonsblandingen, bli omsatt direkte med en alkohol for å gi forbindelsene med formel 27.

Alternativt kan en forbindelse med formel II bli omsatt med 1 molekvivalent NBS i et klorert løsningsmiddel i nærvær av vann for å oppnå en forbindelse med formel 28. Ved å anvende ytterligere 1 molekvivalent NBS oppnås så en forbindelse som har formel 29.

Reaksjon 13



5



10

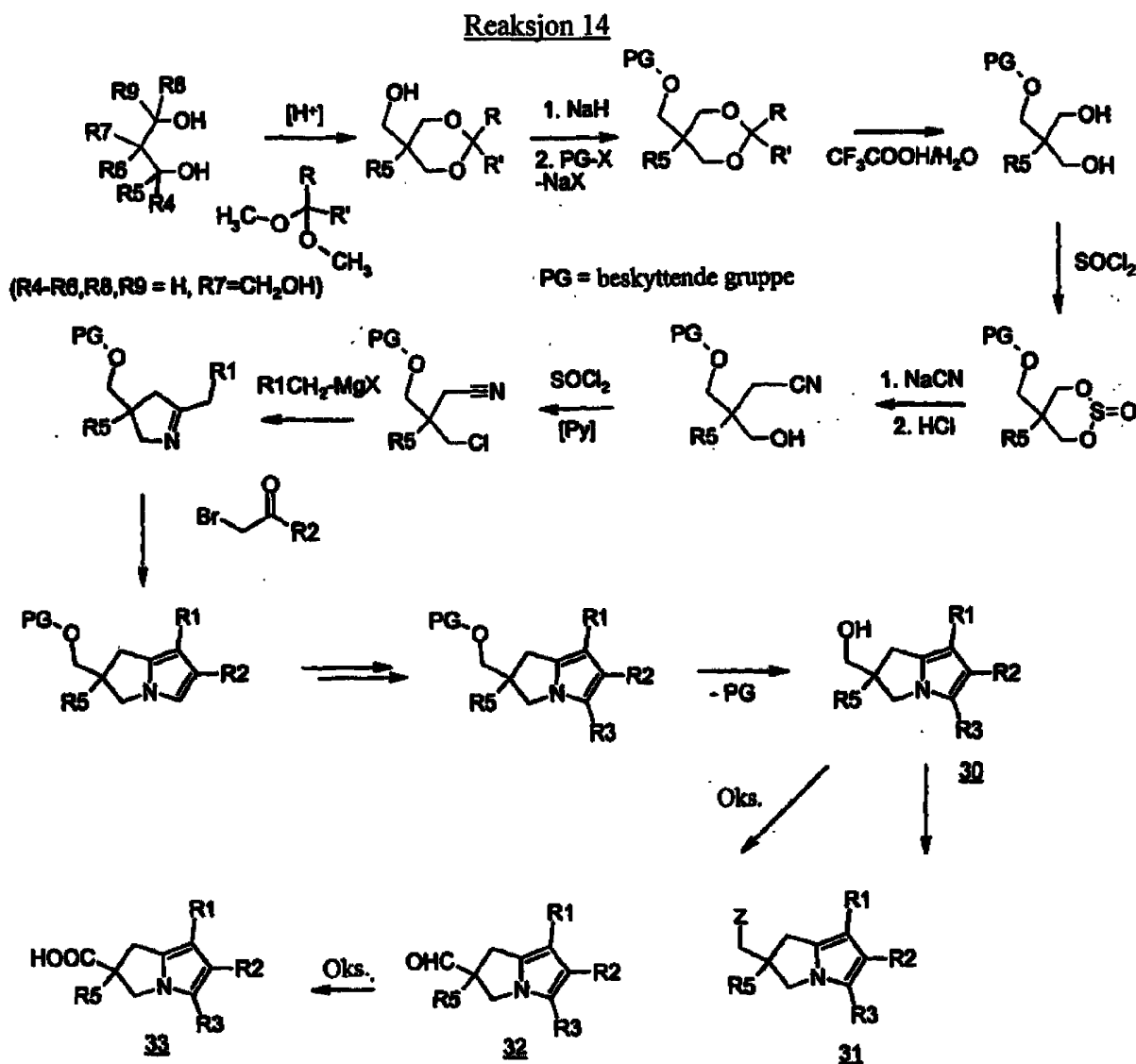
Innføringen av polare grupper på hydrokarbonskjelettet i den kondenserte ring, dvs. i posisjonen for substituentene R4-R11, så som hydroksylgrupper (reaksjon 14, 30), aminogrupper (reaksjon 14, 31, Z = NR₂), karbonyl (reaksjon 14, 32) og karboksylgrupper (reaksjon 14, 33) forutsetter en modifisert syntesestrategi. Slike funksjonelle grupper kan kun bli innført etterpå på hydrokarbonskjelettet for den kondenserte ring. Fremstillingen utføres ved hjelp av egnede utgangsforbindinger som allerede inneholder disse funksjonelle grupper, beskyttet med såkalte beskyttende grupper (= Pg), eller de kan etterpå konverteres til den ønskede gruppe fra en egnet utgangsgruppe (f.eks. 30).

20

Reaksjon 14 viser et eksempel på hvordan det ved anvendelse av meto-
dikken beskrevet i EP 0397175, og her starte med trishydroksymetylenderivater (R4-R6

= H, R8 = R9 = H, R7 = CH₂-OH), ved selektiv innføring av en beskyttende gruppe for en av de tre hydroksymetylenogrupper kan oppnås forbindelser med strukturene 30, 31, 32 og 33 som inneholder det korresponderende substitusjonsmønster med funksjonelle grupper. Disse forbindelser (30, 31, 32 og 33) forekommer i form av to optiske antipoder som om påkrevd kan separeres med kromatografiteknikker, eller de kan separeres med vanlige rensemetoder på trinnet med diastereomere mellomprodukter under syntesen (acetal eller ketal, hvor R = H, R' = alkyl, aryl etc., eller R = R' = alkyl, aryl etc.) etter at de er fremstilt, og som gir rene enantiomerer av utgangsforbindingene etter tilbakespaltingen.

10



In vitro viser forbindelsene ifølge oppfinnelsen en markert inhibering av frigivelsen av proinflammatoriske mediatorer av arakidonsyrekaskaden, og de viser

således *in vivo* antipyretisk, analgetisk og antiinflammatorisk virkning i inflammasjonsmodeller. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen inhiberer prostaglandin H-syntase, nøkkelenzymet ved prostaglandinsyntesen. I dette tilfellet viser dets isoform 2 en økt sensitivitet overfor forbindelsene ifølge oppfinnelsen, slik at disse virker som selektive inhibitorer for isoenzym 2. Forbindelsene vil således gjøre at det kan forventes en markert reduksjon i bivirkningsprofilen, spesielt for nyrer og den gastrointestinale kanal.

Forbindelsene utøver også en svak til middels inhiberende virkning på 5-lipoksygenase, enda et enzym ved arakidonsyremetabolismen. Ved å anvende den inhiberende virkning på 5-LO, slik som dualinhibitorer for syklooksigenase-1/2 (COX-1/COX-2) og for 5-lipoksygenase (5-LOX), kan de ufordelaktige virkninger av ren COX-1-inhibering på bronkier (astma) og GI-kanal (lesjoner) bli kompensert.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er således egnet for behandling av lidelser hvor økte frigivelseshastigheter av eikosanoidmediatorer er ansvarlig for dannelsen eller det progressive forløp av disse lidelser. Spesielt kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendes til behandling av lidelser av reumatisk type og til forhindring av allergisk induserte lidelser. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er således effektive antiinflammatoriske midler, analgetika, antipyretiske, antiallergiske og bronkolytiske midler, eller de har antibronkokonstriktoraktivitet og kan derfor anvendes til profylakse av trombose og til profylakse av anafylaktisk og septisk sjokk, samt til behandling av dermatologiske lidelser som psoriasis, urticaria, akutt og kronisk eksantem, allergisk og ikke-allergisk genese.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har økt kjemisk stabilitet, de er parenteralt administrerbare, enteralt biotilgjengelige og har korte halveringstider.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan enten administreres som individuelle terapeutisk aktive forbindelser eller som blandinger med andre terapeutisk aktive forbindelser: de kan administreres som sådanne, men generelt vil de administreres i form av farmasøytiske preparater, dvs. som blandinger av aktive forbindelser med farmasøytisk akseptable eksipienser, spesielt bærere eller fortynningsmidler og/eller additiver. Forbindelsene eller preparatene kan administreres enteralt, f.eks. oralt eller rektalt, eller parenteralt, f.eks. subkutant, intravenøst eller intramuskulært, men de gis fortrinnsvis i orale doseringsformer.

Oppfinnelsen angår også farmasøytiske preparater som er kjennetegnet ved at de omfatter minst én forbindelse ifølge oppfinnelsen, om hensiktsmessig sammen med farmasøytisk akseptable eksipienser.

Arten farmasøytisk middel og farmasøytisk bærer eller fortynningsmiddel avhenger av den ønskede administreringsmåte. Orale midler kan eksempelvis foreligge som tablett eller kapsler, og kan inneholde vanlige eksipienser, så som bindemidler (f.eks. sirup, akasie, gelatin, sorbitol, tragant eller polyvinylpyrrolidon), fyllstoffer (f.eks. laktose, sukker, maisstivelse, kalsiumfosfat, sorbitol eller glysin), smøremidler (f.eks.

magnesiumstearat, talkum, polyetylen glykol eller silisiumdioksid), desintegrerende midler (f.eks. stivelse) eller fuktmidler (f.eks. natriumlaurylsulfat). Orale flytende preparater kan foreligge i form av vandige eller oljeaktige suspensjoner, oppløsninger, emulsjoner, siruper, eliksirer eller spray etc., eller de kan foreligge som tørre pulvere for rekonstituering med vann eller en annen egnet bærer. Flytende preparater av denne typen kan inneholde vanlige additiver, f.eks. suspensjonsmidler, smaksstoffer, fortynningsmidler eller emulgatorer. For parenteral administrering kan det benyttes oppløsninger eller suspensjoner med vanlige farmasøytiske bærere.

Oppfinnelsen angår også anvendelse av minst én forbindelse ifølge oppfinnelsen til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av lidelser av reumatisk type. I et slikt tilfelle vil en effektiv mengde av én eller flere forbindelser, som regel formulert i henhold til farmasøytisk og veterinærmessig praksis, administreres til individet som skal behandles, fortrinnsvis et pattedyr, spesielt et menneske, husdyr eller kjæledyr. Om en slik behandling skal utføres og i hvilken form den må utføres, vil avhenge av det enkelte tilfelle og må være basert på medisinsk vurdering (diagnose) som innbefatter foreliggende tegn, symptomer og/eller dysfunksjoner, risiko for utvikling av spesifikke tegn, symptomer og/eller dysfunksjoner, og ytterligere faktorer.

Som regel utføres behandlingen ved å administrere midlet én eller flere ganger daglig, som hensiktsmessig, sammen eller vekselvis med andre virksomme forbindelser eller midler som inneholder virksomme forbindelser, slik at det administreres en daglig dose på ca. 0,1 mg til ca. 1000 mg til et individ som skal behandles, og spesielt fra 0,5 mg til ca. 100 mg pr. kg kroppsvekt.

De følgende eksempler forklarer oppfinnelsen.

Figurer 1-9 viser spektroskopiske data for forbindelsene fremstilt ifølge eksempler 1-36.

Figurer 10 og 11 viser biologiske aktivitetsdata for noen forbindelser ifølge oppfinnelsen, og for kjente forbindelser til sammenligning.

Syntese

Generelt har forkortelsene følgende betydninger:

Smp.:	smeltepunkt
Kp.:	kokepunkt
Dek.:	dekomponering
TLC:	tynnsjikt-kromatografi
CC:	kolonnekromatografi
GC:	gasskromatografi
Y:	Utbytte
TY:	totalt utbytte

Abs. absolutt.

Når det gjelder NMR, har forkortelsene følgende betydninger:

arom.: aromatisk

kvin.: kvintuplett

5 br: bred

t: triplett

m: multiplett

s: singlett

q: kvadruplett

10 d: dublett.

Smeltepunktene ble bestemt med "Mettler FP 51" eller en "Büchi Melting Point B 545": oppvarmingshastighet 2 °C/minutt, middelverdi (40 % terskel) av tre målinger med et regulært smelteforløp (smelteforløpsdiagram), kalibrering mot vanillin (83,0 °C), fenacetin (136,0 °C) og koffein (237 °C).

15 IR-spektra ble tatt opp med et "Shimadzu IR 470" eller "FT-IR Nicolet Impact 410", og på det sistnevnte behandlet med "Omic" (versjon 2.1). Stoffet ble presset i KBr-tabletter eller lagt som en film mellom NaCl-plater og målt med gjennomgående lys.

NMR-spektra ble tatt opp med et "Bruker AC 200" (1H: 200 MHz, ¹³C: 50,3
20 MHz). For dette ble 20-50 mg av stoffet løst opp til en klar oppløsning i ca. 0,5-1,0 ml deuterisert løsningsmiddel som inneholdt 0,1 % tetrametylsilan som en indre standard. Oppløsningen ble overført til et 0,5 cm prøverør i prøverommet. For ¹H-NMR-spektra ble som regel 32 FID summert under D-lås for ¹H-NMR-spektra og konvertert til frekvensspektra med FT-prosessen. For opptak av ¹³C-NMR-spektra ble det samlet mellom 500
25 og 10 000 FID.

UV-spektra ble tatt opp med et "UV Perkin-Elmer 550 SE UV/VIS"-spektroskop. Målinger ble utført i 1 cm kvartskvyetter i et egnet løsningsmiddel.

Massespektra ble tatt opp med et GC-MS-system "HP-MSD" (HP 6890 GC-HP 5973 MSD), og etter GC-separering i høyvakuum (10⁻⁶ torr) ble eksitering utført
30 gjennom EI med en elektronenergi på 70 eV.

Bestemmelsen av flyktige og varmestabile forbindelser ble utført ved hjelp av GC på GC-MSD. Separeringen ble, så sant ingen andre detaljer er gitt, utført med en "HP-5MS"-kolonne (30 m, 0,25 mm, 5 % fenylmetylsilikon, 0,25 µm) med helium med en konstant strømningshastighet på 1,2 ml og et splittforhold på 50:1 i henhold til TIC-arealmetoden.
35

Bestemmelsen av lite flyktige og termolabile forbindelser ble utført ved hjelp av HPLC med en "Merck-Hitachi HPLC" (L4000-detektor, L6200A intelligent pumpe, D 2500 kromatointegrator) i henhold til arealmetoden, UV-absorpsjonen ble målt ved absorpsjonsmaksimum eller ved 256 nm. Kolonnen (om ikke annet er angitt

"LiChroCART 125-4", "LiChrosphere 100 RP-18", fra Merck, Darmstadt) ble termo-
statert med en "WO Electronics BFO-04 SV"-kolonneovn (30 °C). Som regel ble
separeringen utført med en gradient med en ternær blanding av metanol, acetonitril og en
5 mmol NaH₂PO₄-buffer som ble holdt ved pH 3,5 med H₃PO₄, med en strømnings-
hastighet på 1 ml/minutt etter å ha injisert 20 µl av En løsning med 30-40 mg av stoffet
som skulle undersøkes i 100 ml MeOH.

Eksempel 1

2-(4-metylmerkaptofenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

10

a) 3-fenylacetyl-1-vinylpyrrolidin-2-on

(ifølge ref. Haslego, M.L., Maryanoff, C.A., Scott, L. og Sorgi, K.L.,
Heterocycles, 35, 643-647 (1993))

15 I en 3 l trehalsset kolbe ble natriumhydrid (300 g, 60 % i hvitolje, 7,5 mol)
suspendert under nitrogen i abs. THF (tetrahydrofuran) (1400 ml), og suspensjonen ble
oppvarmet i 30 minutter, og under dette avtok den første hydrogenutvikling. Blandingen
fikk avkjøles til RT (romtemperatur), og en blanding av etylfenylacetat (457 g, 2,78 mol)
og 1-vinyl-2-pyrrolidon (278 g, 2,5 mol) i abs. THF (400 ml) ble så tilsatt dråpevis via en
skilletrakt.

20

Tilsetningshastigheten ble valgt slik at utviklingen av hydrogen kunne ble
holdt under kontroll (3,5 timer): Etter at tilsetningen var ferdig, ble tilbakeløp (66 °C, IT
(indre temperatur)) opprettholdt i ytterligere 3 timer, blandingen ble avkjølt til RT og fikk
stå i 16 timer. Overskuddet av natriumhydrid ble ødelagt ved forsiktig å tilsette en mettet
oppløsning (37 %) av ammoniumklorid (2 l) til startløsningen. Den organiske fase ble
25 skilt fra i en skilletrakt, tørket med Na₂SO₄, og filtratet ble konsentrert. Hvitoljen utfelte
som en egen fase ble dekantert av. Et oljeaktig residu på 569 g (99,4 %) med en renhet på
90 % GC (gasskromatografi) var tilbake: 8-9 % etylfenylacetat. Det oppnådde materialet
kunne benyttes i det neste trinn uten ytterligere rensing.

30 IR (NaCl): 1/λ, (cm⁻¹) = 3307 (br), 3030 (CH), 2960, 2893 (CH), 1693 (CO),
1633, 1454, 1427, 1389, 1279, 700.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,37-7,15 (m, 5 H, arom.), 7,09-6,97 (ABX, 1
H, N-CH=), 4,52-4,40 (ABX, 2 H, =CH₂), 4,19-4,00 (AB, 2 H, PhCH₂CO), 3,82-3,73
(m, 1 H, 3-H), 3,53-3,39 (m, 2 H, 5-CH₂), 2,80-2,40 (m, 1 H, 4-H), 2,20-1,90 (m, 1 H, 4-
H).

35 ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 203,0 (CO), 173,3 (CONR), 133,7 (C-kvart.),
129,7, 128,6, 126,9 (CH), 52,7 (C-3), 49,3 (CH₂), 40,3 (CH₂), 22,4 (CH₂).

b) 2-benzyl-1-pyrrolin

(ifølge ref. Haslego, M.L., Maryanoff, C.A., Scott, L. og Sorgi, K.L.,
Heterocycles, 35, 643-647 (1993))

I en 5 l trehalset kolbe ble det fremstilt en 6 N HCl-løsning med vann (1,3 l)
5 og HCl (36 %, 1,3 l, 15 mol), og dette ble så oppvarmet til tilbaketilbake. Ved hjelp av en
skilletrakt ble så urent 3-fenylacetyl-1-vinylpyrrolidin-2-on (552 g, 2,5 mol) i THF (1 l)
tilsatt dråpevis til den varme syren, og umiddelbart frigjort flyktig acetaldehyd ble destil-
lert av fra blandingen via en destillasjonsbro (nødvendig tid 2 timer).

Blandingens ble holdt under tilbaketilbake i ytterligere 16 timer, og etter
10 avkjøling i et isbad ble den behandlet med toluen (0,7 l) ved RT. Den organiske fase ble
skilt fra i en skilletrakt, og HCl-fasen ble ekstrahert med dietyleter (0,7 l). Ekstraktene ble
kastet. Vannfasen ble gjort basisk (pH 9-10) med en løsning av natriumhydroksid (32 %,
1 l, 10 mol) under avkjøling med knust is (0,4 kg). Oljen som falt ut i løpet av dette, ble
tatt opp i dietyleter (0,7 l), og den fraskilte vannfasen ble igjen ekstrahert med dietyleter
15 (0,7 l). Den kombinerte eterløsning ble vasket med vann (1 l), tørket over Na₂SO₄ sicc.
(tørket), og filtratet ble konsentrert. Det ble oppnådd 304 g (75 %) 2-benzyl-1-pyrrolin
som var 90 % rent (GC).

Y: 75 % = 304 g (90 %).

Smp.: oljeaktig.

20 IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3350 (br), 3028 (CH), 2958, 2868 (CH), 1641, 1603,
1495, 1454, 1429, 704.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,35-7,19 (m, 5 H, CH, arom.), 3,88-3,78 (t, 2
H, 5-CH₂), 3,68 (br, 2 H, PhCH₂), 2,44-2,34 (t, 2 H, 3-CH₂), 1,91-1,75 (kvin., 2 H, 4-
CH₂).

25 ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 176,8 (C-2), 136,8 (C-kvart.), 128,9, 128,5,
126,5 (CH), 60,7 (CH₂), 40,5 (CH₂), 36,4 (CH₂), 22,5 (CH₂).

c) 2-(4-metylmerkaptofenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

2-benzyl-1-pyrrolin (2,0 g, 80 % styrke, 10 mmol), oppløst i MeOH (30 ml),
30 ble behandlet med en løsning av 2-brom-1-(4-metylsulfanylfenyl)-1-etanon (eksempel 2,
2,0 g, 8 mmol) i CH₂Cl₂ (10 ml) og deretter med NaHCO₃ (1,5 g, 18 mmol). Blandingens
ble omrørt ved RT inntil en TLC-prøve (Al₂O₃, heksan/eter 9:1) viste fullstendig
omsetning av bromketon (R_f 0,75) og en adekvat dannelse av produkt (R_f = 0,5) (48
timer). Etter tilsetning av vann (50 ml) ble blandingens ekstrahert med dietyleter (3 x 30
35 ml), og de kombinerte ekstrakter ble tørket over Na₂SO₄ sicc. og konsentrert. Residuet
ble rensert ved CC (Al₂O₃, heksan/eter 9:1). 0,62 g (25,2 %) av forbindelsen ble isolert.

Smp.: 112 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3050, 1695, 1595, 1521, 1484, 1335, 1179, 1003.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,25-7,10 (m, 9 H, arom.), 6,72 (s, 1 H, CH), 3,98 (t, 2 H, CH_2), 2,96 (t, 2 H, CH_2), 2,52-2,48 (kvin., 2 H, CH_2), 2,44 (s, 3 H, SCH_3).

Eksempel 2

5 2-(4-metylsulfinylfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

a) 1-(4-metylsulfanylfenyl)-1-etanon

Acetylklorid (8,2 g, 0,105 mol) ble tilsatt til en suspensjon av AlCl_3 (16 g, 0,12 mol) i dikloretan (50 ml) avkjølt til 0°C . Blandingen ble omrørt i 15 minutter, og En
10 løsning av tioanisol (12,4 g, 0,1 mol) i dikloretan (20 ml) ble så tilsatt dråpevis.

Temperaturen ble holdt under 20°C med kjøling (30 minutter). Blandingen ble omrørt i ytterligere 1 time og fikk stå ved RT over natten. Lewis-syrekomplekset ble spaltet gjennom tilsetning av isvann (100 ml) under kjøling, og den organiske fase ble skilt fra i en skilletrakt. Vannfasen ble ekstrahert ytterligere to ganger med dikloretan (100 ml). De
15 kombinerte ekstrakter ble tørket over Na_2SO_4 sicc. og konsentrert til 1/4 av startvolumet. Den rødbrune rest (15,2 g) ble vasket med dietyleter (20 ml) og heksan (20 ml): 12 g lyserødt (murstensrødt) stoff var resultatet.

Y: 72 % (12 g) $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{OS}$, MW = 166,24.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1664.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,89-7,85 (m, 2 H, AA', arom.), 7,28-7,24 (m, 2 H, BB', arom.), 2,57 (s, 3 H, COCH_3), 2,52 (s, 3 H, SCH_3).

b) 2-brom-1-(4-metylsulfanylfenyl)-1-etanon

Til En løsning av 1-(4-metylsulfanylfenyl)-1-etanon (5 g, 30 mmol) i
25 CH_2Cl_2 (10 ml) ble det ved romtemperatur tilsatt dråpevis i løpet av 1 time En løsning av brom (4,8 g, 30 mmol) i CH_2Cl_2 (20 ml). Blandingen ble omrørt ytterligere 1 time inntil utgangsmaterialet var forsvunnet (TLC-kontroll SiO_2 , $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$ /heksan 1:1). Etter dette ble den helt ned i vann (30 ml), vannfasen ble skilt fra, og den organiske fase ble vasket med NaHCO_3 -løsning (20 ml, 8 %-ig) inntil nøytral, deretter tørket (Na_2SO_4 sicc.) og
30 konsentrert.

Y: 95 % (7,0 g), $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrOS}$, MW = 245,14.

Smp.: $67-68^\circ\text{C}$ fra heksan.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3005, 2945, 1687, 1581, 1551, 1402, 1313, 1281, 1202, 1189, 1091, 992, 969, 956, 816, 728, 660.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8,20-8,05 (AA'BB', 4 H, arom.), 4,46 (s, 2 H, CH_2Br), 3,10 (s, 3 H, SCH_3).

b') 2-klor-1-(4-metylsulfanylfenyl)-1-etanon

Kloracetylklorid (11,8 g, 0,105 mol) ble tilsatt til en suspensjon av AlCl_3 (16 g, 0,12 mol) i dikloretan (50 ml) avkjølt til 0 °C. Blandingen ble omrørt i 15 minutter, og En løsning av tioanisol (12,4 g, 0,1 mol) i dikloretan (20 ml) ble så tilsatt dråpevis.

- 5 Temperaturen ble holdt under 20 °C gjennom kjøling (30 minutter). Blandingen ble omrørt i ytterligere 1 time og deretter spaltet gjennom tilsetning av isvann (100 ml) med kjøling av Lewis-syrekomplekset, den organiske fase ble skilt fra i en skilletrakt, og vannfasen ble ekstrahert ytterligere to ganger med CHCl_3 (100 ml). De kombinerte ekstrakter ble tørket over Na_2SO_4 sicc. og konsentrert til 1/4 av startvolumet. Den
- 10 gjenværende rødbrune rest ble behandlet med heksan (20 ml), og krystallisasjonsproduktet ble filtrert fra med sug og rekrySTALLISERT fra heksan: 4 g (20 %) laksefarget stoff ble oppnådd.

Smp.: 76,5 °C fra heksan.

Y: 20 % (4 g) $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClOS}$, MW = 200,69.

- 15 IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1687, 1577, 1546, 1394, 1213, 1086, 817.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,89-7,44 (m, 2 H, AA', arom.), 7,51-7,26 (m, 2 H, BB', arom.), 4,66 (s, 2 H, COCH_2Cl), 2,53 (s, 3 H, SCH_3).

c) 1-brom-2-(4-metylsulfinylfenyl)-2-etanon

- 20 En løsning av 2-brom-1-(4-metylsulfanylfenyl)-1-etanon (3,7 g, 15 mmol) i CHCl_3 (50 ml) ble holdt ved en temperatur på -5 °C. En løsning av m-klorperbenzoylsyre (70 %, 3,7 g, 15 mmol) i CHCl_3 (30 ml) avkjølt til 0 °C ble tilsatt dråpevis samtidig som IT ble holdt fra -5 °C til 0 °C. Etter omrøring i 1/2 time kaldt ble den utfelte m-klorbenzoylsyre filtrert fra. Filtratet ble først vasket med NaHCO_3 -løsning (8 %-ig, 50 ml)
- 25 inntil den var fri for syre og så vasket på nytt med vann (50 ml). CHCl_3 -fasen tørket over Na_2SO_4 sicc. ble konsentrert under vakuuM. En gulaktig rest (1,3 g) var resultatet.

Y: 95 % (1,3 g) $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2\text{S}$, MW = 261,14.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1763, 1706, 1569, 1396, 1290, 1202, 1149, 1103, 997, 956, 826, 758.

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8,2-8,07 (AA'BB', 4 H, arom.), 4,71 (s, 2 H, CH_2Cl), 2,80 (s, 3 H, SOCH_3).

d) 2-(4-metylsulfinylfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

- 35 2-benzyl-1-pyrrolin (2,0 g, 80 %-ig, 10 mmol), oppløst i MeOH (30 ml), ble behandlet med en løsning av 4-metylsulfinylfenacylbromid (2,1 g, 8 mmol) i CH_2Cl_2 (10 ml) og så med NaHCO_3 (1,5 g, 18 mmol), og blandingen ble omrørt ved RT inntil en TLC-prøve (Al_2O_3 , heksan/eter 9:1) viste fullstendig omsetning av bromketon (R_f 0,75) og en adekvat dannelse av produkt (R_f = 0,2) (48 timer). Etter tilsetning av vann (50 ml) ble blandingen ekstrahert med dietyleter (3 x 30 ml), og de kombinerte ekstrakter ble

tørket over Na_2SO_4 sicc. og konsentrert. Residuet ble rensert ved CC (Al_2O_3 , heksan/eter 1:1). Det ble isolert 0,3 g (12 %) av forbindelsen.

Y: 12 % (0,3 g), $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NOS}$, MW = 321,44.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2912, 1586, 1457, 1301, 1140, 1088, 959, 829, 774.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,93-7,64 (4 H, arom.), 7,53-7,40 (4 H, arom.), 6,88 (s, 1 H), 4,23 (t, CH_2), 3,16 (t, CH_2), 3,08 (s, CH_3), 2,65 (m, CH_2).

Eksempel 3

2-(4-metylsulfonylfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

a) 2-brom-1-(4-metylsulfonylfenyl)-1-etanon

(fremstilt ifølge J. Org. Chem., 35, 2106 (1970))

En løsning av 1-brom-2-(4-metylsulfonylfenyl)-2-etanon (1,25 g, 5 mmol) i CHCl_3 (30 ml) ble holdt ved en temperatur på -5°C . En løsning av m-klorperbenzoesyre (3,5 g, 10 mmol) i CHCl_3 (30 ml), avkjølt til 0°C , ble tilsatt dråpevis samtidig som det ble opprettholdt en IT fra -5°C til 0°C . Etter omrøring kaldt i 3 timer ble utfelt m-klorperbenzoesyre filtrert fra. Filtratet ble først vasket med NaHCO_3 -løsning (8 %-ig, 50 ml) inntil fritt for syre og deretter vasket på nytt med vann (50 ml). CHCl_3 -fasen tørket over Na_2SO_4 sicc. ble konsentrert under vakuum inntil et rødbrunt, fast stoff falt ut. Det faste stoff utfelt fra den avkjølte modervæske (1,3 g) ble samlet opp.

Y: 95 % (1,3 g) $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrO}_3\text{S}$, MW = 184,22.

Smp.: $117,3^\circ\text{C}$.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3085, 2935, 1697, 1568, 1335, 1296, 1191, 1145, 1085, 1006, 997, 882, 784, 653.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8,20-8,05 (AA'BB', 4 H, arom.), 4,46 (s, 2 H, CH_2Br), 3,10 (s, 3 H, SO_2CH_3).

b) 2-(4-metylsulfonylfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

2-benzyl-1-pyrrolin (2,0 g, 80 %-ig, 10 mmol), oppløst i MeOH (30 ml), ble behandlet med en løsning av 4-metylsulfonylfenacylbromid (2,3 g, 8 mmol) i CH_2Cl_2 (10 ml) og så med NaHCO_3 (1,5 g, 18 mmol), og blandingen ble omrørt ved RT inntil en TLC-prøve (Al_2O_3 , heksan/eter 9:1) viste fullstendig omsetning av bromketon (R_f 0,75) og en adekvat dannelse av produkt (R_f = 0,5) (48 timer). Etter tilsetning av vann (50 ml) ble blandingen ekstrahert med dietyleter (3 x 30 ml), og de kombinerte ekstrakter ble tørket over Na_2SO_4 sicc. og konsentrert. Residuet ble rensert ved CC (Al_2O_3 , heksan/eter 9:1). Det ble isolert 0,6 g (5 %) av forbindelsen.

Smp.: 165, Y 25 % (0,6 g), $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$, MW = 337,44.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3172, 1590, 1311, 1148, 951, 771, 546.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,80-7,76 og 7,43-7,38 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,09-6,96 (m, 4 H, arom.), 4,23-4,12 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H), 4,03-3,96 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,27-3,19 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 3,05 (s, CH_3), 2,63-2,49 (kvin., $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,26-1,19 (t, $J=7,0$ Hz, CH_3).

5

Eksempel 4

2-(4-metylmerkaptofenyl)-1-(4-fluorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

a) 2-(4-fluorbenzyl)-1-pyrrolin

10 4-fluortoluen (5,5 g, 0,05 mol), N-bromsuksinimid (NBS, 8,9 g, 0,05 mol) og azaisobutyronitril (AIBN, 160 mg, 1 mmol) ble dispergert i karbontetraklorid (CCl_4 , 40 ml), og blandingen ble omrørt ved 75°C i 3-4 timer. Etter avkjøling ble det utfelte suksinimid filtrert fra. Residuet ble vasket med CCl_4 (10 ml). Etter konsentrering under vakuu ble det av de kombinerte CCl_4 -faser oppnådd 8,5 g 4-fluorbenzylbromid (89 %)
15 som en gul olje.

Magnesiumspon (for Grignard, 6,4 g, 0,266 mol) ble dekket med et lag av 20 ml løsning av 4-fluorbenzylbromid (50 g, 0,265 mol) i abs. (absolutt) dietyleter (250 ml) i en 500 ml trehalset kolbe, og blandingen ble kortvarig oppvarmet inntil reaksjonen startet. Det gjenværende volum med 4-fluorbenzylbromid ble tilsatt dråpevis i løpet av 30
20 minutter, og samtidig ble blandingen holdt ved en temperatur på 40°C i ytterligere 2 timer i et oljebad. Til den fortsatt varme, friskt fremstilte Grignard-løsning ble en løsning av 4-klorbutyronitril (13,6 g, 0,132 mol) i dietyleter (50 ml) tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter. Størstedelen av eteren (200 ml) ble destillert av over en bro og erstattet med abs. toluen (250 ml). Dietyleter ble drevet av inntil en koketemperatur på 95
25 $^\circ\text{C}$ ble oppnådd i bunnen. Blandingens ble omrørt ved denne temperaturen i ytterligere 2 timer og fikk så stå over natten ved RT. Den organiske fase ble overført til en skilletrakt, hydrolysert og ekstrahert med 10 %-ig HCl (3 x 100 ml hver gang). Toluenefasen ble kastet, og den HCl-sure vannfase ble igjen vasket med toluen (100 ml) og deretter justert til pH 10 med konsentrert NaOH (32 %-ig). Den utfelte pyrrolinbase ble tatt opp i
30 dietyleter (100 ml) i skilletrakten. Etter å ha skilt fra eterfasen ble blandingen igjen ekstrahert med eter (2 x 50 ml), og de kombinerte eterfaser ble tørket over K_2CO_3 sicc. og konsentrert. Det ble oppnådd 8,8 g 2-(4-fluorbenzyl)-1-pyrrolin (37,8 % basert på klor-nitril).

Kp.: $150\text{-}153^\circ\text{C}$, guloransje olje, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FN}$, MW = 177,22.

35 IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2957, 2868, 1641, 1603, 1509, 1430, 1222, 1157,5, 837, 825.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,26-6,94 (m, 4 H, arom.), 3,83 (t, 2 H, CH_2), 3,64 (s 2 H, CH_2), 2,39 (t, 2 H, CH_2), 1,87 (kvin. 2 H, CH_2).

b) 1-(4-fluorfenyl)-2-(4-metylsulfanylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

2-brom-1-(4-metylsulfanylfenyl)-1-etanon (0,83 g, 3,4 mmol), oppløst i dietyleter (10 ml) ble behandlet med en løsning av 2-(4-fluorbenzyl)-1-pyrrolin (0,6 g, 3,3 mmol) i etanol (10 ml) og NaHCO₃ (0,6 g, 7 mmol). Blandingen ble omrørt i mørke ved RT i 18 timer. Reaksjonen ble kontrollert med TLC: SiO₂/heksan-eter 9:1. Blandingen behandlet med H₂O (10 ml), ekstrahert to ganger med dietyleter (100 ml), og den kombinerte eterfase ble så vasket med vann (30 ml). Den organiske fase tørket over Na₂SO₄ sicc. ble konsentrert under vakuum. Residuet ble renset ved CC på Al₂O₃/heksan/dietyleter 1:1. Fraksjoner 1-3 ga 330 mg oransjerød olje.

Y: 33 % (330 mg), C₂₀H₁₈FNS, MW = 323,44.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,27-6,89 (2 AA'BB', 8 H, 2 arom.), 6,74 (s, 1 H, CH), 4,04-3,97 (t, 2 H, CH₂), 2,97-2,90 (tr, 2 H, CH₂), 2,59-2,48 (m, 2 H, CH₂), 2,46 (s, 3 H, SCH₃).

15 Eksempel 5

1-(4-fluorfenyl)-2-(4-metylsulfonylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

2-brom-1-(4-metylsulfonylfenyl)-1-etanon (2,6 g, 9,5 mmol), oppløst i THF (30 ml), ble behandlet med en løsning av 2-(4-fluorbenzyl)-1-pyrrolin (1,77 g, 10 mmol) i metanol (50 ml) og NaHCO₃ (1,7 g, 20 mmol). Blandingen ble omrørt i mørke ved RT i 70 timer, vann (30 ml) ble tilsatt, og det hele ble omrørt i ytterligere 5 timer. Dette ble ekstrahert tre ganger med dietyleter (100 ml), og den kombinerte eterfase ble så vasket på nytt med vann (50 ml) og konsentrert under vakuum etter tørking over Na₂SO₄ sicc. Residuet ble renset ved CC på Al₂O₃/etylacetat. Fraksjoner 3-4 ga 1,9 g som hadde et smeltepunkt på 169,1 °C.

Y: 56 % (1,9 g), C₂₀H₁₈FNO₂S, MW = 355,43.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 2924, 1592, 1528, 1502, 1404, 1307, 1215, 1152, 1090, 948, 841, 766.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,78-7,74/7,39-7,34 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,29-6,92 (m, 4 H, arom.), 6,85 (s, 1 H, CH), 4,09-4,02 (t, 2 H, CH₂), 3,05 (s, 3 H, CH₃), 2,97-2,90 (t, 2 H, CH₂), 2,62-2,49 (kvin., 2 H, CH₂).

Eksempel 6

2-(4-fluorfenyl)-1-(4-metylsulfanylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

35 a) 2-(4-metylsulfanylbenzyl)-1-pyrrolin

Natriumhydrid (23,9 g, 60 % i hvitolje, 0,59 mol) ble suspendert i abs. THF (150 ml) under nitrogen, og suspensjonen ble oppvarmet til tilbakesløp. Via en skilletrakt ble det så tilsatt dråpevis en blanding av etyl-(4-metylsulfanylfenyl)acetat (38 g, 0,18 mol) og 1-vinyl-2-pyrrolidon (20 g, 0,18 mol) i abs. THF (70 ml).

Tilsetningshastigheten ble valgt slik at hydrogenutviklingen kunne holdes under kontroll (1,5 time). Etter at tilsetningen var ferdig, ble reflux (66 °C, IT) opprettholdt i ytterligere 4 timer, hvorefter blandingen ble avkjølt til RT. Overskuddet av natriumhydrid ble ødelagt ved forsiktig å tilsette en mettet (37 %-ig)

- 5 ammoniumkloridløsning (150 ml) til den avkjølte startløsning. THF-fasen ble skilt fra i en skilletrakt, og den faste utfelling i vannfasen ble brakt i oppløsning ved å tilsette vann og ble deretter ekstrahert med THF (100 ml). THF-fasen ble tørket med Na₂SO₄ sicc., og filtratet ble konsentrert. Den utfelte hvitolje ble dekantert av. Det var tilbake en oljeaktig rest på 57 g (115 %) med en renhet på 80 % (GC: etyl-4-metylsulfanylfenylacetat, THF, parafin). Det oppnådde materialet ble benyttet i neste trinn uten ytterligere rensing.

- 10 I en 1 l trehalset kolbe utstyrt med vannseparator ble 6 N HCl (400 ml) oppvarmet inntil tilbakeløp. Oppløsningen med det urensede 3-(4-metylsulfanylfenylacetyl)-1-vinylpyrrolidin-2-on (58 g, 80 %-ig, 170 mmol) i THF (200 ml) ble tilsatt dråpevis via en skilletrakt til den varme syren, og det umiddelbart frigjorte flyktige
15 acetaldehyd ble destillert av fra blandingen sammen med THF via vannseparatoren (nødvendig tid 2 timer).

- Blandingene ble refluxert i ytterligere 6 timer og etter avkjøling i et isbad behandlet med CHCl₃ (200 ml) ved RT. Den organiske fase ble skilt fra i en skilletrakt og kastet. HCl-fasen ble gjort basisk (pH 11-12) med en oppløsning av natriumhydroksid
20 (32 %, 400 ml) under avkjøling med knust is (0,2 kg). Oljen utskilt i løpet av dette ble tatt opp i CHCl₃ (100 ml), og den fraskilte vannfase ble ekstrahert to ganger med CHCl₃ (200 ml). Den kombinerte CHCl₃-løsning ble vasket med vann (1 l), tørket over Na₂SO₄ sicc., og filtratet ble konsentrert. Det ble oppnådd 22,3 g (64,3 %) av 2-(4-metylsulfanylbenzyl)-1-pyrrolin med 80 % renhet (GC).

- 25 Y: 64,3 % = 22,3 g (80 %).

Smp.: oljeaktig, C₁₂H₁₅NS, MW = 205,32.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 3238, 2920, 2866, 1690, 1640, 1493, 1424, 1092.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,23-7,12 (AA'BB', 4 H, arom.), 3,9-3,75 (m, 2 H, CH₂), 3,63 (br, 2 H, CH₂), 2,465 (s, 3 H, SCH₃), 2,45-2,35 (m, 2 H, CH₂), 1,90-1,79
30 (kvin., 2 H, CH₂).

b) 2-(4-fluorfenyl)-1-(4-metylsulfanylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

- 2-(4-metylsulfanylbenzyl)-1-pyrrolin (19,3 g, 80 %-ig, 0,1 mol), oppløst i MeOH (100 ml), ble behandlet med en suspensjon av 2-brom-1-(4-fluorfenyl)-1-etanon (21,7 g, 0,1 mol) i MeOH (50 ml) og så behandlet med NaHCO₃ (8,4 g, 0,1 mol) og omrørt ved RT i 72 timer (TLC-prøve (Al₂O₃, heksan/eter 9:1)).
35

Det faste stoff utfelt fra MeOH-fasen ble filtrert fra og oppløst i aceton, mens uoppløste salter ble filtrert fra, og acetonet ble fjernet under vakuum. Residuet ble digerert med varm diisopropyleter og krystallisert fra denne kaldt: resultatet var 3 g brunfargede krystaller.

MeOH-filtratløsningen ble konsentrert og digerert med dietyleter. Det oppnådde krystallinske brune bunnmaterialet (9 g) ble kastet.

Dietyleterekstraktene ble kombinert og konsentrert. Residuet (10 g), en rødbrun viskøs olje, ble renset ved CC på SiO₂/CHCl₃. Det ble oppnådd 3 g (9,3 %) av forbindelsen.

Y: 9,3 % (3 g), C₂₀H₁₈FNS, MW = 323,44.

Smp.: oljeaktig.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 3424, 2918, 1691, 1596, 1493, 1402, 1223, 1156, 1090, 837.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,23-7,10 (m, 6 H, arom.), 7,0-6,88 (m, 2 H, F-arom.), 4,01 (t, 2 H, CH₂), 2,96 (t, 2 H, CH₂), 2,522 (kvin., 2 H, CH₂), 2,460 (s, 3 H, SCH₃).

GC-MS: m/e (rel. int. [%]) = 323 (M⁺, 100 %), 308 ((M-CH₃)⁺, 10 %).

15 Eksempel 7

Metyl-4-[2-(4-fluorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]fenylsulfon (synonymt 2-(4-fluorfenyl)-1-(4-metansulfonylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin)

a) Metyl-2-(4-fluorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat

En løsning av 6-(4-fluorfenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (fremstilt ifølge Laufer et al., 1,11 g, 4 mmol) i CHCl₃ (20 ml) ble avkjølt til 0 °C i et isbad, behandlet med trietylamin (0,44 g, 4,4 mmol), og det ble så tilsatt dråpevis difosgen (0,43 g, 2,2 mmol) oppløst i CHCl₃ (5 ml). Etter at tilsetningen i kulde var ferdig, ble blandingen omrørt ved RT i ytterligere 4 timer. Etter tilsetning av MeOH (4 ml) ble det videre omrørt ved RT i 16 timer. Reaksjonsløsningen ble vasket med vann og deretter med Na₂CO₃-løsning (10 %) inntil fri for syre og til slutt igjen vasket med vann. Den fraskilte CHCl₃-fase ble tørket ved å anvende Na₂SO₄ sicc. og konsentrert. Det ble oppnådd en rest, 1,3 g (100 %) av metyl-2-(4-fluorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat (GC, 93 %). Dette stoffet ble anvendt i neste reaksjonstrinn uten ytterligere rensing.

Y: 100 % = 1,3 g (93 %), C₂₁H₁₈FNO₂, MW = 335,38.

Smp.: 160,0 °C.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 2997, 2955, 2900, 1701 (ester), 1600, 1550, 1525, 1469, 1401, 1313, 1217, 1121, 1095, 847, 783, 698.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,24-6,95 (m, 9 H, arom.), 4,38 (t, 2 H, CH₂, J = 7,2 Hz), 3,64 (s, 3 H, CH₃), 3,02 (t, 3 H, CH₂), 2,54 (kvin., 2 H, CH₂).

GC-MS: m/e (rel. int. [%]) = 335 (M⁺, 100 %), 304 ((M-CH₃)⁺, 22 %), 22 %, 248 (10 %).

b) 4-[2-(4-fluorfenyl)-3-metoksykarbonyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]bensensulfonylchlorid

Metyl-2-(4-fluorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat (1,3 g, 3,8 mmol) ble oppløst i tørket (CaCl₂ sicc.) CHCl₃ (10 ml) under nitrogen. Det ble
5 deretter via en skilletrakt tilsatt dråpevis klorsulfonsyre (2,66 g, 22,8 mmol) i CHCl₃ (5 ml). Etter at tilsetningen var ferdig, ble blandingen omrørt ved RT i 16 timer.

Startløsningen ble helt i is/vann (80 ml), og den utskilte CHCl₃-oljefasen ble tatt opp i mer CHCl₃ (20 ml). CHCl₃-fasen ble skilt fra i en skilletrakt, og vannfasen ble mettet med NaCl og igjen ekstrahert med CHCl₃ (30 ml). Den oppsamlede CHCl₃-
10 fase ble tørket ved anvendelse av Na₂SO₄ sicc., og filtratet ble konsentrert. Produktet som ble utskilt ved konsentrering, ble filtrert fra ved hjelp av sug. Det var tilbake 1,7 g (106 %), som ble benyttet i neste trinn uten ytterligere rensing.

Y: 106 % = 1,7 g (85 % gc), C₂₁H₁₇ClFNO₄S, MW = 433,89.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 1693, 1587, 1525, 1371, 1225, 1177, 1094, 837,
15 584, 561.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,83-7,78 (AA', 2 H, arom.), 7,22-6,97 (m, 6 H, BB' + F-arom.), 4,428 (t, 2 H, J = 7 Hz, CH₂), 3,657 (s, 3 H, OCH₃), 3,082 (t, 2 H, J = 7 Hz, CH₂), 2,609 (kvin., 2 H, J = 7 Hz).

20 c) Metyl-2-(4-fluorfenyl)-1-(4-metylsulfonylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat

4-[2-(4-fluorfenyl)-3-metoksykarbonyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]bensensulfonylchlorid (1,7 g, 3,8 mmol), suspendert i vann (10 ml), ble behandlet med Na₂SO₃ (0,56 g, 4,4 mmol) og deretter med Na₂CO₃ (0,72 g, 6,8 mmol) og omrørt ved
25 70 °C i 2 timer. Oppløsningen ble behandlet med en oppløsning av CH₃I (0,88 g, 6,2 mmol) i etanol (20 ml) og varmet under tilbakesløp i 2 timer. Etter avkjøling ble etanolen fjernet under vakuu, residuet ble behandlet med vann (25 ml), og produktet fra reaksjonen ble tatt opp i etylacetat (2 x 30 ml). Etylacetatfasen ble vasket med konsentrert NaCl-løsning og vann, tørket med Na₂SO₄ sicc., og filtratet ble så
30 konsentrert. Etter fjerning av løsningsmidlet under vakuu var det tilbake en rest på 0,4 g (25 %) med metyl-2-(4-fluorfenyl)-1-(4-metylsulfonylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat i en konsentrasjon på 77 %.

Y: 25 % = 0,4 g (GC 77 %-ig), C₂₂H₂₀FNO₄S, MW = 413,47.

Smp.: 191,0 °C.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 1716, 1693, 1595, 1527, 1311, 1221, 1150, 1097,
35 778, 556.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,74-7,69 (AA', 2 H, arom.), 7,22-6,95 (m, 6 H, BB' + F-arom.), 4,42 (t, 2 H, J = 7 Hz, CH₂), 3,646 (s, 3 H, OCH₃), 3,055 (t, 2 H, J = 7 Hz, CH₂), 3,03 (s, 3 H, SO₂CH₃), 2,594 (kvin., 2 H, J = 7 Hz).

GC-MS : m/e (rel. int. [%]) = 413 (M^{+} , 100 %), 382 ($(M-OCH_3)^+$, 14 %), 355 (10 %), 274 (12 %).

d) Metyl-4-[2-(4-fluorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]fenylsulfon

5 Metyl-2-(4-fluorfenyl)-1-(4-metylsulfonylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat (0,4 g, 0,96 mmol) ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time i metanolisk KOH (2 N, 9 ml, 1,01 g KOH, 18 mmol). Etter avkjøling ble vann (20 ml) tilsatt, og den alkaliske fase ble gjort svakt sur (pH 3) ved å benytte HCl (konsentrert, 25 %). Det utskilte stoff ble ekstrahert med etylacetat, og etylacetatekstrakten ble tørket med Na_2SO_4 sicc. og konsentrert etter filtering. Etter fjerning av løsningsmidlet under vakuum var det tilbake en rest på 0,4 g (75 % GC). CC-rensingen ble utført på SiO_2 ved å anvende etylacetat som elueringsmiddel. Hovedfraksjonene ble konsentrert under vakuum, og residuet ble rekrystallisert fra diisopropyleter.

Y: 17 % = 0,06 g (gc 95 %), $C_{20}H_{18}FNO_2S$, MW = 355,43.

15 IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2924, 1593, 1535, 1308, 1219, 1149, 954, 839, 776, 554, 537.

1H -NMR ($CDCl_3/DMSO-d_6$): δ (ppm) = 7,78-7,74 (AA', 2 H, SO_2CH_3 , arom.-7), 7,34-6,9 (m, BB', 2 H, SO_2CH_3 , arom.-7, + m, 4 H, F-arom.), 6,73 (s, 1 H, pyrroliz.), 4,045 (t, 2 H, CH_2 , J = 7,1), 3,087-2,95 (m, 5 H, CH_2 , CH_3), 2,60 (kvin., 2 H, 20 CH_2).

GC-MS : m/e (rel. int. [%]) = 355 (M^{+} , 100 %), 276, 248, 220.

Eksempel 8

2-(4-fluorfenyl)-1-(4-metansulfonylfenyl)-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

25

a) 6-(4-fluorfenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

Ifølge fremgangsmåten til Laufer et al. (J. Med. Chem., 1994, 37, 1894-1897) ble først 2-brom-1-(4-fluorfenyl)etanon (10,8 g, 0,05 mol) i porsjoner og deretter $NaHCO_3$ (5,0 g, 0,06 mol) tilsatt til en løsning av 2-benzylpyrrolin (eksempel 1a, 15 g, 30 80 %, 0,075 mol) i etanol (150 ml) i en rundbunnet kolbe. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 24-60 timer under utelukkelse av lys, og under denne tiden ble temperaturen i løsningen holdt i området 30-40 °C.

De utfelte krystaller ble filtrert fra, vasket et antall ganger med kald EtOH og tørket. Det ble oppnådd 11 g råprodukt som fortsatt inneholdt uorganiske salter.

35 Y: < 79 %, NaBr, $NaHCO_3$, $C_{19}H_{16}FN$, MW = 277,34.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3447, 3040, 2949, 2888, 1596, 1534, 1496, 1396, 1213, 1155, 839, 766, 701.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,26-7,13 (m, 9 H, arom.), 6,74 (s, 1 H, $CH=C$), 4,05-3,98 (t, 2 H, CH_2), 3,01-2,93 (t, 2 H, CH_2), 2,56-2,49 (kvin., 2 H, CH_2).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 161,18 (d, C-F, $J = 242$ Hz), 136,19 (d, $J = 2,0$ Hz), 132,63 (d, $J = 3,2$ Hz), 129,73 (d, $J = 7,7$ Hz), 128,52, 128,11, 126,34, 124,946, 114,88 (d, $J = 21,0$ Hz), 113,74, 112,96 (pyrrol-C-H), 46,48, 27,34, 24,51.

- 5 b) 2-[2-(4-fluorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]eddiksyre
Lauer et al. (J. Med. Chem., 1994, 37, 1894-1897)

Oksalyldiklorid (11,4 g, 0,09 mol) ble tilsatt dråpevis til en iskald løsning av 6-(4-fluorfenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (se ovenfor, 16,6 g, 0,06 mol) i THF (100 ml) ved 0-10 °C. Etter at tilsetningen var ferdig, ble blandingen omrørt i ytterligere 10 1 time, og deretter ble isvann (30 ml) forsiktig tilsatt dråpevis, hvilket førte til sterk gassutvikling og skumming av blandingen. Disse gasser (HCl, CO, CO_2) ble ledet gjennom en absorber. Hydrazin (36,5 ml, 37,5 g, 0,6 mol) ble tilsatt dråpevis, og dietylenglykol (72 ml) ble helt i.

Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 100 °C, og under atmosfæretrykk 15 passerte THF og vann over i en destillasjonsbro. Etter å ha økt temperaturen i bunnen til 105 °C, fortsatte skummingen. Blandingene ble avkjølt, og kaliumhydroksidløsning (50 % i vann (44 g), 62,8 g KOH, 85 %, 1,32 mol) ble tilsatt ved 30-40 °C i fem porsjoner, og temperaturen ble økt trinnvis. Ved 50-60 °C startet gassutviklingen (N_2) igjen (forsiktig, sterk skumming). Ved 135 °C (IT) passerte vann og gjenværende løsningsmiddel over 20 (H_2O). Denne temperatur i bunnen ble opprettholdt i ca. 2 timer, og deretter avtok gassutviklingen, og fargen på blandingen lysnet. Dersom blandingen fikk en blekbeige farge, ble hele satsen helt på is. Reaksjonsblandingen ble surgjort til pH 2-3 med 10 %-ig HCl (175 g, 150 ml 32 %-ig HCl, 300 ml vann), mens temperaturen ble holdt under 10 °C ved avkjøling med is for å undertrykke spaltingen av produktet.

25 Produktet som falt ut fra den sure oppløsningen i form av fine krystaller, ble filtrert fra og vasket med vann (pH i vaskeløsningene > 5,0).

Dersom produktet utskilte olje, ble det foretatt ekstrahering med etylacetat (3 x 100 ml), tørket med Na_2SO_4 sicc., og filtratet ble konsentrert. Det ble oppnådd 13 g (65 %) oljeaktig rest som krystalliserte fra diisopropyleter.

30 Y: 65 % = 13 g (2 %), $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$, MW = 335,38.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3436, 1721, 1600, 1530, 1501, 1393, 1222, 1181, 1156, 839, 699.

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7,25-6,93 (m, 9 H, arom.), 4,06-3,99 (t, 2 H, $-\text{CH}_2$), 3,61 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 3,08-3,01 (t, 2 H, $-\text{CH}_2$), 2,59-2,52 (kvin., 2 H, $-\text{CH}_2$).

35

- c) 6-(4-fluorfenyl)-5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

En kolbe fylt med krystallinsk, fast stoff, 2-[2-(4-fluorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]-2-eddiksyre (61 g, 0,182 mol), ble oppvarmet til 180 °C i et oljebad. Dekarboksyleringen med frigivelse av CO_2 -gass ble kontrollert ved hjelp av en

gassbobleteller, og den var fullstendig etter 10-15 minutter. Badet ble fjernet, innholdet ble avkjølt til 50 °C, og diisopropyleter (100 ml) ble tilsatt. Suspensjonen ble omrørt inntil den var avkjølt til romtemperatur, deretter ble krystallene filtrert fra med suging, og om nødvendig ble produktet igjen krystallisert fra diisopropyleter. Det ble oppnådd 46 g (86,7 %) krystallinsk forbindelse.

Y: 86,7 % = 46 g (2 %), C₂₀H₁₈FN, MW = 291,37.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 2880, 1599, 1538, 1500, 1218, 829, 700.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,25-6,90 (m, 9 H, arom.), 3,94 (t, 2 H, J = 7,0 Hz, CH₂), 3,036 (t, 2 H, J = 7,0 Hz, CH₂), 2,54 (kvin., 2 H, J = 7,0 Hz, CH₂), 2,227 (s, 3 H, CH₃).

d) 2-(4-fluorfenyl)-1-(4-metansulfonylfenyl)-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

Klorsulfonsyre (7 g, 60 mmol) ble tilsatt dråpevis til en løsning av 6-(4-fluorfenyl)-5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (2,91 g, 10 mmol) i CHCl₃ (12 ml), avkjølt til 0 °C, under ytterligere avkjøling, og etter at tilsetningen var ferdig, ble blandingen oppvarmet under tilbakeløp (66 °C) i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter helt i isvann (0,4 kg), og det utfelte sulfonylchlorid ble tatt opp i kloroform (150 ml). Fasen med isvann ble ekstrahert med kloroform (100 ml). Disse CHCl₃-ekstrakter ble tørket med Na₂SO₄ sicc. og konsentrert. Residuet ble behandlet med en vandig løsning (25 ml) av Na₂SO₃ (1,42 g, 11,2 mmol) og NaHCO₃ (1,89 g, 22,5 mmol) og varmet ved 70 °C (IT) i 2 timer. Etter tilsetning av etanol (25 ml) og metyljodid (1,0 ml, 2,27 g, 16 mmol) ble temperaturen økt til 100 °C (IT) og holdt slik i ytterligere 2 timer (tilbakeløp). Etter avkjøling av blandingen ble utfelt fast stoff filtrert fra med suging, vasket med vann (10 ml) og tørket over P₂O₅ under vakuum: resultatet var 0,4 g (11 %) av produktet, som hadde et smeltepunkt på 191 °C (97 % renhet). Vann-etanol-fasen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml), og etter tørking med Na₂SO₄ sicc. ble filtratet konsentrert. Residuet krystalliserte fra EtOH (5 ml): resultatet var 0,5 g (14 % av teoretisk, 94 % renhet).

Y: 25 % = 0,9 g, C₂₁H₂₀FNO₂S, MW = 369,46.

Smp.: 190-192 °C.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 3440, 2975, 2925, 1591, 1533, 1500, 1302, 1215, 1152, 844, 772.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,72-7,68 (AA', 2 H, arom.), 7,25-7,00 (m, 6 H, arom.), 3,97 (t, 2 H, CH₂), 3,07 (t, 2 H, CH₂), 3,00 (s, 3 H, SO₂CH₃), 2,65-2,5 (kvin., 2 H, CH₂), 2,02 (s, 3 H, CH₃).

Eksempel 92-(4-fluorfenyl)-3-(4-metansulfanylfenyl)-1-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizina) 2-etyl-1-pyrrolin

5 (analogt med eksempel 1, trinnene a og b)

Natriumhydrid (60 % i parafin, 36 g, 0,9 mol) ble suspendert i abs. THF (180 ml) i en 1 l trehalset kolbe som var utstyrt med en skilletrakt og tilbakeløpskjøler, og suspensjonen ble oppvarmet under forsiktig tilbakeløp i 10 minutter. En blanding av etylpropionat (33,7 g, 0,33 mol) og 1-vinyl-2-pyrrolidon (33,34 g, 0,3 mol) i abs. THF
10 (35 ml) ble tilsatt dråpevis til den kokende suspensjon (10 minutter) og holdt under tilbakeløp i 3,5 timer ved hjelp av oppvarming under omrøring.

Etter avkjøling til 10 °C (isbad) ble overskudd natriumhydrid ødelagt (OBS! H₂) og nøytralisert ved å anvende mettet ammoniumkloridløsning (300 ml), og den frigiorte ammoniakk ble drevet av fra blandingen som nå hadde temperatur 30 °C, med
15 intensiv omrøring i ytterligere 10 minutter. Den utfelte THF-fasen ble skilt fra, tørket over Na₂SO₄ sicc. og konsentrert. Parafinlaget som lå på oljefasen, ble dekantert. Den oppnådde fraksjon med rødt oljeaktig produkt (3-propionyl-1-vinyl-2-pyrrolidon, 51,2 g, 102 % av teoretisk) ble anvendt uten ytterligere rensing til fremstilling av 2-etyl-1-pyrrolin:

20 Y: 102 % = 51,2 g (ca. 92 %), C₉H₁₃NO₂, MW = 167,21.

Kp.: 140,20 °C (760 torr).

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 2955, 2925, 2854, 698, 1633, 1456, 1427, 1387, 1327, 1273, 1114, 979.25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,08-6,95 (CH), 4,52-4,42 (CH₂), 3,74-3,67 (CH), 3,60-3,41 (CH₂), 3,13-2,96 (CH), 2,69-2,51 (CH₂), 2,23-2,09 (CH), 1,12-1,04 (t, CH₃).¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 205,3 (C=O), 168,4 (C=O), 129,1 (C-H), 95,6 (CH₂), 55,2 (C-H), 43,1 (CH₂), 35,9 (CH₂), 19,3 (CH₂), 7,3 (CH₃).

I en 1 l trehalset kolbe utstyrt med skilletrakt, samt en vannseparator som
30 hadde en tilbakeløpskjøler, ble HCl (20 %, 300 ml) oppvarmet forsiktig til koking. En løsning av det urensede 3-propionyl-1-vinyl-2-pyrrolidon (40,4 g, 240 mmol) i THF (60 ml) ble tilsatt dråpevis (10 minutter) fra skilletrakten, og startblandingen ble holdt ved 100 °C (IT). Acetaldehyd-/THF-blanding (47 ml) samlet i vannseparatoren ble kastet. Blanding ble holdt ved denne temperaturen i 6 timer, avkjølt og ekstrahert med eter
35 (200 ml). Ved å gjøre den HCl-sure vannfase basisk til pH 9-10 ble 2-etyl-1-pyrrolin utfelt kaldt (5-10 °C). Den utskilte olje ble tatt opp i dietyleter (150 ml), og vannfasen ble ekstrahert med dietyleter (300 ml). Eterfasene ble kombinert, tørket (K₂CO₃) og konsentrert under svakt vakuu (240 mmHg, 45 °C). Det ble oppnådd 18,4 g (79 %) etyl-1-pyrrolin som en gul farget olje.

Y: 79 % = 18,4 g (ca. 94 %), $C_6H_{11}N$, MW = 97,16.

Kp.: 109,5 (760 mmHg).

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3378, 2969, 2937, 2870, 1644, 1462, 1454, 1431, 1371, 1300, 1144, 1093, 1019, 961.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3,38-3,76 (m, CH_2), 2,52-2,34 (m, 2 CH_2), 1,95-1,83 (kvin., CH_2 , $J = 7,8$ Hz), 1,19-1,12 (t, CH_3 , $J = 7,6$ Hz).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 179,8, 60,5, 36,9, 26,8, 22,4, 10,6.

b) 6-(4-fluorfenyl)-7-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

2-brom-1-(4-fluorfenyl)-1-etanon (19,53 g, 90 mmol) ble tilsatt dråpevis til det oljeaktige etyl-1-pyrrolin (17,55 g, 180 mmol) i porsjoner i en 500 ml kolbe, og den eksoterme reaksjonsblanding ble avkjølt mellom tilsetningene. Blandingen med reaksjonskomponenter ble oppvarmet i et oljebad (100 °C) under omrøring (30 minutter). Reaksjonsforløpet ble overvåket med TLC.

Den avkjølte blanding ble behandlet med CH_2Cl_2 (250 ml), og utfelte salter ble vasket ut i skilletrakten ved å anvende to porsjoner HCl (3 %, 40 ml). CH_2Cl_2 -fasen ble vasket med vann (50 ml), tørket (Na_2SO_4 , sicc.) og konsentrert.

Det var tilbake som en rest 14,04 g (72 % av teoretisk) 6-(4-fluorfenyl)-7-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin som en brun, viskøs olje.

Y: 72 % = 14,04 g (ca. 90 %), $C_{14}H_{14}FN$, MW = 215,27.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2958, 1703, 1601, 1509, 1223, 1158, 839, 755.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,39-7,30 (m, 2 H, F-arom.), 7,08-6,98 (m, 2 H, F-arom.), 6,67 (s, 1 H, 5 H), 3,954 (t, 2 H, CH_2 , $J = 7$ Hz), 2,801 (t, 2 H, CH_2 , $J = 7$ Hz), 2,487 (kvin., CH_2 , $J = 7$ Hz), 2,125 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 161,04 (d, C-F, $J = 242$ Hz), 135,58 (d, $J = 2,0$ Hz), 133,51 (d, $J = 2$ Hz), 128,87 (d, $J = 7,5$ Hz), 127,65, 115,025 (d, $J = 20,9$ Hz), 111,11 (pyrrol-C-H), 106,71, 46,47, 27,44, 23,14, 10,86.

GC-MS: m/e (rel. int. [%]) = 216 (14), 215 (M^{+} , 100 %), 214 (99), 201 (7), 200 (40), 199 (7), 198 (10), 172 (10) 146 (10).

c) 5-brom-6-(4-fluorfenyl)-7-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

Løsningen av 6-(4-fluorfenyl)-7-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (9,0 g, 42 mmol) i abs. THF (50 ml) ble avkjølt til -15 °C. N-bromsuksinimid (3,46 g, 19,4 mmol) ble tilsatt i porsjoner, og blandingen ble omrørt inntil ikke noe mer utgangsmateriale kunne påvises (TLC: SiO_2 , diisopropyleter-heksan 2:1). Den sort-purpurfargede reaksjonsblanding ble kromatografert på en kolonne (20 cm x 3 cm) pakket med Al_2O_3 (ICI, for tørrpakking). Kolonnen ble deretter vasket med n-heksan (80 ml), og filtratene ble konsentrert. Det ble oppnådd 3,55 g (28,9 %) av en sortbrun olje som hurtig spaltet.

Y: 28,9 % = 3,55 g (ca. 90 %), $C_{14}H_{14}FN$, MW = 215,27.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,37-7,29 (m, 2 H, F-arom.), 7,15-7,00 (m, 2 H, F-arom.), 3,923 (t, 2 H, CH_2 , $J = 7$ Hz), 2,861 (t, 2 H, CH_2 , $J = 7$ Hz), 2,482 (kvin., CH_2 , $J = 7$ Hz), 2,006 (s, 3 H, CH_3).

5 d) 2-(4-fluorfenyl)-3-(4-metansulfanylfenyl)-1-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

(ifølge Suzuki et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 31, 1637 (1994))

5-brom-6-(4-fluorfenyl)-7-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (2,66 g, 8,83 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (330 mg, 0,29 mmol, 1:30) ble dispergert i 10 toluen (12 ml), løsningen av 4-metyltiofenylborsyre (1,0 g, 6 mmol) i EtOH (7,5 ml) ble tilsatt, og en Na_2CO_3 -løsning (12 ml, 2 M, 2,8 g) ble til slutt tilsatt.

Komponentblandingen ble neddykket i et oljebad holdt ved 100 °C og refluksert inntil bromforbindelsen hadde forsvunnet (16 timer). Den sortfargede blanding ble behandlet med mettet NaCl -løsning (50 ml) og CH_2Cl_2 (80 ml). Den organiske fase ble skilt fra og 15 konsentrert under vakuum, og residuet ble rensert ved CC (Al_2O_3 , diisopropyleter:n-heksan 1:3). Den oppnådde rest fra fraksjoner 7-18 ble krystallisert fra n-heksan: det ble oppnådd 0,58 g (28 %) 2-(4-fluorfenyl)-3-(4-metansulfanylfenyl)-1-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin med smeltepunkt 113,7 °C.

Y: 28 % = 0,58 g, $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNS}$, MW = 337,46.

20 IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2985, 2918, 2842, (1596) 1524, 1504, 1479, 1424, 1404, 1367, 1305, 1215, 830, 805.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,2-6,9 (8 H, m, arom.), 4,0 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,88 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,501 (2 H, kvin., CH_2), 2,45 (3 H, s, CH_3), 2,03 (3 H, s, CH_3).

25 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 161,1 (d, C-F, $J = 240$ Hz), 137,52, 135,76, 132,59 (d, $J = 3,2$ Hz), 131,60 (d, $J = 4$ Hz, CH), 129,83, 129,06 (CH), 126,32 (CH), 124,87, 114,94 (d, $J = 21$ Hz, CH), 108,50 (C-5), 46,32 (CH_2), 27,26 (CH_2), 23,29 (CH_2), 15,69 (SCH₃), 10,23 (7-CH₃).

30 GC-MS (70 eV): m/z (rel. int. [%]) = 339 (5), 338 (27), 337 (100, M^+), 336 (25), 322 (40), 290 (10).

e) 2-(4-fluorfenyl)-3-(4-metansulfanylfenyl)-1-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

CC (SiO_2 , EA/n-heksan 4:1):

35 Fraksjoner 1-2: 2-(4-fluorfenyl)-3-(4-metansulfonylfenyl)-1-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin.

Fraksjoner 3-5: 2-(4-fluorfenyl)-3-(4-metansulfanylfenyl)-1-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,52-7,47 (AA', 2 H, Ar), 7,29-7,24 (BB', 2 H, Ar), 7,16-7,10 (m, 2 H, F-arom.), 7,09-6,92 (m, 2 H, F-arom.), 4,04 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,89 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,73 (s, 3 H, SOCH_3), 2,53 (2 H, kvin., CH_2), 2,02 (3 H, s, CH_3).

- 5 f) 2-(4-fluorfenyl)-3-(4-metansulfonylfenyl-1-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin
CC (SiO_2 , EA/n-heksan 4:1):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,77-7,72 (AA', 2 H, Ar), 7,29-7,24 (BB', 2 H, Ar.), 7,16-7,10 (m, 2 H, F-arom.), 7,09-6,92 (m, 2 H, F-arom.), 4,06 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,05 (s, 3 H, SO_2CH_3), 2,90 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,54 (2 H, kvin., CH_2), 2,01 (3 H, s, CH_3).

Eksempel 10

4-[3-(4-fluorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl]bensensulfonamid

- 15 a) 1-(4-fluorbenzoyl)pyrrolidin-2-karboksylysyre

L-Prolin (2,5 g, 22 mmol) ble oppløst i NaOH (5 %, 25 ml, 31 mmol) og etter avkjøling behandlet dråpevis under kraftig omrøring med 4-fluorbenzoylchlorid (3,17 g, 20 mmol). Den resulterende suspensjon ble igjen behandlet med NaOH (5 %, 15 ml, 19 mmol) og omrørt ved RT i 1 time. Det ble tilsatt HCl (20 %-ig, 10 ml) under
20 iskjøling, og blandingen ble omrørt inntil det var dannet et krystallisat som kunne filtreres fra med suging. Krystallisatet som kunne filtreres fra med suging, ble vasket med vann inntil det var fritt for HCl, og det ble så tørket over P_2O_5 i en desikkator.

Etter tørking var det tilbake 4,21 g (88,8 % av teoretisk) krystallisat.

Y: 89 % (4,21 g), $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$, MW = 237,23.

25 Smp.: 174,0 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1735, 1605, 1585, 1514, 1440, 1230, 1180, 1161, 856, 762, 513.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,64-7,61 (d, 2 H, $J = 5,4$ Hz), 7,59-7,57 (d, 2 H, $J = 5,4$ Hz), 7,16-7,07 (t, 2 H, $J = 8,6$ Hz).

30

- b) Metyl-3-(4-fluorfenyl)-2-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-karboksylylat

Metylfenylpropiolat (metyldehydrocinnamat (0,96 g, 6 mmol)) ble oppløst i eddiksyreanhydrid (14 ml) og i et varmt oljebad (140 °C) brakt til koketemperaturen for eddiksyreanhydridet. Hele mengden 1-(4-fluorbenzoyl)pyrrolidin-2-karboksylysyre (1,42
35 g, 6 mmol) ble tilsatt, og den grundig blandede oppløsning ble refluxert (128 °C) i 20 timer med omrøring. Etter henstand i 4 timer og avkjøling til RT ble det utfelt et rent, krystallinsk, fast stoff (TLC: Al_2O_3 , diisopropyleter, R_f 0,7). Krystallene ble filtrert fra med suging, vasket med vann (20 ml) og til slutt med isopropyleter (10 ml). De tørkede krystaller veide 650 mg (32,5 % av teoretisk).

Y: 89 % (4,21 g), $C_{21}H_{18}FNO_2$, MW = 335,38.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2497, 1791, 1493, 1428, 1157, 846.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,50-7,37 (m, 6 H), 7,17-7,01 (m, 2 H, F-arom.), 3,93-3,86 (t, 2 H), 3,53 (s, CH_3), 3,01-2,94 (t, 2 H), 2,55-2,41 (m, 2 H).

5

c) 4-[3-(4-fluor)fenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl]bensensulfonamid

I en tørket kolbe som var blitt spylt med argon og avkjølt til $-15\text{ }^\circ\text{C}$ i et kjølebad under utelukkelse av fuktighet, ble klorsulfonsyre (2,6 ml, 4,537 g, 39 mmol) behandlet i to porsjoner med etyl-3-(4-fluorfenyl)-2-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-karboksyilat (436 mg, 1,3 mmol). Blandingen ble omrørt i 16 timer, kjølingen ble fjernet, og det hele ble varmet til RT. Reaksjonen ble overvåket med TLC (SiO_2 /isopropyleter-EA 1:1, utgangsmateriale Rf 0,8, sulfoklorid Rf 0,7). Overskudd klorsulfonsyre og det resulterende H_2SO_4 ble inaktivert etter avkjøling til $-15\text{ }^\circ\text{C}$ til $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ved dråpevis tilsetning av vann (20 ml), og den vandige svovelsyrefase ble ekstrahert med etylacetat (60 ml). De kombinerte tørkede (Na_2SO_4 sicc.) EA-faser ble mettet med NH_3 i et kjølebad ($-15\text{ }^\circ\text{C}$) (10 minutter) og deretter omrørt ved RT i ytterligere 2 timer (TLC-kontroll: SiO_2 /isopropyleter-EA 1:1, startmateriale Rf 0,8, sulfoklorid Rf 0,7, sulfonamid Rf 0,0; RP 18/acetone- H_2O 7:3, startmateriale Rf 0,2, sulfoklorid Rf 0,1, sulfonamid Rf 0,4). Den utfelte halvfaste rest ble digerert med MeOH (10 ml), de uløselige ammoniumsalter ble filtrert fra, og den klare løsning ble konsentrert under vakuum. Den oppnådde rest (0,55 g) ble digerert med eter, og det faste stoff oppnådd fra eter under vakuum ble rekrystallisert fra etanol: det var tilbake 0,45 g (97 % av teoretisk).

Y: 89 % (4,21 g), $C_{19}H_{17}FN_2O_2S$, MW = 356,42.

Smp.: $206,9\text{ }^\circ\text{C}$.

25

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3355, 3048, 1596, 1403, 1321, 1151.

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7,58-7,81 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,66-7,62 (d, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 7,59-7,56 (d, 1 H, $J = 5,3$ Hz), 7,54-7,52 (d, 1 H, $J = 5,3$ Hz), 7,16-7,07 (t, 2 H, $J = 8,8$ Hz), 6,74 (s, 1 H), 4,19-4,12 (t, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 3,18-3,10 (t, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 2,68-2,55 (m, 2 H).

30

^{13}C -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 163,4, 158,6, 139,7, 138,4, 136,7, 128,7, 128,5, 127,1, 127,0, 126,2, 124,2, 115,4, 115,0, 114,2, 108,0, 46,1, 27,3, 25,2.

Eksempel 11

Etyl-3-(4-fluorfenyl)-2-(4-metylsulfanylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-karboksyilat

35

a) Etyl-2-brom-3-(4-metylsulfanylfenyl)akrylat

4-metylsulfanylbenzaldehyd (1,52 g, 10 mmol), oppløst i toluen (8 ml), ble hurtig tilsatt dråpevis til en løsning av brometoksykarbonyltrifenyfosforanyliden (4,48 g, 10,5 mmol) i toluen (30 ml) under utelukkelse av lys (innhyllet i aluminiumfolie).

Blandingen ble omrørt over natten ved RT (16 timer, TLC-kontroll: SiO₂/eter-heksan 1:1). Toluen ble fjernet under vakuum, residuet ble digerert med dietyleter (50 ml), og det gjenværende krystallinske presipitat (trifenylfosfinoksid) ble vasket to ganger med eter (15 ml). Eterfiltratene ble konsentrert under vakuum, og råproduktet (5,7 g) ble renset

5 ved kolonnekromatografi (SiO₂/eter-heksan 7:3), resultatet var 2,72 g.

Y: 90 %, C₁₂H₁₃BrO₂S, MW = 301,20.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8,16 (s, 1 H), 7,85-7,80 og 7,28-7,24 (AA'BB', 4 H, arom.), 4,40-4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,51 (s, CH₃), 1,42-1,35 (t, J = 7,1 Hz, CH₃).

10 b) Etyl-3-(4-fluorfenyl)-2-(4-metylsulfanylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-karboksylat

En løsning av etyl-2-brom-3-(4-metylsulfanylfenyl)akrylat (0,75 g, 3 mmol) i eddiksyreanhydrid (7 ml) ble behandlet med N-4-fluorbenzoylprolin (0,59 g, 2,5 mmol), og reaksjonskaret ble holdt neddykket i et oljebad holdt ved 150 °C. Blandingen ble re-

15 fluksert i 18 timer under omrøring, og den fikk så avkjøles. Etter ca. 48 timer ble start-løsningen behandlet med isvann, og den vandige eddiksyrefase ble ekstrahert med etylacetat. Etylacetatfasen vasket med vann ble tørket med Na₂SO₄ sicc. og konsentrert i en rotasjonsinndamper. Den oppnådde gjenværende rest (1,0 g) ble renset ved CC (SiO₂/eter-heksan 1:1): to produkter ble isolert: fraksjoner 11-13 (Rf 0,5) ga 20 mg,

20 fraksjoner 15-25 (Rf 0,3) 15 mg. 2/3 (0,49 g) av det anvendte etyl-2-brom-3-(4-metylsulfanylfenyl)akrylat ble gjenvunnet i fraksjoner 6-8.

Produkt A: Etyl-3-(4-fluorfenyl)-2-(4-metylsulfanylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-karboksylat.

Y: 20 mg, C₂₃H₂₂FNO₂S, MW = 395,50.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8,01-7,94 og 6,98-6,89 (m, 4 H, arom.), 7,13 (s, 5 H), 4,17-4,08 (q og t, 4 H), 4,02-3,95 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,25-3,17 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,61-2,47 (kvin., J = 7,4 Hz, 2 H), 2,31 (s, CH₃), 1,24-1,16 (t, J = 7,2 Hz, CH₃).

Produkt B: Etyl-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-metylsulfanylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-karboksylat.

30 Y: 15 mg, C₂₃H₂₂FNO₂S, MW = 395,50.

Eksempel 12

Etyl-3-(4-fluorfenyl)-2-(4-metylsulfonylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-karboksylat

35 a) 4-metylsulfonylbenzaldehyd

En løsning av 4-metylmerkaptobenzaldehyd (6,08 g, 40 mmol) i CH₂Cl₂ (40 ml) ble avkjølt til 5 °C i et isbad. En løsning av m-klorperbenzoylsyre (mCPBA, 19,72 g, 70 %-ig, 80 mmol) i CHCl₃ (220 ml) ble tilsatt dråpevis, mens reaksjonstemperaturen ble holdt under 10 °C (1 time). Blandingen ble omrørt i 4 timer i et isbad. Den

krystalliserte m-klorbenzosyre (14 g) ble filtrert fra med suging. Filtratet ble først vasket med NaHCO₃-løsning (8 %-ig, 50 ml) inntil fritt for syre (m-klorbenzosyre, 5 g) og deretter på nytt vasket med vann (100 ml). CHCl₃-fasen tørket over Na₂SO₄ sicc. ble konsentrert under vakuum inntil det ble oppnådd en utfelling av et hvitt, fast stoff. Det faste stoff utfelt fra den avkjølte modervæske ble samlet opp (5,26 g).

Y: 75 % (5,26 g), C₈H₈O₃S, MW = 184,22.

Smp.: 160,5-162,1 °C.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 3000, 2925, 1702, 1294, 1148, 961, 766, 529.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 10,15 (s, CHO), 8,17-8,13 og 8,11-8,07

10 (AA'BB', 4 H, arom.), 3,11 (s, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 190,6, 145,3, 139,6, 130,3, 128,2, 44,3.

b) Etyl-2-brom-3-(4-metylsulfonylfenyl)akrylat

Suspensjonen av 4-metylsulfonylbenzaldehyd (3,68 g, 20 mmol) i toluen (30 ml) ble under utelukkelse av lys tilsatt til en løsning av brometoksykarbonyltrifenyfosforanyliden (8,55 g, 20 mmol) i toluen (60 ml). Blandingen ble først omrørt over natten ved RT (16 timer, TLC-kontroll: SiO₂/eter-heksan 1:1), deretter varmet ved 60 °C i 6 timer og etter tilsetning av brometoksykarbonyltrifenyfosforanyliden (2,0 g, 5 mmol) omrørt i ytterligere 24 timer, dette ble gjentatt (2,0 g, 5 mmol), og blandingen ble til slutt opparbeidet etter ytterligere 24 timer. Toluene ble fjernet under vakuum, residuet ble digerert med dietyleter (40 ml), og det gjenværende krystallinske presipitat (trifenyfosfinoksid) ble suspendert to ganger med eter (10 ml) og filtrert fra med suging. Eterfiltratene ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble krystallisert fra diisopropyleter (5 ml): resultatet var 2,3 g hvitt, fast stoff som imidlertid inneholdt 4-metylsulfonylbenzaldehyd (25 %).

25 Y: 25,9 % (2,3 g, 75 %-ig), C₁₂H₁₃BrO₄S, MW = 333,20.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8,24 (s, 1 H), 7,99 (s, 5 H), 4,44-4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,09 (s, CH₃), 1,44-1,37 (t, J = 7,1 Hz, CH₃);

eller:

30 etyl-2-brom-3-(4-metylsulfanylfenyl)akrylat (eksempel 11a, 0,9 g, 3 mmol) ble oppløst i CHCl₃, og løsningen ble avkjølt til 5 °C og så behandlet dråpevis med en CHCl₃-løsning (20 ml) av mCPBA (1,65 g, 70 %, 6,6 mmol). Blandingen ble omrørt kaldt i 3 timer og deretter ved RT i 16 timer, hvorpå det utfelte faste stoff ble filtrert fra med suging og vasket med CHCl₃ (20 ml). CHCl₃-filtratene ble først vasket med NaHCO₃-løsning (8 %-ig, 50 ml) inntil fri for syre (m-klorbenzosyre, 5 g) og deretter på nytt vasket med vann (100 ml). CHCl₃-fasen tørket over Na₂SO₄ sicc. ble konsentrert fullstendig under vakuum: det var tilbake et hvitt, fast stoff på 1,03 g (103 %), som inneholdt små mengder urenheter.

c) Etyl-3-(4-fluorfenyl)-2-(4-metylsulfanylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-karboksylat

En løsning av etyl-2-brom-3-(4-metylsulfonylphenyl)akrylat (0,67 g, 2 mmol) i eddiksyreanhydrid (4 ml) ble behandlet med N-4-fluorbenzoylprolin (0,47 g, 2 mmol), og reaksjonskaret ble neddykket i et oljebad holdt ved 150 °C. Blandingen ble refluxert i 72 timer under omrøring, hvorpå den fikk avkjøles. Den sortfargede startløsning ble konsentrert under vakuüm, residuet ble tatt opp i etylacetat (20 ml), og den eddiksyreholdige etylacetatløsning ble først vasket med NaHCO₃-løsning (10 %-ig, 20 ml) inntil fri for syre. Etylacetatfasen ble deretter vasket med vann (20 ml) og tørket ved å anvende Na₂SO₄ sicc. og konsentrert i en rotasjonsinndamper. Den oppnådde gjenværende rest (1,0 g) ble rensert ved CC (Al₂O₃/eter-THF 9:1): fraksjon 11/12 (Rf 0,75) ga 20 mg av produkt A. Det brukte etyl-2-brom-3-(4-metylsulfonylphenyl)akrylat (0,5 g) ble gjenfunnet i fraksjoner 2-8 (Rf 0,8) og 170 mg av N-4-fluorbenzoylprolinet i fraksjoner 15-31 (Rf 0,5).

Y: 20 mg, C₂₃H₂₂FNO₄S, MW = 427,50.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,80-7,76 og 7,43-7,38 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,09-6,96 (m, 4 H, arom.), 4,23-4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,03-3,96 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,27-3,19 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,05 (s, CH₃), 2,63-2,49 (kvin., J = 7,2 Hz, 2 H), 1,26-1,19 (t, J = 7,0 Hz, CH₃).

Eksempel 13

{4-[3-(4-fluorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl]fenyl}metylsulfon

a) Metyl-[4-(2-nitrovinyl)fenyl]sulfon

En blanding av 4-metylsulfonylbenzaldehyd (1,84 g, 10 mmol), nitrometan (1,0 ml, 1,134 g, 18,5 mmol), vannfritt ammoniumacetat (1,5 g, 19 mmol) og iseddik (7,0 ml) ble refluxert ved 120 °C i 3 timer. Blandingen ble behandlet med vann (20 ml) og ekstrahert tre ganger med eter (30 ml). Den oppsamlede eterfase ble først vasket med NaHCO₃-løsning (10 %-ig, 20 ml) inntil fri for syre. Eterfasen ble deretter vasket med vann (20 ml), tørket ved å anvende Na₂SO₄ sicc. og konsentrert i en rotasjonsinndamper. Utbytte: 54,0 % (1,23 g);

eller:

en blanding av 4-metylsulfonylbenzaldehyd (22,08 g, 120 mmol) og nitrometan (12,5 ml, 14,2 g, 233 mmol) i MeOH (1 l) ble avkjølt til 3 °C i et isbad. Deretter ble en natriumhydroksidløsning (32 %, 420 ml, 567 g, 135 g NaOH, 3,36 mol) tilsatt dråpevis, og en klar løsning ble dannet etter tilsetning av 30 ml (nødvendig tid 1 time). Blandingen ble omrørt ved 10 °C i 2 timer og deretter ved 10 °C tilsatt dråpevis til allerede innført HCl (20 %, 1080 ml, 216 g HCl, 5,9 mol) (nødvendig tid 40 minutter). Den HCl-sure blanding ble omrørt inntil dannelsen av presipitat var fullstendig (30

minutter). Nitrostyrenkrystalliset ble filtrert av med suging, vasket med isvann inntil vaskefasen ga en nøytral reaksjon, og så tørket over P_2O_5 i en evakuert desikkator.

Utbyttet av krystalliset etter tørking var 16,03 g.

Y: 58,8 % (16,03 g), $C_9H_9NO_4S$, MW = 227,24.

5 IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3105, 1640, 1520, 1341, 1308, 1148, 956, 773, 664, 547.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,07-8,02 og 7,77-7,73 (AA'BB', 4 H, arom.), 8,035/7,645 (AB, $J = 14$ Hz, 2 H, CH=CH), 3,10 (s, CH_3).

10 b) {4-[3-(4-fluorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl]fenyl}metylsulfon

En løsning av N-4-fluorbenzoylprolin (11,08 g, 46,7 mmol) i eddiksyre-anhydrid (4 ml) ble holdt ved 80 °C IT i et oljebad. Metyl-[4-(2-nitroviny)fenylsulfon (9,66 g, 42,5 mmol) ble tilsatt, og reaksjonskaret ble neddykket i et oljebad holdt ved 150 °C. Blandingen ble refluxert i 4 timer under omrøring. Etter at utviklingen av CO_2 hadde
15 avtatt, fikk blandingen avkjøles. Den sortfargede startløsning ble tatt opp i etylacetat (200 ml), og den eddiksyreholdige etylacetatløsning ble vasket med Na_2CO_3 -løsning (10 %-ig, 20 ml) inntil fri for syre. Etylacetatfasen ble deretter vasket med mettet NaCl-løsning (200 ml) og tørket ved å anvende Na_2SO_4 sicc. og så konsentrert i en rotasjonsinndamper. Den oppnådde gjenværende rest (22,6 g) ble tatt opp i etylacetat (30 ml) og renses ved
20 CC (Al_2O_3 /eter): fraksjoner 4-7 (Rf 0,75) ga 1,45 g av produkt A, og fraksjoner 8/9 (Rf 0,75 + Rf 0,6) var en blandet fraksjon som ga produkter A + B. Strukturisomer B (0,88 g) ble oppnådd i fraksjoner 10-14 (Rf 0,6).

Produkt A: {4-[3-(4-fluorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl]fenyl}-metylsulfon.

25 Y: 8,7 % (1,45 g), $C_{20}H_{18}FNO_2S$, MW = 355,43.

Smp.: 153,7 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1591, 1525, 1509, 1301, 1223, 1148, 1091, 956, 843, 769, 547.

30 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,75-7,71 og 7,39-7,35 (AA'BB', 4 H, -pyridyl), 7,28-7,21 (m, 2 H, arom.), 7,10-7,01 (m, 2 H, arom.), 6,12 (s, CH), 3,94-3,88 (t, $J = 6,9$ Hz, CH_2), 3,04 (s, CH_3), 2,99-2,92 (t, $J = 7,3$ Hz, CH_2), 2,59-2,44 (kvin., $J = 7,2$ Hz, CH_2).

^{13}C -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 164,6, 159,6, 143,0, 137,7, 136,4, 131,2, 131,0, 128,8, 128,7, 128,0, 127,4, 125,1, 124,1, 116,1, 115,6, 100,2, 45,9, 44,6, 27,4,
35 24,5,

Produkt B: {4-[3-(4-fluorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]fenyl}-metylsulfon.

Y: 5,3 % (0,88 g), $C_{20}H_{18}FNO_2S$, MW = 355,43.

Smp.: 176,00-179,00 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1594, 1525, 1488, 1302, 1223, 1146, 1092, 971, 959, 836, 791, 769.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,91-7,86 og 7,66-7,61 (AA'BB', 4 H, -pyridyl), 7,48-7,41 (m, 2 H, arom.), 7,16-7,05 (m, 2 H, arom.), 6,67 (s, CH), 4,18-4,11 (t, J = 7,1 Hz, CH_2), 3,20-3,13 (t, J = 7,3 Hz, CH_2), 3,07 (s, CH_3), 2,72-2,57 (kvin., J = 7,2 Hz, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 164,1, 159,2, 142,0, 137,6, 135,7, 129,3, 129,0, 128,9, 127,9, 127,7, 127,6, 125,1, 116,0, 115,5, 114,5, 108,9, 46,6, 44,7, 27,8, 25,8.

10

Eksempel 14

4-[2-sykloheksyl-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]bensensulfonamid

a) Etyl-1-acetylsykloheksankarboksylat

15

Etylacetacetat (52,06 g, 0,40 mol) og 1,5-dibrompentan (92,0 g, 0,40 mol) ble blandet i en 200 ml trehalset kolbe og holdt ved 80 °C i et oljebad. En Na-etoksid-løsning (21 %, 245 g, 0,75 mol) ble tilsatt dråpevis fra en skilletrakt i løpet av 45 minutter, og deretter ble temperaturen holdt mellom 70 °C og 80 °C i 1 time. En GC-prøve viste et forhold utgangsmateriale/biprodukt/produkt på 1:4:13, totalt en andel på 18 % av syrespaltingsproduktet etylsykloheksankarboksylat.

20

Vann (100 ml) ble tilsatt, og en vann-/etanolblanding (200 ml) ble fjernet under vakuum. Blandingen ble avkjølt til RT, og vann (100 ml) ble igjen tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med dietyleter (250 ml), og fasene ble separert. Vannfasen ble ekstrahert to ganger med dietyleter (150 ml), og eterfasen kombinert med reekstraktene ble vasket med mettet NaCl-løsning (100 ml). Den eteriske produktløsning ble tørket over Na_2SO_4 sicc. og konsentrert under vakuum.

25

Den oppnådde oljefraksjon (92 g, 116 %) inneholdt det ønskede produkt i en konsentrasjon på 65 % (GC). Med fraksjonert destillasjon ble det foretatt isolering: fraksjonen oppnådd mellom 83 og 90 °C/0,3 bar (33 g) inneholdt den søkte forbindelse i 90 % renhet (utbytte: 38 %).

30

Y: 41,5 % = 33 g (90 %-ig), $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$, MW = 198,26.

Kp.: 52,00 (0,075 mmHg).

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2938, 2858, 1735, 1712, 1452, 1361, 1303, 1214, 1133.

35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4,25-4,15 (q, CH_2 , J = 7,1 Hz), 2,15 (s, CH_3), 2,11-1,40 (m, 10 H, sykloheks.), 1,30-1,23 (t, CH_3 , J = 7,1 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 205,6, 172,2, 61,1, 30,5, 25,8, 25,2, 22,7, 14,0.

b) Etyl-1-bromacetylsykloheksankarboksylat

Etyl-1-acetylsykloheksankarboksylat (2,2 g, 90 %-ig, 10 mmol) ble oppløst i abs. CH_2Cl_2 (10 ml). En løsning av brom (1,6 g, 10 mmol) i CH_2Cl_2 (3 ml) ble tilsatt dråpevis til løsningen i løpet av 45 minutter. Blandingen ble befridd for frigjort HBr med intensiv omrøring i 3 timer (GC-prøve). Reaksjonsløsningen ble nøytralisert ved å anvende 5 ml halvmettet NaHCO_3 -løsning, og CH_2Cl_2 -fasen skilt fra i en skilletrakt ble tørket over Na_2SO_4 sicc. og konsentrert under vakuum. Det var tilbake en rest på 3,08 g (111 %), som ifølge GC-analysen inneholdt 78,8 % produkt (86,8 % utbytte) og som urenheter 1,5-dibrompentan fra den foregående reaksjon.

10 Y: 111 % = 3,1 g (78,8 %-ig), $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$, MW = 277,16.

Kp.: 98,00 (0,0005 mmHg).

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2939, 2858, 1735, 1720, 1451, 1304, 1221,

1137,1022.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4,24-4,13 (q, CH_2 , $J = 7,2$ Hz), 4,11 (s, CH_2), 2,11-1,37 (m, 10 H, sykloheks.), 1,28-1,21 (t, CH_3 , $J = 7,2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 198,6, 171,5, 61,6, 60,4, 31,8, 30,9, 25,0, 22,6, 14,0.

c) Etyl-1-(1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl)sykloheksankarboksylat

20 En blandingen av 2-benzyl-1-pyrrolin (11,65 g, 60 mmol) og etyl-1-bromacetylsykloheksankarboksylat (15,2 g, 78,8 %-ig, 45 mmol) ble varmet ved 100 °C i 1,5 time uten løsningsmiddel; 2-benzyl-1-pyrrolin (5,82 g, 30 mmol) ble så igjen tilsatt, og temperaturen ble holdt ved 100 °C i ytterligere 1 time. Blandingen ble avkjølt, og smelteresten ble tatt opp i CH_2Cl_2 (200 ml) og ekstrahert to ganger med fortynt HCl (3
25 %-ig, 200 ml). Den HCl-sure fase ble vasket tilbake med CH_2Cl_2 (100 ml), og de kombinerte CH_2Cl_2 -løsninger ble tørket over Na_2SO_4 sicc. og konsentrert til 50 ml under vakuum. Dette konsentrat ble overført til en kort kolonne med Al_2O_3 (nøytral, for TSC, ICI), og kolonnen ble så eluert med en blanding av CH_2Cl_2 og n-heksan (1:2, 250 ml). Eluatet ble konsentrert til tørrhet under vakuum. Residuet inneholdt 12,6 g av produktet
30 (86,9 % av teoretisk) i 90 % renhet.

Y: 87 % = 12,6 (90 %-ig, $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2$, MW = 337,47.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2935, 2857, 1720, 1450, 1298, 1214, 1129, 702.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,35-7,16 (5 H, arom.), 6,58 (s, 1 H), 4,01-3,85 (m, 2 x CH_2), 2,71-2,63 (t, CH_2), 2,49-2,32 (q, CH_2), 2,25-2,14 (CH_2),
35 1,69-1,22 (m), 1,19-1,12 (t, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 176,3, 138,1, 135,9, 130,6, 129,7, 127,4, 125,8, 114,8, 111,4, 60,2, 47,6, 46,7, 35,6, 27,0, 25,8, 23,8, 23,3, 14,0.

d) 1-(3-karboksymetyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl)-sykloheksankarboksylysyre

En løsning av etyl-1-(1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl)sykloheksankarboksylylat (2,03 g, 5,5 mmol) i abs. THF (10 ml) ble behandlet under argon med én dråpe trietylamin. En løsning av oksalyldiklorid (1,12 g, 8,8 mmol) i abs. THF (2 ml) ble deretter tilsatt dråpevis i små porsjoner under avkjøling i et isbad, og blandingen ble deretter omrørt etter tilsetningen i ytterligere 30 minutter (TLC: SiO₂, eter-n-heksan (1:1): startmateriale R_f 0,8, produkt 0,4). Uten å isolere oksalyldikloridmellomproduktet ble så hydrazinhydrat (80 %-ig, 3,8 ml, 60 mmol) tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter.

Reaksjonsblandingen ble først varmet i et oljebad til en IT på 85 °C, og samtidig ble THF (11 ml) destillert over via en destillasjonsbro. Etter avkjøling til ca. 50 °C ble det tilsatt dietylglykol (7,0 ml), og i små porsjoner KOH (6,3 g, 112 mmol). Blandingen ble varmet sakte til 140°C trinnvis (oljebad 180 °C). Samtidig som opprinnelig restmengde THF, vann (3 ml) og overskudd hydrazin destillerte over, ble det oppnådd en reaksjonstemperatur på 140-150 °C etter ca. 30 minutter, og denne ble opprettholdt i 3 timer.

Blandingen ble avkjølt, vann (20 ml) ble tilsatt ved 80 °C, og blandingen ble gjort sur (pH 2,0, isbadkjøling) ved å anvende 20 %-ig HCl. Den lysegule, faste utfelling ble filtrert fra med suging og vasket med 10 ml isvann inntil vaskevannet ga nøytral reaksjon. Etter tørking i en desikkator (P₂O₅) var det tilbake 2,14 g (87 % av teoretisk dikarboksylysyre.

Y: 87 % = 2,1 g (92 %-ig, C₂₂H₂₅NO₄, MW = 367,45.

Smp.: 147,00-157,00 °C.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 2930, 2856, 1703, 1602, 1450, 1079, 702.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9,14 (COOH), 7,27-7,23 (m, arom., 5 H), 3,90-3,83 (t, CH₂, J = 6,8 Hz), 3,79 (s, CH₂), 2,64-2,57 (t, CH₂, J = 7,1 Hz), 2,43-2,33 (m, CH₂), 2,19-2,12 (m, 2 H), 1,62-1,10 (m, 10 H, sykloheks.).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 181,8, 177,5, 139,7, 134,9, 131,0, 127,7, 126,1, 124,8, 117,0, 115,3, 61,8, 49,5, 35,8, 33,4, 29,7, 26,4, 25,8, 24,2, 23,8, 19,9.

e) 6-sykloheksyl-5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

En 2,5 ml kolbe med 1-(3-karboksymetyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl)sykloheksankarboksylysyre (1,5 g, 3,7 mmol) ble neddykket i et oljebad ved 150 °C i 30 minutter. Frigivelse av CO₂ ble kontrollert med en bobleteller. Den fortsatt varme smelte ble digerert med diisopropyleter (15 ml). Den uløselige krystallinske rest ble filtrert fra med suging og tørket. Det ble oppnådd 0,84 g (82 % av teoretisk) av dekarboksyleringsproduktet 6-sykloheksyl-5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (TLC: SiO₂, eter-n-heksan (1:1): startmateriale R_f 0-0,2, produkt 0,9).

Y: 82 % = 0,84 g (97 %-ig), C₂₀H₂₅N, MW = 279,43.

Smp.: 107,30 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2926, 2849, 1602, 1446, 1423, 1378, 1301, 1087, 1071, 767, 689.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = CDCl_3 : 7,39-7,15 (m, arom., 5 H), 3,90-3,83 (t, CH_2 , $J = 7,0$ Hz), 2,91-2,84 (t, CH_2 , $J = 7,3$ Hz), 2,49-2,42 (t, CH_2 , $J = 7,2$ Hz), 2,30 (s, CH_3 , 1,84-1,60 og 1,29-1,19 (m, 10 H, sykleheks.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = CDCl_3 : 137,7, 131,4, 129,2, 128,0, 126,4, 124,8, 118,9, 114,8, 44,4, 36,0, 33,4, 27,3, 126,7, 26,3, 24,4, 22,9, 11,9.

f) 4-(2-sykleheksyl)-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-ylbenzensulfonamid
6-sykleheksyl-5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (0,56 g, 2 mmol) ble rørt inn i klorsulfonsyre (1,0 ml, 1,745 g, 15 mmol) ved RT. Etter en reaksjonstid på 3 timer (TLC: SiO_2 , eter-n-heksan (1:1): startmateriale R_f 0,9, mellomprodukt R_f 0,7) ble blandingen varmet ved 80 °C i kort tid (30 minutter) og igjen avkjølt. CHCl_3 (15 ml) ble tilsatt, og isvann (15 ml) ble forsiktig tilsatt dråpevis. Fasene ble separert, og den vandige svovelsyrefase ble ekstrahert ytterligere fem ganger med CHCl_3 (10 ml). CHCl_3 -fasen ble tørket over Na_2SO_4 sicc., og en strøm av tørr NH_3 ble ført inn i oppløsningen i løpet av 30 minutter (TLC: SiO_2 , eter-n-heksan (1:1): mellomprodukt R_f 0,7, sluttprodukt R_f 0,3). Blandingen ble omrørt i ytterligere 60 minutter, filtrert og konsentrert under vakuum (råutbytte 210 mg, 29 % av teoretisk, lysebeige stoff). Residuet ble oppløst i varm EtOH (9 ml) og etter tilsetning av vann (4 ml) rekrystallisert kaldt. 106 mg (14,9 %) av 98,7 % produkt med et smeltepunkt av 256,2 °C krystalliserte.

Y: 15 % = 0,1 g (99 %-ig), $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, MW = 358,51.

Smp.: 256,20 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3343, 3232, 2926, 2849, 1595, 1334, 1161, 1094, 735, 548.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,91-7,86 og 7,39-7,35 (AA'BB', 4 H, arom.), 4,78 (s, NH_2), 3,91-3,84 (t, CH_2 , $J = 7,0$ Hz), 2,93-2,85 (t, CH_2 , $J = 7,3$ Hz), 2,56-2,46 (m, CH_2), 2,30 (s, CH_3), 1,81-1,59 og 1,27-1,21 (m, 10 H, sykleheks.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 143,0, 137,4, 132,5, 129,2, 126,4, 119,8, 113,4, 44,6, 36,1, 33,3, 27,3, 26,7, 26,2, 24,6, 11,9.

Eksempel 15

4-[2-(4-fluorfenyl)-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]benzensulfonamid

En kolbe som inneholdt klorsulfonsyre (84,2 g, 0,72 mol), ble avkjølt til 0-5 °C. 2-(4-fluorfenyl)-3-metyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin (eksempel 8 d, 35 g, 0,12 mol) ble omrørt i sju porsjoner i løpet av 1,5 time under en tørr argonatmosfære. Det ble umiddelbart frigjort HCl. Blandingen ble omrørt videre ved RT i ytterligere 30 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter bråkjølt i isvann (0,4 kg). Det utfelte sulfonylklorid ble

tatt opp i CHCl_3 (150 ml), og isvannfasen ble ekstrahert med CHCl_3 (2 x 50 ml). Disse CHCl_3 -ekstrakter ble tørket ved å anvende Na_2SO_4 sicc.

Den tørkede CHCl_3 -løsning av sulfonylchlorid ble fortynnet (800 ml) med tørt CHCl_3 (CaCl_2 sicc.) og overført til en kolbe. Fra en trykkbeholder ble ammoniakk (tørket over NaOH) ført inn i den fortynnede oppløsning, som var avkjølt i et bad med isvann til en indre temperatur på 0-10 °C. Etter at oppløsningen var fullstendig mettet med NH_3 , ble den dannede hvite suspensjon omrørt ved lav temperatur (5-10 °C) i ytterligere 3 timer. Blandingen ble deretter helt ned i isvann (300 ml) og omrørt. Den organiske fase ble deretter skilt fra i en skilletrakt og vasket to ganger med vann (200 ml), tørket over Na_2SO_4 sicc. og etter filtrering konsentrert under vakuum. Residuet krystalliserte fra metanol. Krystallene ble samlet opp, vasket med diisopropyleter og tørket. Det var tilbake 12,5 g (27 %) produkt.

Y: 27 % = 12,5 g (94 %), $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$, MW = 370,45.

Smp.: 120,0 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3350, 3266, 1595, 1538, 1501, 1220, 1160, 836, 604, 549.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,71-7,67 (AA', 2 H, arom.), 7,25-6,94 (BB'+AA'BB', 6 H, arom.), 4,79 (s, 2 H, CH_2), 3,99-3,92 (t, 2 H, CH_2), 3,08-3,0 (t, 2 H, CH_2), 2,64-2,5 (kvin., 2 H, CH_2), 2,2 (s, 3 H, CH_3).

Eksempel 16

4-[3-klor-2-(4-fluorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]benzensulfonamid

a) 5-klor-6-(4-fluorfenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

En klar løsning av 6-(4-fluorfenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (eksempel 8 d, 2,77 g, 10 mmol) i THF (20 ml) ble behandlet ved RT med N-klor-suksinimid (NCS, 1,34 g, 10 mmol). Oppløsningen, som umiddelbart gikk fra gult til sortfarget og med spontan oppvarming, ble omrørt i ytterligere 10 minutter, deretter adsorbent på en Al_2O_3 -kolonne (100 g, TSC-ICI), og det søkte stoff ble eluert med etylacetat-n-heksan 1:9 ($R_f = 0,8$, startmateriale $R_f = 0,6$). De eluerte fraksjoner ble konsentrert under vakuum, og residuet ble krystallisert fra diisopropyleter: 1,63 g (52 %)

Y: 52 % (1,63 g), $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClFN}$, MW = 311,79.

Smp.: 127 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1601, 1530, 1490, 1400, 1294, 1219, 836, 783, 736, 705.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,25-6,93 (m, 9 H, arom.), 4,01 (t, 2 H, $J = 7,1$ Hz, CH_2), 3,04 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz, CH_2), 2,54 (kvin., 2 H, $J = 7,2$ Hz, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 163,9, 159,0, 135,4, 133,5, 131,6, 131,4, 130,3, 130,2, 128,3, 128,2, 125,2, 121,0, 115,2, 114,7, 45,5, 26,7, 25,3.

b) 4-[3-klor-2-(4-fluorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]bensensulfonamid
5-klor-6-(4-fluorfenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (1,39 g, 4,5

5 mmol) ble tilsatt i porsjoner (fem) til klorsulfonsyre (3,75 g, 32,2 mmol) som var avkjølt til 0 °C i kolben, og blandingen ble omrørt i 16 timer ved RT. Den sortfargede blanding ble fortynnet med CHCl₃ (25 ml) og forsiktig helt på is (40 ml). CHCl₃-fasen ble skilt fra i en skilletrakt. Vannfasen og emulsjonslaget ble ekstrahert to ganger med CHCl₃ (80 ml). H₂O-fasen og emulsjonslaget ble mettet med NaCl og ekstrahert med etylacetat.

10 CHCl₃-ekstrakten ble tørket over Na₂SO₄ sicc., avkjølt til 2 °C i et isbad og mettet med NH₃ fra en trykkbeholder (30 minutter). Den mettede løsning ble omrørt i 1 time, ammoniumkloridet som krystalliserte fra reaksjonsblandingen, ble filtrert fra med suging, og filtratet ble konsentrert. Residuet (0,52 g, 89 % renhet) krystalliserte fra etanol: 0,27 g (15 %).

Y: 15 % (0,27 g), C₁₉H₁₆ClFN₂O₂S, MW = 390,87.

15 Smp.: (162 °C, dek.).

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 3376, 3269, 1597, 1529, 1396, 1329, 1224, 1163, 1087, 839.

¹H-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,75-7,71 og 7,33-7,00 (m, 8 H, arom.), 5,30 (s, 2 H, NH₂), 4,03 (t, 2 H, J = 7,1 Hz, CH₂), 3,05 (t, 2 H, J = 7,3 Hz, CH₂),
 20 2,58 (kvin., 2 H, J = 7,1 Hz, CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃/DMSO-d₆): δ (ppm) = 163,8, 158,9, 139,7, 138,9, 134,5, 131,4, 131,3, 129,7, 129,6, 127,9, 126,0, 120,9, 115,3, 114,8, 113,4, 45,5, 39,4, 26,4, 25,4.

25 Eksempel 17

4-[2-(4-klorfenyl)-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]bensensulfonamid

a) 6-(4-klorfenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

(ifølge Laufer et al., J. Med. Chem., 1994, 37, 1894-1897)

30 2-benzyl-1-pyrrolin (eksempel 1a, 19,8 g, 80 %-ig, 0,1 mol), oppløst i MeOH (300 ml), ble behandlet med 4-klorfenacylbromid (23,4 g, 0,1 mol) og så med NaHCO₃ (10 g, 0,12 mol) og omrørt ved RT i 16 timer under utelukkelse av lys. Det utfelte krystallinat ble filtrert fra med suging og vasket med MeOH. Etter tørking ble det oppnådd 16,4 g (56 %) produkt.

35 Y: 56 % (16,4 g), C₁₉H₁₆ClN, MW = 293,80.

Smp.: 142,0 °C, C₁₉H₁₆ClN, MW = 293,80.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 3447, 2983, 2879, 1600, 1524, 1485, 1401, 1187, 1088, 1010, 837, 765, 701.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,26-7,13 (m, 9 H, arom.), 6,748 (s, 1 H, -CH=C), 4,026 (t, sH, $J = 7,2$ Hz, CH_2), 2,980 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz, CH_2), 2,536 (kvin., 2 H, CH_2 , $J = 7,2$ Hz).

5 b) 2-[2-(4-klorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]eddiksyre
(ifølge Laufer et al., J. Med. Chem., 1994, 37, 1894-1897)

Oksalyldiklorid (2,8 g, 0,0225 mol) ble tilsatt dråpevis til en iskald løsning av 6-(4-klorfenyl)7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (se ovenfor, 4,35 g, 0,015 mol) i THF (50 ml) ved 0-10 °C. Etter at tilsetningen var ferdig, ble blandingen omrørt i 15 minutter, og overskuddet av syreklorid ble så forsiktig spaltet (dannelse av gass og skum!) ved å anvende isvann (30 ml). Hydrazin (9,5 ml, 80 %, 0,15 mol) ble tilsatt dråpevis, blandingen ble omrørt i 30 minutter, og dietylenglykol (18 ml) ble helt i. THF og vann ble destillert av under atmosfæretrykk ved en badtemperatur på 100-110 °C (skumdannelse fra 105 °C!). Blandingens ble avkjølt til 60 °C, og kaliumhydroksidløsning (50 % i vann, 15,7 g 85 % KOH, 0,238 mol) ble tilsatt i fem porsjoner, temperaturen ble økt trinnvis til 140 °C (skumdannelse!), og vann og gjenværende løsningsmiddel ble drevet av. Denne temperaturen ble opprettholdt i bunnen inntil gassutviklingen avtok (1 time) og fargen på blandingen ble lyserød. Blandingens avkjølt til 60 °C ble helt på is (300 g) og surgjort til pH 2-3 med konsentrert HCl med iskjøling (temperatur < 10°C).

20 Det utfelte produkt ble ekstrahert med etylacetat (150 ml), vasket med vann inntil nøytralt, tørket ved å anvende Na_2SO_4 sicc. og konsentrert ved 45 °C under varmetilførsel inntil krystallisasjonen startet. Krystallmassen utfelt ved 5 °C ble filtrert fra med suging og vasket med kaldt etylacetat og tørket.

Y: 46 % = 2,4 g (%), $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$, MW = 351,84.

25 Smp.: 170°C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2950, 1710, 1596, 1418, 1232, 830, 705.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,27-7,05 (m, 9 H, arom.), 6,74 (s, 1 H, -CH=C), 4,06-3,99 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz, CH_2), 3,60 (s, 2 H, CH_2), 3,03 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz, CH_2), 2,61 (kvin., 2 H, $J = 7,0$ Hz, CH_2).

30

c) 6-(4-klorfenyl)-5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

En kolbe fylt med det krystallinske, faste stoff 2-[2-(4-klorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]-2-eddiksyre (1,8 g, 0,005 mol) ble varmet ved 180 °C i et oljebad inntil frigjort CO_2 , kontrollert med en gassbobleteller, avtok (10-15 minutter). Residuet avkjølt til 50 °C ble omrørt med diisopropyleter (50 ml) inntil den var avkjølt til romtemperatur, deretter ble uløste krystaller filtrert fra med suging, og råproduktet ble igjen krystallisert fra diisopropyleter om nødvendig.

Det ble oppnådd 1,0 g (64 %) av en hvit, krystallinsk forbindelse.

Y: 64 % = 1,0 g (99 %), $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}$, MW = 307,83.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3447, 2943, 1600, 1532, 1415, 1116, 708.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,255-7,04 (m, 9 H, arom.), 3,94 (t, 2 H, $J = 7$ Hz, CH_2), 3,03 (t, 2 H, CH_2), 2,54 (kvin., 2 H, $J = 7$ Hz, CH_2), 2,236 (s, 3 H, CH_3).

5 d) 4-[2-(4-klorfenyl)-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]-benzensulfonamid

6-(4-klorfenyl)-5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (0,8 g, 0,0026 mol) ble tilsatt til klorsulfonsyre (1,87 g, 0,0167 mol), avkjølt til 0°C i kolben, og blandingen ble omrørt ved RT i 5 timer. Klorsulfonsyren ble forsiktig ødelagt med vann (10 ml) under kjøling i et isbad, og den resulterende svovelsyre ble fortynnet. Resulterende sulfoklorid ble ekstrahert med etylacetat (50 ml), og ekstrakten ble tørket over Na_2SO_4 sicc. og konsentrert. Residuet etter fordampingen av løsningsmidlet i vakuu ble tatt opp i tørt CHCl_3 (CaCl_2), og CHCl_3 -løsningen ble mettet med NH_3 fra en trykkbeholder. Den mettede løsning ble omrørt i 2 timer, igjen mettet med NH_3 , og etter omrøring i ytterligere 2 timer ble ammoniumkloridet krystallisert fra reaksjonsblandingen filtrert av med suging. Filtratet ble konsentrert, og residuet ble krystallisert fra dietyleter: 0,4 g (40 %).

Y: 40 % = 0,4 g (97 %), $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$, MW = 386,90.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3336, 3260, 1596, 1433, 1426, 1315, 1160, 1118, 1093, 836, 727, 603, 548.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,72 (d, 2 H, arom.), 7,27-7,04 (m, 6 H, arom.), 3,99-3,92 (t, 2 H, CH_2), 3,06-2,99 (t, 2 H, CH_2), 2,64-2,54 (kvin., 2 H, CH_2), 2,21 (s, 3 H, CH_3).

25 Eksempel 18

Etyl-2-(4-klorfenyl)-1-(4-sulfamoylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat

a) Etyl-2-(4-klorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat
6-(4-klorfenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (eksempel 17a, 1,5 g, 5,1 mmol), oppløst i THF (10 ml), ble behandlet med 1 dråpe trietylamin (ca. 50 mg). En oppløsning av difosgen (0,5 g, 2,5 mmol), oppløst i THF (5 ml), ble tilsatt dråpevis til denne løsningen ved RT og omrørt i 8 timer. Det ble så tilsatt etanol (abs., 3 ml), og blandingen ble omrørt ved RT i ytterligere 12 timer. Løsningsmidlet ble fullstendig fjernet under vakuu (45°C), og residuet ble vasket med vann (5 ml) og til slutt rekrystallisert fra en liten mengde diisopropyleter.

Y (etter tørking): 87,1 % (1,62 g), $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$, MW = 365,86.

Smp.: $143,7^\circ\text{C}$.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2985, 2969, 1694, 1545, 1473, 1415, 1385, 1311, 1221, 1126, 1097.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,28-7,17 (m, 5 H, arom.), 7,14-6,91 (AA'BB', 4 H, arom.), 4,40 (t, CH_2), 4,10 (q, OCH_2), 3,00 (t, CH_2), 2,55 (kvin., CH_2), 1,15 (t, CH_3).

b) Etyl-2-(4-klorfenyl)-1-(4-sulfamoylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat

5 Etyl-2-(4-klorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat (1,6 g, 4,4 mmol) ble tilsatt i fire porsjoner til klorsulfonsyren (8,0 ml, 14,0 g, 120 mmol), avkjølt til $-10\text{ }^\circ\text{C}$, og beskyttende gass ble tilført. Etter omrøring ved RT i 15 timer ble blandingen fortennet med tørt CH_2Cl_2 (100 ml), og en strøm av NH_3 -gass ble ført inn fra
10 en trykkbeholder inntil metning. Suspensjonen med ammoniumsalter ble deretter omrørt i ytterligere 2 timer og så behandlet med vann (200 ml). pH ble justert til svakt sur (pH 5,0) ved å anvende fortennet HCl (10 %), og fasene ble så separert. Vannfasen ble ekstrahert med etylacetat (100 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over Na_2SO_4 sicc., og løsningsmiddelblanding ble fjernet under vakuum. Den oppnådde rest ble
15 krystallisert fra etanol (1,8 g, 92,3 %).

Y: 92,3 % (1,8 g), $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$, MW = 444,94.

Smp.: dek. $320\text{ }^\circ\text{C}$.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3248, 2980, 1589, 1518, 1375, 1311, 1163.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 7,63-7,59 (AA', 2 H, arom.), 7,27-7,11
20 (BB'+AA', 4 H, arom.), 7,08-7,04 (BB', 2 H, arom.), 4,86 (s, SONH_2), 4,37 (t, 2 H, CH_2), 4,08 (q, 2 H, OCH_2), 3,03 (t, 2 H, CH_2), 2,65 (kvin., 2 H, CH_2), 1,09 (t, 3 H, CH_3).

Eksempel 19

Metyl-2-(4-klorfenyl)-1-(4-sulfamoylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat

25

a) Metyl-2-(4-klorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat
6-(4-klorfenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (eksempel 17a, 1,5 g, 5,1

mmol), oppløst i THF (10 ml) ble behandlet med 1 dråpe trietylamin (ca. 50 mg). En
30 løsning av difosgen (0,5 g, 2,5 mmol), oppløst i THF (5 ml), ble tilsatt dråpevis til denne blandingen ved RT og omrørt i 8 timer. Metanol (abs., 3 ml) ble deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt ved RT i ytterligere 12 timer. Løsningsmidlet ble fullstendig fjernet under vakuum ($45\text{ }^\circ\text{C}$). Den harpiksaktige rest ble oppløst i CHCl_3 (20 ml) og vasket to ganger med vann (20 ml). Etter å ha fjernet løsningsmidlet under vakuum, ble CHCl_3 -fasen tørket ved å anvende Na_2SO_4 sicc., og det ble oppnådd en rest som ble
35 rekrystallisert fra en liten mengde diisopropyleter.

Y: 99,5 % (1,98 g), $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$, MW = 351,84.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2947, 1630, 1463, 1396, 1227, 1013, 708.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,25-7,11 (m, 7 H, arom.), 7,01-6,91 (BB', 2 H, arom.), 4,39 (t, 2 H, CH_2), 3,65 (s, 3 H, CH_3), 3,02 (t, 2 H, CH_2), 2,56 (kvin., 2 H, CH_2).

5 b) Metyl-2-(4-klorfenyl)-1-(4-sulfamoylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat

Metyl-2-(4-klorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat (0,87 g, 2,5 mmol) ble oppløst i dikloretan (10 ml), og løsningen ble avkjølt til 0-5 °C i et isbad. En løsning av klorsulfonsyre (0,5 g, 5,7 mmol) i dikloretan (5 ml) ble sakte tilsatt dråpevis (IT < 10 °C), og blandingen ble så omrørt ved RT i 12 timer. En løsning av NH_3 i dikloretan mettet kaldt ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved RT i ytterligere 12 timer. Blandingen ble deretter behandlet med vann (20 ml), og den organiske fase ble skilt fra i en skilletrakt. Fast stoff som var uløselig i vann, ble filtrert fra vannfasen med suging og tørket under vakuum. Det tørkede faste stoff ble krystallisert fra MeOH: 0,5 g
15 (47 %) og en andre krystallfraksjon krystallisert fra modervæsken kaldt: 23 % (0,25 g).

Y: 70,5 % (0,75 g), $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$, MW = 430,91.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3448, 3177, 1693, 1463, 1452, 1440, 1397, 1313, 1221, 1186, 1134, 1095, 1036, 1008.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 7,63-7,59 (AA', 2 H, arom.), 7,26-7,10 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,06-7,02 (BB', 2 H, arom.), 4,87 (s, SONH_2), 4,37 (t, 2 H, CH_2), 3,62 (s, 3 H, COOCH_3), 3,02 (t, 2 H, CH_2), 2,56 (kvin., 2 H, CH_2).

Eksempel 20

4-[2-(4-klorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]bensensulfonamid

25

a) Benzyl-2-(4-klorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat
6-(4-klorfenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (eksempel 17a, 1,5 g, 5,1 mmol), oppløst i THF (10 ml), ble behandlet med trietylamin (0,7 ml, 0,51 g, 5 mmol). En løsning av difosgen (0,5 g, 2,5 mmol), oppløst i THF (5 ml), ble tilsatt dråpevis til denne løsningen ved RT og så omrørt i 8 timer. Benzylalkohol (abs., 0,52 ml, 0,54 g) og trietylamin (0,7 ml, 0,51 g, 5 mmol) ble så tilsatt, og blandingen ble omrørt ved RT i ytterligere 48 timer. Reaksjonsblanding ble fordelt mellom vann (30 ml) og dietyleter (60 ml), og eterfasen ble vasket med NaOH (5 %, 20 ml). Etter at løsningsmidlet var fjernet under vakuum, ble en oljeaktig rest oppnådd fra THF/eterfasen tørket ved å
35 anvende Na_2SO_4 sicc.

Y: 55 % (1,2 g), $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$, MW = 427,93.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2956, 1685, 1600, 1515, 1465, 1305, 1224, 1133.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,24-6,57 (m, 14 H arom.), 5,11 (s, CH_2), 4,443-4,36 (t, CH_2), 3,05-2,98 (t, CH_2), 2,61-2,50 (qu, CH_2).

b) 4-[2-(4-klorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]bensensulfonamid

Benzyl-2-(4-klorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat

(0,48 g, 1,1 mmol) ble tilsatt til en allerede tilført mengde klorsulfonsyre (2,5 ml, 4,4 g, 38 mmol), som ble holdt ved $-48\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($>$ stivnepunkt). Etter fjerning av kjølebadet fikk blandingen oppvarmes til RT under omrøring, og den ble så omrørt i ytterligere 24 timer. Den ble deretter behandlet med en mettet løsning av NH_3 i CHCl_3 (30 ml), og blandingen ble igjen omrørt i 16 timer. De utfelte salter ble tatt opp i vann (30 ml), og faseblandingen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml), tørket (Na_2SO_4 sicc.) og konsentrert til 10 % av startvolumet. 110 mg (27 %) fast stoff ble krystallisert fra EA.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$, MW = 372,88.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3427, 2957, 2897, 1596, 1525, 1486, 1393, 1219, 1186, 1128, 1011, 835, 635.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,7-7,66 (AA', 2 H, arom.), 7,20-7,10 (m, 7 H, arom.), 4,89 (s, 2 H, SONH_2), 4,01 (t, 2 H, CH_2), 2,935 (t, 2 H, CH_2), 2,54 (kvin., 2 H, CH_2).

Eksempel 21

4-[1-(4-klorfenyl)-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl]bensensulfonamid

a) 2-(4-klorbenzyl)-1-pyrrolin

Magnesiumspon (4,04 g, 168 mmol) ble fylt i abs. dietyleter (10 ml), og dannelsen av Grignard-reagenset startet med et jodkrystall og 4-klorbenzylklorid (2,2 ml, 2,7 g, 16,8 mmol). Den gjenværende mengde 4-klorbenzylklorid (19 ml, 24 g, 148,7 mmol), oppløst i abs. dietyleter (150 ml), ble tilsatt dråpevis (45 minutter), slik at blandingen kokte kraftig. Etter at tilsetningen var ferdig, ble blandingen refluksert med oppvarming i ytterligere 1,5 time. En løsning av 4-klorbutyronitril (16,6 g, 160 mmol) i abs. dietyleter (150 ml) ble tilsatt dråpevis til løsningen av 4-klorbenzyl-Grignard-reagenset fremstilt på denne måten (45 minutter). Etter tilsetningen ble blandingen omrørt i ytterligere 45 minutter, abs. toluen (200 ml) ble tilsatt, og dietyleter ble destillert av over en bro inntil en temperatur på $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ var nådd i bunnen (2,5 timer). Blanding ble avkjølt i et isbad, og fortynnet HCl (10 %) ble tilsatt ved $25\text{-}30\text{ }^{\circ}\text{C}$ inntil pH 2-3 var oppnådd i den utfellende vannfase. Toluene/eterfasen ble skilt fra og ekstrahert tre ganger med HCl (10 %, 150 ml). Den oppsamlede HCl-fase ble igjen vasket med toluen (100 ml) og så gjort basisk (pH 9-10) med NaOH (32 %). Den utskilte oljeaktige pyrrolinfase ble tatt opp i dietyleter (300 ml), tørket over K_2CO_3 og konsentrert. Den konsentrerte eterfase (50 %-55 % produktinnhold ble anvendt uten ytterligere rensing.

Y: 14,1 g (21,6 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,25-7,09 (AA'BB', 4 H, arom.), (s, 2 H, CH_2), 4,035 (t, CH_2), 2,965 (t, CH_2), 2,545 (kvin., CH_2).

b) 7-(4-klorfenyl-6-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

2-(4-klorbenzyl)-1-pyrrolin (9 g, 50 %-ig, 25 mmol), oppløst i MeOH (75 ml) ble behandlet med fenacylbromid (4,97 g, 25 mmol) NaHCO_3 (2,5 g, 30 mmol) og omrørt ved RT i 16 timer under utelukkelse av lys. Det utfelte krystallisat ble filtrert fra med suging og vasket med MeOH. Etter tørking ble det oppnådd 3,3 g (45 %) produkt.

Y: 45 % (3,3 g), $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}$, MW = 293,80.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3029, 2970, 2894, 1598, 1524, 1486, 1443, 1392, 1295, 1189, 1090.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,25-7,09 (m, 9 H, arom.), 6,75 (s, 1 H), 4,035 (t, CH_2), 2,965 (t, CH_2), 2,545 (kvin., CH_2).

c) 2-[1-(4-klorfenyl)-2-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]eddiksyre

Oksalyldiklorid (5,6 g, 0,044 mol) ble ved 0-10 °C tilsatt dråpevis til en iskald løsning av 7-(4-klorfenyl)-6-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (9,2 g, 0,031 mol) i THF (100 ml). Etter at tilsetningen var ferdig, ble blandingen omrørt i 15 minutter, og deretter ble overskudd syreklorid forsiktig spaltet (gass- og skumdannelse!) med isvann (12 ml). Hydrazin (18 ml, 80 %, ca. 0,3 mol) ble tilsatt dråpevis, blandingen ble omrørt i 30 minutter, og dietylenglykol (36 ml) ble helt i.

THF og vann ble destillert av under atmosfæretrykk ved en temperatur i badet på 100-110 °C (skumdannelse ved 105 °C!). Blandingens ble avkjølt til 60 °C. Kaliumhydroksid (15,7 g 85 % KOH, 0,238 mol) ble tilsatt i porsjoner. Temperaturen i bunnen ble økt til 140 °C (skumdannelse!), og vann, hydrazin og gjenværende løsningsmidler ble destillert av. Denne temperaturen i bunnen ble opprettholdt i 1 time, og blandingen fikk så avkjøles. Blandingens avkjølt til 60 °C ble behandlet med vann (200 ml) og surgjort til pH 2-3 med konsentrert HCl i et isbad (temp. < 10 °C). Den utfelte karboksylsyre ble ekstrahert med etylacetat (300 ml), og EA-ekstrakten ble vasket med vann inntil nøytral, tørket ved å anvende Na_2SO_4 sicc. og konsentrert med varmetilførsel (45 °C) inntil krystallisasjonen startet, og så hensatt kaldt. Krystallmassen utfelt ved 5 °C ble filtrert fra med suging og ble vasket med kaldt etylacetat og tørket.

Y: 6 g (55 %), $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$, MW = 351,84.

IR (NaCl): (cm^{-1}) = 3434, 2959, 2903, 1703, 1531, 1489, 1425, 1303, 1091, 834, 702, 515.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,33-6,96 (m, 9 H, arom.), 4,02 (t, 2 H, CH_2), 3,62 (s, 2 H, CH_2), 3,02 (t, 2 H, CH_2), 2,56 (kvin., 2 H, CH_2).

d) 7-(4-klorfenyl)-5-metyl-6-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

En kolbe fylt med det krystallinske, faste stoff 2-[2-(4-klorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]-2-eddiksyre (1,5 g, 4,3 mmol) ble varmet ved 180 °C i et oljebad inntil frigivelse av CO₂, kontrollert med en gassbobleteller, avtok 10-15 minutter.

- 5 Residuet avkjølt til 50 °C ble omrørt med diisopropyleter (50 ml) inntil det var avkjølt til romtemperatur, deretter ble uoppløste krystaller filtrert fra med suging, og råproduktet ble krystallisert fra diisopropyleter. Det ble oppnådd 1,1 g kremfarget, krystallinsk forbindelse.

Y: 73 % (1,1 g), C₂₀H₁₈ClN, MW = 307,83.

10 Smp.: 120,0 °C.

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 3050, 2970, 2870, 1606, 1535, 1487, 1424, 1088, 1010, 829, 766, 701.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,3-6,98 (m, 9 H, arom.), 3,94 (t, 2 H, CH₂), 3,02 (t, 2 H, CH₂), 2,54 (kvin., 2 H, CH₂), 2,24 (s, 3 H, CH₃).

15

e) 4-[1-(4-klorfenyl)-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl]benzenesulfonamid

7-(4-klorfenyl)-5-metyl-6-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (5,4 g, 0,0175 mol) ble tilsatt i porsjoner (0,5 g) til klorsulfonsyren (13 g, 0,112 mol) avkjølt til 0°C i kolben, og blandingen ble omrørt ved RT i 18 timer. Klorsulfonsyren ble forsiktig ødelagt med vann (10 ml) under kjøling i et isbad, og den resulterende svovelsyre ble fortynnet. Det resulterende sulfoklorid ble ekstrahert med etylacetat (50 ml), og ekstrakten ble tørket over Na₂SO₄ sicc. og konsentrert. Residuet ble etter avdamping av løsningsmidlet under vakuum behandlet med en løsning av NH₃ i CHCl₃ (150 ml), som ble

20 oppnådd ved å boble gjennom NH₃ ved 0 °C inntil metning. Blanding ble omrørt i 1 time, hvorefter ammoniumsaltene som krystalliserte fra reaksjonsblandingen ble filtrert fra med suging. Filtratet ble konsentrert, og residuet (5,4 g) ble rensert ved CC (SiO₂/EA-n-heksan 6:4). Etter at løsningsmidlet var fjernet, ble 1,0 g (15 %) rent stoff oppnådd fra produktfraksjonene.

30 Y: 15 % = 1,0 g (%), C₂₀H₁₉ClN₂O₂S, MW = 386,90.

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 3335, 3255, 1595, 1489, 1340, 1164, 835, 749, 547.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,83-7,79 (d, 2 H, arom.), 7,28-6,95 (m, 6 H, arom.), 4,77 (s, 2 H, NH₂), 3,99-3,92 (t, 2 H, CH₂), 3,03-2,96 (t, 2 H, CH₂), 2,63-2,49 (kvin., 2 H, CH₂), 2,26 (s, 3 H, CH₃).

35

Eksempel 22Etyl-1-(4-klorfenyl)-2-(4-sulfamoylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylata) Etyl-1-(4-klorfenyl)-2-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat

5 7-(4-klorfenyl)-6-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (eksempel 21b, 1,5 g, 5,1 mmol), oppløst i THF (10 ml), ble behandlet med trietylamin (0,7 ml, 0,51 g, 5 mmol). En løsning av difosgen (0,5 g, 2,5 mmol), oppløst i THF (5 ml), ble tilsatt dråpevis til denne oppløsningen ved RT. Det ble omrørt i 12 timer, etanol (abs., 3 ml, 2,37 g, 51 mmol) og trietylamin (0,7 ml, 0,51 g, 5 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved
10 RT i ytterligere 72 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum, og residuet ble krystallisert fra EtOH og tørket.

Y: 81,5 % (1,52 g), $C_{22}H_{20}ClNO_2$, MW = 365.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2985, 2969, 1694, 1545, 1473, 1415, 1385, 1311, 1221, 1126, 1097.

15 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,28-7,17 (m, 5 H, arom.), 7,14-6,91 (AA'BB', 4 H, arom.), 4,40 (t, 2 H, CH_2), 4,10 (q., OCH_2), 3,01 (t, 2 H, CH_2), 2,56 (kvin., 2 H, CH_2), 1,055 (t, 3 H, CH_3).

b) Etyl-1-(4-klorfenyl)-2-(4-sulfamoylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat

20 Etyl-1-(4-klorfenyl)-2-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat (1,6 g, 4,4 mmol) ble suspendert i klorsulfonsyre (8 ml, 14,2 g, 120 mmol), som på forhånd hadde fått temperaturen justert til -10 °C, og blandingen ble omrørt ved RT i 16 timer. Dette ble så varmet en kort stund (30 minutter, 60 °C) og igjen avkjølt. Blandingene ble
25 behandlet med is (20 ml) og ekstrahert med $CHCl_3$ (20 ml). $CHCl_3$ -fasen tørket over Na_2SO_4 sicc. ble behandlet med en oppløsning av NH_3 i $CHCl_3$ (20 ml) som var mettet kaldt, og blandingen ble omrørt ved RT i ytterligere 12 timer. Det uløselige stoff i bunnen ble så filtrert fra med suging. Denne rest ble oppvarmet i 120 ml etanol, og uoppløste
30 salter ble filtrert fra med suging. Ved konsentrering av EtOH-oppløsningen til 20 % av startvolumet krystalliserte ut 1,5 g produkt. Etter ytterligere konsentrering ble det i kulde oppnådd ytterligere 170 mg.

Y: 85,3 % (1,67 g), $C_{22}H_{21}ClN_2O_4S$, MW = 444,94.

Smp.: dek. fra 110 °C.

35 IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3265, 2981, 1688, 1542, 1464, 1419, 1382, 1312, 1227, 1163, 1098.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,73-7,68 (AA', 2 H, arom.), 7,27-7,23 (AA', 2 H, Arom.), 7,04-7,00 (BB', 2 H, arom.), 6,81-6,77 (BB', 2 H, arom.), 4,31 (t, 2 H, CH_2), 4,02 (q, 2 H, OCH_2), 2,94-2,83 (t, 4 H, CH_2 + SO_2NH_2), 2,48 (kvin., 2 H, CH_2), 0,99 (t, 3 H, CH_3).

Eksempel 23Metyl-1-(4-klorfenyl)-2-(4-sulfamoylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat

- 5 a) Metyl-1-(4-klorfenyl)-2-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat
 7-(4-klorfenyl)-6-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (eksempel 21b, 4,0 g, 13,6 mmol), oppløst i THF (25 ml) ble behandlet med trietylamin (2,0 ml, 1,5 g, 15 mmol). En løsning av difosgen (1,5 g, 7,5 mmol), oppløst i THF (15 ml), ble tilsatt dråpevis til denne oppløsning ved RT, og det ble omrørt i 12 timer. Metanol (abs., 8,0 ml, 10 6,3 g, 200 mmol) og trietylamin (2,0 ml, 1,5 g, 15 mmol) ble så tilsatt, og blandingen ble omrørt ved RT i ytterligere 48 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum, ammoniumsaltene ble tatt opp i vann (10 ml), og den gjenværende rest ble filtrert fra med suging og tørket. Det ble oppnådd 4,7 g (98,3 %) råprodukt.

Y: 98,3 % (4,7 g), $C_{21}H_{18}ClNO_2$, MW = 351,84.

- 15 Smp.: 147-149 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2951, 1703, 1545, 1468, 1435, 1405, 1394, 1311, 1218, 1162, 1094, 833, 727, 696.

- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,25-7,17 (m, 5H, arom.), 7,14-6,89 (AA'BB', 4 H, arom.), 4,40 (t, 2 H, CH_2), 3,63 (s, 3 H, $COOCH_2$), 3,00 (t, 2 H, CH_2), 2,55 (kvin., 2 20 H, CH_2).

- b) Metyl-1-(4-klorfenyl)-2-(4-sulfamoylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat

- 25 Metyl-2-(4-klorfenyl)-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat (4,0 g, 11,4 mmol) ble oppløst i dikloretan (40 ml), og oppløsningen ble avkjølt til 0-5 °C i et isbad. En løsning av klorsulfonsyre (2,0 g, 17,3 mmol) i dikloretan (20 ml) ble sakte tilsatt dråpevis til dette (TT < 10 °C, 15 minutter), og blandingen ble så omrørt ved RT i 12 timer. En løsning av NH_3 i dikloretan (40 ml) som var mettet kaldt, ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved RT i ytterligere 12 timer. Blandingene ble så behandlet (pH 9) 30 med vann (20 ml), og den organiske fase ble skilt fra i en skilletrakt. Fast, vannløselig stoff ble filtrert fra vannfasen med suging og tørket under vakuum. Det tørkede faste stoff ble krystallisert fra MeOH: 0,76 g (produkt A).

Dikloretanfasen ble tørket over Na_2SO_4 sicc. og konsentrert under vakuum.

Det var tilbake en rest på 1,6 g (produkt B).

- 35 Produkt B:

Y: 32,6 % (1,6 g), $C_{21}H_{19}ClN_2O_4S$, MW = 430,91.

Smp.: dek. 140 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3022, 2951, 2886, 1708, 1596, 1545, 1488, 1459, 1399, 1220, 1121, 1098, 833.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 7,29-7,17 (AA'+AA', 4 H, arom.), 7,14-7,10 (BB', 2 H, arom.), 6,94-6,89 (BB', 2 H, arom.), 4,39 (t, 2 H, CH_2), 3,63 (s, 3 H, COOCH_3), 3,00 (t, 2 H, CH_2), 2,56 (kvin., 2 H, CH_2).

Produkt A:

5 var identisk med produktet i eksempel 24.

Eksempel 24

4-[1-(4-klorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl]benzensulfonamid

10 a) Tert.-butyl-1-(4-klorfenyl)-2-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat
7-(4-klorfenyl)-6-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (eksempel 21b, 0,75 g, 2,5 mmol), oppløst i THF (10 ml), ble behandlet med trietylamin (0,3 ml, 0,25 g, 2,5 mmol). En oppløsning av difosgen (0,25 g, 1,25 mmol), oppløst i THF (5 ml), ble tilsatt dråpevis til denne oppløsningen ved RT, og det ble omrørt i 18 timer. Det ble deretter
 15 tilsatt tert.-butylalkohol (abs., 1,0 ml, 0,786 g, 10 mmol) og trietylamin (0,7 ml, 0,51 g, 5 mmol), og blandingen ble omrørt ved RT i ytterligere 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann (30 ml) og CHCl_3 (60 ml), og eterfasen ble vasket med Na_2CO_3 -løsning (5 %, 20 ml). Etter å ha fjernet løsningsmidlet under vakuum, ble det fra THF-/ CHCl_3 -fasen, tørket ved å anvende Na_2SO_4 sicc., oppnådd en oljeaktig rest (0,7 g), som
 20 ved TLC (SiO_2 , heksan/ CH_2Cl_2 1:1) viser seg fortsatt å inneholde utgangsmateriale (R_f 0,75) i tillegg til produkt (R_f 0,3). Den gjenværende rest ble renset ved CC (SiO_2 , heksan/ CH_2Cl_2 1:1). 190 mg ren ester ble oppnådd.

Y: 20 % (0,19 g), $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$, MW = 393,92.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,27-7,13 (m, 5 H, arom.), 7,12-6,89 (qu, 4 H, arom.), 4,42-4,35 (t, 2 H, CH_2), 3,02-2,94 (t, 2 H, CH_2), 2,57-2,49 (qui, 2 H, CH_2).

b) 4-[1-(4-klorfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl]benzensulfonamid

Tert.-butyl-1-(4-klorfenyl)-2-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-karboksylat (190 mg, 0,5 mmol) ble tatt opp i CHCl_3 (10 ml), løsningen ble avkjølt til 0-5 °C i et
 30 isbad, og en løsning av klorsulfonsyre (1 ml, 1,75 g, 15 mmol) i CHCl_3 (20 ml) ble så sakte tilsatt dråpevis (IT < 10 °C, 15 minutter). Blandingen ble deretter omrørt ved RT i 12 timer, en løsning av NH_3 i diklorethan (40 ml), mettet kaldt, ble tilsatt, og det hele ble omrørt ved RT i ytterligere 12 timer. Dette ble deretter behandlet med isvann (5 ml), og faseblandingen ble sugd gjennom en G_3 -fritte. CHCl_3 -fasen ble skilt fra den nå klare
 35 vannfase i en skilletrakt. Filterresten ble vasket med litt vann og CHCl_3 og tørket under vakuum. Det tørkede faste stoff ble krystallisert fra MeOH: 0,13 g (70 %).

Y: 70 % (130 mg), $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$, MW = 372,88.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3432, 3178, 3055, 1596, 1547, 1489, 1445, 1426, 1384, 1288, 1185, 1091, 1042, 833, 731, 721, 637.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,24-7,17 (AA'+AA'+CH, 5 H, arom.), 7,09-6,89 (BB'+BB', 4 H, arom.), 4,87 (s, 2 H, SO_2NH_2), 4,29 (t, 2 H, CH_2), 2,96 (t, 2 H, CH_2), 2,52 (kvin., 2 H, CH_2).

- 5 Forbindelsene i eksempler 25-29 ble fremstilt i henhold til analoge fremgangsmåter. Spektroskopidata for forbindelser 25-29 er opplistet på figurene.

Eksempel 30

4-(3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl)benzensulfonamid

10

a) 7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

- 2-benzyl-1-pyrrolin (eksempel 1b, 85 %, 74 g, 0,395 mol), oppløst i MeOH (360 ml), ble behandlet med NaHCO_3 (38 g, 0,45 mol), og blandingen ble avkjølt til 5 °C. En løsning av kloracetaldehyd (45 %-ig i vann, 68 g, 0,4 mol), oppløst i MeOH (100 ml), ble tilsatt dråpevis til oppløsningen ved denne temperatur, og blandingen ble omrørt i 18 timer under utelukkelse av lys.

- Reaksjonsblandingen med stoffet på bunnen ble fordelt mellom halvmettet NaCl-løsning (900 ml) og etylacetat (900 ml). Etylacetatfasen ble vasket med mettet NaCl-løsning (300 ml) og tørket ved å anvende Na_2SO_4 sicc., og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Residuet (82 g) hadde den nødvendige renhet for ytterligere reaksjoner (TLC: SiO_2 , heksan/dietyleter 1:1, R_f 0,65).

- Y: 112 % (82 g), $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}$, MW = 183,26.

Smp.: 60,4 °C.

- IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2360, 1601, 1551, 1498, 1440, 1295, 1245, 1072, 958, 903, 764, 711, 690, 654, 609.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,50-7,07 (m, 5 H, arom.), 6,64 og 6,53 (2 x CH), 4,00 (t, 2 H, CH_2), 3,09 (t, 2 H, CH_2), 2,62-2,52 (q, 2 H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 136,6, 134,2, 128,4, 124,9, 124,3, 115,0, 114,3, 110,0, 46,1, 27,8, 25,2.

30

b) Etylokso-(1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl)acetat

- 7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (råprodukt, 82 g, ca. 0,4 mol) ble oppløst i THF (400 ml), oppløsningen ble avkjølt til 0-5 °C i et isbad, og deretter ble en løsning av etyloksalylchlorid (50 ml, 61,1 g, 0,448 mol) i THF (200 ml) tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter (IT < 10 °C, 15 minutter). Blandingen ble deretter omrørt ved denne temperaturen i ytterligere 1 time og ved RT i 1 time. Blandingen ble deretter behandlet med Na_2CO_3 -løsning (mettet, 300 ml) under iskjøling og ekstrahert tre ganger med etylacetat (300 ml). Den organiske fase ble vasket i en skilletrakt med NaCl-løsning (mettet, 300 ml) og separert fra vannfasen. Etylacetat-THF-fasen ble tørket ved å

anvende Na_2SO_4 sicc., og løsningsmidlet ble avdampet under vakuum. Den tørkede rest (99 g) i CH_2Cl_2 ble rensset med CC (SiO_2 , eter): 46,4 g rent stoff (41,1 %).

Y, a over og b: 41 % (46,4 g), $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, MW = 283,33.

Smp.: 101,8 °C.

5 IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1734, 1630, 1450, 1428, 1217, 1148, 1046, 1006, 763, 696.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,63 (s, 1 H, CH), 7,51-7,22 (m, 5 H, arom.), 4,46-4,35 (t, 2 H, CH_3 og q, 2 H, CH_2), 3,11 (t, 2 H, CH_2), 2,62 (kvin., 2 H, CH_2), 1,43 (t, 3 H, CH_3).

10 GC-MS: m/z (rel. int. [%]) = 284 (06), 283 (M^+ , 30), 211 (20), 210 ((M-COOEt^+), 100), 167 (05), 154 (05), 153 (05), 141 (06), 127 (05), 115 (05).

c) 1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yleddiksyre

15 Etylokso-(1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl)acetat (46 g, 0,163 mol) ble oppløst i dietylglykol-THF (1:1, 750 ml), hydrazinhydrat (80 %-ig, 110 ml, 113 g, 1,8 mol) ble tilsatt, temperaturen i blandingen ble justert til 60 °C i et oljebad, og blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 1,5 time. THF ble destillert av (350 ml), og temperaturen i bunnen ble økt trinnvis til 100 °C (60 minutter). Blandingen fikk avkjøles til 60 °C, KOH-flak (85 %, 173 g, 2,62 mol) ble tilsatt til blandingen, tempera-

20 turen i blandingen ble økt til 120 °C, og deretter ble den omrørt ved denne temperaturen i ytterligere 2 timer og så avkjølt. Når blandingen nådde 50 °C, ble den behandlet med isvann (1,2 l) og ekstrahert tre ganger med etylacetat (900 ml). Vannfasen ble surgjort til pH 3 ved å anvende HCl (20 %-ig), ekstrahert tre ganger med etylacetat (900 ml), og den organiske fase ble vasket i en skilletrakt med NaCl-løsning (mettet, 300 ml).

25 Etylacetatfasen ble tørket ved å anvende Na_2SO_4 sicc., og løsningsmidlet ble dampet av under vakuum. Residuet krystalliserte fra heksan-eter 1:1: 10,7 g (27,2 %). Etter konsentrering av modervæsken ble residuet tatt opp i etylacetat, løsningen ble vasket med vann, tørket over Na_2SO_4 sicc. og igjen konsentrert: det var tilbake ytterligere 11,3 g produkt.

Y: 56 % (22 g), $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, MW = 241,29.

30 Smp.: 108,8 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2891, 1708, 1604, 1419, 1398, 1296, 1235, 758, 696.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,46-7,09 (m, 5 H, arom.), 6,40 (s, 1 H, CH), 3,96-3,89 (t, 2 H, CH_2), 3,11-3,04 (t, 2 H, CH_2), 2,60-2,56 (q, 2 H, CH_2).

35 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 171,9, 136,6, 133,1, 128,6, 124,1, 123,9, 120,9, 113,5, 108,6, 44,1, 32,4, 27,1, 25,4.

c) 5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl)eddiksyre (21 g, 0,087 mol) ble fylt i en kolbe under beskyttende gass, og denne kolben ble neddykket i et oljebad som ble holdt ved en temperatur på 180 °C. Blandingen ble behandlet ved 180 °C inntil gass-utviklingen avtok (45 minutter), og en TLC-prøve (SiO₂, eter-heksan 1:1) viste fullstendig omsetning. Den avkjølte smelte ble oppløst i etylacetat (300 ml) under tilførsel av varme og ble vasket tre ganger med Na₂CO₃-løsning (10 %, 100 ml), én gang med NaCl (50 ml) og én gang med vann (50 ml). Etylacetatfasen ble tørket over Na₂SO₄ sicc. og konsentrert: det var tilbake 16,1 g gulbrunt, fast stoff (93,8 %).

10 Y: 93,8 % (16,1 g), C₁₄H₁₅N, MW = 197,28.

Smp.: 58,9 °C.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 2919, 2887, 1601, 1521, 1418, 1405, 1300, 1211, 1066, 750, 691, 653, 503.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,45-7,08 (m, 5 H, arom.), 6,20 (1 H, CH), 3,87-3,80 (t, 2 H, CH₂), 3,10-3,03 (t, 2 H, CH₂), 2,58-2,51 (t, 2 H, CH₂), 2,23 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 136,8, 132,2, 128,4, 124,9, 124,1, 123,9, 114,4, 107,1, 44,1, 27,7, 25,7, 11,9.

20 d) 4-(3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl)benzensulfonamid

5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (370 mg, 1,9 mmol) ble suspendert i klorosulfonsyre (1,5 ml, 2,62 g, 22,5 mmol), som var blitt avkjølt til -10 °C under utelukkelse av fuktighet. Blandingen ble etterpå omrørt ved RT i 72 timer, deretter forsiktig behandlet med is (10 g), ekstrahert med kloroform (3 x 20 ml), og de kombinerte kloroformekstrakter ble vasket med kald NaCl-løsning. Den vaskede CHCl₃-ekstrakt ble tørket over Na₂SO₄ sicc. Deretter ble NH₃ fra en trykkbeholder ført ned i den filtrerte CHCl₃-løsning av sulfokloridet. Suspensjonen mettet med NH₃ ble omrørt i ytterligere 1 time, deretter behandlet med isvann (15 ml), og faseblandingen ble filtrert fra med suging gjennom en G3-fritte. CHCl₃-fasen ble i en skilletrakt skilt fra den nå klare vannfase, og den sistnevnte ble ekstrahert enda to ganger med CHCl₃ (150 ml), og CHCl₃-fasene ble kombinert, tørket over Na₂SO₄ sicc. og konsentrert under vakuum. Det faste stoff (270 mg, 53 %) som var tilbake etter avdrivingen av løsningsmidlet, ble krystallisert fra EtOH 60 %: 75 mg (14,2 %).

35 Y: 53 % (270 mg), C₁₄H₁₆N₂O₂S, MW = 276,36.

Smp.: 198-207 °C.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 3348, 3253, 1596, 1528, 1430, 1327, 1302, 1151, 1095, 836, 543, 412.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,72-7,49 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,20 (NH_2), 6,23 (s, 1 H, CH), 3,84 (t, 2 H, CH_2), 3,03 (t, 2 H, CH_2), 2,49 (kvin., 2 H, CH_2), 2,17 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 134, 127,1, 126,5, 126,1, 125, 124,2, 113, 107,1, 44,0, 27,3, 25,8, 11,6.

Forbindelsen i eksempel 33 ble syntetisert fra 2-benzyl-1-pyrrolin (eksempel 1b) og α -brom-tert.-butylmetylketon i henhold til reaksjonsrekkefølgen beskrevet i eksempel 30. Innføringen av gruppen 5-metyl fant sted via omdannelse av 6-tert.-butyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin til etyl-5-oksoacetat og reduksjon til den tilsvarende eddiksyre, som dekarboksylerte ved forhøyet temperatur.

Forbindelsene i eksempler 31 og 32 ble fremstilt av 2-benzyl-1-pyrrolin (eksempel 1b) og halogenketonene 2-klorbutanon (eksempel 31) eller 2-klorsykloheksanon (eksempel 32) analogt med reaksjonsrekkefølgen i metode A i eksempel 34, beskrevet nedenfor. Substituentene i posisjoner 5 og 6 ble innført via et egnet bromketon ($\text{R}_2\text{-CO-CHBr-R}_3$).

Eksempel 34

4-(3-trifluormetyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl)benzensulfonamid

20

a) 5-trifluormetyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

Metode A:

2-benzyl-1-pyrrolin (eksempel 1b, 85 %, 4,4 g, 24 mmol) og 1-brom-3,3,3-trifluoracetone (3,82 g, 20 mmol) ble blandet med hverandre i en 25 ml kolbe (eksoterm), og blandingen ble deretter omrørt ved 80 °C i 4 timer. Det ble dannet to isomere produkter i forholdet 0,8:1 (TLC: SiO_2 -heksan/eter 8:2, R_f 0,6 + R_f 0,3). Blandingen ble behandlet med vann (10 ml) og surgjort med HCl (10 %, 5 ml). Blandingen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat (100 ml). Etylacetatfasen ble tørket over Na_2SO_4 sicc. og konsentrert. Residuet (2,0 g) ble rensset ved CC (SiO_2 , n-heksan/eter 8:2): TY: 1,28 g (25 %).

30

Metode B:

2-benzyl-1-pyrrolin (eksempel 1b, 85 %, 6,3 g, 34 mmol), oppløst i metanol (60 ml), 1-brom-3,3,3-trifluoracetone (3,82 g, 20 mmol) og NaHCO_3 (1,85 g, 22 mmol) ble blandet med hverandre i en 100 ml kolbe, og blandingen ble deretter omrørt ved RT i 88 timer. Det ble dannet to isomere produkter i forholdet 2:1 (TLC: SiO_2 -heksan/eter 8:2, R_f 0,6 + R_f 0,3). Blandingen ble behandlet med vann (50 ml) og surgjort (pH 3-4) med HCl (10 %). Blandingen ble ekstrahert tre ganger med dietyleter (150 ml). Eterfasen ble tørket over Na_2SO_4 sicc. og konsentrert. Residuet (7,1 g) ble rensset ved CC (SiO_2 , n-heksan/eter 8:2): TY: 3,05 g (54 %).

35

Fraksjoner 1-16: 6-trifluormetyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin.

Y: 36 % (2,0 g), $C_{14}H_{12}F_3N$, MW = 251,25.

Smp.: 67,8 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3446, 2922, 2362, 1603, 1565, 1484, 1450, 1375,

5 1266, 1208, 1143, 1098, 758, 690.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,38-7,08 (5 H, arom.), 6,78 (s, 1 H, CH),
4,02-3,95 (t, 2 H, CH_2), 3,02-2,95 (t, 2 H, CH_2), 2,59-2,48 (q, 2 H, CH_2).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 137, 135,2, 128,7, 125,3, 125,2, 124,2, 119,
115,6, 111,8, 46,0, 27,4, 25,2.

10 Fraksjoner 18-24: blandede fraksjoner.

Fraksjoner 26-56: 5-trifluormetyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin, 520
mg.

Y: 18 % (1,0 g), $C_{14}H_{12}F_3N$, MW = 251,25.

Smp.: 61,60 °C.

15 IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2906, 2360, 1605, 1531, 1458, 1298, 1196, 1138,
1109, 1084, 971, 778, 765, 702.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,44-7,23 (5 H, arom.), 7,00 (s, 1 H, CH),
4,03-3,96 (t, 2 H, CH_2), 2,96-2,88 (t, 2 H, CH_2), 2,55-2,48 (q, 2 H, CH_2).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 136,8, 134,6, 132,0, 128,3, 128,2, 126,6,
20 126,0, 121,3, 115, 46,7, 27,5, 24,3.

b) 4-(3-trifluormetyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl)benzensulfonamid

5-trifluormetyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (750 mg, 3 mmol) ble
suspendert i klorsulfonsyre (10 ml, 17,5 g, 150 mmol) under utelukkelse av fuktighet.

25 Blandingen ble deretter omrørt ved RT i 16 timer. Blandingen ble forsiktig behandlet
med is (10 g) under iskjøling, ekstrahert med kloroform (3 x 30 ml), og de kombinerte
kloroformekstrakter ble vasket med kald NaCl-løsning. Den vaskede $CHCl_3$ -ekstrakt ble
tørket over Na_2SO_4 sicc., og den filtrerte $CHCl_3$ -løsning av sulfokloridet ble så avkjølt til
5 °C. NH_3 fra en trykkbeholder ble ført inn i 1 time. Den NH_3 -mettede suspensjon ble
30 omrørt i ytterligere 2 timer og så behandlet med isvann (15 ml). I en skilletrakt ble
 $CHCl_3$ -fasen skilt fra vannfasen, og den sistnevnte ble ekstrahert ytterligere to ganger
med $CHCl_3$ (150 ml). $CHCl_3$ -fasene ble kombinert, vasket med vann (20 ml), tørket over
 Na_2SO_4 sicc. og konsentrert under vakuum. Det faste stoff som var tilbake etter at
løsningsmidlet var drevet av (0,5 g, 50 %, 90 % konsentrasjon) ble krystallisert fra
35 etylacetat: 0,2 g (98 % konsentrasjon).

Y: 45 % (0,5 g, 90 %-ig), $C_{14}H_{13}F_3N_2O_2S$, MW = 330,33.

Smp.: 153,5 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) 3388, 3282, 1594, 1536, 1296, 1198, 1149, 1112,
1091, 1079, 796, 598.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,95-7,44 (AA'BB'+ br, 6 H, arom. + NH_2), 7,04 (s, 1 H, CH), 4,03 (t, 2 H, CH_2), 2,95 (t, 2 H, CH_2), 2,57 (kvin., 2 H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 142,9, 135,5, 131,8, 128,7, 128,3, 126,1, 125,6, 123,5, 115,3, 46,7, 27,3, 24,1.

5

Eksempel 35**4-(2-isobutyl-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl)benzensulfonamid**

a) 2-metyl-1-(3-metyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl)propan-1-on
 10 5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (eksempel 30c, 7,8 g, 0,039 mol), oppløst i dikloretan (140 ml) ble behandlet ved RT med isobutyrylchlorid (4,6 ml, 4,8 g, 0,043 mol). Deretter ble det tilsatt dråpevis tinntetraklorid (5,3 ml, 11,8 g, 0,045 mol) i dikloretan (30 ml). Blandingen fikk en temperaturøkning til 35 °C og ble refluksert i 2 timer ved 73 °C. Dette ble så helt på is, gjort basisk med NaOH (10 %, 200 ml), og
 15 den organiske fase ble skilt fra i en skilletrakt. Den basiske fase ble ekstrahert ytterligere to ganger med diklormetan (400 ml). Dette ble tilsatt til dikloretanfasen. Denne ekstrakten ble tørket over Na_2SO_4 sicc. og inndampet til tørrhet under vakuum. Residuet (11,3 g) ble vasket med en liten mengde diisopropyleter, og krystallene (7,56 g, 72,5 %) ble filtrert fra med suging og tørket.

20 Y: 72,5 % (7,56 g), $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$, MW = 267,37.

Smp.: 158,7 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2958, 1648, 1599, 1518, 1421, 1407, 1115, 977,

702.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,35-7,22 (m, 5 H, arom.), 3,91 (t, 2 H, CH_2), 2,84 (t, 2 H, CH_2), 2,70 (sept., 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,52-2,40 (kvin., 2 H, CH_2), 2,39 (s, 3 H, CH_3), 0,925 (d, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 205,2, 136,8, 133,3, 130,0, 128,9, 128,1, 125,8, 123,0, 116,0, 44,5, 38,1, 26,9, 23,8, 19,1, 12,1.

30 b) 6-isobutyl-5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

En løsning av 2-metyl-1-(3-metyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl)propan-1-on (7,5 g, 28 mmol) i CH_2Cl_2 (140 ml) ble behandlet først med NaCNBH_3 (7,4 g, 112 mmol) og så med ZnI_2 (12,5 g, 40 mmol). Blandingen ble omrørt ved RT i 2 timer (TLC: SiO_2 /dietyleter, startmateriale Rf 0,75, produkt Rf 8,8). Blandingen ble dekket med et lag H_3PO_4 (8 %, 200 ml) under iskjøling og omrørt i 16 timer. CH_2Cl_2 -fasen ble skilt fra og vasket med vann (50 ml), tørket over Na_2SO_4 sicc. og konsentrert under vakuum. Residuet (7,5 g, 106 %) ble rekrystallisert fra MeOH.

Y: 64,4 % (4,5 g), $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}$, MW = 253,39.

Smp.: 95,4 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2916, 2861, 1599, 1527, 1453, 1421, 1305, 760,

698.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,35-7,23 (m, 5 H, arom.), 3,87 (t, 2 H, CH₂),
5 2,94 (t, 2 H, CH₂), 2,52-2,41 (kvin. + d, 4 H, CH₂ + CH₂CH), 2,17 (s, 3 H, CH₃), 1,62 (m,
1 H, CH₂CH(CH₃)₂), 0,795 (d, 6 H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 137,9, 132,0, 128,1, 128,1, 124,5, 120,4,
120,4, 114,7, 44,4, 34,5, 30,3, 27,0, 24,7, 22,6, 10,4.

10 c) 4-(2-isobutyl-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl)benzensulfonamid
6-isobutyl-5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (4,0 g, 16 mmol) ble
oppløst i abs. CHCl₃ (20 ml). Løsningen ble avkjølt til 5 °C, og klorsulfonsyre (10 ml,
17,5 g, 150 mmol) ble sakte tilsatt dråpevis. Blandingen ble varmet i 2,5 timer (58-61 °C)
(TLC: SiO₂, eter-heksan 1:1, startmateriale R_f 0,9, klorsulfonsyre R_f 0,8). Reaksjons-
15 blandingen ble bråkjølt på is (100 ml) og tatt opp i CHCl₃ (120 ml). Isvannfasen ble
ekstrahert tre ganger med CHCl₃ (120 ml), og den oppsamlede CHCl₃-løsning ble vasket
(100 ml mettet NaCl-løsning), tørket (Na₂SO₄ sicc.) og konsentrert (rest: 7,2 g).
Klorsulfoneringsproduktet (7,2 g) ble oppløst i abs. THF, og konsentrert NH₄OH (25
%-ig, 4 ml) ble sakte tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt ved RT i 16 timer, behandlet
20 med halvkonsentrert NaCl-løsning (60 ml) og ekstrahert tre ganger med etylacetat (150
ml). Den vaskede (40 ml mettet NaCl-løsning) etylacetatfase ble tørket (Na₂SO₄ sicc.) og
konsentrert. Residuet (5,0 g, 83 % konsentrasjon i henhold til HPLC) ble digerert med
eter (10 ml) ved RT (2,76 g, 51 %, 94 % konsentrasjon) og deretter krystallisert fra etanol
(20 ml) og tørket.

25 Y: 34,4 %, (1,83 g, 99,7 %-ig), C₁₈H₂₄N₂O₂S, MW = 332,47.

Smp.: 197,1 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3337, 3235, 2948, 1595, 1332, 1161, 1093, 546.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,74-7,42 (m, 5 H, arom.), 7,24 (NH₂),
3,83 (t, 2 H, CH₂), 2,87 (t, 2 H, CH₂), 2,41-2,37 (kvin. + d, 4 H, CH₂ + CH₂CH), 2,09 (s,
30 3 H, CH₃), 1,62 (m, 1 H, CH₂CH(CH₃)₂), 0,735 (d, 6 H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 141,7, 139,3, 133,1, 126,8, 125,8, 120,7,
119,1, 112,4, 44,2, 40,2, 34,3, 29,6, 26,5, 24,7, 22,4, 10,1, 10,1.

35 Forbindelsene i eksempler 36-38 ble fremstilt i henhold til analoge frem-
gangsmåter. Spektroskopidata for forbindelser 36-38 er opplistet på figurene.

Eksempel 394-[2-(perfluorisopropyl)-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]bensensulfonamid

- 5 a) 2,2,2-trifluor-1-(3-metyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl)etan-1-on
 5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (eksempel 30c, 90 %, 2,2 g, 0,01 mol), oppløst i diklormetan (30 ml), ble behandlet ved RT med trifluoreddiksyreanhydrid (1,4 ml, 2,14 g, 0,01 mol) og sinkklorid (1,36 g, 0,01 mol). Blandingen ble omrørt ved RT i 2 timer, hvorefter en TLC-prøve (SiO₂, heksan-eter 1:1, startmateriale R_f 0,8, hovedprodukt R_f 0,4, biprodukt R_f 0,6) viste fullstendig omsetning. Blandingen ble
 10 deretter behandlet med vann, gjort basisk med NaOH (10 %, 200 ml) og ekstrahert ytterligere to ganger med CH₂Cl₂ (50 ml). De oppsamlede organiske faser ble kombinert, tørket over Na₂SO₄ sicc. og inndampet til tørrhet under vakuum.

Residuet ble rensed ved hjelp av CC (SiO₂, 200 g, heksan-eter 1:1): det ble
 15 først oppnådd 0,34 g av biproduktfraksjonen, deretter 1,3 g (44,4 % utbytte) av den ønskede forbindelse.

Y: 44,4 % (13 g), C₁₆H₁₄F₃NO, MW = 293,29.

Smp.: 111,4 °C.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 1662, 1601, 1446, 1423, 1383, 1236, 1194, 1124, 1080, 974, 759, 706, 698.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,37-7,21 (m, 5 H, arom.), 3,95 (t, 2 H, CH₂), 2,84 (t, 2 H, CH₂), 2,52 (kvin., 2 H, CH₂), 2,45 (s, 3 H, CH₃).

GC-MS (70 eV): m/z (rel. int. [%]) = 293 (59), 224 (100), 207 (20), 225 (17), 294 (10), 127 (08), 167 (06), 194 (05).

- 25 b) 1,1,1,3,3,3-heksafluor-2-(3-metyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl)propan-2-ol

Løsningen av 2,2,2-trifluor-1-(3-metyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl)etan-1-on (1,8 g, 6 mmol) i THF (70 ml) ble først behandlet med trifluormetyltrimetylsilan (7,5 ml, 2 M i THF, 15 mmol) og så med tetrabutylammoniumfluorid (bundet til
 30 silikagel, 1,1 mmol/g SiO₂, 0,5 g, 0,55 mmol) og omrørt ved 40 °C i 2 timer (TLC: SiO₂/heksan-dietyler 1:1, startmateriale R_f 0,4, produkt R_f 8,5). Blandingen ble avkjølt i et isbad og behandlet med NaOH (70 ml, 10 %-ig løsning, 7 g, 175 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 1 time. THF-fasen ble behandlet med dietyler (50 ml) og skilt fra i en skilletrakt. Vannfasen ble igjen ekstrahert med dietyler (50 ml). De kombinerte
 35 organiske faser ble vasket med vann (50 ml), tørket over Na₂SO₄ sicc. og konsentrert under vakuum.

Y: 110 % (2,4 g), C₁₈H₂₃N, MW = 253,39.

Smp.: 106,1 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3522, 2958, 2924, 1603, 1423, 1303, 1263, 1223, 1203, 1132, 962, 948, 728, 710.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,35-7,25 (m, 5 H, arom.), 3,94 (t, 2 H, CH_2), 3,57 (s, 1 H, OH), 2,67 (t, 2 H, CH_2), 2,45 (kvin. + d, 4 H, CH_2 + CH_2CH), 2,29 (s, 3 H, CH_3).

GC-MS (EI-70 eV) m/z (rel. int. [%]) = 363 (97), 97 (100), 294 (98), 196 (24), 364 (19), 295 (18), 198 (17), 182 (13), 224 (12), 362 (06), 276 (06), 112 (06), 128 (05), 127 (05).

10 c) 5-metyl-6-perfluorisopropyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

Oppløsningen av 1,1,1,3,3,3-heksafluor-2-(3-metyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl)propan-2-ol (2,2 g, 6 mmol) i abs. CH_2Cl_2 (25 ml) ble sakte tilsatt dråpevis ved -50 °C til en oppløsning av dietylaminosvovelfluorid (DAST, 1,5 ml, 1,845 g, 11,5 mmol) i 25 ml abs. CH_2Cl_2 . Kjølebadet ble fjernet, og blandingen fikk komme til romtemperatur i løpet av 2 timer under omrøring (TLC: SiO_2 /heksan-dietyleter 1:1, startmateriale Rf 0,4, produkt Rf 8,5). Blandingen ble avkjølt i et isbad og gjort basisk med NaHCO_3 -løsning (30 ml) og omrørt i 10 minutter. I en skilletrakt ble CH_2Cl_2 -fasen skilt fra, og vannfasen ble igjen ekstrahert med dietyleter (50 ml). De kombinerte organiske faser ble vasket med mettet natriumkloridløsning (50 ml), tørket over Na_2SO_4 sicc. og konsentrert under vakuum. Residuet ble rensert ved CC: SiO_2 /heksan-dietyleter 2:1, startmateriale Rf 0,3, produkt Rf 0,5).

Y: 69,9 % (1,53 g). $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{N}$, MW = 365,30.

Smp.: 63,10 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2964, 2360, 1606, 1423, 1304, 1275, 1234, 1217, 1134, 966, 729, 706.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,3-7,19 (m, 5 H, arom.), 3,93 (t, 2 H, CH_2), 2,68 (t, 2 H, CH_2), 2,46 (kvin. + d, 4 H, CH_2 + CH_2CH), 2,29 (s, 3 H, CH_3).

GC-MS (EI-70 eV) m/z (rel. int. [%]) = 365 (100), 296 (57), 276 (26), 366 (19), 364 (15), 297 (11), 100 (09), 268 (08), 212 (08), 196 (08), 207 (07), 199 (07), 294 (06), 227 (06), 226 (06), 277 (05), 114 (05).

d) 4-(5-metyl-6-perfluorisopropyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-yl)benzensulfonamid

5-metyl-6-perfluorisopropyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (0,7 g, 1,9 mmol) ble tilsatt til klorsulfonsyre (2,6 ml, 4,54 g, 39 mmol) ved -30 °C. Blandingen ble varmet til 0-10 °C i løpet av 2,5 timer og deretter omrørt i 42 timer ved RT inntil omsetningen av syrekloridet var fullstendig. Reaksjonen ble overvåket ved hjelp av HPLC. Etter dette tidsrom var ca. 75 % av det benyttede stoff til stede som sulfoklorid i tillegg til 5 % sulfonsyre og ca. 4 % startmateriale (TLC: SiO_2 , eter-heksan 1:1, startmateriale Rf 0,7, sulfonsyre Rf 0, klorsulfonsyre Rf 0,4). Reaksjonsblandingen ble

bråkjølt med isvann (20 ml), og isvannfasen ble ekstrahert tre ganger med CHCl_3 (3 x 40 ml). De oppsamlede CHCl_3 -ekstrakter ble vasket (100 ml mettet NaCl-løsning), tørket (Na_2SO_4 sicc.) og konsentrert (rest: 0,94 g, 94 %, konsentrasjon ifølge HPLC: 88 %). Klorsulfoneringsproduktet ble oppløst i abs. THF (30 ml), og konsentrert NH_4OH (25 %-ig, 3 ml) ble tilsatt under iskjøling. Blandingen ble omrørt ved RT i 1 time, behandlet med halvkonsentrert NaCl-løsning (60 ml) og ekstrahert tre ganger med etylacetat (3 x 50 ml). Etylacetatfasen ble tørket (Na_2SO_4 sicc.) og konsentrert. Residuet (0,91 g, 83,5 % konsentrasjon ifølge HPLC, 90 % utbytte) ble først krystallisert fra vandig EtOH (50 % G/G, 6 ml) (konsentrasjon ifølge HPLC: 89,5 %) og så krystallisert fra absolutt etanol (4 ml) og tørket: 0,25 g (konsentrasjon ifølge HPLC: 96,8 %). Ytterligere 0,15 g ble oppnådd fra modervæsken (96 % ifølge HPLC).

Y: 47,4 %, (0,4 g), $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, MW = 444,37.

Smp.: 199,60 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3340, 3253, 1598, 1338, 1276, 1221, 1162, 1145, 1132, 1092, 982, 968, 841, 739, 729, 551.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,85 og 7,37 (AA'BB', arom., 4 H, J = 8,4), 4,85 (NH_2), 3,95 (t, 2 H, CH_2 , J = 7,0), 2,68 (t, 2 H, CH_2 , J = 7,0), 2,49 (kvin., 2 H, CH_2 , J = 7,0), 2,29 (s, 3 H, CH_3).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int. %) = 444 (100), 226 (52), 295 (50), 445 (21), 345 (11), 443 (09), 296 (09), 227 (09), 446 (07), 275 (07), 225 (07), 364 (06). 294 (05):

Eksempel 40

4-[2-(1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-4-butyl)-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]benzene-sulfonamid

a) 1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-4-(3-metyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl)butan-4-on

5-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (eksempel 30c, 1,0 g, 0,005 mol), oppløst i dikloretan (20 ml), ble behandlet med heptafluorbutyrylchlorid (0,83 ml, 1,3 g, 0,0055 mol) ved RT, og til slutt ble det tilsatt dråpevis tinntriklorid (0,7 ml, 1,56 g, 0,006 mol) i dikloretan (5 ml). Blandingen fikk en temperaturøkning til 35 °C og ble omrørt ved RT i 16 timer. GC-MS-analyse viste 60 % omsetning. Reaksjonsblandingen ble gjort basisk med NaOH (25 %, 25 ml) i et isbad, og etter tilsetning av CH_2Cl_2 (25 ml) ble den organiske fase skilt fra i en skilletrakt. Den basiske fase ble ekstrahert ytterligere to ganger med diklormetan (2 x 20 ml). Disse CH_2Cl_2 -ekstrakter ble kombinert, tørket over Na_2SO_4 sicc. og inndampet til tørrhet under vakuum.

Residuet (1,4 g) ble rensert ved CC (SiO_2 (120 g), heksan-dietyleter 7:3): 0,46 g av startmaterialet ble gjenvunnet i forløpet. I en andre separasjonsprosess ble

0,180 g oppnådd fra en mellomfraksjon og i etterløpet fra den første separasjon 0,62 g produkt, til sammen 0,8 g (40,7 % av teoretisk).

Y: 40,7 % (0,8 g), $C_{18}H_{14}F_7NO$, MW = 393,31.

Smp.: 77,0 °C.

5 IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1667, 1505, 1422, 1384, 1343, 1239, 1213, 1175, 1117, 1093, 870, 764, 717, 703.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,37 (m, 5 H, arom.), 3,95 (t, 2 H, CH_2), 2,89 (t, 2 H, CH_2), 2,53 (kvin., 2 H, CH_2), 2,39 (s, 3 H, CH_3).

10 GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int. %) = 224,1 (100), 393,1 (35), 225,1 (18), 394,1 (07), 127,0 (06).

b) 2-(1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-4-butyl)-3-metyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin

15 En oppløsning av 1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-4-(3-metyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl)butan-4-on (0,62 g, 1,6 mmol) i dikloretan (20 ml) ble først behandlet med $NaCNBH_3$ (0,42 g, 6,4 mmol) og så med ZnI_2 (0,71 g, 2,24 mmol) og refluxert i 4 dager (d). Etter 2 dager ble det igjen tilsatt $NaCNBH_3$ (0,42 g, 6,4 mmol) og ZnI_2 (0,71 g, 2,24 mmol). Reaksjonen ble overvåket ved hjelp av GC-MS. Etter 2 dager hadde 40 % av den benyttede forbindelse reagert, og etter 4 dager 89 %, i tillegg til ytterligere 11 %

20 startmateriale. Reaksjonen ble terminert ved å tilsette fortynnet fosforsyre (8 %, 50 ml). Etter at gassutviklingen hadde stoppet, ble blandingen ekstrahert med metylenklorid. Den organiske fase ble vasket med vann (50 ml), og etter tørking over Na_2SO_4 sicc. ble løsningsmidlet drevet av under vakuu. Residuet (0,65 g, 82,4 %, 77 %-ig ifølge GC-MS (TIC)) ble benyttet i den påfølgende reaksjon uten ytterligere rensing.

25 Y: 82,4 % (0,65 g, 77 % i henhold til GC-MS (TIC)). $C_{18}H_{16}F_7N$, MW = 379,32.

Smp.: 95,4 °C.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2928, 1604, 1446, 1425, 1352, 1221, 1112, 1059, 963, 763, 745, 702.

30 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,36-7,20 (m, 5 H, arom.), 3,91 (t, 2 H, CH_2 , J = 7,1), 3,28 (t, 2 H, CH_2 , J = 20,0), 2,93 (t, 2 H, CH_2 , J = 7,1), 2,47 (q, 2 H, CH_2 , J = 7,1), 2,21 (s, 3 H, CH_3).

MS(EI, 70eV): m/z (rel. int. %) = 379 (56), 210 (100), 211 (17), 208 (13), 380 (12).

35

c) 4-[2-(1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-4-butyl)-3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]bensulfonamid

2-(1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-4-butyl)-3-metyl-1-fenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin (0,45 g, 77 %, 1,1 mmol) ble oppløst i abs. $CHCl_3$ (3 ml), oppløsningen ble

avkjølt til 0 °C, og klorsulfonsyre (0,66 ml, 1,15 g, 10 mmol) ble sakte tilsatt dråpevis. Blandingen ble varmet i 2,5 timer (58-61 °C) (TLC: SiO₂, eter-heksan 1:1, startmateriale R_f 0,8, sulfonsyre R_f 0,0, klorsulfonsyre R_f 0,5). Reaksjonsblandingen ble bråkjølt på is (20 ml), ekstrahert tre ganger med CHCl₃ (3 x 25 ml), og den oppsamlede CHCl₃-løsning ble vasket (30 ml mettet NaCl-løsning), tørket (Na₂SO₄ sicc.) og konsentrert (rest: 1,0 g). Klorsulfoneringsproduktet (1,0 g) ble oppløst i abs. THF (10 ml), og konsentrert NH₄OH (25 %-ig, 2,5 ml) ble sakte tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt ved RT i 16 timer, behandlet med halvkonsentrert NH₄Cl-løsning (20 ml) og ekstrahert tre ganger med etylacetat (3 x 50 ml). Den vaskede (40 ml mettet NaCl-løsning) etylacetatfasen ble tørket (Na₂SO₄ sicc.) og konsentrert. Residuet (0,3 g) ble separert på SiO₂ (30 g) ved å anvende eter som elueringsmiddel: fra fraksjoner 3-6: 0,15 g, (87 % konsentrasjon), og ble deretter vasket 2 x med eter (0,5 ml) og tørket: 0,09 g (90,2 % ifølge HPLC).

Fraksjoner 7-10: 0,05 g (91,2 % ifølge HPLC).

Y: 29,7 % (0,14 g, konsentrasjon 90,7 %), C₁₈H₁₇F₇N₂O₂S, MW = 458,4.

Smp.: 220,7°C.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) = 3344, 3247, 1597, 1352, 1334, 1217, 1113, 1053, 747, 545.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,89 og 7,39 (AA'BB', 4 H, arom., J = 8,6), 5,96 (s, 2 H, NH₂), 3,93 (t, 2 H, CH₂, J = 7,0), 3,30 (t, 2 H, CH₂, J = 19,8), 2,93 (t, 2 H, CH₂, J = 7,1), 2,53 (q, 2 H, CH₂, J = 7,1), 2,21 (s, 3 H, CH₃).

Forbindelsen i eksempel 41 ble fremstilt ved å følge analoge fremgangsmåter.

25 Biologisk aktivitet

Testsystem for å bestemme inhibering av 5-lipoksygenase

Humane granulocytter ble anvendt som en kilde for 5-lipoksygenase. LTB₄ (leukotrien B₄) ble dannet av endogen arakidonsyre ved stimulering med kalsiumionofor A 23187. Granulocytene ble isolert, og enzymreaksjonen ble utført i henhold til kjente fremgangsmåter (se Arch. Pharm., 330, 307-312 (1997)).

Blod beskyttet mot koagulering med heparin ble sentrifugert over en diskontinuerlig "Percoll"-gradient, og granulocytlaget ble pipettert av. Etter lysis av erytrocytter ble granulocytene vasket gjentatte ganger og deretter holdt på et bestemt celletall. Enzymreaksjonen ble så startet med kalsiumionofor A 23187 i nærvær eller fravær av teststoffet etter tilsetning av Ca²⁺. Fremstillingen av leukotrienene ble stoppet etter 1,5 minutter. Prøvene ble sentrifugert, og den overliggende væske ble fortynnet. LTB₄ ble bestemt kvantitativt ved hjelp av ELISA.

Testsystem for å bestemme inhibering av syklooksygenase-1

I dette testsystemet ble mengden prostaglandin E₂ dannet av humane blodplater etter tilsetning av kalsiumionofor bestemt ved hjelp av ELISA. Ved denne fremgangsmåten ble blodplatene oppnådd etter sentrifugering over en diskontinuerlig "Percoll"-gradient. Enzymreaksjonen og bestemmelsen av dannede metabolitter ble i prinsippet utført på samme måte som ved bestemmelsen av inhiberingen av 5-lipoksygenase. Det var forskjell med hensyn til inkubasjonstiden. Videre var det nødvendig med tilsetning av en inhibitor for tromboksansyntase (se Arch. Pharm. Med. Chem., 330, 307-312 (1997)).

10

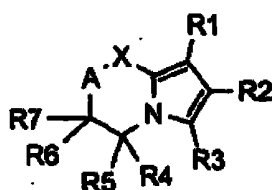
Testsystem for å bestemme inhibering av syklooksygenase-2

COX₂ (fra placenta hos sau) ble preinkubert ved 4 °C i 10 minutter med testsubstansen, deretter stimulert med arakidonsyre (5 µM) ved 25 °C i 10 minutter. Diklofenak (IC₅₀(COX₂) = 3,0 x 10⁻⁶ M) ble anvendt som referanse. Bestemmelsen ble utført med tre fortyninger (10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵ M). PGE₂-konsentrasjonene ble kvantifisert ved å benytte ELISA (se Mitchell, J.A. et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 90:11693-11697 (1993)).

15

Patentkrav

1. $[\alpha]$ -kondenserte pyrrolforbindelser,
5 karakterisert ved at de har formel 1



formel 1

10 hvor:

X er CR₈R₉, S, O, NR₁₂ eller C(O);

A er CR₁₀R₁₁ eller en binding mellom X og atomet som bærer radikalene R₆ og R₇;

det første av radikalene R₁, R₂, R₃ er:

15 4-substituert fenyl, hvor substituenten er valgt blant C₁₋₄-alkyltio, C₁₋₄-alkylsulfinyl, C₁₋₄-alkylsulfonyl, sulfamoyl, N-C₁₋₄-alkylsulfamoyl, N,N-di-C₁₋₄-alkylsulfamoyl, C₁₋₄-alkylsulfonamido og C₁₋₄-alkylsulfon-N-C₁₋₄-alkylamido;

det andre av radikalene R₁, R₂, R₃ er:

20 C₁₋₆-alkyl som eventuelt er mono-, di- eller trisubstituert, og med halogen også polysubstituert, med like eller forskjellige substituenten valgt blant halogen, C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₄-alkoksy, trifluormetoksy, hydroksyl eller trifluormetyl,

C₃₋₇-sykloalkyl som eventuelt er mono-, di- eller trisubstituert, og med halogen også polysubstituert, med like eller forskjellige substituenten valgt blant halogen, C₁₋₄-alkyl, halogen-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₄-alkoksy, halogen-C₁₋₄-alkoksy og
25 hydroksyl,

fenyl som eventuelt er mono-, di- eller trisubstituert, og med halogen også polysubstituert, med like eller forskjellige substituenten valgt blant halogen, C₁₋₄-alkyl, halogen-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, halogen-C₁₋₄-alkoksy, C₁₋₄-alkyltio, hydroksyl, nitro, C₁₋₄-alkylsulfinyl, C₁₋₄-alkylsulfonyl, sulfamoyl, N-C₁₋₄-alkylsulfamoyl, N,N-di-C₁₋₄-alkylsulfamoyl, C₁₋₄-alkylsulfonamido og C₁₋₄-alkylsulfon-N-C₁₋₄-alkylamido;
30

eller et aromatisk eller ikke-aromatisk mono- eller bisyklisk, eventuelt benzokondensert, heterosyklisk radikal som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer som uavhengig av hverandre er valgt blant N, O og S, og som eventuelt er mono-, di- eller trisubstituert, og med halogen også polysubstituert, med like eller forskjellige substituenten valgt blant halogen, C₁₋₄-alkyl, halogen-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, halogen-C₁₋₄-alkoksy, C₁₋₄-alkyltio, hydroksyl, nitro, C₁₋₄-alkylsulfinyl, C₁₋₄-alkylsulfonyl, sulfamoyl,
35

N-C₁₋₄-alkylsulfamoyl, N,N-di-C₁₋₄-alkylsulfamoyl, C₁₋₄-alkylsulfonamido og C₁₋₄-alkylsulfon-N-C₁₋₄-alkylamido;

det tredje av radikalene R1, R2, R3 er:

5 H, C₁₋₆-alkyl, halogen-C₁₋₄-alkyl, hydroksy-C₁₋₆-alkyl, -CHO, -COOH, -COCOOH, -COO-C₁₋₄-alkyl, -COO-C₁₋₄-alkfenyl, -COCOO-C₁₋₄-alkyl, halogen, cyan, C₁₋₄-alkylsulfonyl, sulfamoyl eller B-Y,

hvor B er C₁₋₈-alkylen eller C₂₋₈-alkenylen, som hver enkelt eventuelt kan være substituert med hydroksyl eller C₁₋₄-alkoksy,

10 Y er -COOH, -COO-C₁₋₄-alkyl, -SO₃-C₁₋₄-alkyl, -CHO eller hydroksyl; eller det andre og det tredje av radikalene R1, R2, R3 er sammen med C-atomene som de er bundet til, mettet eller umettet C₃-C₇-sykloalkyl;

R4-R11, som kan være like eller forskjellige, er hydrogen, C₁₋₆-alkyl, hydroksy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-alkoksy-C₁₋₆-alkyl, hydroksyl, COOH eller acyloksy, hvor naboradikaler også kan representere bindinger eller geminale radikaler, og sammen med 15 C-atomet som de er bundet til, kan de også representere karbonyl eller C₃-C₇-sykloalkyl;

R12 er hydrogen, C₁₋₆-alkyl eller fenyl; og optiske isomerer, fysiologisk tolererbare salter og fysiologisk hydrolyserbare estere derav.

20 2. Forbindelser ifølge krav 1, hvor X er CR₈R₉, A er en binding mellom X og atomet som bærer radikalene R6 og R7, og R4, R5, R6, R7, R8, R9, som kan være like eller forskjellige, er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl.

3. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2, hvor det andre av radikalene R1, R2, R3 25 er 4-substituert fenyl.

4. Forbindelser ifølge krav 3, hvor substituenten er fluor, metyl eller trifluormetyl.

30 5. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2, hvor det andre av radikalene R1, R2, R3 er C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-sykloalkylmetyl eller C₃₋₇-sykloalkyl.

6. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2, hvor det andre av radikalene R1, R2, R3 er polyfluorert C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-sykloalkylmetyl eller C₃₋₇-sykloalkyl.

35 7. Forbindelser ifølge kravene 1-6, hvor det tredje av radikalene R1, R2, R3 er hydrogen, C₁₋₆-alkyl, CF₃ eller halogen.

8. Forbindelser ifølge kravene 1-7, hvor det første og det andre av radikalene R1, R2, R3 er vicinalt i forhold til hverandre.
- 5 9. Forbindelser ifølge kravene 1-8, hvor R1 er det første av radikalene R1, R2, R3.
10. 10. Farmasøytisk preparat, karakterisert ved at det omfatter minst én forbindelse ifølge kravene 1-9, om hensiktsmessig sammen med farmasøytisk akseptable eksipienser.
- 10 11. 11. Anvendelse av minst én forbindelse ifølge kravene 1-9, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av lidelser av reumatisk type.

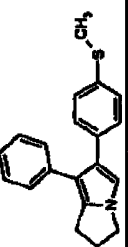
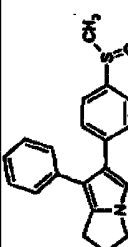
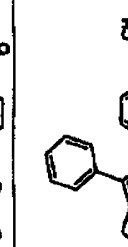
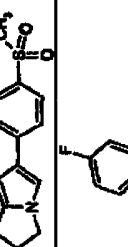
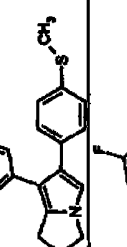
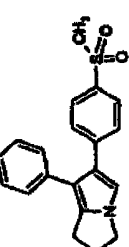
Ekst. nr.	Struktur	Smp. [°C]	IR 1/λ [cm ⁻¹]	¹ H-NMR (løsningsmiddel): δ [ppm]	¹³ C-NMR (løsningsmiddel): δ [ppm]
1		112	3050, 1695, 1595, 1521, 1484, 1335, 1179,	(CDCl ₃): 7,25-7,10 (m, 9 H, 2 arom.), 6,72 (s, 1 H, H-5), 3,98 (t, 2 H, CH ₂), 2,96 (t, 2 H, CH ₂), 2,50 (kvint., 2 H, CH ₂), 2,44 (s, 3 H, SCH ₃)	
2		208,8	2912, 1586, 1457, 1301, 1140, 1088, 959, 829, 774	(CDCl ₃): 7,93-7,64 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,53-7,40 (5 H, arom.), 4,88 (s, 1 H, H-3), 4,23 (t, 2 H, CH ₂), 3,16 (t, 2 H, CH ₂), 3,08 (s, 3 H, SOCH ₃), 2,65 (kvint., 2 H, CH ₂)	
3		164,9	3172, 1590, 1311, 1148, 951, 771	(CDCl ₃): 7,78-7,37 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,37-7,20 (m, 5 H, arom.), 6,86 (s, 1 H, H-3), 4,05 (t, 2 H, CH ₂), 3,05 (s, 3 H, SO ₂ CH ₃), 2,50 (kvint., 2 H, CH ₂)	
4		-dekomp.		(CDCl ₃): 7,27-6,89 (AA'BB'+m, 8 H, arom. + F-arom.), 6,74 (s, 1 H, H-5), 4,01 (t, 2 H, CH ₂), 2,93 (t, 2 H, CH ₂), 2,53 (kvint., 2 H, CH ₂), 2,46 (s, 3 H, SCH ₃)	
5		169,10	2924, 1592, 1528, 1502, 1404, 1307, 1215, 1152, 1090, 948, 841, 766	(CDCl ₃): 7,78-7,74/ 7,39-7,34 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,29-6,92 (m, 4 H, F-arom.), 6,85 (s, 1 H, CH), 4,055 (t, 2 H, CH ₂), 3,05 (s, 3 H, CH ₃), 2,94 (t, 2 H, CH ₂), 2,56 (kvint., 2 H, CH ₂)	
6		oljeaktig	3424, 2918, 1691, 1596, 1493, 1402, 1223, 1156, 1090, 837	(CDCl ₃): 7,25-7,10 (AA'BB'+m, 6 H, arom.), 7,00-6,85 (m, 2 H, F-arom.), 4,008 (t, 2 H, CH ₂), 2,960 (t, 2 H, CH ₂), 2,523 (kvint., 2 H, CH ₂), 2,461 (s, 3 H, SCH ₃)	

Fig. 1

7		2924, 1593, 1535, 1308, 1219, 1149, 954, 839, 776, 554, 537	(CHCl ₃ /DMSO): 7,78-7,74 (AA', 2 H, SO ₂ -CH ₃ , arom.-7), 7,34-6,9 (m, BB', 2 H, SO ₂ -CH ₃ , arom.-7, + m, 4 H, F-arom.), 6,73 (s, 1 H, pyrroliz.), 4,045 (t, 2 H, CH ₂ , J = 7,1), 3,087-2,95 (m, 5 H, CH ₂ , CH ₃), 2,60 (kvinn., 2 H, CH ₂)		
8		3440, 2975, 1591, 1533, 1500, 1302, 1215, 1152, 844, 772	(CDCl ₃): 7,72-7,68 (AA', 2 H, arom.), 7,25-7,00 (BB'+AA'BB', 6 H, arom.), 3,97 (t, 2 H, CH ₂), 3,05 (t, s, 5 H, CH ₂ + CH ₃), 2,65-2,5 (kvinn., 2 H, CH ₂), 2,02 (s, 3 H, CH ₃)	190-192	
9d		2918, 1524, 1504, 1215, 830, 805, 520	(CDCl ₃): 7,5-6,9 (8 H, m, arom.) 4,0 (2 H, t, J = 6,9 Hz) 2,88 (2 H, t, J = 7,3 Hz) 2,53-2,50 (2 H, m, CH ₂) 2,45 (3 H, s, CH ₃) 2,03 (3 H, s, CH ₃)		161,1 (d, C-F, J = 240 Hz), 137,5, 135,8, 132,6 (d, J = 3,2 Hz), 131,6 (d, J = 4 Hz), 129,8, 129,1, 126,3, 124,9, 114,9 (d, J = 21 Hz), 108,5, 46,3, 27,3, 23,3, 15,7, 10,2
10		3355, 3048, 1596, 1403, 1321, 1151	(d3-MEOD): 7,86-7,81 (AA', 2 H, SO ₂ NH ₂ -arom.), 7,66-7,62 (BB', 2 H, SO ₂ NH ₂ -arom.), 7,60-7,50 (m, 2 H), 7,16-7,07 (m, 2 H), 6,74 (s, 1 H, H-1), 4,16 (t, 2 H, J = 7,1 Hz, CH ₂), 3,18-3,10 (t, 2 H, J = 7,2 Hz, CH ₂), 2,62 (kvinn., 2 H, CH ₂ , J = 7,2 Hz)	206,9	163,4/158,6 (d), 139,7, 138,4, 136,7, 128,7/128,5 (d), 127,1, 127,0/126,2 (d), 124,2, 115,4, 115,0/114,2 (d), 108,0, 46,1, 27,3, 25,2
11			(CDCl ₃): 8,01-7,94/6,98-6,89 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,13 (s, 4 H), 4,17-4,08 (q, 4, t, 4 H, OCH ₂ CH ₃ + CH ₂), 3,98 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,21 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,54 (kvinn., J = 7,4 Hz, 2 H), 2,31 (s, CH ₃), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, OCH ₂ CH ₃)	oljeaktig	

Fig. 2

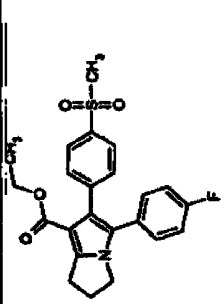
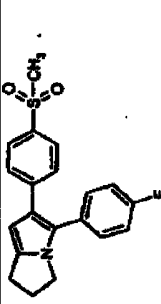
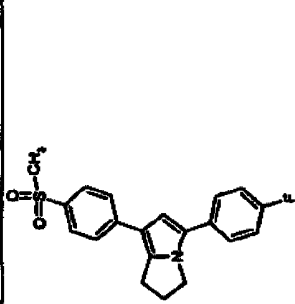
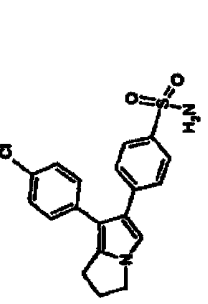
12		oijeahtig		(CDCl ₃): 7,80-7,76/7,43-7,38 (AABB', 4 H, arom.), 7,09-6,96 (m, 4 H, arom.), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₃), 3,99 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, CH ₂), 3,23 (t, J = 7,4 Hz, 2 H, CH ₂), 3,05 (s, SO ₂ CH ₃), 2,63-2,49 (kvinn., J = 7,2 Hz, 2 H, CH ₂), 1,26-1,19 (t, J = 7,0 Hz, OCH ₂ CH ₃)	164,6, 159,6, 143,0, 137,7, 136,4, 131,2, 128,8, 128,7, 128,0, 127,4, 125,1, 124,1, 116,1, 115,6, 100,2, 45,9, 44,6, 27,4, 24,5
13A		153,70	1591, 1525, 1509, 1301, 1223, 1148, 1091, 956, 843, 769, 547	(CDCl ₃): 7,75-7,71/7,39-7,35 (AABB', 4 H, SO ₂ CH ₃ -arom.), 7,28-7,21 (m, 2 H, F-arom.), 7,10-7,01 (m, 2 H, F-arom.), 6,12 (s, CH), 3,91 (t, J = 6,9 Hz, CH ₂), 3,04 (s, SO ₂ CH ₃), 2,96 (t, J = 7,3 Hz, CH ₂), 2,50 (kvinn., J = 7,2 Hz, CH ₂)	
13B		176,00-179,00	1594, 1525, 1488, 1302, 1223, 1146, 1092, 971, 959, 836, 791, 769	(CDCl ₃): 7,91-7,86/7,66-7,61 (AABB', 4 H, SO ₂ CH ₃ -arom.), 7,48-7,41 (m, 2 H, F-arom.), 7,16-7,05 (m, 2 H, F-arom.), 6,67 (s, CH), 4,15 (t, J = 7,1 Hz, CH ₂), 3,17 (t, J = 7,3 Hz, CH ₂), 3,07 (s, SO ₂ CH ₃), 2,65 (kvinn., J = 7,2 Hz, CH ₂)	164,1, 159,2, 142,0, 137,6, 135,7, 129,3, 129,0, 128,9, 127,9, 17,7, 127,6, 125,1, 116,0, 115,5, 114,5, 108,6, 46,6, 44,7, 27,4, 25,8
24		128-138 °C dekomp.	3432, 3178, 3055, 1596, 1547, 1489, 1445, 1426, 1384, 1288, 1185, 1091, 1042, 833, 731, 721, 637	(DMSO-d ₆): 7,24-7,17 (m, 5 H, arom.), 7,09-6,89 (AABB', 4 H, arom.), 4,87 (s, 2 H, SO ₂ NH ₂), 4,30 (t, 2 H, CH ₂), 2,965 (t, 2 H, CH ₂), 2,52 (kvinn., 2 H, CH ₂)	

Fig. 3

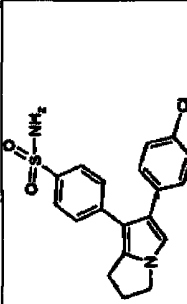
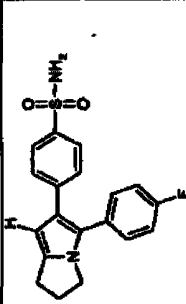
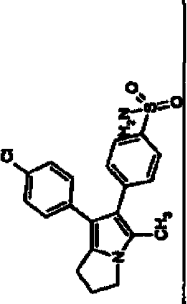
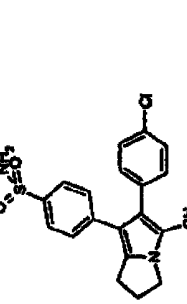
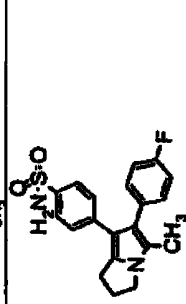
20			3427, 2957, 2897, 1596, 1525, 1486, 1393, 1219, 1186, 1128, 1011, 835, 635	(DMSO-d6): 7.7-7.66 (AA', 2 H, arom.), 7.20-7.10 (m, 7 H, arom.), 4.89 (s, 2 H, SONH ₂), 4.02 (t, 2 H, CH ₂), 2.935 (t, 2 H, CH ₂), 2.53 (kvim., 2 H, CH ₂),	
10		206,9	3355, 3048, 1596, 1403, 1321, 1151	(d3-MEOD): 7.86-7.81 (AA', 2 H), 7.66-7.61 (BB', 2 H), 7.62-7.50 (m, 2 H, F-aromat.), 7.20-7.05 (m, 2 H, F-arom.), 6.74 (s, 1 H), 4.156 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 3.141 (t, 2 H, J = 7.2 Hz), 2.62 (kvim., 2 H)	163,4, 158,6, 139,7, 138,4, 136,7, 128,7, 128,5, 127,1, 127,0, 126,2, 124,2, 115,4, 115,0, 114,2, 108,0, 46,1, 27,3, 25,2
21			3335, 3255, 1595, 1489, 1340, 1164, 835, 749, 547	(DMSO-d6): 7.83-7.79 (AA', 2 H, arom.), 7.28-6.95 (m, 6 H, BB' + Cl-arom.), 4.77 (s, 2 H, NH ₂), 3.955 (t, 2 H, CH ₂), 2.99 (t, 2 H, CH ₂), 2.56 (kvim., 2 H, CH ₂), 2.26 (s, 3 H, CH ₃)	
17		150	3336, 3260, 1596, 1433, 1426, 1315, 1160, 1118, 1093, 836, 727, 603, 548	(DMSO-d6): 7.72 (AA', 2 H, arom.), 7.27-7.04 (m, 6 H, BB' + Cl-arom.), 3.955 (t, 2 H, -CH ₂), 3.03 (t, 2 H, -CH ₂), 2.59 (kvim., 2 H, -CH ₂), 2.21 (s, 3 H, -CH ₃)	
15		120	3350, 3266, 1595, 1538, 1501, 1220, 1160, 836, 604, 549	(DMSO-d6): 7.71-7.67 (AA', 2 H, arom.), 7.25-6.94 (m, 6 H, BB'+F-arom.), 4.79 (s, 2 H, NH ₂), 3.95 (t, 2 H, CH ₂), 3.04 (t, 2 H, CH ₂), 2.57 (kvim., 2 H, CH ₂), 2.2 (s, 3 H, CH ₃)	

Fig. 4

26		211	3405, 3345, 3288, 2955, 1595, 1543, 1333, 1301, 1200, 1128, 904, 706, 612	7,73-7,69 (AA', 2 H, arom.), 7,49-7,26 (BB'+AA', 4 H, arom.), 7,17-7,13 (BB', 2 H, arom.), 4,77 (s, bred, 2 H, NH ₂), 3,97 (t, 2 H, CH ₂), 3,06 (t, 2 H, CH ₂), 2,58 (kvin., 2 H, CH ₂), 2,24 (s, 3 H, CH ₃)	
28		201	3405, 3345, 3288, 2955, 1595, 1534, 1333, 1301, 1128, 904, 706, 612	(CDCl ₃): 7,73-7,69 (AA', 2 H, arom.), 7,49-7,26 (BB'+AA', 4 H, arom.), 7,17-7,13 (BB', 2 H, arom.), 4,77 (s, bred, 2 H, NH ₂), 3,97 (t, 2 H, CH ₂), 3,05 (t, 2 H, CH ₂), 2,58 (kvin., 2 H, CH ₂), 2,24 (s, 3 H, CH ₃)	
29A		152-154	3364, 3264, 1594, 1324, 1162, 604	(CDCl ₃): 7,69-7,65 (AA', 2 H, arom.), 7,18-7,13 (BB', 2 H, arom.), 7,12-7,00 (AA'BB', 4 H, arom.), 3,96 (t, 2 H, CH ₂), 3,04 (t, 2 H, CH ₂), 2,59 (kvin., 2 H, CH ₂), 2,35 (s, 3 H, CH ₃), 2,21 (s, 3 H, CH ₃)	
29B		218-219	3381, 3261, 2924, 1594, 1543, 1326, 1161, 904, 835, 605	(DMSO-d ₆): 7,721 (d, 1 H, H _A = 1,4 Hz, H-2), 7,70-7,55 (AA', 2 H, arom.-1), 7,378 (br, 2 H, SO ₂ NH ₂), 7,252 (d, 1 H, J ₃ = 8,0 Hz, H-5), 7,213 (br, 2 H, SO ₂ NH ₂), 7,20-7,04 (BB', 2 H, arom.-1), 7,026 (dd, 1 H, J ₃ = 7,7 Hz, J ₄ = 1,5 Hz, H-6), 3,956 (t, 2 H, J = 7,0 Hz, CH ₂), 2,985 (t, 2 H, J = 7,0 Hz, CH ₂), 2,575 (s, 3 H, CH ₃ -4'), 2,500 (kvin., 2 H, CH ₂ , J = 7,0 Hz), 3,156 (s, 3 H, CH ₃ -3)	

Fig. 5

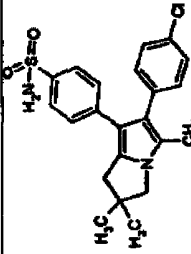
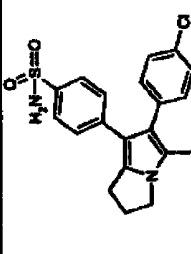
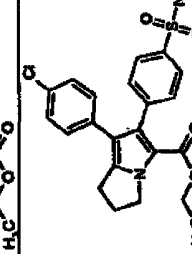
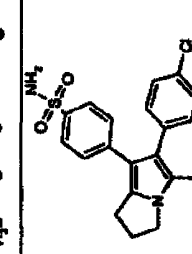
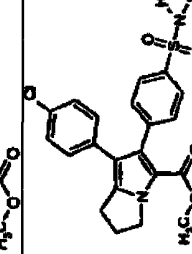
25		257-259	3421, 3270, 2957, 1549, 1536, 1488, 1430, 1321, 1162, 1092, 827, 610, 550	7,65-7,60 (AA', 2 H, arom.), 7,27-7,22 (BB', 2 H, arom.), 7,11-7,04 (AA'BB', 4 H, Cl-arom.), 3,70 (s, 2 H, CH ₂), 2,84 (s, 2 H, CH ₂), 2,17 (s, 3 H, CH ₃), 1,31 (s, 6 H, CH ₃)	
18		dekomp. fra 320	3248, 2980, 1589, 1518, 1375, 1311, 1163	(d3-MeOD): 7,63-7,59 (AA', 2 H, arom.), 7,27-7,11 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,08-7,04 (2 H, arom.), 4,87 (s, SO ₂ NH ₂ -bytting, 4,37 (t, 2 H, CH ₂), 4,08 (q, 2 H, OCH ₂ CH ₃), 3,03 (t, 2 H, CH ₂), 2,649 (kvinn., 2 H, CH ₂), 1,12-1,05 t, 3 H, OCH ₂ CH ₃)	
22		dekomp. fra 110	3265, 2981, 1688, 1542, 1464, 1419, 1382, 1312, 1227, 1163, 1098	(CDCl ₃): 7,73-7,68 (AA', 2 H, arom.), 7,27-7,23 (BB', 2 H, arom.), 7,04-7,00 (AA', 2 H, arom.), 6,81-6,77 (BB', 2 H, arom.), 4,30 (t, 2 H, CH ₂), 4,02 (q, 2 H, OCH ₂ CH ₃), 2,91 (t, 4 H, CH ₂ + SO ₂ NH ₂), 2,49 (kvinn., 2 H, CH ₂), 0,99 (t, 3 H, OCH ₂ CH ₃)	
19		-	3448, 3177, 1693, 1463, 1452, 1440, 1397, 1313, 1221, 1186, 1134, 1095, 1036, 1008	(d3-MeOD): 7,63-7,59 (AA', 2 H, arom.), 7,26-7,10 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,06-7,02 (BB', 2 H, arom.), 4,87 (s, SO ₂ NH ₂ -bytting), 4,37 (t, 2 H, CH ₂), 3,62 (s, 3 H, COOCH ₃), 3,02 (t, 2 H, CH ₂), 2,63-2,56 (kvinn., 2 H, CH ₂)	
23		dekomp. fra 140	3022, 2951, 2886, 1708, 1596, 1545, 1488, 1459, 1399, 1220, 1121, 1098, 833	(CDCl ₃): 7,29-7,17 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,14-7,10 (AA', 2 H, Cl-arom.), 6,94-6,89 (BB', 2 H, Cl-arom.), 4,39 (t, 2 H, CH ₂), 3,63 (s, 3 H, COOCH ₃), 3,00 (t, 2 H, CH ₂), 2,555 (t, 2 H, CH ₂)	

Fig. 6

16		167 °C dekomp.	3376, 3269, 1597, 1529, 1396, 1329, 1224, 1163, 1087, 839	(CDCl ₃): 7,75-7,71/7,33-7,00 (m, 8 H, arom.), 5,30 (s, 2 H, NH ₂), 4,04 (t, 2 H, J = 7,1 Hz, CH ₂), 3,05 (t, 2 H, J = 7,3 Hz, CH ₂), 2,58 (kvinn., 2 H, CH ₂)	163,8, 158,9, 139,7, 138,9, 134,5, 131,4, 131,3, 129,7, 129,6, 127,9, 126,0, 120,9, 115,3, 114,8, 113,4, 45,5, 39,4, 26,4, 25,4
27		94-97	3405, 3205, 1615, 1596, 1324, 1163, 1122, 1107, 1064, 849, 595, 550	(d ₃ -MeOD): 7,77-7,73 (AA', 2 H, arom.), 7,57-7,53 (BB', 2 H, arom.), 7,35-7,31 (AA', 2 H, arom.), 7,18-7,14 (BB', 2 H, arom.), 4,88 (s, br, 2 H, bytving NH ₂), 4,058 (t, 2 H, CH ₂), 3,045 (t, 2 H, CH ₂), 2,595 (kvinn., 2 H, CH ₂)	
34		153,5	3388, 3282, 1594, 1536, 1296, 1198, 1149, 1091, 1079, 796, 598	(CDCl ₃): 7,95-7,44 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,04 (s, 1 H, CH), 4,03 (t, 2 H, CH ₂), 2,96 (t, 2 H, CH ₂), 2,57 (kvinn., 2 H, CH ₂)	142,9, 134,5, 131,8, 128,7, 128,3, 126,1, 125,6, 123,5, 115,3, 46,7, 27,3, 24,1
30		198-207 dekomp.	3348, 3256, 1596, 1528, 1430, 1327, 1302, 1151, 1055, 1095, 836, 543, 412	(CDCl ₃): 7,72-7,49 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,20 (NH ₂), 6,23 (s, 1 H, CH), 3,88-3,81 (t, 2 H, CH ₂), 3,03 (t, 2 H, CH ₂), 2,49 (kvinn., 2 H, CH ₂), 2,17 (s, 3 H, CH ₃)	134,0, 127,1, 126,5, 126,1, 125,0, 124,2, 113,0, 107,1, 44,0, 27,3, 25,8, 11,6

Fig. 7

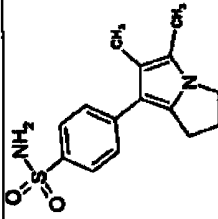
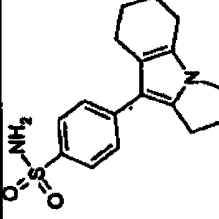
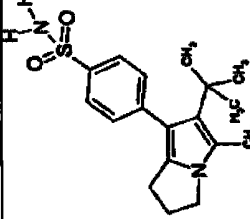
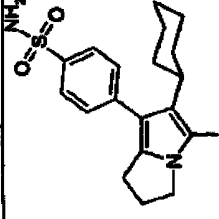
31		185-190 dekomp.	3353, 3259, 1724, 1591, 1524, 1428, 1323, 1158, 1091, 891, 836	CDCl ₃ /DMSO-d ₆ : 7,85-7,44 (AA'BB', 4 H, arom.), 4,09 (NH ₂), 3,89 (t, 2 H, CH ₂), 2,98 (t, 2 H, CH ₂), 2,51 (kvint., 2 H, CH ₂), 2,18 (s, 3 H, CH ₃), 2,14 (s, 3 H, CH ₃)	
32		230-240 dekomp.	3393, 3275, 2921, 2834, 2362, 1732, 1598, 1532, 1429, 1327, 1300, 1154, 1099, 1071, 906, 839	CDCl ₃ : 7,73-7,45 (AA'BB', 4 H, arom.), 7,21 (NH ₂), 3,80 (t, 2 H, CH ₂), 2,95 (t, 2 H, CH ₂), 2,60 (kvint., 2 H, CH ₂), 2,5-2,4 (m, 4 H, 2 CH ₂), 1,8-1,6 (m, 4 H, 2 CH ₂)	
33		161	cm-1: 3320, 3238, 2952, 1594, 1331, 1158, 1090, 834, 549	ppm: 7,86-7,82 (AA', 2 H, arom.), 7,44-7,40 (BB', 2 H, arom.), 4,93 (2 H, NH ₂), 3,88 (t, 2 H, CH ₂), 2,61 (t, 2 H, CH ₂), 2,41 (kvint., 2 H, CH ₂), 2,42 (s, 3 H, CH ₃), 1,20 (s, 9 H, CH ₃)	
14		256,2	3343, 3232, 2926, 2849, 1595, 1334, 1161, 1094, 735, 548	(CDCl ₃): 7,91-7,86/7,39-7,35 (AA'BB', 4 H, arom.), 4,78 (s, NH ₂), 3,875 (t, CH ₂ , J = 7,0 Hz), 2,89 (t, CH ₂ , J = 7,3 Hz), 2,56-2,46 (m, CH ₂), 2,30 (s, CH ₃), 1,81-1,59/1,27-1,21 (m, 10 H, sykloheks.)	(CDCl ₃): 143,0, 137,4, 132,5, 129,2, 126,4, 119,8, 113,4, 44,6, 36,1, 33,3, 27,3, 26,7, 26,2, 24,6, 11,9

Fig. 8

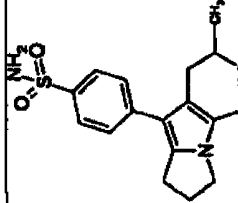
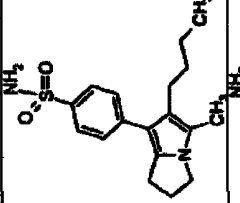
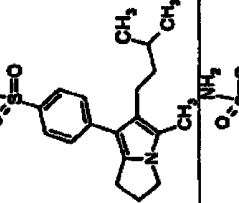
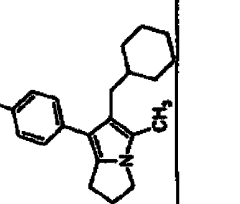
35		197,10	3337, 3235, 2948, 1595, 1332, 1161, 1093, 546	(d6-DMSO): 7,74-7,42 (m, 4 H, arom.), 7,24 (NH ₂), 3,82 (t, 2 H, CH ₂), 2,87 (t, 2 H, CH ₂), 2,41-2,37 (d + m, 4 H, 2 x CH ₂), 2,09 (s, 3 H, CH ₃), 0,735 (d, 6 H, CH- (CH ₃) ₂)	(d6-DMSO): 141,7, 139,3, 133,1, 126,8, 125,8, 120,7, 119,1, 112,4, 44,2, 40,2, 34,3, 29,6, 26,5, 24,7, 22,4, 10,1
38		165,70	3326, 3233, 2926, 2855, 1596, 1427, 1331, 1301, 1159, 1094, 546	(d6-DMSO): 7,76-7,72/7,45-7,41 (AA'BB'-system, 4 H), 7,24 (NH ₂), 3,835 (t, 2 H, CH ₂), 2,87 (t, 2 H, CH ₂), 2,44- 2,41 (2 x CH ₂ , 4 H), 2,11 (s, 3 H, CH ₃), 1,29-1,23 (m, 4 H, 2 x CH ₂), 0,825 (t, 3 H, CH ₃)	(d6-DMSO): 141,4, 139,3, 132,8, 126,7, 125,8, 120,1, 120,0, 112,1, 44,1, 33,1, 26,5, 24,7, 24,6, 22,0, 13,7, 9,7
37				(CDCl ₃): 7,76-7,72/7,44-7,40 (AA'BB'-system, 4 H), 7,24 (NH ₂), 3,83 (t, 2 H, CH ₂ , J = 6,9), 2,88 (t, 2 H, CH ₂ , J = 7,1), 2,48-2,37 (m, 4 H, 2 x CH ₂), 2,11 (s, 3 H, CH ₃), 1,6- 1,4 (m, 1 H, CH), 1,23 -1,17 (m, 2 H, CH ₂), 0,845 (d, 6 H, CH(CH ₃) ₂)	(CDCl ₃): 141,3, 139,3, 132,8, 126,7, 125,8, 120,1, 119,9, 112,1, 44,1, 30,7, 27,5, 26,5, 24,7, 22,7, 22,3, 9,6
36		215 °C dekomp.	3329, 3236, 2923, 2849, 1594, 1332, 1299, 1162	(CDCl ₃): 7,88-7,84/7,49-7,45 (AA'BB'-system, 4 H), 4,8- 4,6 (2 H, NH ₂), 3,88 (t, 2 H, CH ₂ , J = 7,0), 2,955 (t, 2 H, CH ₂ , J = 7,2), 2,54-2,42 (q + d, 4 H, 2 x CH ₂), 2,17 (s, 3 H, CH ₃), 1,8-0,7 (sykloheksyl, 11 H)	

Fig. 9

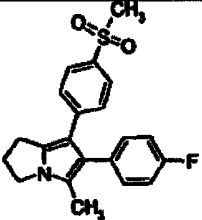
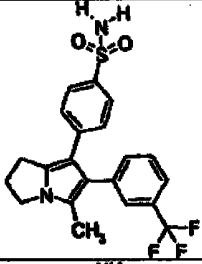
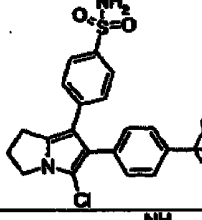
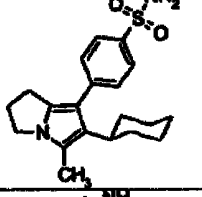
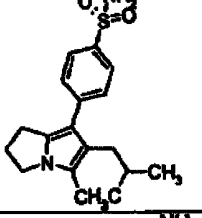
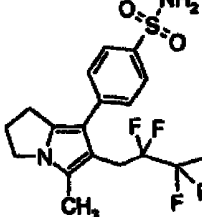
Eks.	Struktur	IC50 (COX-1)	IC50 (COX-2)	IC50 (5-LO)	Selek- tivitet Cox1/Cox2	Rotte- poteødem: inhibe- ring [%], 3 mg p.o.
8		6,4	0,22	0,38	29	
28		8,5	0,24	2,6	35	10
27		2,9	< 0,015	2,35	193	20
14		8,5	0,018	1,2	472	20
35		--	0,03	3,0		22
41		--	0,29	7,6	> 300	n.d.

Fig. 10

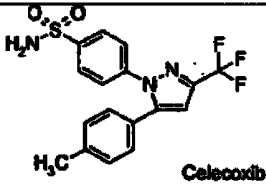
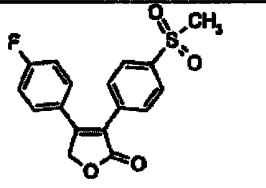
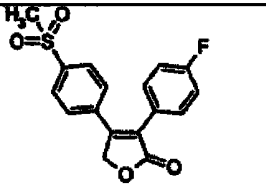
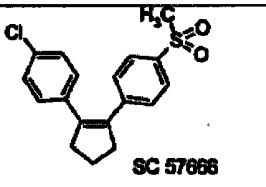
Referanse A	 <p style="text-align: center;">Celecoxib</p>	3,1	0,13		24
Ref. B		--	--	0,2	
Ref. C			0,26	1,2	
Ref. D	 <p style="text-align: center;">SC 57666</p>	0,37			

Fig. 11